2015

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté de médecine de Tizi-Ouzou

Thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales

Discipline : Gynécologie-Obstétrique

TAMOXIFÈNE ET ENDOMÈTRE CHEZ LA FEMME NON MÉNOPAUSÉE

Présentée par : Dr. Salem Abrous

Maître assistant hospitalo-universitaire

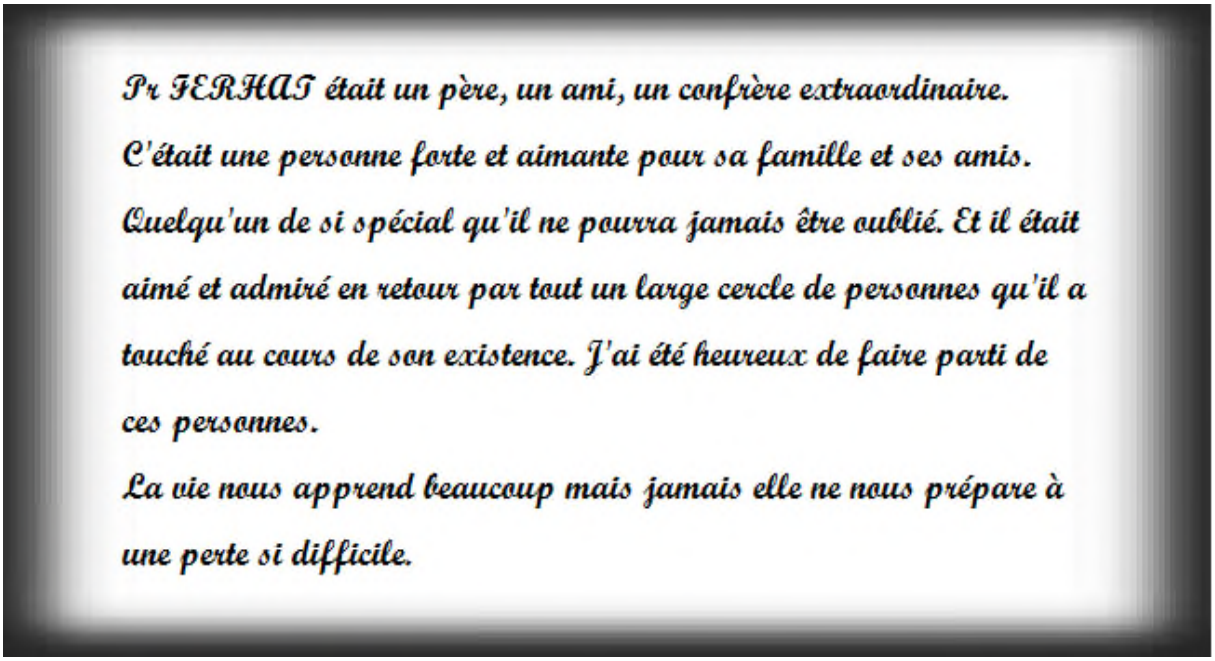
Devant le jury composé de :

Pr. Kamel Bouzid	**Directeur de thèse**
Pr. Mohamed Adjali	**Président de jury**
Pr. Hassane Mahfouf	**Membre de jury**
Pr. Mokrane Medjtoh	**Membre de jury**

Soutenue publiquement le :
07/10/2015

Pensée

Au Pr. Rabah Ferhat



DÉDICACE

A mes parents,

A ma famille,

A ma belle famille,

A ma chère épouse, et mes deux bambins chéris Axel et Mathias,

A tous mes amis, et à ceux qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui,

A mon maître, feu Pr S.Hamdi pour m'avoir accueilli dans son service, initié et grandement contribué à ma formation en gynécologie-Obstétrique.

A mon frère et ami, feu Pr R.Ferhat pour sa générosité, sa gentillesse, ses nombreux conseils et encouragements à mon égard.

« Si c'est la raison qui fait l'homme, c'est le sentiment qui le conduit »

JJ. Rousseau

REMÉRCIEMENT

Ce travail a été réalisé sous la direction bienveillante du Pr K.Bouzid. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour avoir bien voulu m'encadrer pour ce projet de thèse, et de m'avoir fait confiance tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement le Pr M.Adjali pour le plaisir et l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider mon jury de thèse.

Mes remerciements s'adressent aussi à Messieurs les professeur M.Medjtoh, H.Mahfouf et feu R.Ferhat pour le temps consacré à lire et à juger ce travail ainsi que pour avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Je remercie, également, pour leur disponibilité et leur collaboration, l'équipe du Pr Benseray, du service d'anatomie pathologique, et en particulier Dr Hennab.

Un grand merci pour le Pr A.Tibiche pour son amitié, ses nombreux conseils et son accompagnement dans le domaine de la méthodologie et de la biostatistique.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des médecins résidents, des secrétaires médicales, et le personnel paramédical du service de gynécologie du CHU Tizi-Ouzou.

Ce travail a pu être réalisé dans la bonne humeur grâce à tous mes collègues et amis du bloc opératoire ; messieurs Hamitouche Hamid, Khedim Rabah, et Rakem Youcef.

TABLE DES MATIÈRES

Glossaire **15**
Première partie : DONNÉES THÉORIQUES **19**
Chapitre I : L'Endomètre **20**
Introduction **20**
I- L'endomètre clinique **21**
II- L'endomètre histologique **21**
II-1- Constituants de l'endomètre **21**
II-1-1- Généralités **21**
II-1-2- La cellularité **21**
II-1-3- Vascularisation **22**
II-2- Le cycle endométrial normal **23**
II-2-1- Différentes phases du cycle **24**
II-2-2- Conséquences physiologiques **27**
II-2-3- Endomètre et Ménopause **28**
II-3- Les principales lésions histologiques **30**
II-3-1- Les lésions endométriales **31**
II-3-2- L'adénomyose utérine **34**
II-3-3- Les lésions myométriales associées a l'hémorragie : Les leiomyomes **35**
Chapitre II : Le Tamoxifène **37**
I- De sa synthèse initiale a ses indications dans le traitement du cancer du sein **37**
I-1- Structure chimique **37**
I-2- Historique **38**
I-3- Mode d'action **38**
I-3-1- Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone **38**
I-3-2- Mode d'action du tamoxifene **40**
I-3-3- Hypothèses étiopathogéniques de la cancérogénèse du Tamoxifène sur l'endomètre ..**47**
I-4- Pharmacocinétique-Pharmacologie **48**
I-4-1- Pharmacocinétique **48**
I-4-2- Pharmacologie **53**
I-5- Indications du Tamoxifène dans la pathologie mammaire **54**
I-5-1-_Hormonothérapie adjuvante **54**
I-5-2- Hormonothérapie palliative **56**

I-5-3- Hormonothérapie exclusive 56
I-5-4- Hormonothérapie préventive 57
I-5-5- Endocrinothérapie 58
I-6- Posologie et durée optimale du traitement 59
I-6-1- Posologie 59
I-6-2- Durée 59
II- Effets secondaires du tamoxifène 60
II-1- Inconvénients 60
II-2- Effets indésirables 61
II-2-1- Effets thromboemboliques 61
II-2-2- Effets oculaires 62
II-2-3- Effets hématologiques 62
II-2-4- Anomalies hépatiques 62
II-2-5- Effet endocrinien 63
II-2-6- Effet sur le tube digestif 64
II-3- Effets bénéfiques du Tamoxifène 65
II-3-1- Effets bénéfiques sur le lipidogramme 65
II-3-2- Effets bénéfiques cardio-vasculaires 66
II-3-3- Effets bénéfiques osseux 67
III- Problématique : les enjeux du tamoxifene 67
III-1- Premiers essais démontrant son efficacité 67
III-1-1- Dans le traitement du cancer du sein métastatique 67
III-1-2- En thérapeutique adjuvante 68
III-2- Meta-analyse de 1992 70
III-3- Efficacité dans les tumeurs aux récepteurs œstrogèniques négatifs 73
III-4- Meta-analyse de 1998 73
III-5- Essais testant la durée de tamoxifene à administrer 75
IV- Efficacité du tamoxifene 78
IV-1- Efficacité au sein d'une population non sélectionnée 78
IV-2- Efficacité du tamoxifène selon l'âge 79
IV-3- Efficacité du tamoxifène selon la localisation des métastases 79
IV-4- Valeur prédictive des récepteurs hormonaux dans l'efficacité du tamoxifène 80
IV-4-1- Les récepteurs oestrogéniques 80
IV-4-2- Les récepteurs à la progestérone 80

V- Tamoxifène et tractus génital féminin 81
V-1- Chez la femme non ménopausée 81
V-1-1- sur l'ovaire..... 81
V-1-2- sur le cycle menstruel 82
V-1-3- au niveau utérin 82
V-1-4- au niveau cervico-vaginal..... 82
V-2- Chez la femme ménopausée 82
V-2-1- Au niveau cervico-vaginal 82
V-2-2- Tamoxifène et Fibrome utérin 83
V-2-3- Tamoxifène et Endométriose 84
V-2-4- Tamoxifène et kystes de l'ovaire 85
V-3- Effet sur l'endomètre 85
V-3-1- Atrophie glandulo-kystique de l'endomètre 86
V-3-2- Les polypes glandulo-kystiques bénins 86
V-3-3- Les hyperplasies glandulo-kystique simple et adénomateuse typique ou atypique 87
V-3-4- Tamoxifène et cancer de l'endomètre 89
Chapitre III : Modalités de la surveillance gynécologique des patientes sous Tamoxifène 93
I- Surveillance clinique 93
II- Surveillance échographique 93
III- Doppler utérin 101
IV- Hysterosonographie 103
V- Hysteroscopie 115
VI- Hystérosalpingographie 128
VII- Imagerie par résonance magnétique (IRM) 130
VIII- Tomodensitométrie (TDM) 130
IX- Examen cytohistologique 131

Deuxième Partie : DONNÉES PRATIQUES 136
I- Problématique 137
II- Objectif de l'étude 143
II-1- But de l'étude 143
II-2- Objectif principal 143
II-3- Objectifs secondaires 143

III- Protocole d'étude 144
III-1- Matériel et méthode 144
III-1-1- Nombre de sujets nécessaire a l'étude 144
III-1-2- Critères d'inclusion 144
III-1-3- Critères d'exclusion 144
III-2- Méthodes appliquées 144
III-3- Bilan initial pré thérapeutique 144
III-3-1- Investigation clinique 145
III-3-2- Investigation para clinique 146
III-4- Suivi des patientes pendant le traitement 154
III-5- Analyse des résultats 155
III-5-1- Valeurs intrinsèques et apports prédictifs 155
IV- Description de la population 158
IV-1- Caractéristiques physiques 158
IV-1-1- Répartition par âge au diagnostic de la population étudiée 158
IV-1-2- Répartition Selon le poids de la population étudiée 158
IV-1-3- Répartition selon la gestité de la population étudiée 159
IV-1-4- Répartition selon la parité de la population étudiée 159
IV-1-5- Répartition selon l'origine géographique (wilaya de résidence) de la population étudiée 160
IV-1-6- Répartition selon les antécédents familiaux médico-chirurgicaux de la population étudiée 160
IV-1-7- Répartition selon Les antécédents familiaux de cancer de la population étudiée 161
IV-1-8- Répartition selon Les antécédents familiaux mammaires de la population étudiée 161
IV-1-9- Répartition selon Les antécédents familiaux de cancer du sein de la population étudiée 162
IV-1-10- Répartition selon Les antécédents personnels médicaux de la population étudiée 162
IV-1-11- Répartition selon les antécédents personnels de cancer de la population étudiée 163
IV-1-12- Répartition selon les antécédents personnels mammaires de la population étudiée 163

IV-1-13- Répartition selon les antécédents personnels gynécologiques de la population étudiée 164
IV-1-14- Répartition selon Les antécédents personnels d'infertilité de la population étudiée 164
IV-1-15- Répartition selon Les antécédents personnels de pathologie utérine de la population étudiée 165
IV-1-16- Répartition selon Les antécédents personnels gynécologiques chirurgicaux de la population étudiée 166
IV-1-17- Répartition selon Les antécédents personnels de traitement hormonal de la population étudiée 166
IV-1-18- Répartition selon les antécédents gynéco-obstétricaux de la population étudiée 166
IV-1-19- Méthodes contraceptives locales 171
IV-2- Cancer du sein 173
IV-2-1- Motif de consultation 173
IV-2-2- Circonstances de découverte 174
IV-2-3- Délai de diagnostic 1 +2 174
IV-3-3- Classification TNM 176
IV-3-4- Mammographie 178
IV-3-5- Echographie 178
IV-3-6- Bilan d'extension 179
IV-3-7- Séquence thérapeutique 179
IV-4- Chirurgie 180
IV-4-1- Type de chirurgie mammaire de 1ère intention 180
IV-4-2- Chirurgie mammaire de 2ème intention (mastectomie de rattrapage) 180
IV-4-3- Chirurgie mammaire Récapitulatif 181
IV-4-4- Synthèse chirurgie mammaire et creux axillaire 181
IV-5- Chimiothérapie 182
IV-5-1- Type de chimiothérapie 182
IV-5-2- Protocole chimiothérapie adjuvante 182
IV-5-3- Résultats chimiothérapie adjuvante 182
IV-5-4- Chimiothérapie néo- adjuvante 183
IV-6- Thérapie ciblée 184
IV-7- Toxicité de la chimiothérapie 184

IV-7-1- Toxicité hématologique 184
IV-7-2- Toxicité extra hématologiques 185
IV-7-3- Traitements supportifs 186
IV-8- Les effets secondaires du tamoxifène 186
IV-8-1- Effet secondaires gynécologiques 186
IV-8-2- Effets secondaires climatériques 186
IV-8-3- Effets vasculaires 187
IV-8-4- Troubles visuels 188
IV-8-5- Signes digestifs 188
IV-8-6- Signes cutanés 189
IV-8-7- Réactions allergiques 189
IV-8-8- Effets secondaires neurologiques 190
IV-8-9- Signes ostéo-articulaires 190
IV-8-10- Signes généraux 190
IV-8-11- Effets secondaires Hématologiques 191
IV-8-12- Anomalies hépatiques 192
IV-8-13- Modifications biologiques métaboliques 192
IV-8-14- Perturbation des paramètres biologiques 194
IV-8-14-1- Perturbation du bilan hépatique 194
IV-8-14-2- Perturbation du bilan lipidique 197
IV-8-14-3- Perturbation du bilan hormonal chez la femme non réglée 201
IV-8-14-4- Perturbation du bilan hormonal chez la femme réglée 204
IV-9- Effets secondaires du Zoladex 213
IV-9-1- Gynécologiques 213
IV-9-2- Signes climatériques 213
IV-9-3- Signes neurologiques 214
IV-9-4- Signes ostéo-articulaires 214
IV-9-5- Signes cutanés 215
IV-9-6- Variations tensionnelles 215
IV-9-7- Signes digestifs 216
IV-9-8- Troubles visuels 216
IV-10-Présence de facteurs de risque (en pré-thérapeutique) 216
IV-10-1- Facteur de risque osseux 217
IV-11- Aménorrhée post chimio 218

IV-11-1- Type d'aménorrhée 218
IV-11-2- Délai d'installation de l'aménorrhée chimio induite
(en C: cure chimiothérapie) 218
IV-11-3- Mode d'installation 219
IV-11-4- Reprise des règles après AMPCH (aménorrhée post chimio) 219
IV-11-5- Profil du cycle après AMPCH 219
IV-11-6- Durée des règles 220
IV-11-7- Délai entre aménorrhée AMPCH et reprise des règles (en mois) 220
IV-11-8- Durée des règles AMPCH 220
IV-11-9- Abondance règles AMPCH 220
IV-11-10- Délai reprise du cycle et aménorrhée AMPCH (en mois) 220
IV-11-11- Mode d'installation 221
IV-12- Evolution 221
IV-12-1- Type d'évolution 222
IV-12-2- Rechute métastatique 222
IV-12-3- Délai de rechute 222
IV-12-4- Traitement complémentaire 222
IV-13- Anapath 223
IV-13-1- Diagnostic posé 223
IV-13-2- Nombre de fragments de microbiopsie prélevés 223
IV-13-3- Taille des fragments de microbiopsie prélevés 223
IV-13-4- Type histologique anapath 223
IV-13-5- Grade SBR 224
IV-13-6- Sur pièce opératoire 224
V- Résultats 226
V-1- Bilan lésionnel global 226
V-1-1- Analyse descriptive des résultats du référentiel
(examen d'anatomopathologie et hysteroscopie) 226
V-1-1-1- N=150. Bilan préthérapeutique C1 230
V-1-1-2- N=600. Bilan lésionnel concernant uniquement la période
d'exposition au Tamoxifène 231
V-1-2- Analyse descriptive des résultats du référentiel chez
les femmes en aménorrhée 233
V-1-2-1- Analyse descriptive du bilan lésionnel global 233

V-1-2-2- Analyse descriptive du bilan lésionnel, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath) chez les femmes en aménorrhée, stratifié selon l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie, au seuil de 5 mm **236**
V-1-3- Analyse descriptive des résultats du référentiel chez les femmes réglées **241**
V-1-3-1- Analyse descriptive du bilan lésionnel global **241**
V-1-3-2- Synthèse du tableau de contingence entre le moment de l'examen et les résultats anapath sous forme de séries appariées **245**
V-2- Etude cas témoins **248**
V-2-1- Etude cas témoins pour la détermination des facteurs de risque du polype de l'endomètre **248**
V-2-1-1- Approche univariée **248**
V-2-1-2- Approche multivariée (aménorrhée et polype de l'endomètre) **250**
V-2-1-3- Synthèse **257**
V-2-1-4- Analyse multivariée (pas à pas descendant) **260**
V-2-2- Etude cas témoins pour la détermination des facteurs de risque des lésions endométriales (polype et hyperplasie de l'endomètre) **262**
V-2-2-1- Approche univariée **262**
V-2-2-2- Approche multivariée (aménorrhée et polype de l'endomètre) **264**
V-2-2-3- Synthèse **274**
V-2-2-4- Analyse multivariée par la méthode pas a pas descendant **275**
VI- Analyse de la performance des différents examens de surveillance **276**
VI-1- Femme en aménorrhée **276**
VI-1-1- Echographie **276**
VI-1-1-1- Etude descriptive du bilan lésionnel observé à l'échographie **276**
VI-1-1-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre **281**
VI-1-1-3- Analyse de la performance de l'échographie **288**
VI-1-2- Hysterosonographie (HSG) **388**
VI-1-2-1- Etude descriptive du bilan lésionnel observé à l'échographie **388**
VI-1-2-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre à l'HSG **300**
VI-1-2-3- Performance de l'HSG dans le diagnostic des différentes lésions observées par rapport au référentiel **310**
VI-1-2-4- Performance HSG pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre fin(épaisseur de l'endomètre≤5mm) **315**

VI-1-2-5- Performance HSG pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais (épaisseur de l'endomètre>5mm) …….. **322**
VI-1-3- Hysteroscopie (HSC) ……..……. **327**
VI-1-3-1- Etude descriptive du bilan lésionnel global observé à l'HSC au cours des différentes consultations ……..……...…. **327**
VI-1-3-2- Résultats de l' HSC stratifiés selon de l'épaisseur de l'endomètre au seuil de 5 mm à l'échographie ……..…..……. **327**
VI-1-3-3- Performance de l'HSC dans le diagnostic des différentes lésions observées par rapport au référentiel …… **329**
VI-1-3-4- Performance de l'HSC pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre fin (épaisseur de l'endomètre ≤5mm) …….. **334**
VI-1-3-5- Performance de l'HSC pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais (épaisseur de l'endomètre > 5 mm) ……..…….…. **341**
VI-1-4- La biopsie a la curette de novack ou test a la curette (TAC) ……..…. **346**
VI-1-4-1- Tableau de contingence résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats du référentiel, parmi les endomètres sans les lésions focales. N=500 ……...…. **347**
VI-1-4-2- Tableau de contingence du diagnostic histologique obtenu par la curette de Novack par rapport au référentiel stratifié selon la qualité du prélèvement (absence de matériel/ satisfaisant). N=500 (sans les lésions focales) ……..…...…… **348**
VI-1-4- 3- Tableau de contingence qualité du prélèvement (obtenu par la curette de Novack) par rapport au référentiel, stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe. N=500 (sans lésions focales) ……...…. **349**
VI-1-4-4- Tableau de contingence résultats du test à la curette de Novack par rapport au référentiel (sans lésions focales N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe ……...….. **351**
VI-1-4-5- Tableaux de contingence des différents examens par rapport au test à la curette et au référentiel ……...….. **353**
VI-2- Femmes réglées ……...…… **373**
VI-2-1- Echographie ……. **373**

VI-2-1-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'échographie chez la femme réglée ……..…. **373**
VI-2-1-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre ……..…… **374**
VI-2-1-3- Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre dans le diagnostic des lésions endométriales, aux deux phases du cycle menstruel ……...…….. **378**
VI-2-1-4- Performance de l'échographie. N=68 ……..……. **387**
VI-2-2- L'hysterosonographie (HSG) ……..…..… **395**
VI-2-2-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'hystérosonographie (HSG) chez la femme réglée ……...……. **395**
VI-2-2-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre à l'HSG …… **396**
VI-2-2-3- Evaluation de la performance de l' HSG dans le diagnostic des lésions endométriales, chez les femmes réglées ……...… **402**
VI-2-3- Hysteroscopie (HSC) ……..…..… **407**
VI-2-3-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'hystéroscopie (HSC) chez la femme réglée …… **407**
VI-2-3-2- Evaluation de la performance de l' HSC dans le diagnostic des lésions endométriales, chez les femmes réglées ……...…… **408**
Synthèse des principaux résultats ……..……. **414**

Troisième Partie : DISCUSSION …….. **418**
CONCLUSION …… **472**
Algorithme décisionnel ……...…… **474**
Iconographie …… **484**
Bibliographie ……...…. **485**
Annexes …… **508**

GLOSSAIRE

ADN : acide désoxyribonucléique

AE : atrophie endomètre

AGK : atrophie glandulo-kystique

AME : absence de matériel endométrial

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPCH : aménorrhée post chimiothérapie

ARN : acide ribonucléique

ASCO : congrès américain en oncologie clinique

ATC : avec test à la curette

ATCD : antécédents

ATSC : Aggravation transitoires des symptômes du cancer

AVC : accident vasculaire cérébral

BNC : biopsie non concluante

C : cure de chimiothérapie

CMO : continu minéral osseux

CO2 : monoxyde de carbone

DCIS : ductal carcinoma in situ

DDL : degré de liberté

DES : diéthylstilbestrol

DID : diabète insulino dépendant

DIU : dispositif intra utérin

DMBA : diméthylbenzanthracène

DNID : diabète non insulino dépendant

E2 : oestrogène

EBCTCG : early breast cancer trialist's collaborative group

EEV: échographie endovaginale

EGF : epidermal growth factor

EID : endomètre d'interprétation difficile

ERE : estrogen receptor element

EXP (B) : odds ratio

FA : femmes en aménorrhée

FC : fausse couche

FDA : foods and drugs administration

FG: femmes global (aménorrhée + réglée)

FN: faux négative

FP: faux positif

FR: femmes réglées

ES : erreur standard

FSH : follicle stimulating hormone

GK : glandulo-kystique

HDL : high density lipoprotein

HPL : hypertrophie localisée

HP : hypertrophie endométriale

HPSSA : hypertrophie simple sans atypies

HSG : hysterosonographie

HSC : hysteroscopie

HTA : hyper tension artérielle

IC : intervalle de confiance

ICI : imperial chemical industries

IGF I : insulin growth factor I

IGF II : insulin growth factor II

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITG : interruption thérapeutique de grossesse

J : jour du cycle

LDL : low density lipoprotein

LH : lutheinizing hormone

LHRH : luteinizing hormone releasing hormone

MCF7 : le nom de la lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein

ME : matériel endométrial

MO : métastases osseuses

N2O : protoxide d'azote

N : nombre

N+ : présence de métastases ganglionnaire

N- : absence de métastase ganglionnaire

NATO : nolvadex adjuvant trial organization

Nbre : nombre

NK : natural killers

Nle : normale

NNT : Nombre de sujet Nécessaire de Traiter (ou en anglais " Number Needed to Treat ")

NP : non précisé

NSABP : national surgical breast and bowel project

NSABP B14 : national surgical breast and bowel project B14

OMS : organization mondiale de la santé

OP : oestroprogestatifs

OPK : ovaires polykystiques

OR : odds ratio

PCOS : Polycystic ovary syndrome

PDGF : platelet derived growth factor

Pe: proportion d'accord aléatoire (attendue)

Pg : progestérone

PGK : polype glandulo-kystique

PI : pneumopathie interstitielle

PM : polype muqueux

PO : pièce opératoire

Po : proportion d'accord

PP : prise de poids

RE : récepteurs à œstrogène

RE+ : présence de récepteurs à œstrogène

RE- : absence récepteurs à œstrogène

RIPs : receptor interacting proteins

RP : récepteurs à progestérone

RP+ : présence de récepteurs à progestérone

RP- : absence récepteurs à progestérone

RR : risque relatif

Rx : radiothérapie

SBR : scarf bloom et richardson

SG : survie globale

SGOT : serum glutamic oxaloacetic transaminase

SGPT : serum glutamopyruvate transferase

SHBG : sex hormone binding protein

SIG: signification

SSR : survie sans récidive

STC : sans test à la curette

TAC : test à la curette

TAM : tamoxifène

TDM : tomodensitomètrie

TGF α : transforming growth factor α

TGF β : transforming growth factor β

THM : traitement hormonal de la ménopause

TMMM : tumeurs malignes mixtes muleriennes

TRT: traitement

UK : united of kingdom

USA : united states of america

VN: vrai négative

VP: vrai positif

Première Partie

Données Théoriques

CHAPITRE I : L'ENDOMÈTRE

INTRODUCTION :

L'utérus est un organe aplati en forme de poire mesurant 7 centimètres de haut en dehors de la grossesse. L'endomètre tapisse la cavité myomètriale et a une épaisseur et une étendue en relation avec la taille de l'utérus. En moyenne, elle est de 5 centimètres de haut et de 3,5 centimètres de large entre les deux cornes utérines. La surface endométriale se situe entre 12 et 20 centimètres carrés (figure 1).

Elle comporte des orifices glandulaires, environ 15 par millimètres carrés, soit 15000 sur toute la surface endométriale. Sa muqueuse, l'endomètre, s'étend de l'isthme utérin aux orifices tubaires et procure un environnement au développement fœtal. Sa paroi musculaire épaisse, le myomètre, qui s'accroît énormément durant la grossesse, joue un rôle dans la protection du fœtus et dans son expulsion lors de l'accouchement.

Sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone ovariennes, l'endomètre subit des changements réguliers cycliques afin de constituer un milieu favorable à l'implantation d'un ovule fécondé. Sa desquamation cyclique, sous influence des stéroïdes sexuels, survient en moyenne tous les vingt-huit jours chez la femme, et constitue les menstruations. Il joue aussi un rôle dans la sélection, la maturation et la progression des spermatozoïdes, dans les échanges avec le blastocyste et dans son implantation (1).

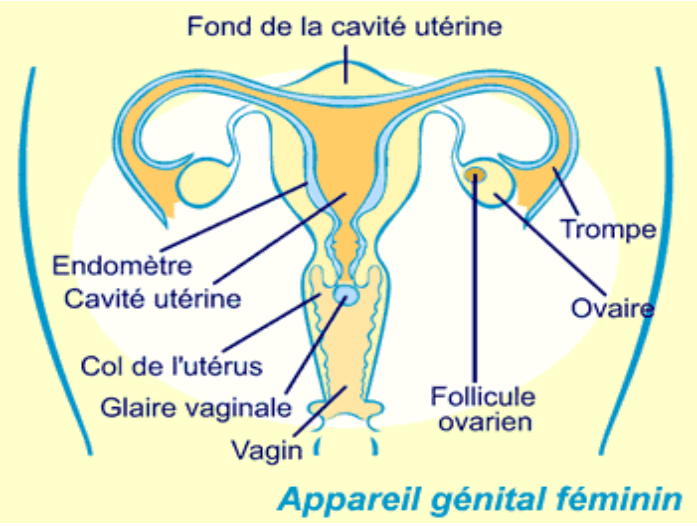


Figure 1 : anatomie de l'appareil génital féminin

I- L'ENDOMETRE CLINIQUE :

L'endomètre s'exprime peu cliniquement. Il s'agit essentiellement de saignements à type de métrorragies, de ménorragies ou de menométrorragies.

Une métrorragie est un saignement endométrial qui survient en dehors des périodes de menstruations.

Une ménorragie correspond à une durée et à une intensité des menstruations anormalement longues.

I I - L ' ENDOMETRE HISTOLOGIQUE :

II-1- Constituants de l'endomètre :

II-1-1- Généralités :

L'endomètre est divisé en trois couches histologiques et physiologiques :

- ✓ La couche la plus profonde ou basale, ***la couche basale,*** adjacente au myomètre, présente les changements les moins importants durant le cycle menstruel et n'est pas expulsée durant la menstruation.
- ✓ L'épaisse couche intermédiaire est caractérisée par un stroma à apparence spongieuse : c'est la ***couche spongieuse.*** Elle représente environ 50 % de la hauteur endométriale. Le stroma est œdémateux et lâche avec des vaisseaux spiralés étroitement serrés et des glandes dilatées.
- ✓ La ***couche*** superficielle, plus mince présente une apparence compacte: c'est la couche ***compacte.*** Elle représente environ 25 % de la hauteur totale de l'endomètre. Les cellules stromales sont larges et polyédriques (2), (3).

Les cellules des couches compacte et spongieuse subissent des changements importants au cours du cycle et disparaissent pendant la menstruation, de telle sorte qu'elles sont réunies sous le terme de ***couche fonctionnelle.*** Cette couche fonctionnelle n'existe pas chez les femmes ménopausées.

II-1-2- La cellularité :

L'endomètre est très complexe malgré sa structure apparemment simple, faite de glandes et de stroma (4).

Il est constitué par un épithélium cylindrique simple reposant sur un épais stroma de tissu conjonctif très cellulaire, contenant de nombreuses glandes tubuleuses simples. L'architecture

de l'endomètre résulte d'un triple réseau fibrillaire : ***réticulinique, élastique*** et ***conjonctif*** baignant dans la ***substance fondamentale*** et contenant trois populations cellulaires résidentes dans l'endomètre : ***les cellules conjonctives, les cellules endothéliales*** et les ***cellules épithéliales*** (des glandes et de l'épithélium superficiel). Il existe aussi des populations venant d'ailleurs, non stables (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, leucocytes et mastocytes). Ceci représente trois composantes majeurs qui sont les glandes, le stroma (ou chorion cytogène) et les vaisseaux(2), (4). Cet ensemble architectural est permanent. Seule son épaisseur se modifie périodiquement sous l'influence des variations sériques des taux d'estradiol et de progestérone agissant sur la richesse en fibrille, sur la taille et le nombre des cellules.

II-1-2-1- Le réseau :

Les fibres de réticulum peuvent se reformer en quelques jours dans la couche fonctionnelle, contrairement aux fibres de collagène qui sont peu représentées dans le stroma endométrial. Le contenu des fibres varie selon le cycle menstruel, la qualité du réseau de réticulum est proportionnelle à l'équilibre hormonal physiologique (2), (5).

La substance fondamentale, en phase proliférative, contient des mucopolysaccharides de faible poids moléculaire rendant le stroma visqueux alors qu'en phase sécrétoire, l'arrêt d'accumulation des mucopolysaccharides rend le stroma lâche et mou permettant l'implantation du blastocyte (2).

II-1-2-2- Les cellules épithéliales :

Les cellules épithéliales des glandes sont cylindriques de 6 à 20 p. de hauteur et sont constituées de cellules claires, de cellules glandulaires et de cellules ciliées (4).

II-1-2-3- Les cellules stromales :

Les cellules stromales constituent la majorité des cellules endométriales et sont pseudo-fibroblastiques. Les cellules stromales de la couche compacte se différencient, lors de la deuxième moitié de la phase sécrétoire, en cellules pré- déciduales et en granulocytes endométriaux qui facilitent ainsi l'implantation du blastocyste (2). Les sites récepteurs de l'endomètre révèlent la parenté entre cellules glandulaires et cellules stromales (4).

II-1-3- Vascularisation :

La disposition de la vascularisation artérielle de l'endomètre a une influence importante sur le

cycle menstruel. La partie superficielle des artérioles spiralées subit d'importantes modifications cycliques. Des branches des artères utérines traversent le myomètre et se divisent immédiatement en deux types différents d'artères : les ***artères droites*** et les ***artères spiralées*** pour former un riche plexus vascularisant la couche basale.

II-1-3-1- Les artères droites : sont courtes et parcourent une faible partie de l'endomètre avant de se diviser pour former un riche plexus vascularisant la couche basale.

II-1-3-2- Les artères spiralées : sont longues, contournées, ont une paroi épaisse ; elles se dirigent vers la surface de l'endomètre se divisant en de nombreuses ramifications qui donnent naissance à un riche plexus capillaire autour des glandes dans la couche compacte. Contrairement aux artères droites, les artères spiralées sont très sensibles aux changements hormonaux du cycle menstruel Markee (1940).
L'arrêt de la sécrétion de progestérone à la fin du cycle induit la vasoconstriction des artères spiralées et provoque ainsi une phase ischémique qui précède immédiatement la menstruation. L'originalité du réseau vasculaire endométrial réside dans la disposition des branches terminales, des artérioles spiralées et dans le réseau capillaire sous- épithélial, unique dans l'organisme humain (4).

II-2- Le cycle endométrial normal :

L'endomètre représente un tissu cible pour les stéroïdes sexuels et subit les influences des variations hormonales. Les modifications de l'endomètre au cours du cycle menstruel permettent de dater précisément l'endomètre par rapport au cycle (6). Chez le primate, ces datations ont été étudiées par Bartelmez (7) et Markee (1940). Les degrés de précision de ces méthodes de datation histologique de l'endomètre ont pourtant été discutés (8)et améliorés (9). Sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone, l'endomètre subit des changements réguliers cycliques afin de constituer un milieu favorable à l'implantation d'un ovule fécondé. Pour que l'implantation soit réussie, l'ovule fécondé a besoin d'un tissu facilement pénétrable, très vascularisé, et d'un apport abondant de glycogène pour la nutrition jusqu'à ce que les connexions vasculaires soient établies avec l'environnement maternel.
C'est au niveau du corps et du fond de l'utérus que les variations morphologiques sont les plus marquées, car cette zone est le siège normal de l'implantation (figure 2). Mais il existe de nombreuses variations individuelles et zonales (2).

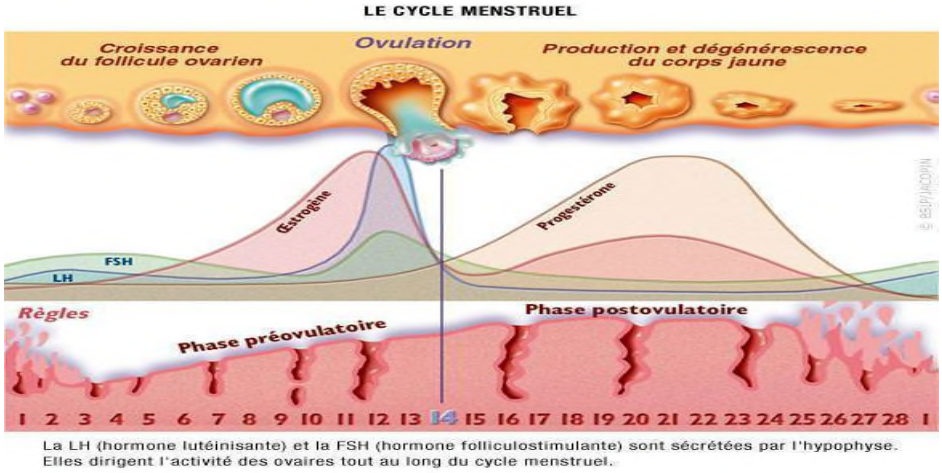


Figure 2: les différentes phases du cycle menstruel

II-2-1- Différentes phases du cycle :

Les modifications de l'endomètre comporte deux phases distinctes : la ***phase prolifération*** et la ***phase sécrétoire,*** qui touche l'épithélium et le stroma conjonctif de soutien (figure 3).

La phase proliférative est le reflet de l'action de l'œstradiol synthétisé par les follicules ovariens. Elle favorise la prolifération de l'endomètre et prépare les sites récepteurs de la progestérone. C'est essentiellement la durée de la stimulation par les œstrogènes, plus que leurs taux sériques, qui conditionne la prolifération endométriale. La progestérone assure la maturation et la sécrétion de l'endomètre pendant la phase sécrétoire (3) si ce dernier a été correctement soumis à l'action des œstrogènes (durée optimale de quatorze jours). La progestérone est produite essentiellement par le corps jaune en deuxième partie de cycle.

La menstruation survient entre le premier jour du cycle et le cinquième jour du cycle. Suit ensuite la phase proliférative jusqu'au quatorzième jour. L'ovulation, qui habituellement a lieu au quinzième jour, marque le début de la phase sécrétoire qui atteint son sommet à la menstruation vers le vingt-huitième jour.

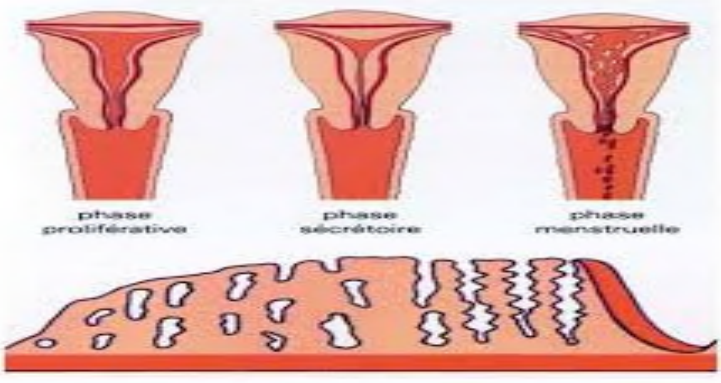
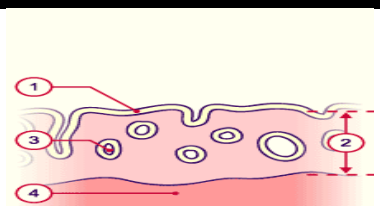
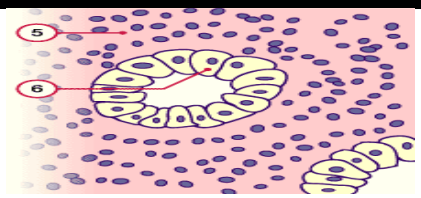


Figure 3: les changements de l'endomètre au cours du cycle menstruel

II-2-1-1- La phase proliférative:

L'endomètre s'épaissit progressivement pour atteindre une taille d'environ 5 millimètres en fin de phase proliférative. Le stroma prolifère pour donner un stroma très vascularisé ressemblant au mésenchyme primitif. Les glandes tubuleuses simples se développent pour former de nombreuses glandes qui commencent à sécréter au moment de l'ovulation. Le noyau est cylindrique haut. Le cytoplasme est peu abondant jusqu'au 10^{éme} jour et est relativement étendu dans sa portion apicale en période pré-ovulatoire. Le cytoplasme s'enrichit en microfilaments et peut être pourvu de cils (la ciliogénèse est considéré comme l'indicateur le plus sensible de la réponse endométriale aux œstrogènes) (4). L'épithélium revêtant l'endomètre ressemble à l'épithélium glandulaire. Les cellules ciliées sont bien apparentes et se localiseraient de préférence aux orifices glandulaires (figure 4).

Endomètre phase proliférative précoce (faible grossissement)	Glande utérine (fort grossissement)	Légende
		Phase proliférative précoce caractérisée par un endomètre fin relativement homogène
1 Epithélium glandulaire **2** Endomètre peu développé **3** Glandes utérines **4** Myomètre	**5** Stroma de l'endomètre **6** Cellules épithéliales des glandes utérines	

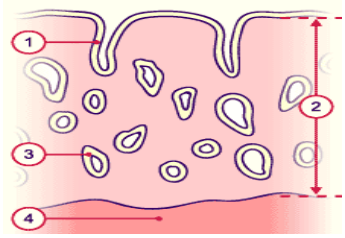
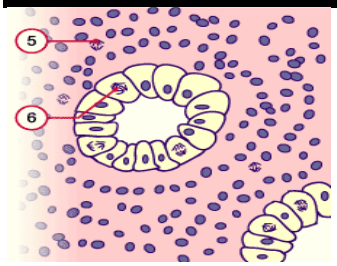
Endomètre phase proliférative tardive (faible grossissement)	Glande utérine (fort grossissement)	Légende
		Phase proliférative tardive: endomètre épaissi (développement de la couche spongieuse) avec augmentation des glandes et mitoses visibles dans l'épithélium glandulaire.
1 Epithélium glandulaire **2** Endomètre en prolifération **3** Glandes utérines **4** Myomètre	**5** Stroma de l'endomètre (mitoses) **6** Cellules épithéliales des glandes utérines avec mitoses	

Figure 4: phase proliférative

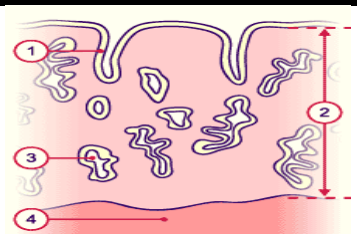
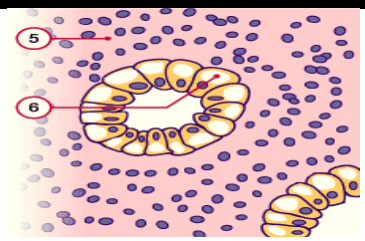
II-2-1-2- La phase sécrétoire :

La libération de progestérone par le corps jaune après l'ovulation induit la production d'une sécrétion abondante, épaisse, riche en glycogène, par les glandes endométriales qui ont proliféré (1). Le noyau s'arrondit. Les cellules glandulaires présentent des vacuoles claires infra nucléaires refoulant nettement le noyau vers le haut. Il s'agit d'une sécrétion glycogénique qui par les mouvements des microtubules se déplace ensuite dans la portion apicale de la cellule et fournit les réserves métaboliques et énergétiques nécessaires à la synthèse glycoprotéique, lipidique, mucopolysaccharidique. A partir du 25eme jour, l'épithélium se festonne et la lumière glandulaire s'élargit sous l'effet d'une substance fibrillaire mucineuse libérée dans la lumière glandulaire (figure 5).

En phase sécrétoire avancée se produit une prédécidualisation péri-artériolaire de l'endomètre avec apparition de lymphocytes et de granulocytes. Les vaisseaux sont nombreux et spiralés. Le chorion est le siège d'un œdème croissant. L'épithélium revêtant l'endomètre ne connaît que de discrètes modifications: le glycogène apparaît plus tôt et reste plus longtemps mais ses quantités sont minimes comme celle des autres sécrétions.
En phase menstruelle, il existe une ischémie de l'endomètre et une desquamation de l'endomètre nécrosé qui caractérise les menstruations. La régénération s'effectue à partir de la couche basale de l'endomètre.

En pratique, une classification précise de l'endomètre normal distingue plusieurs étapes : La phase proliférative débutante (J5-J7), moyenne (J8-J10) puis avancée (J11-J14), la phase sécrétoire débutante (J15-J18), moyenne (J19-J21) puis avancée (J22-J23), une régression débutante (J24-25), avancée avec ischémie (J26.-J27), puis la phase menstruelle avec desquamation (J28-J2) et régénération (J3-4) (5).

La date peut être déterminée au jour prés en phase sécrétoire. Les critères de datation sont : les mitoses dans l'épithélium glandulaire, la pseudo-stratification des noyaux dans les glandes, la formation des vacuoles basales, la sécrétion, l'œdème du stroma, la réaction pré déciduale, les mitoses des cellules stromales et l'infiltration leucocytaire (5).

Endomètre phase sécrétoire précoce (faible grossissement)	Glande utérine (fort grossissement)	Légende
		Phase sécrétoire précoce: l'épaisseur de l'endomètre va progressivement atteindre sa maturité, le noyau des cellules épithéliales est arrondi. En raison de la production et du stockage basal important de glycogène il se trouve en position apicale proche de la lumière
1 Epithélium glandulaire **2** Endomètre épaissi **3** Glandes utérines tortueuses **4** Myomètre	**5** Stroma de l'endomètre **6** Cellules épithéliales des glandes utérines avec amas de glycogène au pôle basal	

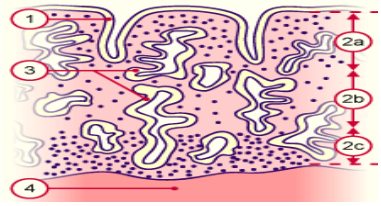
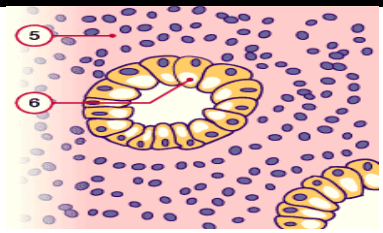
Endomètre phase sécrétoire moyenne (faible grossissement)	Glande utérine (fort grossissement)	Légende
		Phase sécrétoire moyenne: l'endomètre atteint sa maturité, le glycogène transite du pôle basal vers le pôle apical, repoussant les noyaux des cellules épithéliales vers le pôle basal. Des amas de sécrétion chargés de glycogène sont alors évacués dans la lumière des glandes.
1 Epithélium glandulaire **2a** Couche compacte **2b** Couche spongieuse **2c** Couche basale **3** Glandes utérines tortueuses **4** Myomètre **NB** 2a + 2b = couche fonctionelle	**5** Stroma de l'endomètre **6** Cellules épithéliales des glandes utérines avec amas de glycogène au pôle apical	

Figure 5: phase sécrétoire

II-2-2- Conséquences physiologiques :

L'épaisseur de l'endomètre varie surtout en fonction de l'âge et de la phase du cycle. Les œstrogènes sécrétées par les ovaires favorisent la prolifération de l'endomètre et préparent les sites récepteurs de la progestérone. La progestérone assure la maturation et la sécrétion de l'endomètre uniquement lorsque l'endomètre est préparé par les œstrogènes.

D'après les données échographiques, l'endomètre normal double d'épaisseur du 11ème au 18ème jour du cycle (il passe de 4,5+1,8 mm à 9,0+3,1 mm), puis il diminue d'épaisseur pour trouver son volume initial au 21eme jour. Lors des cycles stimulés, l'endomètre croît plus vite et

s'épaissit plus, il passe de 6,5+2,1 à 12,2+3 millimètres.

Chez les femmes ménopausées sans traitement hormonal, l'épaisseur de l'endomètre varie de 2 à 5 millimètres, mais augmente chez les femmes recevant un traitement hormonal substitutif jusqu'à 8-10 millimètres(5).

Ainsi l'étude morphologique de l'endomètre reflète le bon synchronisme des hormones sexuelles féminines et apporte en pratique des renseignements supérieurs à ceux des taux, normalement fluctuants, des hormones stéroïdes sériques.

Une dérégulation de la réponse endométriale aux stéroïdes sexuels est susceptible d'engendrer différentes anomalies morphologiques telles que l'hyperplasie avec ou sans atypie, l'hypertrophie ou l'atrophie et probablement l'adénocarcinome.

II-2-3- Endomètre et Ménopause :

La pré-ménopause se définit par la période allant des premiers troubles cliniques ou biologiques d'épuisement folliculaire à l'arrêt persistant des règles.

- La ménopause se définit par la période de transition pendant laquelle l'arrêt des règles n'est pas absolu. Cette période est en moyenne de 2 ans.
- La post-ménopause est définie par la période allant de l'arrêt définitif des règles à la mort.
- La periménopause est la période entourant la ménopause.

Le concept classique de la ménopause est celui d'un épuisement de la réserve ovulaire avec arrêt des règles, hypotrophie endométriale, augmentation du taux de LH et surtout de FSH, disparition de la sécrétion ovarienne d'œstradiol et hypertrophie du stroma ovarien avec sécrétion de la D4 Androsténedione. Cependant ce tableau doit être nuancé car toutes sortes de profils hormonaux et de réponse des organes récepteurs peuvent être rencontrées.

L'âge moyen de la ménopause se situe actuellement autour de 52 ans.

La diminution du nombre de follicules ovariens entraîne des insuffisances lutéales qui se manifestent par une augmentation des sécrétions hypophysaires en LH et FSH et une diminution de production de progestérone. Les taux des œstrogènes fluctuent également puisque produits par l'ovaire, mais il existe une production périphérique d'œstrogènes et ainsi une hyperestrogénie relative (l'Androsténedione produit par les glandes surrénales, les graisses, les muscles, le foie, les reins et le cerveau est converti en estrone qui sera lui-même converti en œstradiol par les surrénales principalement) (9).

II-2-3-1- Période pré ménopausique :

Les prélèvements endométriaux en pré-ménopause montrent:

- ✓ Des endomètres normaux sécrétoires ou proliférатifs sans signe prémonitoire de la ménopause. Les ovaires ont une activité folliculaire et un corps jaune normaux.
- ✓ Des endomètres sécrétoires irréguliers: simple retards sécrétoires par rapport à la date théorique du cycle, se signalant par un stroma mature et des glandes sécrétantes, mais à des stades divers.
- ✓ Des dystrophies endométriales assez évocatrices de l'état pré- ménopausiques:
  - Fréquence élevée de glandes kystiques, au revêtement prolifératif ou d'aspect inactif. Ces glandes sont disposées entre des glandes normales et sont mieux apparentes en phase sécrétoire avancée.
  - Couche basale bien apparente, d'épaisseur élevée, mais irrégulière d'un territoire à un autre. Le réseau de réticuline y est abondant; les artérioles surtout basales, ont une paroi épaisse, riche en noyaux.
  - Endomètres proliférатifs persistants, aux cellules glandulaires et stromales très basophiles et riche en mitoses.
  - Tendance polypeuse de l'endomètre.
  - Sécrétion asynchrone, irrégulière de l'endomètre, due surtout à une ovulation tardive. Le corps jaune est souvent d'aspect défectueux, mal développé, à lutéinisation imparfaite ou à cellules lutéinisées montrant une involution lipidique en dépit de l'absence de l'organisation du caillot sanguin.
  - Desquamation excessive en période menstruelle qui s'accompagne parfois d'une pseudo-décidualisation massive (5).

II-2-3-2- Période ménopausique :

En période ménopausique, l'endomètre peut-être:

- Hypotrophique, aux glandes petites et droites, au revêtement cubique, siégeant dans un stroma d'aspect inactif.
- En prolifération persistante, mais d'intensité très variable, à peine actif ou à l'extrême, à tendance glandulo-kystique. Les ovaires ne montrent pas de corps jaune récent, mais un follicule persistant, une dystrophie folliculo-thécale ou une hyperplasie stromale.
- En sécrétion irrégulière avec desquamation massive. Les glandes sont à la fois prolifératives et sécrétoires à des stades divers. Elles peuvent être

dissociées et rassemblées dos à dos, pouvant évoquer une hyperplasie glandulaire atypique ou même un carcinome endométrial. Le corps jaune paraît pathologique, en involution prématurée, hémorragique ou à sécrétion inadéquate (5).

II-2-3-3- Période post ménopausique :

En période post-ménopausique, l'endomètre peut être:

- Hypotrophique d'aspect inactif. Les glandes endométriales ont un revêtement cubique ou aplati et une lumière étroite. Le stroma est fibreux, riche en fibres de réticuline. Dans l'ensemble, l'aspect de l'endomètre se rapproche de celui de l'endocol. Des foyers de métaplasie mucineuse peuvent s'observer à distance et indépendamment de l'endocol. Les ovaires sont petits, à surface souvent ridée, sans follicule, ni hyperplasie stromale.
- En état glandulo-kystique, parfois à tendance polypeuse. Les lumières glandulaires, élargies et rondes, sont entourées par un revêtement endothéliforme et un stroma fibreux. Les ovaires sont hypotrophiques.
- Prolifératif persistant. Les glandes et le stroma rappellent ceux de la première partie de cycle. Les ovaires présentent une hyperplasie des cellules stromales (5).

L'endomètre dit atrophique est caractérisé par une muqueuse fine (< 0,5 mm) comportant un nombre réduit de petites glandes ainsi qu'une composante stromale diminuée. Le stroma apparaît souvent très riche en collagène (10).

L'endomètre même quiescent peut subir une relance proliférative par stimulation hormonale exogène (traitement hormonal substitutif) ou endogène, sous l'influence des productions hormonales des corticosurrénales ou d'une surcharge adipeuse (5).

Les dosages plasmatiques hormonaux sont en concordance à 75% avec l'état endométrial à la ménopause, soit 2/3 des endomètres atrophiques (8). Dans un certain nombre de cas, les données histologiques de l'endomètre ne correspondent pas aux données biologiques, l'endomètre paraît ainsi avoir une autonomie propre (9).

II-3- Les principales lésions histologiques :

En dehors de sa fonction physiologique essentielle pendant l'implantation embryonnaire, il peut être le siège de différentes pathologies fonctionnelles ou organiques (bénignes ou malignes) dont la physiologie n'est pas toujours élucidée et dont l'accessibilité à un traitement préventif ou curatif est limitée.

II-3-1- Les lésions endométriales :

II-3-1-1- Les polypes endométriaux :

La croissance focale des glandes et du stroma autour d'une ou de plusieurs artérioles spiralées aux parois épaisses, aboutit à la formation d'une masse saillante pédiculée, pouvant dilater la cavité utérine, l'occuper en totalité et faire protrusion par le col dans le vagin. Sa fréquence est d'environ 6% des curetages et pièces opératoires utérines. Cliniquement, les polypes endométriaux se révèlent à l'occasion de ménorragies, de métrorragies, parfois de leucorrhée. Mais beaucoup restent longtemps asymptomatiques.

Macroscopiquement, le polype endométrial se présente sous la forme d'une petite masse enfouie dans l'endomètre (< 0,5 cm) ou sous la forme d'une volumineuse masse dilatant toute la cavité, atteignant plusieurs centimètres de grand axe. Généralement solitaire, il est multiple dans 22% des cas. Son extrémité est volontiers ulcérée, hémorragique. Son pédicule est étroit, mais des implantations larges sont possibles. La consistance est molle dans la majorité des cas mais certains polypes simulent des léiomyomes par leur consistance ferme à dure. A la coupe, des kystes peuvent apparaître surtout dans la post-ménopause (5).

II-3-1-2- Les hyperplasies endométriales :

La classification de l'OMS des hyperplasies comporte trois sous-catégories qui sont l'hyperplasie simple, l'hyperplasie complexe et l'hyperplasie atypique.

Actuellement, il semble que la différenciation entre l'hyperplasie simple et l'hyperplasie complexe ne soit pas reproductible (11).

Ces deux sous-catégories d'hyperplasie seraient regroupées sous le terme d'hyperplasie l'opposant ainsi aux hyperplasies atypiques. De plus, le pronostic des hyperplasies simple et complexe est proche (12). Ce sont des lésions accessibles à un traitement hormonal bien conduit alors que les hyperplasies atypiques sont de véritables lésions pré-cancéreuses dont le traitement doit être radical par hystérectomie (sauf rares cas de femmes jeunes en âge de procréer avec désir de grossesse) (11).

L'hyperplasie se définit histologiquement par une densification des glandes plus ou moins importante avec augmentation du rapport glandes/stroma. Les structures glandulaires peuvent être homogènes et kystisées ou hétérogène avec complexité des structures glandulaires.

Néanmoins, les invaginations papillaires intra glandulaires sont rarement observées (11), (12).

L'hyperplasie atypique correspond aux lésions d'hyperplasie associées à des atypies cellulaires identifiables par augmentation du volume cellulaire, perte de la polarité avec cellules arrondies, hétérogénéité en taille et forme des cellules, hyper chromatisme nucléaire, nucléole proéminent. D'autres signes histologiques ont été indiqués comme critère du caractère atypique: bourgeonnements cellulaires, pont intra glandulaire, oblitération de la lumière. Néanmoins, l'aspect céribriforme est généralement reconnu comme étant le critère histologique de l'adénocarcinome de grade I (11), (12). Les lésions d'hyperplasie atypique peuvent être surévaluées dans les cas d'adénocarcinomes de grade I, dans les métaplasies endométriales (malpighiennes), dans l'endomètre gravide régressif, les remaniements dégénératifs, l'endomètre prolifératif persistant, l'atrophie kystique et les artéfacts.

II-3-1-3- Les tumeurs malignes : Les Adénocarcinomes de l'endomètre

Classiquement, 75 % des femmes atteintes sont ménopausées, 15 % en cours de ménopause et 10 % non encore ménopausées. L'excès d'œstrogènes accroît le risque de cancer endométrial.

Il existe plusieurs entités anatomo-cliniques d'agressivité variée :

- **GRADE 1** : **Le carcinome endométrial commun**

L'adénocarcinome endométrial est bien à moyennement différencié. C'est le plus fréquent des carcinomes endométriaux. Ce carcinome montre une différenciation endométriale tubuleuse ou tubulo-papillaire, mais des inflexions malpighiennes et mucipares peuvent être exprimées de manière dominante. Les carcinomes bien différenciés ont un aspect glandulaire dominant.

Les glandes sont en désordre et souvent adossées. Les carcinomes moyennement différenciés comportent des massifs cellulaires dominants dont le pronostic est comparable. Le stroma résiduel contient beaucoup de lipides, de cholestérol, de cellules spumeuses. Les glandes comportent des atypies modérées : les noyaux tendent à être volumineux, hyper chromatiques, pseudo-stratifiés. Les cellules néoplasiques glandulaires ont une grande tendance à produire un aspect en touffes dans les cavités glandulaires uniquement. Il peut exister une métaplasie épidermoïde cytologiquement bénigne: les cellules malpighiennes se groupent en amas intra glandulaires ou para glandulaires dont la forme évoque une "morule". On peut aussi rencontrer des modifications sécrétoires évoquant une phase sécrétoire du cycle ou ressembler focalement à des atypies d'Arias-Stella (13).

Le carcinome papillaire très différencié, variante exceptionnelle de l'adénocarcinome

endométrial, est de bon pronostic. Il se caractérise par de fines papilles tapissées d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindro-cubiques pauvres en anomalies cytologiques sans calcosphérite. Il est à différencier du carcinome papillaire séreux ovarien très agressif (5).

- **GRADE II: Carcinomes avec nécrose ou massifs cellulaires non malpighiens**

C'est le groupe le plus difficile à individualiser.

Les carcinomes endométriaux avec nécrose étendue sont à considérer comme un grade II.

*Le **carcinome à cellules ciliées*** de l'endomètre est exceptionnel. Les cellules ciliées ont un noyau arrondi entouré d'un halo et un cytoplasme cylindrique haut acidophile pourvu de cils authentiques bordant les lumières (13).

*Le **carcinome endométrial à stroma fibreux*** est rare et se caractérise par des formations tubuleuses éparses dans une stroma-réaction fibreuse exubérante. Le pronostic est meilleur (5).

- **GRADE III:** Il comporte plusieurs variétés histologiques.
  - *Le **carcinome endométrial à stroma pseudo-sarcomateux*** est rare et montre à côté des structures adénocarcinomateuses indiscutables, un stroma d'aspect sarcomateux par dispersion des cellules épithéliales, kératine positive.
  - *Le **carcinome à cellules claires*** de l'endomètre est très lié au carcinome papillaire séreux. Il possède quatre architectures de base: tubulaire, papillaire, solide et sécrétoire. Les trois premiers critères sont souvent mélangés. Il a une tendance à former des papilles et à présenter des noyaux proéminents avec cellules claires et/ou éosinophiles.
  - *Le **carcinome papillaire séreux*** se caractérise par de larges papilles avec axe fibrovasculaire, hérissées souvent de papilles secondaires. Il existe souvent de la nécrose ainsi que des zones solides avec cellules immatures volumineuses. Il peut être primitif ou secondaire à un carcinome ovarien.
  - *Le **carcinome épidermoïde*** de l'endomètre est exceptionnel et le diagnostic est posé selon trois critères: absence d'adénocarcinome endométrial coexistant, absence de connexion entre la tumeur et le revêtement normal du col et absence de tumeur primitive du col.
  - *Le **carcinome mixte épidermoïde et glandulaire*** se caractérise comme un mélange de glandes malignes et de cellules malpighiennes cytologiquement malignes parfois

kératinisées.

- *Le **carcinome endométrial indifférencié*** comporte des cellules monomorphes avec vastes territoires de nécrose et d'hémorragie sans différenciation glandulaire, sans composante malpighienne, parfois composé de cellules géantes multinuclées (5).

II-3-1-4- La dystrophie glandulo-kystique :

La dystrophie glandulo-kystique est assez évocatrice de l'état pré-ménopausique.
Elle se caractérise par une fréquence élevée de glandes kystiques au revêtement prolifératif ou d'aspect inactif. Ces glandes sont dispersées parmi des glandes normales et sont plus apparentes en phase sécrétoire avancée. La couche basale est bien visible, épaisse mais irrégulière d'un territoire à l'autre. Le réseau de réticuline y est abondant ; les artérioles surtout basales ont une paroi épaisse, riche en noyaux.
L'endomètre est prolifératif persistant aux cellules glandulaires et stromales très basophiles et riches en mitoses.
Il existe de plus une tendance polypeuse de l'endomètre. Le ou les polypes peuvent être inclus dans la muqueuse et coiffés par un endomètre sécrétoire. Le polype est centré par une artériole à paroi épaisse et contient des glandes faiblement prolifératives à disposition grossièrement radiaire. La sécrétion de l'endomètre est asynchrone et irrégulière (5).

II-3-2- L'adénomyose utérine :

L'adénomyose consiste en une diverticulose endométriale dans le myomètre, entraînant son hypertrophie diffuse ou focale. Contrairement à l'endométriose, les îlots d'adénomyose myomètriale sont reliés à l'endomètre et surviennent chez les multipares après 40 ans: ils ne régressent pas après la ménopause, ni sous Danazol, ni sous agonistes et forment rarement des kystes. L'adénomyose myomètriale se rapproche ainsi de la diverticulose du sigmoïde et de la vésicule biliaire.

L'incidence de l'adénomyose, dans les pièces opératoires tout venant, est estimé entre 20 et 36%. Il est trois fois plus élevé chez les femmes aux règles anormales et douloureuses. Les signes cliniques sont inconstants et non spécifiques. La triade: dysménorrhée, hémorragies utérines fonctionnelles et augmentation harmonieuse du volume utérin suggère l'adénomyose.
Le diagnostic macroscopique est possible dans la plupart des cas, facilité par l'examen de la pièce fraîche, non fixée. L'utérus est augmenté de volume. La distribution topographique de

l'adénomyose est péri canalaire, entourant toute la cavité corporéale, cornes comprises, ou limitée à un segment, surtout de la face postérieure. Son extension en profondeur est variable: limitée souvent au tiers interne de la paroi, elle peut s'étendre jusqu'à l'arcade vasculaire (2/3 internes) ou même occuper les 4/5 de l'épaisseur de la paroi. Elle épargne toujours une collerette myomètriale périphérique. Le territoire atteint est épaissi.

Sur la section de la pièce fraîche, la lésion élémentaire se présente sous forme de zones de quelques millimètres de diamètre, saillantes, de consistance molle par rapport au myomètre. Sa couleur est proche de celle du myomètre mais elle peut être ponctuée par de I' hémorragie.

Après fixation au formol, la lésion élémentaire se durcit, se présente comme des structures trabéculaires, irrégulièrement blanches, enserrant des dépressions irrégulières, de couleur bigarrée, gris rouge, contenant parfois des petits kystes à contenu jaune ou brun. Les limites de l'adénomyose sont assez bien apparentes, bien qu'irrégulières et sinueuses.

Histologiquement, le foyer d'adénomyose est constitué d'endomètre à stroma abondant et à glande centrale. Le stroma et les glandes sont en général de type prolifératif, sans variation cyclique notable. Ils ressemblent à la couche endométriale basale classique, notamment en raison de leur basophilie intense. Ils en différent cependant par l'absence d'artérioles et de veinules, leur vascularisation étant en pratique de type capillaire. Rarement, le stroma est congestif, hémorragique, surchargé en hémosidérine ou d'aspect vacuolisé. Les glandes ont une lumière souvent étroite. Les glandes contiennent rarement du sang ou des macrophages.

Des phénomènes sécrétoires peuvent survenir lors d'un traitement par progestatifs. Les formes débutantes ou mineures sont difficiles à apprécier. En pratique, est sûrement adénomyosique tout foyer endométrial situé dans le myomètre à une profondeur supérieur à l'épaisseur de l'endomètre. D'autres auteurs prennent comme critère de diagnostic la présence d'endomètre intra myomètrial à plus de 2 ou 3 millimètres en profondeur de la ligne générale de jonction endomyomètriale.

L'aspect de l'endomètre n'est pas évocateur d'une adénomyose. Il est donc très rare de diagnostiquer une adénomyose sur un produit de curetage très appuyé comportant du myomètre interne (5).

II-3-3- Les lésions myométriales associées a l'hémorragie : *Les leiomyomes*

Appelés souvent fibromes, les léiomyomes sont hormono-dépendants et croissent sous l'influence d'hormones et notamment les œstrogènes. Ils représentent les tumeurs bénignes les

plus fréquentes de la femme. Dans le myomètre, les léiomyomes sont classés selon trois positions dominantes: intra murale (intra pariétale), sous-séreuse ou sous-muqueuse. Les léiomyomes sous-muqueux s'accompagnent d'une atrophie marquée de l'endomètre avec congestion et hémorragie localisée aux zones marginales ce qui explique la possibilité de métrorragies.

Macroscopiquement, la taille des léiomyomes varie de quelques millimètres à Plusieurs dizaines de centimètres. Plus des deux tiers des léiomyomes sont multiples.

Le léiomyome est une tumeur sphérique de consistance très ferme par rapport au myomètre adjacent lorsque la pièce est fixée. Ses limites sont arrondies, régulières mais ne possèdent pas de vraie capsule. Il est de structure fasciculée, de coloration beige rosé à la coupe de la pièce fraîche, blanche après fixation au formol. Le léiomyome peut être remanié par des accidents évolutifs divers, tous liés à une insuffisance vasculaire, aiguë ou chronique: œdème, hémorragie, nécrose, pseudo kyste, calcifications, thromboses. Certains léiomyomes pseudo kystiques peuvent s'ouvrir dans la cavité endométriale et y déverser leur matériel nécrotique et éventuellement se surinfecter ("nécrobiose"). D'autres léiomyomes, en général de taille inférieure à quatre centimètres, apparaissent rouge violacé, homogènes, d'aspect plutôt sec, de consistance un peu élastique; ils sont caractéristiques d'un infarctus.

Histologiquement, le léiomyome est formé de faisceaux entrecroisés de fibres musculaires lisses aux noyaux allongés. Parfois les noyaux peuvent se disposer en palissade comme dans les schwannomes. Les cellules musculaires lisses sont toutes identiques de type adulte, même dans les plus petits léiomyomes. Elles sont toutes marquées par la desmine, mais le plus souvent mélangées à des cellules positives à la vimentine. Les dépôts de collagène signent le vieillissement de la population cellulaire. Ils sont constants et abondants après la ménopause. Le réseau vasculaire est toujours bien développé. Les modifications ischémiques surtout au centre du léiomyome peuvent provoquer une hyalinisation, un œdème chronique myxomateux, des calcifications, une involution adipeuse...(5).

CHAPITRE II : LE TAMOXIFÈNE

I- DE SA SYNTHESE INITIALE A SES INDICATIONS DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

I-1- Structure chimique : (figure 6)

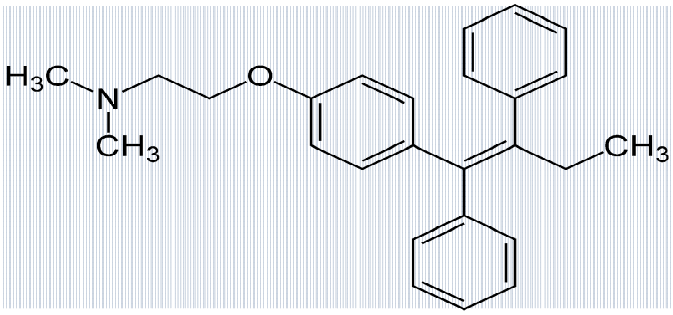


Figure 6: structure chimique du Tamoxifène

Le Tamoxifène (NOLVADEX*, TAMOFENE*, ONCOTAM*, KESSAR*) est un anti-œstrogène non stéroïdien de synthèse, qui appartient, au même titre que le Clomifène, à la famille des triphényléthylène (14).

Sa formule chimique est C26H29N0. Son poids moléculaire est de 371.51456g/mol. Il est l'isomère Trans (2-{4-[(1Z)-1,2-diphenylbut-1-en-1-yl]phenoxy}ethyl)dimethylamine (15), dérivé du diéthylstilbestrol (DES) par addition d'un noyau aromatique et d'une chaîne aminoéthoxy donnant son activité anti tumorale.

Deux structures lui confèrent son activité anti-œstrogènique :

- La première est le noyau aromatique constitué par une chaine latérale (O-CH2-CH2-N).
- La deuxième est la structure trans du substituant C2H5 et du troisième noyau aromatique par rapport à la fonction éthylène. Le substituant aromatique est constitué par une chaîne latérale (O-CH2-CH2N).

Le tamoxifène est commercialisé sous forme de son isomère pur trans (16).

I-2- Historique :

Le tamoxifène fut découvert en 1966, en Angleterre, dans les laboratoires « ICI Pharmaceuticals » par les docteurs Harper, Richardson et Walpole (17), en quête de nouveaux traitements contraceptifs.

En fait, ce produit était aussi un inducteur de l'ovulation. Son utilisation dans les tumeurs mammaires n'a été proposée que secondairement, après que des études menées par des fondamentalistes, spécialistes des récepteurs hormonaux, n'aient mis en évidence son rôle inhibiteur compétitif d'œstrogènes (18), (19). Par la suite, les travaux de Jordan (20) et de Lippman (21) sur les tumeurs mammaires expérimentales et les lignées de cancer du sein, ont montré une activité antiproliférative et anti tumorale de cet inhibiteur compétitif.

Les premières études cliniques furent démarrées en Europe, par Cole et ses collaborateurs en 1971 à Manchester (22), puis se sont étendues aux USA, montrant une efficacité du tamoxifène dans les tumeurs mammaires avancées chez la femme ménopausée.

Il fut approuvé en 1973 par le « Committee on the Safety of Medicines », en Angleterre pour les cancers du sein métastatiques en post ménopause.

Deux ans plus tard, il eut l'autorisation de mise sur le marché en France. Aux Etats-Unis, la FDA (Foods and Drugs Administration) a progressivement étendu les indications du tamoxifène dans le cancer du sein. Ainsi, en **1977**, l'utilisation du tamoxifène a été approuvée dans le traitement des **cancers du sein évolués chez la femme ménopausée**. En **1986**, son utilisation s'est étendue au traitement adjuvant du **cancer du sein chez les patientes ménopausées ayant des ganglions positifs au curage axillaire.** En **1989**, son utilisation s'est étendue aux **patientes ménopausées en traitement métastatique**, et en **1990**, elle s'est élargie aux patientes **ménopausées ou non, en traitement adjuvant, qu'il y ait ou non des ganglions positifs.** (16), (23), (24).

I-3- Mode d'action :

I-3-1- Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone :

Les œstrogènes et la progestérone interagissent sur les cellules des organes cibles par l'intermédiaire de protéines de liaison intracellulaires spécifiques et reconnues sous le nom de récepteurs aux œstrogènes (RO) et récepteurs à la progestérone (RP).

I-3-1-1- Structure :

Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ont une structure commune aux protéines de la superfamille des récepteurs nucléaires hormonaux (steroid and thyroid hormone receptor super family) (25) .Ils ont en commun quelques propriétés fondamentales. Ils sont constitués d'une protéine pure, comportant six domaines (A/B, C, D, E, F) (26). Trois sont particulièrement intéressants. Le premier (A/B), proche de l'extrémité -NH2, est de longueur variable et joue un rôle modulateur dans l'action du récepteur. La deuxième zone (C), correspond au domaine de liaison entre le récepteur et l'ADN. La 3ème zone importante est la partie E proche de l'extrémité -COOH responsable de la liaison avec l'hormone (figure 7).

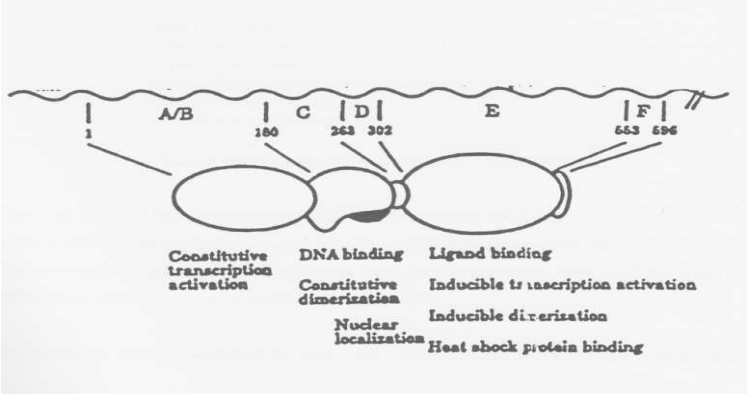


Figure 7: structure général du réceoteur aux oestrogènes

I-3-1-2- Mécanisme d'activation du Récepteur :

La liaison avec le récepteur, après diffusion de l'hormone dans le cytoplasme, se déroule dans le noyau. Elle entraine une modification conformationelle et une dimérisation du complexe récepteur-hormone permettant une liaison avec l'ADN. Le récepteur stimule la transcription par la mise enjeu de 2 régions distinctes (TAF-1, localisé dans la région N terminale et TAF-2, situé au sein du domaine de liaison de l'hormone). Les 2 domaines d'activation peuvent agir indépendamment. Mais il semble que leur mise eu jeu conjointe soit nécessaire pour parvenir à une activité transcriptionnelle complète (26). Cette transcription de gènes permet la création de séquences d'ARN messager et la synthèse de protéines hormono-induites (facteurs de croissance, enzymes, récepteurs hormonaux...).

Dans le cas de l'œstrogène, l'activation du complexe «récepteur à œstrogène-œstrogène» semble capable d'initier une cascade d'événements :

- il induit la production de récepteurs à la progestérone,
- il augmente le taux de TGFα (Transforming Growth Factor), les taux d'IGF II (Insulin Growth Factor II) et de PDGF (Platelet-Derived Growth Factor).

Tous ces agents stimulent une croissance et une prolifération cellulaire (par des mécanismes paracrines et autocrines). Les œstrogènes diminuent l'activité du TGFβ, qui inhibe la croissance cellulaire.

I-3-2- Mode d'action du tamoxifene :

Les mécanismes régissant l'action du Tamoxifène sur la cellule cible sont complexes et ne sont pas encore totalement connus. Anti-œstrogène de synthèse dérivé du triphényléthylène (27), il possède également des effets agonistes variables selon les tissus et les espèces (14) . Toutefois, le récepteur aux œstrogènes semble bien être la principale cible de l'action de cette classe de médicaments (28).

I-3-2-1- Mécanismes de l'action anti-œstrogènique et anti-tumorale du Tamoxifène (action anti-œstrogène, action antagoniste) :

- ***Mécanisme d'action cellulaire des anti-œstrogènes :***

Les différentes étapes du mécanisme cellulaire ont été étudiées grâce aux anti œstrogènes marqués par le tritium (20). Il est reconnu par la plupart des auteurs que le mode d'action anti-œstrogènique principal du Tamoxifène est un mécanisme d'inhibition compétitif au niveau des récepteurs cytoplasmiques à l'œstradiol (29), (30) qui se traduit par une diminution de la prolifération cellulaire. Grâce à l'essor de la biologie moléculaire, on comprend mieux ce mécanisme :

- **Inhibition compétitive au niveau des récepteurs-œstrogènes :**

Le mécanisme d'entrée cellulaire des anti-œstrogènes est vraisemblablement passif à travers la bicouche lipidique de la membrane cellulaire du fait de leur forte composante hydrophobe. Tout comme le complexe récepteur-œstrogène, il y a translocation vers le noyau de la cellule du complexe récepteur-anti œstrogène. La durée de séjour du complexe récepteur-anti œstrogène dans le noyau est plus longue que dans les conditions, ce qui a pour effet une déplétion prolongée des récepteurs oestrogéniques (31), (32). Il en résulte une diminution de la vitesse de recyclage du récepteur œstrogènique (ce qui peut expliquer en partie son action antagoniste) (figures 8,9).

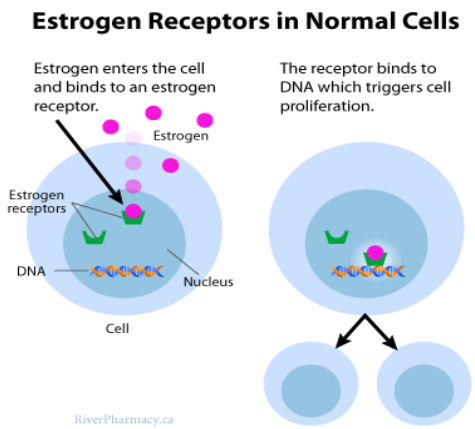


Figure 8: liaison de l'oestrogène à son récepteur

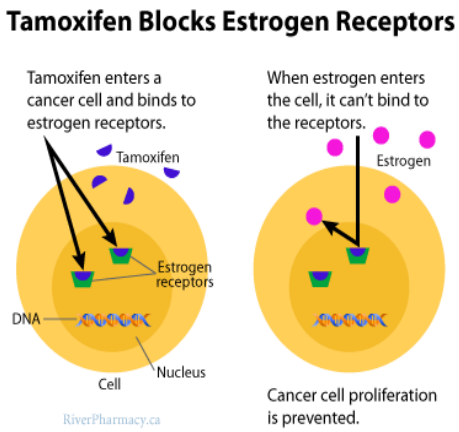


Figure 9: inhibition compétitive du Tamoxifène au niveau des récepteurs à oestrogènes

- **Activation incomplète des promoteurs de la transcription :**

Le Tamoxifène, dans sa liaison avec le récepteur, pourrait induire une modification conformationelle de celui-ci empêchant une interaction optimale avec les autres facteurs de transcription (28). De ce fait, la liaison du complexe récepteur-antihormone avec l'ADN si elle reste possible n'induit pas d'expression de gène. Il en résulte un blocage de la synthèse des protéines œstrogéno-induites (ces protéines agissant comme facteur de croissance tumorale) (33).

Le Tamoxifène agit donc principalement en bloquant l'action stimulatrice des œstrogènes au niveau des cellules cancéreuses du sein (figure 10).

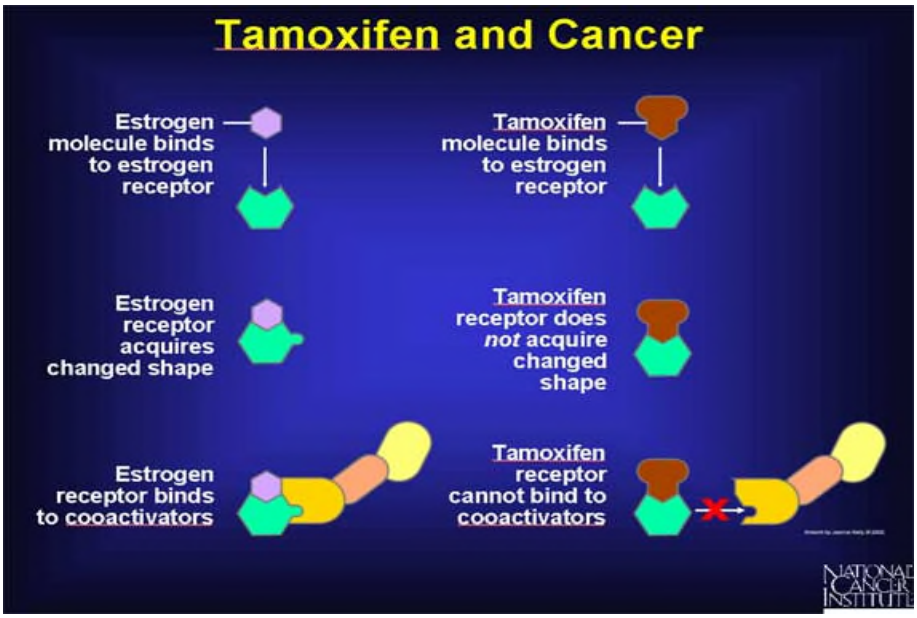


Figure 10: action anti-cancer du Tamoxifène

- **Action sur les facteurs de croissance :**

Par ailleurs, le Tamoxifène exerce une action anti-tumorale :

- ✓ **En inhibant la synthèse de facteurs de croissance cellulaires** produits par les cellules mammaires cancéreuses lorsqu'elles sont stimulées par les œstrogènes, tels que les facteurs TGFα (Transforming Growth Factor α) (34), (35), EGF (Epidermal Growth Factor), IGF I (Insulin-like growth Factor I) (36), la protéine Kinase C (37).
- ✓ Une inhibition de l'angiogenèse tumorale.
- ✓ **Inversement, il stimule la production du facteur** TGFß (un inhibiteur de facteurs de croissance) (34), (35). Il inhibe directement la division cellulaire in-vitro (38), (39)**.** Les cellules RE- seraient, à l'inverse des cellules RE+, plus particulièrement sensibles à l'action inhibitrice du TGF ß ; c'est pourquoi dans les tumeurs du sein présentant un taux important de récepteurs hormonaux, il serait possible que le TGF ß, produit par les cellules RE+, contrôle la croissance des clones cellulaires RE- (39).
- ✓ **et stimule la synthèse par le foie de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)** (35), qui est la protéine de liaison aux estrogènes, ce qui entraine une diminution de la concentration des stéroïdes libres dans le sang (40)**.** Pour PONS (15), le taux de la SHBG est un bon marqueur de l'activité oestrogénique.

- **D'autres mécanismes d'action ont été décrits :**

Ils pourraient peut-être expliquer une certaine efficacité du Tamoxifène dans le traitement des tumeurs mammaires aux récepteurs hormonaux négatifs, puisqu'il existe des réponses objectives dans 10 à 15 % des cas (41), comme sa liaison à la Calmoduline (activateur de la C-AMP Phosphodiestérase), protéine impliquée dans la synthèse de l'ADN (42), l'inhibition de la protéine kinase C, impliquée dans la régulation positive du cycle cellulaire(43), ou encore l'augmentation de l'activité des cellules NK (Natural Killer) qui entraînent la destruction par cytolyse des cellules tumorales (44).

Plus récemment ont été mises en évidence d'autres voies d'action, avec en particulier des effets anti-facteurs de croissance. C'est ainsi que le tamoxifène diminue la sécrétion du TGF qui est un facteur de stimulation des cellules adénocarcinomateuses mammaires en culture et stimule la sécrétion du TGFβ qui est au contraire un facteur inhibiteur (45). Il a été également mis en évidence sur les cultures de la lignée MCF-7 que les anticœstrogènes ont une action antagoniste pour des protéines œstrogéno- induites comme la Cathepsine D et la protéine PS2.

Il est néanmoins probable que de nombreux mécanismes restent à découvrir.

➢ ***Mécanisme d'action sur la croissance des cellules tumorales :***

Le Tamoxifène inhibe la croissance des cellules cancéreuses de tumeurs du sein d'origine humaine MCF7 implantées chez la souris athymique nude ; le Tamoxifène bloque le cycle de ces cultures cellulaires, in vitro, en phase G1(46). Mais, même avec une thérapie prolongée, la tumeur ne diminue pas de taille. On ne peut parler donc, à proprement dit, d'une action cytolytique du tamoxifène, et en cela il est difficile de le comparer à une chimiothérapie classique. Le tamoxifène est avant tout **cytostatique,** dans son action anti-tumorale.

A de fortes concentrations (atteintes expérimentalement chez la rate, il est **cytotoxique**, bloquant de façon irréversible la cellule en phase G l, et même **génotoxique** pouvant générer des carcinomes hépatiques chez le rat (47) (figure 11).

Les modèles expérimentaux chez la rate ont montré que le Tamoxifène pouvait prévenir les phénomènes de carcinogénèse en inhibant la phase d'initiation tumorale. L'administration de DMBA (diméthylbenzanthracène) qui est un puissant carcinogène chimique provoque un cancer mammaire dans 100 % des cas. Donné simultanément avec du Tamoxifène, il n'entraîne pas la formation d'une tumeur(48). Le Tamoxifène inhibe également la phase de promotion : donné en différé par rapport au DMBA, il bloque la croissance des cellules tumorales. Cependant, lorsque le traitement par Tamoxifène est arrêté, la plupart des rats développent ensuite une tumeur mammaire (38), (39) (49),(50).Ces expériences menées par JORDAN VC prouvent l'action du Tamoxifène sur l'initiation et sur la promotion des cellules (49),(50).

Enfin sous Tamoxifène, NAMER et FORNANDER (51), (52) observent une diminution des cancers du sein controlatéraux chez les patientes traitées pour un cancer du sein, ce qui présage une action préventive de cette molécule chez des patientes indemnes de toute pathologie mammaire. Cette action anti-tumorale cytostatique représente un argument de poids pour les cliniciens qui envisagent un traitement au long cours par le tamoxifène, voire un traitement à visée préventive. Des essais sont en cours pour cette indication.

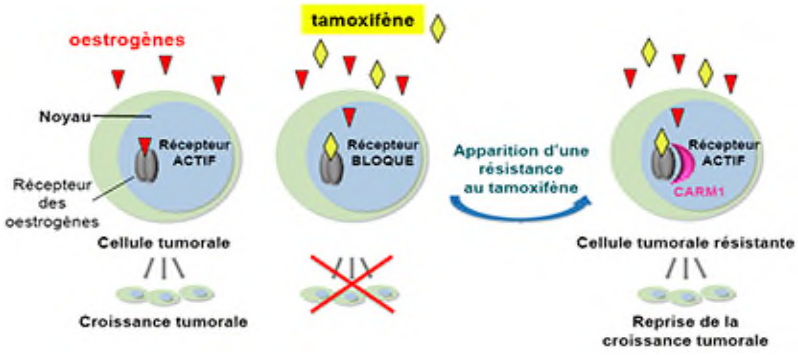


Figure 11: mécanisme d'action du Tamoxifène sur la croissance tumorale

I-3-2-2- Action œstrogènique partielle du Tamoxifène (Action agoniste-Activité œstrogènique)

- ***Action agoniste* :**

Inversement, le Tamoxifène exerce une action œstrogénique partielle au niveau de différents tissus dans l'espèce humaine : l'épithélium vaginal, l'endomètre, l'os et au niveau du métabolisme lipidique hépatique, observée principalement chez la femme ménopausée (50), (53).

Ses effets sont bénéfiques au niveau osseux, capables de prévenir l'ostéoporose (54), et au niveau lipidique entraînant une baisse de la fraction LDL du cholestérol (55).

En revanche, il peut entraîner au niveau endométrial une prolifération, à type d'hyperplasie, de fibromes ou de polypes, voire un cancer (56), (57). Dans certains cas, la muqueuse est atrophique et il existe une dilatation kystique des glandes du stroma (58). Chez la femme non ménopausée, il a été rapporté essentiellement des irrégularités menstruelles (59).

Au niveau endométrial, le Tamoxifène, sous forme métabolisée essentiellement, se lie aux RE, et le complexe en résultant va ensuite se fixer à la séquence d'ADN spécifique ERE, présente dans des régions promotrices de gènes codant pour des protéines facteurs de croissance (TGFα, IGF I/II, EGF) (60), (61). Sa liaison entraîne une cascade de réactions, activant la transcription de ces gènes et entraînant la production de ces protéines, d'où une prolifération cancéreuse (62). Le Tamoxifène agit comme un **promoteur** de la croissance tumorale.

In vitro, le Tamoxifène diminue la production de TGF-β dans des cellules cancéreuses endométriales en culture (tandis qu'il stimule sa production au niveau de cellulaires cancéreuses mammaires). Expérimentalement, Gottardis et al. ont montré que l'administration de Tamoxifène stimulait la croissance de tumeurs endométriales RE positives, transplantées chez la souris athymique (63).

- **Expression immuno-histochimique des récepteurs hormonaux dans l'endomètre :**

La mise en évidence immunohistochimique des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) a permis d'étudier la répartition de ces récepteurs dans l'endomètre et la variation de leur expression au cours du cycle.

Comme l'aspect histologique des glandes et du stroma, **le statut des récepteurs hormonaux** au niveau l'endomètre **sont étroitement liés aux variations des taux sériques des hormones** œstrogènes et progestérone. Il est bien établi que l'endomètre prolifère sous l'influence de l'œstradiol durant la première partie du cycle et que la progestérone inhibe cette prolifération

œstrogéno-induite(61).

Durant la phase lutéale, la progestérone est responsable des modifications sécrétoires des glandes et de la prédécidualisation du stroma (64) retrouvent un taux élevé de récepteurs aux œstrogènes dans l'endomètre durant la phase proliférative et ce taux est plus élevé dans les cellules épithéliales que stromales. Parallèlement le taux de récepteurs à la progestérone augmente rapidement à la fin de la première phase pour atteindre un maximum au début de la phase lutéale, calquant le pic œstrogènique péri-ovulaire. Le taux de récepteurs est alors plus élevé dans les cellules stromales (64).

Quelques études ont été menées sur le statut des récepteurs hormonaux au sein de l'endomètre des femmes traitées par Tamoxifène confirmant l'effet oestrogénique de celui-ci (65),(66).

➢ ***Action œstrogènique partielle du Tamoxifène*** **:**

- **Activation incomplète des promoteurs de la transcription :**

L'éventuelle action agoniste partielle paradoxale (63) peut être expliquée par la possibilité qu'ont certaines cellules cibles de fournir une fonction complémentaire équivalente à un facteur de la transcription (AF-2 par exemple)(28).

WEBB et col (67) ont apporté récemment des données concernant le mode d'action complexe du récepteur à œstrogène et sa mise en jeu par les anti-hormones telle que le Tamoxiféne. Le récepteur à œstrogène n'est qu'une première étape dans la cascade de réactions qui conduisent aux phénomènes de réplication et de synthèse de facteurs de croissance (type IGF, TGF). Pour WEBB et col.

L'origine des effets agonistes du Tamoxiféne apparaît paradoxale et incompréhensible au regard du schéma «classique» d'activation du récepteur à œstrogène et de ces étapes ultérieures. Une autre voie nucléaire d'activation a été mise en évidence par les auteurs. Celle-ci, appelée AP-1, dépend également de la fixation de l'hormone au récepteur mais diffère de la voie « classique» dans ces étapes ultérieures notamment vis à vis des E.R.E. (Estrogen-Receptor- Element). Plus encore, AP-1 semble le mode principal par lequel les hormones agissent sur les cellules cibles et leur prolifération.

Les conséquences moléculaires de la mise enjeu de ces différentes voies ne sont pas actuellement connues mais en cours d'investigation. Elles fournissent néanmoins des hypothèses d'explication, des effets agonistes paradoxaux du Tamoxiféne.

- **Les sous-types du récepteur œstrogènique :**

La raison pour laquelle le Tamoxiféne peut avoir des propriétés antagonistes ou agonistes variables selon les tissus pourrait provenir de sous-types différents de RE dans les tissus cibles, ou encore de protéines cellules-spécifiques (RIPs : «Receptor Interacting proteins ») modulant la fonction des RE, tantôt les activant ou tantôt les inhibant, selon les tissus (62) .

- **Sites de liaison spécifiques aux anti-œstrogènes :**

Le Tamoxiféne pourrait se lier à un site spécifique (Anti Estrogen Binding Site) indépendant ou partie du récepteur (14), (28). Cette fixation entraînerait une expression particulière du complexe, et pourrait expliquer son effet agoniste partiel. Ce mécanisme d'action reste hypothétique mais semble jouer un rôle in vitro dans la survenue de résistances aux anti-œstrogènes dans des cellules mammaires tumorales (28), (32).

- **Les métabolites actifs du tamoxifène :**

Les métabolites actifs du tamoxifène pourraient jouer également un grand rôle. En effet, certains métabolites tels que le 4-hydroxytamoxifène qui multiplie par 100 l'affinité de la liaison du tamoxifène avec le récepteur (métabolite E particulièrement étudié chez les rongeurs) pourraient exercer une action purement agoniste (68).

C/ **Effets pharmacologiques et biologiques du tamoxifène :**

- **L'effet antiprolifératif :**

Nous avons vu auparavant que le mécanisme principal d'action des antiœstrogènes passe par une inhibition compétitive spécifique au niveau des RE dans le noyau. L'effet antiprolifératif du tamoxifène en culture cellulaire nécessite donc une interaction avec les RE.

- **L'hormonosensibilité en l'absence de RE:**

Il existe un deuxième effet plus complexe qui est suggéré par le fait qu'une tumeur mammaire métastatique, RE négatifs est sensible aux antiœstrogènes, puisqu'il existe des réponses objectives dans 10 à 15 % des cas (41). Cette hormonosensibilité, en l'absence de RE laisse supposer qu'il existe d'autres voies d'action indépendante faisant intervenir l'induction de mitogènes tels que les facteurs de croissance autocrines, déjà sus-citées (37), (45).

- **L'effet stimulant sur la concentration des récepteurs à la progestérone :**

Un autre effet spécifique particulièrement intéressant du tamoxifène est son action de stimulation sur la concentration des récepteurs à la progestérone.

- **L'effet stimulant sur le taux circulant d'IGFl :**

Le tamoxifène a également une action de stimulation du taux circulant d'IGFl qui a un rôle dans la régulation hormonale des cellules des cancers du sein.

- **Effet génotoxique** :

Chez le rat, il a été mis en évidence que le Tamoxifène était génotoxique au niveau hépatique, en induisant la formation d'adduits (molécules fixées sur les bases de l'ADN), essentiellement par l'intermédiaire d'un de ses métabolites l'α-hydroxytamoxifène; Chez la femme, Carmichael et coll (60). n'ont pas retrouvé de tels adduits au niveau de l'ADN endométrial (62)tandis qu'Hemminki et coll, utilisant une méthode de détection extrêmement performante ont pu détecter un faible signal pouvant laisser supposer leur existence (69) mais à de si infimes concentrations qu'il n'existe actuellement aucune preuve comme quoi le Tamoxifène soit génotoxique dans l'espèce humaine (53). Ce sont sur des cultures de cellules mammaires humaines produites à partir d'un épanchement pleural métastatique d'un carcinome mammaire contenant des cellules œstrogéno-dépendantes que l'action des œstrogènes et des antiœstrogènes a pu être étudiée. Cette culture de cellules a été baptisée MCF-7 (70).

I-3-3- Les hypothèses étiopathogéniques de la cancérogénèse du Tamoxifène sur l'endomètre :

Il est admis par tous que la notion de terrain hormonal est analogue dans le cancer du sein et le cancer de l'endomètre. Le facteur commun favorisant de ces deux localisations tumorales est le climat hyperœstrogénique qu'il soit relatif ou absolu, endogène ou exogène (71).

En 1981 et 1984, Boccardo(72), (50) précise l'existence d'effets agonistes et antagonistes du tamoxifène selon la cible étudiée. Notamment la stimulation par un effet pseudo-œstrogénique de l'épithélium vaginal était souligné. Gottardis (63) dans une étude sur la souris publiée en 1988 montrait l'inhibition de la croissance tumorale au niveau mammaire mais l'absence d'une telle action sur la croissance tumorale endométriale.

Cet effet œstrogène-like a été étudié par Jordan (73) qui montre que chez la souris l'existence d'une telle action est présente en début de traitement avec épuisement de l'effet après 6 mois de traitement. L'action du tamoxifène sur les cellules cibles du tractus génital passe par une activation incomplète des récepteurs aux œstrogènes. Le complexe récepteur-antiœstrogène

s'avère biologiquement moins actif que le complexe œstrogène physiologique-récepteur. Cette activité biologique n'est cependant pas nulle : les effets agonistes variables résultent de l'interaction du ligand récepteur-anti œstrogène avec les sites accepteurs de chromatine (74). Le tamoxifène se comporte finalement, après la ménopause comme un œstrogène faible.
Les métabolites actifs du tamoxifène pourraient jouer également un grand rôle. En effet, certains métabolites tels que le 4-hydroxytamoxifène qui multiplie par 100 l'affinité de la liaison du tamoxifène avec le récepteur (29) (métabolite E particulièrement étudié chez les rongeurs) pourraient exercer une action purement agoniste (68).

In vitro, des études retrouvent une inhibition par le tamoxifène de la croissance tumorale d'adénocarcinomes endométriaux (75) conduisant à l'utiliser comme agent thérapeutique. Cette action anti œstrogènique bénéfique serait liée à la stimulation de la synthèse de récepteurs à la progestérone, favorisant ainsi l'action des progestatifs. D'autres auteurs ont montré in vitro que le tamoxifène peut stimuler la culture de cellules de carcinomes endométriaux (34), (63). Les circonstances de survenue du cancer de l'endomètre ne sont pas connues; l'effet œstrogen-like précisé par Boccardo (72) peut privilégier le développement d'un cancer de l'endomètre puisque le climat hyperœstrogénique est un facteur de risque reconnu du cancer de l'endomètre.
Jordan (73) privilégie l'hypothèse de l'activation d'un cancer de l'endomètre : préexistant ou d'une hyperplasie atypique. Ceci laisserait supposer que les effets du tamoxifène sur les cellules cancéreuses mammaires soient plus complexes qu'un simple blocage compétitif de la liaison aux RE.

I-4- Pharmacocinétique-Pharmacologie :

I-4-1- Pharmacocinétique :

I-4-1-1- Absorption :

L'étude de FROMSON en 1973 (76), (77) utilisant le Tamoxifène marqué au Carbone 14 chez le rat, la souris, le chien, le singe et l'homme, montre qu'après administration orale, cette molécule est presque complètement absorbée par la muqueuse digestive.
Chez l'homme, le tamoxifène est pratiquement entièrement absorbé. Env. 3 à 6 heures après une dose unique de 10-20 mg de tamoxifène, les concentrations plasmatiques maximales (15-45 ng/ml) sont atteintes. Après administration orale répétée, le steady-state est atteint au plus tôt après 4 semaines, avec des taux plasmatiques moyens de 300 ng/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est de 99%.

I-4-1-2- Métabolisme :

Le Tamoxifène est métabolisé essentiellement au niveau hépatique par des oxydases dépendantes du cytochrome P450. On obtient des métabolites hydroxylés, conjugués et déméthylés. Le métabolite principal du tamoxifène est le N-desméthyl-tamoxifène. Une fois steady-state atteint, sa concentration plasmatique est plus élevée que celle du tamoxifène. Le taux sanguin d'un autre métabolite, le 4-hydroxy-tamoxifène, est environ 25 fois inférieur à celui du tamoxifène. Au niveau biologique, l'effet des deux métabolites est semblable à celui du tamoxifène et leur concentration intra tumorale est élevée (figure 12).

L'élimination est essentiellement biliaire (dans les fèces), après un cycle entéro-hépatique, sous forme de métabolites désaminés conjuguée principalement(16).

Etant un dérivé non hydroxylé et peu polaire ; Le tamoxifène ne peut donc être conjugué directement avec les enzymes hépatiques engendrant une élimination lente sur plusieurs semaines par l'organisme (78).

L'excrétion urinaire bien que plus importante chez l'homme par rapport aux animaux de laboratoire reste une voie d'élimination mineure et secondaire (15).

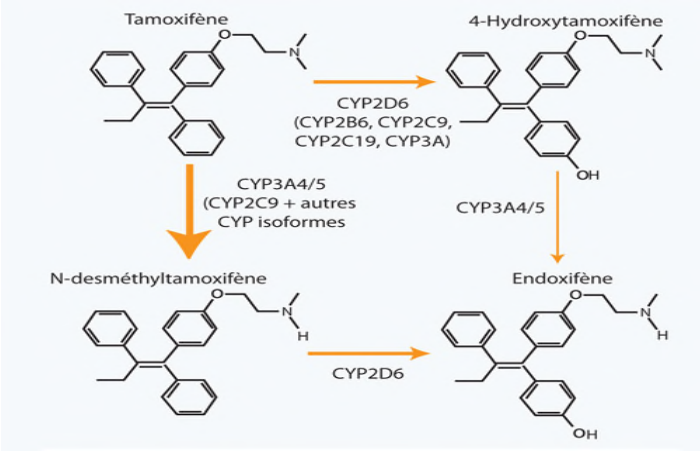


Figure 12: métabolisme du Tamoxifène d'après le schéma de Higgins et Stearns

- **Les différents métabolites :**

Deux sortes de métabolites ont été mises en évidence :

- les métabolites conjugués, probablement inactifs destinés à l'élimination
- et les métabolites non conjugués qui ont une grande affinité pour les récepteurs œstrogènique et qui ont donc la capacité de se comporter comme des inhibiteurs compétitifs des œstrogènes (76), (79).

Parmi ces derniers, il faut citer deux métabolites principaux :

- **Le 4 Hydroxytamoxifène ou métabolite B :**

Pour plusieurs auteurs dont JORDAN C, c'est le plus puissant métabolite du Tamoxifène (80).

- Son affinité pour les récepteurs oestrogéniques est 100 fois supérieure au Tamoxifène.
- Seulement 2% du Tamoxifène est transformé en métabolite B (figure 13).

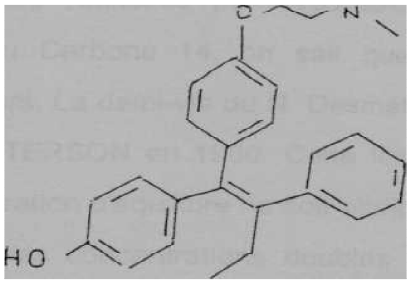


Figure 13: structure du métabolite B

- **Le N - desméthyltamoxifène ou métabolite X :**

C'est un métabolite similaire au Tamoxifène en ce qui concerne son activité et sa potentialité (80). Contrairement au 4-hydroxytamoxifène, il se lie faiblement aux récepteurs oestrogéniques. Sa concentration sérique est plus élevée que celle du Tamoxifène de 50 % (80) (figure 14).

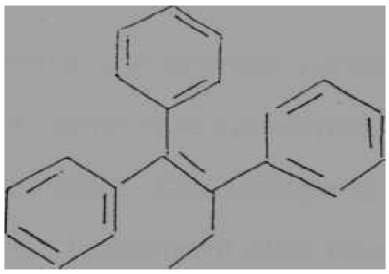


Figure 14: structure du métabolite X

Ces deux métabolites ont beaucoup plus d'affinité pour les récepteurs que le tamoxifène et sont retenus plus longtemps dans le noyau des cellules cibles, ce qui suggère fortement leur responsabilité dans le blocage des sites récepteurs. Le rôle respectif de ces métabolites dans l'efficacité thérapeutique du tamoxifène n'est pas encore élucidé, de même que la nature des composés actifs liés aux RE dans les tissus cibles. Cependant, les taux plasmatique et tissulaire de tamoxifène et de ses deux métabolites, sont largement suffisants pour saturer les récepteurs ostrogéniques des tissus cibles (81). L'hydroxylation du tamoxifène semble donc

être la principale voie métabolique de ce composé, aboutissant à la formation de métabolites plus actifs. Il a cependant été démontré, in vitro, sur des cultures cellulaires MCF 7, que le tamoxifène non métabolisé possède une action anti-œstrogène propre, et antiproliférative intrinsèque nécessitant, toutefois, l'utilisation de doses bien supérieures du fait de son affinité moindre avec les récepteurs œstrogènique (82).

D'autres métabolites d'une moindre importance ont pu être identifiés (80): (figure 15)

- Métabolite E : Métabolite résultant d'une modification de la chaîne latérale du Tamoxifène
- Métabolite Y *:* présente une chaîne latérale primaire alcool
- Métabolite Z : N - dédiméthyl Tamoxifène
- Métabolite A : produit résultant d'une hydratation et d'une liaison entre deux carbones.
- Métabolite D : C'est le 3.4 Dihydroxytamoxifène.

La plupart sont d'une moindre importance clinique.

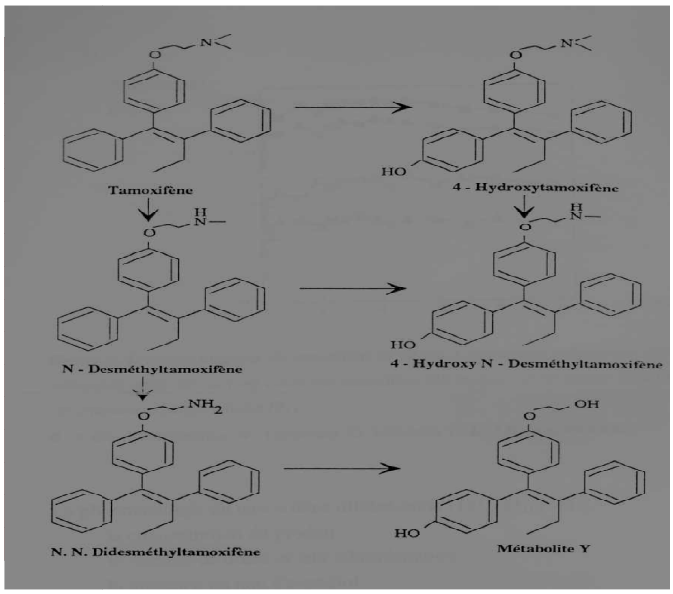


Figure 15: structure des métabolites du Tamoxifène

I-4-1-3- Distribution :

Après absorption digestive, le pic sérique est atteint après administration unique en 4 à 8 heures. La concentration plasmatique du tamoxifène et de ses métabolites se stabilise après 3 à 6 semaines (4 semaines) de traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (taux de 1 µM) (31)**,** (80)**,** (83). Ces taux sont largement en excès par rapport au taux plasmatique d'œstradiol circulant.

L'effet thérapeutique n'apparait qu'après 6 à 8 semaines de délai (31). Les dosages intra-tumoraux montrent que les concentrations du tamoxifène et du N-desméthyltamoxifène sont largement supérieures à celles de l'œstradiol (84).

Selon FROMSON et SHARP (77), après administration de Tamoxifène marqué au Carbone 14, la radioactivité au niveau de l'utérus est deux à trois fois supérieure à celle retrouvée au niveau du sang. Cette radioactivité a été retrouvée dans tous les organes hormonosensibles ce qui explique une importante distribution.
Plus de 98% du tamoxifène est conjugué à l'albumine dans le sang (15), permettant un large volume de distribution dans les tissus périphériques comme l'a montré l'étude de Lien et al. sur la distribution du Tamoxifène et de ses métabolites chez l'homme et le rat où les taux dosés étaient au moins dix fois plus élevés dans de nombreux tissus périphériques (foie, poumons, pancréas, métastases cérébrales du cancer du sein, endomètre (77) que dans le sérum ; le tissu graisseux contenait surtout le métabolite X, et semblait agir comme un compartiment de réserve ; par ailleurs, on a mis en évidence le passage hémato-méningé de ces produits, ainsi que leur présence dans la peau et le tissu osseux.

I-4-1-4- Elimination :

Grâce aux études réalisées par FROMSON en 1973 (76) utilisant le Tamoxifène marqué au Carbone 14, on sait que la demi-vie plasmatique du Tamoxifène est de 7 jours. La baisse des concentrations plasmatiques est biphasique avec une demi-vie initiale de 7-14 h et une demi-vie terminale (T½ ß) de plus de 7 jours La demi-vie du N. Desméthyl Tamoxifène est de 14 jours comme l'a montré PATTERSON en 1980. Cette longue demi-vie du métabolite X explique que la concentration d'équilibre ne soit atteinte qu'en 4 semaines, et que le métabolite X atteigne des concentrations doubles de celles du Tamoxifène. Le Tamoxifène persiste dans le plasma des patientes jusqu'à 6 semaines après l'arrêt de son administration.

I-4-1-5- Tamoxifénémie :

L'hypothèse d'une corrélation entre les dosages plasmatiques du Tamoxifène et de ses métabolites avec le devenir des patientes a été soulevée par plusieurs auteurs.

L'étude de SCHRANZ en 1988 a permis d'infirmer cette hypothèse. En effet, son étude a montré une grande variabilité inter-patiente et même intra- patiente de la Tamoxifénémie, ainsi que l'absence de corrélation entre les dosages plasmatiques et la réponse clinique. Ce

dosage a permis de détecter les patientes chez lesquelles l'observance du traitement était très irrégulière voire nulle. Ceci rend donc illusoire ce type de dosage même pratiqué régulièrement pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique du Tamoxifène.

I-4-2- Pharmacologie :

La pharmacologie du tamoxifène diffère selon (14), (38), (85) :

- la concentration du produit
- le nombre de doses et leur administration
- la présence ou non d'œstradiol
- les espèces animales étudiées
- l'organe cible considéré
- le statut hormonal chez la femme.

Ainsi, des effets agonistes purs, agonistes partiels et antagonistes purs ont été observés. Tous les anti œstrogènes ont été démontrés comme étant oestrogéniques (85), et de nombreux auteurs (72), (73), (86) ont souligné la survenue d'effets paradoxaux "œstrogéno-mimétiques" du tamoxifène, s'exprimant plus particulièrement au niveau du tissu vaginal et utérin.

Voici quelques exemples de la variété des effets du tamoxifène :

I-4-2-1- Selon la posologie :

Dans certains modèles animaux, une variation de posologie peut provoquer des effets contraires comme en témoigne l'action du tamoxifène sur la parturition de la rate. En effet, à faible dose, le tamoxifène retarde la mise bas, tandis qu'à forte dose il l'accélère (87).

Après une dose unique d'anti œstrogènes, une réponse purement œstrogènique est observée ; chez une rate impubère une seule injection d'anti-œstrogènes favorise le développement de l'utérus, dépassant les effets obtenus avec une seule dose d'œstradiol (14). Enfin, il semblerait, toujours chez la rate, que de faibles doses d'anti-œstrogènes soient potentiellement plus oestrogéniques que de fortes doses. Ainsi, lorsque les concentrations plasmatiques initiales sont basses, on assiste à un phénomène de “flare up”, phénomène correspondant à une majoration temporaire des signes cliniques

I-4-2-2- Selon la présence ou non d'œstradiol :

Plusieurs études sur modèle animal (rat, souris) ont montré (85) que les anti-oestrogènes n'empêchent pas la réponse œstrogènique, mais la réduisent au niveau observé avec les

anti œstrogènes seuls. En général, les œstrogènes seuls provoquent des effets plus puissants que les anti-œstrogènes seuls.

En présence d'œstradiol, les anti-œstrogènes empêchent l'expression complète de la réponse œstrogènique.

Les propriétés antagonistes des anti-œstrogènes apparaissent quand œstrogènes et anti-œstrogènes sont injectés séparément ou ensemble au moins deux fois et à 24 heures d'intervalle. Œstrogènes et anti-œstrogène sont remarquablement similaires dans les 24 à 48 premières heures après une seule injection, mais ils sont différents à long terme, après de multiples injections.

Chez la femme ménopausée, le tamoxifène provoque une baisse du taux de FSH, sans changer les concentrations d'œstrogènes. Chez la femme en pré ménopause, le tamoxifène provoque une augmentation du taux d'œstrogènes, sans modifier les taux de gonadotrophine. Ainsi, le tamoxifène agit comme une molécule agoniste quand les taux d'œstrogènes sont bas, et comme antagonistes quand les taux d'œstrogènes sont élevés (38) .

I-4-2-3- Selon la durée de prescription :

Jordan et Coll (73) ont noté, à court terme, un effet œstrogènique sur la taille de l'utérus de souris, mais à long terme (six mois) tous les utérus deviennent non stimulables et réfractaires aux œstrogènes. Ils évoquent la nécessité de grandes études pour évaluer l'action du tamoxifène sur l'utérus humain après plusieurs années de traitement.

I-5- Indications du Tamoxifène dans la pathologie mammaire :

I-5-1- Hormonothérapie adjuvante :

I-5-1-1- Chez la femme ménopausée :

L'indication principale du Tamoxifène en tant qu'hormonothérapie adjuvante est représentée par le cancer du sein non métastasé survenant chez une femme après la ménopause.

L'étude du NATO de 1988 (88) (Nolvadex Adjuvant Trial Organization) montre en effet une diminution du risque de décès de 29 % et du risque de rechute de 36%.

La plupart des essais utilisant le Tamoxifène versus placebo confirment l'amélioration significative chez la femme ménopausée à la fois de la survie sans rechute et de la survie globale. Les résultats de ces essais sont résumés dans le (tableau 1) (88).

Le bénéfice apporté par cette hormonothérapie adjuvante est d'autant plus élevé que la tumeur mammaire est dotée de récepteurs oestrogéniques et que ceux-ci sont en quantité importante,

qu'il y ait atteinte ganglionnaire ou non (étude du NSABP14).

Tableau 1: les essais randomisés Tamoxifène versus placebo de contrôle

Essais	Date d'inclusion	Dernière analyse	Tamoxifène	SSR P	SG P
NATO (31)	1977 1981	1988	20 mg/j 1 an	0,0001	0,006
Rose et coll (32)	1977 1982	1983	30 mg/j 1 an	NS	
Ribeiro et coll (33)	1976 1982	1988	20 mg/j 1 an	(0,06) (84mois)	NS
Cummings et coll (34)	1978 1982	1985	20 mg/j 2 ans	0,0004	NS
Scottisch (35)	1978 1984	1987	20 mg/j t> ans	0,0001	0,002
Rutqvist et coll (36)	1976 1984	1987	40 mg/j 2 ans	0,01	NS
Delozier et coll (37)	1978 1982	1986	40 mg/j 3 ans	0,008	NS
Bianco et coll (38)	1978 1983	1988	30 mg/j 2 ans	0,008	NS
Castiglione et coll (39)	1978 1981	1990	20 mg/j + Prednisone 7,5mg/j 1an	0,006	NS
Pritchard et coll (40)	1978 1983	1984	30 mg/j 2ans	0,01	NS

SSR : Survie sans récidive **SG :** Survie Globale

I-5-1-2- Chez la femme non ménopausée :

Auparavant, les anciennes études ont conclues que le Tamoxifène n'apporterait pas de bénéfice significatif sur la survie globale et la survie sans récidive.

BOCCARDO en 1990 (36) montre que même l'association du Tamoxifène à une chimiothérapie dans les tumeurs hormonodépendantes n'apporte pas de bénéfice par rapport à une chimiothérapie adjuvante seule. Cependant, le nombre faible de patientes non ménopausées traitées par Tamoxifène dans les divers essais rend les analyses difficilement interprétables.

Par ailleurs, des essais plus récents de prévention avec le tamoxifène entrepris dans les années 1990 chez les femmes à risque de cancer du sein (89), (90), ont concerné une population non ménopausée pour plus d'un tiers de l'effectif (de l'ordre de 39 %). Le tamoxifène était alors prescrit sans blocage ovarien(91). Ces études ont globalement démontré la réalité d'une prévention et ont donc permis de mettre en évidence l'efficacité du traitement, même chez ces

femmes jeunes, alors que la théorie incitait à la prudence ; en effet, le tamoxifène est inducteur de l'ovulation sur des ovaires fonctionnels et responsable d'une augmentation de l'œstradiolémie circulante (notifiée dans la fiche du médicament du Vidal®). Cette perspective associée à l'éventualité de kystes ovariens, n'avait rien pour séduire! Alors même que les Américains redécouvrent les propriétés *clomid-like* du tamoxifène dans un article du *Times*, (déjà décrites par *Senior* et *Gerhard* en 1978 et 1979) (92), (93), les Français, fidèles à l'école d'endocrinologie qui leur avait fait réfuter l'entrée dans l'essai de prévention en 1995 (94), se posent toujours la question de l'opportunité du traitement chez les femmes non ménopausées en situation adjuvante.

I-5-2- Hormonothérapie palliative :

Le Tamoxifène est le traitement de choix du cancer du sein métastasé. La localisation métastatique conditionne le taux de rémission : c'est au niveau des tissus mous que les meilleures rémissions sont objectivées (50%) (51). La réponse à ce traitement est plus faible pour les métastases pulmonaires et osseuses. Elle est faible pour les métastases hépatiques. Globalement, cette réponse est d'autant meilleure que les patientes sont ménopausées, ont plus de 70ans et que les métastases sont dotées de récepteurs oestrogéniques.

I-5-3- Hormonothérapie exclusive :

La grande hormonosensibilité de la plupart des cancers du sein qui surviennent chez la femme âgée, a amené certains auteurs à proposer le Tamoxifène comme traitement unique du cancer du sein quand l'état général précaire de ces patientes contre-indique les traitements classiques.

C'est ainsi que GAZET et ROBERTSON en 1988 (95), (96) ainsi que BATES en 1991 (97) comparent le bénéfice d'une hormonothérapie exclusive par Tamoxifène à la chirurgie locorégionale une fois associée au Tamoxifène.

Ces auteurs concluent à une absence de différence significative, pour les taux de survie globale. En ce qui concerne les taux de survie sans récidive, les essais sont contradictoires et ne permettent pas de tirer des conclusions (Voir tableau 2). BONNETERRE, aux XV Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (98), propose d'utiliser le Tamoxifène chez les patientes dont l'espérance de vie est très courte : quant aux malades en bon état général, même si elles ont plus de 70 ans, elles peuvent bénéficier des traitements conventionnels.

Tableau 2: études randomisées concernant l'efficacité d'un traitement premier à base de Tamoxifène par rapport à la chirurgie

Auteur/ Année	Traitement	Nombre	Suivi médian	Taux de survie Sans récidive locale	Survie globale
Gazet 1988 (46)	TAM 40 mg Tumorectomie ou Mastectomie	60 56	36 mois	75% 62%	72% 82%
Robertson 1988 (47)	TAM 40 mg « Guide local excision »	68 67	24 mois	70% 75%	85% 75%
Bates 1991 (48)	TAM 20 mg Chirurgie optimale +TAM 20 mg	183 171	34 mois	72% 86%	83% 85%

TAM : Tamoxifène

1-5-4- Hormonothérapie préventive :

Des études ont été menées sur la prescription de chimiothérapie par Tamoxifène à des femmes n'ayant pas de cancer mammaire mais dont le risque épidémiologique est élevé. Ces études sont basées d'une part sur la réduction du risque de survenue de cancer controlatéral chez les patientes traitées par Tamoxifène (51), (99) comme le confirme la Méta-analyse de PETO(100) (voir t d'autre part sur l'hypothèse que le Tamoxifène pourrait empêcher la survenue de cancer dans un sein qui est à risque élevé et à un stade infra-radiologique comme l'est le cancer du sein controlatéral, enfin sur des arguments expérimentaux, utilisant des carcinogènes chimiques et qui présagent une action du Tamoxifène sur l'initiation et sur la promotion des cellules mammaires (38), (39).

Des essais de prévention fais aux USA avec l'étude du NSABP sous l'impulsion de FISCHER (99), au Royaume Uni sous l'impulsion de T. POWLES (101), ainsi qu'en Italie mais dans ce pays les femmes qui sont incluses sont hystérectomisées auparavant.

D'autres auteurs comme P. MAUVAIS JARVIS (102) désapprouvent ce type de en mettant en avant les raisons suivantes :

- Les effets délétères du Tamoxifène, utilisé sur une population certes à risque à grande échelle mais saine.
- Le choix de l'âge des patientes. Pour cet auteur, une population de femmes ménopausées serait illogique dès lors que les femmes qui ont eu un cancer du sein étaient déjà à un stade avancé de la transformation cellulaire. Le choix d'une population de femmes non ménopausées serait inacceptable, le Tamoxifène bloquant l'action des œstrogènes sur l'hypothalamus entraine des taux d'œstrogènes sanguins très élevés, ce qui pourrait contrebalancer l'effet recherché.

Cet auteur propose comme prévention l'utilisation du 4-Hydroxytamoxifène chez des femmes jeunes par voie percutanée (application sur les 2 seins). Ce type d'administration diminuerait ainsi notablement les effets oestrogéniques et anti-oestrogéniques sur les autres tissus.

La Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire a donné un avis défavorable à la mise en place de l'essai de prévention du cancer du sein par le Tamoxifène. En raison des risques de cette thérapeutique actuellement démontrés et des incertitudes sur les bénéfices potentiels de cette thérapeutique, la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire trouve injustifiée son utilisation chez des femmes indemnes de cancer du sein. Elle souhaite plutôt le développement de méthodes de prévention primaire.

1-5-5- Endocrinothérapie :

Selon les recommandations de St-Gall (87), une endocrinothérapie est indiquée chez les patientes suivantes:

- patientes ayant des tumeurs ER/PR positives ou un statut des récepteurs hormonaux peu clair et un risque modéré; dans un tel cas une chimiothérapie est indiquée avant l'endocrinothérapie;
- patientes ayant des tumeurs ER/PR positives ou un statut des récepteurs hormonaux peu clair et un faible risque;
- patientes ayant une pathologie hormonosensible et un risque élevé après chimiothérapie.

Plusieurs études ont examiné l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase en traitement adjuvant des cancers du sein au stade initial, comparativement au traitement standard de tamoxifène pendant 5 ans, de même que la transition aux inhibiteurs de l'aromatase après 2–3 ans de tamoxifène.

Les études ayant examiné l'administration d'inhibiteurs de l'aromatase d'emblée comme adjuvants au tamoxifène «up front» n'ont jusqu'ici révélé aucun avantage sur la survie globale.

Mais, jusqu'ici, ces études n'ont pas été conçues pour pouvoir démontrer une différence de survie après la durée d'observation écoulée. Selon l'analyse commune des études ARNO/ABCSG-8/ ITA, le passage à un IA après 2–3 ans de traitement de tamoxifène a montré une augmentation de la survie globale, ce qui n'a pas été le cas dans l'analyse «intention-to-treat» de l'étude IES, uniquement dans l'analyse de sous-groupes après exclusion des tumeurs négatives pour les récepteurs hormonaux. Le succès de la stratégie « switch », avec la sensibilisation des cancers du sein positifs pour les récepteurs hormonaux

à la suppression œstrogènique par inhibiteurs de l'aromatase, s'explique peut-être par l'effet œstrogèno-antagoniste partiel du tamoxifène.

Avec les résultats dont nous disposons à l'heure actuelle, l'ASCO Technology Assessment recommande que pour les femmes post ménopausées ayant un cancer du sein hormonosensible, une hormonothérapie adjuvante optimale comporte un inhibiteurs de l'aromatase soit comme traitement initial soit après traitement par tamoxifène (74). Le Consensus de St-Gall 2005 précise encore ces recommandations (87): chez les femmes post ménopausées ayant un cancer du sein positif pour les récepteurs hormonaux, les inhibiteurs de l'aromatase sont recommandés comme alternative dans les indications confirmées par les études. Les options suivantes sont envisageables:

- inhibiteur de l'aromatase seul (Anastrozole, Létrozole);
- tamoxifène pendant 2–3 ans, puis passage à un inhibiteur de l'aromatase (Exémestane, Anastrozole)
- ou passage à un inhibiteur de l'aromatase (Létrozole) après cinq ans de tamoxifène.

Avant de prendre la décision pour inhibiteurs de l'aromatase ou tamoxifène, il faut tenir compte des profils d'effets indésirables différents de ces substances.

I-6- Posologie et durée optimale du traitement :

I-6-1- Posologie :

Une des questions concernant l'utilisation du Tamoxifène est sa posologie, en tenant compte du rapport entre son efficacité clinique et ses effets délétères. Plusieurs auteurs, dont BUCKLEY en 1989 (103) ne retrouvent pas de variation significative dans les taux de rémission obtenus avec des posologies variant entre 20 et 40 mg/j. Les résultats de la méta-analyse de « the EBCTCG » montrent qu'il n'y a pas de bénéfice thérapeutique au-delà de la dose de 20mg. Par contre des complications gynécologiques majeures dont des cancers endométriaux ont été rapportées dès 1989 de manière significativement plus fréquente à 40 mg qu'à 20mg/j (77). La dose préconisée actuellement est de **20 mg/j**.

I-6-2- Durée :

La durée optimale de l'hormonothérapie par Tamoxifène est de deux ans au minimum, ceci compte tenu d'une réduction plus importante de la probabilité de mortalité ou de rechute après 2 ans que dans les traitements courts (104). Une amélioration significative, même après 5 ans de traitement tant dans la survie globale que dans la survie sans récidive est rapportée par la

méta analyse de PETO et l'Early Breast Cancer Tialists'Collaborative Group (105). Une autre étude conduite par le NSABP actuellement en cours étudie l'intérêt d'une prolongation au delà de 5 ans (106).

Ces essais sur la durée optimale du traitement montrent que l'utilisation du Tamoxifène doit dépasser 2 ans, leur prolongation au delà suscite par contre encore des questions.

En effet, la diminution du taux de récidive du cancer sous Tamoxifène est maximale pendant les 4 premières années d'instauration du traitement, puis redevient similaire à celles des femmes non traitées après 5 à 10 ans de traitement. Les bénéfices sur le taux de survie continuent de croître légèrement avec un taux de réduction des décès de 5% après 5 ans de traitement et de 8% après 10 ans (107), (108), (109). La durée préconisée actuellement est de **5ans.**

II- Effets secondaires du Tamoxifène :

II-1- Inconvénients :

Le Tamoxifène est un produit dont la tolérance est réputée excellente. Les effets secondaires sont peu nombreux et rarement sévères, mais peuvent avoir un impact sur la compliance des patientes au traitement (110). Les patientes ne sont contraintes d'arrêter le traitement en moyenne que dans 3% des cas (extrêmes allant de 2 à 5 %), dont la moitié seulement à titre définitif (figure 16) (98).

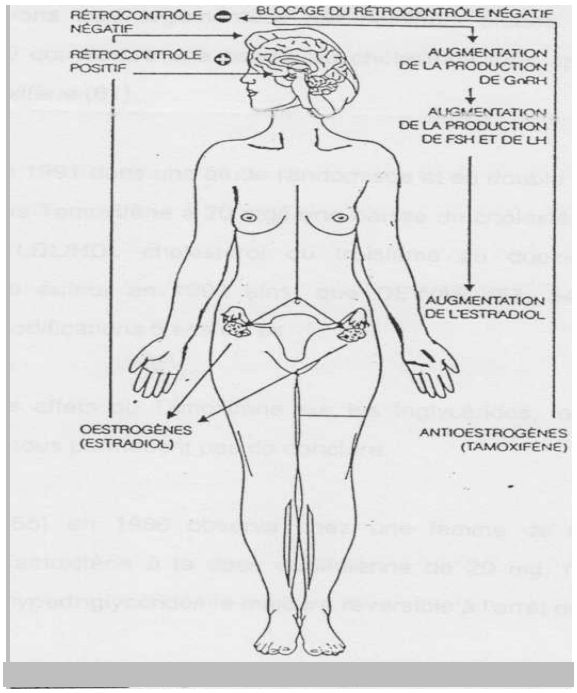


Figure 16: le générateur hypothalamique

Les symptômes les plus fréquents sont :

- Les bouffées vasomotrices rencontrées chez la majorité des patientes sous Tamoxifène.
- Les nausées qui s'observent dans 9,5 % des cas (31), peuvent être évitées en prenant le Tamoxifène après les repas.
- Des symptômes gynécologiques à type de prurit vulvaire, de leucorrhées peuvent apparaître, ils sont liés à la privation œstrogènique.

En début de traitement, une augmentation transitoire de la tumeur ainsi qu'une accentuation des douleurs osseuses peut-être observée (phénomène du « **flare-up** ») qui correspond vraisemblablement à un effet œstrogènique partiel du produit.

II-2- Effets indésirables :

II-2-1- Effets thromboemboliques :

Le Tamoxifène administré au long cours augmenterait la fréquence des accidents thromboemboliques. Cette fréquence varie entre 1 à 3 % (98). La pathologie thromboembolique décrite sous Tamoxifène est principalement représentée par les thromboses qui sont soit veineuses, soit artérielles, ces dernières étant évidemment bien plus graves.

C'est NEVASAARI (111), le premier en 1978 qui rapporta 4 cas de thrombose veineuse profonde. D'autres auteurs après lui (112), (113) ont publié des cas d'association entre Tamoxifène et thrombose veineuse dont une embolie pulmonaire mortelle.

Le groupe du NSABP rapporte dans un de ses essais 3 cas de thrombose veineuse chez 1,440 malades recevant du placebo (0,2%) et 21 chez les 1,442 recevant 20 mg par jour de Tamoxifène pendant 2 ans (1,5%) (114) .

Dans l'étude américaine du BCPT, étudiant le tamoxifène en prévention du cancer du sein, il a été noté une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 1,59, d'embolie pulmonaire de 3,01 et de phlébite profonde de 1,60 chez les patientes sous tamoxifène, par rapport au groupe sous placebo (115). Dans une autre étude ENCK (114) observe une diminution de l'activité fonctionnelle de l'antithrombine III chez 42 % de ses 24 patientes sous Tamoxifène.

Des troubles thromboemboliques ont été rapportés au cours d'un traitement de longue durée par tamoxifène (108), mais la relation de cause à effet n'est pas clairement établie.

Tenant compte de ces observations, on peut considérer que le Tamoxifène entraîne une augmentation minime mais certaine des accidents thromboemboliques tout en sachant qu'il existe un rapport élevé entre cancer et maladie thromboembolique (116).

II-2-2- Effets oculaires :

Les effets oculaires sont rares. Les trois premiers cas ont été publiés par KAISER-KÜPFER en 1978 (117) et étaient en relation avec les fortes doses utilisées à l'époque (240 mg de Tamoxifène par jour pendant plus d'un an). Aux doses habituelles, les anomalies oculaires peuvent exister mais elles sont rares (0,2%) (118). Ces complications sont soit des rétinopathies, des névrites optiques**,** des œdèmes maculaires ou des atteintes cornéennes réversibles à l'arrêt du traitement. Il est toutefois utile de pratiquer une surveillance régulière ophtalmologique chez les patientes recevant du tamoxifène au long cours et de ne pas donner ce traitement à des patientes ayant des antécédents de rétinopathie ou de dégénérescence maculaire.

II-2-3- Effets hématologiques :

Des anomalies biologiques peuvent apparaître sous Tamoxifène. Une leucopénie et surtout une thrombopénie modérée peuvent être observées durant le premier mois du traitement et sont spontanément résolutives (tableau 3) (119)**.**

Pour les hémopathies malignes, une revue rétrospective par Powles, en 1995, des études cliniques du tamoxifène ne retrouve aucune majoration du risque de leucémie aiguë ou d'hémopathies malignes (120).

Tableau 3: anomalies biologiques du Tamoxifène

Anomalies biologiques	%
Thrombocytopénie	4,6
Leucopénie	1,6
Anomalies des tests de la fonction hépatique	1,0

II-2-4- Anomalies hépatiques :

Une perturbation des tests hépatiques s'observe dans 1% des cas (tableau 3) (119)**.** L'altération des fonctions hépatiques peut s'expliquer par l'effet estrogène-like du Tamoxifène sur le foie. On note une diminution de la somatomédine C (IGF-1) et une augmentation de la synthèse de SHBG (121). Ces variations reflètent l'activité œstrogènique (du Tamoxifène). Le SHBG est la principale protéine de transport des œstrogènes; une augmentation de son taux

conduit à une diminution d'œstradiol libre. De ce fait, il y a moins d'œstrogène disponible pour les cellules mammaires cancéreuses. Concernant le risque d'induction d'hépatocarcinomes sous Tamoxifène, certains auteurs ont trouvé des effets stimulants de la cancérogenèse chez le rat (122) par l'intermédiaire de métabolites mineurs du tamoxifène capables d'interagir avec les cytochromes P450 dans les microsomes hépatiques. D'autres auteurs ont, au contraire, retrouvé un effet protecteur (123).

En clinique, le risque réel apparaît faible. Aucune augmentation spectaculaire de l'incidence des hépatocarcinomes n'est apparue pour cette affection qui demeure rare en Europe (5 pour 100000 habitants). Seul FORNANDER en 1989 (51) a observé deux cas de cancer du foie chez deux patientes prenant du Tamoxifène à 40 mg/j (incidence non significative). A l'heure actuelle, aucun essai n'a retrouvé de cancer du foie sous Tamoxifène et on peut affirmer son innocuité.

II-2-5- Effet endocrinien:

Les modifications hormonales induites par le tamoxifène sont différentes en phase pré-ménopausique et au cours de la ménopause. Les différentes études révèlent une activité agoniste ou antagoniste du tamoxifène sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, en fonction du taux d'œstrogène endogène.

On dispose d'informations fiables, montrant l'action œstrogènique du tamoxifène par abaissement du taux des gonadotrophines, chez la femme ménopausée. Le taux de LH et de FSH est abaissé durant toute la durée du traitement. Le tamoxifène abaisse aussi le taux de prolactine. Par contre, on ne retrouve pas d'effets sur les taux circulants d'œstrogène et de progestérone (31), (38), (75) (tableau 4 (46), et figure 17 (38)). Cependant, les valeurs de FSH et LH restent dans les limites des taux plasmatiques normaux, chez la femme ménopausée (46).

Tableau 4: Effets endocriniens du tamoxifène, à faible dose, chez des femmes en pré et post ménopause

	PRE-MENOPAUSE	POST-MENOPAUSE
LH	Pas de modification	Diminution de 50%
FSH	Pas de modification ou augmentation	Diminution de 50%
Prolactine	modérée	Diminution
Œstrogène	Diminution	Pas de modification
Progestérone	100-500% d'augmentation	Pas de modification
	Pas de modification	

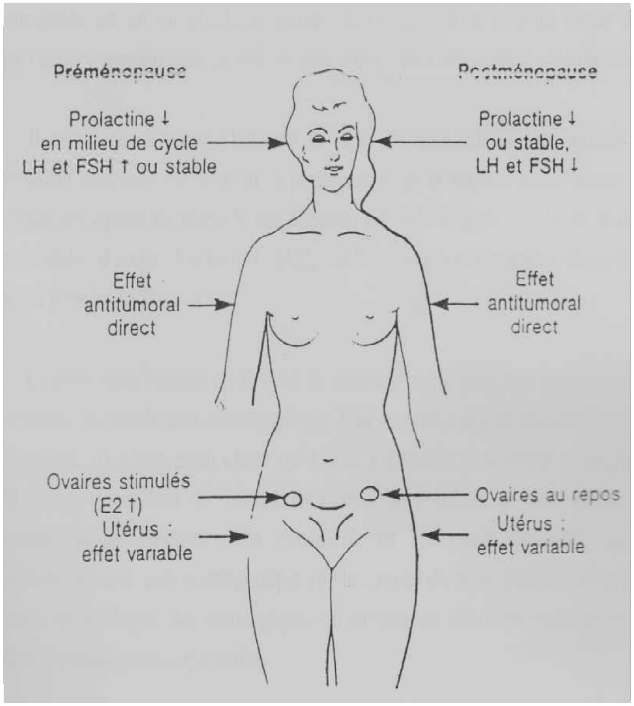


Figure 17: les effets directs et indirects du Tamoxifène, chez la femme, selon le statut hormonal

Ainsi, le tamoxifène pourrait agir comme un œstrogène, par rétro- contrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire chez la femme ménopausée.

Chez la femme en pré-ménopause, le taux d'œstradiol est franchement augmenté au cours de la prise de tamoxifène. En dépit de ce taux supra physiologique, les taux de FSH et LH ne sont pas modifiés ou très légèrement augmentés (47). On aurait pu s'attendre à une diminution de la production d'hormones gonadotrophiques, face à ce taux élevé d'œstrogène.

Ainsi, à forte concentration d'œstrogène, le tamoxifène semble provoquer une augmentation des gonadotrophines, en diminuant l'effet du rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, et en bloquant l'action des œstrogènes en un ou plusieurs points de cet axe. Son activité serait donc plutôt anti-œstrogènique, quand les taux sanguins d'œstrogène sont élevés. Il convient de noter (14) que la dose de tamoxifène provoquant une régression tumorale ou limitant la progression de la tumeur n'interrompt pas toujours les cycles menstruels des femmes en pré-ménopause (39% d'oligo-aménorrhée d'après Rochefort (31), 28% d'oligo-aménorrhée temporaire d'après Ribeiro (124)).

II-2-6- Effet sur le tube digestif :

L'étude nordique de Rutqvist (52) révèle une élévation significative des cancers gastro-intestinaux chez les femmes traitées, qui n'est pas démontrée par d'autres études (125).

En ce qui concerne les Cancers gastro-intestinaux**,** Les résultats sont contradictoires et méritent des investigations plus poussées.

Dans la méta-analyse de plusieurs études (Stockholm Trial, South-Swedish Trial en 1986 et Danish Breast Cancer Group Study en 1988), il y avait un nombre plus important de cancers colorectaux chez les patientes sous Tamoxifène (RR de cancers colorectaux : 1.9 et RR de cancer gastrique : 3.2) (126).

D'autres études (NSABP B-14 Study en 1987, CRC Adjuvant Breast Trial en 1988, Ribeiro en 1988) n'ont au contraire, pas confirmé ces données (126).

En résumé :

Comme nous venons de le voir, le tamoxifène ne peut être défini comme une simple molécule anti-œstrogènique. Son activité, tant au niveau tissulaire qu'humoral, n'est pas aussi claire qu'il peut y paraître. Les effets biologiques qu'il induit dépendent du milieu hormonal dans lequel le tamoxifène est introduit, et de l'organe cible considéré. Et l'on voit apparaître qu'une molécule, réputée anti-œstrogènique sur le cancer du sein, peut se comporter comme un analogue des œstrogènes, au niveau du tissu endométrial et sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il est donc permis d'envisager des complications liées à ce phénomène paradoxal, chez des femmes traitées par tamoxifène au long cours. De même, on peut croire aux effets bénéfiques de cette activité œstrogènique, qui sembleraient réduire la morbidité et/ou la mortalité par ostéoporose ou maladie cardio-vasculaire chez ces patientes.

II-3- Effets bénéfiques du Tamoxifène :

II-3-1- Effets bénéfiques sur le lipidogramme :

Des modifications lipidiques sont également mises en évidence lors d'un traitement par tamoxifène, similaires à celles observées lors des traitements par les œstrogènes.

Le Tamoxifène par son action œstrogènique aurait des effets sur le lipidogramme. En effet, sous cette hormonothérapie on observe :

- Une augmentation des récepteurs de l'apolipoprotéine B avec diminution des LDL cholestérol(115),
- Une augmentation de la synthèse de l'apolipoprotéine A1 et de l'HDL cholestérol (127), (128),
- Une diminution du cholestérol total de 13%(115) .

Les observations sont argumentées par plusieurs études dont celles de SCHAPIRA en 1990 qui montre une baisse du cholestérol total après 6 mois de traitement par Tamoxifène (129).
LOVE (55), en 1991 dans une étude randomisée et en double aveugle contre placebo observe sous Tamoxifène à 20 mg/j une baisse du cholestérol total et une baisse du rapport LDL/HDL cholestérol du troisième au douzième mois de traitement. Le même auteur en 1993 ainsi que DEWAR (130), (14) montrent la persistance de ces modifications 5 ans après. Selon la méta-analyse de Bilimoria (131) il possède la capacité de réduire les taux de cholestérol total et LDL cholestérol (132), (133), il provoque la chute des concentrations sériques des lipoprotéines a (133) , indiquant que le Tamoxifène agirait comme un œstrogène au niveau du foie (121).

- Concernant les effets du Tamoxifène sur les triglycérides, les études sont contradictoires et ne nous permettent pas de conclure.

Ainsi BRUN (134) en 1986 observe chez une femme de 61 ans post- ménopausée, sous Tamoxifène à la dose quotidienne de 20 mg, l'apparition au troisième mois d'une hypertriglyceridémie majeure réversible à l'arrêt du traitement.

SCHAPIRA (129) ne retrouve pas de modification sous ce produit, LOVE (55) retrouve une augmentation des triglycérides passagère au début du traitement, NEVEN (33)observe une légère augmentation de ces lipides sous Tamoxifène.

II-3-2- Effets bénéfiques cardio-vasculaires :

Les modifications lipidiques de type œstrogènique induites par Tamoxifène chez la femme ménopausée au delà de 5 ans a conduit plusieurs auteurs à étudier ses effets cardio-vasculaires;
Plusieurs études (33), (104), (112) dont l'étude écossaise menée par MC DONALD et STEWART, ainsi que les résultats des essais menés par l'Early Breast Cancer Tialists'Collaborative Group concluent à un effet vasculo et cardio protecteur du Tamoxifène. Ainsi, un traitement prolongé par tamoxifène (pour une durée minimale de 2ans) provoquerait une diminution du risque cardio-vasculaire, avec une réduction de 50% du risque de décès par infarctus du myocarde, par rapport aux femmes non traitées (135), (127). D'autres auteurs comme GORINS (112) trouvent ces conclusions trop hâtives étant donné que ni les autres facteurs de risque cardio-vasculaires, ni les autres causes de mortalité ne sont détaillés dans ces études.

II-3-3- Effets bénéfiques osseux :

Le tamoxifène, du fait de son activité œstrogènique sur l'os, réduit la résorption osseuse et maintient une minéralisation osseuse correcte (aussi bien sur l'os trabéculaire que cortical) chez les femmes ménopausées et ceci après 1an de traitement. Il diminue de façon significative le processus d'ostéoporose et réduit ainsi le taux de fractures du col fémoral (127)**.** Des études menées chez des femmes ayant un cancer du sein traitées par Tamoxifène viennent conforter ces résultats (112),(136). La plus importante de ces études et qui fait office de référence est celle menée par LOVE (136) . Cet auteur a mené chez 140 femmes ménopausées une étude en double aveugle contre placebo, il observe une augmentation significative du contenu minéral de l'os trabéculaire (0,61/an de CMO chez les femmes sous Tamoxifène) alors qu'il baissa de 1% par an dans le groupe placebo.

☛ **Au total**, le Tamoxifène semble avoir un **effet bénéfique** de type œstrogènique sur le profil lipidique des patientes traitées. Le tamoxifène agirait donc comme un agent anti-athérogénique, vasculo et cardio protecteur et anti-ostéoporotique chez la femme ménopausée aussi longtemps que le traitement par Tamoxifène est prolongé.

III- PROBLEMATIQUE : LES ENJEUX DU TAMOXIFENE

III-1- Premiers essais démontrant son efficacité :

Initialement synthétisé en Angleterre en 1966 par *Y «.Imperial Chemical Industries (ICI) Pharmaceuticals Division* » comme agent contraceptif chez le rat (137). En réalité, il s'est avéré être un inducteur de l'ovulation dans l'espèce humaine.

Le Tamoxifène (ICI 46,474 ; Nolvadex ®), anti-œstrogène non stéroïdien dérivé du triphényléthylène, possédant des effets agonistes partiels, a été rapidement appliqué à l'oncologie (138), (139).

Sous l'impulsion du Dr Arthur L. Walpole débutaient, en 1971, les premiers essais cliniques chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé (22).

III-1-1- Dans le traitement du cancer du sein métastatique :

Des résultats concluants avec un taux de réponse relativement élevé et l'absence d'effets secondaires majeurs, vont le faire approuver comme traitement hormonal du cancer du sein métastatique de la femme ménopausée, d'abord au Royaume Uni 1973 par « *The commitee on the Safety of Medicines*» puis aux Etats unis fin 1977 par la « *food and drug administration*» (FDA) (138). En France, il obtient l'AMM en **1976.**

Préféré aux autres hormonothérapies car aussi efficace (environ un tiers des patientes présentent une réponse objective) et moins toxique, il devient dans cette indication un traitement de choix, à fortiori si les récepteurs oestrogéniques de la tumeur primitive sont positifs (près de 50% des patientes répondent contre 10% seulement si les récepteurs hormonaux sont négatifs) (80). Son efficacité dépend aussi du site métastatique, et est supérieure en cas de métastases osseuses ou des tissus mous (140).

A partir du milieu des années 80, le Tamoxifène est également étudié chez la femme pré ménopausée atteinte d'un cancer du sein évolué et son efficacité reconnue chez les patientes dont les récepteurs hormonaux sont positifs, avec des taux de réponse voisins de 30% (141). La FDA l'approuve en 1989 en tant que traitement du cancer du sein métastatique de la femme pré ménopausée(142).

S'il ne fait pas, dans cette indication toujours l'unanimité (59), plusieurs essais randomisés comparant le Tamoxifène contre une castration chirurgicale ou radique, revus récemment dans une méta-analyse (143), n'ont pas retrouvé de différence significative entre ces deux lignes thérapeutiques. Il peut donc constituer une alternative intéressante (46).

III-1-2- En thérapeutique adjuvante :

Parallèlement, le Tamoxifène va être proposé en thérapeutique adjuvante du cancer du sein opérable et évalué ainsi dans de nombreux essais randomisés contre un traitement placebo. Les tous premiers essais ont débuté entre 1976 et 1978: « *the Christie hospital adjuvant tamoxifen trial* » (144), « *The Nolvadex Adjuvant Trial Organisation study* » (145), « *The Stockholm trial on adjuvant tamoxifen in early breast cancer* » (146), « *The Scottish trial* » (135), « *The Danish adjuvant trial* »(147).

Les premiers résultats mettent en évidence une augmentation significative de la survie sans récidive et de la survie globale des patientes traitées par Tamoxifène.

L'essai du « ***Nolvadex Adjuvant Trial Organisation*** » incluant 1285 patientes de moins de 76 ans, pré ménopausées avec un cancer du sein stade II ou ménopausées avec un cancer du sein stade I ou II, montre en effet une réduction significative du risque relatif de rechute de 36 % et du risque de décès de 29 % pour les patientes traitées par Tamoxifène (20 mg/j pendant 2 ans) (148). Les résultats sont similaires à 45 mois et à 66 mois de suivi médian et ce, quelque soit le statut ménopausique, le stade et les récepteurs hormonaux de la tumeur(88).

L'analyse de l'essai écossais portant sur 1312 patientes de moins de 80 ans, pré ménopausées sans envahissement ganglionnaire axillaire, ou ménopausées quel que soit leur statut axillaire, révèle également une survie sans récidive et une survie globale significativement supérieures

pour le groupe des patientes recevant 20 mg par jour de Tamoxifène pendant 5 ans (respectivement RR=0,57 et RR=0,71). Ces résultats semblent être indépendants du statut ménopausique et de l'envahissement ganglionnaire, mais meilleurs pour des niveaux de récepteurs aux œstrogènes supérieurs ou égaux à 100fmol/1 (149).

Pondérant quelque peu ces bons résultats, l'essai du « *Christie Hospital* » ne retrouve à 10 ans de recul qu'une tendance non significative en terme de survie sans récidive (144)**.** Un total de 961 patientes évaluables a été randomisé entre un groupe traité par Tamoxifène pendant 1 an à 20 mg/j versus un groupe placebo si elles étaient ménopausées, ou un groupe recevant une radiothérapie ovarienne en cas de pré ménopause. En distinguant les femmes prémenopausées, il n'existe pas de différence significative au niveau de la survie sans récidive et de la survie globale entre le groupe tamoxifène et le groupe radiothérapie. Les femmes ménopausées n'ont pas non plus d'amélioration significative de leur survie globale par rapport au groupe témoin. Mais il est vrai que la durée de traitement par Tamoxifène de 1 an dans cet essai est inférieure à celle des essais précédents.
L'essai de Stockholm montre une réduction significative du risque de rechute de 25 % ($p<0,001$) dans le groupe traité par Tamoxifène (40 mg/j pendant 2 ans). Un total de 1407 patientes ménopausées ont été randomisées et analysées avec un suivi médian de 53 mois (146) . Le risque de décès diminue également mais sans être significatif (7%, $p>0,05$). Ces effets sont identiques quelque soit le statut ganglionnaire axillaire, mais dépendants des récepteurs hormonaux, avec un bénéfice du Tamoxifène non retrouvé quand les récepteurs sont négatifs.

Les Etats Unis, d'abord réticents à l'indication du Tamoxifène en thérapeutique adjuvante, vont le recommander lors d'une conférence de consensus en 1985 dans le traitement adjuvant du cancer du sein des femmes ménopausées avec un envahissement ganglionnaire axillaire (N+) et des récepteurs hormonaux positifs(150)**.**
En 1990, cette même conférence le reconnaît comme une possibilité thérapeutique chez les patientes sans envahissement ganglionnaire (N-) (151) et la FDA l'approuve dans le traitement adjuvant du cancer du sein N- chez les femmes pré et postménopausées (152).
Le « *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* » avait d'ailleurs débuté un essai randomisé, le BP 14, évaluant le Tamoxifène (20 mg/j) chez des patientes N- avec des récepteurs œstrogéniques positifs et montré une différence significative de la survie sans récidive en faveur du groupe Tamoxifène, aussi bien chez les patientes de moins de 50 ans que chez celles de plus de 50 ans (153).

III-2- Meta-analyse de 1992 :

Au milieu des années 80, plus d'une quarantaine d'essais thérapeutiques évaluant le Tamoxifène en traitement adjuvant du cancer du sein opérable ont été initiés (154). Ils ont fait l'objet d'une méta-analyse conduite par Peto et l'«*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* » (EBCTCG) regroupant plus de 30 000 femmes incluses dans des essais randomisés comparant le Tamoxifène contre un placebo, et qui confirme clairement son efficacité en traitement adjuvant, avec une durée médiane de traitement de 2 ans (155).

La méta-analyse réalisée par «*the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*» (EBCTCG) en 1992, regroupait 45 études cliniques randomisées, concernant 32 000 femmes atteintes de cancer du sein à un stade précoce, et évaluait le tamoxifène en traitement adjuvant versus absence de traitement adjuvant ; le tamoxifène associé à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule ou différentes durées de traitement par tamoxifène.

Globalement, en terme de risque relatif, le Tamoxifène réduit le risque annuel de rechute de 25 % (avec un effet plus important pendant les 5 premières années) et permet de diminuer le risque annuel de décès de 17 % et le risque annuel de cancer du sein controlatéral de 39 %.

Ses bénéfices après 10 années de recul sont semblables pour les patientes avec ou sans envahissement ganglionnaire (quoique meilleurs en absolu pour les N+), et plus importants pour les patientes ayant des récepteurs œstrogéniques positifs (supérieurs à 10 fmol/mg) et les femmes de plus de 50 ans (voire tableau 5).

Tableau 5: bénéfices du Tamoxifène selon les différents groupes de patientes

Réduction du risque annuel	**de rechute**	**de décès**
Sans envahissement ggl	26%	17%
Avec envahissement ggl	28%	18%
Récepteurs œstrogéniques +	32%	21 %
Récepteurs œstrogéniques -	13 %	11 %
femmes de plus de 50 ans	29 %*	20 %**
femmes de moins de 50 ans	12%	6 % (NS)

***:** de 33% pour le sous groupes de femmes de 50 à 59ans

****:** de 23 %pour le sous groupe des femmes de 50 á 59 ans

Les résultats de cette méta-analyse montraient clairement que le tamoxifène réduisait les taux de récidive et de mortalité chez toutes les patientes et que ceci était plus marqué pour les femmes âgées de plus de 50 ans présentant un cancer riche en RE (107).

Le traitement adjuvant par tamoxifène réduit de 39% le risque de développer un cancer du sein controlatéral, par rapport à l'absence de thérapie adjuvante.
Cette réduction passe à 53% si le traitement est donné plus de 2 ans, comparé à une réduction de seulement 26% si le traitement est donné moins de deux ans. Sous tamoxifène, le taux annuel de récidive est diminué 27% pour les femmes de moins de 50 ans, de 30% pour les femmes de 50 à 69 ans et de 28% pour les femmes âgées de plus de 70 ans. Ce taux de récidive est diminué de 45% pour les femmes de 50 à 69 ans, s'il est associé à une polychimiothérapie (107). Des différences en terme de dose journalière (20, 30, 40 mg) ne sont pas retrouvées mais il semble exister une efficacité plus importante pour des durées de traitement supérieures à 2 ans. La publication de ces résultats a fortement influencé les recommandations émises par les experts participant à la 4eme conférence internationale sur le traitement adjuvant du cancer du sein primaire, tenue en 1992 à St Gallen en Suisse (156). Ces recommandations sont résumées dans le (tableau 6).

Le Tamoxifène est indiqué :

- Chez toute patiente présentant un cancer du sein N- dit « à risque moyen ».
- Chez les patientes N+ ou N- à « haut risque », ses indications dépendent du statut hormonal de la tumeur et de l'âge de la patiente :
  - La chimiothérapie reste le traitement adjuvant de choix pour les femmes non ménopausées, à laquelle on peut associer du Tamoxifène si les récepteurs œstrogèniques sont positifs (mais le bénéfice supplémentaire d'une telle association reste à prouver).
  - Pour les patientes ménopausées ER+ le Tamoxifène est le traitement adjuvant reconnu, l'adjonction d'une chimiothérapie en combinaison semble apporter un bénéfice supplémentaire.
  - Pour les ER- la chimiothérapie est le traitement standard, le rôle du Tamoxifène en plus est encore en évaluation.

Trois ans plus tard, une remise à jour de ces recommandations est entreprise lors d'une 5eme conférence, intégrant de nouvelles connaissances et de nouvelles stratégies à l'étude (tableau 7) (157).

Tableau 6: recommandations de St Gallen 1992

	PAS D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AXILLAIRE			ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AXILLAIRE	
	Faible Risque (DCIS ou tumeur ≤lcm)	**Risque Moyen** (1cm<tumeur ≤2cm et RE+)	**Haut Risque** (tumeur >2cm ou RE- ou grade 3)		
Pré-ménopausée	Rien versus Tamoxifène*	Tamoxifène	RE+ : chimiothérapie +/- Tamoxifène RE- : chimiothérapie seule	RE+ RE-	chimiothérapie +/- Tamoxifène chimiothérapie seule
Ménopausée	Rien versus Tamoxifène*	Tamoxifène	RE+ : Tamoxifène +/- chimiothérapie RE- : chimiothérapie + /- Tamoxifène	RE+ RE-	Tamoxifène +/- chimiothérapie chimiothérapie + /- Tamoxifène
Agée (>70 ans)	Rien versus Tamoxifène*	Tamoxifène	Tamoxifène (chimiothérapie si tolérée)	RE+ RE-	Tamoxifène chimiothérapie si tolérée sinon Tamoxifène

*** :** Après examen des bénéfices et des risques individuels ; dans le cadre d'un essai clinique pour les DCIS (ductal carcinoma in situ)

RE+ : récepteurs oestrogéniques positifs **RE- :** récepteurs oestrogéniques négatifs

Tableau 7: recoomandations de St Gallen 1995

	PAS D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AXILLAIRE			ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AXILLAIRE
	Faible Risque (tumeur<1cm et ER+ et grade I et âge >35 ans)	**Risque Moyen** (tumeur de 1 à 2 cm et RE+ et grades 1 -2)	**Haut Risque** (tumeur >2cm ou RE- ou grades 2-3)	
Pré-ménopausée RE + RE-	pas de tt adjuvant vs Tamoxifène* ---	**Tamoxifène** Ovariectomie* Chimiothérapie* Analogues LHRH* ---	**Chimiothérapie** + /-Tam* Ovariectomie* Analogues LHRH* **Chimiothérapie**	**Chimiothérapie +** /- Tam* **Suppression ovarienne** +/- Tam* Analogues LHRH* **Chimiothérapie** +/- Suppression ovarienne +/- Tam* **Chimiothérapie**
Ménopausée RE + RE-	pas de tt adjuvant vs Tamoxifène* ---	**Tamoxifène** ---	**Tamoxifène** +/- Chimiothérapie* **Chimiothérapie** + /- Tamoxifène*	**Tamoxifène** +/- Chimiothérapie* **Chimiothérapie** + /- Tamoxifène*
Agée (>70 ans)	pas de tt adjuvant vs Tamoxifène*	**Tamoxifène**	**Tamoxifène** si EP - : chimiothérapie +/- Tamoxifène*	**Tamoxifène** si ER - : chimiothérapie +/- Tamoxifène*

*** :** traitements encore testés dans des essais randomisés

RE+ : récepteurs oestrogéniques positifs ; **RE- :** récepteurs oestrogéniques négatifs

III-3- Efficacité dans les tumeurs aux récepteurs œstrogèniques négatifs :

La question de savoir si le Tamoxifène pouvait être efficace en traitement adjuvant dans le cancer du sein possédant des récepteurs œstrogèniques négatifs a été débattue. Les résultats de différents essais sont contradictoires.

L'essai du « *Nolvadex Adjuvant Trial Organisation* » ne met pas en évidence de corrélation entre les bénéfices du Tamoxifène et le statut hormonal de la tumeur (88). L'essai écossais retrouve une augmentation du bénéfice avec un haut niveau de récepteurs (>100fmol/mg) mais il existe néanmoins un effet du Tamoxifène lorsque leur concentration varie de 0 à 4fmol/mg (135).

En revanche, dans l'essai Danois incluant 1710 patientes ménopausées randomisées en un groupe recevant de la radiothérapie seule et un groupe recevant du Tamoxifène (30 mg pendant 48 semaines) en plus de la radiothérapie, l'analyse des 291 patientes pour lesquelles les récepteurs hormonaux ont pu être déterminés, a montré que seules les femmes ayant un haut niveau de récepteurs (RE ≥ 100) tiraient un bénéfice du traitement par Tamoxifène(147).

Rutqvist et al (146) dans l'essai randomisé de Stockholm aboutissent à des conclusions similaires avec cependant un effet positif retrouvé du Tamoxifène pour les patientes ayant une concentration de récepteurs variant de 5 à 88 fmol/mg.

Il est vrai que la méta-analyse conduite par Peto (158) montre un bénéfice moindre du Tamoxifène pour la classe des récepteurs négatifs ou inférieurs à 10 fmol/mg, mais qui reste néanmoins significatif, aussi bien au niveau de la survie sans récidive (réduction du risque relatif de 13%, p=0,001) que de la survie globale (réduction de la mortalité de 11%, p<0,002).

Certains auteurs ont tenté d'expliquer ce léger bénéfice constaté par le haut seuil déterminant la positivité des récepteurs, pouvant conduire à classer en faux négatifs des tumeurs en réalité un faible taux positif de récepteurs (159).

Ces mêmes auteurs préconisent d'effectuer systématiquement le dosage des récepteurs hormonaux tumoraux et d'éviter de prescrire à l'aveugle du Tamoxifène (sans dosage des récepteurs tumoraux) en prenant toutefois un seuil plus bas.

III-4- META-ANALYSE DE 1998 :

Tout récemment, l'EBCTCG a publié une actualisation de la méta-analyse sur les essais randomisés impliquant le Tamoxifène en traitement adjuvant, enrichie de nouveaux essais ayant débuté entre 1985 et 1989. Seuls les essais comparant le Tamoxifène versus aucun traitement ont été retenus, soit un total de 55 essais et près de 37 000 femmes, avec un

suivi médian de 10 ans (160). Certaines conclusions de la méta-analyse précédente ont été quelque peu modifiées par de nouveaux résultats. Il en ressort que le groupe recevant du Tamoxifène a une diminution significative des risques relatifs de récidive de 26% (2p<0,00001), de décès de 14,5% (2p<0,00001), et de cancer controlatéral de 30% (2p<0,00001), chiffres globalement similaires à ceux de la méta-analyse précédente.
L'analyse a été conduite séparément selon différentes durées de Tamoxifène : 1 an, 2 ans, et plus de 2 ans (avec une médiane de 5 ans), mettant en évidence une tendance significative avec la durée de traitement, que ce soit en terme d'amélioration de la survie sans récidive (2p<0,00001) et de la survie globale (2p=0,013), ou en terme de réduction du cancer du sein controlatéral (2p=0,008). Le (tableau 8) donne les réductions de risque en fonction des durées de Tamoxifène.

Tableau 8: la réduction de risque en fonction des durées de Tamoxifène

REDUCTION DU RISQUE			
Durée de trt (médiane)	**de rechute**	**de décès**	**De cancer controlatéral**
1 an	18%	10%	13%
2 ans	25%	15%	26%
5 ans	42%	22%	47%

L'étude des tumeurs considérées RE (récepteurs hormonaux à l'œstradiol) négatives (définies par un taux de récepteurs <10fmol/1) ne montre cependant qu'un faible bénéfice significatif du Tamoxifène au niveau de la survie sans récidive de 9% (p=0,02) et sans tendance à une augmentation avec la durée du traitement. La réduction de la mortalité atteint seulement 6 % et est non significative, sans tendance retrouvée avec la durée.

Ces nouveaux résultats sont inférieurs à ceux observés dans la méta-analyse précédente, et les auteurs soulignent ainsi l'importance de la mesure des récepteurs hormonaux comme déterminant de la réponse au traitement - rejoignant donc les recommandations d'Elledge et Osbome (159). Le bénéfice du Tamoxifène pour des tumeurs classées RE négatives, par des méthodes performantes, n'est donc pas encore prouvé, et des recherches complémentaires sont nécessaires. Il faudrait notamment préciser le rôle prédictif des récepteurs à la progestérone dans la réponse au traitement, la réelle réduction de cancer du sein controlatéral pour des tumeurs strictement RE- et étudier de façon plus précise si un âge de plus de 50 ans entraîne une meilleure réponse.

Pour les tumeurs classées RE+ ou RE inconnu la réduction du risque relatif de récidive et de décès est respectivement de 34% (21%, 29%, et 47% pour des durées médianes de 1an, 2 ans et 5 ans) et de 20% (12%, 17% et 26%).

Les autres conclusions importantes de cette revue, contrastant parfois avec celles de 1992, concernent les femmes de moins de 50 ans pour lesquelles un bénéfice réel du Tamoxifène existe (pour les RE+ ou RE inconnu) essentiellement lorsqu'il est donné pendant une durée de 5 ans, et le statut ganglionnaire axillaire de la tumeur où est retrouvé un bénéfice identique (relatif et absolu) en terme de survie sans récidive et de survie globale pour les N+ et les N-.

Ces nouvelles observations concordent avec le schéma thérapeutique proposé par la 5ème conférence internationale de St Gallen, et permettent de confirmer le fait que le Tamoxifène peut (ou doit) être prescrit chez la femme jeune (avec des RE+) car efficace.

D'autre part, certains essais étudiant aussi la chimiothérapie, montrent que la prescription de Tamoxifène en complément de la chimiothérapie produit des bénéfices supplémentaires, notamment lorsque le Tamoxifène est donné pendant 5 ans. Et inversement, l'addition d'une chimiothérapie à une hormonothérapie adjuvante par Tamoxifène permet également un bénéfice supplémentaire, prouvant que la chimiothérapie et le Tamoxifène sont des traitements adjuvants complémentaires, ce qui justifie leur association(160).

III-5- Essais testant la durée de tamoxifene à administrer :

La nouvelle méta-analyse précise également l'intérêt de poursuivre le traitement par Tamoxifène pendant une durée de 5 ans, en accord avec les résultats de 2 essais ayant étudié différentes durées :

- L'essai du « *Swedish Breast Cancer Coopérative Group* » (161) comparant chez 3545 femmes ménopausées (N- ou N+) les bénéfices du Tamoxifène entre 2 ans et 5 ans de traitement. Les résultats sont nettement en faveur du traitement pendant 5 ans, en terme de survie sans récidive (RR=0,82; IC 95%=0,71-0,96) et de survie globale (RR=0,82 ; IC 95%=0,69-0,99), quelque soit le statut ganglionnaire, mais uniquement chez les patientes ayant une tumeur RE+ (il n'existe pas de différence significative entre 2 ans et 5 ans pour les RE-).
- L'essai du « *Cancer Research Campaign* » (162) comparant également des durées de 2ans versus 5 ans chez 2937 femmes de 50 ans et plus ayant un cancer du sein invasif. Aucune différence n'est retrouvée pour la survie globale entre les 2 groupes mais la survie sans récidive est améliorée par un traitement pendant 5 ans (RR=0,81 ; IC95%=0,69-0,98).

La durée optimale du traitement par Tamoxifène n'a pas encore été vraiment déterminée. Savoir si l'on doit prolonger le traitement au delà de 5 ans reste toujours une question d'actualité (163) bien que le « *National Cancer Institute* » ait annoncé en 1995 que 5ans de Tamoxifène constituait le traitement adjuvant standard, anticipant ainsi les résultats d'essais ultérieurs.

Fisher et al (164) ne retrouvent aucun bénéfice à poursuivre le Tamoxifène pendant plus de 5 ans (la survie sans récidive est même moins bonne), premières conclusions similaires à celles d'un essai écossais (165) tandis que l'essai de 1'«*Eastern Coopérative Oncology Group* » pourrait suggérer le contraire, en mettant en évidence un taux de rechute moindre dans le groupe traité plus de 5 ans (166).

Ces trois essais, incluant un nombre total de patientes peu élevé (1700) et manquant de recul suffisant, ne permettent donc pas de trancher. De plus, le Tamoxifène n'est pas sans effets secondaires, des durées plus prolongées pourraient aussi exposer les patientes à des risques encore plus importants. Il faudra notamment étudier la mortalité par cancer de l'endomètre et par maladie cardiovasculaire.

Deux essais récents viennent apporter de l'eau dans le moulin d'une hormonothérapie prolongée : « ***ATLAS*** » (publiée dans le Lancet le 5 décembre 2012, modifiée en 2013) (108) et « ***aTTom*** » (présentée à l'ASCO en mai 2013, publication attendue).

L'étude « ***ATLAS*** » est une étude randomisée ayant comparé un traitement de 10ans et un traitement de 5ans par le tamoxifène (108), (109). L'étude incluait près de 13.000 femmes ayant déjà bénéficié d'un traitement curatif de leur cancer du sein ainsi qu'un traitement de 5ans par le tamoxifène; 6.846 d'entre elles avaient un statut hormonodépendant. Au début de l'étude, c-à-d après 5 ans de traitement par le tamoxifène, les patientes ont été randomisées en deux groupes: la première moitié a continué à prendre du tamoxifène pendant 5ans, l'autre moitié non. Chez les femmes qui avaient un statut hormonodépendant avéré, le traitement de 10ans s'est révélé supérieur au traitement de 5ans en termes de récidives de cancer du sein, de décès dû au cancer du sein et de mortalité totale. Pendant la période de suivi de 15ans après le diagnostic, 21,4% des femmes ont présenté une récidive dans le groupe traité pendant 10ans, contre 25,1% dans le groupe traité pendant 5ans. En ce qui concerne les décès dus au cancer du sein, ces pourcentages étaient respectivement de 12,2 et de 15,0%. On devait donc traiter 27 femmes pendant 10ans au lieu de 5ans pour éviter 1 récidive supplémentaire (NNT= 27), et 36 femmes devaient être traitées de manière prolongée pour éviter 1 décès supplémentaire dû au cancer du sein (NNT= 36). Chez les femmes traitées pendant 10ans, une incidence plus élevée de carcinome de l'endomètre (3,1 contre 1,6%) ainsi qu'une mortalité accrue

consécutive (0,4 contre 0,2%) ont été constatées(108), (109). Le risque d'embolie pulmonaire était également plus élevé en cas de traitement prolongé.

Les chercheurs du Cancer Research UK rapportés lors de l'assemblée annuelle de l'ASCO à Chicago, Illinois, USA les conclusions de l'étude « **aTTom** ». L'étude a porté sur 6.953 femelles adultes avec le cancer du sein. 580 patients de 3.468 femmes ont pris du tamoxifène pendant dix ans, alors que 672 des 3.485 patients ont cessé le tamoxifène après cinq ans. Dr Daniel Rea, basé à l'Université de Birmingham, en Angleterre (chercheur principal) a rapporté que: 25% des tamoxifène 10 ans avaient moins de récidives de cancer du sein que celles sur seulement cinq ans de thérapie. Il y avait 23% moins de décès dans le groupe tamoxifène 10 ans Le risque d'AVC n'a pas augmenté avec 10 ans de traitement par le tamoxifène par rapport à cinq ans. Cependant, le risque de cancer de l'endomètre a effectivement augmenté. Cette étude établit que les avantages de prendre du tamoxifène pendant plus longltemps l'emportent largement sur les risques.

Ces deux essais assez similaires concluent tous les deux à un bénéfice significatif, non seulement en termes de diminution du risque de récidive (108), mais également en termes de survie et ce surtout après 10 ans (9% de réduction de risque de décès sur toute la période et 16% si l'on s'intéresse à la période au delà de 10 ans) (voire tableau 9) (108) . Ce bénéfice est d'ailleurs certainement sous-estimé dans l'étude aTTom où les résultats sont donnés pour l'ensemble de la population alors que 60% des patientes avaient un statut RH inconnu. Le prix à payer de cette hormonothérapie prolongée est une augmentation modérée (en nombre absolu) du risque de cancer de l'endomètre.

Tableau 9: mortalité à 10ans versus 5ans dans les cancers du sein Rh+, Risque relatif par période de suivi dans les études aTTom et ATLAS

	aTTom : Tamoxifène 10 versus 5ans (n = 6 934 RH+/UK)	**ATLAS : Tamoxifène 10 versus 5 ans (n = 10 543 ER+/UK)**	**aTTom & ATLAS: Combinés (n = 17 477 ER+/UK)**
5-9 ans	**1,08** (0,85-1,38)	**0,92** (0,77-1,00)	**0,97** (0,84-1,15)
Plus de 10 ans	**0,75**[†] (0,63-0,90)	**0,75**[§] (0,63-0,90)	**0,75**[†] (0,65-0,86)
Toutes périodes	**0,88**[‡] (0,74-1,03)	**0,83**[‡] (0,73-0,94)	**0,85**[‡] (0,77-0,94)

[†] p = 0,007 [§] p = 0,002 [†] p = 0,00004
[‡] p = 0,1 [‡] p = 0,004 [‡] p = 0,001

III-6- En résumé :

L'efficacité du Tamoxifène dans le traitement du cancer du sein

- ✓ **est reconnue :**

- pour les tumeurs invasives RE+ chez la femme ménopausée, quel que soit leur stade (≥ thérapeutique palliative ou thérapeutique adjuvante) ;
- pour les tumeurs métastatiques RE+ chez la femme pré ménopausée ;
- pour les tumeurs RE+ chez la femme pré ménopausée N- à « risque moyen» ;

- **reste à démontrer** (testée dans des essais randomisés en cours) :

- pour les tumeurs RE- en complément de la chimiothérapie adjuvante chez la ferme ménopausée N- ou N+ ;
- pour les tumeurs RE+ en complément de la chimiothérapie chez la femme préménopausée N+ ou N- à « haut risque » ;

☛ **La durée optimale de traitement n'a pas encore été déterminée; 5 ans correspondent aux recommandations actuelles.**

IV- EFFICACITE DU TAMOXIFENE :

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du tamoxifène sur les tumeurs mammaires chez l'animal (63), (73). De même, l'efficacité de la molécule sur le cancer du sein de la femme ménopausée a été largement (14), (31), (51), (167).

Les études comparant le tamoxifène avec une autre hormonothérapie, dans les cancers du sein avancés, montrent en général des efficacités équivalentes, mais une meilleure tolérance du tamoxifène (31).

IV-1- Efficacité au sein d'une population non sélectionnée :

Au sein d'une population non sélectionnée, atteinte d'un cancer du sein avancé, les différentes études cliniques montrent 30 à 35 % de réponse objective et 20 % de stabilisation, selon les critères de l'OMS (31), (146), (148). La durée des réponses varie entre 2 et 24 mois.

Pour la plupart des auteurs, le tamoxifène en traitement adjuvant augmente l'intervalle de temps libre sans récidive de la maladie, mais n'a pas d'effet significatif sur la survie globale (51), (148), (153), (167) (voire tableau 10) (31) .

Le tamoxifène réduit la fréquence des récidives locorégionales, mais semble avoir moins d'effet sur le développement des métastases à distance (146) .

Fomander (51) a constaté, après un suivi de dix ans, que le nombre de nouvelles tumeurs du sein est significativement moins important dans le groupe traité par tamoxifène que dans le groupe témoin. Le tamoxifène inhibe à la fois la croissance du cancer en place, et empêche l'apparition d'un nouveau cancer du sein.

Tableau 10: efficacité du Tamoxifène en traitement adjuvant comparé à un groupe contrôle

Centres	Dose	Durée	Pourcentage	Autre	Intervalle libre de récidive	Survie
NATO	**20**	**2**		**Rx**	**Augmente**	**Augmentée**
LUDWIG	**20**	**1**		**Prednisone**	**Augmente**	**Inchangée**
TORONTO	**30**	**2**		**Rx**	**Augmente**	**Inchangée**
DANEMARK	**30**	**2**		**Rx**	**Augmente**	**Inchangée**
SUEDE	**40**	**2**		**Aucun**	**Augmente**	**Inchangée**
CHRISTIE	**20**	**1**		**Rx**	**Tend à augmenter**	**Augmentée**
ECOG	**20**	**2**		**Aucun**	**Augmente**	**Inchangée**
France	**40**	**3**		**Rx**	**Augmente**	**Inchangée**
SCTO	**20**	**5 ou plus**		**Rx**	**Augmente**	**Augmentée**
IATO	**40**				**Augmente**	**Inchangée**

Alors que l'intervalle libre de récidive est augmenté significativement ($p<0,05$) dans la majorité des études, l'augmentation de la durée totale de survie n'est observée que dans 3 études.

Centres ayant incorporé des femmes pré-ménopausiques dans leur étude: NATO, DANEMARK, CHRISTIE, et SCTO.

IV-2- Efficacité du tamoxifène selon l'âge :

Le taux de réponse au traitement augmente avec l'âge. Les bonnes réponses au traitement (plus de 50% de régression tumorale) sont obtenues chez les femmes de plus de 60 ans et ménopausées depuis plus de 10 ans pour la plupart (107).

IV-3- Efficacité du tamoxifène selon la localisation des métastases :

Le tamoxifène est efficace surtout sur les tissus mous, et notamment au niveau de la tumeur primitive, des métastases ganglionnaires régionales ou à distance, et des métastases cutanées. Par contre, les métastases pleuro- pulmonaires et hépatiques semblent peu sensibles, voire réfractaires à l'action du tamoxifène.

De même, les métastases osseuses répondent mal sur le plan objectif ; par contre, les manifestations fonctionnelles (douleurs osseuses) s'amendent de façon notable, ce qui se traduit par un arrêt total, ou une réduction des doses de moitié, des médications antalgiques(107).

IV-4- Valeur prédictive des récepteurs hormonaux dans l'efficacité du tamoxifène :

IV-4-1- Les récepteurs oestrogéniques :

IV-4-1-1- Dans les cancers du sein avancés :

30 à 35 % de la totalité des cancers du sein avancés répondent au tamoxifène (31); ce qui correspond à plus de 50% des tumeurs hormonodépendantes (récepteurs oestrogéniques présents) et 10% des tumeurs non hormonodépendantes (récepteurs non retrouvés).

IV-4-1-2- En traitement adjuvant :

L'essai de Stockholm (146)montre qu'il existe une relation significative entre les effets du tamoxifène et la présence de récepteurs oestrogéniques dans la tumeur primitive. Cette relation n'est pas retrouvée dans l'étude du NATO (168), où le bénéfice sur l'intervalle libre de récidive et la survie semblent indépendants de la présence ou non de récepteurs au sein de la tumeur.

IV-4-2- Les récepteurs à la progestérone :

Rochefort (31) mentionne aussi l'importance de la présence des récepteurs à la progestérone dans la détermination de l'œstrogèno-dépendance, leur synthèse étant induite par les œstrogènes, via les récepteurs oestrogéniques. Ainsi, 80 % des tumeurs RP+ ont une réponse objective au tamoxifène, alors que 31 % des RP- régressent totalement ou partiellement ; 85% des cancers du sein avancés RE+, RP+ répondent au tamoxifène, et ce pour de nombreux (18) , (146).

Selon la méta-analyse de R. Peto, il ne semble pas que l'efficacité du tamoxifène soit liée aux taux des récepteurs hormonaux (105). Ces résultats peuvent être contestés en raison de l'ancienneté des dosages inclus dans la méta-analyse (les tumeurs qualifiées non hormonodépendantes peuvent en fait contenir des récepteurs hormonaux non détectés par la technique utilisée.

V- TAMOXIFENE ET TRACTUS GENITAL FEMININ :

L'utilisation du tamoxifène concerne, à l'heure actuelle, un groupe de femmes dont l'âge, le statut gynécologique et les caractéristiques du cancer du sein se modifient, pour cibler une population de plus en plus grande. Il est donc important de s'attarder sur l'effet engendré par l'administration du tamoxifène sur le tractus génital féminin.

Le tamoxifène, véritable anti-œstrogène au niveau des tumeurs mammaires, a une action bien moins évidente au niveau de l'appareil génital ; et depuis 1972, les publications se sont affrontées, démontrant d'une part l'activité anti-œstrogènique du tamoxifène, et d'autre part ses effets oestrogéniques. Une revue de la littérature nous permet de constater que de nombreux cliniciens se sont déjà penchés sur l'activité œstrogènique du tamoxifène au niveau de l'appareil génital féminin.

V-1- Chez la femme non ménopausée :

Chez la femme en période d'activité génitale et sous Tamoxifène, en plus des anomalies classiques communes aux patientes quelque soit leur statut hormonal, on peut observer des complications gynécologiques autres telle une élévation de l'œstradiolémie avec apparition de kystes de l'ovaire ainsi que des troubles du cycle menstruel, voire une aménorrhée.

V-1-1- sur l'ovaire :

La présence de kystes ovariens a été rapporté avec l'utilisation prolongée du tamoxifène, aussi bien en pré qu'en post-ménopause (74). Le Tamoxifène stimule la sécrétion œstrogènique ovarienne, cet effet étant non dépendant de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi, sous Tamoxifène chez les femmes non ménopausées, on peut observer des kystes de l'ovaire par hyperstimulation de cet organe (169). Leur incidence a été estimée à 3 % (74).

En pré-ménopause, ces kystes, étiquetés «kystes fonctionnels folliculaires ou du corps jaune» semblent corrélés à l'hyper œstradiolémie (62). Ils sont le plus souvent asymptomatiques, ils peuvent être parfois douloureux et des cas cliniques de torsion ont été rapportés. La résolution spontanée est fréquente, elle peut être obtenue définitivement avec une seule, voire deux injections d'un agoniste de LHRH (62).

CANO (170) rapporte le cas d'un endométriome ovarien ayant nécessité une laparotomie chez une patiente de 33 ans sous Tamoxifène.

Quant au cancer de l'ovaire, aucune étude n'a montré d'augmentation significative de ces néoplasmes chez les patientes prenant du Tamoxifène (127). L'hypothèse d'une responsabilité

dans le développement d'un second cancer de l'ovaire a été soulevée (171) mais non démontrée (51).

V-1-2- sur le cycle menstruel :

Des troubles du cycle menstruel, voire une aménorrhée, peuvent être observés chez les patientes en activité génitale, leur fréquence variant selon les auteurs de 16 à 39 % (72) ce qui sous-entend un risque de conception chez les femmes ayant des cycles menstruels réguliers. Même si aucun effet tératogène de ce produit chez la femme n'a été rapporté, plusieurs auteurs ont signalé des malformations congénitales chez l'animal (172).

V-1-3- au niveau utérin :

Parmi les autres effets oestrogéniques du Tamoxifène chez la femme non ménopausée, plusieurs auteurs signalent la possibilité de reviviscence de foyers d'endométriose et la réactivation ou le développement de fibromes utérins (173), (170). C'est ainsi que BUCKLEY (173) rapporte un cas d'adénomyose chez une femme de 44 ans prenant du Tamoxifène (20mg/j) pendant 3 ans.

Le tamoxifène peut engendrer un nombre plus élevé de fibromes utérins, ainsi qu'une stimulation de la croissance de léiomyomes préexistants.

V-1-4- au niveau cervico-vaginal :

Les données sont rares, le tamoxifène présenterait plutôt un effet anti-œstrogènique sur la maturité de l'épithélium vaginal de ces femmes, et des cas de sécheresse vaginale et de dyspareunie ont été rapportés (72).

V-2- Chez la femme ménopausée :

La constatation d'effets estrogène-like du Tamoxifène au niveau de la sphère génitale chez la femme est déjà ancienne puisque les premières observations datent de 1974 (72).

Ces effets oestrogéniques paradoxaux se manifestent aux différents étages du tractus génital féminin.

V-2-1- Au niveau cervico-vaginal :

Plusieurs auteurs ont mis en évidence l'activité pro-œstrogènique du Tamoxifène chez la femme ménopausée, au niveau cervico-vaginal. Pour apprécier cette activité œstrogènique, on se réfère à l'indice caryopycnotique des cellules vaginales prélevées par frottis. Chez la femme en période d'activité génitale, le pourcentage de cellules pycnotiques (indice d'activité

œstrogènique) atteint 40 à 80%, pendant la phase proliférative du cycle menstruel (130). Environ 89% des patientes ménopausées, traitées par tamoxifène pour cancer du sein, ont des frottis cervico-vaginaux témoignant d'une imprégnation œstrogènique, en dépit de faibles taux sanguins d'œstradiol, habituel lors de la ménopause (130), (174). Le tamoxifène a donc une action œstrogènique locale sur les cellules épithéliales cervico-vaginales, qui cesse à l'arrêt du traitement. Le frottis redevient atrophique deux mois après l'arrêt du tamoxifène(130). On a également observé d'autres manifestations cervico-vaginales: glaire abondante, absence des signes d'atrophie ménopausique, test au lugol positif, et index œstrogènique augmenté (175).

Toutes ces observations illustrent l'effet estrogène-like du Tamoxifène au niveau cervico-vaginal chez les patientes post-ménopausées et sous Tamoxifène. Cependant, ils n'ont pas été retrouvés chez la femme non ménopausée.

Aucun cas de cancer du col n'a été rapporté sous tamoxifène dans la littérature.

V-2-2- Tamoxifène et Fibrome utérin:

Cet effet paradoxal du Tamoxifène expose les patientes au risque d'apparition ou au développement de fibromes utérins.

Le tamoxifène peut engendrer un nombre plus élevé de fibromes utérins, ainsi qu'une stimulation de la croissance de léiomyomes préexistants connus mais stables sans différence histologique, qu'ils soient séreux, interstitiels ou sous-muqueux, et les rendre symptomatiques (menométrorragies, compressions pelviennes...); pouvant conduire à un traitement chirurgical radical ou l'arrêt du traitement anti-estrogène (voire tableau 11) (176), (177).

La présence d'un fibrome utérin asymptomatique n'est pas une contre- indication absolue au traitement (87), mais il doit être surveillé régulièrement. Cependant, s'il devient volumineux et si des complications apparaissent, une hystérectomie totale avec annexectomie peut s'avérer nécessaire. L'apparition d'une masse pelvienne ou le développement de celle-ci ne doit pas faire oublier d'évoquer l'existence de métastases utérines et/ou ovariennes et (voire) imposer une laparotomie exploratrice (87), (178).

De même, devant toutes métrorragies sous Tamoxifène, quelque soit la posologie et la durée du traitement, il est impératif de pratiquer une hystéroscopie curetage (67, 114, 117, 118).

Tableau 11: Tamoxifène et fibromyomes utérins expansifs

Patientes			Tamoxifène			Topographie du fibromyome			Diamètre max du myome (cm)
N°	Age	Délai/MP	Dose quotidienne	Durée> exposition	Dose Totale	Sous-muqueux	Intra - mural	Sous-muqueux	
1	63	10	20	16	9,2	-	+	+	5,5
2	67	15	30	84	75,6	+			5
3	65	11	30	12	10,8	+	+	+	5
4	70	20	20	3	1,8	+		_	12
5	72	29	20	6	3,6			+	6
6	60	2	20	18	10,8	+	+	+	6
7	67	17	30	36	32,4	+	+		3
8	47	3	20	45	27	+	_	+	10
9	68	15	20	20	12	+	+	+	5
10	49		20	12	7,2	–	–	+	10

V-2-3- Tamoxifène et Endométriose :

L'endométriose est une maladie fréquente, sa fréquence est estimée à 15% chez les patientes opérées gynécologiques quelle que soit l'indication opératoire. Elle est aussi retrouvée dans 15% des pièces d'hystérectomie quelle que soit l'indication opératoire. Les foyers d'endomètre sont hormono-dépendants, avec leurs glandes et leur chorion, croissent sous l'influence des estrogènes. De même, le Tamoxifène par son effet "estrogène-like" peut réactiver les implants endométriaux chez la femme ménopausée. Sur les lésions d'endométriose utérine et pelvienne, l'effet peut être paradoxal, l'activité œstrogènique du Tamoxifène est paradoxale sur tout foyer endométrial, même hétérotopique chez la femme ménopausée**.** Il est décrit comme traitement efficace sur la symptomatologie chez certaines femmes (179) ou au contraire aggravant chez d'autres (180). Les cas survenant en post-ménopause sont très rares et peuvent faire penser à une relation possible avec le tamoxifène (180). Il s'agit de cas sporadique ou de petites séries de patientes présentant des foyers d'adénomyose découverts sur pièces d'hystérectomie, d'endométriose ou les deux associés (176).

Récemment, UGWUMADU et coll (181)ont publié un cas **d'adénomyome** avec une adénomyose hémorragique chez une patiente ménopausée de 58 ans, qui prenait du Tamoxifène à la dose de 40 mg/j pendant 8 ans. Cette femme avait bénéficié d'une ovariectomie bilatérale 13 ans auparavant. Elle n'était pas obèse (BMI : 25 kg/m2). Les taux sériques d'œstradiol et d'estrone étaient bas.

V-2-4- Tamoxifène et kystes de l'ovaire :

Sous Tamoxifène, on observe une élévation de l'incidence des kystes de l'ovaire ceci par l'effet pro-œstrogènique de ce produit.

LE BOUEDEC (29), dans une série de 22 cas de métrorragies apparues sous traitement hormonal adjuvant du cancer du sein par Tamoxifène, rapporta 2 cas de kystes de l'ovaire chez deux patientes ménopausées

La fréquence de ces kystes sous Tamoxifène est plus importante (3 %) chez les femmes pré-ménopausées que chez celles qui sont ménopausées. Ils pourraient représenter des tumeurs ovariennes kystiques ou des kystes endométriosiques (182).

Une seule étude de Cohen et al (171), a rapporté sur une petite série une augmentation des néoplasies ovariennes sous tamoxifène, avec un biais évident de sélection puisqu'une patiente ayant un cancer du sein est prédisposée au cancer de l'ovaire .

V-3- Effet sur l'endomètre :

Des effets paradoxaux du tamoxifène sur l'endomètre ont été décrits : certaines portions de l'endomètre d'une même patiente peuvent être stimulées par le tamoxifène alors que d'autres, au contraire, subissent les effets d'une ménopause accélérée (183).

Ces effets opposés chez une même patiente peuvent s'expliquer partiellement par l'existence de plus d'une population de récepteurs utérins répondant au tamoxifène et/ou la possibilité d'une perte de sensibilité des sites de croissance aux effets du tamoxifène, après une réponse initiale positive (183).

De nombreuses études ont prouvé la stimulation de l'endomètre par le tamoxifène avec une fréquence élevée d'anomalies endométriales chez les femmes traitées par tamoxifène dans les 6 mois à 3 ans après le début du traitement (184). Il réagit dans certains cas par une stimulation se présentant sous différentes figures histologiques.

Les anomalies endométriales pathologiques (excluant les atrophies et les endomètres normalement prolifératifs) découvertes chez les femmes traitées varient selon les séries de 40 à 70% (183), et comprennent des **polypes glandulo-kystiques**, les **hyperplasies simples glandulo-kystiques, les hyperplasies adénomateuses typiques ou atypiques, et les lésions cancéreuses de l'endomètre**, que nous attarderons à développer .

V-3-1- Atrophie glandulo-kystique de l'endomètre :

L'endomètre des femmes ménopausées sous tamoxifène diffère de celui des femmes ménopausées non traitées.

Macroscopiquement, la muqueuse utérine est pâle et fine, sans protubérances, chez les femmes ménopausées non traitées.

Alors que l'endomètre sous tamoxifène est hyper vascularisé et atrophique avec des protubérances éparses représentant l'atrophie glandulo- kystique de l'endomètre.

Histologiquement, cet aspect correspond à une augmentation de la taille et du volume des glandes endométriales, bordées d'un endomètre atrophique, au sein d'un chorion fibreux dense (185). C'est un processus bénin qui ne constitue pas une lésion précancéreuse (185).

V-3-2- Les polypes glandulo-kystiques bénins:

C'est en général l'anomalie endométriale la plus fréquente sous Tamoxifène (TAM). L'incidence de ces polypes est plus élevée chez les femmes traitées par tamoxifène (de 8 à 36%) que chez les femmes non traitées (de 0 à 10%) (170).

36% des patientes dans l'étude de Lahti (186) (femmes ménopausées TAM : 20-40mg/j, durée 6-95 mois) , 28% dans celle de De Muylder (187) (TAM durée 6-36 mois) avec une prédominance chez les femmes non ménopausées (58% *versus* 18% femmes ménopausées), 17,7% pour Achiron (188) (Femmes ménopausées, TAM 20 mg/j, durée l2-36 mois) ; McGonicle retrouve cette incidence élevée de polypes, endométriaux ou endocervicaux, des patientes traitées pour cancer du sein sous Tamoxifène par rapport à celles n'en bénéficiant pas, essentiellement chez les femmes ménopausées (43% *versus* 23.5%), le taux étant le même pour les femmes non ménopausées traitées ou non par Tamoxifène (183) (TAM 20mg/J, durée 1an pour femmes non ménopausées, 2,3 ans pour femmes ménopausées).

Toutes ces études vont dans le sens d'une augmentation significative d'apparition de polypes sous Tamoxifène sans lien significatif avec la dose, la durée du traitement et le statut ménopausique.

Bien qu'ils puissent être responsables de métrorragies, ils sont le plus souvent asymptomatiques. Le polype survenant sous tamoxifène se distingue histologiquement du polype habituel de la femme ménopausée par plusieurs critères :

- Il est fréquemment de grande taille : 5 cm de diamètre moyen, contre 0.5 à 3 cm dans la population générale, à base large (170).
- Il est souvent multiple.

- Il se distingue microscopiquement par une combinaison d'activité proliférative (dilatation kystique des glandes endométriales), de différentiation épithéliale aberrante (métaplasie) et de condensation focale du stroma péri glandulaire (170).
- Il peut s'ulcérer et s'infarcir, mimant la malignité.
- Il existe un potentiel de transformation carcinomateuse au sein de ces polypes (189).
- Par ailleurs, ces polypes peuvent coexister avec un endomètre soit atrophique, soit hyperplasique, soit normalement proliférati f.

V-3-3- Les hyperplasies glandulo-kystique simple et adénomateuse typique ou atypique :

Cette hyperplasie est établie sur des critères histologiques par la présence d'un endomètre anormalement proliférati f avec des glandes irrégulières en taille et en forme (ratio glande/stroma augmenté), parfois associé à une augmentation anormale du volume de.

Une nouvelle classification des hyperplasies de l'endomètre a été récemment adoptée par la Société Internationale de Gynéco-pathologie (190). Cette classification fait appel à la fois à des critères cytologiques et architecturaux, les premiers priment sur les seconds. On la divise en hyperplasie sans et avec atypie cytologique, elle-même subdivisée en simple ou complexe (voire tableau 12).

Cette nomenclature a une importance pronostique car 23 % des patientes présentant une hyperplasie atypique vont progresser vers le carcinome contre seulement 2 % des patientes ayant une hyperplasie sans atypie (170).

Tableau 12: correspondance entre l'ancienne classification (Oms 1994) et la nouvelle

Hyperplasies sans atypies cellulaires	**Simple**	*** Hyperplasie glandulo-kystique**
	Complexe	*** Hyperplasie adénomateuse** *** Endomètre prolifératif persistant**
Hyperplasies avec atypies cellulaires	**Simple**	***Hyperplasie adénomateuse modérée**
	Complexe	*** Hyperplasie adénomateuse sévère** *** Hyperplasie adénomateuse atypique** *** Adénocarcinome intra-muqueux**

Ces lésions sont moins fréquemment retrouvées que les polypes mais semblent plus corrélées à la durée du traitement, comme l'indique Neven (134) où les patientes traitées depuis moins de 3 ans par Tamoxifène ne présentaient pas d'hyperplasie de l'endomètre contre 12,5% des patientes traitées depuis plus de 3 ans .

L'augmentation de fréquence des hyperplasies endométriales attribuée aux administrations prolongées a été aussi rapportée par d'autres auteurs tels que Le BOUËDEC et UZIELY (191)**,** (192) qui rapportent chez des patientes ménopausées sous Tamoxifène et consultant pour des métrorragies des états d'hyperplasie endométriale (24,4 %) dont des 5 hyperplasies polypoides (dont deux transformations sécrétoires de l'endomètre), 4 hyperplasies glandulo-kystiques, d'hyperplasie adénomateuse typique ou atypique avec polypes endométriaux des hyperplasies glandulo-kystiques, soit des hyperplasies adénomateuses ou associant les 2 types. Ces 3 hyperplasies étaient des découvertes fortuites lors de l'examen anatomo-pathologique des pièces d'hystérectomie, ou dans le cadre d'essais clinique de ces patientes effectué pour suspicion de localisation utérine métastatique d'un néoplasme mammaire et qui montrèrent plutôt des myomes soit chez des patientes ménopausées sous Tamoxifène et consultant pour des métrorragies. Assiskis (193) notait également dans sa revue de la littérature la présence de ce type de lésion 10 fois plus communément dans le groupe de femmes sous Tamoxifène par rapport au groupe contrôle (6% versus 0,6%).

Gal et al (194) étudie la muqueuse endométriale par biopsie de l'endomètre avant et après traitement par Tamoxifène (20mg/j) chez 11 patientes ménopausées, à 6 mois 1 patiente présente une hyperplasie simple sans atypie, à 10 mois 1 autre présente une hyperplasie complexe sans atypie et à 12 mois la 3eme une hyperplasie complexe avec atypie. Soient 27% des patientes avaient un risque élevé de développer un cancer de l'endomètre.
Selon De Muylder (189), l'influence de la dose cumulée de Tamoxifène sur l'apparition d'hyperplasie et de néoplasie serait notable : 60% des hyperplasies-néoplasies constatées dans son étude (8 hyperplasies et 2 adénocarcinomes) surviendraient pour des doses supérieures à 15g (soit, pour une dose de 20mg/j, une durée de plus de 2 ans de traitement).

Risque de transformation en adénocarcinome : L'hyperplasie sans atypie a tendance à régresser spontanément alors que l'hyperplasie complexe avec atypie progresse en adénocarcinome de l'endomètre dans 29% des cas (195) (voire tableau 13, figure 18). En cas de transformation carcinomateuse, il s'agit 9 fois sur 10 d'un stade1.

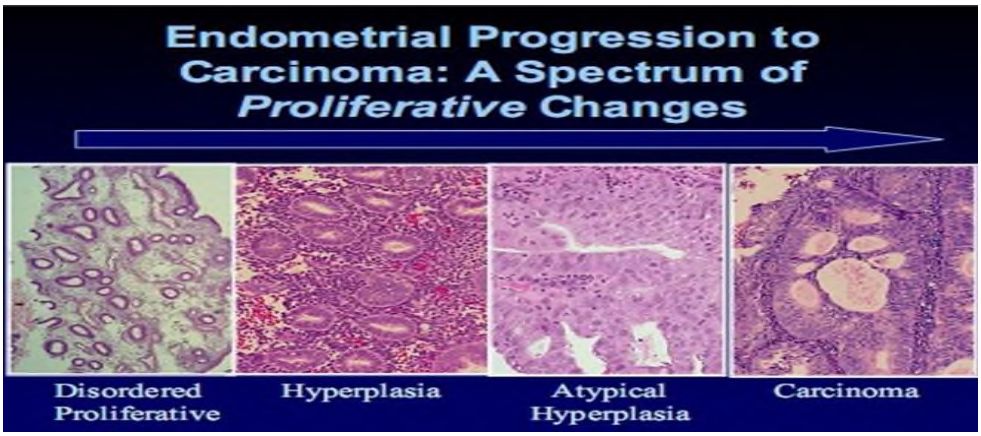


Figure 18: changements endométriaux conduisant à un carcinome

Tableau 13: évolution spontanée de 170 patientes présentant une hyperplasie

Pathologie	Nb de patientes	Régression %	Lésion persistante %	Transformation en carcinome %
Hyperplasie simple Hyperplasie complexe	93 29	74 (80) 23(80)	18(19) 5(17)	1(1) 1(3)
Hyperplasie simple avec atypie Hyperplasie complexe avec atypie	13 35	9(69) 20(57)	3(23) 5(14)	1(8) 10(29)

V-3-4- Tamoxifène et cancer de l'endomètre :

- ***Etudes ne confirmant pas l'augmentation du risque*** :

Certaines n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque. Parmi elles, l'étude écossaise (Scottisch Trial office sous l'impulsion de STEWART et KNIGHT (135)), effectuée auprès des patientes d'un protocole de traitement adjuvant du cancer du sein par Tamoxifène compare l'incidence du cancer de l'endomètre parmi 539 patientes recevant 20mg de Tamoxifène /j (prescrit pendant 5 ans) à celle des 531 femmes du groupe témoin. La survenue de 3 sarcomes dans le groupe traité et de 2 adénocarcinomes dans le groupe témoin ne mit pas en évidence d'augmentation significative du risque sous traitement. Deux études anglaise et italienne conclurent au même résultat. De même une étude cas-témoin américaine ne retrouve pas d'association cancer-Tamoxifène avec toutefois une durée moyenne de traitement inférieure à 2 ans (196). **RIBEIRO** (144)sur une population de 282 patientes prenant du Tamoxifène à la dose de 20 mg par jour, comparée à une population témoin de 306 femmes, ne retrouve pas d'accroissement des cancers endométriaux non plus.

- ***Etudes confirmant l'augmentation du risque :***

Néanmoins la plupart des études et surtout les plus larges et les plus récentes confirment l'existence d'un tel risque. C'est l'effet le plus préoccupant est l'augmentation de l'incidence de cancer de l'endomètre sous Tamoxifène (197), (198). Depuis 1985, année où

KILLACKEY rapporte 3 cas de cancers de l'endomètre et suppose la première un lien de cause à effet entre Tamoxifène et cancer (199) de nombreux nouveaux cas ont été publiés sans pouvoir affirmer un lien de causalité certain (200).

D'abord suspectée, cette association a été évaluée à partir des données à long terme d'essais randomisés conduits en Europe du nord (FORNANDER (52) RUTQUVIST (104) ANDERSSON (169)) et aux Etats-Unis (FISHER (125)) et de plusieurs études cas-témoins européennes (HARDELL (201)). Une seule étude cas-témoins française menée par SASCO et col. au centre Léon-Bérard Lyon retrouve des résultats similaires (58).

Ces études ont donné lieu à de nombreuses controverses. L'essai suédois (52) a été le premier à affirmer un tel risque. 1846 femmes ménopausées ayant présenté un cancer du sein furent incluses dans une étude randomisée en double aveugle, ou une partie d'entre elles ont reçu 40mg de Tamoxifène /j et les autres un placebo. Après deux ans, les groupes étaient re-randomisés pour 3 années supplémentaires. L'essai a confirmé un risque plus élevé chez les femmes recevant Tamoxifène pendant 5 ans que chez celles ayant arrêté au bout de 2ans, avec un risque relatif de 4,4 pour les femmes traitées par rapport au non utilisatrices. Les doses de Tamoxifène utilisées étaient supérieures à celles habituellement prescrites. La plus large enquête est celle du National Surgical Breast And Bowel Project B14 (NSBABP B14) publiée par FISHER (125) en 1994, réalisée auprès de 2843 patientes (1429 traitées par Tam 20mg/j et 1424 prenant un placebo) tirées au sort pour une durée de 5 ans et retirées au sort pour cinq nouvelles années. Les résultats sont également comparés à 1220 femmes traitées par Tamoxifène mais non tirées au sort. L'incidence du cancer de l'endomètre est de 1,6/1000/an (23 cas) dans le groupe traité (proche de 1,3/1000/an dans le groupe traité non tiré au sort) et nettement supérieur au 0,2/1000/an (2 cas) du groupe non traité.

Le risque relatif a été estimé de 7,5 par rapport au contrôle (40). Ce risque relatif très élevé est à nuancer du fait d'une incidence anormalement basse du cancer dans le groupe placébo. Comparé à l'incidence d'un autre groupe témoin (SEER), le risque relatif de 2,2 parait plus proche de la réalité (202). Le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre après traitement par Tamoxifène est d environ 1,5 d'après les résultats des études épidémiologiques les plus récentes (203), (58).

- ***Durée de traitement et dose totale cumulée :***

Pour FISHER et col (125), le risque relatif reste constant quelle que soit la durée de traitement. Comme FORNANDER (52), différents travaux et notamment les études cas-témoins néerlandaise (203) et française (58) témoignent d'une augmentation du risque relatif

en fonction de la durée de traitement. Le risque relatif est alors estimé de 2,3 (1,5 dans l'étude française) pour une durée de traitement de moins de 5 ans et de 3 (3,5) après 5 ans (58), (203). Plus que la dose quotidienne de Tamoxifène, la dose totale cumulée semble un facteur relié à l'augmentation du risque relatif d'apparition de cancer de l'utérus (203) et la dose cumulée de 15g semble apparaître comme une dose seuil à partir de laquelle le risque relatif augmente significativement (voir tableau 14) (203).

Tableau 14: risque relatif de cancer de l'endomètre en fonction de la durée et la dose totale de Tamoxifène administrée

	Cas	Témoins	RR
Durée (mois)			
Jamais	**75**	**227**	**1,0**
<12	**6**	**28**	**0,6 (0,2-1,7)**
13-24	**7**	**14**	**1,9 (0,6-5,8)**
25-60	**7**	**12**	**2,2 (0,8-6,5)**
> 60	**3**	**4**	**3,0 (0,6-15,8)**
Dose totale (Mg)			
0	**75**	**227**	**1,0**
1 – 8670	**3**	**17**	**0,7 (0,2 -2,3)**
8671 – 14680	**5**	**16**	**0,8(0,12-2,6)**
14681 -31720	**8**	**12**	**2,5 (0,9-7,1)**
>31720	**7**	**13**	**2,1 (0,7-0,6)**

☛ ***En résumé* :**

- Le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre est d'autant plus important que la durée de prescription est longue.
- Le risque relatif de présenter un cancer endométrial est en corrélation avec la dose totale de Tamoxifène absorbée, ce risque relatif est d'autant plus important que la dose totale de Tamoxifène est élevée.

- ***Pronostic des cancers développés sous Tamoxifène :***

Une controverse a animé le débat sur Tamoxifène et cancer de l'endomètre autour du pronostic de ces tumeurs. **Magriples et col** (204), à partir de 53 cas de cancer de l'endomètre après cancer du sein du Yale-New haven Hospital Tumor Registry, a fait apparaitre que les tumeurs de l'endomètre développées au cours d'un traitement par Tamoxifène (15 cas) étaient de **plus haut grade et de pronostic plus sévère,** contrairement au tumeurs développées sous hormonothérapie par œstrogènes stéroïdes. Les auteurs rapportent que sur ces 15 patientes ayant reçu 40 mg/j, 10 (67 %) avaient un **cancer peu différencié et que 33** % d'entres elles

en sont décédés. Ces résultats, à l'encontre des idées reçues sur le bon pronostic des cancers développés sous œstrogènothérapie, sont examinés plus attentivement. Premièrement, pour 5 des 15 patientes la durée de traitement était inférieure à 1an (3 des 5 patients décédées appartenaient à ce sous-groupe) ce qui laisse présumer que les tumeurs existaient avant la mise en route du traitement. Deuxièmement, les auteurs classent dans les tumeurs peu différenciées, les carcinomes papillaires séreux, les carcinomes à cellules claires et que les tumeurs mixtes müllériennes quel que soit leur stade invasif (202).

Ces résultats sont à relativiser d'autant plus que deux autres essais ne retrouvent pas de différence significative de pronostic entre les tumeurs développées sous Tamoxifène par rapport au groupe témoin (205), (206).

☛ ***Tamoxifène et type histopronostique des cancers de l'endomètre :*** à part de rares sarcomes rapportés dans la littérature (204), (207), la majorité des tumeurs utérines malignes apparaissant sous Tamoxifène sont des adénocarcinomes superficiels et de bas grade histopronostique avec une nette prépondérance de stades I.

En effet, la plupart des grands essais font apparaître une fréquence élevée d'adénocarcinomes bien différenciés et intra-muqueux. Dès la 1ère série de 3 cas de cancers endométriaux rapportés par KILLACKEY (199), cet auteur observa que ces cancers étaient tous des adénocarcinomes bien ou moyennement différenciés dont deux étaient de stade I.

Sur la série de 20 cancers endométriaux rapportée par MIGNOTTE (197), 16 étaient de stade I (80 %) et 10 étaient bien différenciés. La même année SEGNA (208) sur une série de 11 cancers endométriaux attribués au Tamoxifène, observe que 10 néoplasies étaient de bas grade histopronostique ou de grade moyen et que 8 étaient de stade I (72,7 %).

Récemment FORNANDER (207) observa que 16 patientes parmi les 17 qui avaient développé un cancer utérin sous Tamoxifène, avaient un cancer de grade I ou II, dont 14 étaient de stade I (87,5%). Cet auteur constata d'ailleurs que la survie à 10 ans chez ces patientes était de 73%. D'autres auteurs dans des séries moins importantes ont rapporté des résultats similaires (191), (209).

Tout semble rapprocher ces adénocarcinomes développés par le biais d'un effet estrogène-like du Tamoxifène aux cancers endométriaux bien différenciés observés sous oestrogénothérapie où la probabilité de survie à 5 ans est de 0,89 (0,53 chez les patientes ayant un cancer endométrial en dehors de toute œstrogènothérapie) (203).

CHAPITRE III : MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE GYNÉCOLOGIQUE DES PATIENTES SOUS TAMOXIFÈNE

I- SURVEILLANCE CLINIQUE :

Un examen gynécologique complet doit être pratiqué avant la mise en route du traitement, puis doit être intégré au programme de surveillance sénologique.

La découverte d'un fibrome asymptomatique au bilan pré-thérapeutique ne constitue pas une contre-indication absolue au traitement par Tamoxifène (177).

Les bilans pratiqués à 6 mois puis annuellement ne doivent pas se limiter au bilan d'extension et à la recherche des récidives locorégionales de la maladie néoplasique (210).

Toutes manifestations cervico-vaginales telles que la disparition des signes habituels de l'atrophie post-ménopausique, la réapparition d'un test au lugol positif ou l'existence d'une glaire cervicale , l'apparition de pertes vaginales ou de métrorragies doit être considérée comme pathologique et imposer une exploration de la cavité utérine et ceci quelque soit la posologie et la durée d'exposition au Tamoxifène (210) .

Outre les effets "estrogène-like" du Tamoxifène, toute perte vaginale, l'apparition d'une masse pelvienne ou le développement de celle-ci doit aussi faire évoquer une localisation métastatique utérine ou ovarienne du cancer mammaire primitif (196).

II- SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE :

C’est l’examen de première intention dans l’exploration de toute pathologie gynécologique.

C’est un examen performant dans le diagnostic des pathologies bénignes et malignes de l’endomètre, dont la sensibilité a été améliorée par l’utilisation de sondes endovaginales à haute fréquence.

C’est de plus un examen reproductible, non invasif, indolore et peu coûteux. Cette technique sonographique utilise 2 voies d’abord: sus-pubienne et endovaginale, et permet l’analyse du myomètre et de l’endomètre. Pour l’analyse de la muqueuse, qui nous intéresse particulièrement ici pour le dépistage du cancer de l’endomètre, l’aspect et la mesure de l’épaisseur de la muqueuse sont étudiés.

II-1- Voie abdominale :

L'échographie pelvienne abdominale doit faire partie du bilan pré-thérapeutique et être intégrée au bilan de surveillance sénologique. Ce mode d'échographie, avec remplissage de la vessie, permet de visualiser la topographie des organes dans le pelvis et donne une bonne image de la paroi vésicale.

Ce type d'échographie est de plus en plus souvent complété par l'échographie vaginale, mais ne peut la remplacer. En effet, l'échographie pelvienne par voie abdominale permet une vue panoramique de l'ensemble du pelvis.

II-2- Voie vaginale :

Le développement de l'échographie transvaginale utilisant des sondes endocavitaire de haute fréquence (5 à 7,5 MHz) a donné un nouvel essor au dépistage de la pathologie endométriale chez les patientes sous Tamoxifène. En effet, ce type de sonographie donne une meilleure définition de l'image avec une précision plus nette de l'état endométrial, de son épaisseur, de son échostructure ainsi que de l'état du myomètre et de la cavité utérine.

Cet examen ne nécessite aucune préparation particulière, se pratique la vessie vide, patiente en position gynécologique. La sonde endovaginale préalablement recouverte d'un préservatif et enduite de gel, est introduite dans le vagin. Elle se place directement au contact de l'utérus quelque soit sa position permettant ainsi une exploration facile de l'endomètre.

II-3-Les images retrouvées : peuvent être :

II-3-1- Les Hypertrophies : En cas d'**hyperplasie**, on retrouvera les images suivantes :

II-3-1-1- L'hyperplasie simple : la muqueuse est homogène ; elle est centrée par la ligne de vacuité; elle mesure 10 mm en première partie de cycle et 16 mm en phase sécrétoire, en période génitale**.** En post-ménopause, un épaississement endométrial supérieur à 5 mm est considéré comme anormal (49) (photo 1).

Photo 1: Hyperplasie simple à l'échographie

II-3-1-2- L'hyperplasie polypoides : l'endomètre hyper échogène est le siège de formations nodulaires hypo échogènes de petite taille (photo 2).

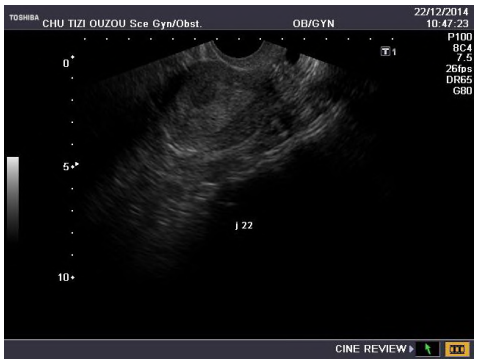


Photo 2: Hyperplasie polypoide à l'échographie

II-3-1-3- L'hyperplasie glandulo-kystique : présence de petites formations liquidiennes au sein de l'endomètre (photo 3)**.**

Photo 3: hyperplasie glandulo-kystique à l'échographie

II-3-2- Les polypes : La mise en évidence d'un **polype** au cours de l'échographie endovaginale classique se fait rarement de manière directe. Ils peuvent réaliser une image endocavitaire arrondie hyper échogène à contours très réguliers, ils peuvent aussi être calcifiés. Le plus souvent on observe un épaississement localisé de la muqueuse associé à une interruption ou à une déviation de la ligne de vacuité (photo 4).

Photo 4: polype à l'échographie

II-3-3- L'atrophie de l'endomètre : En cas d'**atrophie**, qu'elle soit d'origine iatrogène ou due à la ménopause, 1'échographie endovaginale retrouve une fine lame hyper échogène correspondant à la cavité virtuelle de l'utérus (photo 5).

Photo 5: atrophie de l'endomètre à l'échographie

II-3-4- Les fibromes sous muqueux : En échographie endovaginale, les **fibromes sous-muqueux** sont au contact de l'endomètre qu'ils refoulent. Ils se présentent sous la forme de lésions hétérogènes arrondies, bien délimitées, de taille variable, dont l'échogénicité inférieure ou égale à celle du myomètre dépend surtout de la coexistence de plages de nécrose et de calcifications. Des zones d'ombres sont fréquemment associées. Ils peuvent être sessiles, le diagnostic se fait sur l'absence de parenchyme sain entre eux et l'endomètre. Ils peuvent être pédiculés, devenant endocavitaires et le diagnostic se fait sur l'échogénicité : le fibrome est hypo échogène tandis que le polype est hyper échogène. La localisation exacte des fibromes, sous séreux, interstitiels et sous-muqueux surtout peut parfois être très difficile (photo 6).

Photo 6: fibrome à développement intra-cavitaire à l'échographie

II-3-5- L'adénomyose : Appelée encore endométriose interne, l'adénomyose est une pénétration d'endomètre dans le myomètre sous la forme soit d'un diverticule, soit d'une inclusion totale sans continuité avec l'endomètre. Elle peut être diffuse ou sous forme de

lésion circonscrite, entourée par une réaction extensive mais focale de muscles lisses réalisant la forme nodulaire ou adénomyome. En échographie endovaginale, on observe une perte de la régularité avec frontière floue entre l'endomètre et le myomètre. On peut visualiser, au niveau de cette zone de jonction, des images anéchogènes, de diamètre irrégulier variant de 1 à 5 mm. Ces images n'ont pas de paroi, leurs contours sont flous et irréguliers. Ces formations peuvent être isolées ou groupées en amas réalisant l'image « en nid d'abeille». Les kystes adénomyosiques correspondent aux images précédentes dont le diamètre varie entre 5 mm et 1-2 cm mais avec un contour relativement régulier (photo 7).

Photo 7: adénomyose à l'échographie

II-3-6- Le cancer de l'endomètre : Bien qu'une appréciation cytologique et/ou histologique soit seule définitive pour établir ce diagnostic, on peut suspecter un **cancer de l'endomètre** en échographie standard par une muqueuse hypertrophiée, une disparition de la ligne de vacuité, des contours irréguliers de l'endomètre sans clivage visible avec le myomètre témoignant d'un envahissement. L'existence d'un contraste spontané n'est pas rare (photo 8).

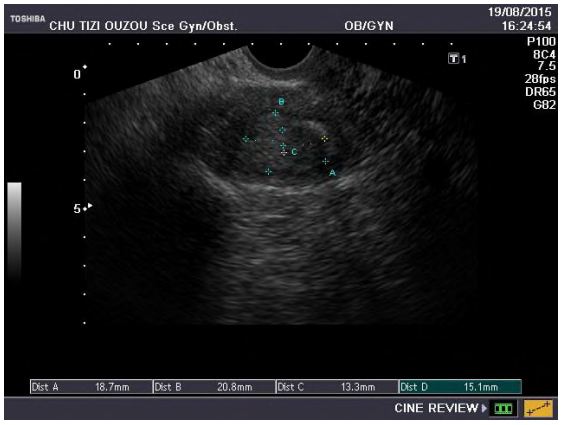


Photo 8: cancer de l'endomètre à l'échographie

II-4- Evaluation de l'épaisseur et de l'échostructure de l'endomètre :

L'étude des anomalies endométriales tant bénignes que malignes repose sur l'évaluation de l'épaisseur de l'endomètre et de l'échostructure endométriale. L'exploration de l'endomètre est réalisée par voie endovaginale, toujours précédée d'un premier temps sus-pubien. Elle se fait dans les plans sagittal et axial, explorant tout l'utérus, mais la mesure de l'épaisseur de l'endomètre est réalisée sur une coupe sagittale stricte, là où l'endomètre apparaît le plus épais.

L'aspect de l'endomètre est corrélé à la phase du cycle menstruel, chez la femme en période d'activité génitale. 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 avec un halo hypo échogène sous-endométrial et son épaisseur maximale est de 15 mm (211). Chez la patiente ménopausée non traitée, l'endomètre ne devra pas excéder une épaisseur de 5mm permettant ainsi d'éliminer le plus souvent toute pathologie hyperplasique ou néoplasique (211),(212).

Chez la femme ménopausée traitée par oestroprogestatifs en continu, l'endomètre est normalement inférieur à 10 mm (211),(212); et en cas de traitement par oestroprogestatifs séquentiels, l'endomètre doit être inférieur à 8 mm en phase proliférative et 15 mm en phase sécrétoire (211).

Il est difficile d'établir des normes d'épaisseur de l'endomètre, les chiffres variant selon les auteurs et les opérateurs. Classiquement chez les patientes obèses, l'endomètre a une épaisseur qui peut être majorée de 1 à 2 mm (211). Si on utilise la valeur seuil de 5 mm comme normalité de l'endomètre en post-ménopause, la sensibilité de l'échographie pour dépister une pathologie utérine est de 89%, sa spécificité est de 94 %, sa valeur prédictive négative est de 92 à 97 % et le risque de cancer est inférieur à 1% (212). La sensibilité de l'échographie est moins bonne pour un staging précis du cancer de l'endomètre, celle-ci passant de 94% à 66% (211) et pour le dépistage des anomalies complexes de l'endomètre rencontrées sous tamoxifène. C'est l'épaisseur maximale de l'endomètre sur une coupe sagittale qui est choisie comme critère de comparaison par la majorité des auteurs (voir tableau 15).

Tableau 15: seuil pathologique de l'épaisseur endométriale en post-ménopause (revue de la littérature récente)

Auteurs	Date	Référence	Seuil pathologique endométrial (mm)
SCHOENFELD	1990	(176)	**8**
OSMERS	1992	(177)	**8**
KURJAK	1993	(178)	**10**
HULKA	1993	(179)	**7**
UZIELY	1993	(131)	**5**
COHEN	1993	(180)	**5**
PTAK	1993	(181)	**8**
KEDAR	1994	(135)	**8**
BAKOS	1995	(182)	**6**
RUDIGOZ	1995	(183, 184)	**8**

II-4-1- Les endomètres ménopausés sous tamoxifène :

Ils apparaissent nettement plus épais que ceux non traités : 10,4 ± 5 *versus* 4,2 ± 2,7 mm selon l'étude de Lahti (186), même constatation pour Cohen et al (213). L'endomètre épais n'est pas forcément corrélé avec un endomètre histologiquement pathologique, 93% des endomètres >5 mm sont normaux dans l'étude de Cohen (213) (69% atrophiques, 23,6% prolifératifs), 43% dans l'étude de Lahti (186).

Dans les endomètres épais, on retrouve les **polypes endométriaux**, **les hyperplasies et néoplasies**, **les endomètres prolifératifs**, mais aussi les **endomètres atrophiques** : 69% des endomètres > 5 mm sont atrophiques pour Cohen (213). Cette discordance entre l'apparence anormale de l'endomètre à l'échographie et les données histologiques semblerait due à des modifications kystiques dans le myomètre, Perrot et al (214) rapporte une corrélation anatomopathologique à cet aspect échographique et attribue ces anomalies à la présence de microkystes irrégulièrement distribués dans le stroma avec une réactivation de foyers d'endométriose dans le myomètre formant eux aussi des microkystes.

Dans son étude, Driguez et al (215) note un aspect d' « hyperplasie de l'endomètre » à l'échographie endovaginale avec un épaississement de 9 à 25mm, et parfois une dilatation des glandes kystique ; l'aspect hystéroscopique est alors celui d'un endomètre atrophique qui paraît nacré, brillant, et la muqueuse est « soulevée » par de multiples protubérances souvent recouvertes d'une membrane fine, translucide contenant un liquide clair (aspect en «fromage de gruyère»). L'examen histologique difficile est celui d'une atrophie épithéliale et glandulaire : l'épithélium étant fin et stratifié, et les glandes d'allure kystique donnant cette

impression d'épaississement de la muqueuse. Ces auteurs ont alors proposé d'utiliser le terme d'«atrophie glandulo-kystique». Hulka (216) conclut aussi de l'utilité limitée de l'échographie seule dans le diagnostic d'anomalies spécifiques de l'endomètre. Neven (134) trouve cette technique peu fiable parce que d'une part, le diagnostic d'endomètre fin régulier peut omettre un petit polype ou un foyer d'hyperplasie localisée, d'autre part, la découverte d'une muqueuse épaisse avec l'apparence d'«endomètre- tamoxifène» associant un effet échogène fenêtré du stroma de l'endomètre et du myomètre, sans causer nécessairement de pathologie endométriale, peut induire en erreur et à une thérapeutique inadaptée. Ces 3 derniers auteurs conseillent plutôt l'hysteroscopie, ou l'association du doppler à l'échographie, ou la réalisation d'une hystérosonographie dans le suivi de ces patientes.

Un autre aspect est décrit par Le Bouedec et al (217), c'est l'hydromètre (collection liquidienne au niveau de la cavité utérine), homogène avec une seule lacune («pur») ou inhomogène avec plusieurs lacunes («cloisonné»), significativement corrélé à la prise de Tamoxifène. Une atropine était constatée histologiquement dans 77,7% des hydromètres purs, et 68% des hydromètres cloisonnés. Cet aspect échographique, chez ces femmes ménopausées sous Tamoxifène, était présent dans la moitié des cas. Cette étude ne montre aucune corrélation entre la présence d'hydromètre et le diagnostic anatomo-pathologique (pas de découverte d'adénocarcinome ou d'hyperplasie adénomateuse) contrairement à d'autres auteurs. Cette image d'épaississement endométriale donne une fausse apparence échographique de néoplasie.

II-4-2- Les endomètres non ménopausés sous tamoxifène :

Chez la femme non ménopausée, difficulté de préciser des seuils d'épaisseur de l'endomètre, encore plus dans un contexte de prise de tamoxifène contenu des remaniements complexes du chorion sous endométrial. On essayera à travers notre étude d'apporter quelques réponses en ce qui concerne la femme jeune.

III- LE DOPPLER UTÉRIN :

III-1- Chez les femmes non traitées :

- Chez la femme en période d'activité génitale, le doppler des artères utérines montre un profil de moyenne résistance avec « notch » protodiastolique, et un index de résistance compris entre 0,6 et 0,8.

- Chez la femme ménopausée non traitée, les résistances vasculaires s'élèvent et le flux diastolique disparaît. L'index de résistance est environ de 1 et l'index de pulsatilité compris entre 3 à 4,5.

- Le cancer de l'endomètre, chez la femme ménopausée non traitée, s'associe le plus souvent à une hyper vascularisation tumorale endométriale et sous-endométriale, qui entraîne une modification des flux au niveau des artères utérines (211), (212). Ainsi, on note une diminution des index de résistance inférieure à 0,4 – 0,5 et une diminution ces index de pulsatilité inférieure à 1-1,5 (212).

III-2- Chez les patientes sous Tamoxifène :

On assiste à une augmentation ou à la réapparition du flux diastolique des artères utérines avec élévation du rapport D/S, traduisant l'effet estrogène-like du Tamoxifène (218). Chez la femme ménopausée traitée, on retrouve des flux de moyenne résistance avec un index de résistance de 0,7 à 0,8 et un index de pulsatilité de 2 à 3 (211).

L'action œstrogènique du Tamoxifène se voit aussi au niveau des artères utérines où les modifications de vitesse des flux sont les mêmes que celles observées chez les femmes ménopausées sous œstrogène (219), (220).

Kedar (221) retrouve des valeurs d'index de résistance et de pulsatilité plus bas dans le groupe de patientes traitées par Tamoxifène que dans le groupe contrôle avec un pic systolique significativement augmenté des artères utérines et sous-endométriale.

Ces modifications sont dues à une vasodilatation de façon similaire à celles décrites chez les femmes ménopausées recevant une œstrogènothérapie substitutive (220).

III-3- Les limites de cette technique :

Elles sont de deux types :

- Premièrement, il existe des chevauchements entre les valeurs observées d'index de résistance et de pulsatilité, dans les pathologies bénignes et malignes **(212)**.

- Deuxièmement, chez la femme ménopausée traitée par hormonothérapie substitutive ou par tamoxifène, le doppler n'apporte aucune aide au diagnostic de cancer de l'endomètre car il existe une diminution normale des index de résistance, par rapport aux patientes ménopausées non traitées, du fait du traitement hormonal **(211)**, **(212)**.

☛ Actuellement la valeur seuil de l'index diastolique chez les patientes sous Tamoxifène, à partir de laquelle une pathologie endométriale doit être suspectée est controversée. Ces différentes études (219), (220), (221) n'ont pas démontré l'efficacité du Doppler couleur dans le diagnostic différentiel d'une pathologie endométriale bénigne ou maligne.

IV- HYSTÉROSONOGRAPHIE (HSG):

Cet examen est né de la constatation de contrastes liquidiens intra-utérins spontanés permettant d'examiner les contours internes de la cavité endo-utérine avec précision. Pendant quelques années, l'observation de ce signe en post-ménopause était considérée comme suspect de malignité (49), il a été démontré ensuite que la présence isolée de liquide en intra-utérin n'était pas un signe d'alarme carcinologique en soi, seule l'observation de l'endomètre avoisinant pouvait apporter une suspicion diagnostique,

Par contre cette même collection intra-utérine permettait une meilleure définition échographique des contours internes de la cavité utérine (212).

De ces observations, il ressort donc qu'une méthode intéressante d'observation de la cavité utérine consiste à réaliser une échographie tout en instillant un liquide par voie trans cervicale, permettant de visualiser l'endomètre et ses contours, et éventuellement les trompes.

IV-1- Historique :

Les premières études décrites dans la littérature concernèrent tout d'abord la perméabilité tubaire. La technique initialement décrite en **1981** par **NANNINI** consistait en l'instillation de sérum physiologique en intra cervical et visualisation par voie abdominale de l'arrivée du liquide dans la cavité abdominale et de pathologies anormales intra-utérines.

Il évaluait la perméabilité tubaire au moins unilatérale par accumulation de sérum physiologique dans le cul de sac de Douglas. Il obtint un taux de concordance de bons diagnostics avec l'hystérographie de 80 % (212)**.**

En **1986, RANDOLPH** effectue des échographies sus pubiennes avec instillation intra- utérine de sérum salé en préopératoire chez des patientes sous anesthésie générale et compare l'hystérosonographie et l'hystérosalpingographie préopératoire à l'hystéroscopie pour les anomalies de la cavité utérine et à la cœlioscopie pour la perméabilité tubaire.

Il trouve sur 61 patientes que l'hystérosonographie est plus performante que l'hystérosalpingographie aussi bien pour les pathologies intra-cavitaires que pour l'évaluation de la perméabilité tubaire. Il présente donc cet examen comme une alternative à l'hystérosalpingographie (212).

En 1992, **BONILLA-MUSOLES** compare pour la première fois l'hystérosonographie à l'hystéroscopie pour le diagnostic des pathologies endo-utérines. Sur 38 patientes présentant des métrorragies, l'auteur préconise l'hystéroscopie comme examen de référence pour l'étude

des pathologies endométriales, mais l'hystérosonographie a l'avantage de visualiser le myomètre (212).

Depuis de nombreuses études ont permis de mieux évaluer cet examen performant pour l'étude de la cavité utérine, plus aléatoire pour la visualisation tubaire mais qui n'est pas encore utilisé en routine par les gynécologues (212).

IV -2- Technique de l'hysterosonographie :

L'hystérosonographie consiste en une échographie pelvienne, le plus souvent endovaginale, couplée à la mise en place en intra-cervical d'un cathéter permettant l'instillation d'un produit de contraste en intra-utérin.

IV -2- 1- Matériel :

Le matériel nécessaire à une hystérosonographie se compose de : (photo 9)

- Un spéculum
- Une pince à asepsie
- Des compresses stériles
- Un désinfectant (Betadine®, Hibidil®...)
- Une pince de Pozzi
- Un cathéter
- Une seringue de 20 cc avec du sérum physiologique
- Un appareil d'échographie couplé à une sonde endovaginale.

Photo 9: matériel d'hysterosonographie

✓ **Le cathéter :** Plusieurs sortes de cathéters peuvent être employées :

- Une sonde urinaire (sans ballonnet),
- Une sonde de Foley pédiatrique n°8, ballonnet gonflé avec 2 millilitres de sérum physiologique,
- Un cathéter « de Frydman » pour replacement intra-utérin post-FIV,
- Un cathéter « de Rudigoz »,
- Un cathéter Nycomed 5F ou 7F à hystérosalpingographie.

✓ **Le produit de contraste :** En échographie, 2 types de contraste, négatif ou positif, sont utilisables : (figure 19)

- Le ***produit de contraste négatif*** est le liquide physiologique stérile (NaCl 0,9 %) qui possède l'avantage de sa disponibilité et de son faible coût. En dehors de toute

turbulence, il est complètement anéchogène.

- Le développement des ***produits de contrastes positif*** repose sur l'observation que les bulles gazeuses de diamètre microscopiques (obtenues par l'utilisation de solutions agitées avant emploi comme du liquide physiologique, du glucosé 5 %, vert d'indocyanique, solutions contenant de l'albumine ou de la gélatine, produits de contrastes iodés...) étaient très efficaces pour disperser les ondes ultrasonores et réaliser ainsi des contrastes positifs. Cette reconnaissance a été faite en premier par **GRAMIAK** et **SHAT** en 1968.Cependant, ces microbulles ont une demi-vie très faible, ce qui rend leur utilisation très peu reproductible. Le développement de préparations de particules micrométriques de galactose (Echovist™, Levovist™, Albunex™...) a permis de stabiliser ces microbulles. Ces préparations, initialement utilisées en échographie cardiaque, permettent de visualiser en contraste échographique positif la lumière de structures habituellement non visualisées en échographie, comme les trompes de Fallope. Leur utilité pour visualiser la cavité utérine est cependant faible.

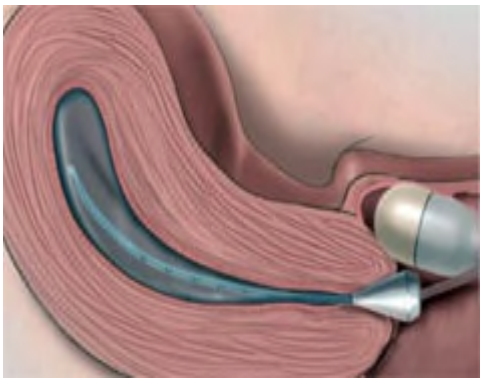


Figure 19 : instillation du liquide de contraste

IV -2- 2- La réalisation de l'hysterosonographie :

- Il est réalisé idéalement en ambulatoire, en phase post-menstruelle, afin que la probabilité d'une grossesse soit faible et que l'épaisseur endométriale soit minimale.
- Aucune prémédication n'est nécessaire.
- Une antibiothérapie n'est à envisager qu'en cas d'antécédent de salpingite, trouble valvulaire mitral, aortique ou autres anomalies cardiaques.
- La durée de l'examen dépasse rarement 15 minutes.
- La patiente est examinée en position gynécologique, vessie vide.

L'examen commence par une **échographie endovaginale,** où l'endomètre est examiné en coupes sagittales, para-sagittales (d'une corne à l'autre) et longitudinales ; son épaisseur est examinée et mesurée ; d'éventuelles lésions focales sont recherchées. Au cours de l'examen du myomètre, on recherche la présence de fibromes et on détermine leur situation. On procède ensuite à l'examen des annexes.

Après mise en place du spéculum, on procède à la désinfection cervico-vaginale et on met en place le cathéter intra-utérin ou la sonde urinaire, purgée à l'aide d'une seringue contenant du sérum physiologique stérile. Cette insertion est facilitée par la mobilisation du spéculum, permettant de faire varier l'angle d'inclinaison utérine. Dans le cas d'un col difficilement cathétérisable, il est possible d'utiliser une pince de Pozzi ou de Museux afin de tracter et immobiliser le col.
Le spéculum est enfin retiré en prenant soin de maintenir le cathéter en place et la sonde d'échographie endovaginale est introduite. En cas d'antéversion utérine, la sonde échographique est placée dans le cul de sac vaginal antérieur, et dans le cul de sac postérieur en cas de rétroversion.

Une seringue contenant du liquide physiologique stérile, préalablement purgée de tout air résiduel, est raccordée au cathéter intra-utérin. La position de ce dernier est contrôlée par échographie.
Sous contrôle échographique en coupe sagittale, on procède à une instillation lente du produit de contraste. Le volume de liquide nécessaire à un examen satisfaisant est habituellement de quelques millilitres, mais peut dépasser 50ml, suivant la coaptation col utérin-cathéter.
On constate en temps réel l'écartement des deux berges endométriales et le remplissage de la cavité utérine (photo 10).

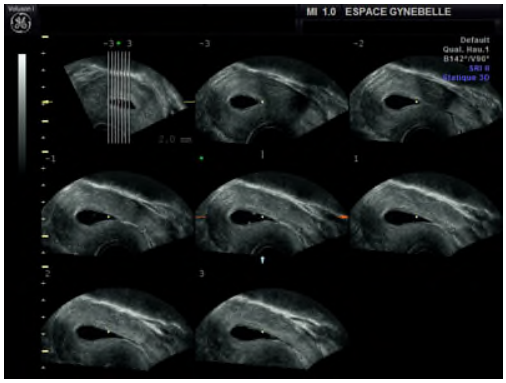


Photo 10: écartement des deux berges endométriales au fur et à mesure du remplissage utérin

Au cours de l'instillation, on remarque la présence d'échos au sein du liquide intra- utérin, témoins de la présence de turbulences, d'éventuelles bulles résiduelles (souvent localisées au niveau fundique, à cause du flux liquidien) et de la mobilisation de mucosités intra-utérines (photo 11).

Photo 11: échos au sein du liquide intra-utérin

☛ Le remplissage de la cavité permet l'examen des contours internes de l'utérus, la mesure de l'épaisseur endométriale, et le diagnostic de pathologies éventuelles.

L'épaisseur des berges endométriales antérieures et postérieures doit être mesurée séparément**.** Les anomalies intra-utérines doivent être mesurées dans leurs 3 dimensions. L'anatomie tridimensionnelle de la cavité utérine est reconstruite mentalement tout au long de l'examen. La pression intra-utérine ne doit pas être excessive pour ne pas déclencher de douleurs. En fin d'examen, le produit de contraste intra-utérin doit être réaspiré pour réduire le risque de douleurs prolongées. Il peut être utilisé aussi pour un examen cytologique (lavage endométrial).

IV-3- Sémiologie :

IV-3-1- La cavité utérine normale en période d'activité génitale :

Au cours de **l'échographie endovaginale** standard, la cavité utérine apparaît virtuelle (« ligne de vacuité»), ses deux faces muqueuses hyper échogènes étant accolées. L'épaisseur de la muqueuse est mesurable, généralement en région fundique mais son épaisseur et son échogénicité varie en fonction du cycle.

- ✓ **Période menstruelle de desquamation** (J1 à J4) : l'endomètre est à peine visible et abrasé. On peut observer un léger dédoublement anéchogène de la ligne cavitaire ainsi

que des caillots ou des débris muqueux échogènes qui ne doivent pas être confondus avec des polypes.

- ✓ **Phase proliférative** (J4 à J13) : l'endomètre apparaît sous forme de deux bandes hypo échogènes de part et d'autre de la ligne cavitaire hyper échogène. L'épaisseur varie de 4 à 6 mm à J8 et peut atteindre 10 mm à J13.
- ✓ **Phase péri-ovulaire** (J14-J15) : L'endomètre périphérique devient hyper échogène ce qui produit une image en cible**.**
- ✓ **Phase sécrétoire** (J16 à J24) : l'endomètre devient hyper échogène de façon centripète et s'épaissit pour atteindre 12 à 14 mm vers J21.

Au cours de l'hystérosonographie**,** après instillation de sérum physiologique, la cavité apparaît anéchogène distendue par le liquide, entourée d'un endomètre au relief muqueux symétrique et régulier. Cette cavité est piriforme en coupe sagittale, qui est le meilleur plan pour étudier l'isthme utérin. Elle est ovoïde en coupe transversale, c'est dans ce plan de coupe que l'on étudie le mieux les cornes utérines.

IV-3-2- Les hyperplasies :

Elles sont en rapport avec une hyper œstrogénie parfois iatrogène, au cours de **L'hystérosonographie,** on peut retrouver les 3 aspects :

IV-3-2-1- L'hyperplasie simple : elle se traduit par un épaississement muqueux diffus, elle intéresse chaque face de la cavité utérine qui semble réduite. Lorsque l'infusion de produit de contraste se fait sous une trop forte pression, la muqueuse devient momentanément plus fine. La valeur limite de mesure de l'épaisseur endométriale, pour un endomètre non stimulé par les œstrogènes, est de 3 mm en simple couche (photo 12).

Photo 12: hyperplasie simple diffuse à l'HSG

IV-3-2-2- L'hyperplasie polypoide : la muqueuse s'organise en gros bourrelets hyperéchogènes, homogènes séparés par de fins sillons, observables tant sur les coupes transversales que sagittales. A l'extrême, certaines formes peuvent être confondues avec un polype, leur base cependant n'est jamais pédiculée (photo 13).

Photo 13: hyperplasie polypoide à l'HSG

IV-3-2-3- L'hyperplasie glandulo-kystique : il est parfois possible d'observer des cryptes glandulaires sous forme de petites lacunes anéchogènes au sein d'une muqueuse épaisse (photo 14).

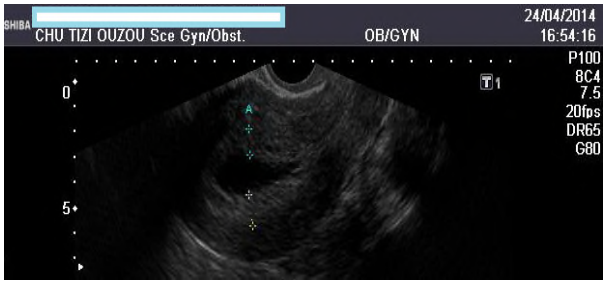


Photo 14: hyperplasie glandulo-kystique à l'HSG

IV-3-2-4- L'hyperplasie localisée : Il existe aussi, révélées par l'échographie de contraste d'authentiques hyperplasies localisées, sous la forme d'un épaississement hyper échogène limité à une seule face de la cavité utérine (photo 15).

Photo 15: hyperplasie localisée à l'HSG

IV-3-3- Polype : (photo16) on retrouve une image d'addition, dont la taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres, d'échogénicité identique à celle de l'endomètre. Pédiculé ou sessile, le polype ondule au gré des turbulences crées par l'injection de liquide. Le pied du polype s'implante au niveau de l'endomètre et contient un pédicule vasculaire souvent visible grâce au « doppler-couleur » ou « doppler-énergie ». La limite échographique endomètre-myomètre est respectée et la cavité utérine, si elle est parfois agrandie n'est jamais déformée.

Photo 16: polype à l'HSG

IV-3-4- Atrophie :

Lors de L'hystérosonographie, on retrouve un fin liseré hyper échogène tapissant l'ensemble de la cavité utérine. Son épaisseur est généralement millimétrique.

La distension utérine est le plus souvent obtenus au prix d'une pression d'infusion plus élevée, en raison souvent d'une fibrose myomètriale associée. La cavité utérine est généralement de petit volume (photo 17).

Photo 17: atrophie de l'endomètre à l'HSG

IV-3-5- Fibromes sous-muqueux :

L'hystérosonographie permet d'effectuer un repérage topographique précis, de préciser la composante intra cavitaire et intra-murale des fibromes, d'apprécier l'épaisseur du myomètre sain sous le fibrome.

Dans les variétés sous séreuses et interstitielles, la cavité utérine est normale. Dans les variétés sous muqueuses, une partie du fibrome, au contact de l'endomètre, déforme et agrandit plus ou moins la cavité utérine. La muqueuse n'est modifiée ni dans sa structure ni dans son épaisseur (photo 18).

Les variétés véritablement intracavitaires sont parfaitement mises en évidences par le contraste liquidien : l'endomètre est interrompu par le pied du fibrome (à l'inverse d'un polype pédiculé).

La pression intra-utérine engendrée par l'instillation du produit de contraste ne doit pas être trop importante, sous peine de faire varier la valeur de la fraction intra cavitaire du myome.

Photo 18: fibrome sous muqueux à l'HSG

e- Cancer de l'endomètre :

En hystérosonographie, on peut retrouver une lésion intra cavitaire irrégulière, un épaississement endométrial d'échogénicité mixte, dont les limites endomètre-myomètre sont floues ou estompées (photo 19).

Les éléments du pronostic des adénocarcinomes endométriaux sont accessibles à l'hystérosonographie :

- La taille de la cavité utérine
- L'extension à l'isthme
- La profondeur de l'envahissement myomètrial

De plus la récupération du produit de contraste peut être analysée en cytologie et permettre ainsi un diagnostic, de même chez les patientes non allergiques, on peut additionner de la Xylocaïne® au produit de contraste pour réaliser une anesthésie locale de l'utérus et permettre une biopsie de l'endomètre en fin d'examen la moins douloureuse possible **.**

Photo 19: cancer de l'endomètre à l'HSG

f- Adénomyose :

Nous n'avons pas retrouvé de description sémiologique dans la littérature.
Notre expérience est que ces images anéchogènes préexistantes au temps échographiques se remplissent à l'injection du sérum physiologique intra-cavitaire et sont très bien visibles si elles situent à la jonction endomètre-myomètre.

g- Endomètre et Tamoxifène :

Différents aspects **échographiques** peuvent se voir :

- ✓ Atrophie simple
- ✓ Atrophie glandulo-kystique,
- ✓ Polypes
- ✓ Hyperplasie simple (épaisseur > à 10 mm ou à 7 mm quel que soit l'aspect ou > à 5 mm avec un aspect hétérogène)
- ✓ Hyperplasie atypique et cancer

L'hystérosonographie permet de faire un diagnostic différentiel entre tous ces différents aspects dont le diagnostic est parfois difficile en échographie simple**.**

IV-4- Les pièges :

Certaines difficultés à réaliser ou à interpréter les images échographiques de l'hystérosonographie peuvent se rencontrer :

- ✓ Sténose cervicale empêchant la réalisation de l'examen, le plus souvent rencontrée chez les patientes ménopausées.
- ✓ Incompétence cervicale, le plus souvent chez les patientes multipares. L'instillation de liquide à travers le cathéter n'entraîne qu'un reflux de liquide sans ampliation de la cavité, il faut dans ce cas utiliser un cathéter à ballonnet.
- ✓ Ampliation utérine inadéquate ne permettant pas un examen de bonne qualité. C'est le cas d'utérus porteurs de myomes très volumineux diminuant fortement la compliance utérine.
- ✓ Présence de bulles d'air, images hyperéchogènes au niveau du fond utérin pour les utérus antéversés. L'utilisation de cathéters soigneusement purgés avant l'introduction de ceux-ci en intra-utérin et l'aspiration-lavage permettent de faire le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies.
- ✓ Suspension de mucosités intra-utérines après instillation du produit de contraste pouvant à tort faire conclure à une pathologie intra cavitaire.
- ✓ Présence de caillots intra-utérins. Le diagnostic de caillot repose sur l'absence de pédicule reliant celui-ci à la paroi utérine,
- ✓ Introduction du cathéter en position intra-muqueuse, avec création d'une néo-cavité masquant la cavité réelle. Cependant dans ce cas on constate que la pression d'injection du liquide est plus élevée que la normale.

IV-5- Contre-indications :

Il existe peu de contre-indications à l'hystérosonographie. Elles sont essentiellement celles des manœuvres intra-utérines et de l'hystérographie.

- ✓ Infection génitale basse aiguë ou suspectée
- ✓ Grossesse
- ✓ Néoplasie intra cavitaire connue ; cependant cette contre-indication est discutée. En effet le risque de contamination rétrograde de la cavité pelvi-péritonéale par des cellules cancéreuses entraînées par un flux liquidien serait faible, vu l'expérience passée d'utilisation de l'hystérosalpingographie dans le bilan des adénocarcinomes de l'endomètre.

- ✓ Les saignements utérins ne constituent pas une contre-indication, cependant, les caillots intra-utérins peuvent entraîner une difficulté de diagnostic différentiel vis à vis des polypes ou fibromes intra cavitaires.

IV-6- Effets secondaires et Complications :

De très rares complications peuvent se rencontrer lors de la réalisation d'une hystérosonographie :

a- La douleur :

Lors de l'instillation de liquide dans la cavité intra-utérine à l'aide d'un cathéter sans ballonnet, la patiente peut ressentir une lourdeur pelvienne de type congestion menstruelle, peu invalidante.

En cas de douleurs plus importantes, il faut penser à une infection chronique méconnue et prescrire des antalgiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens en l'absence de contre-indications) voire une cure d'antibiotiques.

Dans certains cas, le remplissage d'un hydrosalpinx par le liquide peut entraîner de très vives douleurs. Il est donc recommandé de faire une première échographie endovaginale simple pour visualiser l'utérus mais aussi les annexes et de surseoir à l'hystérosonographie si on découvre un hydrosalpinx, pyosalpinx...

La pratique depuis quelques années a démontré que l'hystérosonographie était significativement moins douloureuse que l'hystéroscopie diagnostique ambulatoire.

b- L'infection :

Toute manœuvre intra-utérine comporte un risque d'infection ascendante. Cependant le respect des contre-indications et une désinfection vaginale soigneuse préalable permet d'observer très peu d'infections secondaires.

c- La contamination rétrograde par des cellules carcinologiques :

Le risque de contamination péritonéale par des cellules d'adénocarcinome endométrial par voie tubaire rétrograde semble très faible, si on se réfère aux données provenant d'hystérosalpingographies réalisées chez des patientes porteuses d'un cancer de l'endomètre.

Il a été observé que la survie de ces patientes présentant un reflux liquidien intra péritonéal n'est pas différente de celles qui n'en présentaient pas à l'hystérographie.

V- HYSTÉROSCOPIE :

Ce mode d'exploration endoscopique de la cavité utérine connaît actuellement un développement important, en rapport avec les progrès techniques de l'instrumentation, de l'importance des renseignements recueillis et de son innocuité par rapport à l'hystérosalpingographie. A l'heure actuelle, c'est la deuxième technique proposée, après l'échographie pour l'exploration de la cavité utérine (212).

Deux approches sont possibles :

- ✓ **L'Hysteroscopie Diagnostique :**

C'est une technique ambulatoire uniquement diagnostique, permettant de visualiser directement la lésion. Sa principale indication est la répétition de métrorragies chez des patientes présentant une échographie normale.

Elle est en général bien supportée par les patientes bien que douloureuse. L'hystéroscopie diagnostique utilise habituellement comme fluide de distension le sérum salé qui est très soluble dans le sang et de ce fait peu dangereux

- ✓ **L'Hystéroscopie Opératoire :**

C'est une technique à la fois diagnostique et thérapeutique qui, combinée à l'analyse histologique, représente la référence dans l'évaluation de la pathologie endométriale.

Elle a l'avantage d'offrir de meilleures qualités de visualisation, de permettre la réalisation de prélèvements dans le même temps et ainsi de traiter en une fois la lésion, si celle-ci est bénigne. Mais c'est une procédure plus lourde, nécessitant une anesthésie générale et une hospitalisation de 24 heures.

L'hystéroscopie opératoire utilise comme fluide une solution visqueuse de dextran ou glycocolle, limitant ainsi les fuites tubaires et cervicales. Une bonne visibilité est ainsi possible en cas de saignement.

V-1- HISTORIQUE :

L'hystéroscopie rigide est née à la fin du siècle dernier.

En 1865, **Désormeaux** présente un tube droit muni d'une lentille et d'un miroir incliné à 45°. Une petite cheminée assure le tirage de la bougie qui éclaire l'orifice du tube. Cet endoscope devait servir à l'examen de l'urètre, de la vessie et de l'utérus.

En 1869, **Pantaléoni** cautérise un polype de l'endomètre au nitrate d'argent grâce à cet

endoscope. En 1907, **David** invente le premier véritable hystéroscope (l'éclairage étant situé dans le tube).

On cherche ensuite à améliorer la méthode avec essentiellement la nécessité de distendre suffisamment la cavité utérine sans passage vasculaire ni toxicité du produit utilisé. Une véritable avancée s'est effectuée dans les années 70 grâce à trois points essentiels : la lumière froide a remplacé la lumière chaude, les progrès technologiques ont étés importants en optiques et enfin, il est apparu des moyens de distension utérine efficaces et sûrs (C02, glycocolle, sérum physiologique).

Les hystéroscopes souples sont apparus vers 1980. Leur petit calibre est particulièrement adapté à la réalisation ambulatoire de l'hystéroscopie diagnostique. Il permet des prélèvements dirigés de l'endomètre pour une étude histologique.

V-2- Technique de l'hysteroscopie :

Depuis une dizaine d'années, le matériel diagnostique est devenu fiable et son utilisation presque sans danger à condition d'une manipulation précise (figures 20,21).

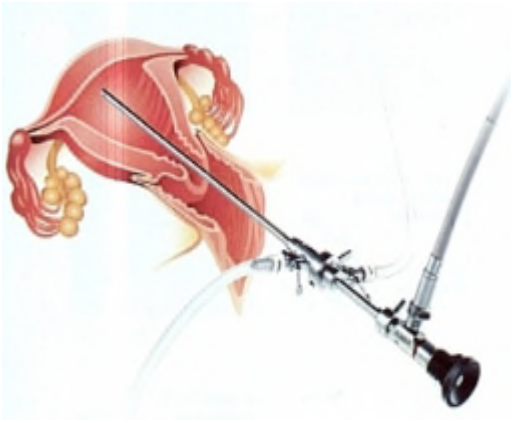


Figure 20: hysteroscopie par vaginoscopie

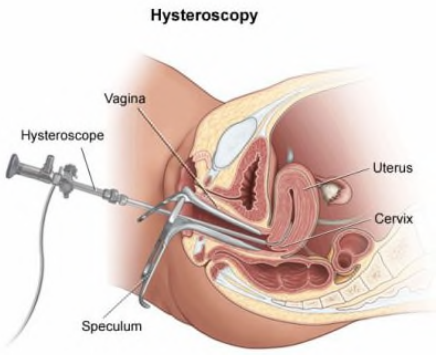


Figure 21: hysteroscopie classique

V-2-1- Le matériel :

L'hystéroscopie diagnostique nécessite différents éléments tous indispensables à la bonne réalisation de l'examen :

V-2-1-1- Optiques : elles sont de dimensions et de caractéristiques multiples.

Elles peuvent être rigides, avec un diamètre variant de 2,7 à 4 mm et une distance de mise au point variant de 2 mm à 50 nm. Les endoscopes souples ont un champ de vision orienté à 0°. Leur diamètre varie entre 3,6 et 4,9 mm, avec un champ de vision de 90 à 120° et une

profondeur de mise au point de 2 mm à 50 nm.

V-2-1-2- Sources lumineuses : elles peuvent être de deux types : lumière Halogène ou les sources au xénon.

V-2-1-3- Vidéo : la caméra vidéo est placée au niveau de Foculaire de l'optique.

V-2-1-4- Matériel d'insufflation ou de perfusion utérine : on peut, pour distendre la cavité utérine, utiliser soit du gaz soit du liquide. Il faut donc utiliser des appareils permettant de limiter le débit et de réguler la pression intra- utérine. Ils peuvent être soit mécaniques, soit électroniques

V-2-1-5- Le petit matériel :

- ✓ Un spéculum
- ✓ Une pince à asepsie
- ✓ Des compresses stériles
- ✓ Un désinfectant (Betadine®, Hibidil®...)
- ✓ Une pince de Pozzi
- ✓ Une tubulure de perfusion

V-2-2- Le produit de distension utérine :

Ils peuvent être soit gazeux, soit liquidiens.

V-2-2-1- Les milieux de distension gazeux :

Le protoxyde d'azote (N20) est abandonné depuis que des accidents d'explosions par mélange avec le méthane intestinal ont été décrits.

Des embolies gazeuses sont survenues avec le C02, gaz proposé initialement par Rubin en 1925, jusqu'à ce que Lindeman établisse des normes de pression et de débits intra-utérins dans les années 70.

Les premières modifications de l'équilibre acido-basique surviennent à partir d'un débit de 400 ml/min. Au-delà, l'appareil respiratoire ne permet plus d'éliminer l'excès de C02, son accumulation empêche sa dissolution et des embolies gazeuses surviennent. Un débit de 1000ml/ min entraîne le décès en une minute.

V-2-2-2- Les milieux de distension liquidiens :

Une pression de 50 cm d'eau, soit environ 30 mm Hg à l'intérieur de l'utérus, permet une distension suffisante de la cavité utérine par un appareil appelé Hystéro-Pump.

De nombreux milieux liquidiens ont été utilisés pour distendre l'utérus.

✓ Le sérum physiologique à l'inconvénient de se mélanger facilement au sang, le milieu d'observation se trouble donc rapidement.

✓ Le glucose présente les mêmes inconvénients et un risque supplémentaire d'hémodilution.

✓ Le Dextran est une solution visqueuse, non mélangeable avec le sang, mais il a été à l'origine de chocs anaphylactiques sévères.

✓ Le glycocolle à 15 g/l de glycine possède une faible miscibilité avec le sang et une faible viscosité.

L'intravasation d'une grande quantité (supérieure à 1 litre) entraîne des accidents métaboliques pouvant être graves.

En pratique, à condition de ne pas dépasser les pressions de perfusions requises et un temps opératoire de 50 minutes, ces accidents ne surviennent pas (222).

V-2-2-3- La réalisation d'une hysteroscopie :

L'examen s'effectue le plus souvent en première partie de cycle, une heure après la prise d'un comprimé d'antispasmodique.

La patiente est installée en position gynécologique, un spéculum est mis en place et après désinfection cervicale, une pince de Pozzi est placée sur la lèvre cervicale correspondante à la face de flexion de l'utérus afin de la redresser.

En cas d'utilisation d'un hystéroscope rigide, de 5 mm de diamètre, il paraît souhaitable de pratiquer une anesthésie locale à l'aide de Xylocaïne® à 1%.

L'hystéroscope est alors sorti de son milieu de stérilisation, rincé et raccordé à la source de lumière, à la caméra vidéo et à la tubulure de perfusion elle-même reliée au milieu de distension utérine.

L'action est conduite avec lenteur en faisant progresser l'optique dans le canal cervical. L'avancée doit être lente vers l'isthme en explorant toutes les faces de l'endocol et de l'isthme. Le sphincter isthmique se franchit doucement, millimètre par millimètre.

La progression dans le corps de l'utérus se passe habituellement sans saignements, ce qui permet une visualisation correcte de la cavité utérine.

Le premier temps d'observation de la cavité utérine est de rechercher les 2 ostiums tubaires, puis de se porter vers la partie basse du corps en béquillant un hystéroscope souple ou en tournant de 180° sur son axe un hystéroscope rigide (optique 30°), puis d'explorer l'utérus face par face de l'isthme vers le fond.

Une biopsie endométriale peut être réalisée après l'hystéroscopie, on doit pour cela évacuer

auparavant tout le gaz de l'utérus, si l'hystéroscopie est réalisée avec du C02.
La patiente reste allongée pendant quelques minutes, puis elle peut s'asseoir en étant prévenue de la possibilité de douleurs scapulaires. Un repos de 30 minutes est souhaitable avant de repartir.

V-3- Sémiologie :

V-3-1- La cavité utérine normale en période génitale :

Le relief du **canal endocervical** est marqué par les palmes de l'arbre de vie, la muqueuse est fine, rosée avec des cryptes glandulaires plus ou moins profondes.
L'isthme se présente en deux parties autour du sphincter. La muqueuse est mince et peu vascularisée.
La cavité utérine est triangulaire, à base supérieure (fond utérin) et à sommet inférieur (isthme). La transition de l'isthme utérin vers le corps est marquée par un épaississement progressif de l'endomètre sur les faces utérines. Il est moins épais sur les bords et au fond.
L'aspect de la muqueuse dépend de la date du cycle.

✓ ***Phase proliférative*** : la surface est lisse, les orifices glandulaires régulièrement disposés et la vascularisation superficielle peu visible (photos 20, 21) (223).

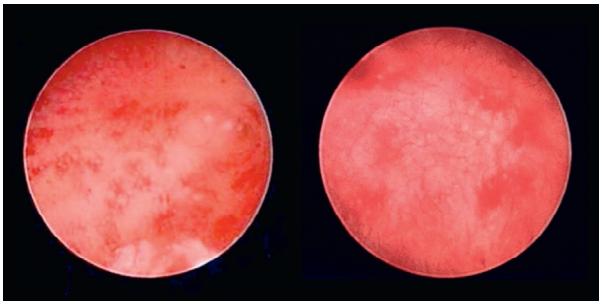


Photo 20:Endomètre à J5
Phase folliculaire précoce ou régénérative

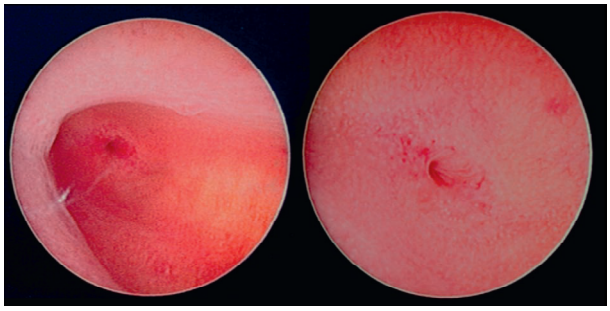


Photo 21:Endomètre à J9
Noter la coloration rosée jaunâtre et les orifices glandulaires bien visibles sous la forme de spots blancs. La vascularisation devient bien visible et s'organise en mailles

✓ ***Période péri ovulatoire*** : l'épaisseur de l'endomètre atteint son maximum, sa couleur est rosée, régulière, ponctuée de protrusions de tubes glandulaires de couleur jaune pâle. La vascularisation devient visible (photo 22) (223).

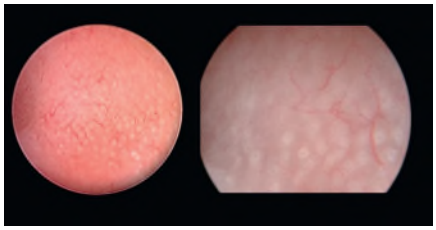


Photo 22:Endomètre à J14
Les orifices glandulaires sont bien visibles sous la forme de spots blancs. La vascularisation est bien développée, avec un aspect en réseau autour des orifices glandulaires. En gros plan, à droite, la lumière des glandes est visible (aspect cerné)

✓ ***Phase lutéale*** : la cavité se distend mieux, la vascularisation tend des mailles autour des glandes (photo 23, 24) (223).

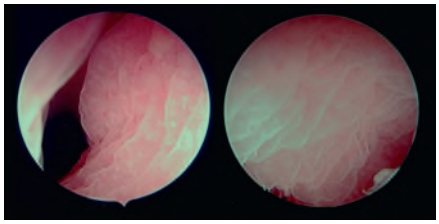


Photo 23:Endomètre à J19
Noter les fines ondulations, la coloration, et l'aspect œdèmatié

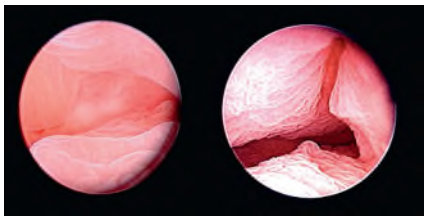


Photo 24:Endomètre en phase sécrétoire tardive.
L'aspect œdèmatié est accentué, l'endomètre présente des replis polypoides, physiologiques, qu'il convient de ne pas confondre avec une hyperplasie

✓ ***Phase prémenstruelle :*** des pétéchies sous-muqueuses se développent autour des artères spiralées sous la surface de la muqueuse. Les 2 ostiums tubaires doivent être vus (photo 25) (223).

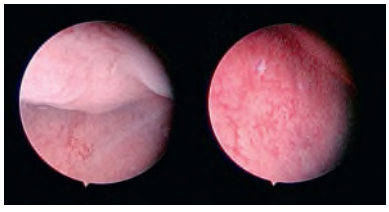


Photo 25:Endomètre prémenstruel
L'œdème est marqué, la vascularisation devient irrégulière. Noter les ectasies vasculaires et suffusions hémorragiques débutantes

- ✓ ***Phase menstruelle :*** L'endomètre se désorganise puis desquame : ce sont les règles. L'endomètre en fin de desquamation. La muqueuse est fine, les orifices glandulaires ne sont pas visibles, la vascularisation désorganisée avec un aspect pétéchial (Photo 26) (223).

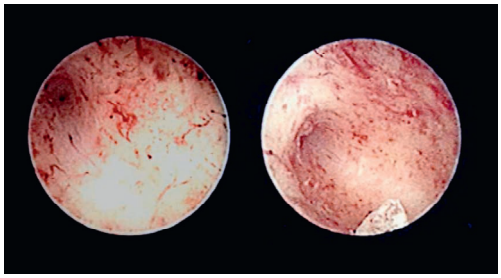


Photo 26: Endomètre menstruel

V-3-2- Les hypertrophies :

Elles sont caractérisées par l'épaississement d'un ou plusieurs éléments de la muqueuse endométriale (chorion, glandes, épithélium cylindrique).

V-3-2-1- Les hyperplasies : On distingue :

✓ **L'hyperplasie simple** caractérisée par l'augmentation harmonieuse de l'épithélium glandulaire et du chorion normal. L'épaisseur de chaque face est supérieure à 3 mm, on rencontre parfois quelques difficultés à distendre la cavité utérine (photo 27) (223).

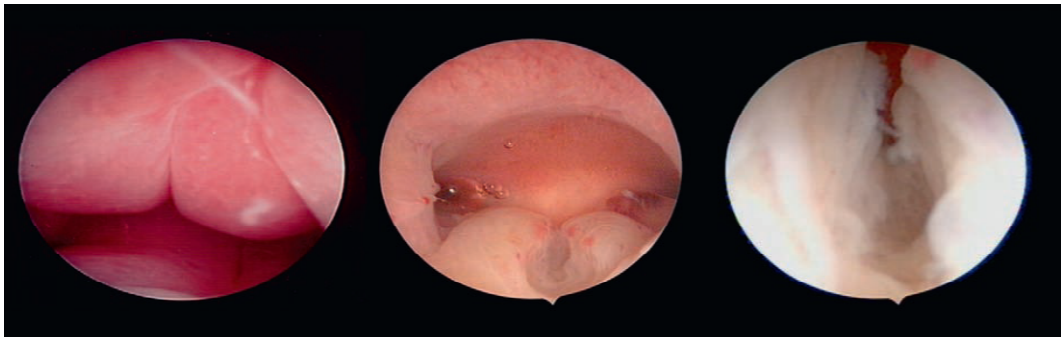


Photo 27:Hypertrophies simples

À gauche, l'hypertrophie est diffuse, noter la présence des gros replis. Au centre, hypertrophie localisée sur la face postérieure de l'utérus. L'hystéroscope a creusé un sillon qui permet d'apprécier l'épaisseur de l'endomètre. À droite, sillon creusé par l'hystéroscope, la muqueuse hypertrophique tend à recouvrir l'hystéroscope, confirmant le diagnostic d'hypertrophie

✓ **L'hyperplasie glandulo-kystique** qui se caractérise par la présence de petits kystes glandulaires avasculaires. La vascularisation les contourne et garde un aspect régulier.

✓ **L'hyperplasie adénomateuse** qui se traduit par une augmentation de la densité des orifices glandulaires à la surface de l'endomètre qui paraît dense à la pression. La vascularisation est très appauvrie et se traduit par un aspect blanchâtre.

✓ **L'hyperplasie polypoide :** Le terme de polypoide correspond à une description macroscopique (aspect vallonné de la surface de l'endomètre sans polype) (photo 28) (223).

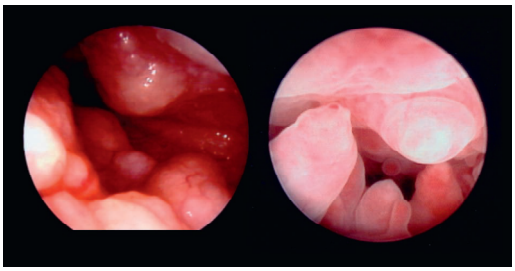


Photo 28: hypertrophie polypoide

Les hypertrophies sont diffuses, prédominant au niveau des faces ou réparties de façon irrégulière sur une partie des faces. Différents aspects peuvent être associés entre eux. Un prélèvement endométrial pour analyse histologique doit être systématique.

b- Polypes : Ce sont des tuméfactions molles, arrondies, sessiles ou pédiculées, de même couleur que la muqueuse voisine lorsque le polype est fonctionnel (photos 29, 30) (223). Le polype non fonctionnel a un aspect différent : plus ferme, moins vascularisé et de couleur grisâtre différente de l'endomètre. Ils peuvent être isthmiques, fundiques ou implantés dans la corne utérine**.** Ils peuvent être associés à une atrophie ou à une hyperplasie de l'endomètre.

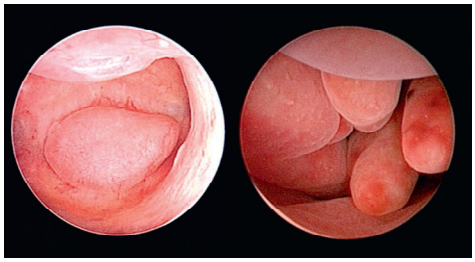


Photo 29:Polypes endométriaux
À gauche, unique, sessile du fond utérin et à droite multiples, pédiculés et congestifs

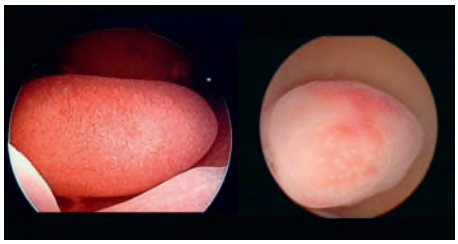


Photo 30:Polypes muqueux.
Ils sont tapissés d'un endomètre synchrone. À gauche en période péri ovulatoire, à droite en phase lutéale

V-3-3- Atrophie :

Le revêtement de la cavité utérine apparaît pâle et régulier, avec une vascularisation sous-jacente pauvre. De nombreuses pétéchies apparaissent sur la paroi à cause de sa fragilité. Le prélèvement histologique est inutile car il ne recueille pas assez de matériel sauf par électrorésection opératoire.

V-3-4- Fibromes sous-muqueux :

La partie intra cavitaire du fibrome apparaît sous la forme d'une tuméfaction blanche ivoirée, souvent hyper vascularisée en surface, de consistance ferme (photos 31, 32).

Il faut bien étudier l'angle de raccordement de ce dôme à la paroi utérine. La plus grande partie du myome est intra murale lorsque cet angle est obtus et intracavitaire lorsqu'il est aigu.

Le fibrome interstitiel peut être aperçu comme une voussure recouverte d'une muqueuse**.**

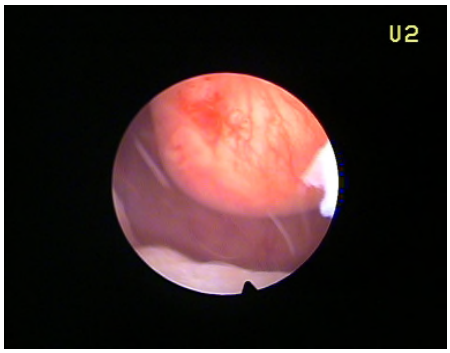


Photo 31: myome intra cavitaire

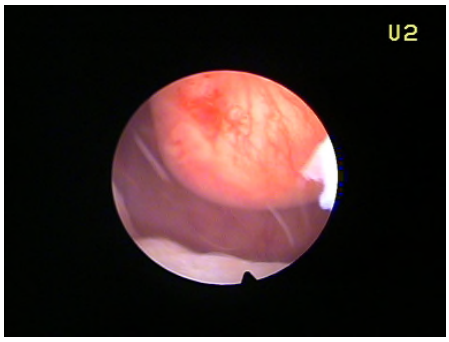


Photo 32: myome intra cavitaire

V-3-5- Cancer de l'endomètre :

L'aspect le plus évocateur est celui d'une lésion bourgeonnante avec végétations irrégulières et zones nécrotiques, saignant au contact, friable. La vascularisation est anarchique, en arbre mort, avec des vaisseaux dont la direction change brutalement à angle aigu.

D'autres aspects sont moins évocateurs : polype hyper vascularisé, muqueuse anormalement épaisse, hétérogène, dense avec une vascularisation accentuée et irrégulière.

Les biopsies réalisées en ambulatoire, sans anesthésie ne sont pas profonds, seules les biopsies faites sous anesthésie générale à l'anse électrique autorisent une évaluation du myomètre sous-jacent (photos 33 (223), 34, 35).

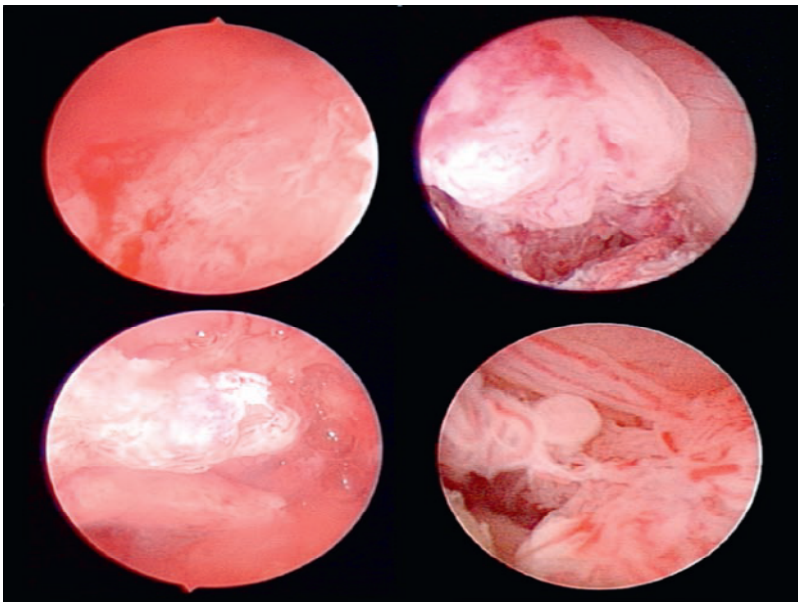


Photo 33:Adénocarcinome de l'endomètre
Aspects papillaires, toujours suspects. Noter la vascularisation anarchique et irrégulière, les plages blanchâtres donnant un aspect bicolore

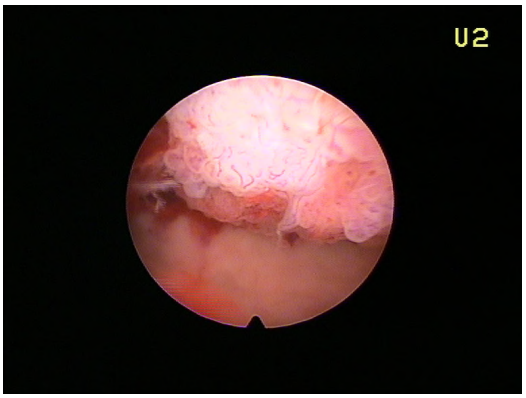


Photo 34: carcinome de l'endomètre

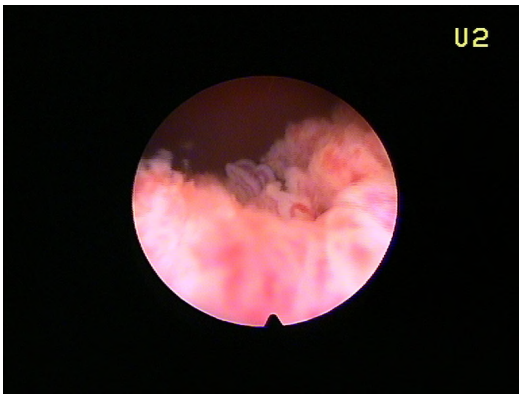


Photo 35: carcinome de l'endomètre avec envahissement du col

V-3-6- Adénomyose :

Les orifices diverticulaires peuvent être vus sur la surface muqueuse de la cavité utérine. La présence de «kystes bleutés » est évocatrice d'endométriose interstitielle refoulant la cavité utérine par endroits. Il existe également des signes indirects, moins spécifiques, témoins des modifications péri-diverticulaires : hyper vascularisation, fibrose.

V-3-7- Endomètre et Tamoxifène :

Différentes lésions peuvent se voir à l'hystéroscopie lors d'une surveillance simple ou suite à des métrorragies :

- ✓ Pathologies intra cavitaires bénignes (polypes ou fibromes) ou malignes
- ✓ Hypertrophie endométriale
- ✓ Atrophie de l'endomètre avec ou sans glandes kystiques
- ✓ Cavité utérine normale

V-4- Intérêt de l'hystéroscopie dans la surveillance gynécologique des femmes traitées par tamoxifene :

C'est NEVEN (224)le premier qui préconisa l'utilisation de l'hystéroscopie comme moyen de surveillance gynécologique des patientes traitées par Tamoxifène. C'est en comparant les aspects hystéroscopiques de deux groupes de patientes sous Tamoxifène qu'il prouva ses effets oestrogéniques. Depuis, plusieurs auteurs pratiquent l'hystéroscopie dans le suivi de leurs patientes. Certains comme LE BOUËDEC (178) ne font appel à l'hystéroscopie que devant des signes cliniques tels que des métrorragies, des anomalies cytohistologiques ou devant un épaississement de l'endomètre objectivé par l'échographie vaginale.
D'autres auteurs tels que NEVEN, X. DE MUYLDER ou MIGNOTTE (189), (224) , (225) préconisent la pratique d'une hystéroscopie avant la mise en route du traitement par Tamoxifène puis de façon régulière pendant la surveillance gynécologique de ces patientes.

V-5- Contre-indications :

Ce sont les mêmes que l'hystérosonographie ou l'hystérographie :

- ✓ Les infections génitales en cours
- ✓ La grossesse
- ✓ Les saignements ne sont pas en principe une contre-indication, mais plutôt une gène à la vision**.** Surtout ils peuvent conduire à un diagnostic incomplet car la présence de sang et de bulles ne permet pas d'observer toute la cavité utérine d'une façon optimale.

V-6- Effets secondaires et Complications

Différentes complications peuvent survenir :

V-6-1- Complications mécaniques :

Elles sont très peu fréquentes lors des hystéroscopies diagnostiques, peuvent survenir essentiellement lors des hystéroscopies opératoires. Ce sont :

V-6-1-1- Perforation utérine : c'est l'accident le plus fréquent survenant surtout lors de la dilatation cervicale (entre 0,5 et 8%). La ménopause non traité, les sténoses traumatiques ou synéchies après dilatation (photos 36, 37), les antécédents de césarienne en sont les facteurs favorisants**.**

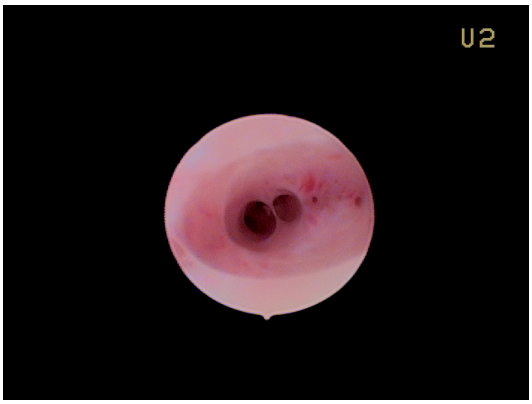


Photo 37: synéchie cervicale lâche

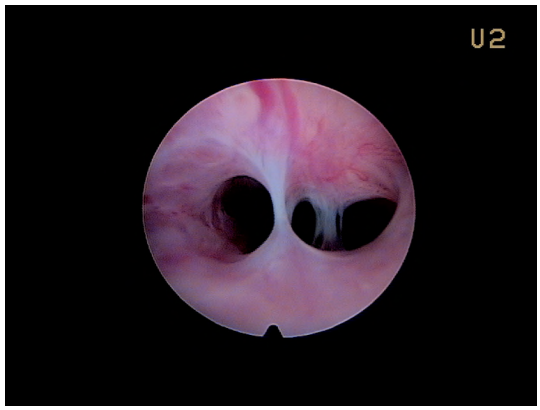


Photo 36: synéchie en voie d'être effondrée

V-6-1-2- Déchirures cervicales : elles surviennent sur des cols friables de femmes ménopausées ou lors de tractions trop appuyées à la pince de Pozzi.

V-6-1-3- Fausses routes intra myométriales : elles surviennent sur des utérus latéro-déviés, rétro-versés, rétrofléchis. Un faux chenal peut être constitué soit lors de la dilatation aux bougies, soit lors de l'introduction de l'hystéroscope. On observe un aspect trabéculé différent du revêtement endométrial, les repères habituels sont absents, en particulier les ostiums tubaires**.**

V-6-2- Complications infectieuses :

Peu de cas sont décrits dans la littérature (entre 0,5 et 3,5%). Le respect des contre-indications doivent éviter ce type d'accident**.**

V-6-3- Complications vasculaires :

Le risque hémorragique est plus qu'exceptionnel pour l'hystéroscopie diagnostique et de l'ordre de l ‰ pour l'hystéroscopie opératoire (photo 38).

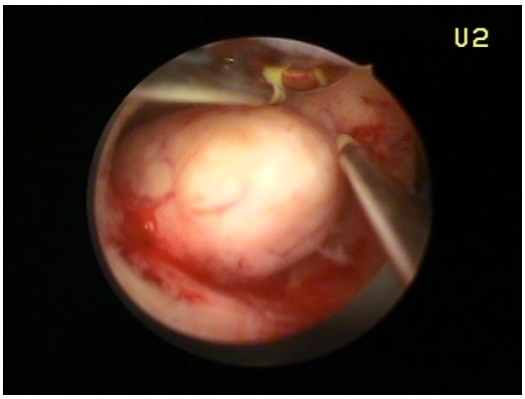


Photo 38:hystérorésection d'un myome (petit saignement)

V-6-4-Complications de distension :

V-6-4-1- Distension gazeuse : les complications dues à la distension de la cavité utérine par le C02 sont très rares, ce sont principalement : l'embolie gazeuse, des bradycardies et des douleurs scapulaires.

V-6-4-2- Distension liquidienne : Les hystéroscopies diagnostique utilisant un milieu liquidien pour distendre la cavité utérine utilisent le plus souvent du **sérum physiologique,** avec lequel aucune complication n'a été décrite dans la littérature.

Les rares complications sont dues à l'utilisation de **glycocolle,** qui peut être responsable d'hémodilution, d'hyponatrémie, d'œdème pulmonaire...

Le **Dextran** à **30** % peut provoquer de rares chocs anaphylactiques, des œdèmes lésionnels, un œdème aigu du poumon... tout ceci à conduit à son abandon par la plupart des opérateurs.

VI- L'HYSTÉROSALPINGOGRAPHIE :

L'hystérosalpingographie consiste en une radiographie des cavités utérines et tubaires rendues opaques par l'injection à l'intérieur de l'utérus d'un produit de contraste.

Elle reste un examen utile dans le diagnostic des anomalies endométriales, cependant elle présente quelques désavantages que sont :

- le risque de réveiller un foyer infectieux génital,
- l'aspect délicat de l'examen chez la femme ménopausée qui présente fréquemment une vulvo-vaginite atrophique et une sténose de l'orifice externe du col,
- l'incapacité de pouvoir distinguer de façon spécifique chaque type d'hyperplasie, d'où la nécessité à chaque fois de s'assurer par un contrôle histologique pratiqué à l'aveugle de la bénignité de toute hyperplasie de l'endomètre,
- l'impossibilité de pratiquer cet examen si la patiente présente des métrorragies abondantes ou une allergie à l'iode ou une sténose cervicale complète,
- Certains auteurs ont reproché à l'hystérographie de favoriser l'essaimage de cellules cancéreuses dans la cavité péritonéale par passage tubaire ou vasculaire.

L'hystérosalpingographie permet cependant de bien distinguer l'atrophie de l'endomètre où les images sont caractéristiques donnant à la cavité utérine un aspect normal mais réduit dans tous ses diamètres, avec des bords parsemés de fines spicules disséminées sur les contours de la cavité parallèles les unes aux autres réalisant la classique image en "dents de peigne".

Les hyperplasies endométriales sont classées selon les critères hystérographiques en quatre groupes morphologiques principaux :

- Hypertrophie muqueuse simple où l'épaississement endométrial se traduit par de gros plis séparés de fins sillons réalisant un aspect nuageux.
- L'hyperplasie polypoïde donnant un aspect dentelé aux bords utérins pouvant correspondre aussi bien à des bourrelets muqueux hypertrophiques qu'à des kystes glandulaires. Cet aspect est caractéristique de l'hyperplasie glandulo- kystique.

- L'hyperplasie villeuse se caractérise par une atteinte diffuse et monomorphe de l'endomètre avec des bords utérins légèrement dentelés.

- L'hyperplasie pseudo-tumorale. Elle est exceptionnelle et peut par le caractère inquiétant de l'hypertrophie et de l'anarchie muqueuse simuler une prolifération tumorale exophytique maligne, donnant à la cavité utérine un aspect en "mie de pain".

Quant au cancer de l'endomètre, il est généralement mis en évidence par une lacune irrégulière marécageuse dont les contours sont déchiquetés et contrastent avec les bords réguliers du reste de l'utérus.

Pour les sarcomes utérins, l'hystérosalpingographie ne donne pas d'image spécifique. On peut les confondre avec des fibromes.

☛ Depuis le développement et l'amélioration de la sonographie vaginale et l'hystéroscopie diagnostique (éventuellement ambulatoire), l'intérêt de l'hystérosalpingographie est moindre dans la surveillance gynécologique des patientes sous Tamoxifène.

VII- L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) :

Cette technique a fait l'objet de nombreuses publications soulignant ses performances dans l'imagerie du pelvis féminin. Le protocole d'examen habituel comprend :

- Une antenne de surface phased-array.
- Une matrice 256 x 512.
- Un champ de vue le plus petit possible (20 à 30 cm).
- Des coupes de 5 mm avec un gap de 1 mm.
- Des bandes de saturation antérieure, postérieure et supérieure.
- Des coupes pondérées en T2 rapide (FSE T2, TSE T2) dans les plans axial et para-sagittal (parallèle au grand axe de l'utérus).
- Des coupes pondérées en T1 rapide dans le plan axial, sans et après injection de gadolinium (211).

L'IRM serait supérieure à l'échographie dans le diagnostic d'adénomyose et de foyers profonds associés d'endométriose (211) et a également un intérêt diagnostic potentiel chez les femmes ménopausées à risque ou présentant une sténose cervicale empêchant l'hystéroscopie (212). Dans le cadre de la pathologie endométriale, l'IRM ne présente pas d'intérêt diagnostique dans le cancer de l'endomètre mais permet un bilan d'extension précis en préopératoire (invasion myomètriale, invasion du col) (211), (212).

Cet examen reste peu pratiqué en raison de son coût, de sa difficulté d'accès et de son interprétation délicate, en particulier en pondération T2, où la zone jonctionnelle n'est pas constamment vue chez la patiente ménopausée, et où les artéfacts de déplacement chimique peuvent être à l'origine d'une augmentation artificielle de l'épaisseur du myomètre (211), (212).

VIII- LA TOMODENSITOMÈTRIE (TDM) :

La place de cet examen dans l'exploration de l'endomètre s'avère très limitée, en raison de ses mauvaises performances en caractérisation tissulaire.

C'est de plus un examen irradiant, assez coûteux, nécessitant pratiquement toujours une injection intraveineuse de produit de contraste iode. Son intérêt réside dans le bilan d'extension des cancers de l'endomètre, à la recherche d'adénopathies (211).

IX- EXAMEN CYTOHISTOLOGIQUE :

IX-1- Les différentes méthodes d'examen cytohistologique :

IX-1- 1- La cytologie :

Deux types de frottis existent : les frottis cervico-vaginaux et les frottis endocavitaires. Les frottis cervico-vaginaux ont moins d'intérêt dans la pathologie endométriale que dans la pathologie du col.

Les frottis endo-utérins se réalisent selon plusieurs techniques, dont les deux principales sont la dépression endocavitaire à l'aide de la pipelle de Cornier et le brossage endométrial par l'endocyte, l'endoscan ou l'hélice Mimar.

Une technique particulière d'aspiration est le lavage intra-utérin à pression positive ou négative (Gravlee jet washer), le matériel cellulaire est recueilli soit sur un filtre millipore, soit par centrifugation.

IX-1- 2- L'histologie :

Deux grands types de prélèvements histologiques existent : la **biopsie de l'endomètre** et le **curetage biopsique** (figures 22, 23).

La biopsie endométriale peut s'effectuer soit par la curette de Novak (photo 39) (223), soit par une sonde fenêtrée, c'est une biopsie qui s'effectue sur une partie de l'endomètre à l'aveugle, contrairement au curetage qui peut être étagé, ou orienté vers une lésion endométriale préalablement localisée par l'hystéroscopie.

Photo 39: canule de Novack

La biopsie endométriale à l'aveugle est peu utile et moins performante qu'une simple échographie (212). Son taux de faux négatifs est élevé, faussement rassurant, en particulier dans les anomalies endométriales focales retrouvées sous tamoxifène.

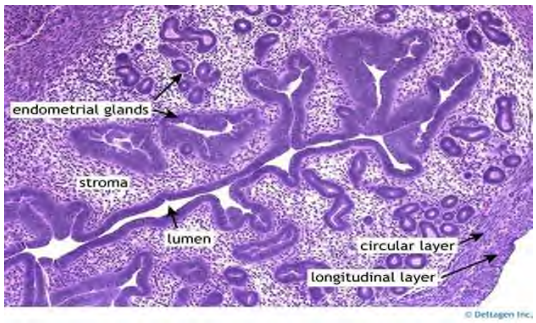
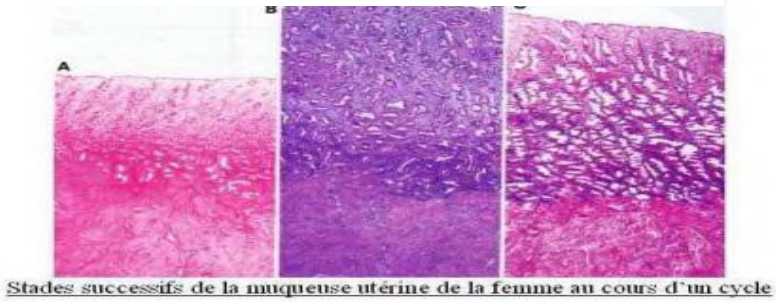


Figure 22: coupe histologique de l'endomètre normal



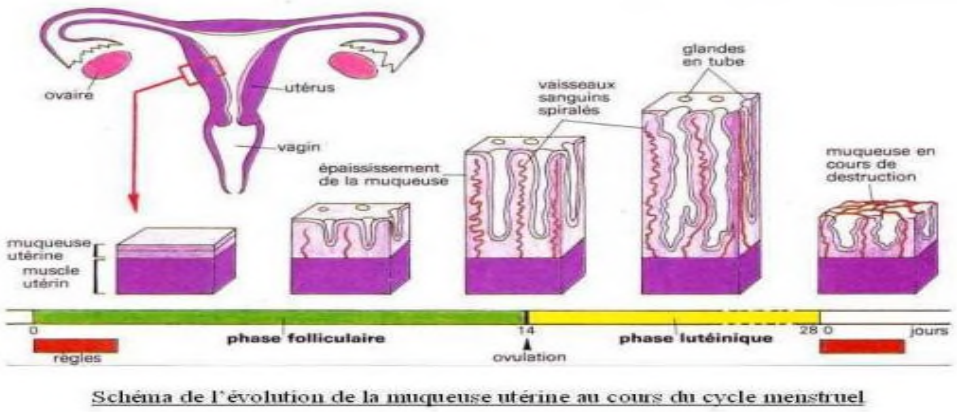


Figure 23: évolution de l'endomètre au cours du cycle menstruel

IX-2- Apport de l'examen cytohistologique dans la surveillance gynécologique des patientes sous tamoxifene :

Malgré la moindre importance que peuvent avoir les frottis cervico-vaginaux dans le suivi des patientes sous Tamoxifène, ils peuvent par une élévation importante de l'index caryopycnotique être un signal d'alarme.

Pour PONS, la surveillance gynécologique et l'exploration cytologique cervico-vaginale constituent de bons marqueurs du risque de manifestations utérines chez les femmes ménopausées sous Tamoxifène. Pour cet auteur, l'absence de signes cervico-vaginaux d'imprégnation œstrogènique sur une période de 24 mois expose peu les patientes ménopausées au risque endométrial. C'est dans la situation opposée qu'il préconise une

surveillance endométriale plus rapprochée (frottis ou biopsie de l'endomètre, test à la progestérone). Quant à la biopsie de l'endomètre utilisant la pipelle de Cornier, plusieurs auteurs somme DELIGDISCH, UZIELY et d'autres (191), (192) la proposent comme moyen de surveillance périodique des patientes traitées par Tamoxifène. L'importance de la biopsie de l'endomètre a été confirmée par une étude prospective portant sur 176 patientes consultant pour des métrorragies (23 % ménopausées et 77 % en pré-ménopause) réalisée par GOLDCHMITT et coll (226) qui comparent les résultats fournis par la biopsie par rapport au curetage. Ces auteurs ont observé que les résultats obtenus par ces deux types d'examen étaient identiques dans 90 % des cas, c'est seulement dans 10 % des cas qu'on observait une discordance : dans 7 cas le diagnostic d'hyperplasie (figure 26) (227) n'était pas apporté par la biopsie endométriale, dans 3 cas le curetage a ramené des polypes (figures 24, 25) (227) non observés à la biopsie et dans un cas le foyer d'hyperplasie n'était pas objectivé par le curetage. Pour ces auteurs, la sensibilité de la biopsie de l'endomètre versus curetage est de 82 %.

En cas de suspicion d'anomalie endométriale, c'est le curetage biopsique surtout lorsqu'il est orienté par l'hystéroscopie qui reste pour la majorité des auteurs l'examen clé confirmant ou infirmant une éventuelle pathologie de l'endomètre. En effet malgré la valeur attribuée à la biopsie endométriale, dans 10% des cas elle peut ramener un matériel insuffisant ininterprétable (figure 27) (227), alors que le curetage peut donner un diagnostic histologique (226). L'hyperplasie passe assez souvent inaperçue à la biopsie de l'endomètre, ceci s'expliquant par la possibilité de juxtaposition dans ce type de lésions de foyers d'atrophie et d'hyperplasie (226). Quant à une éventuelle suspicion de néoplasie endométriale, il serait risqué d'utiliser la biopsie de l'endomètre qui pourrait ramener des fragments endométriaux prélevés à distance du néoplasme.

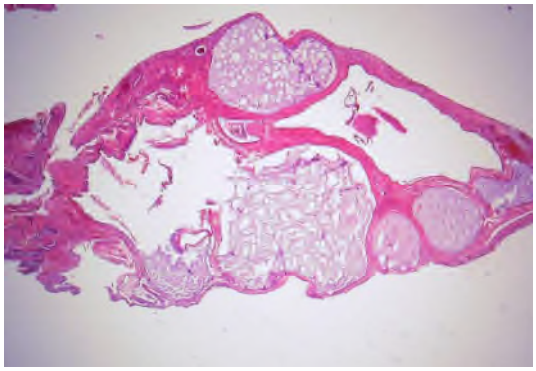


Figure 24: polype endométrial glandulo-kystique sous Tamoxifène

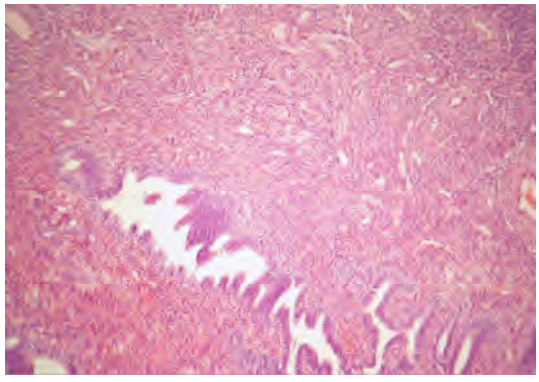


Figure 25: Polypes endométrial sous Tamoxifène.

Les glandes s'organisent sur un axe longitudinal autour de la tige du polype. Le stroma est dense et compacte

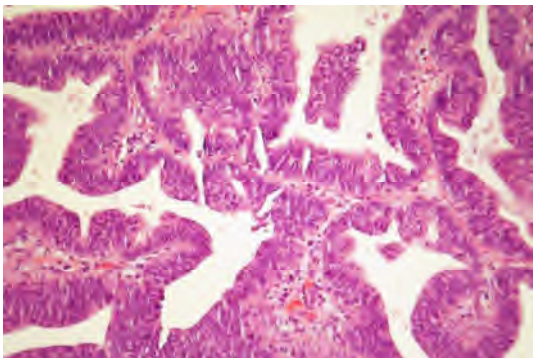


Figure 26: hyperplasie complexe de l'endomètre sous tamoxifène

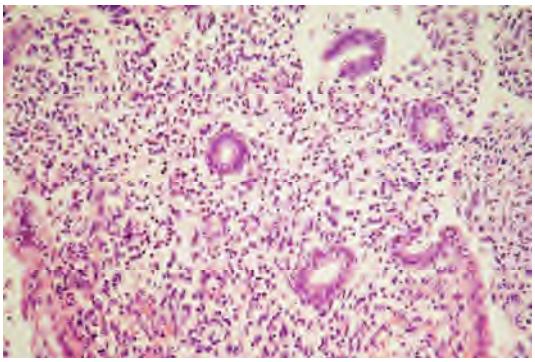


Figure 27: atrophie endométrial sous Tamoxifène

IX-3- Les différentes variétés de cancer de l'endomètre observées a l'examen anatomo-pathologique :

a- L'adénocarcinome ou cancer endométrioïde :

Il représente 90 % des cancers de l'endomètre (figure 28). Selon le degré de différenciation trois variétés sont distinguées :

- les adénocarcinomes bien différenciés de grade I, ce sont des adénocarcinomes de bon pronostic (figure 29)
- Les adénocarcinomes moyennement différenciés ou de grade II (figure 29)
- Les adénocarcinomes de grade III sont indifférenciés et de mauvais pronostic (figure 29)

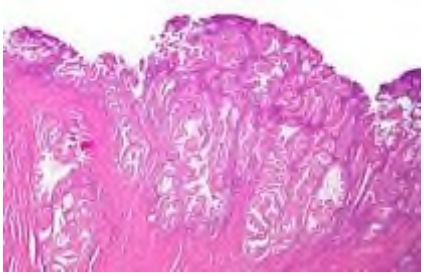
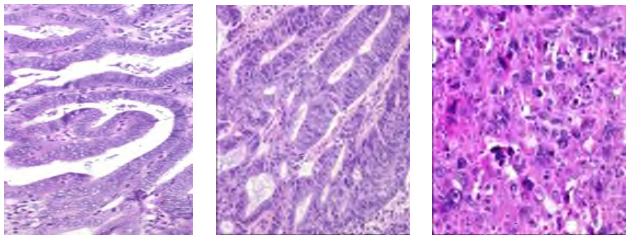


Figure 28: coupe histologique d'un adénocarcinome endométrioïde, la forme la plus fréquente de cancer de l'endomètre. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.



Grade I **Grade II** **Grade III**

Figure 29: adénocarcinome de l'endomètre selon le degré de différenciation

b- L'adénoacanthome :

Les adénoacanthomes correspondent à des adénocarcinomes qui ont une composante épithéliale malpighienne mature (figure 30)

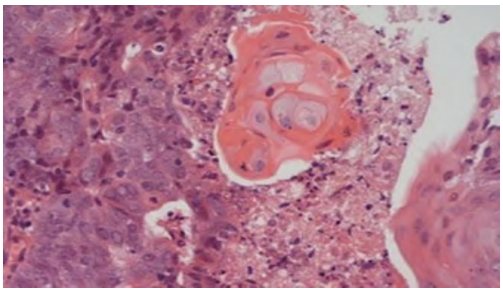


Figure 30: carcinome à différenciation malpighienne, adénoacanthome

c- L'adénocarcinome à cellules claires :

Ce sont des adénocarcinomes qui présentent des cellules néoplasiques ayant un cytoplasme important, clair et à limites nettes. Selon leur degré de différenciation, ces cellules peuvent former des massifs pleins, des glandes ou des papilles (figures 31, 32).

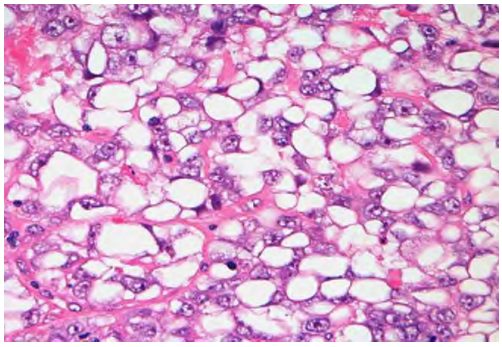


Figure 31: carcinome à cellules claires en fort grossissement

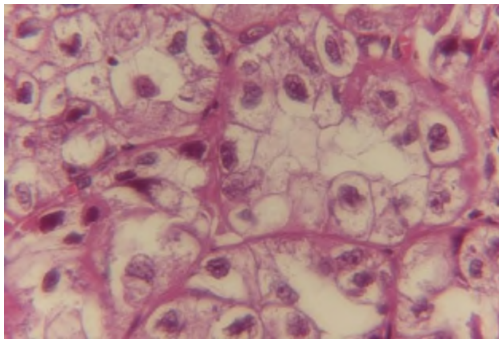


Figure 32: carcinome à cellules claires

d- Le carcinome adénosquameux :

C'est une tumeur comportant deux types de structures malignes, une composante adénocarcinomateuse et une composante carcinomateuse malpighienne plus ou moins différenciée. Le pronostic de ces tumeurs est généralement mauvais, il est rare.

e- Le carcinome épidermoïde : C'est un carcinome malpighien localisé à l'endomètre. Il est de fréquence relativement rare.

Deuxième Partie
Données Pratiques

I- PROBLÉMATIQUE :

Forte hausse des cancers du sein dans le monde entier :

1,7 million de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année et en 2012, 6,3millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations pour 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%.

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde. Il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes (228).

Les tendances mondiales montrent plus généralement que dans les pays en développement en transition sociétale et économique rapide, la transition vers un mode de vie typique des pays industrialisés conduit à un fardeau croissant des cancers associés à des facteurs de risque génétiques, alimentaires et hormonaux.

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements. En Europe occidentale, par exemple, l'incidence du cancer du sein est supérieure à 90 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, par rapport à 30 pour 100 000 en Afrique de l'Est. En revanche, les taux de mortalité dans ces deux régions sont presque identiques à environ 15 pour 100 000, ce qui pointe clairement le diagnostic tardif et une survie beaucoup moins bonne en Afrique de l'Est (228).

Pour l'Algérie, le cancer du sein occupe la première place des cancers chez la femme. La Prévalence du cancer du sein sur 5 ans est de 15 160 de 2003 à 2008 avec un taux d'incidence de 28,8 pour 100.000femme le nombre de nouveau cas est estimé à 4170.

2005 a annoncée 6000cas et 9000 cas de cancer du sein dont l'âge moyen est de 45 ans ont été détectés au courant de l'année 2009.Dans les 3 principaux registres Algériens. L'incidence standardisée selon l'âge est de 21,6, 17,03 et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran, respectivement.

Le tamoxifène est un anti-œstrogène synthétisé en 1966 et utilisé pour la première fois en clinique en 1971. C'est l'un des médicaments les plus utilisés dans le traitement des cancers du sein à la fois dans les formes avancées et dans les formes localisées chez la femme non ménopausée. Son indication repose sur la présence de récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone au niveau de la tumeur.

Actuellement, en traitement adjuvant, la dose de 20 mg/j pendant 5 ans est le protocole actuellement recommandé (164).

La méta-analyse réalisée par le groupe d'Oxford a montré qu'il augmente la survie globale et la survie sans maladie de façon variable selon la durée de traitement, quelque soit l'état des ganglions ou la pratique d'une chimiothérapie associée. Il réduit également les risques de développer un cancer du sein controlatéral de 39% (160).

Il pourrait également jouer un rôle important en chimioprévention des cancers du sein chez les femmes ayant des facteurs de risque, mais ceci reste encore sujet à controverse (90).

Le tamoxifène a une structure proche du diethylstilbestrol et du clomifène. Ces effets sont variables selon l'espèce, le tissu cible, la posologie et la durée de prescription. Son mécanisme d'action est différent selon le tissu cible : anti-oestrogénique au niveau du sein, mais de type oestrogénique au niveau des os, de l'épithélium vaginal et de l'utérus.

En effet, c'est en raison des effets anti-oestrogéniques que le tamoxifène a été prescrit dans les cancers du sein.

Quant aux effets œstrogéniques, certains sont bénéfiques : réduction des affections cardiovasculaires, amélioration du lipogramme, préservation du contenu minéral de l'os,….D'autres effets sont plus péjoratifs : majoration des risques thrombo-emboliques, apparition ou majoration d'une pathologie gynécologique notamment endométriale.

De nombreuses pathologies utérines ont été rapportées à son utilisation: fibromes utérins, adénomyose, atrophies endométriales, polypes simples, polypes avec hyperplasie atypique, hyperplasies glandulaires, métaplasies glandulaires, cancers endométriaux, carcinosarcomes (189), (229).

Il existe actuellement un consensus général pour estimer que les traitements par tamoxifène augmentent le risque d'adénocarcinome de l'endomètre d'un facteur de l'ordre de 2 à 3 chez

les femmes ménopausées. Le risque relatif annuel de développer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène a été évalué à 1,6 /1000.

Néanmoins, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est largement contrebalancée par le bénéfice attendu de ce médicament : une dose quotidienne de 20 milligrammes de tamoxifène pendant 5 ans diminue de 50 % le risque de cancer du sein controlatéral et de 25% la mortalité à 10 ans du cancer du sein.

Le problème actuel est donc de savoir comment surveiller les patientes sous tamoxifène afin de dépister précocement une pathologie gynécologique en rapport avec ce médicament. Il n'existe pas de consensus à ce sujet.

Discussion de la pertinence d'un dépistage :

Le but du dépistage d'un cancer est de détecter la maladie le plus tôt possible, à un stade précoce et curable.

Certains auteurs préconisent ainsi un suivi régulier et un dépistage rigoureux, même en l'absence de symptômes, car il leur semble inacceptable, compte tenu du risque faible mais réel de cancer de l'endomètre, d'attendre la progression d'éventuelles lésions précancéreuses en carcinome invasif (230), (231).

D'autres auteurs insistent , au contraire, sur le fait que le nombre de cancer de l'endomètre dans la littérature est faible, que le risque annuel de cancer de l'endomètre, pour une femme traitée pour cancer du sein, est de 2 à 3 femmes sur 1000, que la majorité des anomalies endométriales découvertes sous tamoxifène sont bénignes et que le ratio coût / bénéfice du dépistage systématique est mauvais, en terme de coût, de gestes invasifs inutiles et de complications éventuelles pour un résultat faible.

De plus, le cancer de l'endomètre survenant sous tamoxifène évolue lentement et garde un bon pronostic. Il n'est pas prouvé qu'une détection précoce de ces cancers avant l'apparition de métrorragies modifie de façon significative leur évolution.

L'utilité du dépistage systématique du cancer de l'endomètre est donc posée…

Les recommandations de l'ACOG (collège américain des gynécologies obstétriciens) (232) publiées en 1996 sont d'ailleurs peu précises :

Il conseille aux femmes, traitées par tamoxifène pour cancer du sein, de consulter leur gynécologue 1 fois par an, même en l'absence de symptômes, pour un examen clinique et un frottis cervico-vaginal, et de consulter plus rapidement en cas de métrorragies ou de douleurs pelviennes.
Aucune recommandation n'a été émise par l'ACOG concernant l'utilisation de l'échographie.

La deuxième et plus importante recommandation de l'ACOG, c'est de pratiquer l'évaluation approfondie de toute perte ou hémorragies au moyen d'une biopsie de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène.

Sur ce dernier point (prélèvement histologique en cas de métrorragies rapportées sous tamoxifène) l'ensemble des auteurs s'accordent.

Par contre, le dépistage du cancer de l'endomètre par des examens paracliniques chez des patientes asymptomatiques traitées par tamoxifène reste controversé.

Bien qu'aucune conduite de suivi ne soit clairement établie, plusieurs procédures ont été proposées dans le cadre du dépistage : échographie pelvienne (endovaginale), Echographie Doppler, L'hystérosonographie (HSG), L'hystéroscopie (HSC), et biopsie de l'endomètre ; chacune avec ses avantages, ses inconvenants, et ses limites, sans qu'il y ait de recommandation consensuelle à propos de leur indication, ni de l'ordre de leur mise en œuvre.

Toutefois, pour les partisans du dépistage, une évaluation initiale en prétraitement semble nécessaire par une échographie endovaginale ou une hystéroscopie afin de déterminer la présence ou non de lésions de l'endomètre préexistant pouvant être considérées comme des facteurs de risque de survenue de lésions malignes de l'endomètre sous tamoxifène (233).

Puis en l'absence de tout symptôme, une échographie endovaginale annuelle peut être réalisée 2 à 3 ans après le début du traitement. La constatation d'un épaississement de l'endomètre requière une hystéroscopie ou une hystérosonographie par infusion saline (234).

Position du problème :

En Algérie, l'augmentation annoncée de l'incidence du cancer du sein impliquerait, compte tenu du profil épidémiologique spécifique au Maghreb, une augmentation considérable de l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes, non ménopausées.

Plus encore, à la lumière de l'étude ATLAS, il est établi que la prolongation de la durée de prise de tamoxifène, de 5 à 10 ans, améliorerait encore davantage la survie globale et la survie sans récidive, particulièrement après 10 ans ; ce qui peut engendrer une augmentation de l'incidence des lésions endométriales précancéreuses et cancéreuse de l'endomètre (108).

Tous ces éléments sous-tendent une utilisation croissante du tamoxifène, plus particulièrement chez les femmes non ménopausées. Or, la majorité des études consacrées aux effets secondaire sur l'endomètre du tamoxifène a concerné la femme ménopausée, eu égard au profil épidémiologique du cancer du sein dans les pays occidentaux et partant, la grande prévalence des femmes ménopausées parmi ces populations d'études. Tout comme les essais ayant évalué les différentes techniques de dépistage des lésions cancéreuses ou précancéreuses de l'endomètre induites par le tamoxifène.

L'augmentation de l'incidence du cancer du sein en Algérie, qui reste un cancer de la femme jeune, non ménopausée, conjugué à la probable prolongation de la durée de traitement par tamoxifène, à la lumière des données de l'étude ATLAS (108), augure d'une augmentation de fréquence de lésions carcinomateuses ou précancéreuse de l'endomètre sous tamoxifène.

Néanmoins, des questions et des réserves doivent être formulées dans deux domaines :

- **Quelle est l'incidence des différents types de lésions endométriales induites par le tamoxifène chez ces jeunes patientes et leur potentiel dégénératif ?**

Car il serait hasardeux d'extrapoler à cette catégorie de patiente les données de la littérature, bien que profuses, à partir d'études ayant surtout concernées des femmes ménopausées. Très peu de publications ont été dédiées à cette question.

- **Quel type de surveillance, à quel rythme, et avec quels moyens, peut –on assurer aux femmes sous tamoxifène, un dépistage précoce des anomalies endo-utérines ?**

Car chez ces femmes ayant déjà subi un cancer du sein et craignant de développer un second cancer, il parait difficile de ne pas dépister ce risque et de ne pas traiter ces lésions endométriales qui pourraient par la suite évoluer.

Une surveillance pourrait ainsi être proposée dont les modalités précises restent à définir. Le rapport bénéfice - risque n'est toutefois pas déterminé.

Cependant, la surveillance des femmes pré ménopausées ou en péri ménopause se heurte à de nouveaux problèmes. En effet, il est plus difficile d'identifier un saignement pathologique en péri ménopause, période d'irrégularités menstruelles fréquentes. Environ la moitié des femmes pré ménopausées sous tamoxifène rapporte des cycles irréguliers, une oligo ou une aménorrhée. Les métrorragies perdent alors leur signal d'alarme, contrairement aux femmes ménopausées, chez qui la survenue de métrorragies post-ménopausiques constituent un bon signe d'appel permettent la détection de 95% de ces cancers.

Par ailleurs, il n'a pas été établi chez ces patientes de valeur seuil à l'échographie au-delà de laquelle des explorations s'imposent. Contrairement aux femmes en poste-ménopause chez qui, il est établi qu'une épaisseur de 5 mm est la limite acceptée pour un endomètre normal (235).

Un vide bibliographique existe justifiant de plus amples études de façon à mieux définir les normes de surveillance notamment échographiques chez ces femmes où il n'existe pas de symptômes d'alarme spécifique de pathologie utérine et chez qui une surveillance parait nécessaire. En effet les anomalies à type de polypes ou d'hyperplasie dont le risque de dégénérescence a bien été démontré, peuvent se manifester par des symptômes frustres à type de menométrorragies pouvant passer inaperçues pendant cette période d'irrégularités menstruelles fréquentes soit parce qu'en péri ménopause soit du fait du tamoxifène.

L'idéal serait de proposer, à nos patientes, une surveillance efficace la moins contraignante possible, tenant compte de la faisabilité, de l'efficacité et de la compliance des patientes à un tel protocole inspiré de la nature et de l'incidence réelle des lésions endométriales induites par le tamoxifène, chez cette catégorie particulière de patientes.

Nous espérons que notre travail contribuera à mieux éclaircir ce problème.

II- OBJÉCTIF DE L'ÉTUDE :

II-1- BUT DE L'ÉTUDE :

Proposer une stratégie de surveillance endométriale adaptée chez **les femmes non ménopausées** traitées par Tamoxifène en traitement adjuvant d'un cancer du sein hormonodépendant.

II-2- OBJÉCTIF PRINCIPAL :

Décrire et analyser les effets du tamoxifène sur la muqueuse utérine chez les femmes non ménopausées sur **une durée de deux ans** (évaluer la fréquence des changements pathologiques de l'endomètre et caractériser le type de changement).

II-3- OBJÉCTIFS SECONDAIRES :

1. Evaluer l'apport de l'échographie vaginale dans la surveillance de l'endomètre-tamoxifène.
2. Evaluer l'apport de l'hystérosonographie en complément de l'échographie endovaginale dans la surveillance de l'endomètre- tamoxifène.
3. Evaluer l'apport de l'hystéroscopie ambulatoire dans la surveillance de l'endomètre-tamoxifène.

Proposer sur la base des données recueillies, une stratégie de surveillance, voire de dépistage des lésions cancéreuses ou pré cancéreuses de l'endomètre chez ces patientes.

III- PROTOCOLE D'ÉTUDE :

III-1- MATÉRIEL ET MÉTHODE :

III-1-1- Nombre de sujets nécessaire a l'étude :

Le nombre de patientes qui devait être initialement enrôlées dans l'étude était de 70 patientes. Finalement cet effectif a été porté à 150 patientes, afin de donner plus de puissance statistique à cette étude.

III-1-2- Critères d'inclusion :

- Toute patiente non ménopausée traitée par tamoxifène pour carcinome mammaire hormonosensible, quelque soit l'âge.
- Consentement éclairé de la patiente.

III-1-3- Critères d'exclusion :

- Patiente dont la virginité ne permet pas de mener les examens cliniques et paracliniques avec la rigueur exigée.
- Patientes ayant dans leurs antécédents un cancer de l'endomètre ou une hyperplasie endométriale atypique.
- Patientes porteuses de métastases utérines.
- Patientes ayant subi une hystérectomie.
- Refus de la patiente.

III-2- MÉTHODES APPLIQUÉES :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle qui s'est étendue sur une période de 54 mois ; initiée le 01/ 01/ 2010, elle s'est achevé le 30/ 06/ 2014.

III-3- BILAN INITIAL PRÉTHÉRAPEUTIQUE :

Avant le début du traitement au tamoxifène à la dose de 20 mg /j, toutes les patientes incluses dans cette étude ont bénéficié de :

III-3-1- Investigation clinique :

III-3-1-1- Anamnèse : a recueilli :

- l'identification de chaque patiente
- les informations portant sur le cancer du sein :
  - Age de la patiente lors du diagnostic
  - Le stade TNM
  - La taille histologique du cancer infiltrant (PT)
  - L'envahissement ganglionnaire histologique (PN)
  - Le statut des récepteurs hormonaux (considérés comme positifs si les récepteurs aux œstrogènes ou /et à la progestérone étaient positifs)
  - Le type de chirurgie (partielle ou totale)
  - La présence et modalité d'une radiothérapie associée
  - Eventuelle chimiothérapie : modalité (adjuvante, néo adjuvante) ; schéma, dose, et mode d'administration thérapeutique, effets secondaires ; réponse thérapeutique
  - Prescription de tamoxifène : date de début, dose
  - Age de la patiente lors du diagnostic

- Les antécédents gynécologiques et mammaires :
  - Age
  - Ménarchie
  - Antécédents de stérilité (type, explorations, traitements…)
  - Gestité et parité
  - Allaitement (modalité, durée)
  - Contraception (type de contraception, durée)
  - Caractères du cycle, saignement en dehors du cycle
  - Antécédents de curetage biopsique avec diagnostic d'hyperplasie endométriale, polypes, traitement, évolution
  - Syndrome des ovaires polykystiques

- Antécédents familiaux :
  - Cancer du sein
  - Cancer de l'ovaire
  - Cancer digestif

- Antécédents personnels :
  - Obésité
  - Diabète
  - HTA
  - Phlébite
  - Antécédents thromboemboliques

III-3-1-2- Examen clinique :

- Examen physique : poids, taille, tension artérielle
- Examen au spéculum : pertes, vagin, col utérin, polype, fibrome accouché par le col
- Toucher vaginal :
  - Volume utérin
  - Mobilité
  - Douleurs à la mobilisation
  - Lésions endométriosiques
- Frottis cervico-vaginal

III-3-2- Investigation para clinique :

Chaque patiente a bénéficié d'un protocole combinant la séquence complète :

1. **Echographie endovaginale** (EEV),
2. **Hystérosonographie** (échographie vaginale avec accentuation de contraste (HSG),
3. **Hystéroscopie diagnostique ambulatoire** (HSC),
4. **Prélèvement histologique** à visée diagnostique : biopsie de l'endomètre à l'aveugle à l'aide de la curette de Novack, ou double ; diagnostique et thérapeutique.
   - A visée diagnostique : Biopsie de l'endomètre à l'aveugle à l'aide de la curette de Novack, systématiquement à la fin du protocole d'exploration endocavitaire.
   - A visée diagnostique et thérapeutique :

- Résection de polype ou de toute autre lésion focale aux ciseaux endoscopiques sous contrôle hystéroscopique, sans analgésie
- Résection de polype ou de toute autre lésion focale aux ciseaux endoscopiques sous contrôle hystéroscopique, sous rachis analgésie

- Résection de polype ou de toute autre lésion focale à l'hystéro-résectoscope, sous rachis analgésie, après dilatation du col utérin aux bougies de Heggar.

Ces différents examens étaient réalisés successivement, au cours de la même séance (photo 40). La résection de polypes ou de toute autre lésion focale était pratiquée, le jour même, à laide de ciseaux endoscopiques, sans analgésie, quand les conditions locales le permettait (taille, nombre et siège de la lésion), et bien entendu avec le consentement éclairé de la patiente.

Dans le cas contraire (lésion de grande taille nécessitant une dilatation du col utérin, siège peu accessible aux ciseaux endoscopiques, refus de la patiente de subir la résection sans anesthésie), la malade est soumise à un examen pré-anesthésique, et est programmée, ultérieurement, au bloc opératoire sous rachis-analgésie (photo 41).
La patiente est ensuite admise en unité post opératoire pour surveillance. Elle est portée sortante, 6h après l'accomplissement de l'acte opératoire.

Photo 40:salle d'examen

Photo 41: équipement d'hystérorésection

Un **examen anatomopathologique** était effectué dans tous les cas :

- après biopsie de l'endomètre à la canule de Novack,
- après résection des anomalies intra-cavitaire aux ciseaux endoscopiques
- après résection des anomalies intra-cavitaires par hystéroscopie opératoire.

☛ Un frottis cervico-vaginal a été pratiqué à titre systématique

Ce protocole était reconduit systématiquement chaque 6 mois (clinique et séquence combinant EEV, HSG, HSC et prélèvement histologique).

Le moindre symptôme à type de métrorragies ou de douleurs pelviennes devait être exploré rapidement selon le même protocole, sans attendre la date du rendez-vous semestriel.

III-3-2-1-Echographie endovaginale (EEV) :

L'exploration de l'endomètre était réalisée par une sonde endovaginale de haute fréquence (7,5 MHZ), et consistait à évaluer :

L'épaisseur de l'endomètre mesurée sur la coupe sagittale médiane de l'utérus au niveau le plus épais (là où la muqueuse apparaissait la plus volumineuse). Afin de minimiser les causes d'erreur sur une distance réduite, il est d'usage de mesurer globalement les deux faces de l'endomètre. Les calipers étaient placés à la jonction endomètre-myomètre. L'épaisseur était rapportée à la période du cycle, et notée sur le compte rendu.
S'il existait du liquide intra-cavitaire, celui-ci n'était pas pris en compte ; l'épaisseur de l'endomètre était calculée alors par addition des mesures de chaque face. Il en était de même en cas de processus occupant intra-cavitaire à type de polype par exemple.

On notait également : l'échostructure de l'endomètre (homogène, hétérogène), l'échogénicité (comparée à celle du myomètre), l'aspect global (dédoublé, en grain de café), on suivait la ligne cavitaire (Interface virtuelle séparant les 2 faces de l'endomètre) qui est normalement continue et rectiligne (refoulée ou interrompue par un processus bombant dans la cavité utérine, ou à développement centro-cavitaire).

III-3-2-2- Hystérosonographie (HSG) :

L'hystérosonographie se pratique, classiquement, selon le protocole cité ci-dessous.
Au besoin, une pince tire col type Pozzi peut aider à la cathétérisation du col

- mise en place d'un spéculum
- désinfection du massif cervical
- introduction du cathéter (avec l'aide de la pince de Pozzi si nécessaire)
- adaptation d'une seringue de 50cc rempli de sérum physiologique stérile
- retrait du spéculum
- introduction de la sonde vaginale couverte d'un préservatif
- instillation de l'agent de contraste et distension de la cavité utérine

L'exploration de la cavité utérine se faisant par plusieurs plans de coupe (sagittal et transversal) dans les deux cas, afin de déterminer l'épaisseur, l'homogénéité et la régularité de l'endomètre, ainsi que la présence d'aires kystiques ou de lésions endocavitaires (polype, cancer, fibrome).

Afin de préserver une bonne qualité de visualisation de la cavité endométriale à l'HSC, nous avons apporté quelques modifications au protocole d'HSG, tel que rapporté dans le paragraphe ci-dessus, après avoir constaté une congestion importante de la muqueuse

endométriale, voire même des suffusions hémorragiques occasionnées par le cathéter endo-utérin; ce qui altérait considérablement la qualité de l'image, et donc l'analyse hystéroscopique de l'endomètre.

Ainsi, il a été convenu, qu'au lieu d'introduire le cathéter dans la cavité utérine, de recourir à un autre artifice qui consiste à introduire l'hystéroscope sous contrôle de la vue dans le canal cervical, et instiller suffisamment la cavité utérine de sérum salé, puis de retirer l'endoscope, suivi de l'introduction de la sonde endovaginale munie de préservatif, et pratiquer l'HSG.

Cet artifice a le mérite de préserver une cavité utérine, et donc une muqueuse endométriale intacte qui va se prêter, dans les meilleures conditions à l'examen hystéroscopique.

De la sorte, nous avons pu pratiquer tous les examens successivement, avec une qualité optimale, au cours d'une même séance, tel que dicté par le protocole d'étude.

III-3-2-3- Hystéroscopie ambulatoire (HSC) :

Afin de se conformer à l'objectif de conduire une surveillance la moins contraignante, en utilisant les moyens les moins douloureux, et en mode ambulatoire, nous avons opté pour l'examen hystéroscopique par voie vaginoscopique.

Il consiste à introduire l'hystéroscope (photo 42) sous contrôle de la vue, en instillant la solution saline dans le vagin, traverser celui-ci jusqu'à arriver au massif cervical, puis emprunter le canal cervical avant de rentrer dans la cavité utérin, et ceci sans avoir besoin ni de speculum, ni de pince tire col type pince de Pozzi, encore moins d'analgésie.

Photo 42: hystéroscope diagnostique

Cette méthode a eu notre préférence, car séduisante à plus d'un titre ; facile, rapide, moins douloureuse que la voie classique qui nécessitait une exposition vaginale par le speculum, et un redressement de l'axe utérin par une pince tire col, et dans tous les cas sans dilatation du col par les bougies métalliques de Heggar (photo 43).

Pour cela, on a utilisé un hystéroscope diagnostique rigide de faible diamètre (3,9 mm), en milieu liquide. Cette procédure se réalisait selon le protocole suivant :

- asepsie vulvo-cervico-vaginale,
- instillation de sérum physiologique stérile,
- introduction de l'hystéroscope sous contrôle de la vue,
- exploration méthodique de la cavité endométriale, face par face, ainsi que la région ostéale, et enfin le canal cervical au retrait de l'hystéroscope.

Cet examen sera réalisé, dans la mesure du possible, en première partie du cycle lorsque la glaire est filante, limpide et le col perméable, sans anesthésie locale ou locorégionale, dans la mesure de la tolérance de la patiente. Le but étant de pratiquer cette exploration en mode ambulatoire.

En cas d'aménorrhée, ou de ménopause chimio-induite, l'hystéroscopie sera réalisée à n'importe quel moment.

On étudiera grâce à une camera reliée à un écran de télévision :

- l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre,
- l'état des vaisseaux,
- la présence d'un éventuel processus intra-cervical ou intra-cavitaire.

III-3-2-4- Biopsie de l'endomètre : à la canule de Novack se pratique selon le protocole suivant (photo 43):

- Patiente en position gynécologique,
- Toilette cervico-vaginale,
- Amarrage de la lèvre antérieure du col utérin,
- Hystérométrie,
- Introduction de la canule de Novack et biopsie endométriale,
- Fixation des fragments de l'endomètre dans un flacon de formol dilué à 10%.

Photo 43: matériel de biopsie de l'endomètre (speculum, cupule, pince à badigeonner, pince tire col, hystéromètre, canule de Novack)

Le prélèvement histologique à la canule de Novack était pratiqué, une fois l'inspection endométriale réalisée, et après retrait de l'hystéroscope.

III-3-2-5- Hystéroscopie opératoire:

En cas de lésion endométriale focale, ou de difficulté voire d'impossibilité de pratiquer la résection aux ciseaux endoscopiques (photos 45, 46), quelque soit le motif (douleur, refus, sténose cervicale, lésions multiples, lésion de grande taille…). La décision de pratiquer l'ablation de lésion sous rachis-analgésie était prise, et exécutée selon le protocole suivant :

- sous rachis-anesthésie,
- dilatation du col utérin aux bougies de HEGGAR (photo 44),
- introduction de l'hystéro-résectoscope,
- description et localisation des lésions à réséquer,
- résection à l'anse de la lésion focale,
- vérification de l'hémostase.

Photo 44: matériel de dilatation du col utérin (speculum, pince à badigeonner, cupule, pince tire col, hystéromètre, bougies de Heggar)

Il faut tout de même noter, qu'à chaque fois qu'il était possible de réséquer la lésion aux ciseaux endoscopiques, au moyen de l'hystéroscope opératoire à double flux , cette technique avait notre préférence , car elle évite la dilatation du col utérin, et les complications inhérentes à l'utilisation de courant électrique, et du glycocolle comme liquide de distension utérine.

Photo 46: hystéroscope opératoire

Photo 45: hystéro-résectoscope

III-3-2-6- Examen histologique :

L'examen anatomopathologique histologique était pratiqué au service d'anatomie pathologique du CHU Tizi-Ouzou.

C'est l'examen de référence qui permet le monitorage des modifications de l'endomètre-tamoxifène, et d'apprécier, le mieux, les performances de chaque procédure diagnostique (EEV, HSG, HSC).

L'étude anatomopathologique s'est pratiquée sur les types de prélèvements suivants :

- produit de biopsie de l'endomètre à la curette de Novack, ramenant des fragments d'endomètre, indiquée en cas d'endomètre normale, ou de lésions homogène type hypertrophie homogène et diffuse de l'endomètre.
- pièce de polypectomie endométriale ou autre processus intra-cavitaire obtenus par résection hystéroscopique utilisant les ciseaux endoscopiques, ou l'hystérorésecteur en phase liquide type glycocolle, sous rachis-anesthésie.

Recueil des données anatomopathologiques :

- **Données macroscopiques :**

Etaient relevés systématiquement le maximum de données concernant :

- les biopsies de l'endomètre
  - le nombre de bloc
  - la taille et aspect des fragments les plus volumineux
- les polypes, et autres processus intra-cavitaire :
  - taille, aspect de surface et à la coupe

- **Données microscopiques :**

Les coupes anatomopathologiques étaient lues en étudiant particulièrement

- pour l'endomètre :
  - l'architecture générale de la muqueuse
  - l'aspect des glandes (nombre, forme, prolifération, sécrétion)
  - les différents types de revêtement épithéliaux (tubaire, endocervical, malpighien, à cellules claires …)
  - l'aspect du stroma (cellularisme, activité mitotique, décidualisation, fibrose, inflammation, formation kystiques)
  - la vascularisation

- pour les lésions tumorales éventuelles (polype, processus intra-cavitaire…)
  - l'architecture globale de la lésion
  - les aspects des composantes tumorales épithéliales et mésenchymateuses

    - composante épithéliale, forme des glandes, types de revêtement, prolifération, prolifération, sécrétion, atypies …)

    - composante mésenchymateuse : différents types cellulaires, prolifération, décidualisation, fibrose, atypies.

♦ **Données immuno-histochimiques :**

Récepteurs aux oestrogènes – récepteurs à la progestérone en cas de carcinome endométrial.

III-3-2-7- Bilan biologique :

En marge des examens paracliniques concernant l'exploration de l'endomètre, les patientes ont bénéficié, à chaque consultation, d'une batterie d'examens biologiques pour évaluer les autres effets secondaire du tamoxifène, à savoir :

- FNS
- Glycémie
- Bilan rénal : Urée, créatinémie
- Bilan lipidique : Cholestérolémie totale, HDL, LDL, Triglycéridémie
- Bilan hépatique : Bilirubine Totale, Bilirubine Indirecte, Phosphatases alcaline, SGOT, SGPT.

III-4- SUIVI DES PATIENTES PENDANT LE TRAITEMENT :

Le même bilan **clinique** (anamnèse, et examen clinique) et **para clinique** consistant en la succession des examens (échographie endovaginale, hystérosonographie, hystéroscopie, prélèvement histologique) étaient exécutés systématiquement et régulièrement chaque six mois, en dehors de toute symptomatologie.

En cas de signes d'appel, type douleurs pelviennes, ou saignement anormal, la même séquence d'examens cliniques et para cliniques était reconduite, sans attendre la date de rendez-vous semestriel.

III-5- ANALYSE DES RÉSULTATS :

III-5-1- Valeurs intrinsèques et apports prédictifs :

Pour chacun des outils diagnostiques (échographie vaginale, hystérosonographie, hystéroscopie diagnostique ; l'examen de référence étant l'étude histologique), nous avons calculé :

- Sensibilité
- Spécificité
- Valeur prédictive positive
- Valeur prédictive négative

Nous rappelons, ci-dessous, les définitions des différents paramètres calculés.
Soit un tableau de contingence à quatre cases (2x2) (voir tableau 16) :

Tableau 16 : tableau de contingence des différents paramètres étudiés

Paramètre étudié	Malade (M+)	Non malade (M-)	TOTAL
Test +	a (VP)	b (FP)	X1
Test -	c (FN)	d (VN)	X2
Total	n 1	n 2	N

VP : vrai positif **VN :** vrai négatif **FP :** faux positif **FN :** faux négatif

La sensibilité (Se) correspond à la probabilité d'avoir un test positif quand on est malade, autrement dit c'est la fréquence de la réponse positive du test (test+) parmi les malades atteints de la maladie (M+).

$$Se = a/n_1$$

La spécificité (Sp) correspond à la probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade. C'est donc la fréquence de la réponse négative du test (test-) parmi les personnes indemnes de la maladie (M+).

$$Sp = d/n_2$$

La valeur prédictive positive (VPP) correspond à la probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif.

C'est donc la proportion de personnes réellement malades parmi celles qui ont un test positif.

$$VPP = a / x_1$$

La valeur prédictive négative (VPN) correspond à la probabilité de ne pas avoir la maladie quand le test est négatif.

C'est donc la proportion de personnes réellement saines parmi celles qui ont eu un test négatif.

$$VPN = d / x_2$$

Les valeurs prédictives mesurent donc les pourcentages de personnes correctement classées en fonction du résultat donné par un test de dépistage.

Analyse statistique :

Ont été calculées pour un événement donné, les valeurs intrinsèques et les valeurs prédictives des différents paramètres étudiés :

- Sensibilité et spécificité
- Les valeurs prédictives ainsi que les erreurs de prédiction positives et négatives (VPN, VPP)

Tous ces indices ont été donnés avec leur intervalle de confiance à 95%. Lorsque les effectifs étaient inférieurs à 30 ou lorsque l'intervalle de confiance estimé dépassait la valeur de 100%, nous avons utilisé la loi binomiale. Dans tous les autres cas, nous avons utilisé la loi normale.

Pour les paramètres quantitatifs, on a représenté les courbes ROC et on a discuté du choix du seuil du paramètre. Ces variables quantitatives ont été ensuite transformées en variable à deux modalités :

1ere modalité : patiente ayant une valeur du paramètre strictement supérieure à la valeur seuil telle qu'elle a été définie et qui correspond à une valeur pathologique (la patiente présente un test pathologique) ;

2eme modalité : patiente ayant une valeur du paramètre inférieure ou égale à la valeur seuil, est considérée comme non pathologique (test non pathologique).

Pour chaque paramètre quantitatif mesuré par l'échographie endovaginale, la qualité diagnostique de ce paramètre a été estimée :

- **en utilisant la valeur seuil donnée par le point d'inflexion de la courbe ROC** qui est le point correspondant au point de partage optimal, c'est-à-dire qui minimise la somme des faux positifs et négatifs.

- **en recherchant une autre valeur seuil qui améliore la valeur prédictive négative** de notre paramètre tout en respectant les caractéristiques suivantes :
  . Diminuer l'erreur prédictive négative en augmentant la VPN.
  . N'être pas trop éloigné du point d'inflexion de la courbe ROC.

- Le test de Student, ou Ki 2, ainsi que les tableaux de contingence ont été utilisés pour comparer les différentes variables entre elles.

- Cette analyse a été faite par le logiciel « SPSS. Version 19 ».

IV- DESRIPTION DE LA POPULATION :

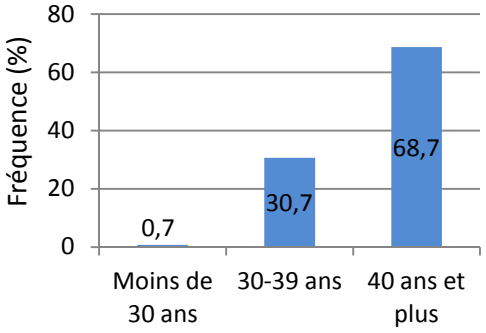
IV-1- CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES :

IV-1-1- Répartition par âge au diagnostic de la population étudiée :

L'âge moyen des patientes était de 41,4 ± 5,26 ans ; l'âge médian était de 42 ans avec des extrêmes allant de 29 à 54 ans. La classe modale correspond à la tranche [40-44] ans, (soit) une fréquence de 36,7% (tableau 17, graphe 1 ; tableau 18, graphe 2).

Tableau 17: distribution de l'âge dans la population

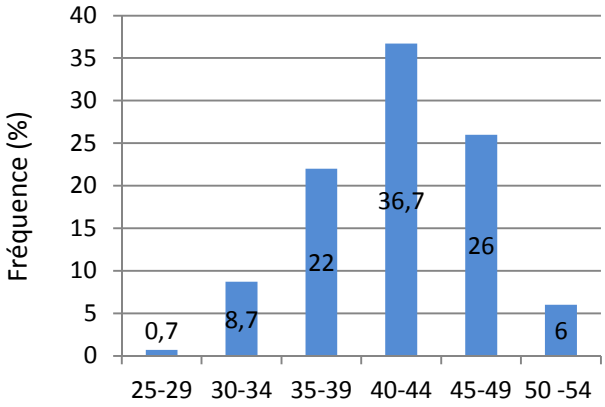
	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Moins de 30 ans	1	0,7	0,7
30-39 ans	46	30,7	30,7
40 ans et plus	103	68,7	68,7
Total	150	100	100



Graphe 1

Tableau 18: distribution de l'âge dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
25-29	1	0,7	0,7
30-34	13	8,7	8,7
35-39	33	22	22
40-44	55	36,7	36,7
45-49	39	26	26
50 -54	9	6	6
Total	150	100	100



Graphe 2

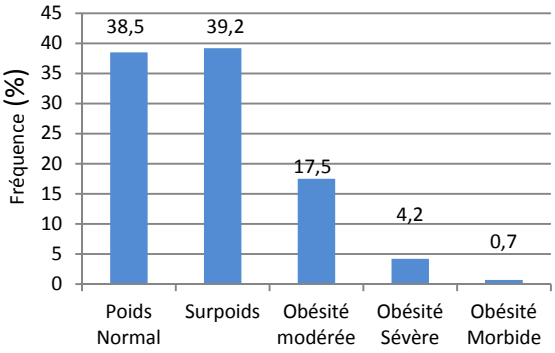
IV-1-2- Répartition Selon le poids de la population étudiée :

Le poids moyen des patientes était de 70,70 ± 12,73 kg ; le poids médian était de 70kg avec des extrêmes allant de 40 à 105 kg.

L'évaluation de l'indice de masse corporelle (IMC) a donné les résultats suivants : 38,5% des patientes étaient de poids normal, 39,2% en surpoids, et 22,4% présentaient une obésité (tableau 19, graphe 3).

Tableau 19: distribution du poids dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Poids Normal	**55**	**36,7**	**38,5**
Surpoids	**56**	**37,3**	**39,2**
Obésité modérée	**25**	**16,7**	**17,5**
Obésité Sévère	**6**	**4**	**4,2**
Obésité Morbide	**1**	**0,7**	**0,7**
Total	**143**	**95,3**	**100**
Données manquantes	**7**	**4,7**	
Total	**150**	**100**	



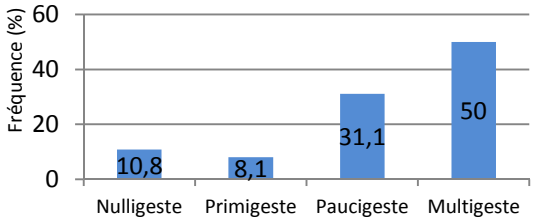
Graphe 3

IV-1-3- Répartition selon la gestité de la population étudiée :

La moyenne des nombres de grossesses de notre série était de 3,5 ± 2,26 ; la gestité médiane était de 4 avec des extrêmes allant de 0 à 12. La classe modale correspond à celle des multigestes (≥3) soit une fréquence de 50% (tableau 20, graphe 4).

Tableau 20: distribution de la gestité dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Nulligeste	**16**	**10,7**	**10,8**
Primigeste	**12**	**8**	**8,1**
Paucigeste	**46**	**30,7**	**31,1**
Multigeste	**74**	**49,3**	**50**
Total	**148**	**98,7**	**100**
Données manquantes	**2**	**1,3**	
Total	**150**	**100**	



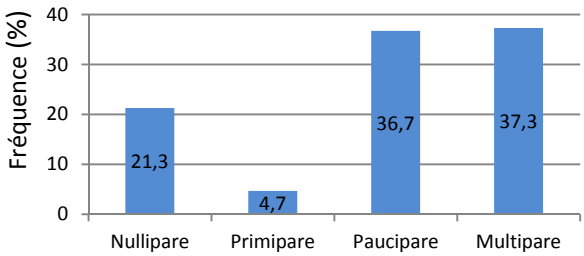
Graphe 4

IV-1-4- Répartition selon la parité de la population étudiée :

La parité moyenne de notre série était de 2,8 ± 2,0 ; la parité médiane était de 3 avec des extrêmes allant de 0 à 9. La classe modale correspond à celle des multipares (≥3) soit une fréquence 37,3% (tableau 21, graphe 5).

Tableau 21: distribution de la parité dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Nullipare	**32**	**21,3**	**21,3**
Primipare	**7**	**4,7**	**4,7**
Paucipare	**55**	**36,7**	**36,7**
Multipare	**56**	**37,3**	**37,3**
Total	**150**	**100**	**100**



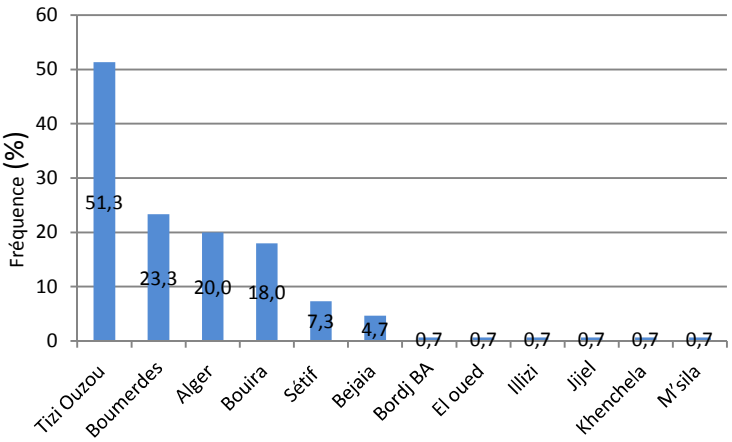
Graphe 5

IV-1-5- Répartition selon l'origine géographique (wilaya de résidence) de la population étudiée:

Il ressort que se sont les patientes originaires des wilayas de Tizi-ouzou (51,3%), Boumerdes (23,3%), Alger (20%) et Bouira (18%) qui constituent la majorité des patientes de notre série (tableau 22, graphe 6).

Tableau 22: distribution de la distribution géographique dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Tizi Ouzou	77	51,3
Boumerdes	35	23,3
Alger	30	20
Bouira	27	18
Sétif	11	7,3
Bejaia	7	4,7
Bordj BA	1	0,7
El oued	1	0,7
Illizi	1	0,7
Jijel	1	0,7
Khenchela	1	0,7
M'sila	1	0,7



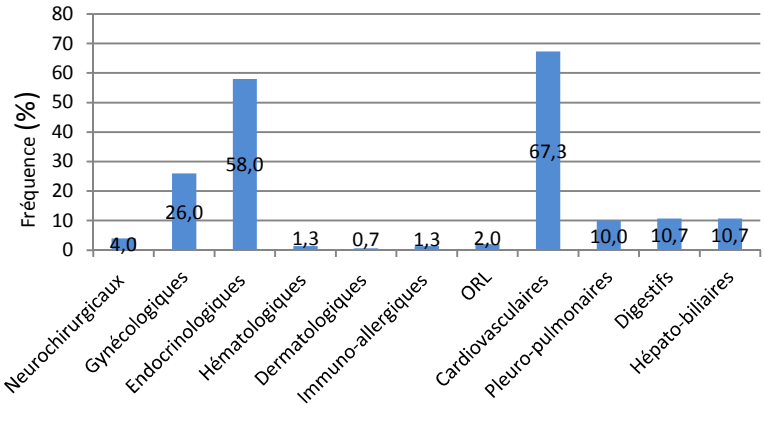
Graphe 6

IV-1-6- Répartition selon les antécédents familiaux médico-chirurgicaux de la population étudiée :

Parmi les antécédents familiaux médico-chirurgicaux, on note la prépondérance de la pathologie cardio-vasculaire (HTA) avec une fréquence de 67,3% suivie de la pathologie endocrinienne (diabète) avec une fréquence de 58%. On note que la pathologie gynécologique est au troisième rang avec une fréquence de 26% (tableau 23, graphe 7).

Tableau 23: distribution des ATCD familiaux médico-chirurgicaux dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Neurochirurgicaux	6	4
Gynécologiques	39	26
Endocrinologiques	87	58
Hématologiques	2	1,3
Dermatologiques	1	0,7
Immuno-allergiques	2	1,3
ORL	3	2
Cardiovasculaires	101	67,3
Pleuro-pulmonaires	15	10
Digestifs	16	10,7
Hépatobiliaires	16	10,7



Graphe 7

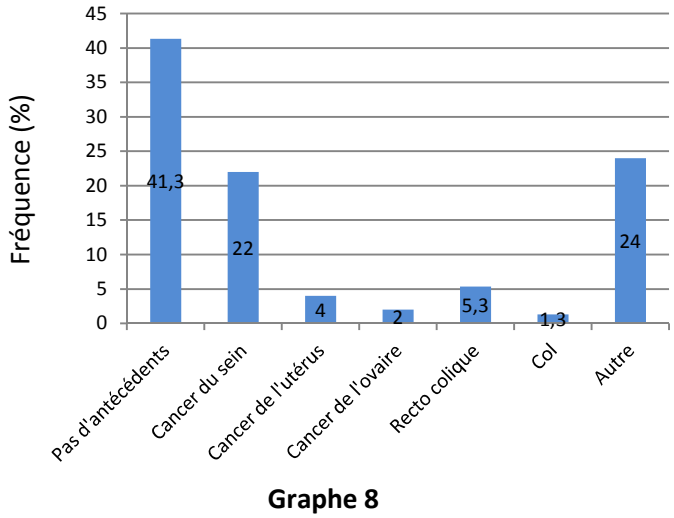
IV-1-7- Répartition selon Les antécédents familiaux de cancer de la population étudiée :

Parmi les antécédents familiaux de cancer, on note la prépondérance du cancer mammaire (22%), suivi des cancers gynécologiques (6%), et recto-coliques (5,3%).

A noter que dans 41,3%, on ne retrouve pas de notion d'antécédents de cancer dans la famille (tableau 24, graphe 8).

Tableau 24: distribution des ATCD familiaux de cancer dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Pas d'antécédents	**62**	**41,3**
Cancer du sein	**33**	**22**
Cancer de l'utérus	**6**	**4**
Cancer de l'ovaire	**3**	**2**
Recto colique	**8**	**5,3**
Col	**2**	**1,3**
Autre	**36**	**24**
Total	**150**	**100**



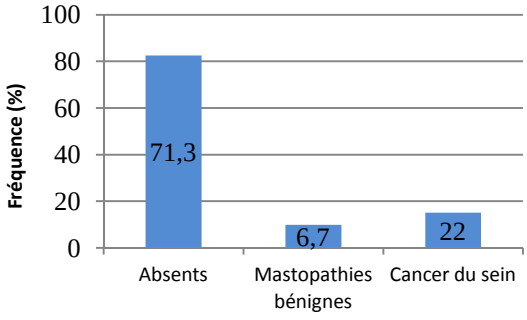
Graphe 8

IV-1-8- Répartition selon Les antécédents familiaux mammaires de la population étudiée :

On note l'existence d'un antécédent de cancer du sein dans la famille dans 22% des cas (tableau 25, graphe 9).

Tableau 25: distribution des ATCD familiaux mammaires dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Absents	**107**	**71,3**
Mastopathies bénignes	**10**	**6,7**
Cancer du sein	**33**	**22**
Total	**150**	**100**



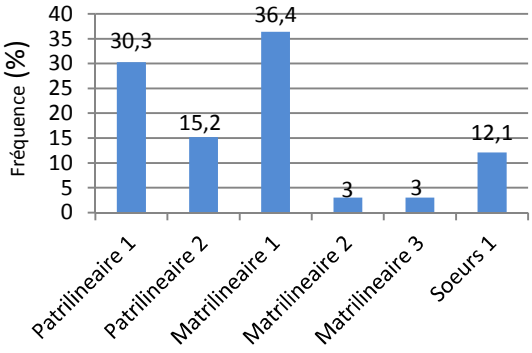
Graphe 9

IV-1-9- Répartition selon Les antécédents familiaux de cancer du sein de la population étudiée :

On note que 36,4% des cas concernait la lignée maternelle au 1er degré, et 30,3% la lignée paternelle au 1er degré (tableau 26, graphe 10).

Tableau 26 : distribution des ATCD familiaux de cancer du sein dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Patrilinéaire 1	10	6,7	30,3
Patrilinéaire 2	5	3,3	15,2
Matrilinéaire 1	12	8	36,4
Matrilinéaire 2	1	0,7	3
Matrilinéaire 3	1	0,7	3
Sœurs 1	4	2,7	12,1
Total	33	22	100
Données manquantes	117	78	
Total	150	100	



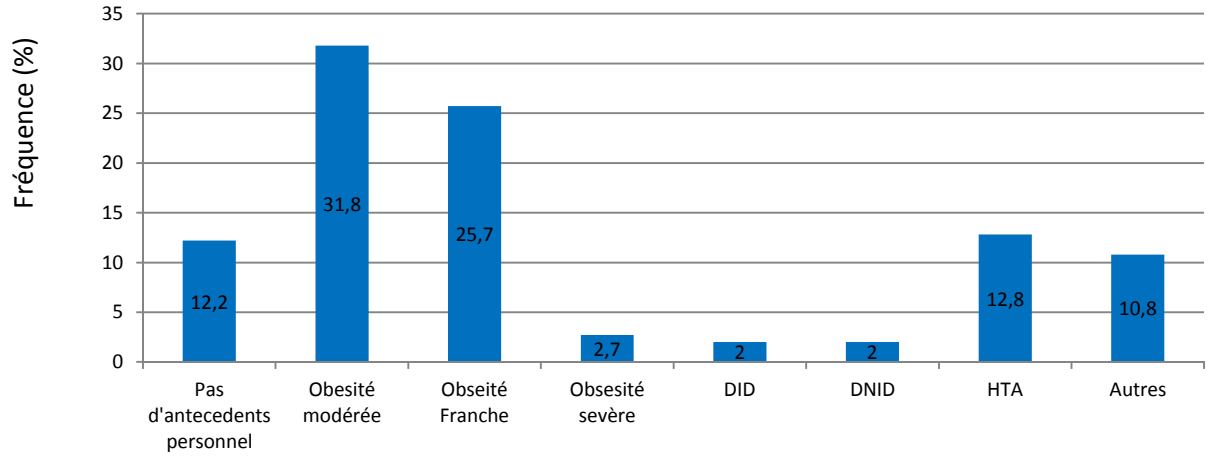
Graphe 10

IV-1-10- Répartition selon Les antécédents personnels médicaux de la population étudiée :

Dans plus de la moitié des cas, les patientes présentaient une obésité (60,2%) ; une HTA dans 12,8% et un diabète dans 4% des cas (tableau 27, graphe 11).

Tableau 27: distribution des ATCD personnels médicaux dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Pas d'antécédents personnel	18	12	12,2
Obésité modérée	47	31,3	31,8
Obésité Franche	38	25,3	25,7
Obésité sévère	4	2,7	2,7
DID	3	2	2
DNID	3	2	2
HTA	19	12,7	12,8
Autres	16	10,7	10,8
Total	148	98,7	100
Données manquantes	2	1,3	
Total	150	100	



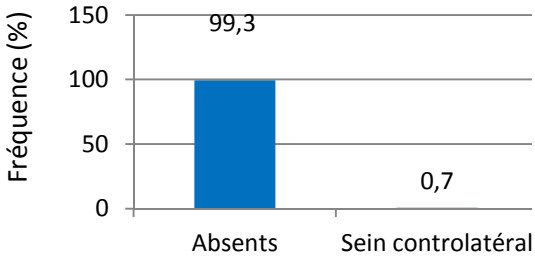
Graphe 11

IV-1-11- Répartition selon les antécédents personnels de cancer de la population étudiée :

On note l'existence d'un cancer du sein controlatéral chez une patiente survenue deux ans auparavant, soit 0,7% (tableau 28, graphe 12).

Tableau 28: distribution des ATCD personnels de cancer dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Absents	**149**	**99,3**	**99,3**
Sein controlatéral	**1**	**0,7**	**0,7**
Total	**150**	**100**	**100**



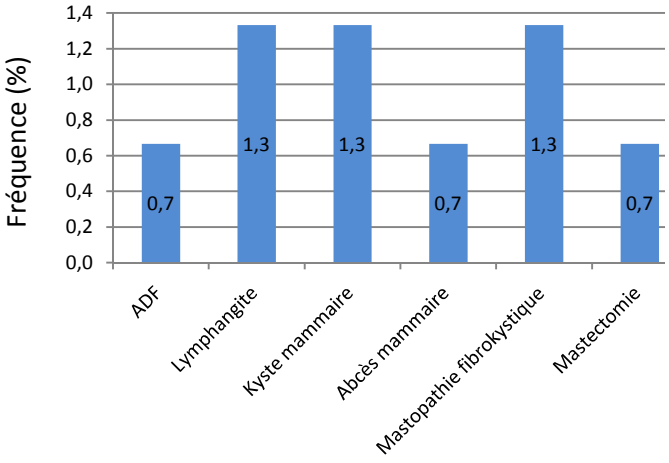
Graphe 12

IV-1-12- Répartition selon les antécédents personnels mammaires de la population étudiée :

On note qu'une patiente de notre série avait déjà précédemment présenté un cancer du sein, soit 0,7% (tableau 29, graphe 13).

Tableau 29: distribution des ATCD personnels mammaires dans la population

	Effectifs	Pourcentage
ADF	1	0,7
Lymphangite	2	1,3
Kyste mammaire	2	1,3
Abcès mammaire	1	0,7
Mastopathie fibrokystique	2	1,3
Mastectomie	1	0,7



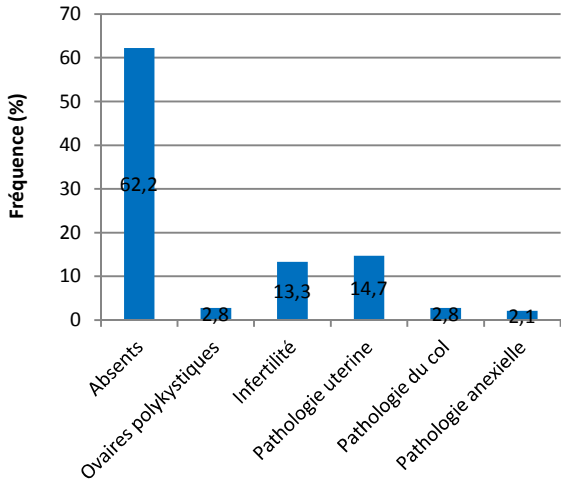
Graphe 13

IV-1-13- Répartition selon Les antécédents personnels gynécologiques de la population étudiée :

On retrouve un antécédent de pathologie utérine dans 15,4%, une notion d'infertilité dans 14,7% et d'ovaires polykystiques (OPK) dans 2,8% (tableau 30, graphe 14).

Tableau 30: distribution des ATCD personnels gynécologiques dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Absents	89	59,3	62,2
Ovaires polykystiques	4	2,7	2,8
Infertilité	19	12,7	13,3
Pathologie utérine	21	14	14,7
Pathologie du col	4	2,7	2,8
Pathologie annexielle	3	2	2,1
Total	143	95,3	100
Données manquantes	7	4,7	
Total	150	100	



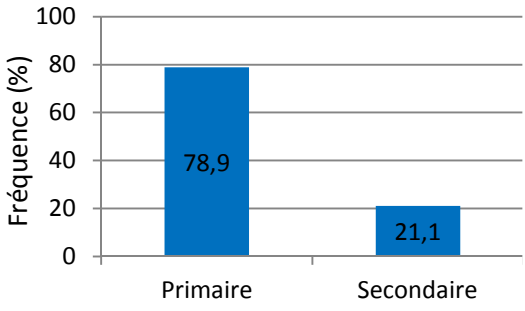
Graphe 14

IV-1-14- Répartition selon Les antécédents personnels d'infertilité de la population étudiée :

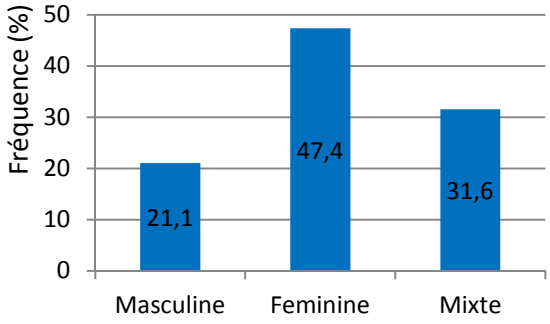
Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une infertilité primaire (78,9%), et d'origine féminine (47,4%) (tableau 31, graphe 15, graphe 16).

Tableau 31: distribution des ATCD personnels d'infertilité dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Primaire	**15**	**78,9**
Secondaire	**4**	**21,1**
Total	**19**	**100**
Masculine	**4**	**21,1**
Féminine	**9**	**47,4**
Mixte	**6**	**31,6**
Total	**19**	**100**



Graphe 15



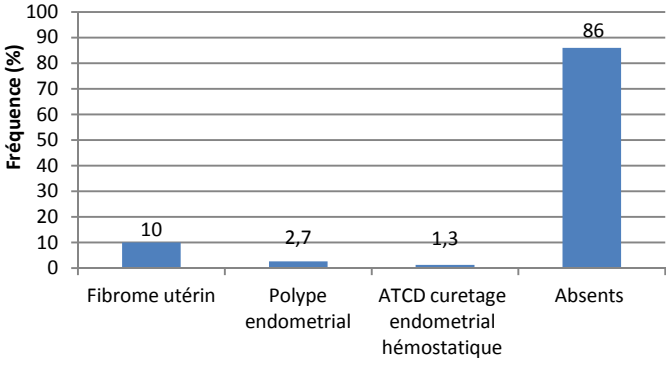
Graphe 16

IV-1-15- Répartition selon Les antécédents personnels de pathologie utérine de la population étudiée :

Dans la plus part des cas de notre série (86%), les patientes ne présentaient pas d'ATCD de pathologie utérine. Néanmoins, on retrouve le fibrome utérin dans 10% des cas et le polype endométrial dans 2,7% des cas (tableau 32, graphe 17).

Tableau 32 : distribution des ATCD personnels d'infertilité dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Fibrome utérin	**15**	**10**
Polype endométrial	**4**	**2,7**
ATCD curetage endométrial hémostatique	**2**	**1,3**
Absents	**129**	**86**
Total	**150**	**100**



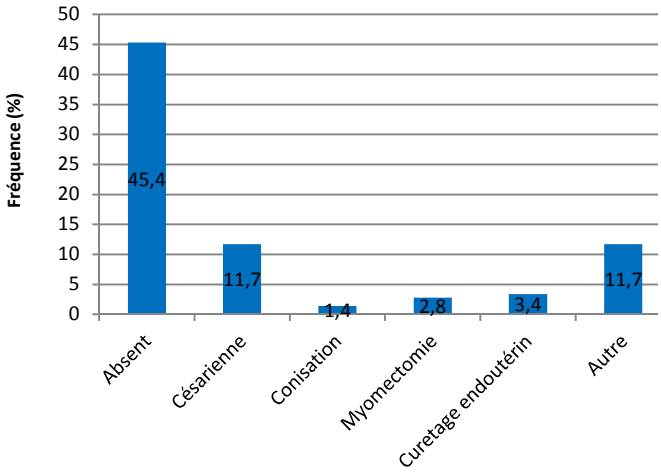
Graphe 17

IV-1-16- Répartition selon Les antécédents personnels gynécologiques chirurgicaux de la population étudiée :

La césarienne est l'intervention chirurgicale gynécologique la plus pratiquée (11,7%) dans notre série (tableau 33, graphe 18).

Tableau 33: distribution des ATCD personnels gyécologiques chirurgicaux dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Absent	100	66,7	45,4
Césarienne	24	16	11,7
Conisation	2	1,3	1,4
Myomectomie	4	2,7	2,8
Curetage endoutérin	5	3,3	3,4
Autre	12	8	11,7
Total	147	98	100
Données manquantes	3	2	
Total	150	100	



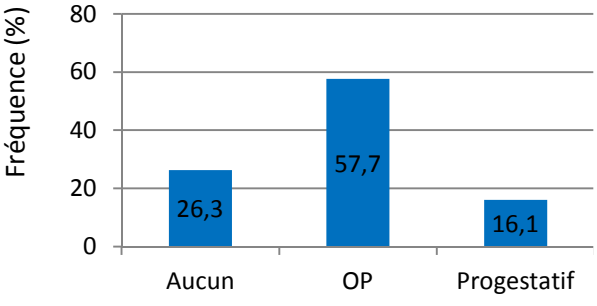
Graphe 18

IV-1-17- Répartition selon Les antécédents personnels de traitement hormonal de la population étudiée :

57,7% des patientes ont observé un traitement hormonal à base d'oestroprogestatifs, et un traitement progestatif pur dans 16,1% (tableau 34, graphe 19).

Tableau 34: distribution des ATCD personnels de trt hormonal dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Aucun	36	24	26,3
OP	79	52,7	57,7
Progestatif	22	14,7	16,1
Total	137	91,3	100
Données manquantes	13	8,7	
Total	150	100	



Graphe 19

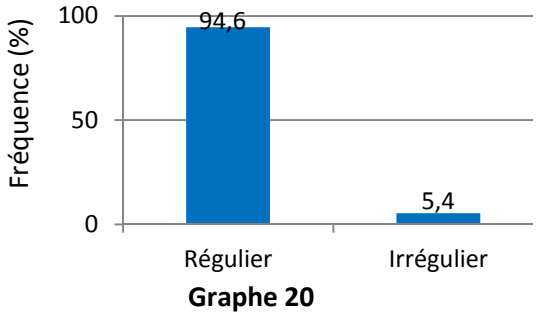
IV-1-18- Répartition selon les antécédents gynéco-obstétricaux de la population étudiée :

a/ Régularité du cycle de la population étudiée :

Dans 94,6% des cas, les patientes présentaient un cycle régulier (tableau 35, graphe 20).

Tableau 35: distribution selon la régularité du cycle dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Régulier	**140**	**93,3**	**94,6**
Irrégulier	**8**	**5,3**	**5,4**
Total	**148**	**98,7**	**100**
Données manquantes	**2**	**1,3**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 20

b/ Durée du cycle de la population étudiée :

La durée moyenne du cycle était de 27,7 ± 3,6 jours ; la durée médiane était de 28jours avec des extrêmes allant de 15 à 60jours. La classe modale correspond à 28jours, (soit) une fréquence de 48,7%.

c/ Durée des règles de la population étudiée :

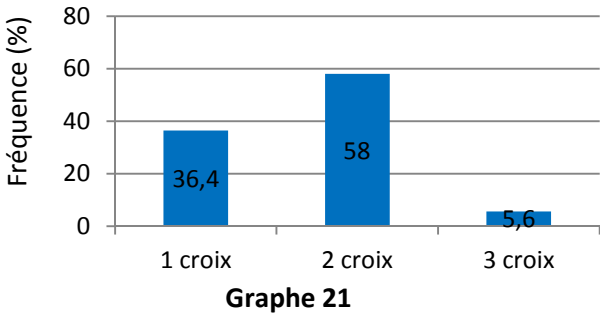
La durée moyenne des règles était de 5,4 ± 1,1 jours ; la durée médiane était de 5jours avec des extrêmes allant de 3 à 9jours. La classe modale correspond à 5jours, (soit) une fréquence de 38%.

d/ Abondance des règles de la population étudiée :

58% des patientes présentaient un saignement d'abondance moyenne (tableau 36, graphe 21).

Tableau 36: distribution selon l'abondance du cycle dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
1 croix	**52**	**34,7**	**36,4**
2 croix	**83**	**55,3**	**58**
3 croix	**8**	**5,3**	**5,6**
Total	**143**	**95,3**	**100**
Données manquantes	**7**	**4,7**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 21

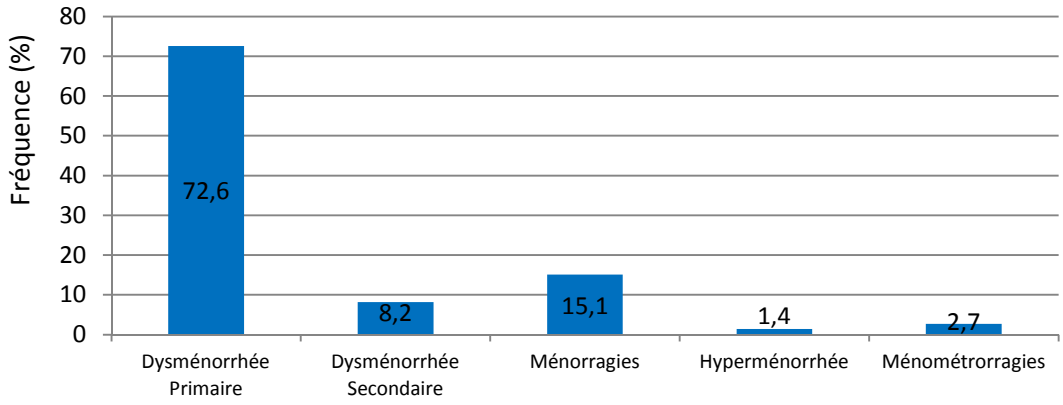
1croix : légére abondance **2croix :** moyenne abondance **3croix :** grande abondance

d/ Anomalies des règles :

La dysménorrhée primaire est la complication la plus fréquemment retrouvée (72,6%) (tableau 37, graphe 22).

Tableau 37: distribution selon les anomalies des règles dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Dysménorrhée Primaire	**53**	**35,3**	**72,6**
Dysménorrhée Secondaire	**6**	**4**	**8,2**
Ménorragies	**11**	**7,3**	**15,1**
Hyperménorrhée	**1**	**0,7**	**1,4**
Menométrorragies	**2**	**1,3**	**2,7**
Total	**73**	**48,7**	**100**
Données manquantes	**77**	**51,3**	
Total	**150**	**100**	



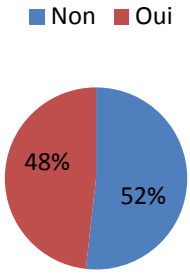
Graphe 22

e/ Syndrome prémenstruel :

Dans prés de la moitié des cas (48,5%), les patientes rapportaient la notion de syndrome prémenstruel (ensemble de manifestations physiques, cognitives et émotionnelles ressenties par certaines femmes dans les 2 à 10 jours précédant les menstruations et qui diminuent graduellement avec l'arrivée de celles-ci) (tableau 38, graphe 23).

Tableau 38: distribution selon les anomalies des règles dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Non	**73**	**48,7**	**51,8**
Oui	**68**	**45,3**	**48,2**
Total	**141**	**94**	**100**
Données manquantes	**9**	**6**	
Total	**150**	**100**	



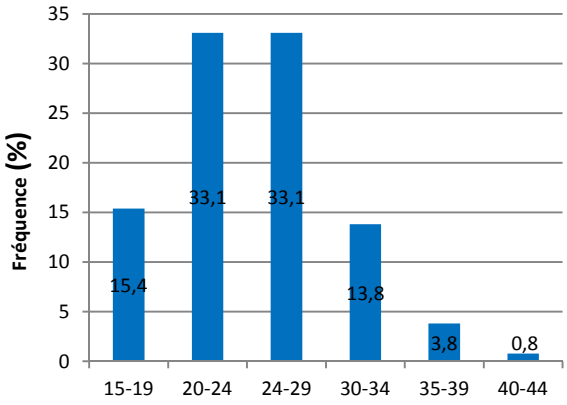
Graphe 23

f/ Age de la première grossesse :

L'âge moyen de la première grossesse est de 22,4 ± 8,8 ans ; la médiane est de 24,0 ans avec des extrêmes allant de 17 à 41 ans. La classe modale correspond à la tranche [20-24[-[24-29[ans, (soit) une fréquence de 33,1% (tableau 39, graphe 24).

Tableau 39: distribution selon l'âge de la première grossesse dans la population

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
15-19	20	13,3	15,4
20-24	43	28,7	33,1
24-29	43	28,7	33,1
30-34	18	12	13,8
35-39	5	3,3	3,8
40-44	1	0,7	0,8
Total	130	86,7	100
Données manquantes	20	13,3	
Total	150	100	



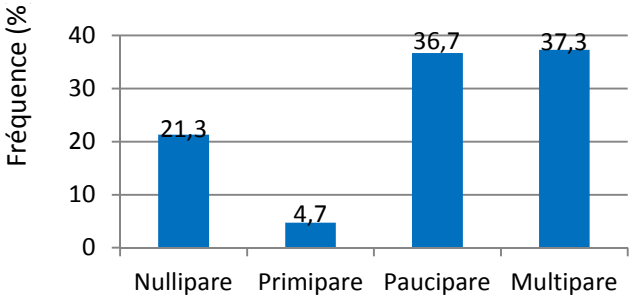
Graphe 24

g/ Accouchement par voie basse :

La parité moyenne de notre série était de 2,8 ± 2,0 ; la parité médiane était de 3 avec des extrêmes allant de 0 à 9. La classe modale correspond à celle des multipares (≥3) soit une fréquence 37,3% (tableau 40, graphe 25).

Tableau 40: distribution selon l'accouchement par voie basse dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Nullipare	32	21,3
Primipare	7	4,7
Paucipare	55	36,7
Multipare	56	37,3
Total	150	100



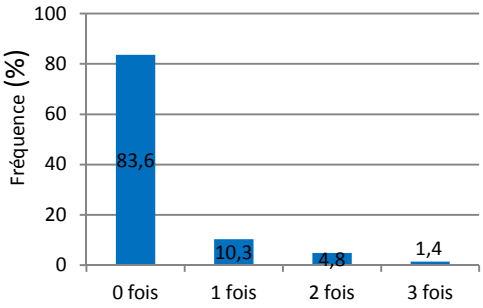
Graphe 25

h/ Accouchement par voie haute :

Le nombre moyen de césarienne de notre série est de 0,23 ± 0,59; la médiane était de 2 avec des extrêmes allant de 0 à 3. La classe modale correspond à l'utérus unicicatriciel soit une fréquence 10,3% (tableau 41, graphe 26).

Tableau 41: distribution selon l'accouchement par voie haute dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
0 fois	122	81,3	83,6
1 fois	15	10	10,3
2 fois	7	4,7	4,8
3 fois	2	1,3	1,4
Total	146	97,3	100
Données manquantes	4	2,7	
Total	150	100	



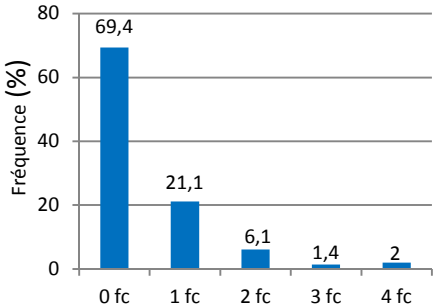
Graphe 26

i/ Nombre de fausses couches :

Le nombre moyen de fausses couches de notre série est de 0,46 ± 0,84; la médiane était de 1 avec des extrêmes allant de 0 à 4. La classe modale correspond à 1 fausse couche soit une fréquence 21,1% (tableau 42, graphe 27).

Tableau 42: distribution des fausses couches dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
0 fc	102	68	69,4	69,4
1 fc	31	20,7	21,1	90,5
2 fc	9	6	6,1	96,6
3 fc	2	1,3	1,4	98
4 fc	3	2	2	100
Total	147	98	100	
Données manquantes	3	2		
Total	150	100		



Graphe 27

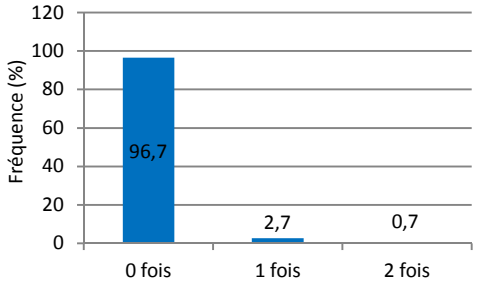
j/ Interruption thérapeutique de grossesse :

Il s'agit de patientes chez qui le cancer du sein a été découvert au cours de la grossesse, ce qui a motivé l'ITG avant d'entamer le protocole thérapeutique.

Dans un cas, une seconde ITG a été pratiquée alors que la patiente était en aménorrhée, et avait présenté une grossesse au cours de la première année de traitement (patiente sous tamoxifène, dans l'attente de la radiothérapie) (tableau 43, graphe 28).

Tableau 43 : distribution selon les ITG dans la population

	Effectifs	Pourcentage
0 fois	**145**	**96,7**
1 fois	**4**	**2,7**
2 fois	**1**	**0,7**
Total	**147**	**100**



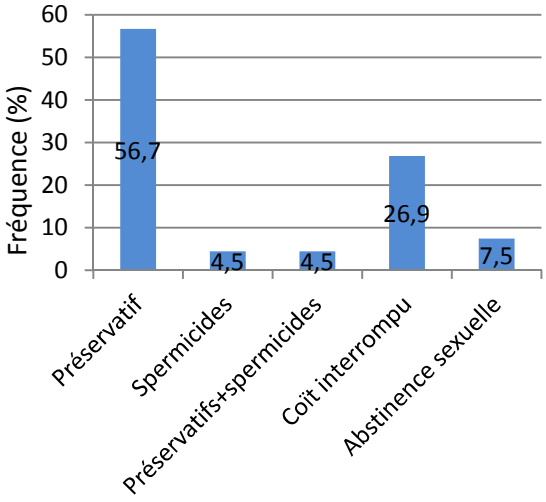
Graphe 28

IV-1-19- Méthodes contraceptives locales:

Parmi les méthodes de contraception locale, on note un recours au préservatif dans 56,7% des cas, et au coït interrompu dans 26,9% des cas (tableau 44, graphe 29).

Tableau 44: distribution selon les méthodes contraceptives locales dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Préservatif	**38**	**25,3**	**56,7**
Spermicides	**3**	**2**	**4,5**
Préservatifs +spermicides	**3**	**2**	**4,5**
Coït interrompu	**18**	**12**	**26,9**
Abstinence sexuelle	**5**	**3,3**	**7,5**
Total	**67**	**44,7**	**100**
Non	**83**	**55,3**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 29

a/ Contraception orale :

a-1- L'âge de début de la contraception orale :

Age moyen de début de la contraception dans notre série était de 25,1 ± 4,6 ; l'âge médian était de 25ans avec des extrêmes allant de 18 à 41 ans. La classe modale correspond à 21ans, soit une fréquence de 12,6%.

a-2- L'âge de l'arrêt de la contraception orale :

Age moyen d'arrêt de la contraception dans notre série était de 37,5 ± 5,9 ; l'âge médian était de 37ans avec des extrêmes allant de 23 à 50 ans. La classe modale correspond à 38ans, soit une fréquence de 9,7%.

a-3- Durée totale de la contraception orale :

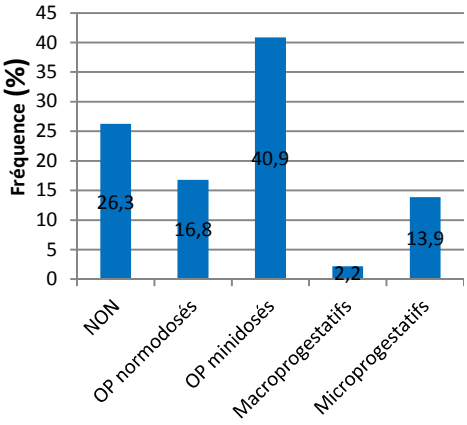
La durée totale moyenne de prise de contraception orale était de 10,5 ± 6,8 ; la médiane était de 11ans avec des extrêmes allant de 0 à 29 ans.

a-4- Type de contraception orale

Les oestroprogestatifs mini dosés représentaient la pilule la plus fréquemment consommée par les patientes (40,9%) (tableau 45, graphe 30).

Tableau 45 : distribution selon le type de contraception orale dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
NON	36	24	26,3
OP normodosés	23	15,3	16,8
OP minidosés	56	37,3	40,9
Macroprogéstatifs	3	2	2,2
Microprogéstatifs	19	12,7	13,9
Total	137	91,3	100
Données manquantes	13	8,7	
Total	150	100	



Graphe 30

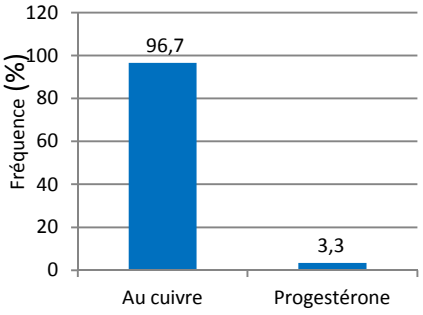
b/ DIU :

b-1-Type de DIU :

20% des patientes de notre série ont déjà placé un stérilet. Dans 96,7% des cas, il s'agissait d'un stérilet au cuivre (tableau 46, graphe 31).

Tableau 46: distribution selon le type de DIU dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Au cuivre	29	19,3	96,7
Progestérone	1	0,7	3,3
Total	30	20	100
Non	121	80,7	
Total	150	100	



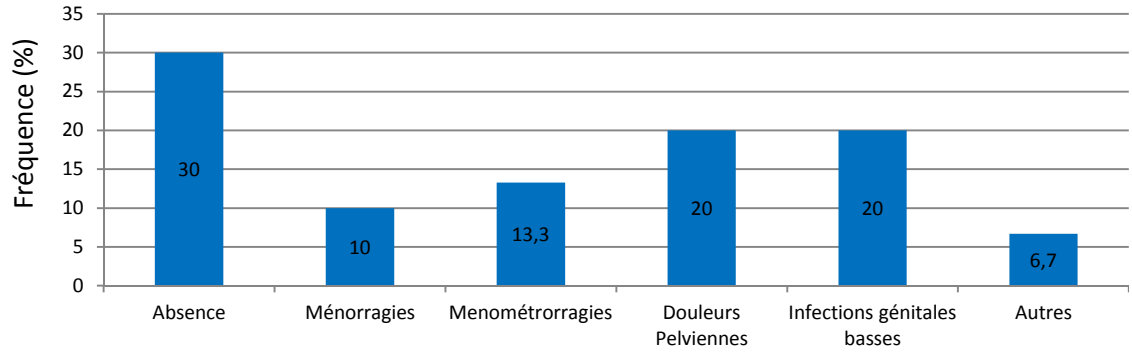
Graphe 31

b-2- Symptomatologie DIU :

La symptomatologie la plus fréquente, se rapportant au stérilet, était les hémorragies génitales (23%), les douleurs pelviennes (20%), et les infections génitales basses (20%) (tableau 47, graphe 32).

Tableau 47: distribution selon la symptomatologie DIU dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Absence	**9**	**6**	**30**
Ménorragies	**3**	**2**	**10**
Menométrorragies	**4**	**2,7**	**13,3**
Douleurs Pelviennes	**6**	**4**	**20**
Infections génitales basses	**6**	**4**	**20**
Autres	**2**	**1,3**	**6,7**
Total	**30**	**20**	**100**



Graphe 32

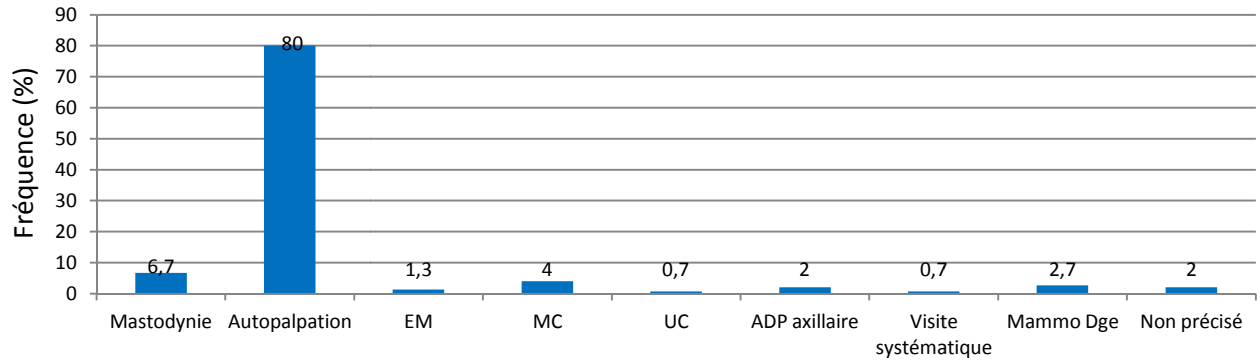
IV-2- CANCER DU SEIN :

IV-2-1- Motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'une masse au niveau du sein (80%) (tableau 48, graphe 33).

Tableau 48 : distribution selon le motif de consultation dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Mastodynie	**10**	**6,7**	**6,7**
Autopalpation	**120**	**80**	**80**
Ecoulement mamelonnaire (EM)	**2**	**1,3**	**1,3**
Modification cutanée (MC)	**6**	**4**	**4**
Ulcération cutanée (UC)	**1**	**0,7**	**0,7**
Adénopathie axillaire	**3**	**2**	**2**
Visite systématique	**1**	**0,7**	**0,7**
Mammographie de dépistage	**4**	**2,7**	**2,7**
Non précisé	**3**	**2**	**2**
Total	**150**	**100**	**100**



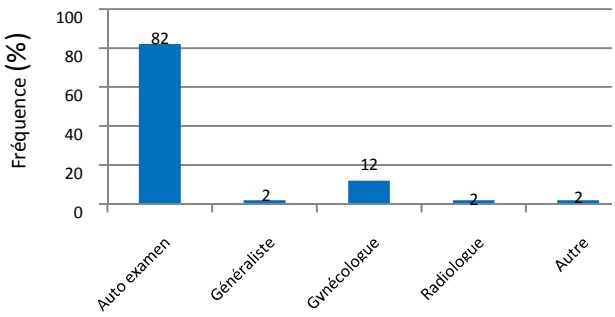
Graphe 33

IV-2-2- Circonstances de découverte :

Dans 82% des cas, la découverte s'est faite par un auto examen (tableau 49, graphe 34).

Tableau 49 : distribution selon les circonstances de découverte dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Auto examen	**123**	**82**	**82**
Généraliste	**3**	**2**	**2**
Gynécologue	**18**	**12**	**12**
Radiologue	**3**	**2**	**2**
Autre	**3**	**2**	**2**
Total	**150**	**100**	**100**



Graphe 34

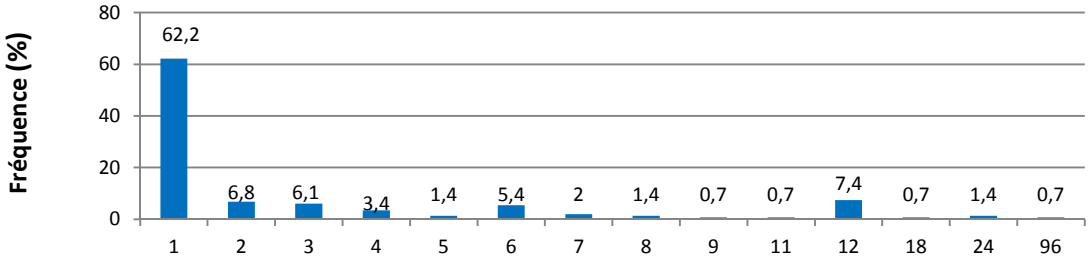
IV-2-3- Délai de diagnostic 1 +2 :

a/ Délai 1 (entre symptôme et 1ère consultation) :

Le délai moyen était de 3,8 ± 8,7 mois ; la médiane était de 1 mois avec des extrêmes allant de 1 à 96 mois. La classe modale correspond à un délai de 1 mois, (soit) une fréquence de 62,2% (tableau 50, graphe 35).

Tableau 50: distribution selon le délai entre symptôme et C1 dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
1	**92**	**61,3**	**62,2**
2	**10**	**6,7**	**6,8**
3	**9**	**6**	**6,1**
4	**5**	**3,3**	**3,4**
5	**2**	**1,3**	**1,4**
6	**8**	**5,3**	**5,4**
7	**3**	**2**	**2**
8	**2**	**1,3**	**1,4**
9	**1**	**0,7**	**0,7**
11	**1**	**0,7**	**0,7**
12	**11**	**7,3**	**7,4**
18	**1**	**0,7**	**0,7**
24	**2**	**1,3**	**1,4**
96	**1**	**0,7**	**0,7**
Total	**148**	**98,7**	**100**



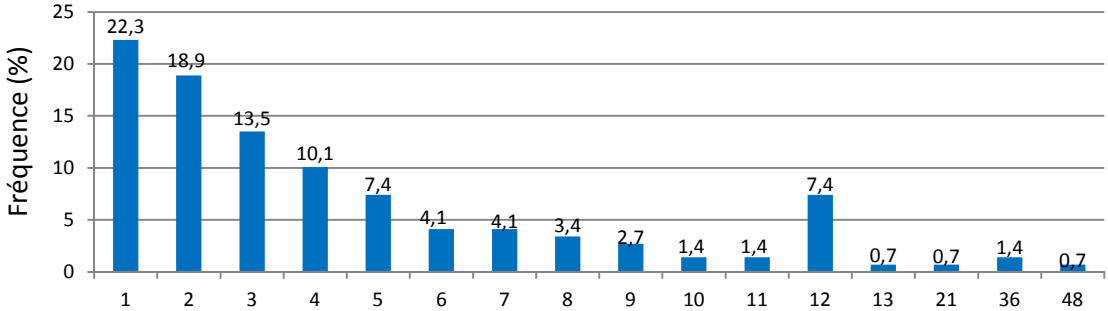
Graphe 35

b/ Délai 2 (entre 1ère consultation et le début du projet thérapeutique) :

Le délai moyen était de 5,0 ± 6,2 mois ; la médiane était de 3 mois avec des extrêmes allant de 1 à 48 mois. La classe modale correspond à un délai de 1 mois, (soit) une fréquence de 22,3% (tableau 51, graphe 36).

Tableau 51: distribution selon le délai entre C1 et le début du projet thérapeutique

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
1	**33**	**22**	**22,3**
2	**28**	**18,7**	**18,9**
3	**20**	**13,3**	**13,5**
4	**15**	**10**	**10,1**
5	**11**	**7,3**	**7,4**
6	**6**	**4**	**4,1**
7	**6**	**4**	**4,1**
8	**5**	**3,3**	**3,4**
9	**4**	**2,7**	**2,7**
10	**2**	**1,3**	**1,4**
11	**2**	**1,3**	**1,4**
12	**11**	**7,3**	**7,4**
13	**1**	**0,7**	**0,7**
21	**1**	**0,7**	**0,7**
36	**2**	**1,3**	**1,4**
48	**1**	**0,7**	**0,7**
Total	**148**	**98,7**	**100**
Données manquantes	**2**	**1,3**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 36

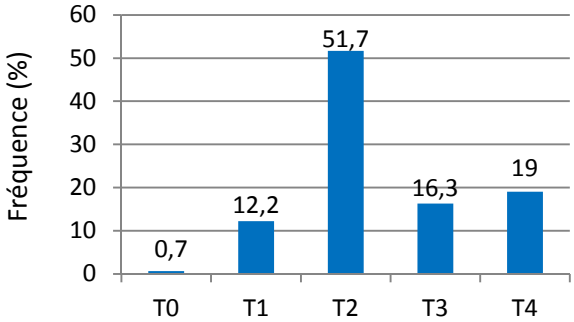
IV-3-3- Classification TNM :

a/ Classification T :

Dans un peu plus de la moitié des cas (51,7%), la tumeur était classée T2. Dans 19%, elle était classée T4 (tableau 52, graphe 37).

Tableau 52: distribution selon la classification T dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
T0	1	0,7	0,7
T1	18	12	12,2
T2	76	50,7	51,7
T3	24	16	16,3
T4	28	18,7	19
Total	147	98	100
Données manquantes	3	2	
Total	150	100	



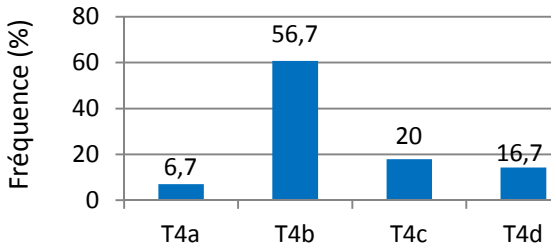
Graphe 37

b/ Détails T4 :

Pour les tumeurs au stade T4, 56,7% d'entre elles étaient classées T4b (infiltration du plan superficiel : œdème, y compris peau d'orange, ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein). Les mastites carcinomateuses (T4d) représentaient 16,7% des cas (tableau 53, graphe 38).

Tableau 53: distribution selon la classification T4 détaillée dans la population

	Effectifs	Pourcentage
T4a	2	6,7
T4b	17	56,7
T4c	6	20
T4d	5	16,7
Total	28	100



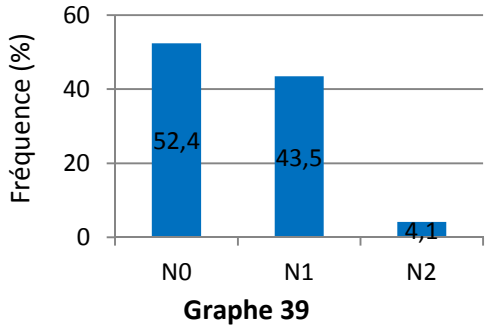
Graphe 38

c/ Classification N :

Dans 52,4% des cas de notre série, les patientes étaient classées N0, et N1 dans 43,5% (tableau 54, graphe 39).

Tableau 54 : distribution selon la classification N dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
N0	**80**	**53,3**	**52,4**
N1	**64**	**42,7**	**43,5**
N2	**3**	**2**	**4,1**
Données manquantes	**147**	**98**	**100**
Total	**3**	**2**	



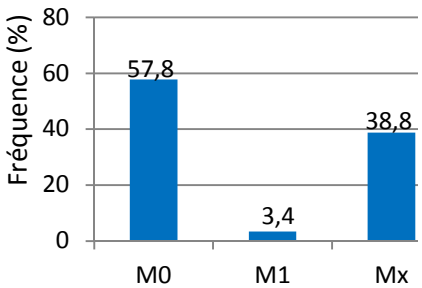
Graphe 39

d/ Classification M :

57,8% des patientes ne présentaient pas de métastases lors du diagnostic (tableau 55, graphe 40).

Tableau 55: distribution selon la classification M dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
M0	**85**	**56,7**	**57,8**
M1	**5**	**3,3**	**3,4**
Mx	**57**	**38**	**38,8**
Total	**147**	**98**	**100**
Données manquantes	**3**	**2**	
Total	**150**	**100**	



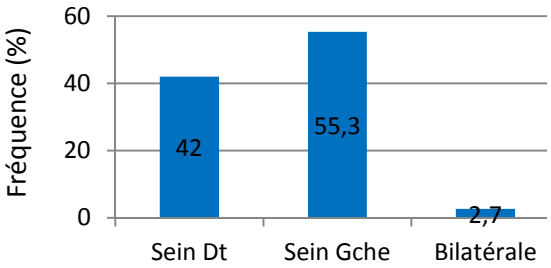
Graphe 40

f/ Localisation du cancer du sein :

Il s'agissait d'un cancer du sein gauche dans 55,3%, et du sein droit dans 42%. Dans 2,7%, l'atteinte était bilatérale (tableau 56, graphe 41).

Tableau 56: distribution selon la localisation du cancer du sein dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Sein Droit	**63**	**42**
Sein Gauche	**83**	**55,3**
Bilatérale	**4**	**2,7**
Total	**150**	**100**



Graphe 41

IV-3-4- Mammographie :

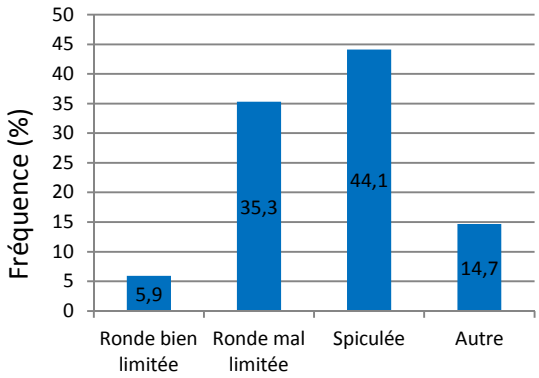
Résultats mammographie :

Les images pathologiques les plus fréquemment rencontrées à la mammographie lors du diagnostic étaient les opacités spiculées (44,1%), et les opacités arrondies mal limitées (35,3%).

La taille moyenne de l'opacité lors du diagnostic était de 23,5 ± 8,6mm ; la médiane était de 21mm avec des extrêmes allant de 10 à 52mm (tableau 57, graphe 42).

Tableau 57: distribution selon les résultats de la mammographie dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Ronde bien limitée	6	4	5,9
Ronde mal limitée	36	24	35,3
Spiculée	45	30	44,1
Autre	15	10	14,7
Total	102	68	100
Données manquantes	48	32	
Total	150	100	



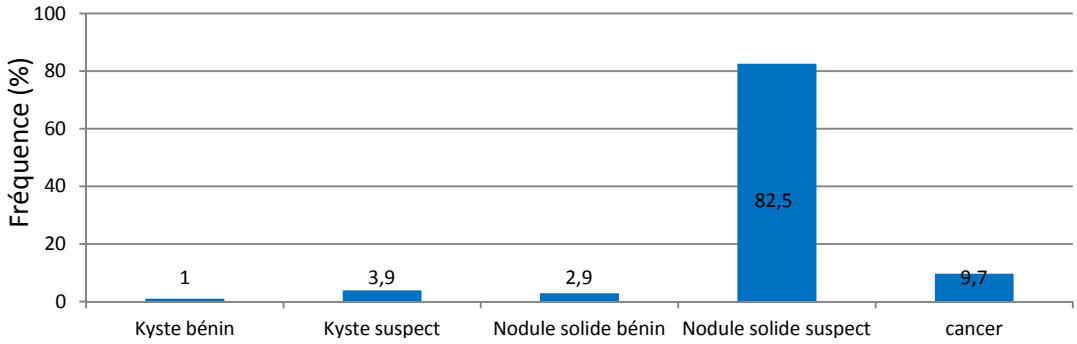
Graphe 42

IV-3-5- Echographie :

L'image pathologique la plus fréquemment rencontrée à l'échographie mammaire lors du diagnostic était celle d'un nodule solide suspect (82,5%) (tableau 58, graphe 43).

Tableau 58: distribution selon les résultats de l'échographie dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Kyste bénin	1	0,7	1
Kyste suspect	4	2,7	3,9
Nodule solide bénin	3	2	2,9
Nodule solide suspect	85	56,7	82,5
Cancer	10	6,7	9,7
Total	103	68,7	100
Données manquantes	47	31,3	
Total	150	100	



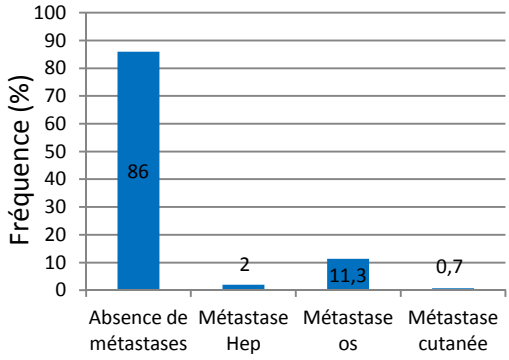
Graphe 43

IV-3-6- Bilan d'extension :

Le bilan d'extension a objectivé des métastases dans 14% des cas. Dans notre série, l'os est le site plus fréquemment atteint 11,3% (tableau 59, graphe 44).

Tableau 59 : distribution selon le bilan d'extension dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Absence de métastases	**129**	**86**	**86**
Métastases Hepatiques	**3**	**2**	**2**
Métastases osseuses	**17**	**11,3**	**11,3**
Métastases cutanées	**1**	**0,7**	**0,7**
Total	**150**	**100**	**100**



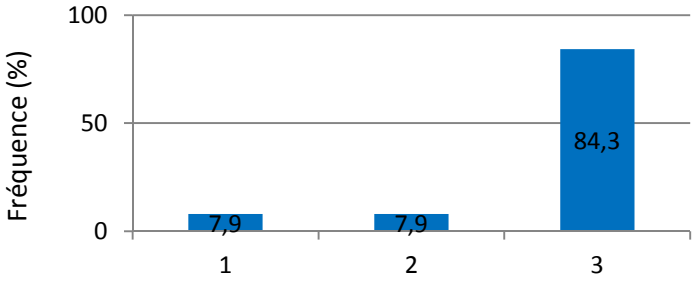
Graphe 44

IV-3-7- Séquence thérapeutique :

Sur la cohorte de 150 patientes, on a pu obtenir l'information sur la séquence thérapeutique que chez 140 malades. La modalité thérapeutique la plus observée est Chirurgie / Chimiothérapie Adjuvante / Radiothérapie / Hormonothérapie (tableau 60, graphe 45).

Tableau 60: distribution selon la séquence thérapeutique dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Chir/Chimio/Radio/Horm/Theciblée	**11**	**7,3**	**7,9**
ChimioneoA/Chir/Radiot/Horm/Therciblée	**11**	**7,3**	**7,9**
Chir/ChiomioAdj/Radio/Hormo	**118**	**78,7**	**84,3**
Total	**140**	**93,3**	**100**
Données manquantes	**10**	**6,7**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 45

1 : Chirurgie / Chimiothérapie / Radiothérapie / Hormonothérapie / Thérapie ciblée

2: Chimiothérapie Néo Adjuvante /Chirurgie/Radiothérapie /Hormonothérapie /Thérapie ciblée

3: Chirurgie / Chimiothérapie Adjuvante / Radiothérapie / Hormonothérapie

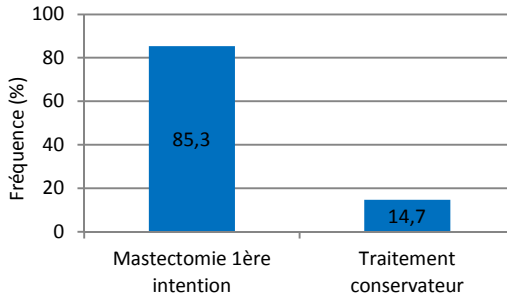
IV-4- CHIRURGIE :

IV-4-1- Type de chirurgie mammaire de 1ère intention :

La chirurgie mammaire de première intention a consisté en un traitement radical type mastectomie dans 85,3% et un traitement conservateur dans 14,7% (tableau 61, graphe 46).

Tableau 61 : distribution selon le type de chirurgie mammaire de 1ère dans la population

	Nbre	%
Mastectomie 1ère intention	**128**	**85,3**
Traitement conservateur	**22**	**14,7**
Total	**150**	**100**



Graphe 46

IV-4-2- Chirurgie mammaire de 2ème intention (mastectomie de rattrapage) :

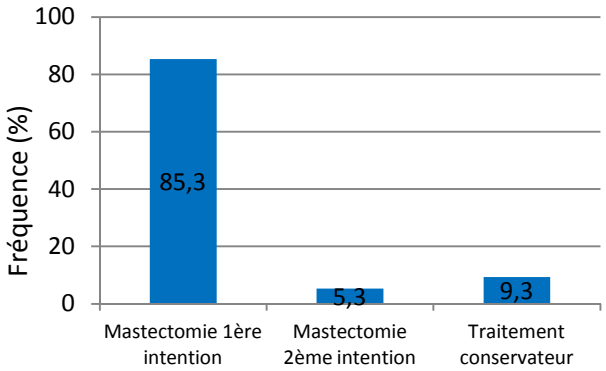
Sur 22 cas de traitement conservateur, initialement, ont été pratiquées 8mastectomies de rattrapage soit 36,4%. Celles-ci ont concerné 2 récidives locales après traitement conservateur initial (9%), 3cas de traitement conservateur avec infiltration des berges associée à une forte composante in-situ à l'anapath (13,6%), et 3cas de carcinome infiltrant mixte (carcinome canalaire et lobulaire associés) sur pièce de tumorectomie, alors qu'il s'agissait de carcinome canalaire sur microbiopsie (13,6%).

IV-4-3- Chirurgie mammaire Récapitulatif :

En définitif, le traitement radical a représenté 90,6% des cas et le traitement conservateur 9,4% des cas (tableau 62, graphe 47).

Tableau 62 : distribution selon le type de chirurgie mammaire de 1ère dans la population

	Nbre	%
Mastectomie 1ère intention	**128**	**85,3**
Mastectomie 2ème intention	**8**	**5,3**
Traitement conservateur	**14**	**9,4**
Total	**150**	**100**



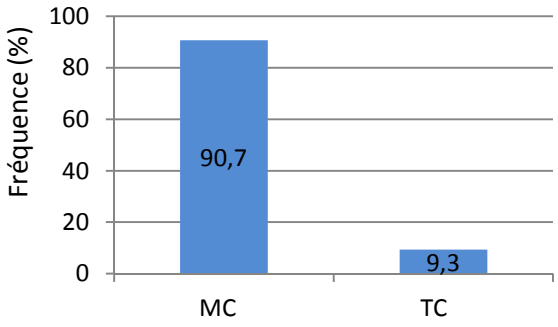
Graphe 47

IV-4-4- Synthèse chirurgie mammaire et creux axillaire :

Au final, le traitement locorégional a consisté en une mastectomie + curage axillaire (MC) dans 90,7% des cas, et une tumorectomie + curage axillaire dans 9,3 % des cas (tableau 63, graphe 48).

Tableau 63 : distribution selon le type de chirurgie mammaire de 1ère dans la population

	Nbre	%
MC	**136**	**90,7**
TC	**14**	**9,3**
Total	**150**	**100**



Graphe 48

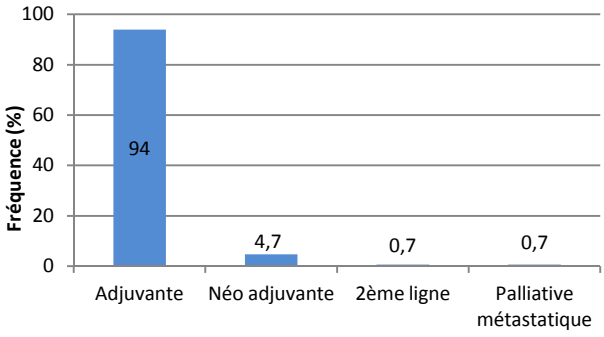
IV-5- CHIMIOTHÉRAPIE :

IV-5-1- Type de chimiothérapie :

Dans la quasi totalité des cas (94%), les patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante (tableau 64, graphe 49).

Tableau 64: distribution selon le type de chimiothérapie dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Adjuvante	**141**	**94**
Néo adjuvante	**7**	**4,7**
2ème ligne	**1**	**0,7**
Métastatique	**1**	**0,7**
Total	**150**	**100**



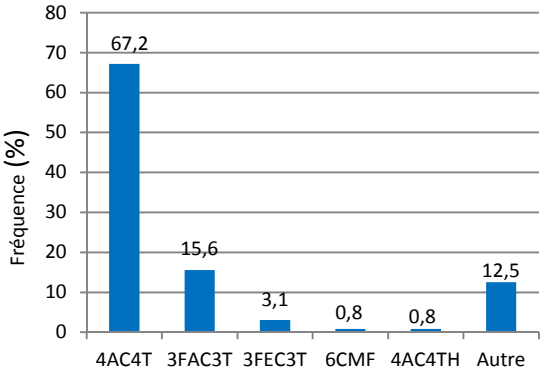
Graphe 49

IV-5-2- Protocole chimiothérapie adjuvante :

Le protocole de chimiothérapie adjuvante le plus fréquemment utilisé était 4AC/4T (67,2%) (tableau 65, graphe 50).

Tableau 65: distribution selon le protocole de chimiothérapie adjuvante dans la population

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
4AC4T	**86**	**61**	**67,2**
3FAC3T	**20**	**14,2**	**15,6**
3FEC3T	**4**	**2,8**	**3,1**
6CMF	**1**	**0,7**	**0,8**
4AC4TH	**1**	**0,7**	**0,8**
Autre	**16**	**11,3**	**12,5**
Total	**128**	**90,8**	**100**
Données manquantes	**13**	**9,2**	
Total	**141**	**100**	



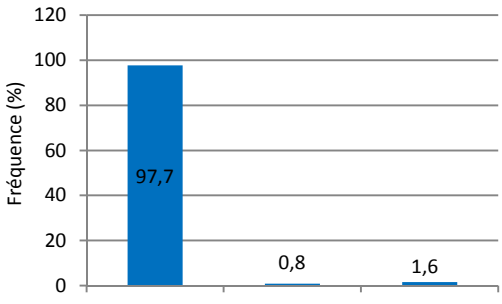
Graphe 50

IV-5-3- Résultats chimiothérapie adjuvante :

Dans la quasi totalité des cas (97,7%), la réponse à la chimiothérapie adjuvante était favorable et complète (tableau 66, graphe 51).

Tableau 66 : distribution selon les résultats de la chimiothérapie adjuvante

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Favorable complète	**125**	**88,7**	**97,7**
Favorable Partielle	**1**	**0,7**	**0,8**
Echec autre	**2**	**1,4**	**1,6**
Total	**128**	**90,8**	**100**
Données manquantes	**13**	**9,2**	
Total	**141**	**100**	



Graphe 51

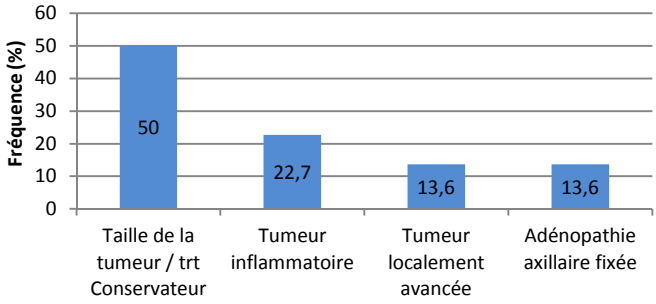
IV-5-4- Chimiothérapie néo- adjuvante :

a/ Indication chimio néo- adjuvante :

L'indication de chimiothérapie néo- adjuvante la plus fréquente est la réduction de la taille de la tumeur en vue d'un traitement conservateur à 50%, suivi par les tumeurs inflammatoires à 22,7% (tableau 67, graphe 52).

Tableau 67: distribution selon les résultats de la chimiothérapie néo- adjuvante

	Effectifs	Pourcentage
Taille de la tumeur / trt Conservateur	**11**	**50**
Tumeur inflammatoire	**5**	**22,7**
Tumeur localement avancée	**3**	**13,6**
Adénopathie axillaire fixée	**3**	**13,6**
Total	**22**	**100**



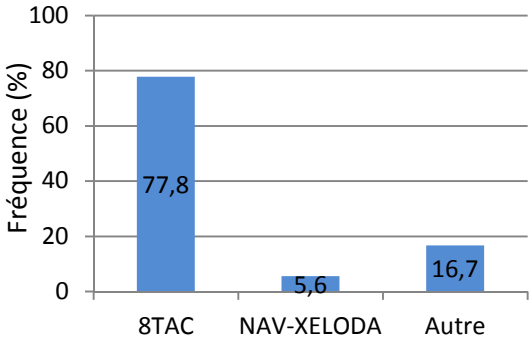
Graphe 52

c/ Protocole chimio néo adjuvante :

Le schéma de chimio néo-adj le plus fréquent est le 8TAC (77,8%) (tableau 68, graphe 53).

Tableau 68: distribution selon le protocole de chimiothérapie néo adjuvante

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
8TAC	**14**	**63,6**	**77,8**
NAV-XELODA	**1**	**4,5**	**5,6**
Autre	**3**	**13,6**	**16,7**
Total	**18**	**81,8**	**100**
Données manquantes	**4**	**18,2**	
Total	**22**	**100**	



Graphe 53

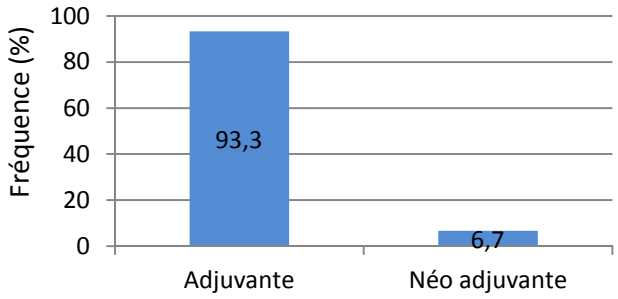
IV-6- THERAPIE CIBLÉE :

Indication thérapie ciblée (Trastuzumab) :

La thérapie ciblée a été prescrite chez 15patientes soit 10% des patientes. Dans 93,3%, il s'agissait d'une thérapie ciblée adjuvante (tableau 69, graphe 54).

Tableau 69: distribution selon l'indication de la thérapie ciblée (trastuzumab) dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Adjuvante	14	93,3
Néo adjuvante	1	6,7
Total	15	100



Graphe 54

IV-7- Toxicité de la chimiothérapie :

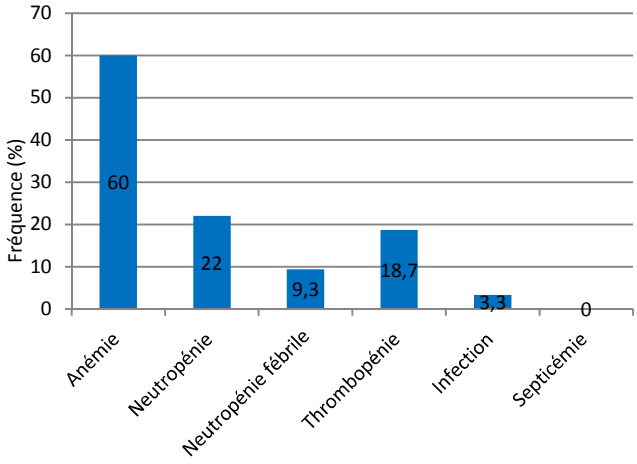
IV-7-1- Toxicité hématologique :

On retrouve l'atteinte des trois lignées, avec une anémie dans 60% des cas, une neutropénie dans 22% des cas, et une thrombopénie dans18,7%.

A noter, qu'on a observé une complication sévère à type de neutropénie fébrile dans 9,3% des cas (tableau 70, graphe 55).

Tableau 70: distribution selon le protocole de chimiothérapie néo adjuvante dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Anémie	90	60
Neutropénie	33	22
Neutropénie fébrile	14	9,3
Thrombopénie	28	18,7
Infection	5	3,3
Septicémie	0	0



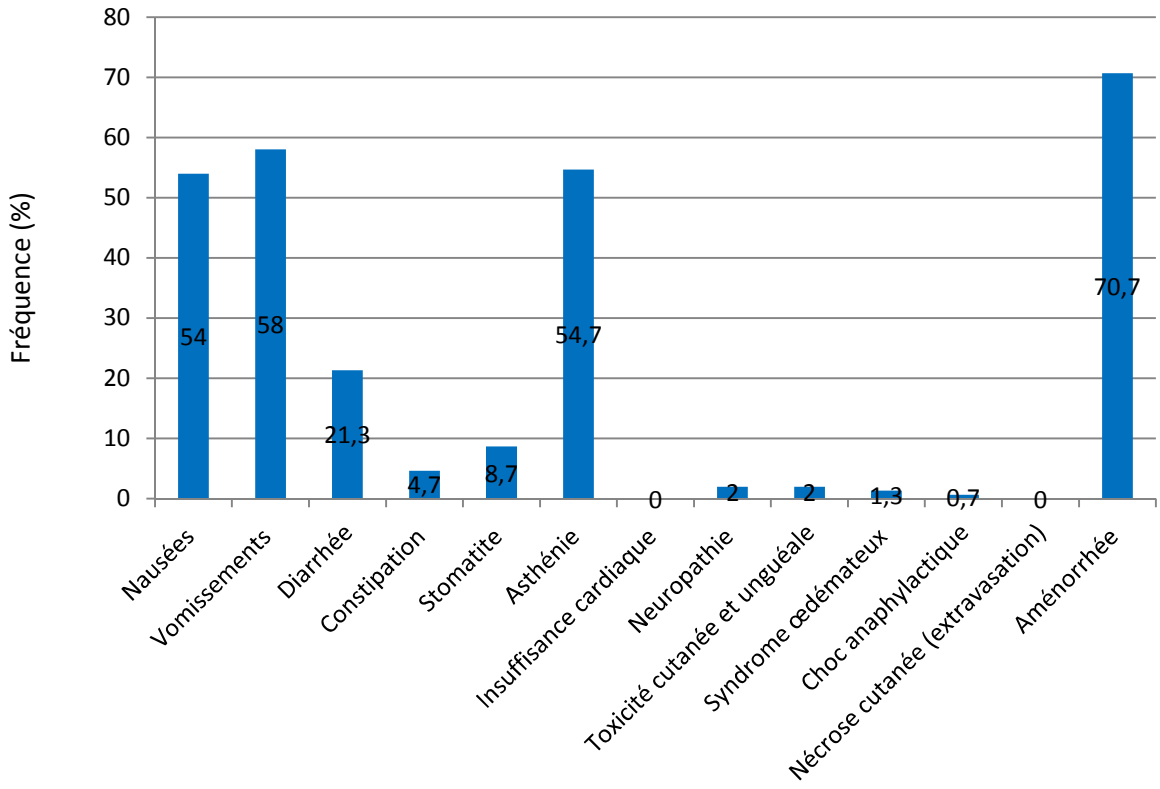
Graphe 55

IV-7-2- Toxicité extra hématologiques :

Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre gynécologiques : aménorrhée (70,7%), digestifs : nausées (54%), vomissement (58%), et diarrhée (21,3%), ainsi qu'une asthénie (54,7%) (tableau 71, graphe 56).

Tableau 71: distribution selon la toxicité extra hématologique dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Nausées	**81**	**54**
Vomissements	**87**	**58**
Diarrhée	**32**	**21,3**
Constipation	**7**	**4,7**
Stomatite	**13**	**8,7**
Asthénie	**82**	**54,7**
Insuffisance cardiaque	**0**	**0**
Neuropathie	**3**	**2**
Toxicité cutanée et unguéale	**3**	**2**
Syndrome œdémateux	**2**	**1,3**
Choc anaphylactique	**1**	**0,7**
Nécrose cutanée (extravasation)	**0**	**0**
Aménorrhée	**106**	**70,7**



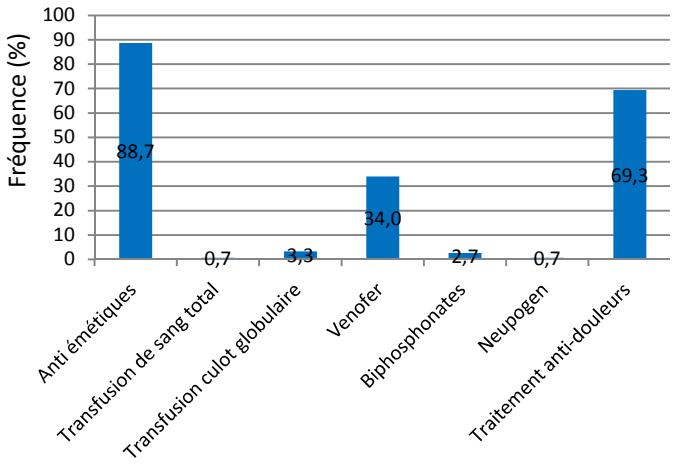
Graphe 56

IV-7-3- Traitements supportifs :

Les traitements supportifs les plus fréquemment administrés ont été les antiémétiques dans 88,7%, le fer veineux dans 34% et les traitements antidouleurs dans 69,3% des cas (tableau 72, graphe 58).

Tableau 72: distribution selon les traitements supportifs dans la population

	Effectifs	Pourcentage
Anti émétiques	**133**	**88,7**
Facteurs de croissance	**0**	**0**
Transfusion de sang total	**1**	**0,7**
Transfusion culot globulaire	**5**	**3,3**
Transfusion de plaquettes	**0**	**0**
Venofer	**51**	**34**
Biphosphonates	**4**	**2,7**
Eprex ®	**0**	**0**
Neupogen	**1**	**0,7**
Traitement anti-douleurs	**104**	**69,3**



Graphe 57

IV-8- Les effets secondaires du tamoxifène :

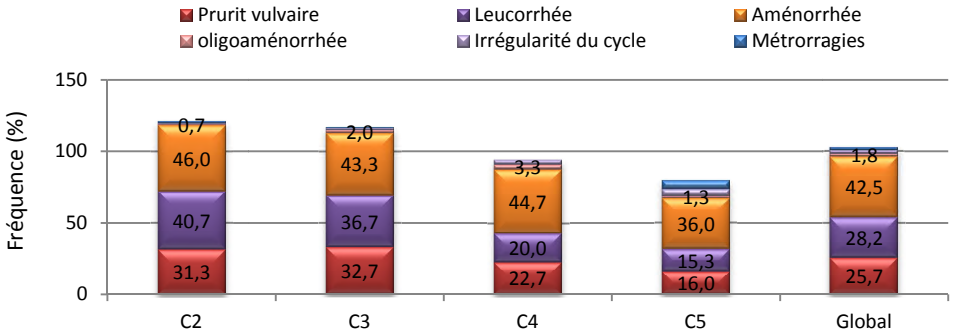
IV-8-1- Effet secondaires gynécologiques :

Les effets secondaires gynécologiques les plus fréquemment retrouvés sont l'aménorrhée (42,5%), les leucorrhées (28,2%), et le prurit vulvaire (25,7) (tableau 73, graphe 58).

Tableau 73: distribution selon les effets secondaires gynécologiques dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Prurit vulvaire	**47**	**31,3**	**49**	**32,7**	**34**	**22,7**	**24**	**16**	**154**	**25,7**
Leucorrhée	**61**	**40,7**	**55**	**36,7**	**30**	**20,0**	**23**	**15,3**	**169**	**28,2**
Aménorrhée	**69**	**46**	**65**	**43,3**	**67**	**44,7**	**54**	**36**	**255**	**42,5**
Oligoaménorrhée	**1**	**0,7**	**3**	**2**	**5**	**3,3**	**2**	**1,3**	**11**	**1,8**
Irrégularité du cycle	**1**	**0,7**	**2**	**1,3**	**5**	**3,3**	**7**	**4,7**	**15**	**2,5**
Métrorragies	**2**	**1,3**	**1**	**0,7**	**0**	**0**	**9**	**6**	**12**	**2**

Cn : numéro de la consultation



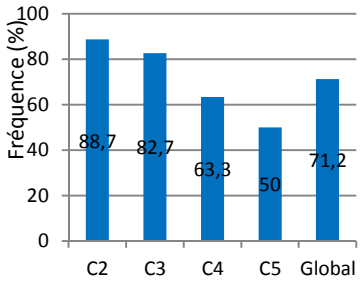
Graphe 58

IV-8-2- Effets secondaires climatériques :

La notion de bouffées vasomotrices est très souvent rapportée par les patientes de notre série (71,2%) (tableau 74, graphe 59).

Tableau 74: distribution selon les effets secondaires climatériques

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bouffées vasomotrices	**133**	**88,7**	**124**	**82,7**	**95**	**63,3**	**75**	**50**	**427**	**71,2**



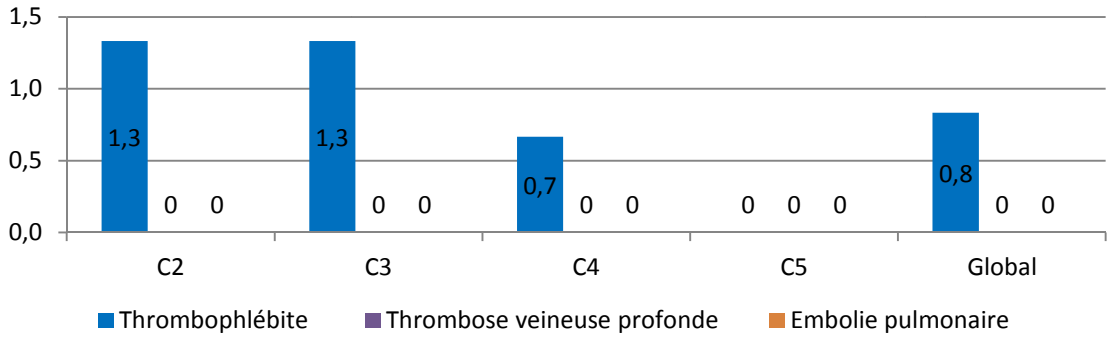
Graphe 59

IV-8-3- Effets vasculaires :

La thrombophlébite est la seule complication vasculaire observée dans notre série (0,8% des cas) (tableau 75, graphe 60).

Tableau 75: distribution selon les effets vasculaires dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Thrombophlébite	**2**	**1,3**	**2**	**1,3**	**1**	**0,7**	**0**	**0**	**5**	**0,8**
Thrombose veineuse profonde	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Embolie pulmonaire	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**



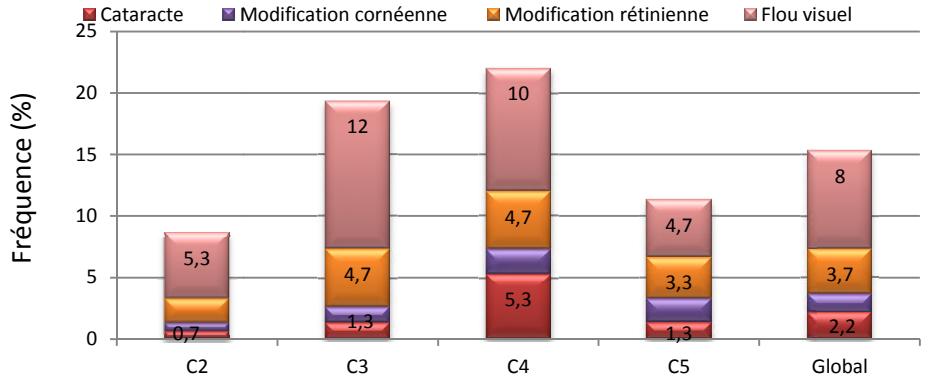
Graphe 60

IV-8-4- Troubles visuels :

Les troubles visuels les plus fréquemment retrouvés sont le flou visuel (8%), les modifications rétiniennes (3,7%), et la cataracte (2,2%) (tableau 76, graphe 61).

Tableau 76: distribution selon les troubles visuels dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Cataracte	1	0,7	2	1,3	8	5,3	2	1,3	13	2,2
Modification cornéenne	1	0,7	2	1,3	3	2	3	2	9	1,5
Modification rétinienne	3	2	7	4,7	7	4,7	5	3,3	22	3,7
Flou visuel	8	5,3	18	12	15	10	7	4,7	48	8



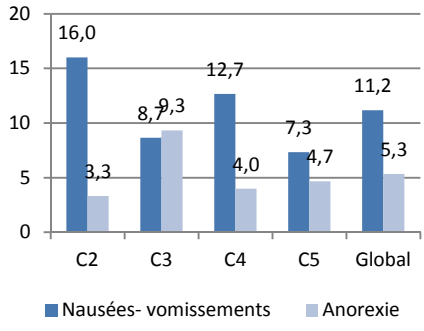
Graphe 61

IV-8-5- Signes digestifs :

Les patientes de notre série ont rapporté l'existence de nausées et de vomissements dans 11,2% des cas et d'anorexie dans 5,3% des cas (tableau 77, graphe 62).

Tableau 77: distribution selon les signes digestifs dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Nausées-vomissements	24	16,0	13	8,7	19	12,7	11	7,3	67	11,2
Anorexie	5	3,3	14	9,3	6	4,0	7	4,7	32	5,3



Graphe 62

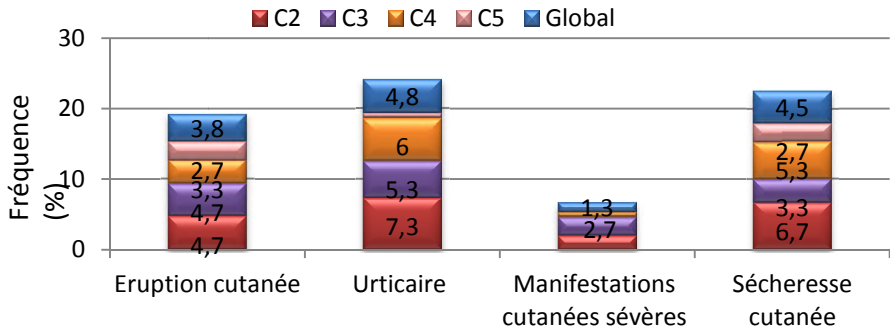
IV-8-6- Signes cutanés :

Les signes cutanés les plus fréquemment retrouvés sont ; l'urticaire (4,8%), la sécheresse cutanée (4,5%), et l'éruption cutanée (3,8%).

A noter qu'on a observé une alopécie dans 1,8% des cas et des manifestations cutanées sévères dans 1,3% des cas (tableau 78, graphe 63).

Tableau 78: distribution selon les signes cutanés dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Eruption cutanée	7	4,7	7	4,7	5	3,3	4	2,7	23	3,8
Urticaire	11	7,3	8	5,3	9	6	1	0,7	29	4,8
Manifestations cutanées sévères	3	2	4	2,7	1	0,7	0	0	8	1,3
Sécheresse cutanée	10	6,7	5	3,3	8	5,3	4	2,7	27	4,5
Alopécie	1	0,7	5	3,3	5	3,3	0	0	11	1,8



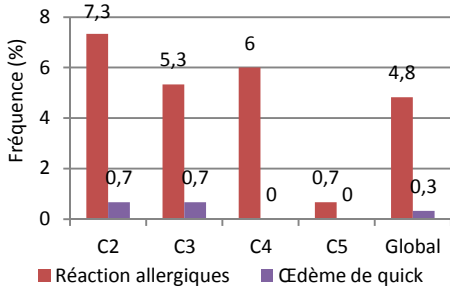
Graphe 63

IV-8-7- Réactions allergiques :

Les manifestations allergiques ont été rares, seulement 2,3% des cas. Cependant, 4 patientes soit 0,7% ont présenté lors des 2premières cures une réaction sévère (œdème de quick) rapidement pris en charge aux pavillons des urgences par l'administration de corticoïdes, aucune d'elles n'avait nécessité une intubation (tableau 79, graphe 64).

Tableau 79: distribution selon les signes cutanés dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Réactions allergiques	11	7,3	8	5,3	9	6	1	0,7	29	4,8
Œdème de quick	1	0,7	1	0,7	0	0	0	0	2	0,3



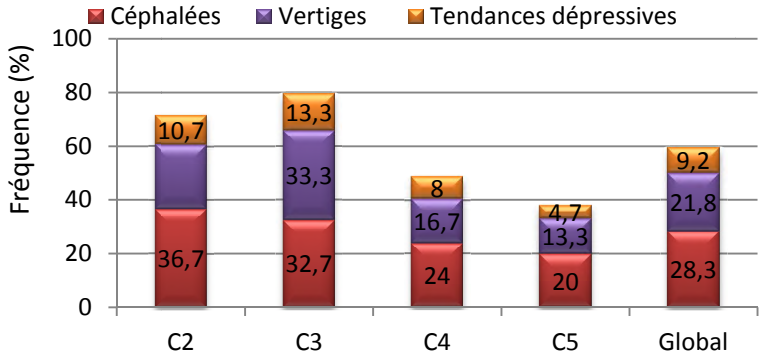
Graphe 64

IV-8-8- Effets secondaires neurologiques :

28,3% des patientes ont présenté des céphalées, 21,8% des vertiges, et 9,2% des tendances dépressives (tableau 80, graphe 65).

Tableau 80 : distribution selon les effets secondaires neurologiques dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Céphalées	55	36,7	49	32,7	36	24	30	20	170	28,3
Vertiges	36	24	50	33,3	25	16,7	20	13,3	131	21,8
Tendances dépressives	16	10,7	20	13,3	12	8	7	4,7	55	9,2



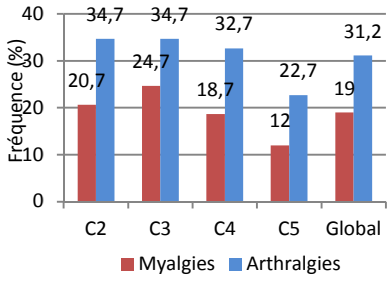
Graphe 65

IV-8-9- Signes ostéo-articulaires :

Des arthralgies ont été rapportées dans 31,2% des cas, ainsi que des myalgies dans 19% des cas (tableau 81, graphe 66).

Tableau 81 : distribution selon les signes ostéo-articulaires dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Myalgies	31	20,7	37	24,7	28	18,7	18	12	114	19
Arthralgies	52	34,7	52	34,7	49	32,7	34	22,7	187	31,2



Graphe 66

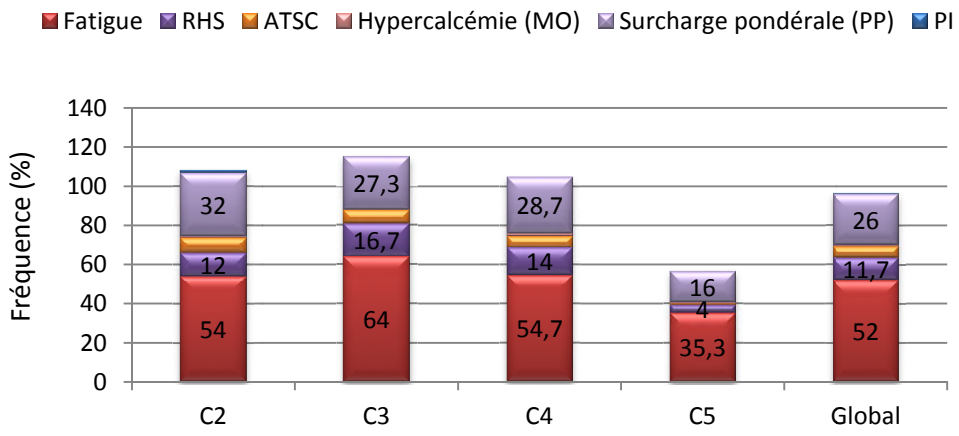
IV-8-10- Signes généraux :

Les signes secondaires généraux les plus fréquemment retrouvés sont l'asthénie (52%), la surcharge pondérale (26%), et la rétention hydro sodée (11,7%) (tableau 82, graphe 67).

Tableau 82: distribution selon les signes généraux dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Fatigue	81	54	96	64	82	54,7	53	35,3	312	52
RHS	18	12	25	16,7	21	14	6	4	70	11,7
ATSC	12	8	11	7,3	9	6	1	0,7	33	5,5
Hypercalcémie (MO)	1	0,7	0	0	2	1,3	1	0,7	4	0,7
Surcharge pondérale (PP)	48	32	41	27,3	43	28,7	24	16	156	26
PI	2	1,3	0	0	0	0	0	0	2	0,3

RHS : Rétention hydro sodée
ATSC : Aggravation transitoires des symptômes du cancer
MO : métastases osseuses
PP : prise de poids
PI : Pneumopathie interstitielle



Graphe 67

IV-8-11- Effets secondaires Hématologiques :

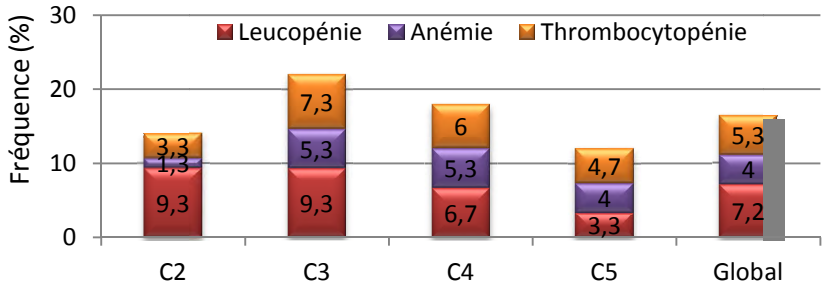
On retrouve l'atteinte des trois lignées, avec une leucopénie dans 7,2% des cas, une thrombopénie dans 5,3% des cas, et une anémie dans 4% (tableau 83, graphe 68).

Tableau 83: distribution selon les effets hématologiques dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Leucopénie	14	9,3	14	9,3	10	6,7	5	3,3	43	7,2
Anémie	2	1,3	8	5,3	8	5,3	6	4	24	4
Thrombocytopénie	5	3,3	11	7,3	9	6	7	4,7	32	5,3

Normes biologiques chez la femme :

- **Hb :** 12 – 16 g / 100 ml
- **Plaquettes :** 150 000 – 450 000 / mm^3
- **Leucocytes :** 4 000 – 10 000 /mm^3



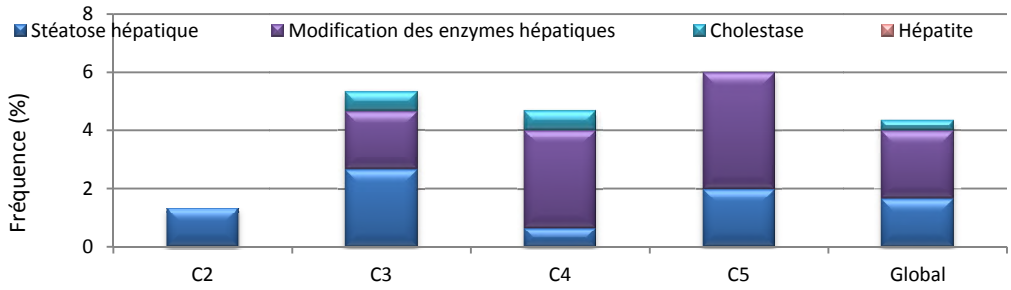
Graphe 68

IV-8-12- Anomalies hépatiques :

Les anomalies hépatiques ont été rares. On a retrouvé une modification des enzymes hépatiques dans 2,3% des cas et une stéatose hépatique dans 1,7% des cas (tableau 84, graphe 69).

Tableau 84: distribution selon les anomalies hépatiques dans la population

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Modification des enzymes hépatiques	**0**	**0**	**3**	**2**	**5**	**3,3**	**6**	**4**	**14**	**2,3**
Stéatose hépatique	**2**	**1,3**	**4**	**2,7**	**1**	**0,7**	**3**	**2**	**10**	**1,7**
Cholestase	**0**	**0**	**1**	**0,7**	**1**	**0,7**	**0**	**0**	**2**	**0,3**
Hépatite	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0,0**



Graphe 69

IV-8-13- Modifications biologiques métaboliques :

Les effets secondaires métaboliques les plus marqués sont d'ordre lipidique ; un taux élevé de triglycérides dans 42,6% des cas, un taux de LDL cholestérol bas dans 67,3% des cas (tableau 85, graphe 70).

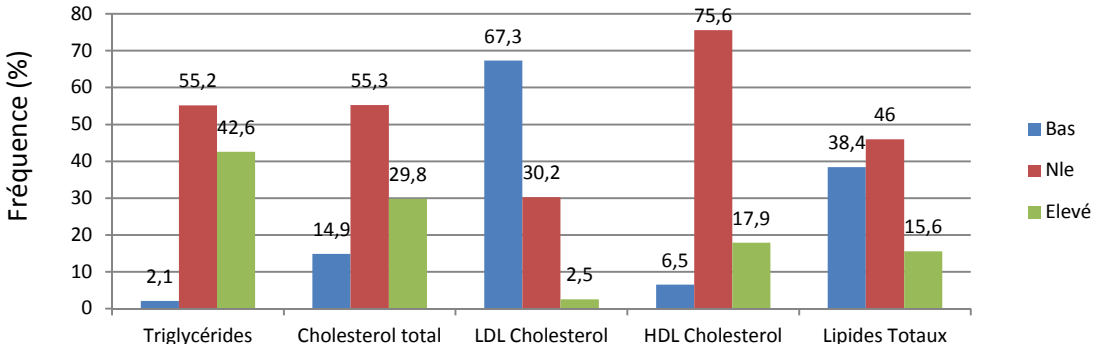
Au niveau hépatique, on a noté une élévation du taux de bilirubine directe dans 24,6% des cas, et de la bilirubine totale dans 7,2% des cas (tableau 86, graphe 71).

Tableau 85: distribution selon les modifications lipidiques dans la population

	Triglycérides	Cholesterol Total	LDL Cholesterol	HDL Cholesterol	Lipides Totaux
Bas	**2,1**	**14,9**	**67,3**	**6,5**	**38,4**
Nle	**55,2**	**55,3**	**30,2**	**75,6**	**46**
Elevé	**42,6**	**29,8**	**2,5**	**17,9**	**15,6**

Normes biologiques chez la femme :

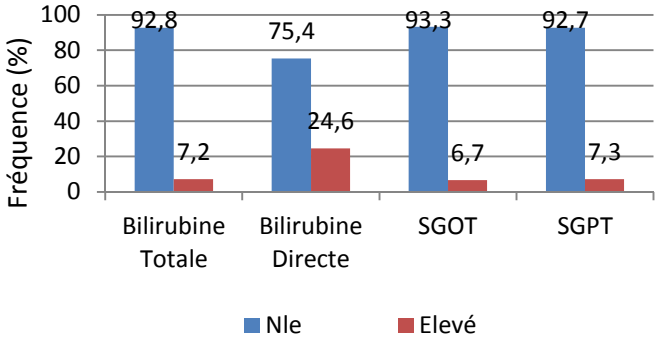
- Cholestérol totale 4,1 - 6,2 mmol / L soit 1,5 - 2,5 g / L
- Cholestérol LDL < 4,10 mmol / L
- Cholestérol HDL > 1 mmol / L
- Les triglycérides 0,4 - 1,6 mmol / L



Graphe 70

Tableau 86: distribution selon les modifications biologiques hépatiques dans la population

	Bilirubine Totale	Bilirubine Directe	SGOT	SGPT
Nle	**92,8**	**75,4**	**93,3**	**92,7**
Elevé	**7,2**	**24,6**	**6,7**	**7,3**



Graphe 71

Normes biologiques chez la femme :

- **ASAT** (Aspartate Amino Transférase) = **TGO** (Aspartate Amino Transférase) : 10 - 30 UI /L
- **ALAT** (Alanine Amino Transférase) = **TGP** (Glutamate Pyruvate Transaminase) : 11 - 40 UI /L
- **Bilirubine directe** (aussi appelée conjuguée) : 0 à 0,3 mg/dl
- **Bilirubine totale** : 0,3 à 1,9 mg/dl

IV-8-14- Perturbation des paramètres biologiques :

IV-8-14-1- Perturbation du bilan hépatique :

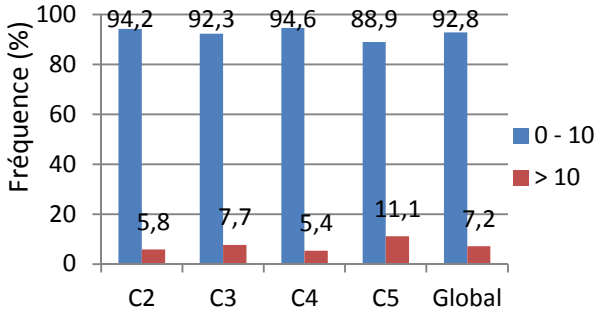
a- Bilirubine :

a-1- Bilirubine totale :

On note dans notre série, une augmentation de la bilirubine totale dans 7,2% des cas, toutes consultations confondues, avec une fréquence par consultation qui a varié entre 5,4% et 11,1% (tableau 87, graphe 72).

Tableau 87: distribution selon la modification de la bilirubine totale dans la population

	C2	C3	C4	C5	Global
0 - 10	94,2	92,3	94,6	88,9	92,8
> 10	5,8	7,7	5,4	11,1	7,2

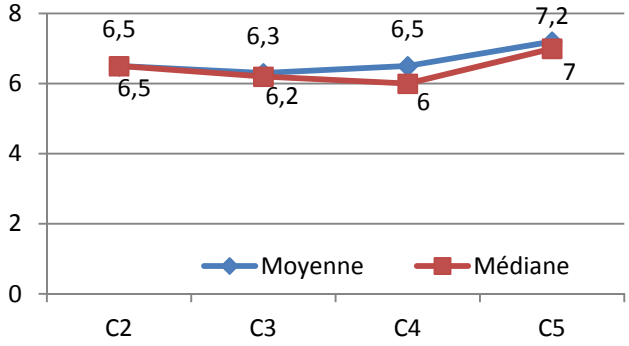


Graphe 72

Evolution du taux de bilirubine totale au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 88, graphe 73).

Tableau 88 : Evolution du taux de bilirubine totale au cours des différentes consultations :

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	6,5	6,3	6,5	7,2
Médiane	6,5	6,2	6	7



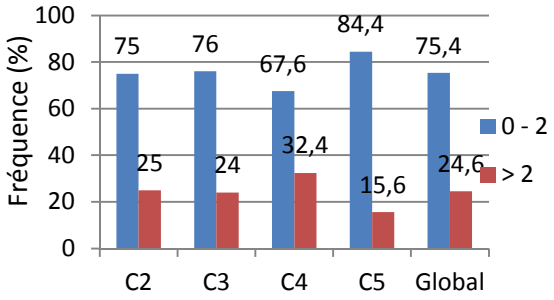
Graphe 73

a-2- Bilirubine directe :

Globalement (toutes consultations confondues) dans notre série, on note une augmentation de la bilirubine directe dans 24,6% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 15,6% et 32,4% (tableau 89, graphe 74).

Tableau 89: distribution selon la modification de la bilirubine directe dans la population

	C2	C3	C4	C5	Global
0 - 2	75	76	67,6	84,4	75,4
> 2	25	24	32,4	15,6	24,6

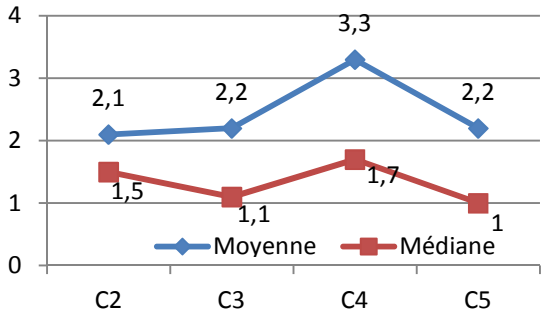


Graphe 74

Evolution du taux de bilirubine directe au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 90, graphe 75).

Tableau 90: Evolution du taux de bilirubine directe au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	2,1	2,2	3,3	2,2
Médiane	1,5	1,1	1,7	1



Graphe 75

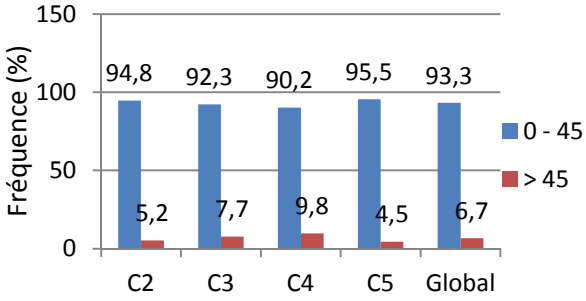
b- Enzymes hépatiques :

b-1- SGOT :

Globalement (toutes consultations confondues) dans notre série, on note une augmentation des SGOT dans 6,7% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 4,5% et 9,8% (tableau 91, graphe 76).

Tableau 91: distribution selon la modification de la SGOT dans la population

	C2	C3	C4	C5	Global
0 - 45	94,8	92,3	90,2	95,5	93,3
> 45	5,2	7,7	9,8	4,5	6,7

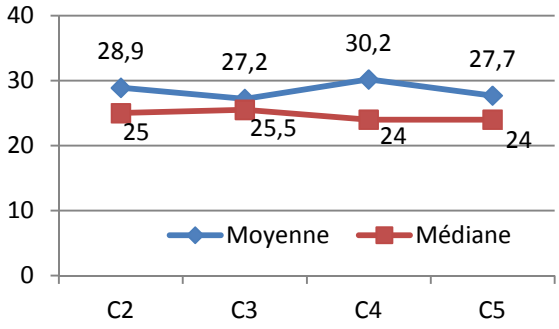


Graphe 76

Evolution du taux de SGOT au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 92, graphe 77).

Tableau 92: Evolution du taux de SGOT au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**28,9**	**27,2**	**30,2**	**27,7**
Médiane	**25**	**25,5**	**24**	**24**



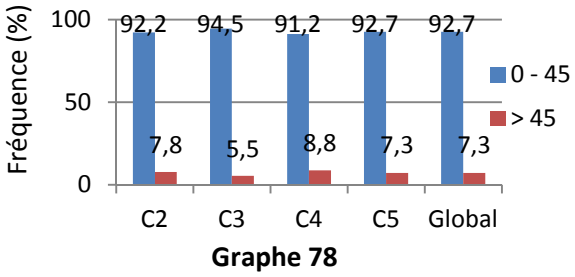
Graphe 77

b-2- SGPT :

Globalement (toutes consultations confondues) dans notre série, on note une augmentation des SGPT dans 7,3% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 5,5% et 8,8% (tableau 93, graphe 78).

Tableau 93: distribution selon la modification de la SGPT dans la population

	C2	C3	C4	C5	Global
0 - 45	**92,2**	**94,5**	**91,2**	**92,7**	**92,7**
> 45	**7,8**	**5,5**	**8,8**	**7,3**	**7,3**

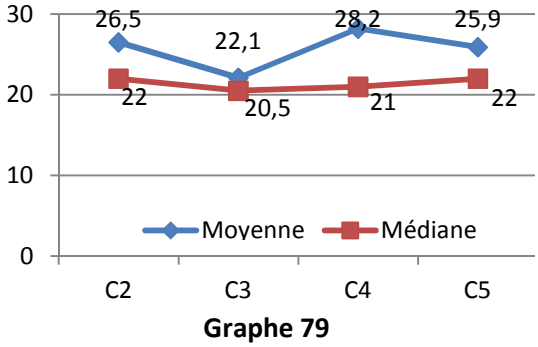


Graphe 78

Evolution du taux de SGPT au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 94, graphe 79).

Tableau 94: Evolution du taux de SGPT au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**26,5**	**22,1**	**28,2**	**25,9**
Médiane	**22**	**20,5**	**21**	**22**

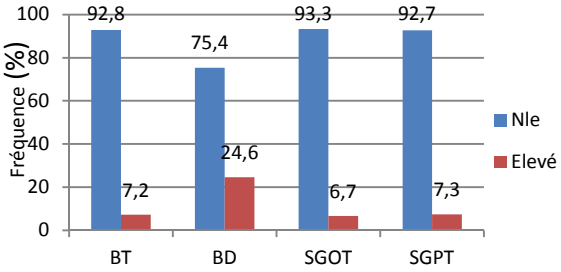


Graphe 79

c- Récapitulatif du bilan hépatique : (tableau 95, graphe 80).

Tableau 95: Récapitulatif du bilan hépatique

	Bilirubine Totale	Bilirubine Directe	SGOT	SGPT
Nle	**92,8**	**75,4**	**93,3**	**92,7**
Elevé	**7,2**	**24,6**	**6,7**	**7,3**



Graphe 80

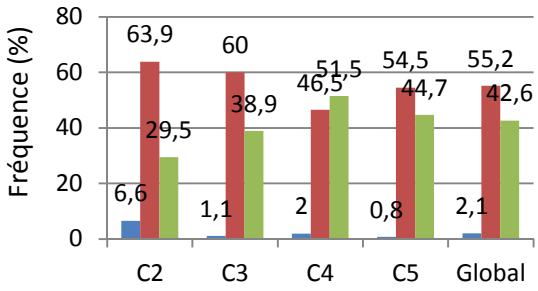
IV-8-14-2- Perturbation du bilan lipidique :

a- Triglycérides :

Globalement, on note une hypertriglyceridémie dans 42,6% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 29,5% et 51,5% (tableau 96, graphe 81).

Tableau 96: distribution selon la modification des triglycérides dans la population

	C2	C3	C4	C5	Global
<0,5	**6,6**	**1,1**	**2**	**0,8**	**2,1**
0,5-1,50	**63,9**	**60**	**46,5**	**54,5**	**55,2**
> 1,50	**29,5**	**38,9**	**51,5**	**44,7**	**42,6**

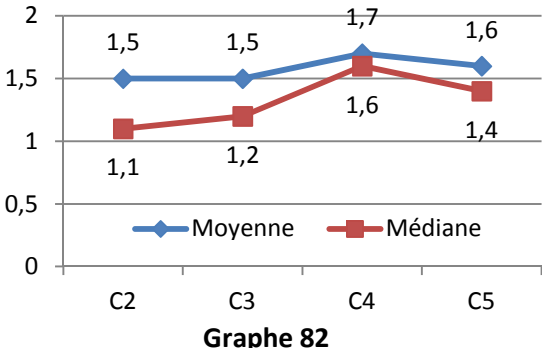


Graphe 81

Evolution du taux des triglycérides au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 97, graphe 82).

Tableau 97: Evolution du taux des triglycérides au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**1,5**	**1,5**	**1,7**	**1,6**
Médiane	**1,1**	**1,2**	**1,6**	**1,4**



Graphe 82

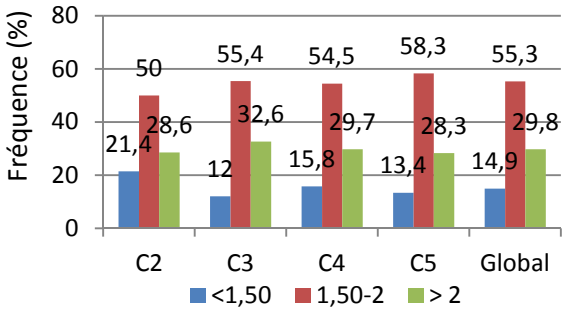
b- Cholestérol total :

Globalement, on note une hypercholestérolémie dans 29,8% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 28,3% et 32,6%.

En revanche, 14,9% des patientes ont présenté un taux bas de cholestérol avec une fréquence par consultation qui a varié entre 12% et 21,4% (tableau 98, graphe 83).

Tableau 98: distribution selon la modification du cholestérol total dans la population

	C2	C3	C4	C5	Global
<1,50	21,4	12	15,8	13,4	14,9
1,50-2	50	55,4	54,5	58,3	55,3
> 2	28,6	32,6	29,7	28,3	29,8

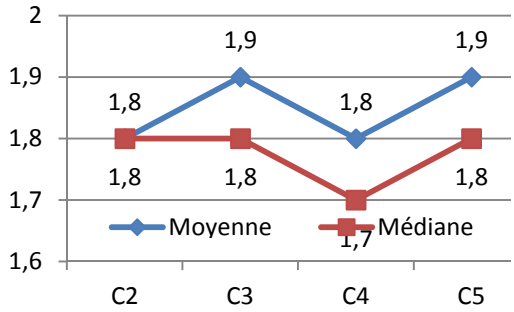


Graphe 83

Evolution du taux du cholestérol total au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 99, graphe 84).

Tableau 99: Evolution du taux du cholestérol total au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	1,8	1,9	1,8	1,9
Médiane	1,8	1,8	1,7	1,8



Graphe 84

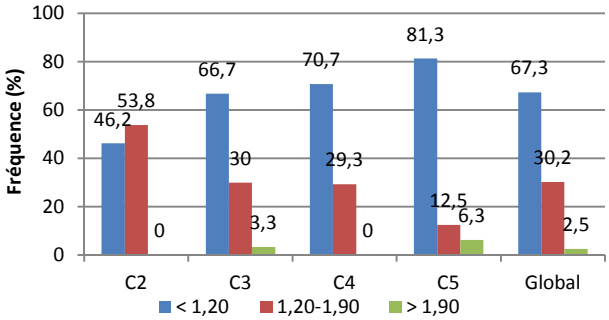
c- LDL Cholestérol :

Globalement, on note une baisse du LDL cholestérol dans 67,3% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 46,2% et 81,3%.

En revanche, seules 2,5% des patientes ont présenté un taux élevé de LDL cholestérol avec une fréquence par consultation qui a varié entre 0% et 6,3% (tableau 100, graphe 85).

Tableau 100: distribution selon la modification du LDL cholestérol dans la population :

	C2	C3	C4	C5	Global
< 1,20	46,2	66,7	70,7	81,3	67,3
1,20-1,90	53,8	30	29,3	12,5	30,2
> 1,90	0	3,3	0	6,3	2,5

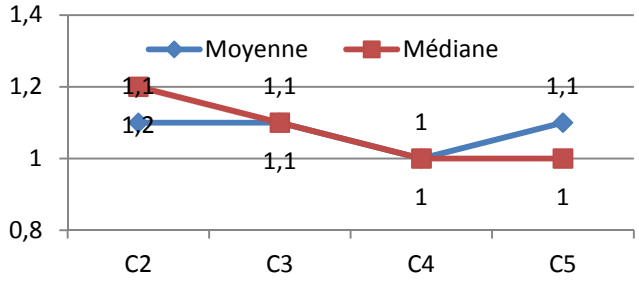


Graphe 85

Evolution du taux du LDL au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 101, graphe 86).

Tableau 101: Evolution du taux du LDL au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**1,1**	**1,1**	**1**	**1,1**
Médiane	**1,2**	**1,1**	**1**	**1**



Graphe 86

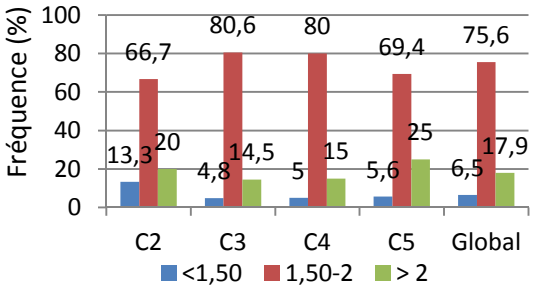
d- HDL :

Globalement, on note une augmentation du HDL cholestérol dans 17,9% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 14,5% et 25%.

En revanche, seules 6,5% des patientes ont présenté un taux bas d'HDL cholestérol avec une fréquence par consultation qui a varié entre 4,8% et 13,3% (tableau 102, graphe 87).

Tableau 102: distribution selon la modification du HDL cholestérol dans la population

	C2	C3	C4	C5	Global
<1,50	**13,3**	**4,8**	**5**	**5,6**	**6,5**
1,50-2	**66,7**	**80,6**	**80**	**69,4**	**75,6**
> 2	**20**	**14,5**	**15**	**25**	**17,9**

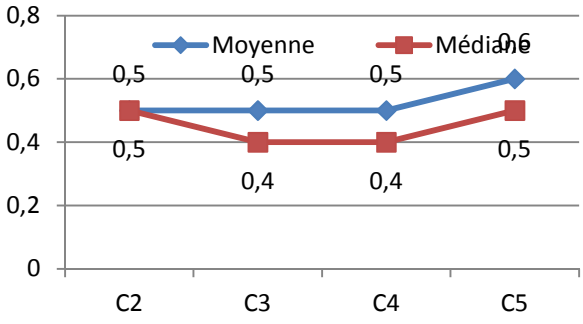


Graphe 87

Evolution du taux du HDL au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 103, graphe 88).

Tableau 103: Evolution du taux du HDL au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**0,5**	**0,5**	**0,5**	**0,6**
Médiane	**0,5**	**0,4**	**0,4**	**0,5**



Graphe 88

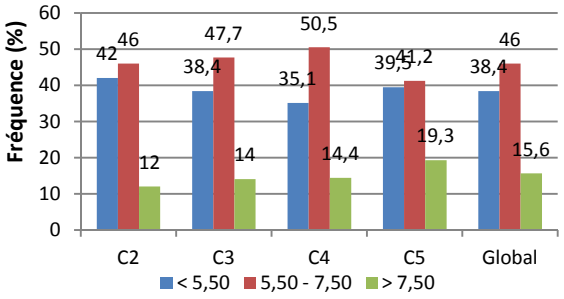
e- Lipides totaux :

Globalement, on note une diminution des lipides totaux dans 38,4% des cas avec une fréquence par consultation qui a varié entre 35,1% et 42%.

En revanche, 15,6% des patientes ont présenté un taux élevé de lipides totaux avec une fréquence par consultation qui a varié entre 12% et 19,3% (tableau 104, graphe 89).

Tableau 104: distribution selon la modification des lipides totaux dans la population :

	C2	C3	C4	C5	Global
< 5,50	42	38,4	35,1	39,5	38,4
5,50 - 7,50	46	47,7	50,5	41,2	46
> 7,50	12	14	14,4	19,3	15,6

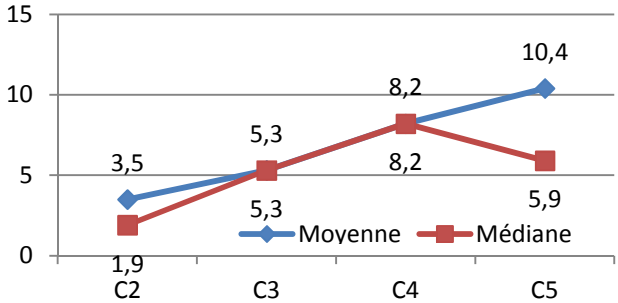


Graphe 89

Evolution du taux des lipides totaux au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 105, graphe 90).

Tableau 105: Evolution du taux des lipides totaux au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	3,5	5,3	8,2	10,4
Médiane	1,9	5,3	8,2	5,9

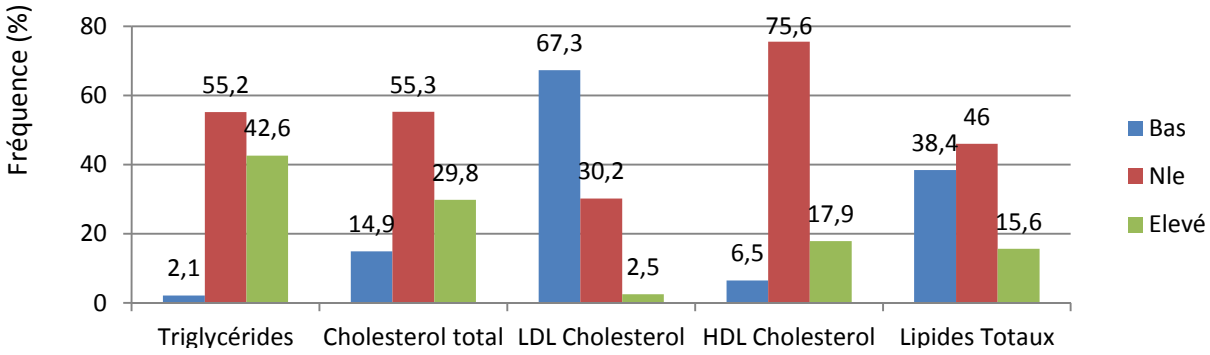


Graphe 90

f- Récapitulatif du bilan lipidique : (tableau 106, graphe 91).

Tableau 106: Récapitulatif du bilan lipidique :

	Triglycérides	Cholestérol Total	LDL Cholestérol	HDL Cholestérol	Lipides Totaux
Bas	2,1	14,9	67,3	6,5	38,4
Nle	55,2	55,3	30,2	75,6	46
Elevé	42,6	29,8	2,5	17,9	15,6



Graphe 91

IV-8-14-3- Perturbation du bilan hormonal chez la femme non réglée :

a- FSH :

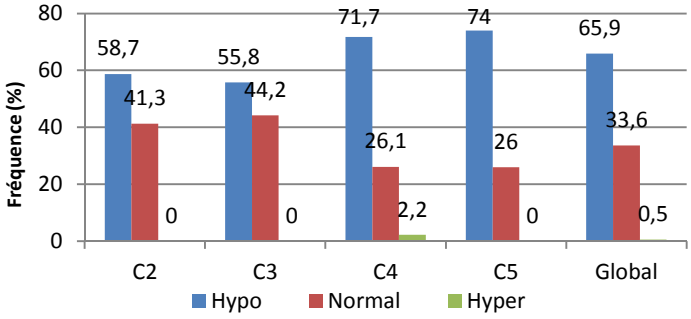
Globalement, plus de la moitié des patientes (65,9%) ont présenté un taux bas de FSH avec une fréquence par consultation qui a varié entre 55,8% et 74%.

Dans 33,6% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 0,5% ont présenté un taux élevé (tableau 107, graphe 92).

Tableau 107: distribution selon la modification de la FSH dans la population :

	C2	C3	C4	C5	Global
Hypo	**58,7**	**55,8**	**71,7**	**74**	**65,9**
Normal	**41,3**	**44,2**	**26,1**	**26**	**33,6**
Hyper	**0**	**0**	**2,2**	**0**	**0,5**

Valeurs de référence :
Phase folliculaire : 2,5 à 12,5 UI/l ou mUI/ml
Phase ovulatoire : 5 à 21 UI/l ou mUI/ml
Phase lutéale : 1,5 à 7 UI/l ou mUI/ml
Ménopause : 20 à 130 UI/l ou mUI/ml

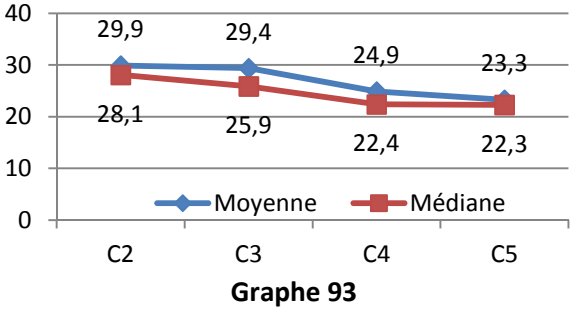


Graphe 92

Evolution du taux de FSH au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 108, graphe 93).

Tableau 108: Evolution du taux de FSH au cours des différentes consultations : est comme

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**29,9**	**29,4**	**24,9**	**23,3**
Médiane	**28,1**	**25,9**	**22,4**	**22,3**



Graphe 93

b- LH :

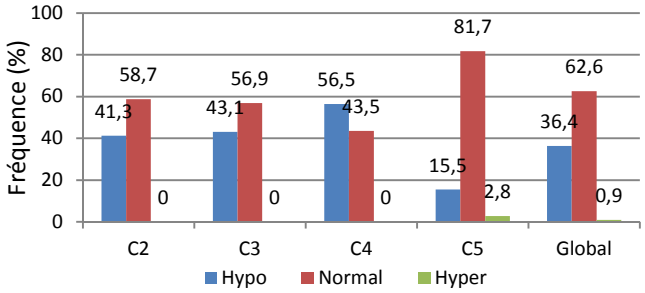
Globalement, 36,4% des patientes ont présenté un taux bas de LH avec une fréquence par consultation qui a varié entre 15,5% et 56,5%.

Dans 62,6% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 0,9% ont présenté un taux élevé suit (tableau 109, graphe 94).

Tableau 109: distribution selon la modification de la LH dans la population :

	C2	C3	C4	C5	Global
Hypo	**41,3**	**43,1**	**56,5**	**15,5**	**36,4**
Normal	**58,7**	**56,9**	**43,5**	**81,7**	**62,6**
Hyper	**0**	**0**	**0**	**2,8**	**0,9**

Valeurs de référence :
Phase folliculaire : 2,5 à 12,5 UI/l ou mUI/ml
Phase ovulatoire : 15 à 95 UI/l ou mUI/ml
Phase lutéale : 1à 11 UI/l ou mUI/ml
Ménopause : 1,5 à 8,5 UI/l ou mUI/ml

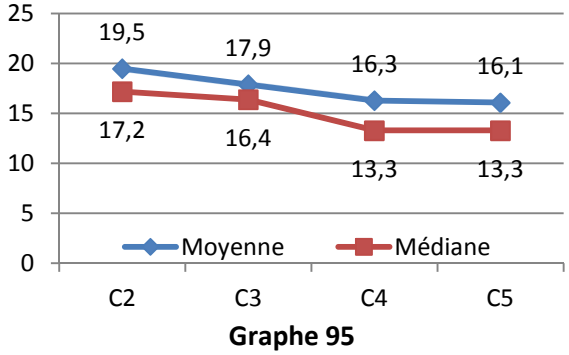


Graphe 94

Evolution du taux de LH au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 110, graphe 95).

Tableau 110: Evolution du taux de LH au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**19,5**	**17,9**	**16,3**	**16,1**
Médiane	**17,2**	**16,4**	**13,3**	**13,3**



Graphe 95

c- E2 :

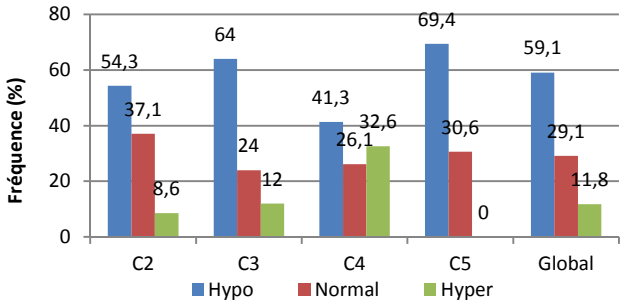
Globalement, plus de la moitié des patientes (59,1%) ont présenté une hypoœstrogènie avec une fréquence par consultation qui a varié entre 41,3% et 69,4%.

Dans 29,1% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 11,8% ont présenté une hyperœstrogènie (tableau 111, graphe 96).

Tableau 111: distribution selon la modification de l'E2 dans la population :

	C2	C3	C4	C5	Global
Hypo	**54,3**	**64**	**41,3**	**69,4**	**59,1**
Normal	**37,1**	**24**	**26,1**	**30,6**	**29,1**
Hyper	**8,6**	**12**	**32,6**	**0**	**11,8**

Valeurs de référence :
Phase folliculaire : 20à 160 pg/ml
Phase ovulatoire : 90à 500 pg/ml
Phase lutéale : 50à 210 pg/ml
Ménopause : 0à 50 pg/ml

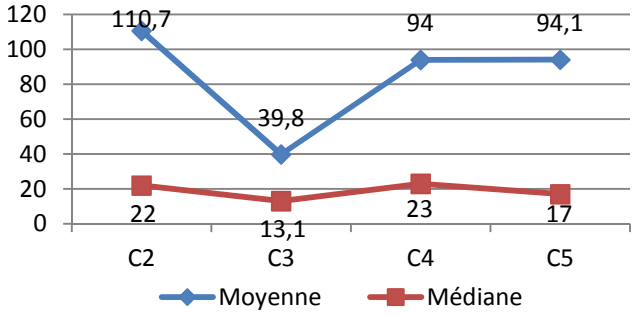


Graphe 96

Evolution du taux de l'E2 au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 112, graphe 97).

Tableau 112: Evolution du taux de l'E2 au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**110,7**	**39,8**	**94**	**94,1**
Médiane	**22**	**13,1**	**23**	**17**



Graphe 97

d- Pg :

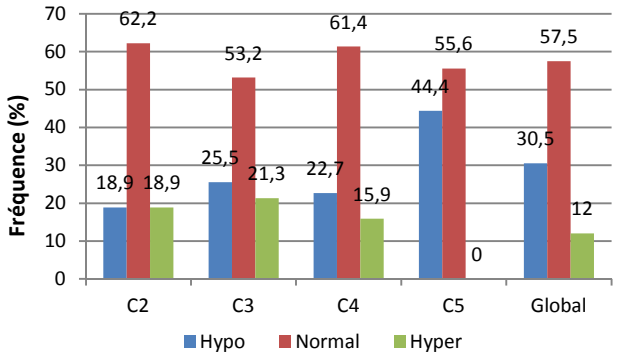
Globalement, 30,5% des patientes ont présenté un taux bas de progestérone avec une fréquence par consultation qui a varié entre 18,9% et 44,4%.

Dans 57,5% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 12% ont présenté un taux élevé (tableau 113, graphe 98).

Tableau 113 : distribution selon la modification de la Pg dans la population :

	C2	C3	C4	C5	Global
Hypo	**18,9**	**25,5**	**22,7**	**44,4**	**30,5**
Normal	**62,2**	**53,2**	**61,4**	**55,6**	**57,5**
Hyper	**18,9**	**21,3**	**15,9**	**0**	**12**

Valeurs de référence :
Phase folliculaire : 0,2à 1,5 pg/ml
Phase ovulatoire : 0,8à 3 pg/ml
Phase lutéale : 2à 30 pg/ml

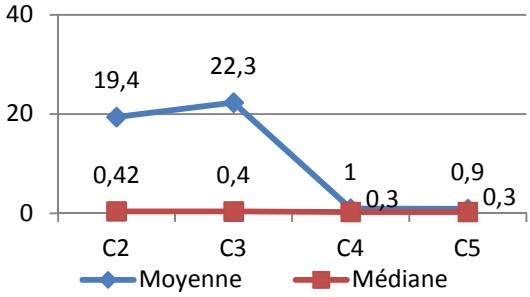


Graphe 98

Evolution du taux de la Pg au cours des différentes consultations : est comme suit (tableau 114, graphe 99).

Tableau 114: Evolution du taux de la Pg au cours des différentes consultations

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**19,4**	**22,3**	**1**	**0,9**
Médiane	**0,42**	**0,4**	**0,3**	**0,3**

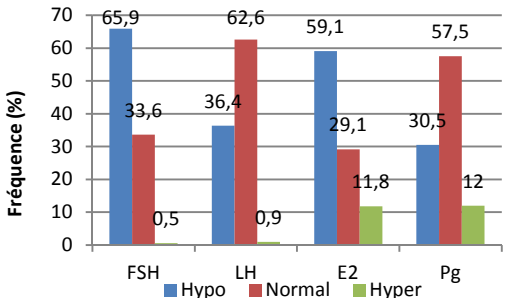


Graphe 99

f- Récapitulatif du bilan hormonal : (tableau 115, graphe 100).

Tableau 115: Récapitulatif du bilan hormonal :

	FSH (%)	LH (%)	E2 (%)	Pg (%)
Hypo	**65,9**	**36,4**	**59,1**	**30,5**
Normal	**33,6**	**62,6**	**29,1**	**57,5**
Hyper	**0,5**	**0,9**	**11,8**	**12**



Graphe 100

IV-8-14-4- Perturbation du bilan hormonal chez la femme réglée :

a- FSH :

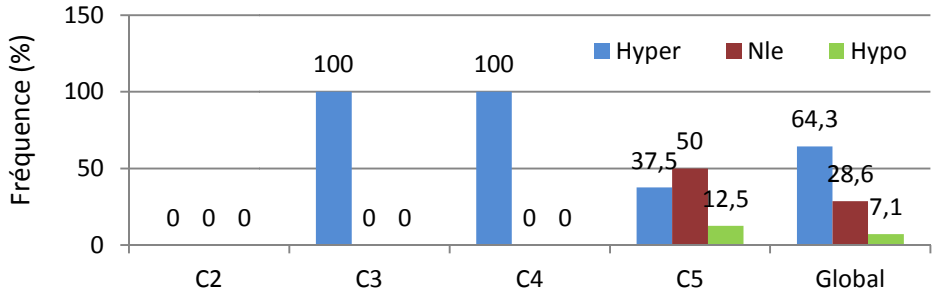
1ère Phase :

Globalement, plus de la moitié des patientes (64,3%) ont présenté un taux élevé de FSH avec une fréquence par consultation qui a varié entre 37,5% et 100%.

Dans 28,6% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 7,1% ont présenté un taux bas (tableau 116, graphe 101).

Tableau 116: distribution selon la perturbation de la FSH en 1ère phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	**0**	**0**	**1**	**100**	**5**	**100**	**3**	**37,5**	**9**	**64,3**
Nle	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4**	**50**	**4**	**28,6**
Hypo	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**12,5**	**1**	**7,1**
Total	**0**	**0**	**1**	**100**	**5**	**100**	**8**	**100**	**14**	**100**



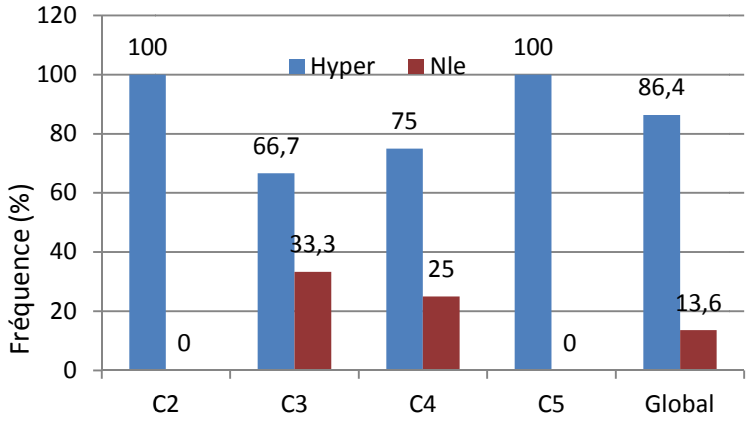
Graphe 101

2ème Phase :

Globalement, 86,4% des patientes ont présenté un taux élevé de FSH avec une fréquence par consultation qui a varié entre 66,7% et 100%, tandis qu'un taux normal a été observé dans 13,6% des cas (tableau 117, graphe 102).

Tableau 117: distribution selon la perturbation de la FSH en 2ème phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	2	100	4	66,7	3	75	10	100	19	86,4
Nle	0	0	2	33,3	1	25	0	0	3	13,6
Hypo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	100	6	100	4	100	10	100	22	100

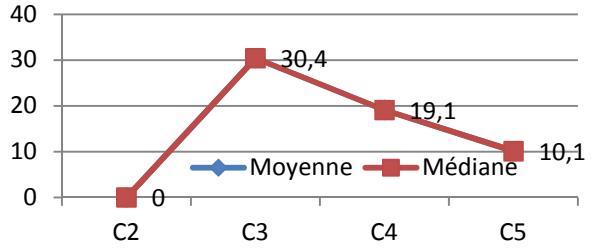


Graphe 102

Evolution du taux de FSH totale au cours des différentes consultations 1ère Phase : est comme suit (tableau 118, graphe 103).

Tableau 118: Evolution du taux de FSH totale au cours des différentes consultations 1ère Phase

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	/	**30,4**	**19,1**	**10,1**
Médiane	/	**30,4**	**19,1**	**10,1**

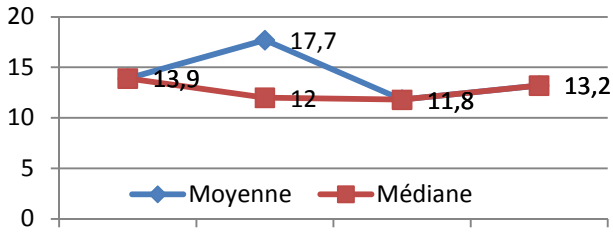


Graphe 103

Evolution du taux de FSH totale au cours des différentes consultations 2ème Phase : est comme suit (tableau 119, graphe 104).

Tableau 119: Evolution du taux de FSH totale au cours des différentes consultations 2ème Phase

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**13,9**	**17,7**	**11,8**	**13,2**
Médiane	**13,9**	**12**	**11,8**	**13,2**



Graphe 104

b- LH :

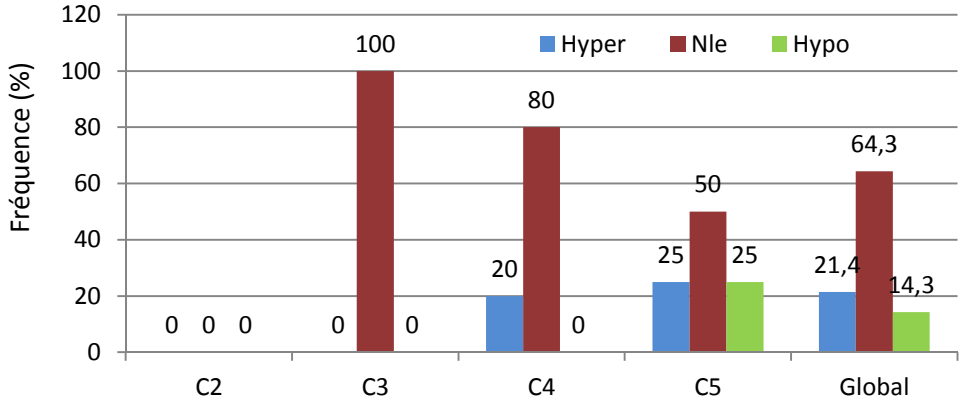
1ère phase :

Globalement, 21,4% des patientes ont présenté un taux élevé de LH avec une fréquence par consultation qui a varié entre 0% et 25%.

Dans 64,3% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 14,3% ont présenté un taux bas (tableau 120, graphe 105).

Tableau 120: distribution selon la perturbation de la LH en 1ère phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**20**	**2**	**25**	**3**	**21,4**
Nle	**0**	**0**	**1**	**100**	**4**	**80**	**4**	**50**	**9**	**64,3**
Hypo	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**25**	**2**	**14,3**
Total	**0**	**0**	**1**	**100**	**5**	**100**	**8**	**100**	**14**	**100**



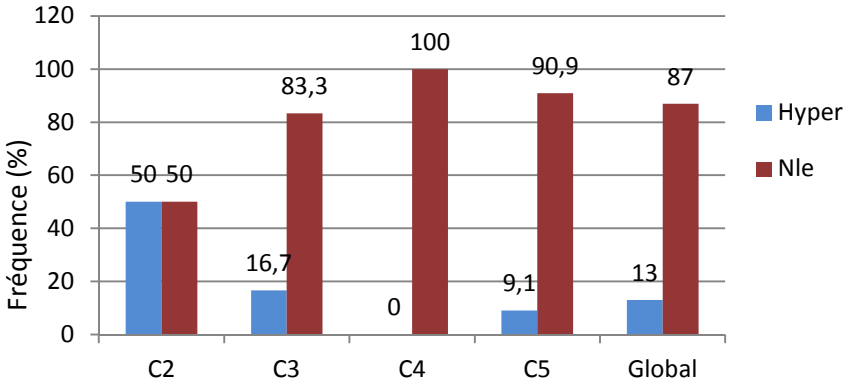
Graphe 105

2ème Phase :

Globalement, 13% des patientes ont présenté un taux élevé de LH avec une fréquence par consultation qui a varié entre 0% et 50%, tandis que dans 87% des cas, un taux normal a été observé (tableau 121, graphe 106).

Tableau 121: distribution selon la perturbation de la LH en 2ème phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	1	50	1	16,7	0	0	1	9,1	3	13
Nle	1	50	5	83,3	4	100	10	90,9	20	87
Hypo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	100	6	100	4	100	11	100	23	100

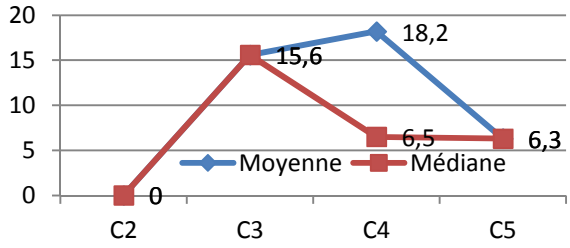


Graphe 106

Evolution du taux de LH totale au cours des différentes consultations 1ère Phase : est comme suit (tableau 122, graphe 107).

Tableau 122: Evolution du taux de LH totale au cours des différentes consultations 1ère Phase

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	/	**15,6**	**18,2**	**6,3**
Médiane	/	**15,6**	**6,5**	**6,3**

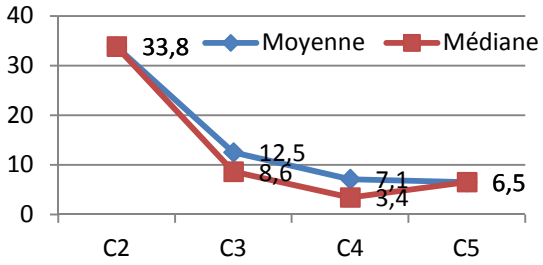


Graphe 107

Evolution du taux de LH totale au cours des différentes consultations 2ème Phase : est comme suit (tableau 123, graphe 108).

Tableau 123: Evolution du taux de LH totale au cours des différentes consultations 2ème Phase

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**33,8**	**12,5**	**7,1**	**6,5**
Médiane	**33,8**	**8,6**	**3,4**	**6,5**



Graphe 108

c-E2 :

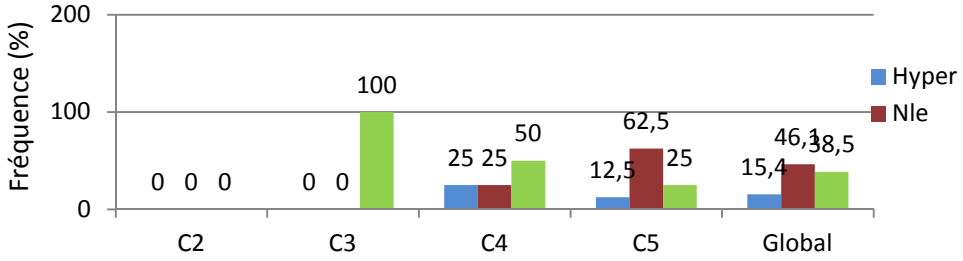
1ère Phase :

Globalement, 38,5% des patientes ont présenté une hypoœstrogènie avec une fréquence par consultation qui a varié entre 25% et 100%.

Dans 46,1% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 15,4% ont présenté une hyperœstrogènie (tableau 124, graphe 109).

Tableau 124: distribution selon la perturbation de l'E2 en 1ère phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**25**	**1**	**12,5**	**2**	**15,4**
Nle	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**25**	**5**	**62,5**	**6**	**46,1**
Hypo	**0**	**0**	**1**	**100**	**2**	**50**	**2**	**25**	**5**	**38,5**
Total	**0**	**0**	**1**	**100**	**4**	**100**	**8**	**100**	**13**	**100**



Graphe 109

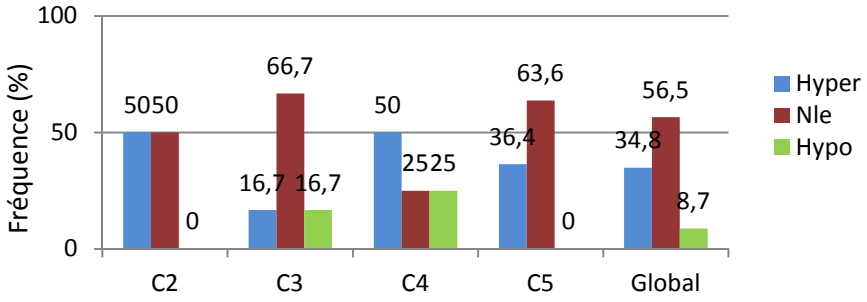
2ème phase :

Globalement, 34,8% des patientes ont présenté une hyperœstrogènie avec une fréquence par consultation qui a varié entre 16,7% et 50%.

Dans 56,5% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 8,7% ont présenté une hypoœstrogènie (tableau 125, graphe 110).

Tableau 125: distribution selon la perturbation de l'E2 en 2ème phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	1	50	1	16,7	2	50	4	36,4	8	34,8
Nle	1	50	4	66,7	1	25	7	63,6	13	56,5
Hypo	0	0	1	16,7	1	25	0	0	2	8,7
Total	2	100	6	100	4	100	11	100	23	100

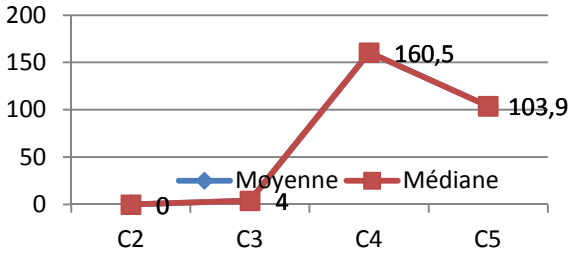


Graphe 110

Evolution du taux d'E2 totale au cours des différentes consultations 1èrePhase : est comme suit (tableau 126, graphe 111).

Tableau 126: Evolution du taux d'E2 totale au cours des différentes consultations 1èrePhase

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	/	4	160,5	103,9
Médiane	/	4	160,5	103,9

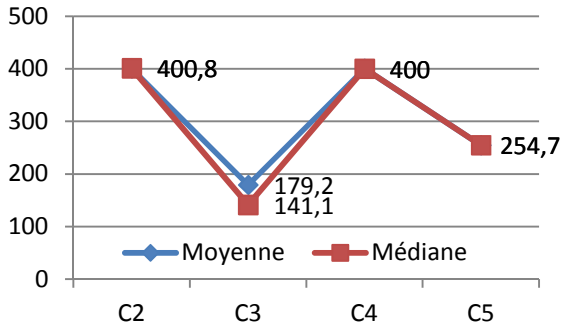


Graphe 111

Evolution du taux d'E2 totale au cours des différentes consultations 2ème Phase : est comme suit (tableau 127, graphe 112).

Tableau 127: Evolution du taux d'E2 totale au cours des différentes consultations 2ème Phase

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**400,8**	**179,2**	**400**	**254,7**
Médiane	**400,8**	**141,1**	**400**	**254,7**



Graphe 112

d- Pg :

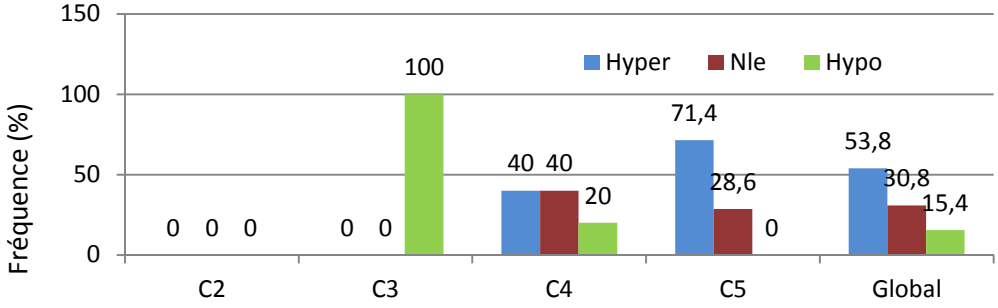
1ère phase :

Globalement, 53,8% des patientes ont présenté un taux élevé de progestérone avec une fréquence par consultation qui a varié entre 0% et 71,4%.

Dans 30,8% des cas, un taux normal a été observé, tandis que 15,4% ont présenté un taux bas (tableau 128, graphe 113).

Tableau 128: distribution selon la perturbation de Pg en 1ère phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**40**	**5**	**71,4**	**7**	**53,8**
Nle	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**40**	**2**	**28,6**	**4**	**30,8**
Hypo	**0**	**0**	**1**	**100**	**1**	**20**	**0**	**0**	**2**	**15,4**
Total	**0**	**0**	**1**	**100**	**5**	**100**	**7**	**100**	**13**	**100**



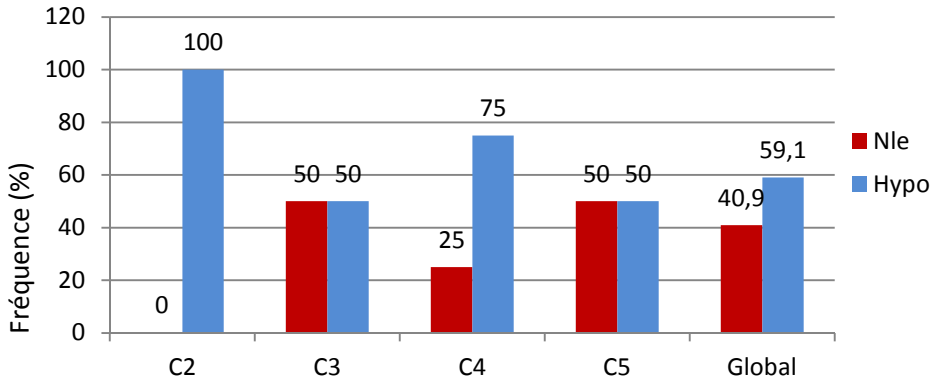
Graphe 113

2ème phase :

Globalement, plus de la moitié des patientes (59,1%) ont présenté un taux bas de progestérone avec une fréquence par consultation qui a varié entre 50% et 100%, tandis que dans 40,9% des cas, un taux normal a été observé (tableau 129, graphe 114).

Tableau 129 : distribution selon la perturbation de la Pg en 2ème phase chez la femme réglée:

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hyper	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nle	0	0	3	50	1	25	5	50	9	40,9
Hypo	2	100	3	50	3	75	5	50	13	59,1
Total	2	100	6	100	4	100	10	100	22	100

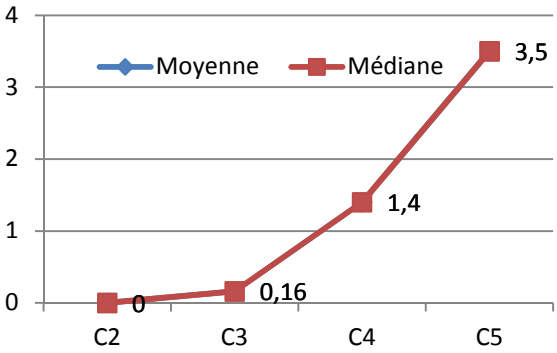


Graphe 114

Evolution du taux de Pg totale au cours des différentes consultations 1ère Phase : est comme suit (tableau 130, graphe 115).

Tableau 130: Evolution du taux de Pg totale au cours des différentes consultations 1ère Phase :

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	/	0,16	1,4	3,5
Médiane	/	0,16	1,4	3,5

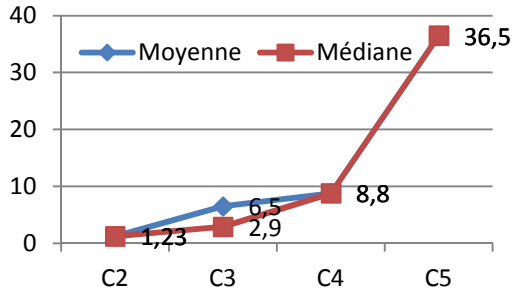


Graphe 115

Evolution du taux de Pg totale au cours des différentes consultations 2ème Phase : est comme suit (tableau 131, graphe 116).

Tableau 131: Evolution du taux de Pg totale au cours des différentes consultations 2ème Phase :

	C2	C3	C4	C5
Moyenne	**1,23**	**6,5**	**8,8**	**36,5**
Médiane	**1,23**	**2,9**	**8,8**	**36,5**

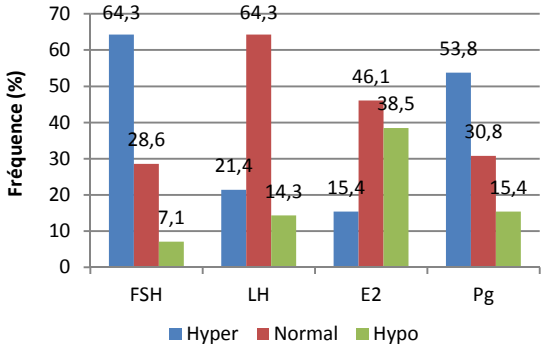


Graphe 116

e- Récapitulatif du bilan hormonal: 1ère Phase (tableau 132, graphe 117), 2ème Phase (tableau 133, graphe 118).

Tableau 132 : Récapitulatif du bilan hormonal 1ère Phase :

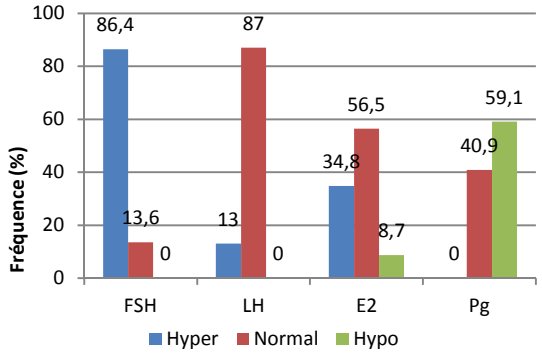
	FSH	LH	E2	Pg
Hyper	**64,3**	**21,4**	**15,4**	**53,8**
Normal	**28,6**	**64,3**	**46,1**	**30,8**
Hypo	**7,1**	**14,3**	**38,5**	**15,4**



Graphe 117

Tableau 133: Récapitulatif du bilan hormonal 2ème Phase :

	FSH	LH	E2	Pg
Hyper	**86,4**	**13**	**34,8**	**0**
Normal	**13,6**	**87**	**56,5**	**40,9**
Hypo	**0**	**0**	**8,7**	**59,1**



Graphe 118

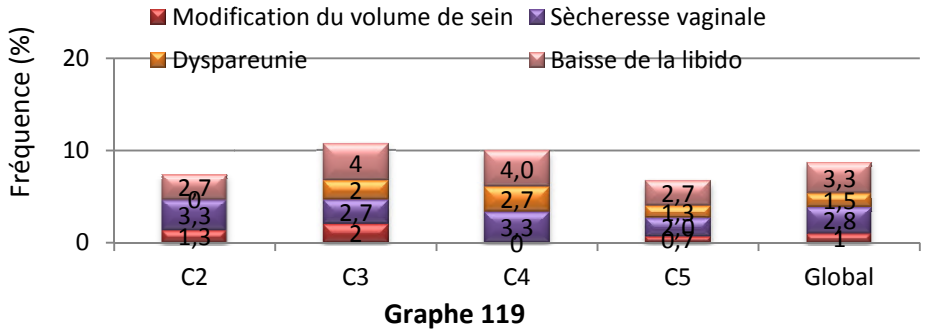
IV-9- Effets secondaires du Zoladex :

IV-9-1- Gynécologiques :

Les effets secondaires gynécologiques les plus fréquemment retrouvés sont la baisse de la libido (3,3%), et la sécheresse vaginale (2,8%) (tableau 134, graphe 119).

Tableau 134: Effets secondaires gynécologiques du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Modification du volume de sein (diminution)	2	1,3	3	2	0	0	1	0,7	6	1
Sècheresse vaginale	5	3,3	4	2,7	5	3,3	3	2	17	2,8
Dyspareunie	0	0	3	2	4	2,7	2	1,3	9	1,5
Baisse de la libido	4	2,7	6	4	6	4	4	2,7	20	3,3



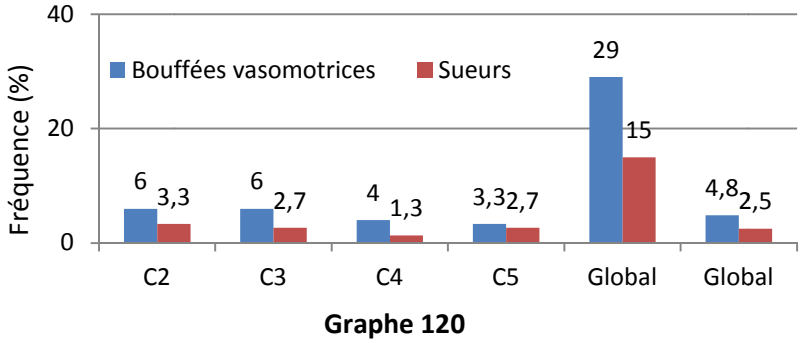
Graphe 119

IV-9-2- Signes climatériques :

4,8% des patientes ont rapporté la notion de bouffées vasomotrices, et 2,5% la de sueurs (tableau 135, graphe 120).

Tableau 135: Signes climatériques du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bouffées vasomotrices	9	6	9	6	6	4	5	3,3	29	4,8
Sueurs	5	3,3	4	2,7	2	1,3	4	2,7	15	2,5



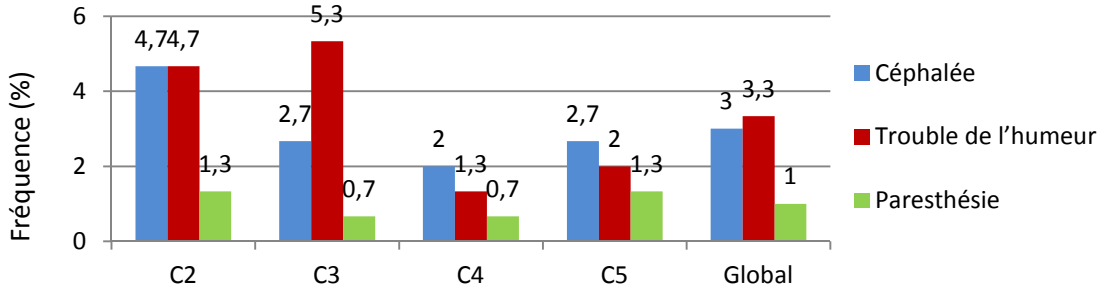
Graphe 120

IV-9-3- Signes neurologiques :

3,3% des patientes de notre série ont présenté des troubles de l'humeur, 3% des céphalées, et 1% des paresthésies (tableau 136, graphe 121).

Tableau 136: Signes neurologiques du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Céphalée	7	4,7	4	2,7	3	2	4	2,7	18	3
Trouble de l'humeur	7	4,7	8	5,3	2	1,3	3	2	20	3,3
Paresthésie	2	1,3	1	0,7	1	0,7	2	1,3	6	1



Graphe 121

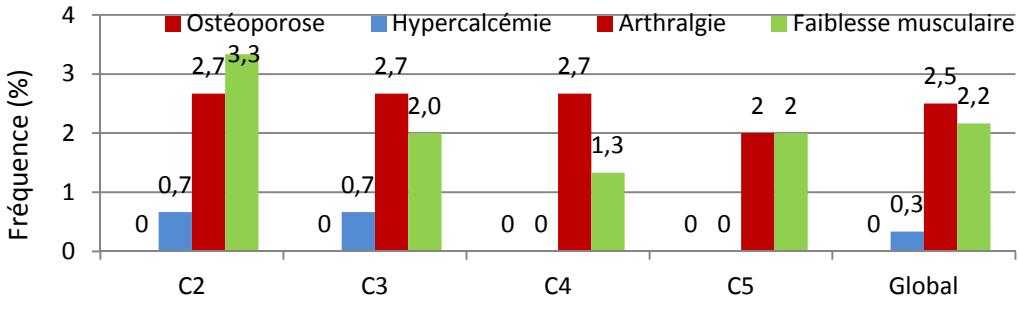
IV-9-4- Signes ostéo-articulaires :

Des arthralgies ont été rapportées dans 2,5% des cas, ainsi qu'une faiblesse musculaire dans 2,2% des cas (tableau 137, graphe 122).

Tableau 137: Signes neurologiques du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Ostéoporose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypercalcémie	1	0,7	1	0,7	0	0	0	0	2	0,3
Arthralgie	4	2,7	4	2,7	4	2,7	3	2	15	2,5
Faiblesse musculaire	5	3,3	3	2,0	2	1,3	3	2	13	2,2

Valeur normale chez la femme : calcémie = 2.2 - 2.6 mmol /l ou 90 - 105 mg /l



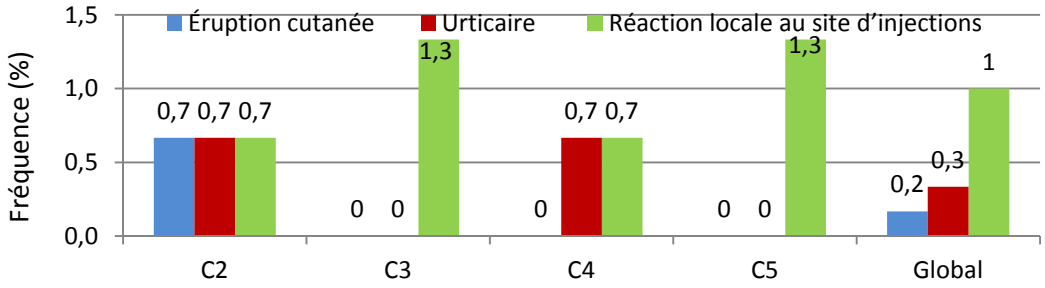
Graphe 122

IV-9-5- Signes cutanés :

On a noté une réaction locale au niveau du site d'injection de l'ordre de 1% (tableau 138, graphe 123).

Tableau 138: Signes cutanés du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Éruption cutanée	1	0,7	0	0	0	0	0	0	1	0,2
Urticaire	1	0,7	0	0	1	0,7	0	0	2	0,3
Réaction locale au site d'injections	1	0,7	2	1,3	1	0,7	2	1,3	6	1



Graphe 123

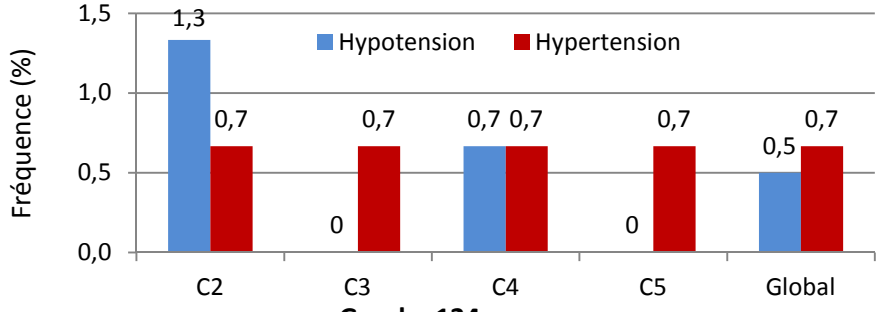
IV-9-6- Variations tensionnelles :

On a noté une hypertension dans 0,7% des cas, et une hypotension dans 0,5% des cas (tableau 139, graphe 124).

Tableau 139: Signes cutanés du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Hypotension	2	1,3	0	0	1	0,7	0	0	3	0,5
Hypertension	1	0,7	1	0,7	1	0,7	1	0,7	4	0,7

Valeur de la tension normale chez un adulte : 100/60mmHg-140/90mmHg



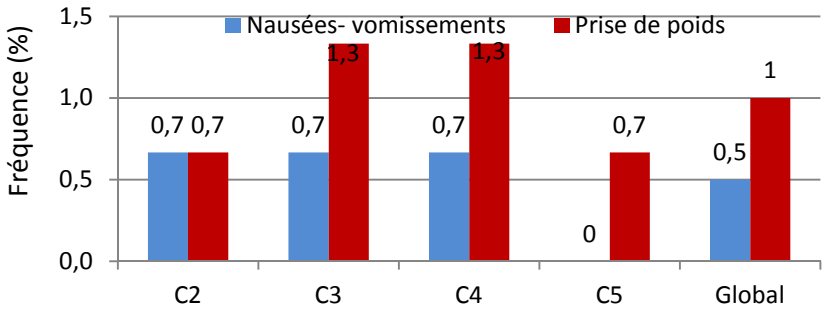
Graphe 124

IV-9-7- Signes digestifs :

Les patientes de notre série ont rapporté l'existence d'une prise de poids dans 1% des cas et de nausées et de vomissements dans 0,5% des cas (tableau 140, graphe 125).

Tableau 140: Signes digestifs du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Nausées vomissements	1	0,7	1	0,7	1	0,7	0	0	3	0,5
Prise de poids	1	0,7	2	1,3	2	1,3	1	0,7	6	1



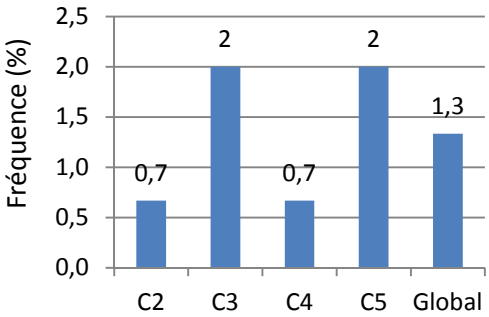
Graphe 125

IV-9-8- Troubles visuels :

On a noté que 1,3% des patientes de notre série ont présenté des troubles visuels à type de flou visuel (tableau 141, graphe 126).

Tableau 141: Troubles visuels du Zoladex :

	C2		C3		C4		C5		Global	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Troubles visuels	1	0,7	3	2	1	0,7	3	2	8	1,3



Graphe 126

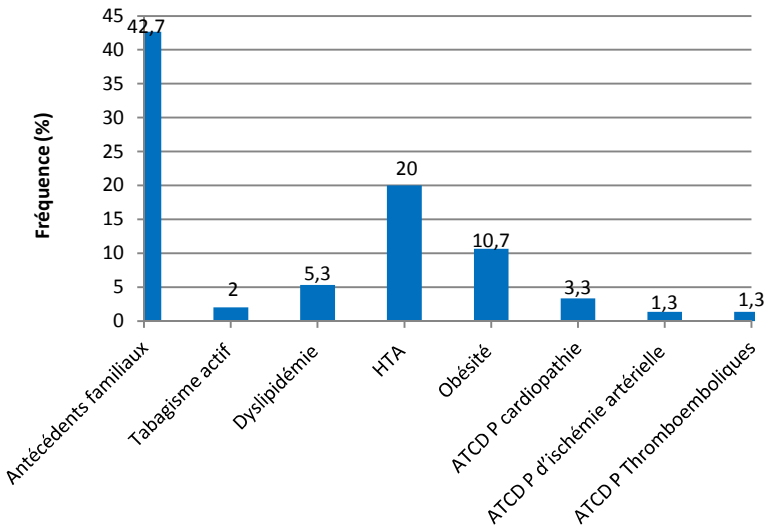
IV-10-Présence de facteurs de risque (en pré-thérapeutique) :

42,7% des patientes avaient des antécédents familiaux cardio-vasculaires.

Dans les antécédents personnels, on noté que 20% des patientes souffraient d'une HTA et que 10,7% d'une obésité (tableau 142, graphe 127).

Tableau 142: Présence de facteurs de risque (en pré-thérapeutique) :

Facteur de risque	Nbre	%
Antécédents familiaux	64	42,7
Tabagisme actif	3	2
Dyslipidémie	8	5,3
HTA	30	20
Obésité	16	10,7
Antécédents personnels cardiopathie	5	3,3
Antécédents personnels d'ischémie artérielle	2	1,3
Antécédents personnels Thromboemboliques	2	1,3



Graphe 127

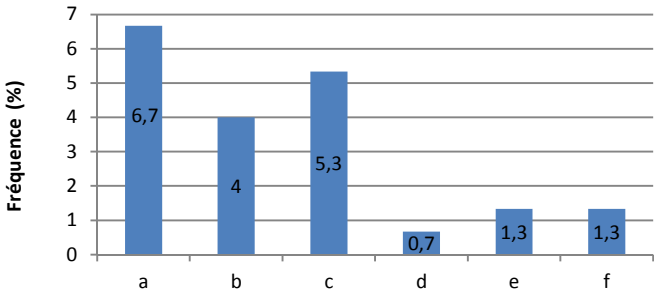
IV-10-1- Facteur de risque osseux :

6,7% des patientes présentaient des antécédents familiaux d'ostéoporose et de fracture du col du fémur.

Dans les antécédents personnels, on a noté que 5,3% des patientes avaient déjà eu une fracture à l'âge adulte et que 4% avaient déjà pris une corticothérapie (tableau 143, graphe 128).

Tableau 143: Présence de facteurs de risque (en pré-thérapeutique) :

Facteur de risque	Nbre	%
Antécédents familiaux d'ostéoporose et de fracture du col fémur (a)	10	6,7
Corticothérapie (b)	6	4
Antécédents fracture à l'âge adulte (c)	8	5,3
Maigreur (d)	1	0,7
Antécédents personnel ostéoporose (e)	2	1,3
Tabagisme actif (f)	2	1,3



Graphe 128

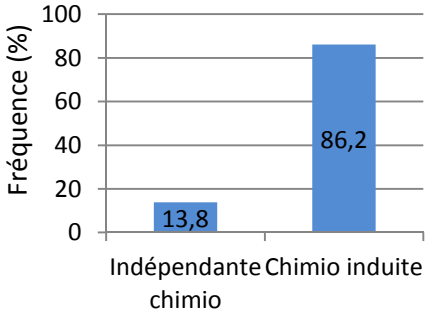
IV-11- AMÉNORRHÉE POST CHIMIO :

IV-11-1- Type d'aménorrhée :

86,2% des aménorrhées chez les patientes de notre série ont succédé à la chimiothérapie (tableau 144, graphe 129).

Tableau 144: Type d'aménorrhée post chimio :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Indépendante chimio	**20**	**13,3**	**13,8**
Chimio induite	**125**	**83,3**	**86,2**
Total	**145**	**96,7**	**100**
Absence	**5**	**3,3**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 129

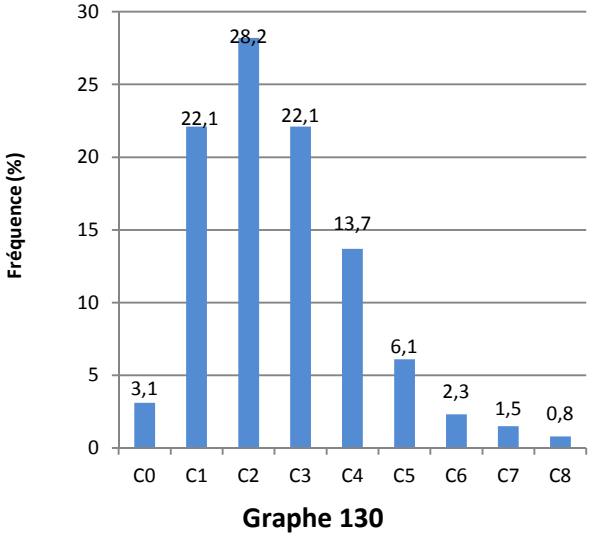
IV-11-2- Délai d'installation de l'aménorrhée chimio induite (en C: cure chimiothérapie)

La majorité des aménorrhées post-chimiothérapie sont survenues au décours des trois premières cures ; 22,1% à la 1ère cure, 28,2% à la 2ème cure, et 22,1% à la 3ème cure.

Le délai moyen d'installation de l'aménorrhée était de 2,60± 1,5 mois ; la médiane était de 2,0 mois avec des extrêmes allant de 0 à 8 mois. La classe modale correspond à un délai d'installation de 2mois, (soit) une fréquence de 29% (tableau 145, graphe 130).

Tableau 145: Délai d'installation de l'aménorrhée chimio induite (en C: cure chimiothérapie) :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
C0	**4**	**2,7**	**3,1**
C1	**29**	**19,3**	**22,1**
C2	**37**	**24,7**	**28,2**
C3	**29**	**19,3**	**22,1**
C4	**18**	**12**	**13,7**
C5	**8**	**5,3**	**6,1**
C6	**3**	**2**	**2,3**
C7	**2**	**1,3**	**1,5**
C8	**1**	**0,7**	**0,8**
Total	**131**	**87,3**	**100**
Données manquantes	**19**	**12,7**	
Total	**150**	**100**	



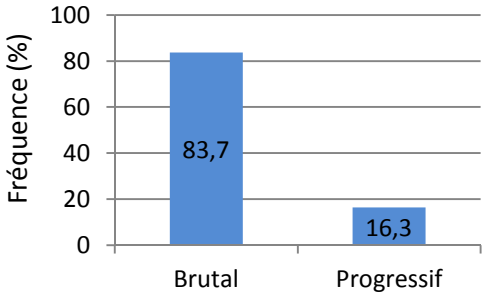
Graphe 130

IV-11-3- Mode d'installation :

L'aménorrhée s'est installée de façon brutale dans 83,7% des cas (tableau 146, graphe 131).

Tableau 146: Mode d'installation de l'aménorrhée post chimio :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Brutal	**108**	**72**	**83,7**
Progressif	**21**	**14**	**16,3**
Total	**129**	**86**	**100**
Données manquantes	**21**	**14**	
Total	**150**	**100**	



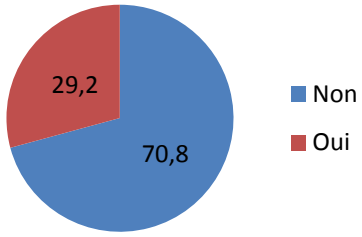
Graphe 131

IV-11-4- Reprise des règles après AMPCH (aménorrhée post chimio) :

Seules 29,2% des patientes ont recouvré leurs règles après aménorrhée post-chimiothérapie (tableau 147, graphe 132).

Tableau 147: Reprise des règles après l'aménorrhée post chimio :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Non	**102**	**68**	**70,8**
Oui	**42**	**28**	**29,2**
Total	**144**	**96**	**100**
Données manquantes	**6**	**4**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 132

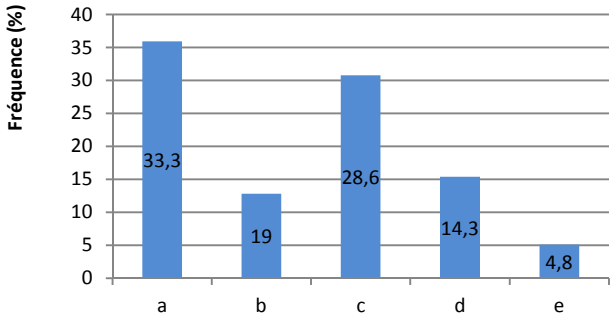
IV-11-5- Profil du cycle après AMPCH :

Seules 33,3% des patientes ont retrouvé un cycle régulier similaire à leur cycle antérieur.

Après rétablissement d'un cycle consécutif à l'aménorrhée post-chimiothérapie, 4,8% des patientes ont représenté une aménorrhée secondaire (tableau 148, graphe 133).

Tableau 148: Profil du cycle après l'aménorrhée post chimio :

	Effectifs	Pourcentage
Régulier (a)	**14**	**33,3**
Irrégulier (b)	**8**	**19**
Spanioménorrhée (c)	**12**	**28,6**
Oligospanioménorrhée (d)	**6**	**14,3**
Aménorrhée secondaire à l'AMPCH (e)	**2**	**4,8**
Total	**42**	**100**



Graphe 133

IV-11-6- Durée des règles :

La durée moyenne des règles était de 5,2 ± 1,4 jours; la durée médiane était de 5jours avec des extrêmes allant de 3 à 10jours. La classe modale correspond à 5jours, (soit) une fréquence de 46,4%.

IV-11-7- Délai entre aménorrhée AMPCH et reprise des règles (en mois) :

Le délai moyen entre aménorrhée AMPCH et reprise des règles est de 10,35 ± 7,0 mois ; la durée médiane est de 8,50mois avec des extrêmes allant de 2 à 24mois. La classe modale correspond à 5mois, (soit) une fréquence de 11,8%.

IV-11-8- Durée des règles AMPCH :

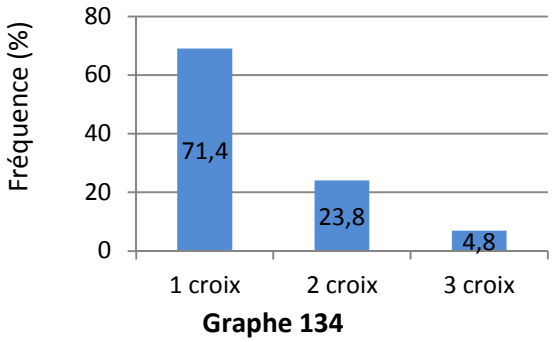
La durée moyenne des règles était de 5,2 ± 1,4 jours ; la durée médiane était de 5jours avec des extrêmes allant de 3 à 10jours. La classe modale correspond à 5jours, (soit) une fréquence de 46,4%.

IV-11-9- Abondance règles AMPCH :

71,4% des patientes présentaient un saignement de petite abondance (tableau 149, graphe 134).

Tableau 149: Abondance règles AMPCH :

	Effectifs	Pourcentage
1 croix	30	71,4
2 croix	10	23,8
3 croix	2	4,8
Total	42	100



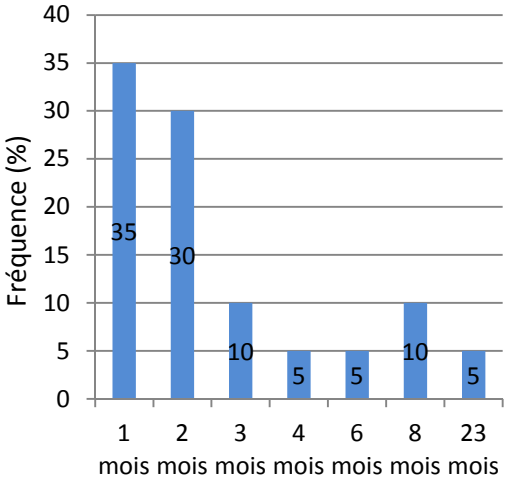
Graphe 134

IV-11-10- Délai reprise du cycle et aménorrhée AMPCH (en mois) :

Le délai moyen d'installation, à nouveau, de l'aménorrhée après reprise des règles était de 4,0± 6,4 mois ; la médiane était de 2,0 mois avec des extrêmes allant de 1 à 23 mois. La classe modale correspond à un délai d'installation de 1mois, (soit) une fréquence de 35% (tableau 150, graphe 135).

Tableau 150: Délai reprise du cycle et aménorrhée AMPCH (en mois) :

	Effectifs	Pourcentage valide
1 mois	7	35
2 mois	6	30
3 mois	2	10
4 mois	1	5
6 mois	1	5
8 mois	2	10
23 mois	1	5
Total	20	100



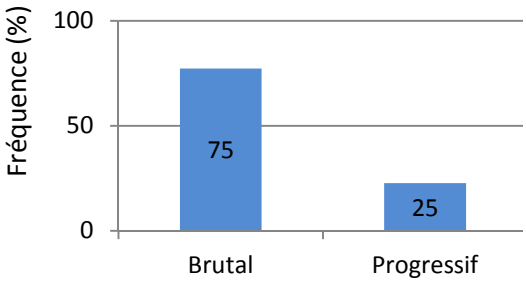
Graphe 135

IV-11-11- Mode d'installation :

L'aménorrhée s'est installée, à nouveau, de façon brutale dans 77,3% des cas (tableau 151, graphe 136).

Tableau 151: Mode d'installation de la seconde aménorrhée :

	Effectifs	Pourcentage
Brutal	15	75
Progressif	5	25
Total	20	100



Graphe 136

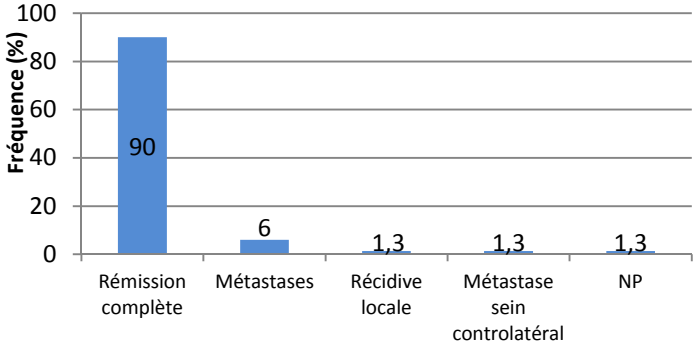
IV-12- ÉVOLUTION :

IV-12-1- Type d'évolution :

L'évolution a été favorable avec rémission complète dans 90% des cas. Néanmoins, on note la survenue de métastases dans 6% des cas, de récidive locale dans 1,3%, et de cancer du sein controlatéral dans 1,3% (tableau 152, graphe 137).

Tableau 152: Type d'évolution :

Type d'évolution	N	%
Rémission complète	135	90
Métastases	9	6
Récidive locale	2	1,3
Métastase sein controlatéral	2	1,3
NP	2	1,3
Total	150	100



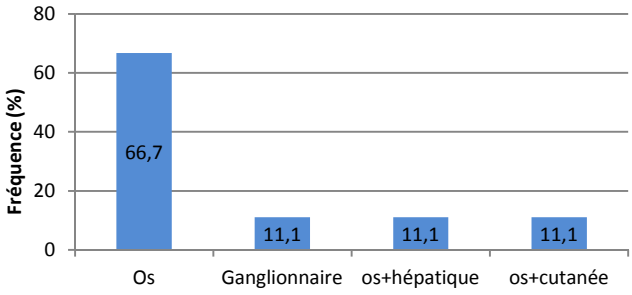
Graphe 137

IV-12-2- Rechute métastatique :

Le site métastatique le plus fréquent est l'os (66,7%) (tableau 153, graphe 138).

Tableau 153: Rechute métastatique :

	Effectifs	Pourcentage
Os	**6**	**66,7**
Ganglionnaire	**1**	**11,1**
os+hépatique	**1**	**11,1**
os+cutanée	**1**	**11,1**
Total	**9**	**100**



Graphe 138

IV-12-3- Délai de rechute :

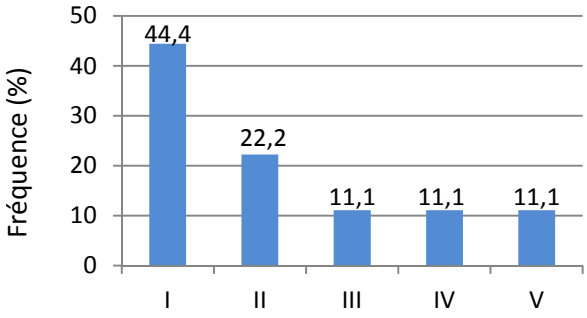
Le délai moyen de rechute par rapport au début du traitement est de 20,8mois ± 2,4mois.

IV-12-4- Traitement complémentaire :

La modalité thérapeutique la plus fréquente dans le cas métastatiques est une chimiothérapie de 2ème ligne dans 44,4%, et associée à une radiothérapie sur métastases osseuses dans 22,2% (tableau 154, graphe 139).

Tableau 154: Traitement complémentaire :

	Effectifs	Pourcentage
I	**4**	**44,4**
II	**2**	**22,2**
III	**1**	**11,1**
IV	**1**	**11,1**
V	**1**	**11,1**
Total	**9**	**100**



Graphe 139

I : chimiothérapie 2ème ligne
II : chimiothérapie 2ème ligne + radiothérapie
III : chimiothérapie 2ème ligne + chirurgie + radiothérapie
IV : chimiothérapie 2ème ligne + chirurgie + radiothérapie + hormonothérapie
V : chimiothérapie 2ème ligne + chirurgie + radiothérapie + hormonothérapie + thérapie ciblée

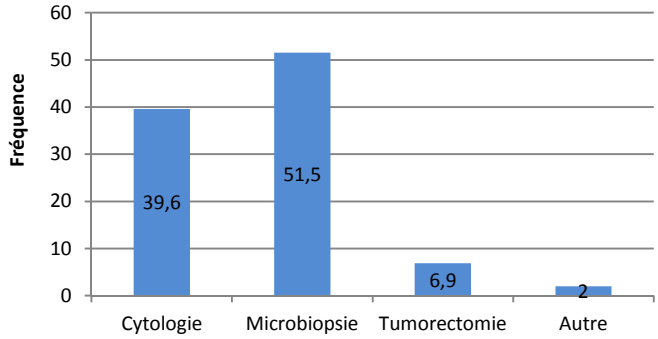
IV-13- ANAPATH :

IV-13-1- Diagnostic posé:

Le recours à la microbiopsie est le procédé le plus fréquemment utilisé pour poser le diagnostic de cancer du sein (51,5%) dans notre série. La cytologie, en dépit de ses biais, en représente encore 39,6% (tableau 155, graphe 140).

Tableau 155: Diagnostic pose à l'anapath:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Cytologie	**40**	**26,7**	**39,6**
Microbiopsie	**52**	**34,7**	**51,5**
Tumorectomie	**7**	**4,7**	**6,9**
Autre	**2**	**1,3**	**2**
Total	**101**	**67,3**	**100**
Données manquantes	**49**	**32,7**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 140

IV-13-2- Nombre de fragments de microbiopsie prélevés :

Le nombre moyen de fragments prélevés au cours de la microbiopsie était de 4,8 ± 1,8 ; la médiane était de 5 avec des extrêmes allant de 2 à 12. La classe modale correspond à la tranche [4-5] fragments, (soit) une fréquence de 26,7%.

IV-13-3- Taille des fragments de microbiopsie prélevés :

La taille moyenne de fragments prélevés au cours de la microbiopsie était de 15,9 ± 12,9mm ; la médiane était de 14mm avec des extrêmes allant de 1 à 25mm.

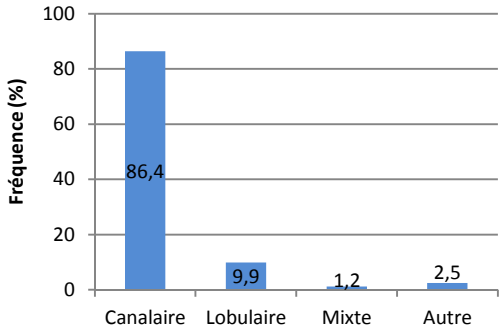
IV-13-4- Type histologique anapath :

Le type histologique prédominant est le carcinome canalaire infiltrant (86,4%), le carcinome lobulaire infiltrant représente 9,9% des cas.

On rapporte 1cas de comédocarcinome, 1 carcinome choloïde et 1 carcinome mixte (canalaire et lobulaire) (tableau 156, graphe 141).

Tableau 156: Type histologique anapath :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Canalaire	**70**	**46,7**	**86,4**
Lobulaire	**8**	**5,3**	**9,9**
Mixte	**1**	**0,7**	**1,2**
Autre	**2**	**1,3**	**2,5**
Total	**81**	**54**	**100**
Données manquantes	**69**	**46**	
Total	**150**	**100**	



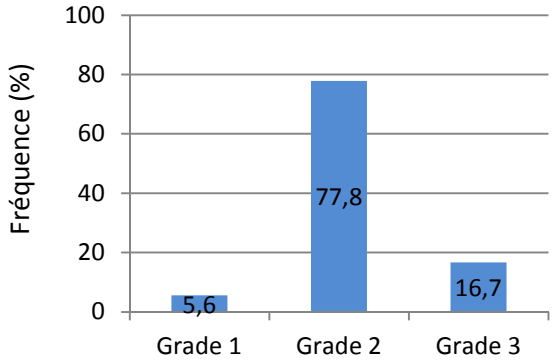
Graphe 141

IV-13-5- Grade SBR :

Le grade de SBR le plus fréquent dans notre série est le grade 2 (77,8%) suivi par le grade 3 (16,7%) (tableau 157, graphe 142).

Tableau 157: Grade SBR :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Grade 1	**4**	**2,7**	**5,6**
Grade 2	**56**	**37,3**	**77,8**
Grade 3	**12**	**8**	**16,7**
Total	**72**	**48**	**100**
Données manquantes	**78**	**52**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 142

IV-13-6- Sur pièce opératoire :

IV-13-6-1- Taille macroscopique lésions principales :

La taille macroscopique de la lésion principale majoritaire dans notre série correspond à un T2p (entre 2 et 5cm) avec une fréquence de 77%.

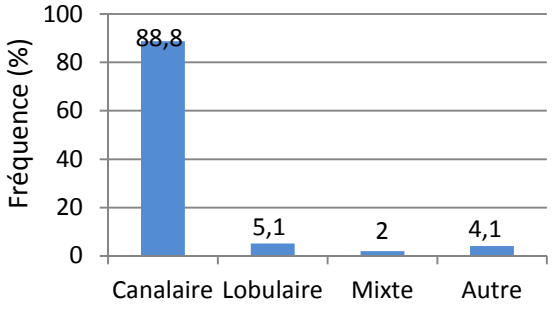
IV-13-6-2- Type histologique carcinome infiltrant PO :

Le type histologique prédominant est le carcinome canalaire infiltrant (88,8%), le carcinome lobulaire infiltrant représente 5,1% des cas.

On rapporte 1cas de comédocarcinome, 1 carcinome choloïde et 4 carcinome mixte (canalaire et lobulaire) soit 4,1% (alors qu'un seul cas seulement a été retrouvé à la microbiopsie) (tableau 158, graphe 143).

Tableau 158: Type histologique carcinome infiltrant PO :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Canalaire	**87**	**58**	**88,8**
Lobulaire	**5**	**3,3**	**5,1**
Mixte	**2**	**1,3**	**2**
Autre	**4**	**2,7**	**4,1**
Total	**98**	**65,3**	**100**
Données manquantes	**52**	**34,7**	
Total	**150**	**100**	



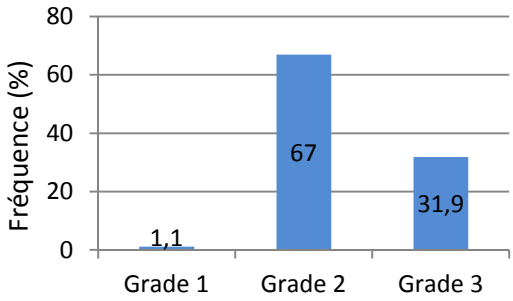
Graphe 143

IV-13-6-3- Grade SBR PO :

Le grade de SBR le plus fréquent dans notre série est le grade 2 (67%) suivi par le grade 3 (31,9%) (tableau 159, graphe 144).

Tableau 159: Grade SBR PO :

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Grade 1	**1**	**0,7**	**1,1**
Grade 2	**63**	**42**	**67**
Grade 3	**30**	**20**	**31,9**
Total	**94**	**62,7**	**100**
Données manquantes	**56**	**37,3**	
Total	**150**	**100**	



Graphe 144

IV-13-6-4- Curage ganglionnaire sur P.O

La moyenne du nombre de ganglions prélevés au niveau du creux axillaire est de 14,9±6,7. La médiane est de 14 avec des extrêmes allant de 5 à 38.

IV-13-6-5- Nombre de ganglions infiltrés sur P.O

Le nombre moyen de ganglions infiltrés au niveau du creux axillaire est de 4,7±5,7. La médiane est de 3,0 avec des extrêmes allant de 0 à 27.

V- RÉSULTATS :

V-1- BILAN LÉSIONNEL GLOBAL :

V-1-1- ANALYSE DESCRIPTIVE DES RÉSULTATS DU RÉFÉRENTIEL (EXAMEN D'ANATOMOPATHOLOGIE ET HYSTÉROSCOPIE) :

Le choix de l'examen de référence (le référentiel) :

Tout au long de ce travail, nous nous sommes attelés, à chaque examen, à pratiquer systématiquement un prélèvement à visée histologique afin d'obtenir une étiquette histologique, qui fera office d'examen de référence, et permettre d'évaluer les performances diagnostiques de l'échographie, HSG, et HSC. Ces prélèvements ont consisté soit en :

- une biopsie de l'endomètre à l'aveugle, à l'aide d'une canule de Novack, en cas d'aspect normal, voire d'hypertrophie diffuse, et homogène de l'endomètre,
- soit un prélèvement ciblé, sous guidage hystéroscopique, en cas de lésion focale (type polype (photos 47, 48, 49), ou hypertrophie (photos 50, 51) localisée de l'endomètre) à l'aide de ciseaux endoscopique, ou d'une anse de résection hystéroscopique.

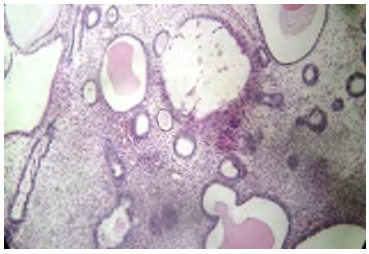


Photo 47:Polype glandulo-kystique

C'est un polype atrophique. Les glandes sont dilatées, rondes, remplies d'un matériel éosinophile et bordées par un épithélium cubique et atrophique. Le stroma est fibreux.

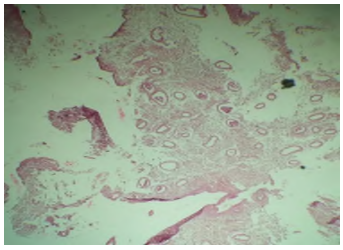


Photo 48:Polype muqueux

Il s'agit d'une protrusion nodulaire bénigne à la surface de l'endomètre, composée de glandes endométriales et d'un stroma plus ou moins fibreux contenant des vaisseaux à paroi épaissie.

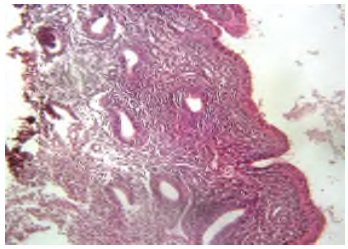


Photo 49:Polype hyperplasique

Les glandes présentent un aspect d'hyperplasie endométriale simple avec des glandes prolifératives, de taille variable et d'aspect irrégulier, bordées par un épithélium cylindrique pluristratifié contenant des mitoses sans atypie.

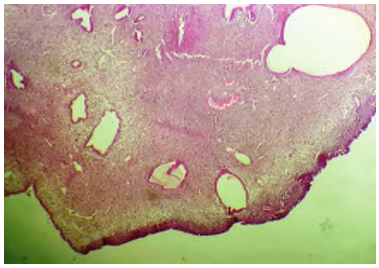


Photo 50: Hyperplasie polyploïde bénigne

Protrusion des glandes endométriales avec stroma légèrement fibreux, pas de vaisseau.

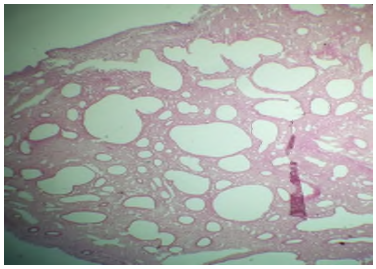


Photo 51:Hyperplasie glandulo-kystique

Endomètre épaissi dans son ensemble, présence de petites surélévations polypoïdes associées.
Les glandes en nombre augmenté, de taille et de formes variables et glandes kystisées et dilatées. Absence de projections papillaire intra-glandulaire (HG.S Polyploïde)
-Absence de tassement glandulaire.
-L'épithélium qui tapisse la surface et les glandes est pseudo stratifié noyaux allongés, sans nucléoles, rares mitoses.
-Stroma abondant et cellulaire, mitoses +.

Compte tenu du fait que l'écrasante majorité des biopsies ont été pratiquées à l'aveugle, à la curette de Novack, il nous a semblé utile d'associer à l'anapath, l'hystéroscopie diagnostic qui est considéré comme le « gold standard » en matière d'exploration de la cavité utérine afin de confirmer ou infirmer l'existence d'une lésion focale, et donc d'indiquer un prélèvement sous guidage hystéroscopique, soit une simple biopsie à la curette, en consultation, en cas d'endomètre normal, ou de lésion homogène et diffuse.

Ainsi, on a retenu le résultat du diagnostic histologique quand le prélèvement était de bonne qualité, et surtout lorsqu'il était en concordance avec les résultats hystéroscopiques.
En cas de discordance entre les résultats anapath, et ceux de l'HSC, le diagnostic définitif revenait à l'anapath.

Enfin, en cas de biopsie insuffisante, ou non concluante, on a retenait le diagnostic porté à l'HSC, mais juste pour affirmer la normalité de l'endomètre, sans préjuger, par exemple, à quelle phase du cycle est l'endomètre (prolifératif (photo 53) ou sécrétoire (photo 52)), chez les femmes réglées.

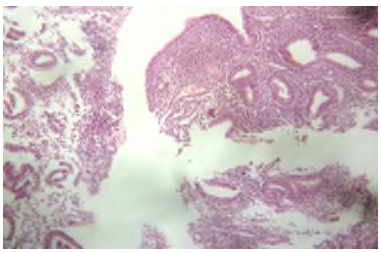


Photo 52: Endomètre en phase proliférative (Avant J14)

Les glandes sont rectilignes, bordées d'un épithélium cylindrique renfermant quelques cellules ciliées, puis les glandes deviennent tortueuses, avec épithélium pseudo-stratifié, mitoses. Stroma est œdémateux.

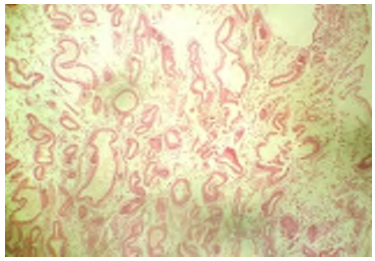


Photo 53: Endomètre en phase sécrétoire (Après J14)

Glandes dilatées irrégulières, comportent des vacuoles infra ou supra nucléaires. Stroma lâche, décidualisation focale autour des artérioles spiralées puis diffuse.
Des glandes irrégulières en « dents de Scie » avec des sécrétions intra-luminales.

Chez les femmes en aménorrhée, du fait de l'inexactitude des résultats histologiques, comme nous le verrons au chapitre correspondant, pour trancher entre atrophie de l'endomètre simple, classique, et atrophie glandulo-kystique à l'étude anapath, on a associé le diagnostic du type d'atrophie endométriale aux résultats de l'HSC, quand il n'était pas en discordance avec le résultat anapath (absence de matériel endométrial macroscopique, absence de matériel endométrial au microscope, biopsie non concluante, atrophie de l'endomètre en cas d'atrophie simple (photo 54) ou atrophie GK (photo 55), voire de diagnostic d'AGK (photo 55)).

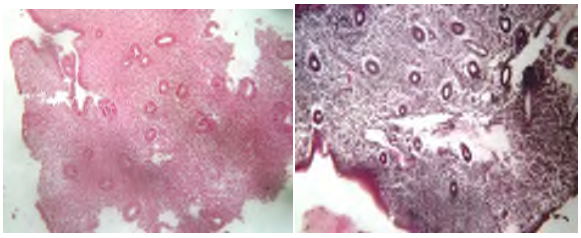


Photo 54:atrophie simple de l'endomètre

Petits fragments, endomètre peu épais. Le stroma est réduit et pauvre, constitué de cellules fusiformes à noyaux ronds, denses. Les glandes ont un revêtement cubique à cylindrique, à petits noyaux fortement chromatiques. Absence de mitose dans le stroma et les glandes

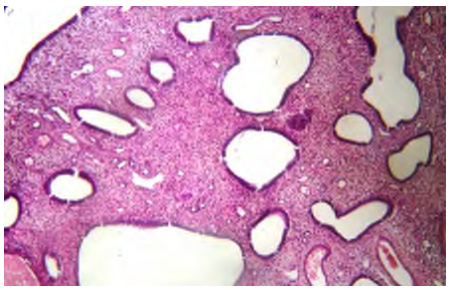


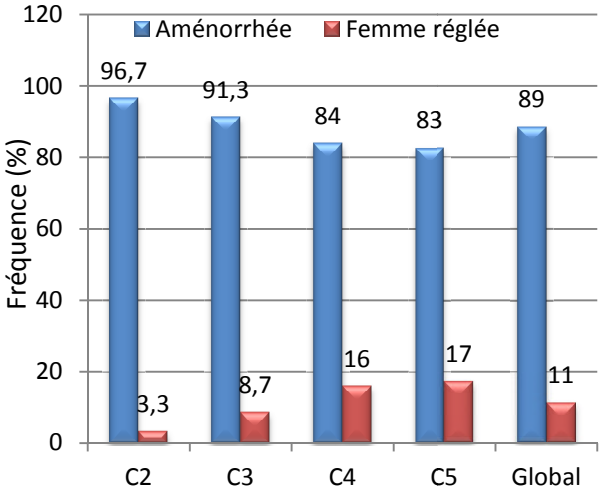
Photo 55:atrophie glandulo-kystique

C'est une variante assimilable à l'atrophie à distinguer de l'hyperplasie simple kystique. Les glandes sont distendues bordées d'un épithélium aplati, sans activité mitotique. C'est un endomètre quiescent.

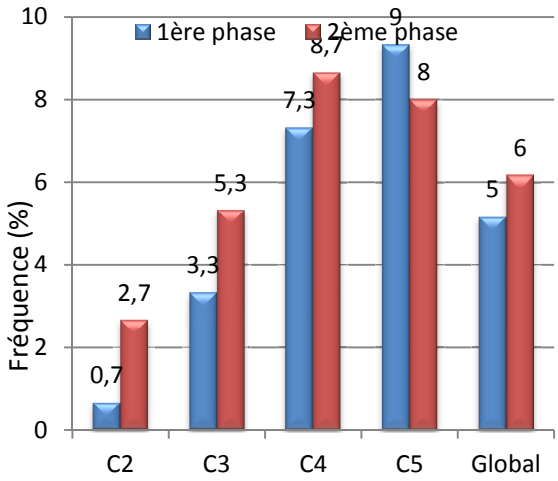
- **Répartition de la cohorte des patientes en fonction du statut menstruel et de la phase du cycle menstruel au cours des différentes consultations (C2, C3, C4, C5) :** (tableau 160, graphes 145, 146)

Tableau 160:

Etat à l'examen	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Aménorrhée	145	96,7	137	91,3	126	84	124	83	532	89
Femme réglée	5	3,3	13	8,7	24	16	26	17	68	11
1ère phase	1	0,7	5	3,3	11	7,3	14	9	31	5
2ème phase	4	2,7	8	5,3	13	8,7	12	8	37	6
Total	150	100	150	100	150	100	150	100	600	100



Graphe 145

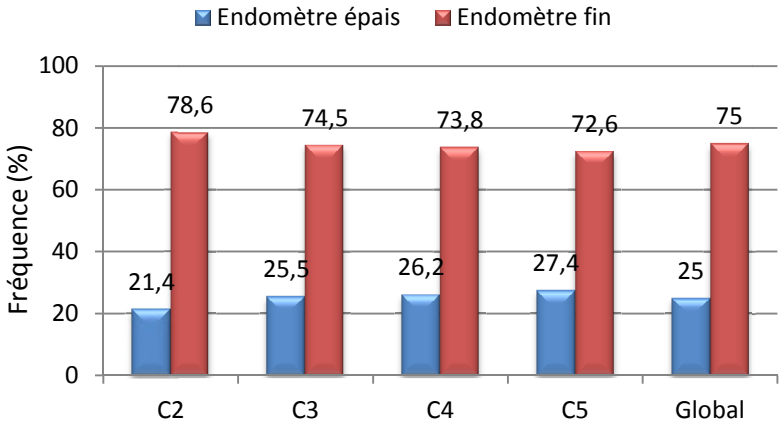


Graphe 146

- **Répartition de la cohorte des femmes en aménorrhée en fonction de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie, au cours des différentes consultations (C2.C3.C4.C5), au seuil de 5 mm :** (tableau 161, graphe147)

Tableau 161:

Etat à l'examen	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Endomètre épais	31	21,4	35	25,5	33	26,2	34	27,4	133	25
Endomètre fin	114	78,6	102	74,5	93	73,8	90	72,6	399	75
Total	145	100	137	100	126	100	124	100	532	100



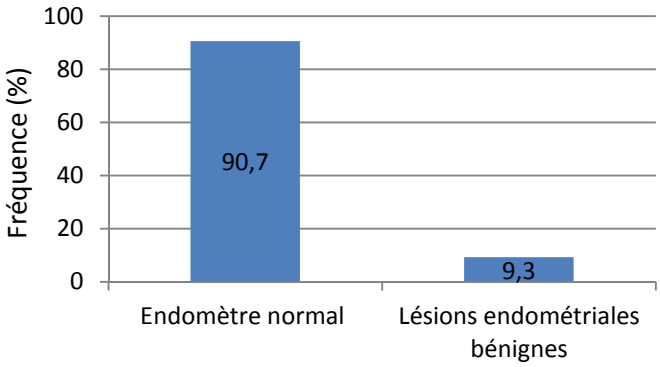
Graphe 147

V-1-1-1- N=150. Bilan préthérapeutique C1

a/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), aux différentes consultations, y compris la consultation préthérapeutique(C1). N=150 : (tableau 162, graphe148)

Tableau 162:

Type de lésions	C1	
	N	%
Endomètre normal	136	90,7
Lésions endométriales bénignes	14	9,3
Total	150	103

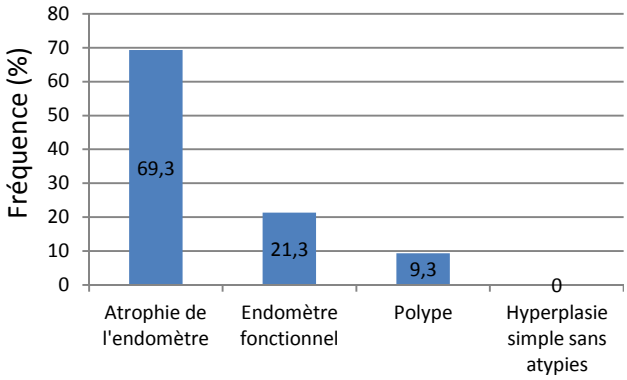


Graphe 148

b/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global bis, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), à la consultation préthérapeutique(C1). N=150 : (tableau 163, graphe 149)

Tableau 163:

Type de lésions	C1	
	N	%
Atrophie de l'endomètre	104	69,3
Endomètre fonctionnel	32	21,3
Polype	14	9,3
Hyperplasie simple sans atypies	0	0
Total	150	100



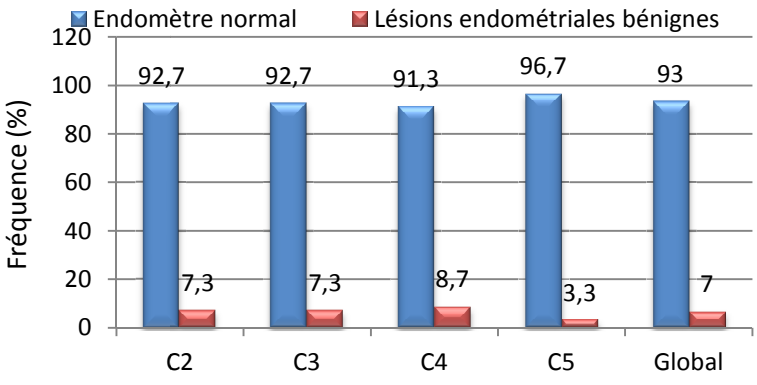
Graphe 149

V-1-1-2- N=600. Bilan lésionnel concernant uniquement la période d'exposition au Tamoxifène

a/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), aux différentes consultations. N=600: (tableau 164, graphe 150)

Tableau 164:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Endomètre normal	139	92,7	139	92,7	137	91,3	145	96,7	560	93
Lésions endométriales bénignes	11	7,3	11	7,3	13	8,7	5	3,3	40	7
Total	150	100	150	100	150	100	150	100	600	100

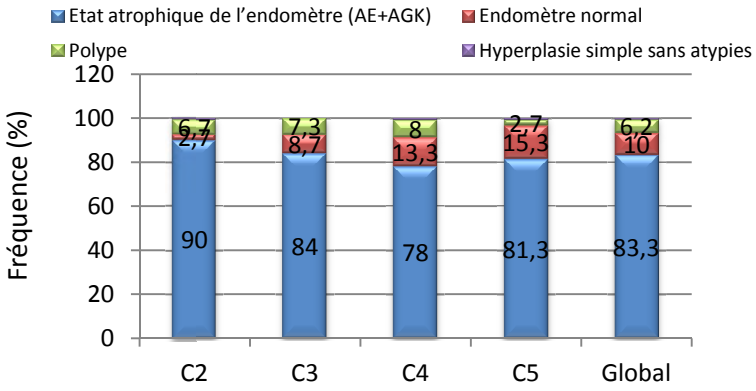


Graphe 150

b/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global bis, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), aux différentes consultations. N=600 : (tableau 165, graphe 151)

Tableau 165:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Etat atrophique de l'endomètre (AE+AGK)	135	90	126	84	117	78	122	81,3	500	83,3
Endomètre normal	4	2,7	13	8,7	20	13,3	23	15,3	60	10
Polype	10	6,7	11	7,3	12	8	4	2,7	37	6,2
Hyperplasie simple sans atypies	1	0,7	0	0	1	0,7	1	0,7	3	0,5
Total	150	100	150	100	150	100	150	100	600	100



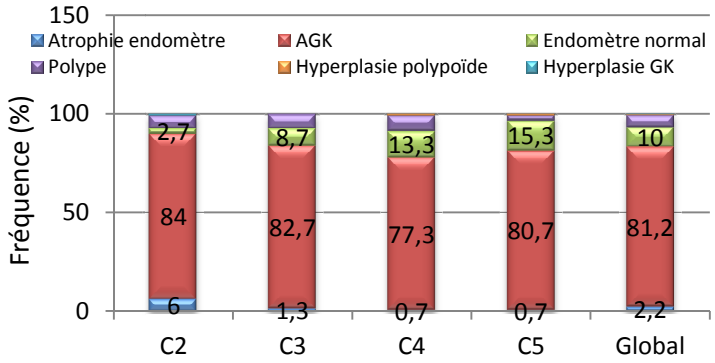
Graphe 151

c/ Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel global, au référentiel (HSC + résultats anapath), aux différentes consultations. N=600 : (tableau 166, graphe 152)

Tableau 166:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Atrophie endomètre	9	6	2	1,3	1	0,7	1	0,7	13	2,2
AGK	126	84	124	82,7	116	77,3	121	80,7	487	81,2
Endomètre normal	4	2,7	13	8,7	20	13,3	22+1	15,3	60	10
Polype	10	6,7	11	7,3	12	8	4	2,7	37	6,2
Hyperplasie polypoïde	0	0	0	0	1	0,7	1	0,7	2	0,3
Hyperplasie GK	1	0,7	0	0	0	0	0	0	1	0,2
Total	150	100	150	100	150	100	150	100	600	100

1* : hypertrophie localisée : endomètre prolifératif



Graphe 152

IV-1-2- ANALYSE DESCRIPTIVE DES RÉSULTATS DU RÉFÉRENTIEL CHEZ LES FEMMES EN AMÉNORRHÉE :

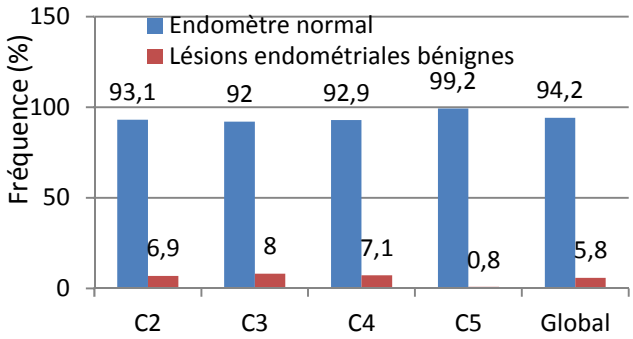
IV-1-2-1- Analyse descriptive du bilan lésionnel global :

a/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée. N=532:

Les résultats montrent que, lors des différentes consultations, les lésions endométriales bénignes ne représentaient que 5,8% des cas (tableau 167, graphe 153).

Tableau 167:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	145		137		126		124		532	
Endomètre normal	135	93,1	126	92	117	92,9	123	99,2	501	94,2
Lésions endométriales bénignes	10	6,9	11	8	9	7,1	1	0,8	31	5,8

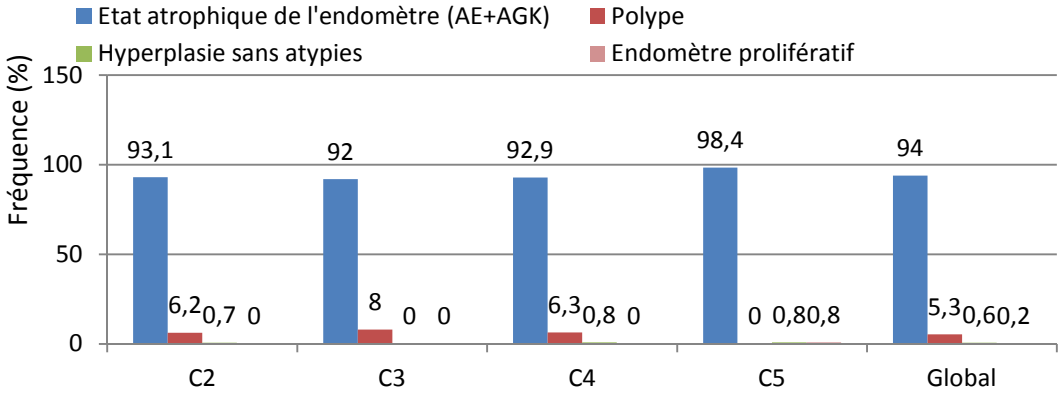


Graphe 153

b/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global bis, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée. N=532 : (tableau 168, graphe 154)

Tableau 168:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	145		137		126		124		532	
Etat atrophique de l'endomètre (AE+AGK)	135	93,1	126	92	117	92,9	122	98,4	500	94
Polype	9	6,2	11	8	8	6,3	0	0	28	5,3
Hyperplasie simple sans atypies	1	0,7	0	0	1	0,8	1	0,8	3	0,6
Endomètre prolifératif	0	0	0	0	0	0	1	0,8	1	0,2



Graphe 154

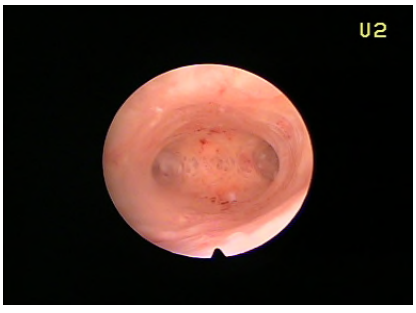


Photo 56: atrophie simple de l'endomètre

Photo 57:atrophie glandulo-kystique

Endomètre atrophique siège de formations kystiques

Photo 58: atrophie glandulo-kystique

Les glandes kystiques sont bien visibles à la surface de l'endomètre

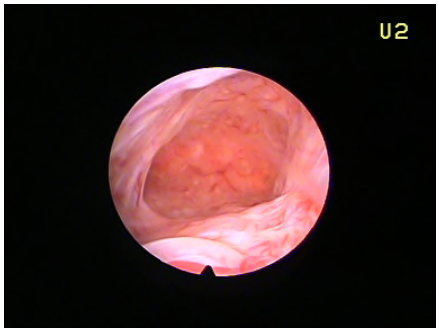


Photo 59: hydromètre = atrophie glandulo-kystique avec des glandes kystiques en forme de pavé qui occupent toute la surface endométriale

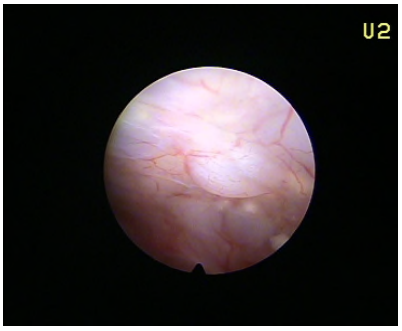


Photo 60: hydromètre

(Agrandissement)

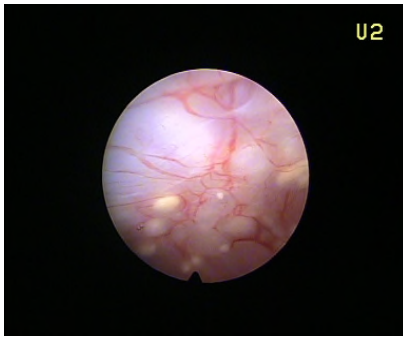
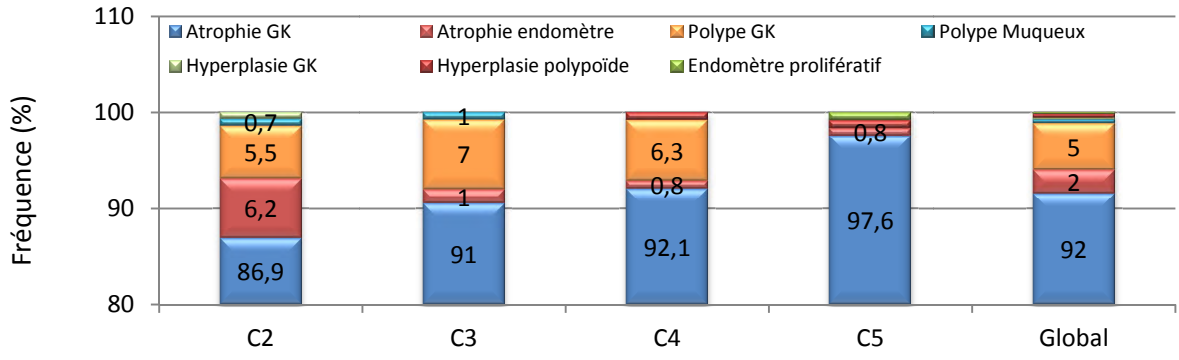


Photo 61: hydromètre

c/ Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel global, au référentiel (HSC + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée. N=532 : (tableau 169, graphe 155)

Tableau 169:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	145		137		126		124		532	
Atrophie GK	126	86,9	124	91	116	92,1	121	97,6	487	92
Atrophie endomètre	9	6,2	2	1	1	0,8	1	0,8	13	2
Polype GK	8	5,5	10	7	8	6,3	0	0	26	5
Polype Muqueux	1	0,7	1	1	0	0	0	0	2	0
Hyperplasie GK	1	0,7	0	0	0	0	0	0	1	0,2
Hyperplasie polypoïde	0	0	0	0	1	1	1	1	2	0,4
Endomètre prolifératif	0	0	0	0	0	0	1	0,8	1	0,2



Graphe 155

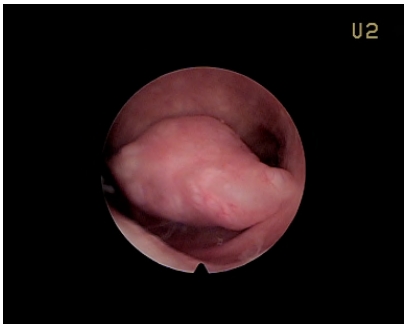


Photo 62: polype glandulo-kystique

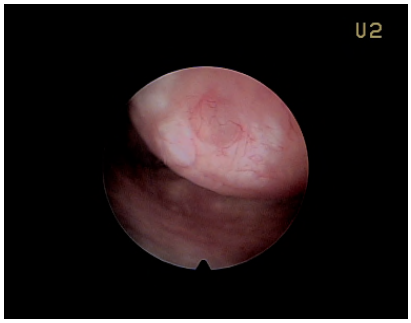


Photo 63: polype glandulo-kystique glandes kystiques proéminentes à la surface de l'endomètre (agrandissement)

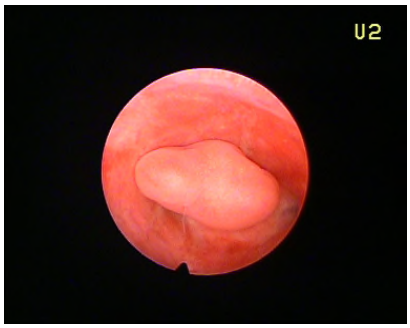


Photo 64: polype muqueux

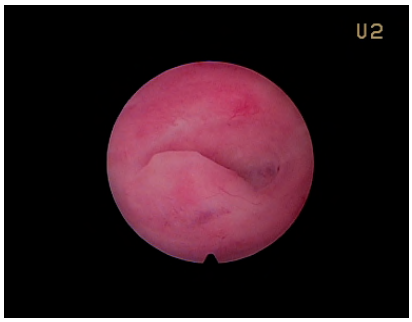


Photo 65:micropolype

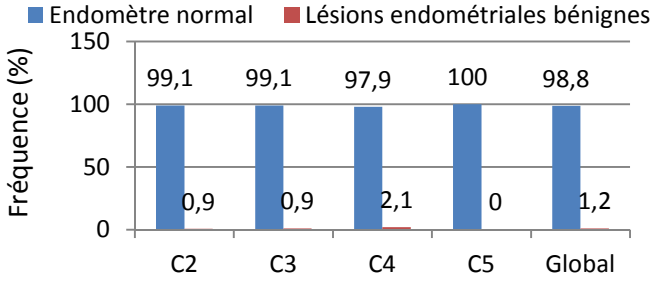
IV-1-2-2- Analyse descriptive du bilan lésionnel, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée, stratifié selon l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie, au seuil de 5 mm :

1. **ENDOMÈTRE FIN :**

a/ Analyse descriptive du bilan lésionnel, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée, dans le cas des endomètres fins. N=413 : (tableau 170, graphe 156)

Tableau 170:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	117		107		95		94		413	
Endomètre normal	116	99,1	106	99,1	93	97,9	94	100	408	98,8
Lésions endométriales bénignes	1	0,9	1	0,9	2	2,1	0	0	4	1,2

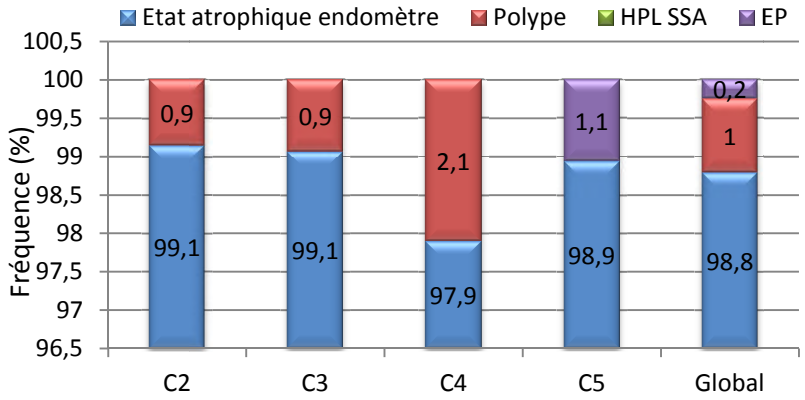


Graphe 156

b/ Analyse descriptive du bilan lésionnel bis, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée, dans le cas des endomètres fins. N=413 : (tableau 171, graphe 157)

Tableau 171:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	117		107		95		94		413	
Etat atrophique endomètre	116	99,1	106	99,1	93	97,9	93	98,9	408	98,8
Polype	1	0,9	1	0,9	2	2,1	0	0	4	1
Hyperplasie simple sans atypies	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endomètre prolifératif	0	0	0	0	0	0	1	1,1	1	0,2

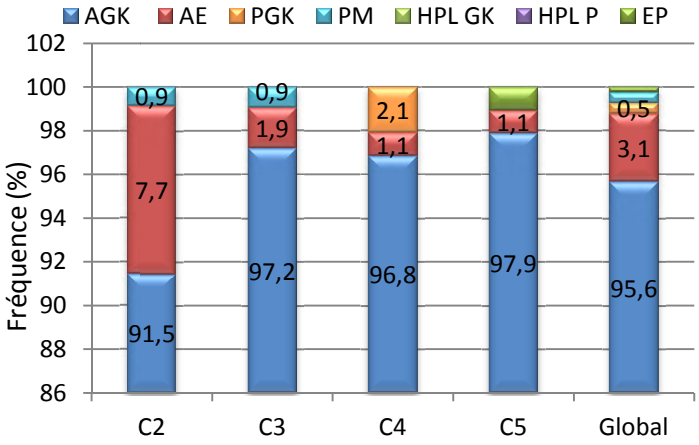


Graphe 157

c/ Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée, dans le cas des endomètres fins. N=413 : (tableau 172, graphe 158)

Tableau 172:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	117		107		95		94		413	
Atrophie GK	107	91,5	104	97,2	92	96,8	92	97,9	395	95,6
Atrophie endomètre	9	7,7	2	1,9	1	1,1	1	1,1	13	3,1
Polype GK	0	0	0	0	2	2,1	0	0	2	0,5
Polype Muqueux	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0	2	0,5
Hyperplasie GK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasie polypoïde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endomètre prolifératif	0	0	0	0	0	0	1	1,1	1	0,2



Graphe 158

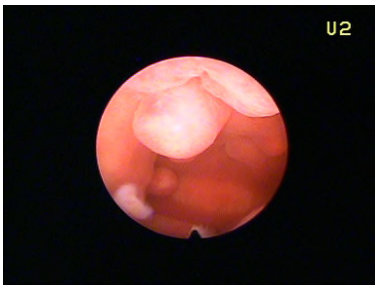


Photo 66: hypertrophie polypoide diffuse chez une femme non mise sous Tamoxifène (agrandissement)

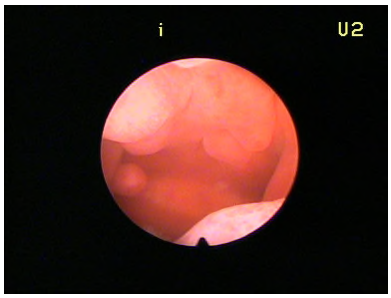


Photo 67: hypertrophie polypoide diffuse chez une femme non mise sous Tamoxifène

Anapath : hyperplasie endométriale

Photo 68: hypertrophie polypoide à l'HSG

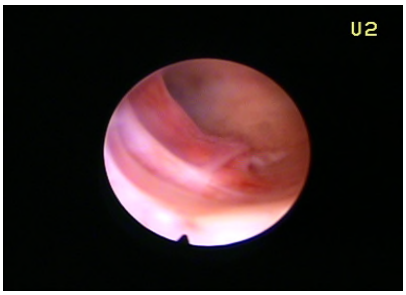


Photo 69: hypertrophie localisée sur lit d'atrophie (patiente sous Tamoxifène)

Anapath : endomètre prolifératif

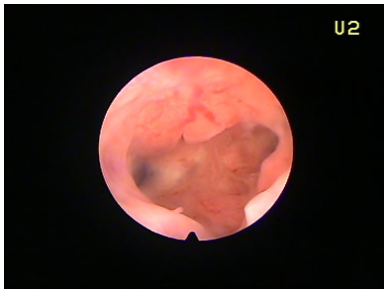


Photo 70: hypertrophie localisée (patiente sous Tamoxifène)

Anapath : hyperplasie endométriale polypoide

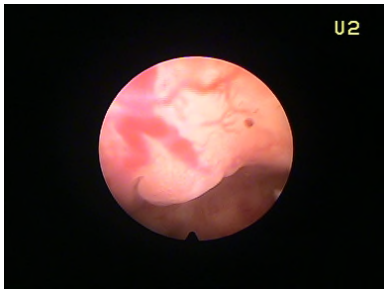


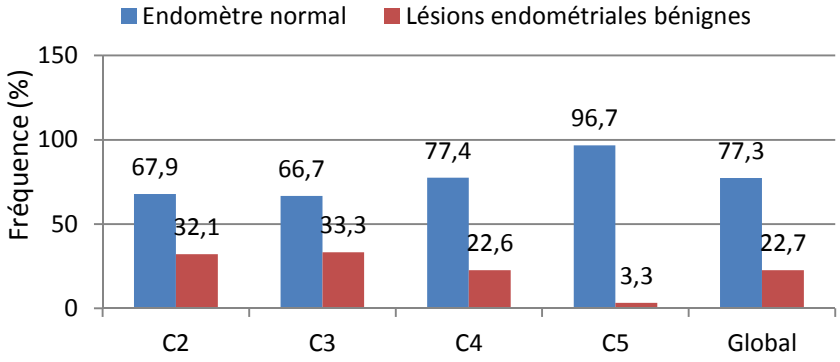
Photo 71: hypertrophie localisée (patiente sous Tamoxifène) (agrandissement)

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS :

a/ Analyse descriptive du bilan lésionnel, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée, dans le cas des endomètres épais. N=119 : (tableau 173, graphe 159)

Tableau 173:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	28		30		31		30		119	
Endomètre normal	19	67,9	20	66,7	24	77,4	29	96,7	92	77,3
Lésions endométriales bénignes	9	32,1	10	33,3	7	22,6	1	3,3	27	22,7

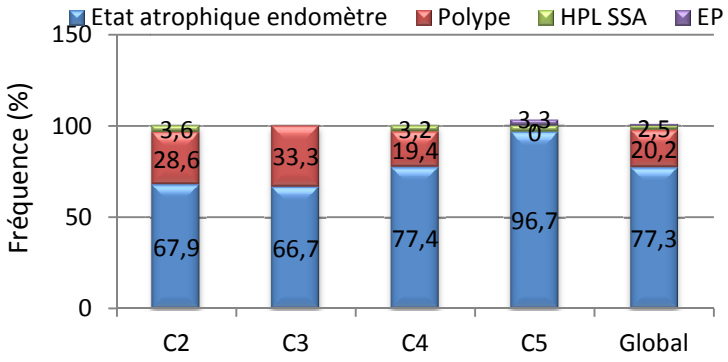


Graphe 159

b/ Analyse descriptive du bilan lésionnel bis, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée, dans le cas des endomètres épais. N=119 : (tableau 174, graphe 160)

Tableau 174:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	28		30		31		30		119	
Etat atrophique endomètre	19	67,9	20	66,7	24	77,4	29	96,7	92	77,3
Polype	8	28,6	10	33,3	6	19,4	0	0	24	20,2
Hyperplasie simple sans atypies	1	3,6	0	0	1	3,2	1	3,3	3	2,5
Endomètre prolifératif	0	0	0	0	0	0	1	3,3	1	0,8

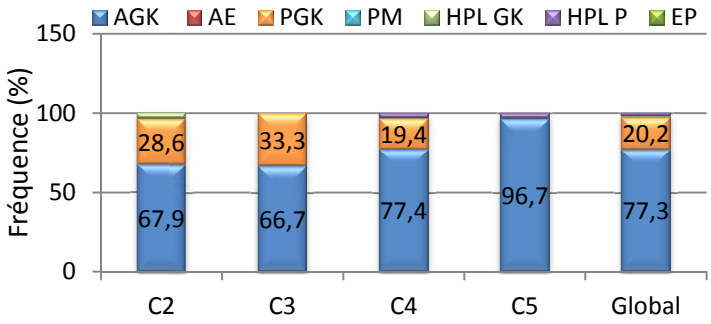


Graphe 160

c/ Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes en aménorrhée, dans le cas des endomètres épais. N=119 : (tableau 175, graphe 161)

Tableau 175:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	28		30		31		30		119	
Atrophie GK	19	67,9	20	66,7	24	77,4	29	96,7	92	77,3
Atrophie endomètre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polype GK	8	28,6	10	33,3	6	19,4	0	0	24	20,2
Polype Muqueux	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasie GK	1	3,6	0	0	0	0	0	0	1	0,8
Hyperplasie polypoïde	0	0	0	0	1	3,2	1	3,3	2	1,7
Endomètre prolifératif	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Graphe 161

V-1-3- Analyse descriptive des résultats du référentiel chez les femmes réglées :

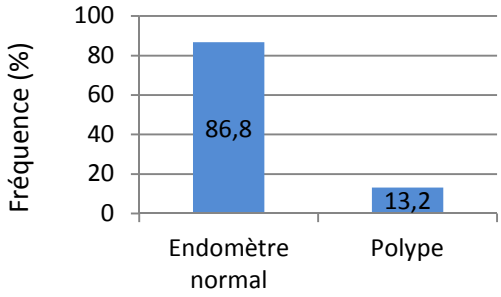
V-1-3-1- Analyse descriptive du bilan lésionnel global :

a/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes réglées. N=68 :

Le bilan lésionnel des patientes réglées sous Tamoxifène (N=68) est revenu comme suit : endomètre normal dans 59 cas (86,8%), et pathologique, en l'occurrence, des polypes, dans 9 cas (13,2%) (tableau 176, graphe 162).

Tableau 176:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Endomètre normal	**59**	**86,8**	**86,8**
Polype	**9**	**13,2**	**13,2**
Total	**68**	**100**	**100**



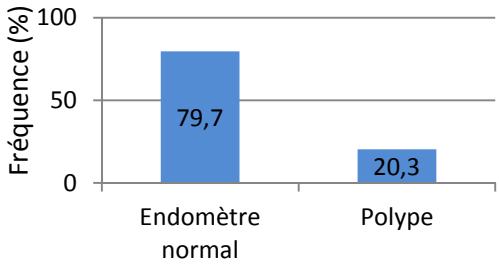
Graphe 162

b/Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), aux différentes consultations, chez les femmes réglées, (en comptant tous les polypes ; simples, et multiples). N=74 :

Le bilan lésionnel des patientes réglées sous Tamoxifène (N=74, en comptant tous les polypes ; simples, doubles, et triples) est revenu comme suit : endomètre normal dans 59 cas (79,7%), et pathologique, en l'occurrence des polypes, dans 15 cas (20,3%) (tableau 177, graphe 163).

Tableau 177:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Endomètre normal	**59**	**79,7**	**79,7**
Polype	**15**	**20,3**	**20,3**
Total	**74**	**100**	**100**



Graphe 163

c/ Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes réglées. N=68 :

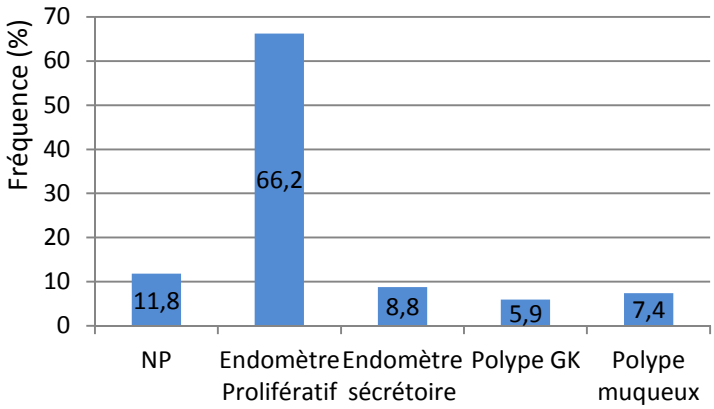
Le bilan lésionnel des patientes réglées sous Tamoxifène (N=68) est revenu comme suit : endomètre prolifératif dans 45 cas (66,2%), sécrétoire dans 6 cas (8,8 %), et pathologique, en l'occurrence, des polypes glandulo-kystique dans 4 cas (5,9 %), et des polypes muqueux dans 5 cas (7,4%).

Dans 8 cas, la biopsie à la curette de Novack n'a pas été concluante (endomètre prolifératif ou sécrétoire), soit (11,8%). Néanmoins, la confrontation de ce résultat à ce qui est considéré comme étant l'examen de référence (hystéroscopie + anapath) a établi qu'il s'agit d'endomètres normaux (tableau 178, graphe 164).

Tableau 178:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
NP	**8**	**11,8**	**11,8**
Endomètre Prolifératif	**45**	**66,2**	**66,2**
Endomètre sécrétoire	**6**	**8,8**	**8,8**
Polype GK	**4**	**5,9**	**5,9**
Polype muqueux	**5**	**7,4**	**7,4**
Total	**68**	**100**	**100**

NP : non precisé



Graphe 164

d/Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), chez les femmes réglées, (en comptant tous les polypes ; simples, et multiples). N=74:

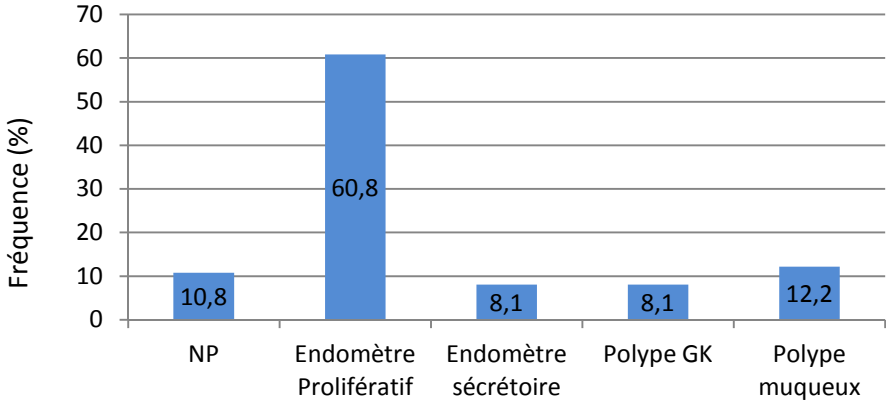
Le bilan lésionnel des patientes réglées sous Tamoxifène (N=74) est revenu comme suit : endomètre prolifératif dans 45 cas (60,8%), sécrétoire dans 6 cas (8,1 %), et pathologique, en l'occurrence, des polypes glandulo-kystiques dans 6 cas (8,1 %), et des polypes muqueux dans 9 cas (12,2%).

Dans 8 cas, la biopsie à la curette de Novack n'a pas été concluante (endomètre prolifératif ou sécrétoire), soit (10,8%). Néanmoins, la confrontation de ce résultat à ce qui est considéré comme étant l'examen de référence (hystéroscopie + anapath) a établi qu'il s'agit d'endomètres normaux (tableau 179, graphe 165).

Tableau 179:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
NP	**8**	**10,8**	**10,8**
Endomètre Prolifératif	**45**	**60,8**	**60,8**
Endomètre sécrétoire	**6**	**8,1**	**8,1**
Polype GK	**6**	**8,1**	**8,1**
Polype muqueux	**9**	**12,2**	**12,2**
Total	**74**	**100**	**100**

NP : non précisé (absence de matériel, biopsie non concluante)



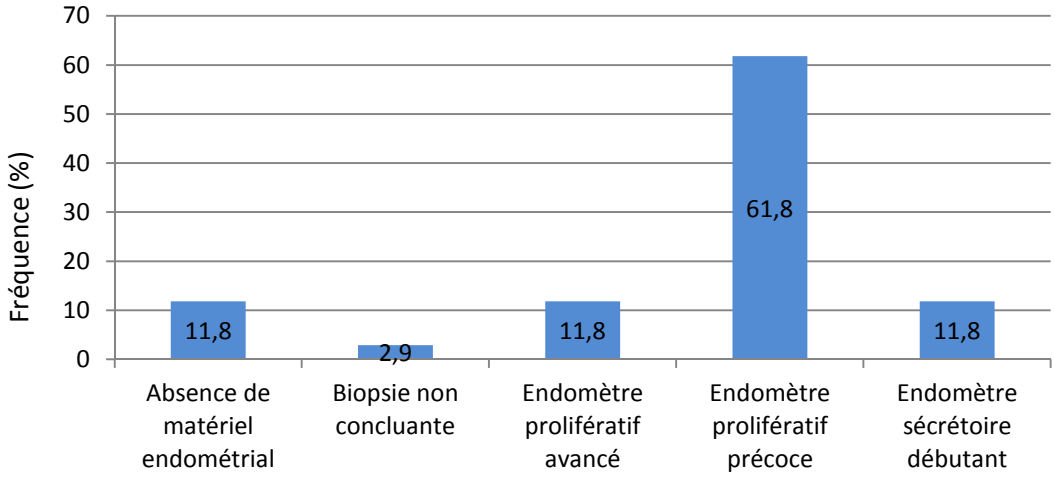
Graphe 165

e/ Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), de la surface endométriale, en dehors des lésions focales, chez les femmes réglées. N=58:

Pour ce qui est de l'étude de la surface endométriale, (en dehors des lésions focales), il y a 10 cas dont l'histologie est non précisée (absence de matériel à la biopsie, constaté par l'opérateur dans 8 cas (11,8%), et absence du matériel exploitable au microscope (biopsie non concluante) dans 2 cas (2,9%) (tableau 180, graphe 166).

Tableau 180:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Absence de matériel endométrial	**8**	**11,8**	**11,8**
Biopsie non concluante	**2**	**2,9**	**2,9**
Endomètre prolifératif avancé	**8**	**11,8**	**11,8**
Endomètre prolifératif précoce	**42**	**61,8**	**61,8**
Endomètre sécrétoire débutant	**8**	**11,8**	**11,8**
Total	**68**	**100**	**100**

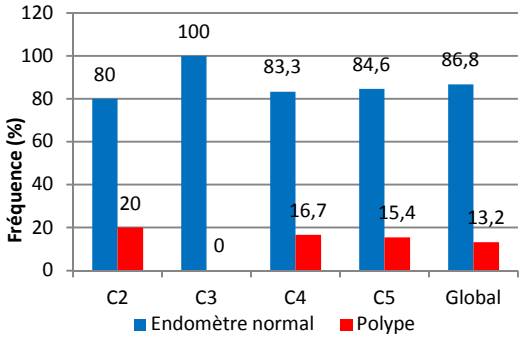


Graphe 166

f/ Analyse descriptive du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), aux différentes consultations chez les femmes réglées. N=68: (tableau 181, graphe 167)

Tableau 181:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre normal	4	80	13	100	20	83,3	22	84,6	59	86,8
Polype	1	20	0	0	4	16,7	4	15,4	9	13,2

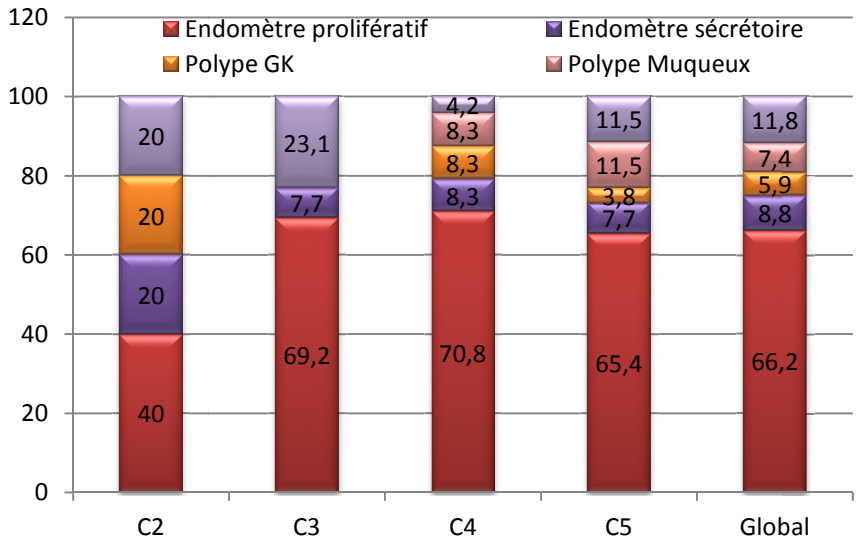


Graphe 167

g/ Analyse descriptive des résultats détaillés du bilan lésionnel global, au référentiel (hystéroscopie + résultats anapath), aux différentes consultations, chez les femmes réglées. N=68: (tableau 182, graphe 168)

Tableau 182:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre prolifératif	2	40	9	69,2	17	70,8	17	65,4	45	66,2
Endomètre sécrétoire	1	20	1	7,69	2	8,3	2	7,7	6	8,8
Polype GK	1	20	-	-	2	8,3	1	3,8	4	5,9
Polype Muqueux	-	-	-	-	2	8,3	3	11,5	5	7,4
Biopsie non concluante	1	20	3	23,1	1	4,2	3	11,5	8	11,8



Graphe 168

V-1-3-2- Synthèse du tableau de contingence entre le moment de l'examen et les résultats anapath sous forme de séries appariées:

Tableau 183:

		Résultats anapath				
		1ère phase précoce	1ère phase tardive	2ème phase précoce	2ème phase tardive	Global
Moment du cycle	1ère phase précoce	14	2	0	0	16
	1ère phase tardive	12	1	0	0	13
	2ème phase précoce	3	1	1	0	5
	2ème phase tardive	13	4	7	0	24
Total	Total	42	8	8	0	58

Afin d'établir si la datation de la phase du cycle, telle que dictée par la date chronologique du cycle (1ère phase ou 2ème phase du cycle, en fonction du jour du cycle), et celle estimée à partir de l'examen anatomopathologique sont correspondantes. Nous nous sommes proposés de calculer le coefficient de concordance (coefficient kappa) entre réponses qualitatives à plus de deux classes selon les formules citées ci-dessous.

Les formules :

Proportion d'accord (Po). $Po = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{c} nkk$

Dans le tableau $Po = \frac{14+1+1+0}{58} = \frac{16}{58} = 27,58$

Proportion d'accord aléatoire (attendue) (Pe). $Pe = \frac{1}{n2}\sum_{k=1}^{c} nk.\,X\,n.\,k$

Dans le tableau $\sum_{k=1}^{c} nk.\,X\,n.\,k = (16\times42) + (13\times8) + (5\times8) + (24\times0) = 816$

$n2 = 582 = 3364$

$Pe = \frac{816}{3364} = 24,25$

$K = \frac{Po-Pe}{1-Pe} = \frac{27,58-24,25}{100-24,25} = \frac{3,33}{75,75} = 0,0439$

Le coefficient Kappa de concordance = 0,0439 (mauvais) (0-0,20)

Il y'a une discordance entre la datation de la phase du cycle chronologique (moment du cycle à l'examen) et la datation histologique. Kappa = 0,439 : qualifié de mauvais (0-0,20).

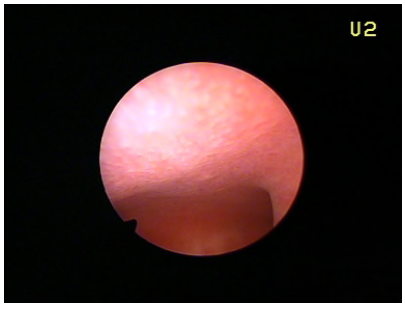


Photo 72: endomètre de 1ère phase normal

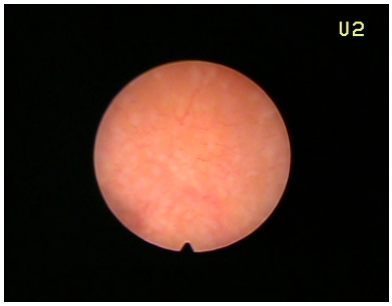


Photo 73: endomètre de 1ère phase normal (agrandissement)

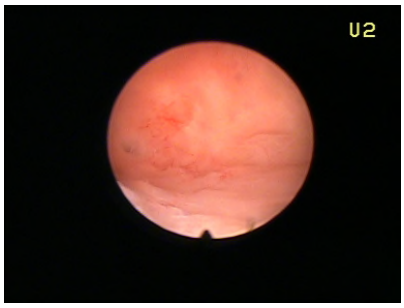


Photo 74: endomètre de 1ère phase tardive

Tamoxifène

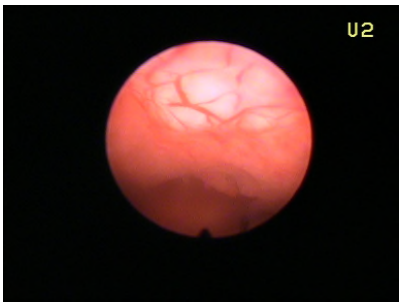


Photo 75: endomètre de 1ère phase tardive

Tamoxifène (agrandissement)

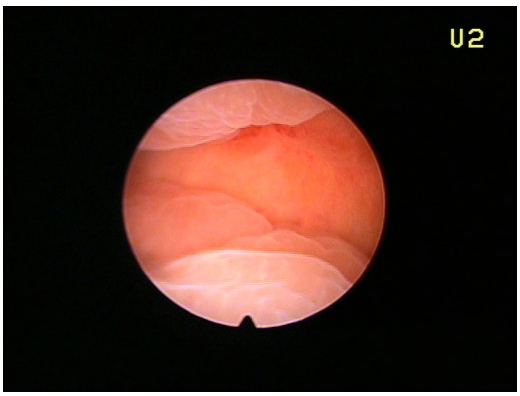


Photo 76: endomètre de 2ème phase normal

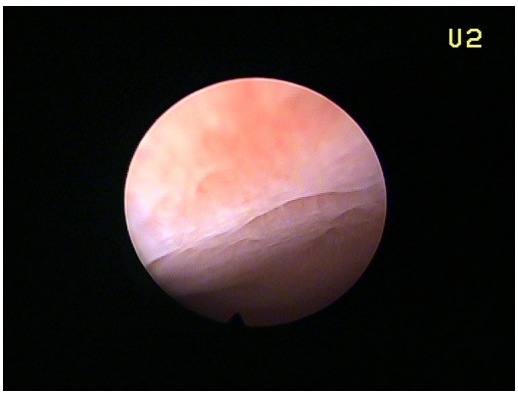


Photo 77: endomètre de 2ème phase normal (agrandissement)

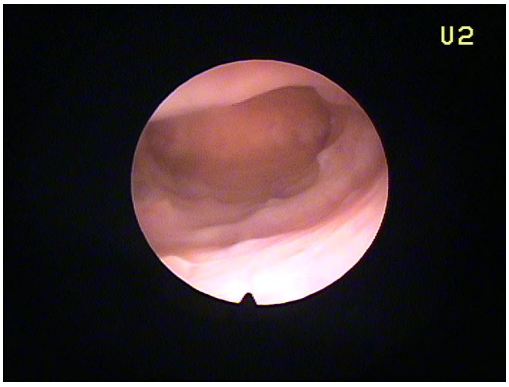


Photo 78: endomètre de 2ème phase Tamoxifène

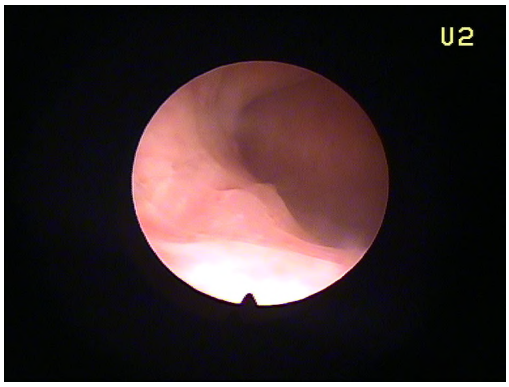


Photo 79: endomètre de 2ème phase Tamoxifène (agrandissement)

V-2- ÉTUDE CAS TÉMOINS :

V-2-1- ÉTUDE CAS TÉMOINS POUR LA DÉTERMINATION DES FACTEURS DE RISQUE DU POLYPE DE L'ENDOMÈTRE :

Les facteurs de risque pris en considération dans la genèse du polype.

V-2-1-1- APPROCHE UNIVARIÉE : Afin de déterminer quels sont les facteurs de risque du polype de l'endomètre dans notre population d'étude, plusieurs paramètres ont été soumis à l'étude cas-témoin (dans son approche univariée):

1/L'aménorrhée

2/ Age (brut)

3/ Age (Tranche : moins de 40 ans /plus de 40 ans)

4/ Age (Tranche : moins de 45 ans /plus de 45 ans)

5/ Age (tranche : moins de 49 ans /plus de 49 ans)

6/ Age puberté

7/ Obésité (classe : obèse / poids normal)

8/ Gestité

9/ Parité

10/ Antécédents d'avortements

11/ Allaitement

12/ Contraceptions

13/ Contraceptions à base de progestatif (micro et macro)

14/ Progestatif (indications gynécologiques)

15/ OPCM (pilule minidosée)

16/ OPCN (pilule normodosée)

17/ Antécédents d'obésité

18/ Diabète

19/ HTA

20/ Infertilité

21/ OPK

22/ Traitement hormonal (op-progestatifs-aucun)

23/ Oestroprogestatifs (traitement à visée gynécologique

24/ Antécédents de polype de l'endomètre à C1

25/ Adénomyose

26/ Polype cervical

Tableau 184: Aménorrhée C2 (2ème consultation)

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglée1(2)	,938	1,414	1	,234	,328	,052	2,061
	Constante	,216	49,366	1	,000	4,577		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglée1. **E.S :** erreur standard **Wald :** test de Wald, **ddl :** degré de liberté, **Sig :** degré de signification (= p), **Exp (B) :** OR, **IC :** intervalle de confiance

L'aménorrhée à C2 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,328 : 0,052 – 2,061 ; p =0,295) (tableau 184).

Tableau 185: Aménorrhée C3

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglées2(1)	,799	,101	1	,751	1,288	,269	6,168
	Constante	,218	44,378	1	,000	4,269		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglées2.

L'aménorrhée à C3 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,288 : 0,269 – 6,168 ; p =0,751) (tableau 185).

Tableau 186: Aménorrhée C4

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglés3(1)	,527	,746	1	,388	,635	,226	1,781
	Constante	,235	43,815	1	,000	4,727		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglés3.

L'aménorrhée à C4 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,635 : 0,226 – 1,781 ; p =0,388) (tableau 186).

Tableau 187: Aménorrhée C5

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglés4(1)	,521	,400	1	,527	,719	,259	1,998
	Constante	,235	42,581	1	,000	4,636		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglés4.

L'aménorrhée à C2 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,719 : 0,259 – 1,998 ; p =0,527) (tableau 187).

V-2-1-2- APPROCHE MULTIVARIÉE (aménorrhée et polype de l'endomètre)

1/ AMÉNORRHÉE :

Tableau 188:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 4[a]	AmenReglée1(1)	,938	1,414	1	,234	,328	,052	2,061
	Constante	,216	49,366	1	,000	4,577		
Etape 5[a]	Constante	,210	49,333	1	,000	4,357		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglée1, AmenReglées2, AmenReglés3, AmenReglés4.

L'aménorrhée, globalement, ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,328 : 0,052 – 2,061 ; p =0,234) (tableau 188).

2/ AGE:

2-1/ Age (brut):

Tableau 189:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age	,041	,747	1	,387	,965	,890	1,046
	Constante	1,759	2,852	1	,091	19,499		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age.

L'âge de la patiente ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,965 : 0,890 – 1,046 ; p =0,387) (tableau 189).

2-2/ Age (Tranche : moins de 40 ans /plus de 40 ans) :

Tableau 190:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseAge1(1)	,499	1,537	1	,215	1,856	,698	4,934
	Constante	,240	29,392	1	,000	3,682		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseAge1.

L'âge de la patiente de plus de 40 ans ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,856 : 0,698 – 4,934 ; p =0,215) (tableau 190).

2-3/ Age (Tranche : moins de 45 ans /plus de 45 ans) :

Tableau 191:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age45(1)	,430	1,836	1	,175	1,792	,771	4,165
	Constante	,333	10,863	1	,001	3,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age45.

L'âge de la patiente de plus de 45 ans ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,792 : 0,771 – 4,165 ; p =0,175) (tableau 191).

2-4/ Age (tranche : moins de 49 ans /plus de 49 ans) :

Tableau 192:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age49(1)	,831	,079	1	,778	1,264	,248	6,438
	Constante	,802	2,441	1	,118	3,500		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age49.

L'âge de la patiente de plus de 49 ans ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,264 : 0,248 – 6,438 ; p =0,778) (tableau 192).

2-5/ Age puberté:

Tableau 193:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age puberté	,154	3,103	1	,078	1,311	,970	1,773
	Constante	2,044	1,143	1	,285	,112		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age puberté.

L'âge de la puberté ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,311 : 0,970 – 1,773 ; p =0,078) (tableau 193).

3/Obésité (classe : obèse / poids normal) :

Tableau 194:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Obésité1(1)	,478	,250	1	,617	1,270	,498	3,240
	Constante	,280	23,967	1	,000	3,937		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Obésité1.

L'obésité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,270 : 0,498 – 3,240 ; p =0,617) (tableau 194).

4/ Gestité 1/0 :

Tableau 195:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseGestité01(1)	,689	,080	1	,777	,822	,213	3,176
	Constante	,226	43,800	1	,000	4,458		
Etape 2[a]	Constante	,213	47,794	1	,000	4,370		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseGestité01.

La gestité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,822; IC : 95% : 0,213 – 3,176 ; p =0,777) (tableau 195).

Tableau 196:

Variables dans l'équation

							IC pour Exp(B) 95%	
		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Nombre gestité		1,283	3	,733			
	Primigestité	,729	,348	1	,555	,651	,156	2,715
	Paucigestité	,743	,721	1	,396	,532	,124	2,282
	Multigestité	,485	,856	1	,355	,639	,247	1,651
	Constante	,327	27,936	1	,000	5,636		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseGestité.

La gestité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre, et cela quelque que soit le nombre de grossesses présentées par la patiente (tableau 196).

5/ Parité 1/0 :

Tableau 197:

Variables dans l'équation

							IC pour Exp(B) 95%	
		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseParité	,483	1,696	1	,193	1,876	,728	4,834
	Constante	,863	,197	1	,657	1,466		
Etape 2[a]	Constante	,213	49,042	1	,000	4,444		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseParité01

La parité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,876; IC : 95% : 0,728 – 4,834 ; p =0,193) (tableau 197).

Tableau 198:

Variables dans l'équation

							IC pour Exp(B) 95%	
		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Nombre Parité		1,949	3	,583			
	Primiparité	,563	1,819	1	,177	,468	,155	1,410
	Pauciparité	1,146	,000	1	,985	1,021	,108	9,649
	Multiparité	,518	,265	1	,607	,766	,277	2,115
	Constante	,382	21,435	1	,000	5,875		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseParité.

La parité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre, et cela quelque que soit le nombre d'accouchements par voie basse présentés par la patiente (tableau 198).

6/ Antécédents d'avortements :

Tableau 199:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Avortement	,443	,135	1	,714	1,176	,494	2,804
	Constante	,354	15,374	1	,000	4,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Avortement1.

Les antécédents d'avortement ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,176 : 0,494 – 2,804 ; p =0,714) (tableau 199).

7/ Allaitement: Tableau n° 187

Tableau 200:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Allaitement	,470	2,081	1	,149	,508	,202	1,275
	Constante	,264	41,507	1	,000	5,471		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Classe Allaitement.

L'allaitement ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,508 : 0,202 – 1,275 ; p =0,149) (tableau 200).

8/ Contraception (oui ou non):

Tableau 201:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Contraception orale	,562	,033	1	,857	,904	,300	2,719
	Constante	,273	37,556	1	,000	5,312		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseContrac.

La contraception orale ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,904 : 0,300 – 2,719 ; p =0,857) (tableau 201).

9/ Contraception progestatif (oui / non) :

Tableau 202:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Contraception Progestative orale	,707	,238	1	,626	,708	,177	2,834
	Constante	,492	10,182	1	,001	4,800		
Etape 2[a]	Constante	,353	16,005	1	,000	4,100		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Contraception Progestative orale.

La contraception progestative orale ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,708; IC : 95% : 0,177 – 2,834 ; p =0,626) (tableau 202).

10/ Contraception à base de progestatifs (Microprogéstatifs et Macroprogéstatifs) :

Tableau 203:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Contraception		,566	2	,753			
	Contraception(1)	,716	,566	1	,452	1,714	,421	6,979
	Contraception(2)	23205,422	,000	1	,999	5,770E8	,000	.
	Constante	,521	3,906	1	,048	2,800		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Contraception.

La contraception à base de progestatifs oraux (micro et macroprogéstatifs) ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre, et cela quelque soit la classe de progestatifs oraux (microdosés, et macrodosés) (tableau 203).

11/ OPCM (pilule minidosée) :

Tableau 204:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OPCM(1)	,604	,033	1	,856	1,116	,342	3,647
	Constante	,351	17,261	1	,000	4,300		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OPCM.

La pilule œstro-progestative minidosée ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,116 : 0,342 – 3,647 ; p =0,856) (tableau 204).

12/ OPCN (pilule normodosée) :

Tableau 205:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OPCN(1)	1,142	1,111	1	,292	,300	,032	2,813
	Constante	1,031	7,235	1	,007	16,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OPCN.

La pilule œstro-progestative normodosée ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,300 : 0,032 – 2,813 ; p =0,292) (tableau 205).

13/ Antécédents d'obésité :

Tableau 206:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Antcds Obésité(1)	,424	2,650	1	,104	,502	,219	1,151
	Constante	,300	34,613	1	,000	5,846		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Antcds Obésité.

Les antécédents d'obésité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,502 : 0,219 – 1,151 ; p =0,104) (tableau 206).

14/ Diabète:

Tableau 207:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Diabète(1)	1,116	,021	1	,886	,852	,096	7,593
	Constante	1,095	2,159	1	,142	5,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Diabète.

Le diabète ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,852 : 0,096 – 7,593 ; p =0,886) (tableau 207).

15/ HTA :

Tableau 208 :

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	HTA(1)	,570	,766	1	,382	1,646	,539	5,026
	Constante	,521	3,906	1	,048	2,800		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : HTA.

L'HTA ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,646 : 0,539 – 5,026 ; p =0,382) (tableau 208).

16/ Infertilité:

Tableau 209:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Infertilité(1)	,564	,387	1	,534	1,420	,470	4,289
	Constante	,512	5,154	1	,023	3,200		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Infertilité.

L'infertilité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,420 : 0,470 – 4,289 ; p =0,534) (tableau 209).

17/ OPK :

Tableau 210:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OPK(1)	1,175	,100	1	,752	1,449	,145	14,493
	Constante	1,155	,905	1	,341	3,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OPK.

L'OPK ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,449 : 0,145 – 14,493 ; p =0,752) (tableau 210).

18/ Oestroprogestatifs (traitement à visée gynécologique) :

Tableau 211:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OP(1)	,504	,533	1	,465	,692	,258	1,858
	Constante	,341	28,094	1	,000	6,100		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OP.

Les OP ne semblent pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=0,692 : 0,258 – 1,858 ; p =0,465) (tableau 211).

19/ Progestatif (indications gynécologiques) :

Tableau 212:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Progestat(1)	,603	2,234	1	,135	2,463	,755	8,030
	Constante	,476	1,284	1	,257	1,714		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Progestat.

Les progestatifs oraux ne semblent être un facteur prédisposant au risque de survenue de polypes de l'endomètre (OR=2,463 : 0,755 – 8,030 ; p =0,135) (tableau 212).

20/ Antécédents de polype de l'endomètre à la 1ère consultation (examen pré thérapeutique) :

Tableau 213:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	PolypeC1(1)	,585	8,454	1	,004	5,476	1,740	17,230
	Constante	,535	,000	1	1,000	1,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : PolypeC1.

Les Antécédents de polype endométrial semblent être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=5,476 : 1,740 – 17,230 ; p =0,004) (tableau 213).

21/ Adénomyose:

Tableau 214:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Adénomyose(1)	,615	,296	1	,586	1,397	,419	4,661
	Constante	,572	4,249	1	,039	3,250		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Adénomyose.

L'adénomyose ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=1,397 : 0,419 – 4,661 ; p =0,586) (tableau 214).

22/ Polype cervical :

Tableau 215:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Polype Cervical(1)	,795	2,529	1	,112	3,540	,745	16,811
	Constante	,764	,142	1	,706	1,333		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Polype cervical

Le polype cervical ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue de polype de l'endomètre (OR=3,540 : 0,745 – 16,811 ; p =0,112) (tableau 215).

V-2-1-3- SYNTHÈSE :

a/ Tableau synthèse de l'approche multivariée pour l'aménorrhée aux différentes consultations comme facteur de risque de survenue de polype de l'endomètre: (tableau 216)

Tableau 216:

Variable analysée	OR	IC à 95%	p
L'aménorrhée C2	0,328	0,052 – 2,061	0,295
L'aménorrhée C3	1,288	0,269 – 6,168	0,751
L'aménorrhée C4	0,635	0,226 – 1,781	0,388
L'aménorrhée C5	0,719	0,259 – 1,998	0,527
L'aménorrhée C2-3-4-5	0,328	0,052 – 2,061	0,234

b/ Tableau synthèse de l'approche univariée pour les facteurs de risque de survenue de polype de l'endomètre : (tableau 217)

Tableau 217:

Variable analysée	OR	IC à 95%	p
L'aménorrhée	0,328	0,052 – 2,061	0,234
Age (brut)	0,965	0,890 – 1,046	0,387
Age (> < 40 ans)	1,856	0,698 – 4,934	0,215
Age (> < 45 ans)	1,792	0,771 – 4,165	0,175
Age (> < 49 ans)	1,264	0,248 – 6,438	0,778
Age puberté	1,311	0,970 – 1,773	0,078
Obésité	1,270	0,498 – 3,240	0,617
Gestité	0,822	0,213 – 3,176	0,777
Parité	1,876	0,728 – 4,834	0,193
Antécédents d'avortements	1,176	0,494 – 2,804	0,714
Allaitement	0,508	0,202 – 1,275	0,149
Contraceptions	0,904	0,300 – 2,719	0,857
Contraceptions à base de	0,708	0,177 – 2,834	0,626
pilule minidosée	1,116	0,342 – 3,647	0,856
pilule normodosée	0,300	0,032 – 2,813	0,292
Antécédents d'obésité	0,502	0,219 – 1,151	0,104
Diabète	0,852	0,096 – 7,593	0,886
HTA	1,646	0,539 – 5,026	0,382
Infertilité	1,420	0,470 – 4,289	0,534
OPK	1,449	0,145 – 14,493	0,752
OP (TRT gynécologique)	0,692	0,258 – 1,858	0,465
Progestatifs (TRT gynécologique)	2,463	0,755 – 8,030	0,135
polype endomètre à C1	5,476	1,740 – 17,230	**0,004**
Adénomyose	1,397	0,419 – 4,661	0,586
Polype cervical	3,540	0,745 – 16,811	0,112

L'analyse univariée a retenu comme facteur de risque, de survenue de polype de l'endomètre les antécédents de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (C1) : (OR=5,476 : 1,740 – 17,230 ; p =0,004) (tableau 217).

V-2-1-4- ANALYSE MULTIVARIÉE (PAS A PAS DESCENDANT) :

Suite à l'approche univariée, les variables sélectionnées à intégrer dans l'analyse multivariée sont :

- P <0,25 :
  - Aménorrhée aux différents examens (C2, C3, C4, C5)
  - Age > 45
  - Age de la puberté
  - Allaitement
  - Antécédents d'obésité
  - Les progestatifs
  - Polype de l'endomètre à l'examen pré thérapeutique (C1)
  - Polype cervical
- Les variables ayant un intérêt clinique sont : Obésité, Contraception

Tableau 218:

Variables dans l'équation

Modèle final de l'analyse multivariée		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 11[a]	PolypeC1(1)	1,357	4,796	1	,029	19,529	1,366	279,127
	Age puberté	,383	6,240	1	,012	2,606	1,229	5,524
	Constante	5,624	6,133	1	,013	,000		

L'analyse multivariée a retenu les facteurs de risque, de survenue de polype de l'endomètre, suivants : âge de la puberté : (OR=2,606; IC : 95% : 1,299 – 5,524 ; p =0,012), et antécédents de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (C1) : (OR=19,529; IC : 95% : 1,366 – 279,127 ; p=0,029) (tableau 218).

Ces résultats montrent que le risque de présenter un polype au cours du traitement par tamoxifène est multiplié par 19,52 pour la présence de polype endométrial à la consultation pré thérapeutique (C1) (polype préexistant au traitement par tamoxifène), et par 2,60 en cas d'âge de la puberté précoce (tableau 218).

V-2-2- ETUDE CAS TÉMOINS POUR LA DÉTERMINATION DES FACTEURS DE RISQUE DES LÉSIONS ENDOMÈTRIALES (POLYPE ET HYPERPLASIE DE L'ENDOMÈTRE) :

V-2-2-1- APPROCHE UNIVARIÉE :

Afin de déterminer quels sont les facteurs de risque de lésions endométriales (polype et hyperplasie de l'endomètre) dans notre population d'étude, plusieurs paramètres ont été soumis à l'étude cas-témoin :

1/L'aménorrhée

2/ Age (brut)

3/ Age (Tranche : moins de 40 ans /plus de 40 ans)

4/ Age (Tranche : moins de 45 ans /plus de 45 ans)

5/ Age (tranche : moins de 49 ans /plus de 49 ans)

6/ Age puberté

7/ Obésité (classe : obèse / poids normal)

8/ Gestité

9/ Parité

10/ Antécédents d'avortements

11/ Allaitement

12/ Contraceptions

13/ Contraceptions à base de progestatif (micro et macro)

14/ Progestatif (indications gynécologiques)

15/ OPCM (pilule minidosée)

16/ OPCN (pilule normodosée)

17/ Antécédents d'obésité

18/ Diabète

19/ HTA

20/ Infertilité

21/ OPK

22/ Traitement hormonal (op-progestatifs-aucun)

23/ Oestroprogestatifs (traitement à visée gynécologique

24/ Antécédents de polype de l'endomètre à C1

25/ Adénomyose

26/ Polype cervical

Tableau 219: Aménorrhée C2 (2ème consultation)

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglée1(1)	,936	1,098	1	,295	,375	,060	2,349
	Constante	,208	44,586	1	,000	4,000		

L'aménorrhée à C2 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,375 : 0,060 – 2,349 ; p =0,295) (tableau 219).

Tableau 220: Aménorrhée C3

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglées2	,692	,050	1	,822	1,168	,301	4,529
	Constante	1,333	,619	1	,432	2,854		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglées2.

L'aménorrhée à C2 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,168 : 0,301 – 4,529 ; p =0,822) (tableau 220).

Tableau 221: Aménorrhée C4

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglés3	,503	1,237	1	,266	1,750	,653	4,692
	Constante	,926	,125	1	,724	1,388		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglés3.

L'aménorrhée à C2 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,750 : 0,653 – 4,692 ; p =0,266) (tableau 221).

Tableau 222: Aménorrhée C5

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	AmenReglés4	,516	,111	1	,739	1,188	,432	3,269
	Constante	,957	1,161	1	,281	2,806		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglés4.

L'aménorrhée à C2 ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,188 : 0,432 – 3,269 ; p =0,739) (tableau 222).

V-2-2-2- APPROCHE MULTIVARIÉE (aménorrhée et polype de l'endomètre)

1/ Aménorrhée :

Tableau 223:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 4[a]	AmenReglés3(1)	,503	1,237	1	,266	,571	,213	1,532
	Constante	,227	40,675	1	,000	4,250		
Etape 5[a]	Constante	,202	44,499	1	,000	3,839		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglés4, AmenReglée1, AmenReglées2, AmenReglés3.

L'aménorrhée, globalement, ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,571; IC : 95% : 0,213 – 1,532 ; p =0,266) (tableau 223).

2/ Age :

2-1/ Age de la puberté:

Tableau 224:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age puberté	,150	4,232	1	,040	1,361	1,015	1,825
	Constante	1,987	1,994	1	,158	,060		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age puberté.

L'âge de la puberté semble être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,361; IC : 95% : 1,015 – 1,825; p =0,04) (tableau 224).

2-2/ Age (quantitatif) :

Tableau 225:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age	,040	,981	1	,322	,961	,889	1,039
	Constante	1,698	3,128	1	,077	20,146		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age.

L'âge de la patiente ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,961 : 0,889 – 1,039 ; p =0,322) (tableau 225).

2-3/Age (moins 40/40 ans) :

Tableau 226:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseAge1(1)	,494	2,520	1	,112	2,190	,832	5,765
	Constante	,230	24,511	1	,000	3,120		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseAge1.

L'âge de la patiente de plus de 40 ans ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=2,190 : 0,832 – 5,765 ; p =0,112) (tableau 226).

2-4/ Age (Moins 45/plus 45 ans) :

Tableau 227:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age45(1)	,416	1,749	1	,186	1,733	,767	3,916
	Constante	,325	9,298	1	,002	2,692		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age45.

L'âge de la patiente de plus de 45 ans ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,733 : 0,767 – 3,916 ; p =0,186) (tableau 227).

2-5/ Age (moins 49/ 50 moins) :

Tableau 228:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Age49	,828	,014	1	,905	,906	,179	4,596
	Constante	,904	2,574	1	,109	4,262		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Age49.

L'âge de la patiente de plus de 49 ans ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,906 : 0,179 – 4,596 ; p =0,905) (tableau 228).

3/ Gestité (oui /non) :

Tableau 229:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseGestité01(1)	,686	,005	1	,943	,952	,248	3,654
	Constante	,216	38,982	1	,000	3,852		
Etape 2[a]	Constante	,205	42,961	1	,000	3,833		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseGestité01.

La gestité de la patiente ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,952; IC : 95% : 0,248 –3,654; p =0,943) (tableau 229).

3-1/ Classe gestité:

Tableau 230:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseGestité		2,209	3	,530			
	ClasseGestité(1)	,724	,204	1	,652	,721	,175	2,980
	ClasseGestité(2)	,689	1,833	1	,176	,393	,102	1,518
	ClasseGestité(3)	,468	1,001	1	,317	,626	,250	1,567
	Constante	,316	26,510	1	,000	5,083		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseGestité.

La gestité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre), et cela quelque que soit le nombre de grossesses présentées par la patiente (tableau 230).

4/ Parité (oui /non) :

Tableau 231:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseParité01(1)	,459	3,731	1	,053	,412	,168	1,013
	Constante	,246	41,340	1	,000	4,850		
Etape 2[a]	Constante	,205	44,227	1	,000	3,900		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseParité01.

La parité de la patiente ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,412; IC : 95% : 0,168 –1,013; p =0,053) (tableau 231).

4-1/ Parité (classe) :

Tableau 232:

ariables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseParité		3,817	3	,282			
	ClasseParité(1)	,532	3,112	1	,078	,391	,138	1,110
	ClasseParité(2)	1,140	,020	1	,888	1,174	,126	10,964
	ClasseParité(3)	,505	,064	1	,801	,880	,327	2,369
	Constante	,364	20,034	1	,000	5,111		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : ClasseParité.

La parité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre), et cela quelque que soit le nombre d'accouchements par voie basse présentés par la patiente (tableau 232).

5/ Avortement:

Tableau 233:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Avortement1(1)	,422	,599	1	,439	1,386	,606	3,168
	Constante	,331	12,117	1	,000	3,167		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Avortement1.

Les antécédents d'avortement ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,386 : 0,606 – 3,168 ; p =0,439) (tableau 233).

6/ Allaitement:

Tableau 234:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Classe Allaitement(1)	,453	2,326	1	,127	,501	,206	1,218
	Constante	,252	38,567	1	,000	4,789		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Classe Allaitement.

L'allaitement ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,501 : 0,206 – 1,218 ; p =0,127) (tableau 234).

7/ Contraception orale (oui/non) :

Tableau 235:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ClasseContrac(1)	,556	,005	1	,942	1,041	,350	3,096
	Constante	,260	34,558	1	,000	4,611		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Classe Contrac.

La contraception orale ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,041 : 0,350 – 3,096; p =0,942) (tableau 235).

8/ Contraception progestative orale:

Tableau 236:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	ContraceptionProges(1)	,686	,734	1	,392	1,800	,469	6,908
	Constante	,479	4,198	1	,040	2,667		
Etape 2[a]	Constante	,340	14,379	1	,000	3,636		

La contraception progestative orale ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,80; IC : 95% : 0,469 – 6,908 ; p =0,392) (tableau 236).

9/ Contraception à base de progestatifs oraux (Microprogéstatifs et Macroprogéstatifs) :

Tableau 237:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Contraception		1,304	2	,521			
	Contraception(1)	,697	1,304	1	,254	2,215	,566	8,678
	Contraception(2)	23205,422	,000	1	,999	7,456E8	,000	.
	Constante	,494	2,454	1	,117	2,167		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Contraception.

La contraception à base de progestatifs oraux (micro et macroprogéstatifs) ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre), et cela quelque soit la classe de progestatifs oraux (microdosés, et macrodosés) (tableau 237).

☛**NB :** classe 1 : macroprogéstatifs, classe 2 : microprogéstatif

10/ OPCM (pilule minidosée) :

Tableau 238:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OPCM(1)	,597	,147	1	,701	1,257	,390	4,051
	Constante	,339	15,647	1	,000	3,818		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OPCM.

La pilule estroprogestative minidosée ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,257 : 0,390 – 4,051 ; p =0,701) (tableau 238).

12/ OPCN (pilule normodosée) :

Tableau 239:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OPCN	1,142	1,111	1	,292	3,333	,355	31,257
	Constante	,492	10,182	1	,001	4,800		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OPCN.

La pilule œstro-progestative normodosée ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=3,333 : 0,355 – 31,257 ; p =0,292) (tableau 239).

13/ Obésité:

Tableau 240:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Obésité1(1)	,468	,963	1	,326	1,583	,632	3,964
	Constante	,263	19,081	1	,000	3,158		
Etape 2[a]	Constante	,217	36,447	1	,000	3,704		

L'obésité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,583; IC : 95% : 0,632 – 3,964 ; p =0,326) (tableau 240).

14/ Antécédents d'obésité:

Tableau 241:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Antcds Obésité(1)	,407	1,178	1	,278	,643	,290	1,427
	Constante	,276	30,236	1	,000	4,562		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AntcdsObésité.

Les antécédents d'obésité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,643 : 0,290 – 1,427 ; p =0,278) (tableau 241).

15/ Diabète:

Tableau 242:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Diabète(1)	1,115	,069	1	,793	,747	,084	6,635
	Constante	1,095	2,159	1	,142	5,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Diabète.

Le diabète ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=0,747 : 0,084 – 6,635 ; p =0,793) (tableau 242).

16/ HTA:

Tableau 243:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	HTA(1)	,565	,377	1	,539	1,415	,467	4,285
	Constante	,521	3,906	1	,048	2,800		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : HTA.

L'HTA ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,415 : 0,467 – 4,285 ; p =0,539) (tableau 243).

17/ Infertilité:

Tableau 244:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Infertilité(1)	,559	,119	1	,730	1,212	,405	3,629
	Constante	,512	5,154	1	,023	3,200		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Infertilité.

L'infertilité ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,212 : 0,405 – 3,629 ; p =0,730) (tableau 244).

18/ OPK :

Tableau 245:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OPK(1)	1,173	,040	1	,842	1,264	,127	12,609
	Constante	1,155	,905	1	,341	3,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OPK.

L'OPK ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,264 : 0,127 – 12,609 ; p =0,842) (tableau 245).

19/ Traitements hormonaux (oui/non) :

Tableau 246:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Trt Hormonal(1)	,452	,073	1	,787	1,130	,466	2,739
	Constante	,258	26,047	1	,000	3,737		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : TrtHormonal.

Le traitement hormonal ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=1,130 : 0,466 – 2,739 ; p =0,787) (tableau 246).

20/ Oestroprogestatifs:

Tableau 247:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	OP(1)	,495	,268	1	,605	,774	,293	2,042
	Constante	,328	26,753	1	,000	5,455		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : OP.

Les OP ne semblent pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR= 0,774 : 0,293 – 2,042 ; p =0,605) (tableau 247).

21/ Progestatifs:

Tableau 248:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Progestat(1)	,594	3,562	1	,059	3,071	,958	9,845
	Constante	,465	,470	1	,493	1,375		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Progestat.

Les progestatifs ne semblent pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=3,071 : 0,745 – 16,811 ; p =0,112) (tableau 248).

22/ Antécédents de polype endométrial C1:

Tableau 249:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	PolypeC1(1)	,580	7,056	1	,008	4,667	1,498	14,542
	Constante	,535	,000	1	1,000	1,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : PolypeC1.

Les Antécédents de polype endométrial semblent être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=4,667 : 1,498 – 14,542 ; p =0,008) (tableau 249).

23/ Adénomyose:

Tableau 250:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	Adenomiose(1)	,611	,096	1	,757	1,208	,365	4,001
	Constante	,572	4,249	1	,039	3,250		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : Adenomiose.

L'adénomyose ne semble pas être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) à la limite de la significativité (OR=1,208 : 0,365 – 4,001 ; p =0,757) (tableau 250).

24/ Polype cervical:

Tableau 251:

Variables dans l'équation

		E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
							Inférieur	Supérieur
Etape 1[a]	PolypeCervical(1)	,793	4,844	1	,028	5,728	1,210	27,109
	Constante	,764	,142	1	,706	,750		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : PolypeCervical.

Le polype cervical semble être un facteur prédisposant au risque de survenue d'anomalies de l'endomètre (polype et/ou hyperplasies de l'endomètre) (OR=5,728 : 1,210 – 27,109 ; p =0,028) (tableau 251).

V-2-2-3- SYNTHÈSE :

a/ Tableau synthèse de l'approche multivariée pour l'aménorrhée aux différentes consultations comme facteur de risque de survenue des lésions endométriales (polype et hyperplasies de l'endomètre): (tableau 252)

Tableau 252:

Variable analysée	OR	IC à 95%	p
L'aménorrhée C2	0,375	0,060 – 2,349	0,295
L'aménorrhée C3	1,168	0,301 – 4,529	0,822
L'aménorrhée C4	1,750	0,653 – 4,692	0,266
L'aménorrhée C5	1,188	0,432 – 3,269	0,739
L'aménorrhée C2-3-4-5	0,571	0,213 – 1,532	0,266

b/ Tableau synthèse de l'approche univariée pour les facteurs de risque de survenue des lésions endométriales (polype et hyperplasies de l'endomètre) : (tableau 253)

Tableau 253:

Variable analysée	OR	IC à 95%	p
L'aménorrhée	0,571	0,213 – 1,532	0,266
Age (brut)	0,961	0,889 – 1,039	0,322
Age (> < 40 ans)	2,190	0,832 – 5,765	0,112
Age (> < 45 ans)	1,733	0,767 – 3,916	0,186
Age (> < 49 ans)	0,906	0,179 – 4,596	0,905
Age puberté	1,361	1,015 –1,825	**0,04**
Obésité	1,583	0,632 – 3,964	0,326
Gestité	0,952	0,248 –3,654	0,943
Parité	0,412	0,168 –1,013	0,053
Antécédents d'avortements	1,386	0,606 – 3,168	0,439
Allaitement	0,501	0,206 – 1,218	0,127
Contraception orale	1,041	0,350 – 3,096	0,942
Contraceptions à base de	1,800	0,469 – 6,908	0,392
pilule minidosée	1,257	0,390 – 4,051	0,701
pilule normodosée	3,333	0,355 – 31,257	0,292
Antécédents d'obésité	0,643	0,290 – 1,427	0,278
Diabète	0,747	0,084 – 6,635	0,793
HTA	1,415	0,467 – 4,285	0,539
Infertilité	1,212	0,405 – 3,629	0,730
OPK	1,264	0,127 – 12,609	0,842
Traitement hormonal (oui/non)	1,130	0,466 – 2,739	0,787
Oestroprogestatifs (traitement à	0,774	0,293 – 2,042	0,605
Progestatifs oraux	3,071	0,745 – 16,811	0,112
polype endomètre C1	4,667	1,498 – 14,542	**0,008**
Adénomyose	1,208	0,365 – 4,001	0,757
Polype cervical	5,728	1,210 – 27,109	**0,028**

L'analyse univariée a retenu les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes (type polype et hyperplasie de l'endomètre) suivants : l'âge de la puberté : (OR=1,361; IC : 95% : 1,015 –1,825; p =0,04), le polype cervical (OR=5,728 : 1,210 – 27,109 ; p =0,028), et ATCD de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (C1) : (OR=4,667 : 1,498 – 14,542 ; p =0,008) (tableau 253).

V-2-2-4- ANALYSE MULTIVARIÉE PAR LA MÈTHODE PAS A PAS DÉSCENDANT :

Suite à l'approche univariée, les variables sélectionnées à intégrer dans l'analyse multivariée sont :

- P <0,25 :
  - Age (40 ans),
  - Parité,
  - Âge de la puberté,
  - Allaitement,
  - Antécédents de polype C1,
  - Polype cervical,
  - Progestatifs
- Les variables ayant un intérêt clinique sont :
  - Obésité,
  - Aménorrhée aux différents examens (C2-C3-C4-C5),
  - Antécédents d'obésité.

Analyse multivariée :

Tableau 254:

Variables dans l'équation

Modèle final de l'analyse multivariée		A	E.S.	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	IC pour Exp(B) 95%	
								Inférieur	Supérieur
Etape 11[b]	ClasseAge1(1)	2,476	1,042	5,648	1	,017	11,895	1,543	91,673
	Age puberté	,942	,356	7,009	1	,008	2,566	1,277	5,155
	PolypeC1(1)	3,058	1,261	5,878	1	,015	21,292	1,797	252,305
	Constante	-15,013	5,396	7,741	1	,005	,000		

a. Variable(s) entrées à l'étape 1 : AmenReglée1, AmenReglées2, AmenReglés3, AmenReglés4, ClasseAge1, Agepuberté, ClasseAllaitement, AntcdsObésité, Obésité1, PolypeC1, TrtHormonal.

b. Variable(s) entrées à l'étape 11 : PolypeC1.

L'analyse multivariée a retenu les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes (type polype et hyperplasie de l'endomètre) suivants : âge de la puberté (OR=2,56 : 1,27-5,15 : p=0,008) et antécédents de polype endométrial à l'examen pré-thérapeutique C1 : (OR=21,29 : IC à 95 ; 1,79-252,30 : p = 0,015) ; et l'âge de la patiente (plus de 40 ans) (OR = 11,89 (IC : 1,54-91,67) p=0,017 (tableau 254).

Ces résultats montrent que le risque de présenter une lésion endométriale bénigne (polype, hyperplasie endométriale), au cours du traitement par tamoxifène, est multiplié par 21,29 pour la présence de polype endométrial à la consultation préthérapeutique (polype préexistant au traitement par tamoxifène), par 2,56 en cas d'âge de la puberté précoce et par 11,89 quand la patiente est âgée de plus de 40 ans.

VI- ANALYSE DE LA PERFORMANCE DES DIFFÉRENTS EXAMENS DE SURVEILLANCE :

VI-1- FEMME EN AMÉNORRHÉE :

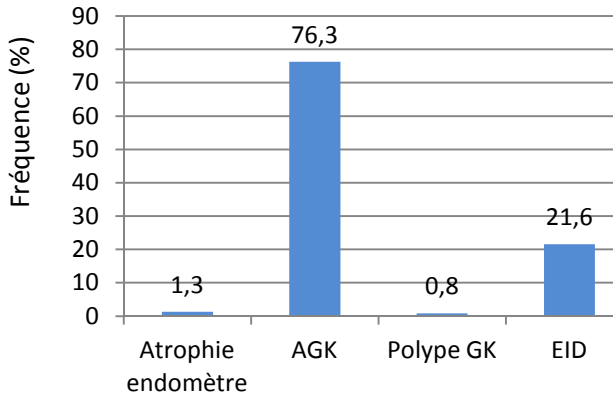
VI-1-1- ECHOGRAPHIE :

VI-1-1-1- Etude descriptive du bilan lésionnel observé à l'échographie:

Au seul examen échographique, les lésions observées les plus fréquemment observées sont : AGK (76,1%), Endomètre d'interprétation difficile (23,1%) (tableau 255, graphe 169).

Tableau 255: Etude descriptive du bilan lésionnel observé à l'échographie

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Atrophie endomètre	7	1,3	1,3
AGK	406	76,3	76,3
Polype GK	4	0,8	0,8
EID	115	21,6	21,6
Total	532	100	100



Graphe 169

A-1- Tableau de synthèse brut de l'aspect endométrial observé à l'échographie et sa correspondance au référentiel: (tableau 256)

Tableau 256:

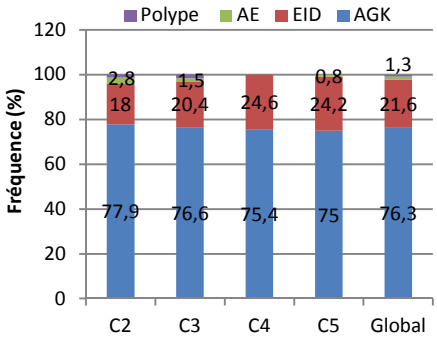
Aspect endomètre à l'échographie	Diagnostic au référentiel						Total
	AGK	Atrophie endomètre	Endomètre normal	Hyperplasie GK	Hyperplasie polypoïde	Polype	
AGK	**395**	**6**	**1**	**0**	**0**	**4**	**406**
Atrophie endomètre	**0**	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7**
Endomètre interprétation difficile	**92**	**0**	**0**	**1**	**2**	**20**	**115**
Polype GK	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4**	**4**
Total	**487**	**13**	**1**	**1**	**2**	**28**	**532**

A-2- Résultats de l'examen échographique aux différentes consultations :

a/ Aspect de l'endomètre à l'échographie aux différentes consultations: (tableau 257, graphe 170)

Tableau 257:

	AE	%	AGK	%	EID	%	Polype	%	Total
C2	4	2,8	113	77,9	26	18,0	2	1,4	145
C3	2	1,5	105	76,6	28	20,4	2	1.5	137
C4	0	0,0	95	75,4	31	24,6	0	0	126
C5	1	0,8	93	75,0	30	24,2	0	0	124
Global	7	1,3	406	76,3	115	21,6	4	0,7	532



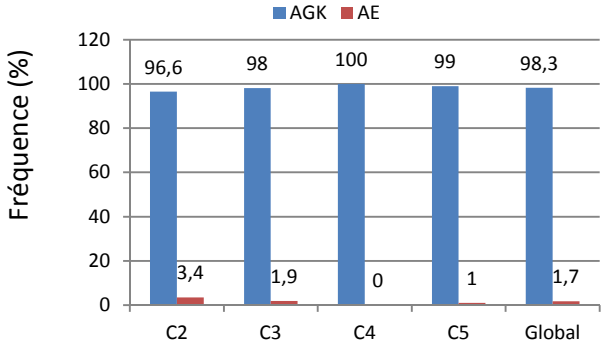
Graphe 170

b/ Résultats de l'examen échographique aux différentes consultations en fonction de l'épaisseur de l'endomètre :

- **ENDOMÈTRE FIN (≤ 5MM) :** (tableau 258, graphe 171)

Tableau 258:

	AE	%	AGK	%	Total
C2	**4**	**3,4**	**113**	**96,6**	**117**
C3	**2**	**1,9**	**105**	**98,1**	**107**
C4	**0**	**0**	**95**	**100**	**95**
C5	**1**	**1**	**93**	**99**	**94**
Global	**7**	**1,7**	**406**	**98,3**	**413**

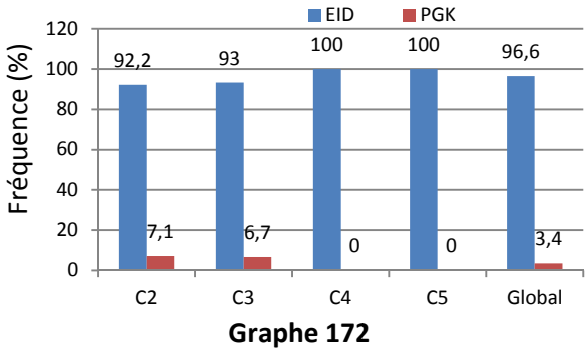


Graphe 171

♦ **ENDOMÈTRE ÉPAIS (>5 MM) :** (tableau 259, graphe 172)

Tableau 259:

	EID	%	PGK	%	Total
C2	26	92,9	2	7,1	28
C3	28	93,3	2	6,7	30
C4	31	100	0	0	31
C5	30	100	0	0	30
Global	115	96,6	4	3,4	119



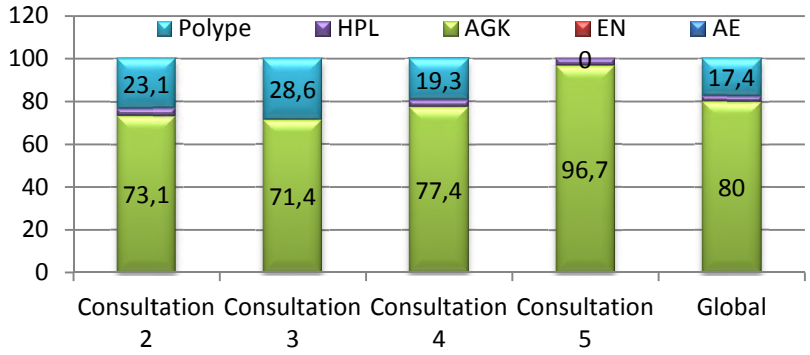
Graphe 172

c/ Analyse descriptive des différentes lésions constatées à l'examen référentiel (selon leur mode d'expression échographique), et aux différentes consultations

♦ **ENDOMÈTRE D'INTERPRETATION DIFFICILE :** (tableau 260, graphe 173)

Tableau 260:

Dg au Référentiel / Moment de la consultation	AE	EN	AGK	HPL	Polype	N
Consultation 2	0	0	19 (73,1)	1 (HGK)	6 (23.1)	26
Consultation 3	0	0	20 (71,4)	0	8 (28,6)	28
Consultation 4	0		24 (77,4)	1 (HPP)	6 (19,3)	31
Consultation 5	0	0	29 (96,7)	1 (HPP)	0	30
Global	0	0	92 (80,0)	3	20 (17,4)	115



Graphe 173

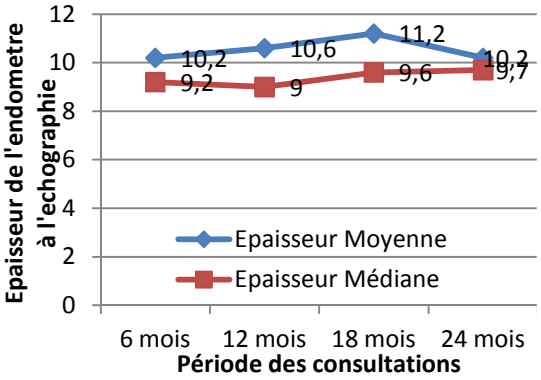
IL est intéressant de noter que l'image échographique étiquetée « d'endomètre d'interprétation difficile » ; autrement dit, « diagnostique incertain, ou non concluant » correspond au référentiel dans 20% des cas à une lésion focale (polype de l'endomètre dans

17 %, et une hyperplasie endométriale dans 3% des cas), et paradoxalement à une atrophie glandulo-kystique dans 80% des cas (tableau 260, graphe 173).

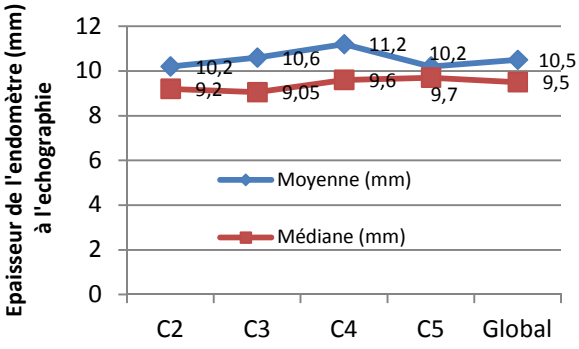
Cinétique de l'évolution de l'épaisseur de l'endomètre dans les EID au cours de différentes consultations : (tableau 261, graphes 174, 275)

Tableau 261:

Epaisseur de l'endomètre	C2 (6 mois)	C3 (12 mois)	C4 (18 mois)	C5 (24 mois)
N	26	28	31	30
Moyenne ± ET	10,2±3,2	10,6±5,1	11,2±4,4	10,2±2,8
Médiane (limites)	9,2 (1,4-21,0)	9 (7,0-35,0)	9,6 (7,2-27,0)	9,7 (6,0-20,0)



Graphe 174



Graphe 175

d/ Analyse des différentes lésions endométriales à partir du référentiel et leur mode d'expression à l'échographie :

1. Analyse descriptive de l'AGK aux différentes consultations: (tableau 262)

Tableau 262:

Référentiel	Résultats échographie				
	AGK	%	EID	%	Total
Consultation 2	107	84,9	19	15,1	126
Consultation 3	104	83,9	20	16,1	124
Consultation 4	92	79,3	24	20,7	116
Consultation 5	92	76	29	24	121
Global	395	81,1	92	18,9	487

2. Analyse descriptive de l'AE aux différentes consultations: (tableau 263)

Tableau 263 :

Référentiel	Résultats échographie				
	AE	%	AGK	%	Total
Consultation 2	**4**	**44,4**	**5**	**55,6**	**9**
Consultation 3	**2**	**100**	**0**	**0**	**2**
Consultation 4	**0**	**0**	**1**	**100**	**1**
Consultation 5	**1**	**100**	**0**	**0**	**1**
Global	**7**	**53,8**	**6**	**46,2**	**13**

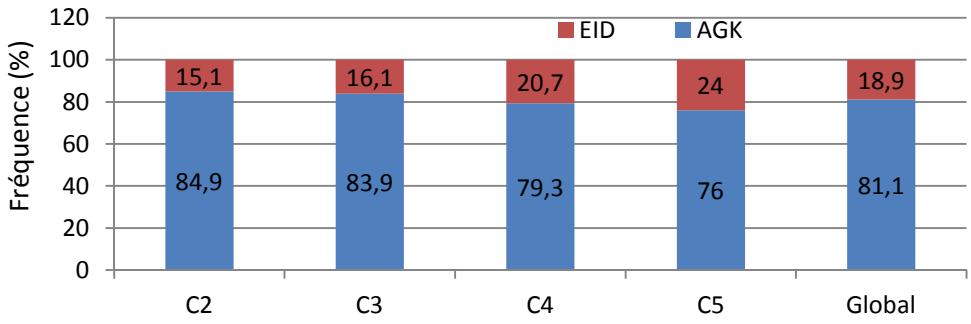
3. Analyse descriptive des polypes aux différentes consultations:

Tableau 264:

Référentiel	Résultats échographie						
	Polypes	%	AGK	%	EID	%	Total
Consultation 2	2	22,2	1	11,1	6	66,7	9
Consultation 3	2	18,2	1	9,1	8	72,7	11
Consultation 4	0	0	2	25	6	75	8
Consultation 5	0	-	0	-	0	-	0
Global	4	14,3	4	14,3	20	71,4	28

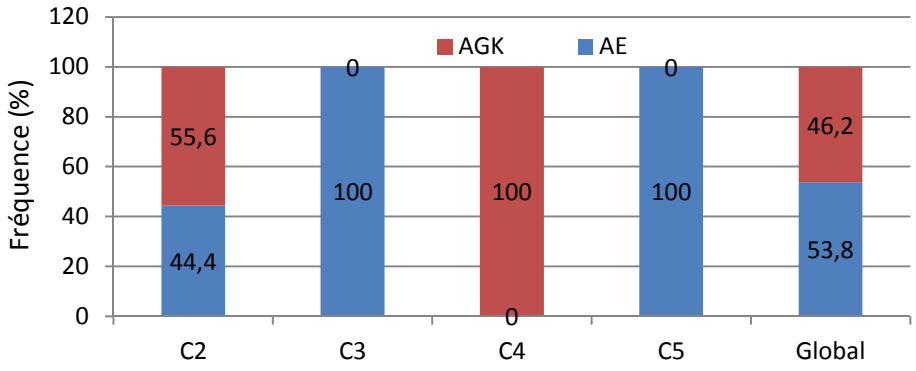
Les lésions focales (hyperplasies polypoïdes (2 cas), hyperplasie glandulo-kystique (1 cas) se sont manifestés à l'échographie sou forme d'Endomètre classé d'Interprétation Difficile (EID). Le cas d'endomètre prolifératif sur lésion focale s'est manifesté sous forme d'AGK (tableau 264, graphes 176, 177, 178).

AGK



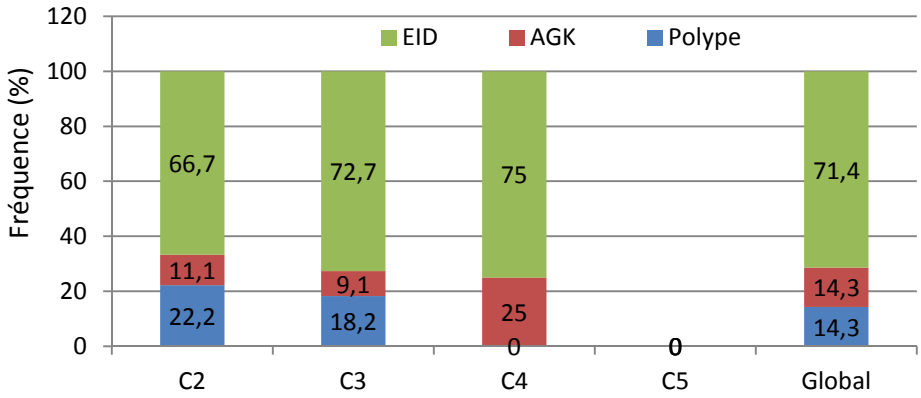
Graphe 176

AE



Graphe 177

Polype



Graphe 178

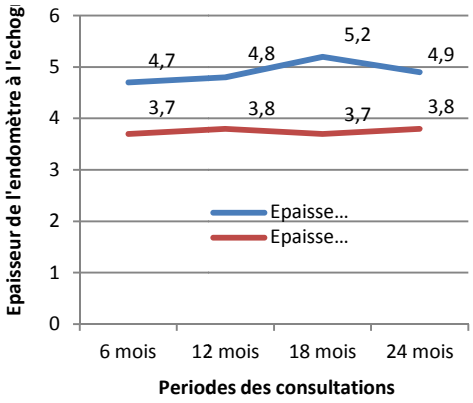
VI-1-1-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre :

a/ Analyse descriptive de la Cinétique d'évolution de l'épaisseur de l'endomètre au cours des différentes consultations:

Au cours des 4 consultations de suivi, la moyenne de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes en aménorrhée a varié de 4,7 ± 3,3 mm (1ère consultation) à 5,2± 4,1 mm (3ème consultation). L'épaisseur médiane variait de 3,7 à 3,8 mm (tableau 265, graphe 179).

Tableau 265:

Epaisseur de l'endomètre	C2 (6mois)	C3 (12mois)	C4 (18mois)	C5 (24mois)
N	145	137	126	124
Moyenne ± ET	4,7±3,2	4,81±3,83	5,2±4,1	4,9±3,4
Médiane (limites)	3,7 (1,4-21,0)	3,8 (1,2-35,0)	3,7 (1,4-27,0)	3,8 (1,4-20,0)



Graphe 179

b/ Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre en utilisant le point d'inflexion de la courbe ROC :

A côté des aspects morphologiques de l'endomètre, et pour les paramètres quantitatifs, en l'occurrence, l'épaisseur de l'endomètre calculée à l'échographie, on discutera du choix du seuil du paramètre :

- en utilisant la valeur seuil donnée par le point d'inflexion de la courbe ROC ;
- puis, en recherchant la valeur seuil qui améliorerait, à la fois, la valeur prédictive négative, tout en maintenant un certain équilibre entre les différents indices de performance à un niveau acceptable.

Nous focaliseront d'avantage sur la valeur prédictive négative de chacun des paramètres, l'objet final étant d'éliminer avec une certitude suffisante les femmes présentant une anomalie endométriale, et qui vont nécessiter d'autres examens parfois invasifs et souvent inutiles (tableau 266, figure 34).

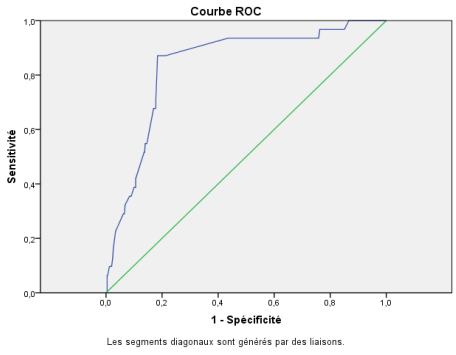


Figure 33

Tableau 266:

Zone sous la courbe

Variable(s) de résultats tests: Epaisseur de l'endomètre

Zone	Erreur Std.[a]	Signif. asymptotique[b]	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
			Borne inférieure	Borne supérieure
,824	,037	,000	,752	,896

La courbe ROC pour ce paramètre permet de déterminer comme valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre 5mm. L'aire sous la courbe ROC est de 0,824 [0,752 -0,896] et diffère de manière significative de la valeur 0,5 (p<0,0001) (tableau 266, figure 34).

Il est associé, à ce seuil (5mm) aux indices de performance suivants : (sensibilité de 87,1%, une spécifiée de 81,6 %, VPP de 22,7% et VPN 99,0% ; le coefficient de concordance Kappa est de 29,5% : qualifié de faible.
Le choix de cette valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre, permet de construire le tableau ci-dessous qui donne la répartition des patientes en fonction de l'épaisseur de l'endomètre et de l'état de l'endomètre (normal / pathologique). En deçà, ou à cette valeur seuil, on considérera le résultat du test comme non pathologique, et au-delà comme un résultat pathologique.

La valeur prédictive négative est de 99,0% [98,09-99,98], ce qui signifie que l'erreur prédictive négative est de 0,01. Autrement dit, la probabilité qu'une patiente présente une anomalie endométriale (polype, hyperplasie endométriale) quand elle est porteuse d'un endomètre fin (≤ 5mm) est de 1,0% (tableaux 267, 268).

Tableau 267:

Seuil 5 mm	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
> 5 mm	**27**	**92**	**119**
≤5 mm	**4**	**409**	**413**
Total	**31**	**501**	**532**

Tableau 268:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classificat. Kappa
87,1% [75,3-98,9]	81,6% [78,25-85,03]	22,7% [15,16-30,21]	99,0% [98,09-99,98]	29,5%	Faible

Par ailleurs, ce seuil permet de scinder la cohorte en deux catégories : endomètre fin ≤ 5mm, et endomètre épais > 5mm ; cette stratification sera adoptée tout le long de cette analyse (tableau 269).

c/ Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre en recherchant une autre valeur seuil :

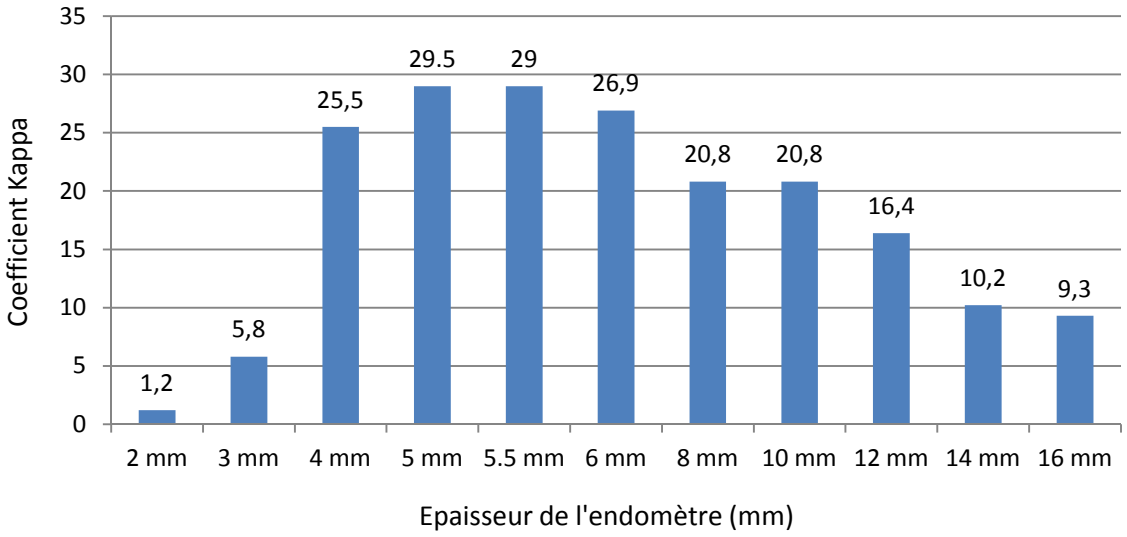
Pour rechercher l'existence d'une valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre qui améliorerait les performances de ce paramètre dans le diagnostic des lésions endométriales, et spécialement sa valeur prédictive négative, nous avons calculé pour chaque valeur seuil située au dessus, et au dessous de celle donnée par le point d'inflexion de la courbe ROC (5mm), la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, et l'indice de concordance de Kappa. Ces informations sont données dans le tableau ci-dessous (tableau 269).

Tableau 269: Tableau d'analyse de la valeur diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre, dans le diagnostic des lésions endométriales, aux différents seuils fixés

Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Kappa	Interprétation de la valeur du coefficient Kappa
2 mm	100,0	9,0	6,6	100,0	1,2	Négligeable
3 mm	93,8	38,0	8,8	99,0	5,8	Négligeable
4 mm	84,4	78,8	20,3	98,7	25,5	faible
5 mm	**87,1**	**81,6**	**22,7**	**99,0**	**29,5**	**Faible**
6 mm	78,1	81,8	21,6	98,3	26,9	Faible
8 mm	53,1	87,4	18,9	96,6	20,8	Faible
10 mm	31,3	63,2	22,7	95,5	20,8	Faible
12 mm	15,6	97,4	27,8	94,7	16,4	Négligeable
14 mm	9,4	98,0	23,1	94,4	10,2	Négligeable
16 mm	6,3	99,4	40,0	94,3	9,3	Négligeable

On voit bien que pour l'épaisseur de l'endomètre, le meilleur point de partage est représenté par le point d'inflexion de la courbe ROC (épaisseur endométriale = 5mm). Aucune autre valeur seuil ne permet d'améliorer la valeur prédictive négative de l'épaisseur de l'endomètre , tout en maintenant les autres indices de performance à une valeur acceptable (Se,Sp ,VPP) ; le meilleur compromis entre ces différents indices et la VPN dans diagnostic des lésions endométriales, comparé au référentiel, reste donc celui donné par le seuil de 5mm (meilleur coefficient Kappa : 29,5%) comme le confirme l'évolution du coefficient de concordance kappa suivant les seuils de l'épaisseur de l'endomètre pour le diagnostic des lésions endométriales (tableau 269, graphe 180).

Evolution du coefficient de concordance kappa suivant les seuils de l'épaisseur de l'endomètre pour le diagnostic des lésions endométriales



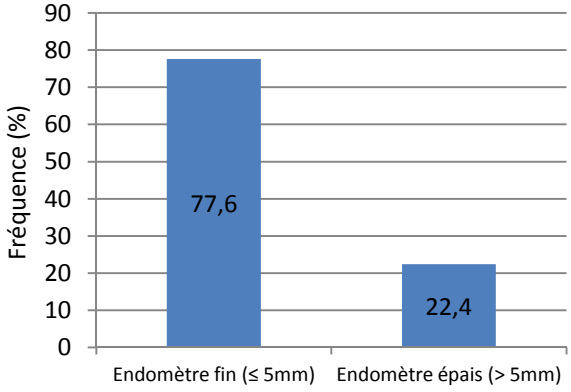
Graphe 180

d/ Classement selon l'épaisseur de l'endomètre (endomètre fin et endomètre épais) au seuil de 5mm mesuré à l'échographie :

Se référent au seuil de 5 mm. L'effectif de femmes ayant un endomètre épais est de 119 (22,4%) de l'ensemble des femmes en aménorrhée, celui des endomètres épais est de 413 (77,6%) (tableau 270, graphe 181).

Tableau 270:

	Effectifs	Pourcentage
Endomètre fin (≤ 5mm)	**413**	**77,6**
Endomètre épais (> 5mm)	**119**	**22,4**
Total	**532**	**100**



Graphe 181

- **Effectif des patientes selon l'épaisseur de l'endomètre (au seuil de 5mm) aux différentes consultations :** (tableau 271)

Tableau 271:

Epaisseur de l'endomètre	C2(6 mois)	C3(12mois)	C4(18mois)	C5(24 mois)	Total
Global (N)	145	137	126	124	532
Endomètre fin (N)	117	107	95	94	413
Endomètre épais (N)	28	30	31	30	119

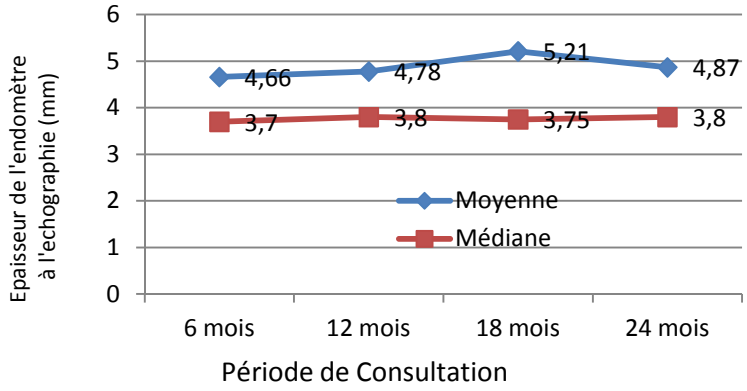
e/ Cinétique de l'épaisseur de l'endomètre (mesure de la moyenne de l'épaisseur ± SD, médiane et limites) (femmes en aménorrhée global et stratifié par rapport à l'épaisseur de l'endomètre au seuil de 5 mm) : (tableau 272, graphes 182, 183, 184)

Tableau 272:

Epaisseur de l'endomètre	C2 (6 mois)	C3 (12 mois)	C4 (18 mois)	C5 (24 mois)
Endomètre				
N	145	137	126	124
Moyenne ± SD	4,66±3,20	4,78±3,82	5,21±4,09	4,87±3,36
Médiane (limites)	3,7 (1,4-21,0)	3,8 (1,2-21,0)	3,75 (1,4-27)	3,8 (1,4-20,0)
Endomètre fin				
N	117	107	95	94
Moyenne ± SD	3,29±0,69	3,23±0,82	3,26±0,68	3,19±0,78
Médiane (limites)	3,5 (1,4-4,5)	3,0 (1,2-5,0)	3,2 (1,4-4,2)	3,15 (1,4-5,0)
Endomètre épais				
N	28	30	31	30
Moyenne ± SD	10,36±3,28	10,33±5,05	11,16±4,43	10,16±2,79
Médiane (limites)	9,2 (6,0-21,0)	9,0 (6,0-35,0)	9,6 (7,2-27,0)	9,75 (6,0-20,0)

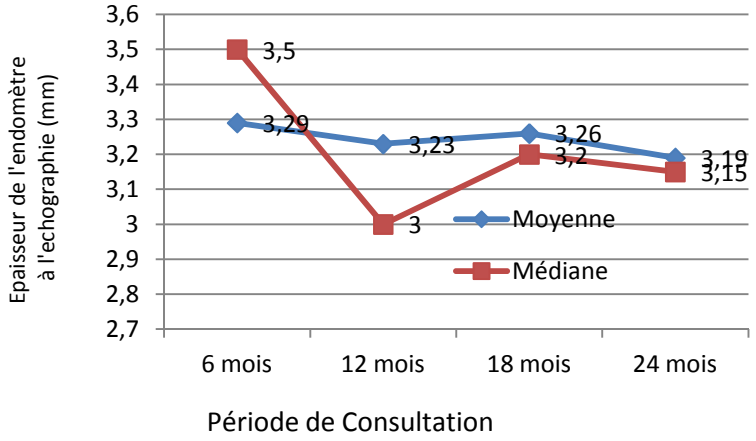
cinétique d'évolution de l'épaisseur de l'endomètre aux cours des différentes consultations

Global



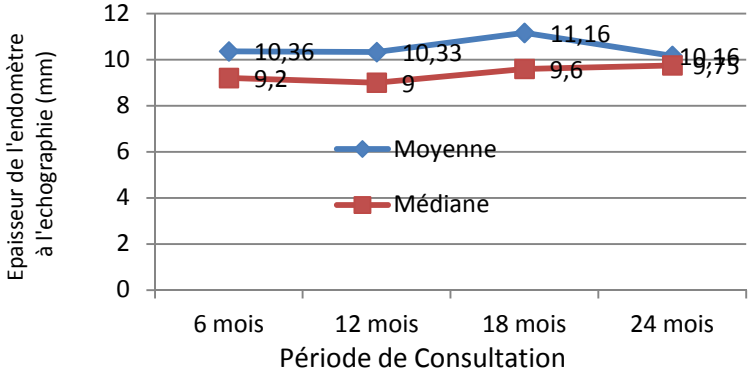
Graphe 182

Endomètre fin



Graphe 183

Endomètre épais



Graphe 184

VI-1-1-3- Analyse de la performance de l'échographie :

Les résultats présentés ici sont relatifs à l'objectif secondaire. Nous présenteront les qualités intrinsèques et les valeurs prédictives de l'échographie dans le diagnostic de l'endomètre tamoxifène dans ces différents aspects ; qui va de l'endomètre normal, aux différentes lésions endométriales.

Pour chacun des états de l'endomètre (endomètre normal, et pathologique), on calculera la pertinence de l'échographie par le calcul de la: sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

A côté de cette approche purement qualitative de l'échographie, on affinera notre analyse, en stratifiant ces données en fonction de la valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre telle qu'elle a été déterminée par le point d'inflexion de la courbe ROC.

Ainsi dans chaque sous-groupe déterminé par cette stratification, et pour chacun des états de l'endomètre (endomètre normal, et pathologique), on calculera la performance l'échographie par le calcul de la: sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

a- Performance de l'échographie dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre. N=532

Le calcul des paramètres de validité, en incluant les endomètres ID, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (53,8), Spécificité (100,0%), VPP (100,0%), VPN (98,9%) : Kappa de 69,5% qualifié de bon (tableaux 273, 274).

Tableau 273:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**7**	**0**	**7**
Négatif à l'échographie	**6**	**519**	**525**
Total	**13**	**519**	**532**

*** EID :** endomètre d'interprétation difficile

Tableau 274:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
53,8%	100%	100%	98,9%	69,5%	**Bon**

b- Performance de l'échographie dans le diagnostic de l'AGK. N=532

Le calcul des paramètres de validité, en incluant les endomètres ID, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (81,1%), Spécificité (75,6%), VPP (97,3%), VPN (27%) : Kappa de 31,2% qualifié de faible (tableaux 275, 276).

Tableau 275:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**395**	**11**	**406**
Négatif à l'échographie	**92**	**34**	**126**
Total	**487**	**45**	**532**

Tableau 276 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
81,1%	75,6%	97,3%	27%	31,2%	**Faible**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, dans 92 cas (faux négatifs) étiquetés d'EID à l'échographie, il s'est agit d'AGK au référentiel, tandis que les 11cas de faux positifs correspondent, au référentiel, aux diagnostics d'Atrophie de l'endomètre, dans 6 cas d'endomètre prolifératif sur une lésion focale dans un cas, et de polype dans 4 cas (2 polypes muqueux + 2 PGK).

c- Performance de l'échographie dans le diagnostic des lésions focales. N=532

Le calcul des paramètres de validité, en incluant les endomètres ID, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (12,9%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (94,8%) : Kappa de 21,2% qualifié de faible (tableaux 277, 278).

Tableau 277:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**4**	**0**	**4**
Négatif à l'échographie	**27**	**501**	**528**
Total	**31**	**501**	**532**

Tableau 278:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
12,9%	100%	100%	94,8%	21,2%	**Faible**

Les 27 cas de faux négatifs (LF au référentiel) correspondent, à l'échographie, aux diagnostics d'AGK dans 4 cas (2 PGK et 2 polypes muqueux au référentiel), et d'EID dans 23 cas (20 PGK, 1 hyperplasie glandulo-kystique, et 2 hyperplasies polypoïdes au référentiel).

d- Performance de l'échographie dans le diagnostic de polype. N=532

Le calcul des paramètres de validité, en incluant les endomètres ID, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (14,3%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (95,5%) : Kappa de 24% qualifié de faible (tableaux 279, 280).

Tableau 279:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**4**	**0**	**4**
Négatif à l'échographie	**24**	**504**	**528**
Total	**28**	**504**	**532**

Tableau 280:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
14,3%	100%	100%	95,5%	24,0%	**Faible**

Les 24 cas de faux négatifs (LF au référentiel) correspondent, à l'échographie, aux diagnostics d'AGK dans 4 cas (2 PGK et 2 polypes muqueux au référentiel), et d'EID dans 20 cas (20 PGK au référentiel).

e- Performance de l'échographie dans le diagnostic de polype Glandulo-kystique. N=532

Le calcul des paramètres de validité, en excluant les endomètres ID, et qui a porté sur un effectif de 417 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (14,3%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (95,5%) : Kappa de 24,0 % qualifié de bon (tableaux 281, 282).

Tableau 281:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**4**	**0**	**4**
Négatif à l'échographie	**24**	**504**	**528**
Total	**28**	**504**	**532**

Tableau 282:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
14,3%	100%	100%	95,5%	24,0%	**Faible**

Les 24 cas de faux négatifs (LF au référentiel) correspondent, à l'échographie, aux diagnostics d'AGK dans 4 cas (2 PGK et 2 polypes muqueux au référentiel), et d'EID dans 20 cas (20 PGK au référentiel). Les 2 cas de faux négatifs (2 PGK au référentiel) ont été étiquetés d'AGK à l'échographie.

f- Performance de l'échographie dans le diagnostic de polype muqueux :

Concernant le diagnostic du polype muqueux à l'échographie, aucun des deux cas de polypes muqueux n'a été soulevé à l'échographie.

g- Performance de l'échographie dans le diagnostic de d'hyperplasie endométriale :

Concernant le diagnostic de l'hyperplasie à l'échographie, aucun des quatre diagnostics de lésions d'hyperplasie n'a été soulevé à l'échographie (Hypertrophie localisée (4 cas) : Hyperplasie Polypoïde (2 cas), HGK (1 cas), endomètre prolifératif (1 cas).

1-3-7- Performance de l'échographie pour le diagnostic des différents aspects de l'endomètre (normaux et pathologiques), chez les femmes en aménorrhée, en stratifiant en fonction de l'épaisseur de l'endomètre au seuil de 5 mm

Nous présenteront les qualités intrinsèques et les valeurs prédictives de l'échographie dans le diagnostic de l'endomètre tamoxifène dans ces différents aspects (aspects normaux et pathologiques), en stratifiant, cette fois, en fonction de la valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre, telle qu'elle a été déterminée par le point d'inflexion de la courbe ROC (5 mm)

Ce seuil permet de scinder la cohorte en deux catégories : endomètre fin ≤ 5mm, et endomètre épais > 5mm ; cette stratification sera adoptée tout le long de cette analyse.

Ainsi dans chaque sous-groupe défini par cette stratification, et pour chacun des états de l'endomètre (endomètre normal, et pathologique), on évaluera la performance de l'échographie par le calcul de la : sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

h- Performance de l'échographie pour le diagnostic des différents aspects de l'endomètre (normaux et pathologiques), chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre fin ≤ 5 mm

On peut considérer l'atrophie de l'endomètre (AE) et l'atrophie glandulo-kystique (AGK) comme étant les variantes d'une même entité histologique. En effet, elles ne diffèrent que par l'aspect des glandes sous-endométriales (normales dans le cas de l'atrophie endométriale classique, et kystiques dans le cas de l'atrophie glandulo-kystique). Nous nous sommes proposés, donc, de regrouper ces deux entités sous l'appellation d'état atrophique de l'endomètre puisque, au demeurant, elles partagent le même pronostic, et d'évaluer les performances de l'échographie dans le diagnostic de cet aspect de l'état endométrial.

1. Atrophie de l'endomètre (AE), N= 413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (53,8%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (98,5%) : Kappa de 69,3 % qualifié de bon (tableaux 283, 284).

Tableau 283:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**7**	**0**	**7**
Négatif à l'échographie	**6**	**400**	**406**
Total	**13**	**400**	**413**

Tableau 284:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
53,8%	100%	100%	98,5%	69,3%	**Bon**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 6 cas de faux négatif correspondent au diagnostic d'AGK.

2. Atrophie glandulo-kystique (AGK), N=413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité

(38,9%), VPP (97,3 %), VPN (100 %) : Kappa de 54,9 % qualifié de moyen (tableaux 285, 286).

Tableau 285:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**395**	**11**	**406**
Négatif à l'échographie	**0**	**7**	**7**
Total	**395**	**18**	**413**

Tableau 286:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	38,9%	97,3%	100%	54,9%	**Moyen**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 11cas de faux positifs correspondent (au référentiel) aux diagnostics d'Atrophie de l'endomètre dans 6 cas, d'endomètre prolifératif sur une lésion focale dans un cas, et de polypes dans 4 cas (2 polypes muqueux + 2 PGK).

3. Etat atrophique de l'endomètre (associant l'AGK et l'Atrophie endométriale) AE / AGK, N= 413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100 %), Spécificité (0%), VPP (98,8%), VPN (-) : Kappa de 0% qualifié de Négligeable (tableaux 287, 288).

Tableau 287:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**408**	**5**	**413**
Négatif à l'échographie	**0**	**0**	**0**
Total	**408**	**5**	**413**

Tableau 288:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	0,0%	98,8%	-	0,0%	**Négligeable**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 5 cas de faux positifs correspondent (au référentiel) aux diagnostics d'endomètre prolifératif sur une lésion focale dans un cas, et de polypes dans 4 cas (2 polypes muqueux + 2 PGK).

4. Lésions focales, N= 413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0 %), Spécificité (100%), VPP (-), VPN (99,0%) : Kappa de 0% qualifié de négligeable (tableaux 289, 290).

Tableau 289:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'échographie	**4**	**409**	**413**
Total	**4**	**409**	**413**

Tableau 290:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
0,0%	100%	-	99,0%	0,0%	**Négligeable**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 4 cas de faux négatifs correspondent (au référentiel) au diagnostic de polype (2 polypes muqueux + 2 PGK).

5. Les polypes, N= 413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0 %), Spécificité (100%), VPP (%), VPN (99 %) : Kappa de 0% qualifié de négligeable (tableaux 291, 292).

Tableau 291:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'échographie	**4**	**409**	**413**
Total	**4**	**409**	**413**

Tableau 292:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
0,0%	100%	-	99,0%	0,0%	**Négligeable**

Les 4 cas de faux négatifs (2 polypes muqueux + 2 PGK au référentiel) ont été étiquetés d'AGK à l'échographie. Ils correspondaient à des micropolypes de 2mm à 2,9 mm d'épaisseur au sein d'un endomètre dont l'épaisseur a varié entre 2,50 mm et 4,0 mm.

i- Performance de l'échographie pour le diagnostic des différents aspects de l'endomètre (normaux et pathologiques), chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais > 5 mm

1. Performance de l'échographie dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre. N= 119

Il n'y a pas d'atrophie endométriale en cas d'endomètre épais à l'échographie.

2. Performance de l'échographie dans le diagnostic de l'AGK. N= 119

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 119 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0 %), Spécificité (100%), VPP (%), VPN (22,7 %) : Kappa de 0% qualifié de négligeable (tableaux 293, 294).

Tableau 293:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'échographie	**92**	**27**	**119**
Total	**92**	**27**	**119**

Tableau 294:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
0,0%	100%	-	22,7%	0%	**Négligeable**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 92 cas de faux négatifs correspondent (au référentiel) au diagnostic d'AGK.

☛ Commentaire : Les faux épaississements représentaient 92/119 (77,3%)

3. Performance de l'échographie dans la détection des lésions focales, dans les endomètres épais. N=119

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 119 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (14,8 %), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (80 %) : Kappa de 21.2% qualifié de faible (tableaux 295, 296).

Tableau 295:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**4**	**0**	**4**
Négatif à l'échographie	**23**	**92**	**115**
Total	**27**	**92**	**119**

Tableau 296:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
14,8%	100%	100%	80%	21,2%	**Faible**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 23 cas de faux négatifs correspondent (au référentiel) aux diagnostics d'hyperplasie polypoïde dans 2 cas, d'hyperplasie glandulo-kystique dans un cas, et de polypes dans 20 cas (20 PGK).

Le taux de détection des polypes à l'échographie dans les endomètres épais est de 4 / 27 (14,8%).

4. Performance de l'échographie dans la détection des polypes dans les endomètres épais. N=119

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 119 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (16,7 %), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (82,6 %) : Kappa de 24,2 % qualifié de faible (tableaux 297, 298).

Tableau 297:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSG	**4**	**0**	**4**
Négatif à l'HSG	**20**	**95**	**115**
Total	**24**	**95**	**119**

Tableau 298:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
16,7%	100%	100%	82,6%	24,2%	**Faible**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 20 cas de faux négatifs correspondent (au référentiel) au diagnostic de polype dans 20 cas (20 PGK).

5. Performance de l'échographie dans la détection des hyperplasies endométriales au sein des endomètres épais. N=119.

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 4 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0%), Spécificité (100%), VPP (%), VPN (97,5%) : Kappa de 0 % qualifié de négligeable (tableaux 299, 300).

Tableau 299:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSG	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'HSG	**3**	**116**	**119**
Total	**3**	**116**	**119**

Tableau 300:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
0,0%	100%	-	97,5%	0,0%	**Négligeable**

L'analyse des données dans le cas des endomètres épais, la performance de l'échographie dans le diagnostic des hypertrophies localisées est mauvais (kappa mauvais).

VI-1-2- HYSTÉROSONOGRAPHIE (HSG) :

VI-1-2-1- Étude descriptive du bilan lésionnel observé à l'échographie :

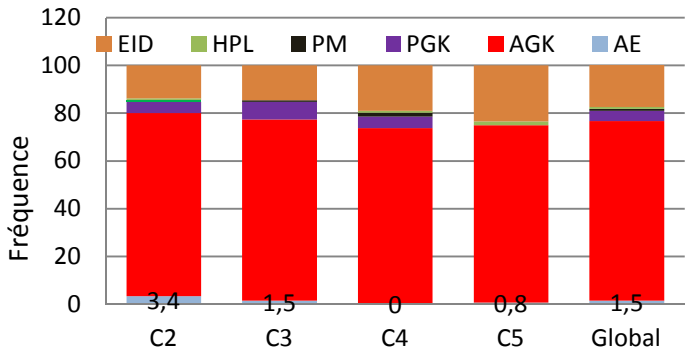
Tableau 301: Tableau de synthèse brut de l'aspect endométriale observé à HSG / Référentiel. N=532

Aspect endomètre à l'HSG	Diagnostic au référentiel							Total
	AGK	Atrophie endomètre	Endomètre normal	Hyperplasie GK	Hyperplasie polypoïde	Polype GK	Polype muqueux	
AGK	**394**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**		**400**
Atrophie endomètre	1	7	0	0	0	0		8
Endomètre interprétation difficile	92	0	0	0	0	1	0	93
Polype GK	0	0	0	0	0	23		23
Polype muqueux						2	2	4
HPL			1	1	2			4
Total	**487**	**13**	**1**	**1**	**2**	**26**	**2**	**532**

a- Résultats de l'examen HSG aux différentes consultations : (tableau 303, graphe 185)

Tableau 302:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	145		137		126		124		532	
Atrophie de l'endomètre	**5**	**3,4**	**2**	**1,5**	**0**	**0**	**1**	**0,8**	**8**	**1,5**
AGK	**111**	**76,6**	**104**	**75,9**	**93**	**73,8**	**92**	**74,2**	**400**	**75,2**
EID	**20**	**13,8**	**20**	**14,6**	**24**	**19**	**29**	**23,4**	**93**	**17,5**
Polype GK	**7**	**4,8**	**10**	**7,3**	**6**	**4,8**	**0**	**0**	**23**	**4,3**
Polype Muqueux	**1**	**0,7**	**1**	**0,7**	**2**	**1,6**	**0**	**0**	**4**	**0,8**
HPL	**1**	**0,7**	**0**	**0**	**1**	**0,8**	**2**	**1,6**	**4**	**0,8**



Graphe 185

a- Résultats de l' HSG stratifiés selon l'épaisseur de l'endomètre au seuil de 5 mm à l'échographie :

1. ENDOMÈTRE FINS (≤ 5MM) : (tableau 303)

Tableau 303:

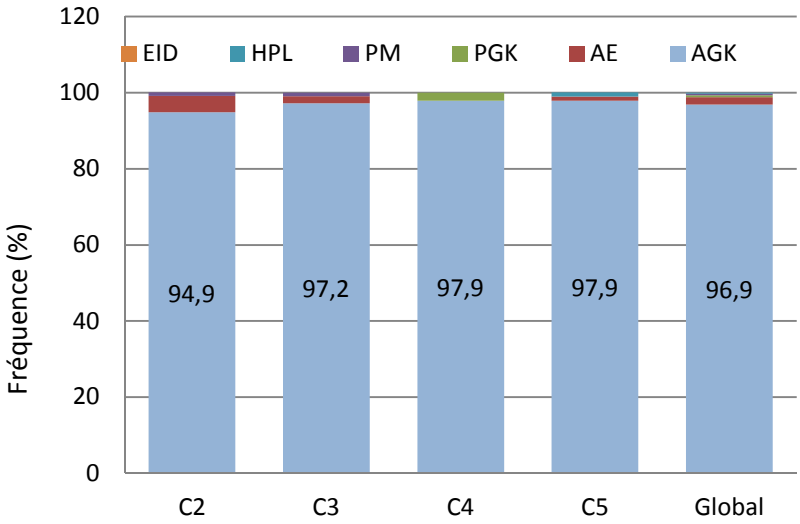
	AE	%	AGK	%	EID	%	PGK	%	PM	%	HPL	%	Total
C2	5	4,3	111	94,9	0	0	0	0,9	1	0	0	0	117
C3	2	1,9	104	97,2	0	0	0	0,9	1	0	0	0	107
C4	0	0	93	97,9	0	2,1	2	0	0	0	0	0	95
C5	1	1,1	92	97,9	0	0	0	0	0	1,1	1	0	94
Global	8	1,9	400	96,9	0	0,5	2	0,5	2	0,2	1	0	413

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS (>5 MM) : (tableau 304)

Tableau 304:

	AE	%	AGK	%	EID	%	PGK	%	PM	%	HPL	%	Total
C2	0	0	0	0	20	71,4	7	25,0	0	0,0	1	3,6	28
C3	0	0	0	0	20	66,7	10	33,3	0	0,0	0	0,0	30
C4	0	0	0	0	24	77,4	4	12,9	2	6,5	1	3,2	31
C5	0	0	0	0	29	96,7	0	0,0	0	0,0	1	3,3	30
Global	0	0	0	0	93	78,2	21	17,6	2	1,7	3	2,5	119

b- Résultats observés à l'HSG aux différentes consultations, parmi les endomètres fins : (graphe 186)



Graphe 186

VI-1-2-2- Étude du paramètre épaisseur de l'endomètre à l'HSG :

Afin d'établir si, en pratique courante, la mesure de l'endomètre par HSG, après l'avoir effectué par échographie, était nécessaire, nous nous sommes proposés de comparer la mesure de l'endomètre à l'échographie et à l'HSG, puis dans un deuxième temps, d'effectuer la même opération en stratifiant en fonction de l'épaisseur de l'endomètre (endomètre fin, et endomètre épais, en prenant pour seuil discriminant 5 mm à l'échographie).

a- Étude de la distribution de la variable épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG, Parmi l'ensemble de la population de femmes en aménorrhée (incluant les lésions focales) ; N=532

1ère méthode : corrélation linéaire (tableau 305)

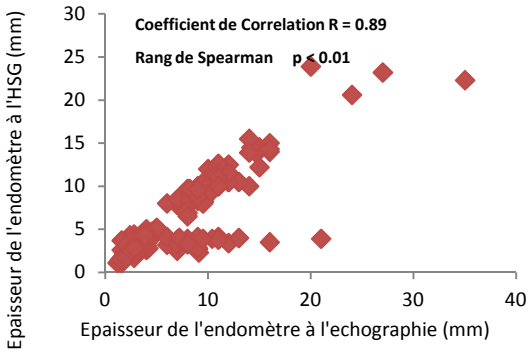
Tableau 305:

			Epaisseur endomètre échographie	Epaisseur endomètre HSG
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	1,000	0,892**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	532	532
	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	,892**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	532	532

** : La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre mesuré à l'échographie et à l'hystérosonographie : (graphe 187)

Il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,89 ; p< 0,01).



Graphe 187

2ème méthode : comparaison de deux moyennes ; N=532

Consiste à calculer les paramètres de la variable moyenne de l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG (tableau 306), puis procéder à la comparaison de ces deux moyennes en utilisant le test t de Student (tableau 307).

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et à l'HSG, N=532 (endomètres incluant les lésions focales)

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant : (tableau 306)

Tableau 306:

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
échographie	4,8667	532	3,61800	3,8000	1,20	35,00
HSG	4,5741	532	3,16182	3,6000	1,10	23,90

Résultats du Test t de Student : (tableau 307)

Tableau 307:

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	p	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre échographie	31,026	531	0,0001	4,86673	4,5586	5,1749
Epaisseur Endomètre HSG	33,367	531	0,0001	4,57406	4,3048	4,8434

Test t de Student bilatéral :

Il n'y a pas de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celles mesurées à l'HSG p<0 ,0001 (tableau 307).

b- Etude de la distribution de la variable épaisseur de l'endomètre à l'échographie et à l'HSG, Parmi l'ensemble de la population de femmes en aménorrhée (incluant les lésions focales), en stratifiant en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, sur la base d'un seuil de 5mm à l'échographie :

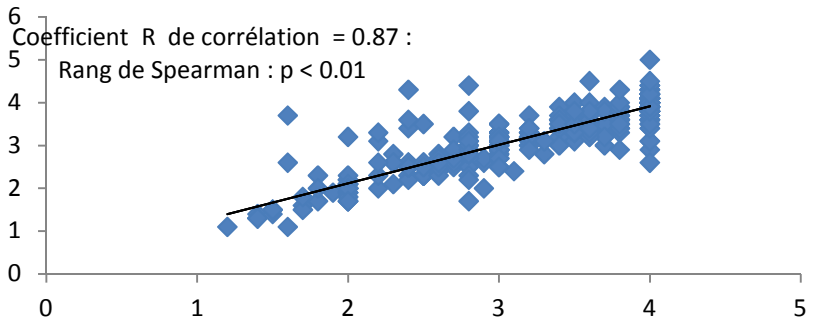
1. ENDOMÈTRE FIN N=399

1ère méthode : corrélation linéaire (tableau 308, graphe 188)

Tableau 308:

			Epaisseur endomètre échographie	Epaisseur endomètre HSG
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	1,000	,876**
		Sig. (bilatérale)	.	0,0001
		N	399	399
	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	0,876**	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,0001	.
		N	399	399

**** :** La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).



Graphe 188

Dans les endomètres fins, il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre mesurées à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,87 ; p< 0,01) (tableau 309, graphe 188).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes, N=399

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et HSG dans les cas des endomètres fins (≤ 5mm) (tableau 309)

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 309):

Tableau 309:

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
échographie	3,2060	399	0,72612	3,2000	1,20	4,00
HSG	3,2025	399	0,73791	3,2000	1,10	5,00

Test t de Student bilatéral (tableau 310)

Tableau 310:

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre échographie	88,195	398	,000	3,20602	3,1346	3,2775
Epaisseur Endomètre HSG	86,690	398	,000	3,20251	3,1299	3,2751

Test t de Student bilatéral :

Dans les endomètres fins (≤ 5mm), Il n'y a de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG p<0,0001 (tableau 310).

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS, N=133

1ère méthode : corrélation linéaire (tableau 311, graphe 189)

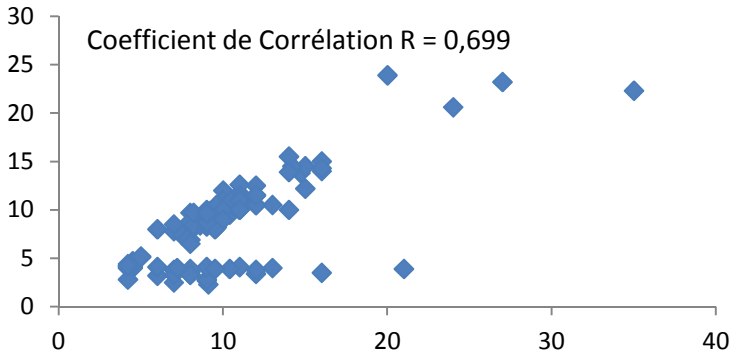
Tableau 311:

Corrélations

			Epaisseur endomètre échographie	Epaisseur endomètre HSG
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	1,000	0,699**
		Sig. (unilatérale)	.	0,0001
		N	133	133
	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	0,699**	1,000
		Sig. (unilatérale)	0,0001	.
		N	133	133

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (unilatéral).

Corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre mesuré à l'échographie et à l'hystérosonographie : (graphe 189)



Graphe 189

Dans les endomètres épais, il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre mesurées à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,69 ; p< 0,01) (tableau 311, graphe 189).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes, N=133

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et HSG dans les cas des endomètres épais (> 5mm) (tableau 312)

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 312) :

Tableau 312 :

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
échographie	9,8842	133	4,20339	9,0000	4,20	35,00
HSG	8,6594	133	3,99725	9,0000	2,30	23,90

Test t de Student bilatéral (tableau 313)

Tableau 313:

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre échographie	27,119	132	,000	9,88421	9,1632	10,6052
Epaisseur Endomètre HSG	24,983	132	,000	8,65940	7,9738	9,3450

Test t de Student bilatéral :

Dans les endomètres épais (>5mm), Il n'y a de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celle mesurée à l'HSG p<0,0001

c- Etude de la distribution de la variable épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG, Parmi l'ensemble de la population de femmes en aménorrhée (après exclusions des lésions focales) ; N=500

1ère méthode : corrélation linéaire (tableau 314, graphe 190)

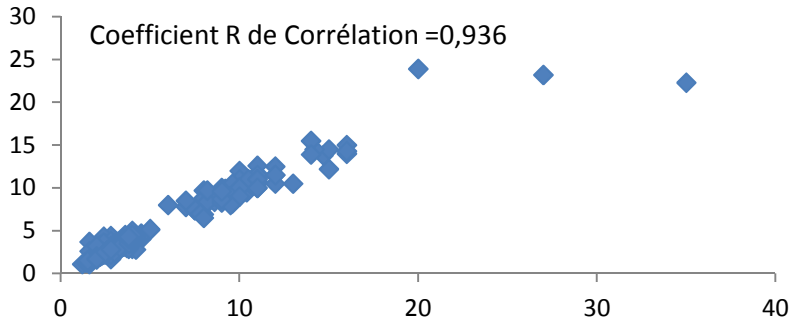
Tableau 314:

Corrélations

			Epaisseur endomètre échographie	Epaisseur endomètre HSG
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	1,000	0,936**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	500	500
	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	0,936**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	500	500

**** :** La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre mesuré à l'échographie et à l'hystérosonographie : (graphe 190)



Graphe 190

Il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,936 ; p< 0,01) (tableau 314, graphe 190).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes ; N=500

Consiste à calculer les paramètres de la variable moyenne de l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG (tableau 315), puis procéder à la comparaison de ces deux moyennes en utilisant le test t de Student (tableau 316).

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et HSG ; N=500(endomètres excluant les lésions focales)

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 315) :

Tableau 315:

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Echographie	4,5906	500	3,35826	3,6000	1,20	35,00
HSG	4,5572	500	3,12681	3,6000	1,10	3,12681

Résultats du Test t de Student : (tableau 316)

Tableau 316:

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre échographie	30,566	499	,000	4,59060	4,2955	4,8857
Epaisseur Endomètre HSG	32,590	499	,000	4,55720	4,2825	4,8319

Test t de Student bilatéral :

Il n'y a pas de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celles mesurées à l'HSG p<0,0001(tableau 316).

d- Etude de la distribution de la variable épaisseur de l'endomètre à l'échographie et à l'HSG, Parmi l'ensemble de la population de femmes en aménorrhée (après exclusion des lésions focales), en stratifiant en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, sur la base d'un seuil de 5mm à l'échographie :

1. Endomètre fin (≤ 5mm) sans lésions focales ; N=394

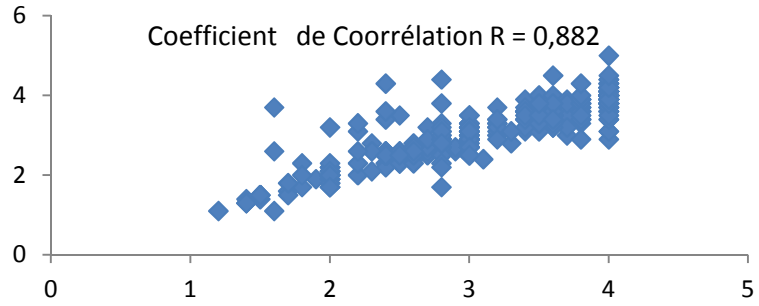
1ère méthode : corrélation linéaire (tableau 317, graphe 191)

Tableau 317: Tableau de corrélation

			Epaisseur endomètre échographie	Epaisseur endomètre HSG
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	1,000	0,882**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	394	394
	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	0,882**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	394	394

**** :** La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre mesuré à l'échographie et à l'hystérosonographie : (graphe 191)



Graphe 191

Il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,882 ; p< 0,01) (tableau 317, graphe 191).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes ; N=394

Consiste à calculer les paramètres de la variable moyenne de l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG (tableau 318), puis procéder à la comparaison de ces deux moyennes en utilisant le test t de Student (tableau 319).

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et HSG dans les cas des endomètres fins (≤ 5mm) sans lésions focales ; N=394

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 318) :

Tableau 318:

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Echographie	3,2041	394	0,72742	3,2000	1,20	4,00
HSG	3,2084	394	0,73737	3,2500	1,10	5,00

Résultats du Test t de Student : (tableau 319)

Tableau 319:

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre échographie	87,430	393	,000	3,20406	3,1320	3,2761
Epaisseur Endomètre HSG	86,366	393	,000	3,20838	3,1353	3,2814

Test t de Student bilatéral :

Il n'y a pas de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celles mesurées à l'HSG p<0,0001(tableau 319).

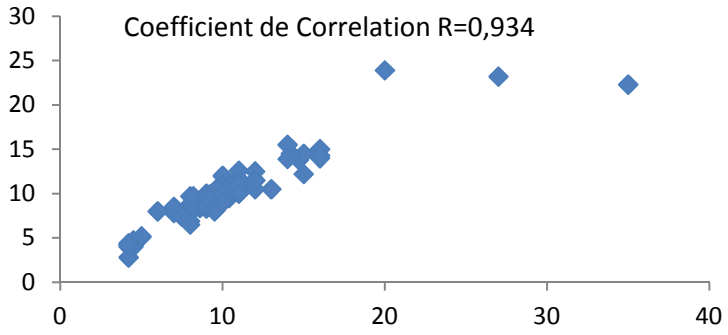
2. Endomètres épais (> 5mm) sans lésions focales ; N=106

1ère méthode : corrélation linéaire (tableau 320)

Tableau 320:

			Epaisseur endomètre échographie	Epaisseur endomètre HSG
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	1,000	0,934**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	106	106
	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	0,934**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	106	106

** : La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).



Graphe 192

Il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,882 ; p< 0,01) (tableau 320, graphe 192).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes ; N=106

Consiste à calculer les paramètres de la variable moyenne de l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG (tableau 321), puis procéder à la comparaison de ces deux moyennes en utilisant le test t de Student (tableau 322).

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et à l'HSG dans les cas des endomètres épais (> 5mm) sans lésions focales ; N=106

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 321):

Tableau 321:

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
échographie	9,7443	106	4,19385	9,1000	4,20	35,00
HSG	9,5708	106	3,49666	9,4500	2,80	23,90

Résultats du Test t de Student : (tableau 322)

Tableau 322:

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre échographie	23,922	105	,000	9,74434	8,9367	10,5520
Epaisseur Endomètre HSG	28,180	105	,000	9,57075	8,8973	10,2442

Test t de Student bilatéral :

Il n'y a pas de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celles mesurées à l'HSG $p<0,0001$(tableau 322).

☛ **Commentaire :** De cette bonne corrélation entre la mesure de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et à l' hystérosonographie, il en découle :

1/ l'inutilité de pratiquer la mesure de l'épaisseur de l'endomètre à l'HSG, après l'avoir effectuée à l'échographie. On considérera que l'épaisseur de l'endomètre à l'HSG est égale à celle mesurée à l'échographie.

2/ globalement l'épaisseur de l'endomètre mesurée en stratifiant selon l'épaisseur (endomètre fin / épais) par l'échographie demeure la même que celle pratiquée à l'HSG.

VI-1-2-3- Performance de l'HSG dans le diagnostic des différentes lésions observées par rapport au référentiel :

Les résultats présentés ici sont relatifs à l'objectif secondaire. Nous présenteront les qualités intrinsèques et les valeurs prédictives de l'HSG dans le diagnostic de l'endomètre tamoxifène dans ces différents aspects ; qui va de l'endomètre normal, aux différentes lésions endométriales.

Pour chacun des états de l'endomètre (endomètre normal, et pathologique), on calculera la pertinence de l'échographie par le calcul de la: sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

A côté de cette approche purement qualitative de l'HSG, on affinera notre analyse, en stratifiant ces données en fonction de la valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre (mesurée à l'échographie) telle qu'elle a été déterminée par le point d'inflexion de la courbe ROC , c'est-à-dire à 5 mm.

Ainsi dans chaque sous-groupe déterminé par cette stratification, et pour chacun des états de l'endomètre (endomètre normal, et pathologique), on calculera la performance l'échographie par le calcul de la: sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

a- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre (AE) chez les femmes en aménorrhée. N=532.

Le calcul des paramètres de validité, en incluant les endomètres ID, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (53,8%), Spécificité (99,8%), VPP (87,5%), VPN (98,9%) : Kappa de 66,6% qualifié de bon (tableaux 323, 324).

Tableau 323:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**7**	**1**	**8**
Négatif à l'HSG	**6**	**518**	**524**
Total	**13**	**519**	**532**

Tableau 324:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
53,8%	99,8%	87,5%	98,9%	66,0%	**Bon**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 6 cas de faux négatifs correspondent au diagnostic d'AGK, tandis que le cas de faux positif correspond au référentiel à l'AGK.

b- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'AE chez les femmes en aménorrhées, sans lésions focales (LF). N= 500.

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 500 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (53,8%), Spécificité (99,8%), VPP (87,5%), VPN (98,8%) : Kappa de 66% qualifié de bon (tableaux 325, 326).

Tableau 325:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**7**	**1**	**8**
Négatif à l'HSG	**6**	**486**	**492**
Total	**13**	**487**	**500**

Tableau 326:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
53,8%	99,8%	87,5%	98,8%	66%	**Bon**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 6 cas de faux négatifs correspondent au diagnostic d'AGK, tandis que le cas de faux positif correspond au référentiel à l'AGK.

c- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'atrophie glandulo-kystique (AGK) chez les femmes en aménorrhée. N=532.

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (80,9%), Spécificité (86,7%), VPP (98,5%), VPN (29,5%) : Kappa de 36% qualifié de faible (tableaux 327, 328).

Tableau 327:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**394**	**6**	**400**
Négatif à l'HSG	**93**	**39**	**132**
Total	**487**	**45**	**532**

Tableau 328:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
80,9%	86,7%	98,5%	29,5%	36,0%	**Faible**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 6 cas de faux positifs diagnostiqué AGK correspondent au référentiel à de l'AE.

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 93 cas de faux négatifs correspondent au diagnostic d'EID, et les 11cas de faux positifs aux diagnostics d'Atrophie de l'endomètre dans 6 cas, d'endomètre prolifératif sur une lésion focale dans un cas, et de polype dans 4 cas (2 polypes muqueux + 2 PGK).

d- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'AGK chez les femmes en aménorrhée sans lésions focales (LF). N= 500.

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 500 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (80,9%), Spécificité (53,8%), VPP (98,5%), VPN (7%) : Kappa de 8,2 % qualifié de négligeable (tableaux 329, 330).

Tableau 329:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**394**	**6**	**400**
Négatif à l'HSG	**93**	**7**	**100**
Total	**487**	**13**	**500**

Tableau 330:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
80,9%	53,8%	98,5%	7%	8,2%	**Négligeable**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 6 cas de faux positifs diagnostiqué AGK correspondent au référentiel à de l'AE tandis que les 93 cas de faux négatifs correspondent à des EID ; AGK au référentiel.

e- Performance de l'HSG dans la détection des lésions focales (toutes les lésions focales simples et doubles), chez les femmes en aménorrhée. (N=537)

Le calcul des paramètres de validité de l'HSG dans la détection des lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (97,3%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (99,8%) : Kappa de 98,5% qualifié d'excellent (tableaux 331, 332).

Tableau 331:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**36**	**0**	**36**
Négatif à l'HSG	**1**	**500**	**501**
Total	**37**	**500**	**537**

Tableau 332:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
97,3%	100%	100%	99,8%	98,5%	**Excellent**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, le cas de faux négatif correspond au diagnostic de PGK non établi à l'HSG au cours de C2.

f- Performance de l'HSG dans la détection des polypes chez les femmes en aménorrhée. (N=537)

Le calcul des paramètres de validité de l'HSG dans la détection des polypes, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (96,9%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (99,8%) : Kappa de 98,3% qualifié d'excellent (tableaux 333, 334).

Tableau 333:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**31**	**0**	**31**
Négatif à l'HSG	**1**	**505**	**506**
Total	**32**	**505**	**537**

Tableau 334:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
96,9%	100%	100%	99,8%	98,5%	**Excellent**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, le cas de faux négatif correspond au diagnostic de PGK non établi à l'HSG au cours de C2.

g- Performance de l'HSG pour le diagnostic des polypes glandulo-kystiques (PGK), parmi l'ensemble des lésions détectées, chez les femmes en aménorrhée. N=537

Le calcul des paramètres de validité de l'HSG dans le diagnostic des PGK, et qui a porté sur un effectif de 537patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (89,7%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (99,4%) : Kappa de 94,3% qualifié d'excellent (tableaux 335, 336).

Tableau 335:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**26**	**0**	**26**
Négatif à l'HSG	**3**	**508**	**511**
Total	**29**	**508**	**537**

Tableau 336:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
89,7%	100%	100%	99,4%	94,3%	**Excellent**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'HSG, les 3 cas de faux négatifs étiquetés à tort comme deux polypes muqueux à l'HSG, correspondent, au référentiel, au diagnostic de PGK, en plus du PGK qui n'a pas été détecté.

h- Performance de l'HSG pour le diagnostic des polypes Muqueux, parmi l'ensemble des lésions détectées, chez les femmes en aménorrhée (N=537)

Le calcul des paramètres de validité de l'HSG dans le diagnostic des polypes muqueux, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (99,6%), VPP (60%), VPN (100%) : Kappa de 74,8% qualifié de bon (tableaux 337, 338).

Tableau 337:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**3**	**2**	**5**
Négatif à l'HSG	**0**	**532**	**532**
Total	**3**	**534**	**537**

Tableau 338:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	99,6%	60,0%	100,0%	74,8%	**Bon**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'HSG, les 2 cas de faux positifs étiquetés à tort comme deux polypes muqueux à l'HSG, correspondent, au référentiel, au diagnostic de PGK.

i- Performance de l'HSG dans la détection des hypertrophies localisées (HPL), parmi l'ensemble de lésions, chez les femmes en aménorrhée (N=537)

Le calcul des paramètres de validité de l'HSG dans la détection des lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 339, 340).

Tableau 339:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**5**	**0**	**5**
Négatif à l'HSG	**0**	**532**	**532**
Total	**5**	**532**	**537**

Tableau 340:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

VI-1-2-4- Performance de l'HSG pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre fin (épaisseur de l'endomètre ≤5mm)

a- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre (AE) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. N=413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (53,8%), Spécificité (99,8%), VPP (87,5%), VPN (98,5%) : Kappa de 65,8% qualifié de bon (tableaux 341, 342).

Tableau 341:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**7**	**1**	**8**
Négatif à l'HSG	**6**	**399**	**405**
Total	**13**	**400**	**413**

Tableau 342:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
53,8%	99,8%	87,5%	98,5%	65,8%	**Bon**

Dans 6 cas (faux négatifs), l'endomètre a été étiqueté à l'échographie, à tort, d'AGK, alors qu'ils correspondaient, au référentiel, à de l'atrophie de l'endomètre. Tandis que dans 1 cas (faux positif), le diagnostic échographique était en faveur de l'atrophie de l'endomètre alors qu'au référentiel, il s'agissait d'AGK.

b- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre (AE) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin (sans lésions focales). N=408

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (53,8%), Spécificité (99,8%), VPP (87,5%), VPN (99,7%) : Kappa de 65,8% qualifié de bon (tableaux 343, 344).

Tableau 343:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**7**	**1**	**8**
Négatif à l'HSG	**6**	**394**	**400**
Total	**13**	**395**	**408**

Tableau 344:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
53,8%	99,8%	87,5%	99,7%	65,8%	**Bon**

Dans 6 cas (faux négatifs), l'endomètre a été étiqueté à l'échographie, à tort, d'AGK, alors qu'ils correspondaient, au référentiel, à de l'atrophie de l'endomètre. Tandis que dans 1 cas (faux positif), le diagnostic échographique était en faveur de l'atrophie de l'endomètre alors qu'au référentiel, il s'agissait d'AGK.

c- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'atrophie glandulo-kystique (AGK) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. N=413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (99,7%), Spécificité (66,7%), VPP (98,5%), VPN (92,3%) : Kappa de 76,6 % qualifié de bon (tableaux 345, 346).

Tableau 345:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**394**	**6**	**400**
Négatif à l'HSG	**1**	**12**	**13**
Total	**395**	**18**	**413**

Tableau 346:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
99,7%	66,7%	98,5%	92,3%	76,6%	**Bon**

Dans 6 cas (faux positifs), le diagnostic d'AGK a été porté, à tort, à l'échographie, alors qu'ils correspondaient, au référentiel, à de l'atrophie de l'endomètre. Tandis que dans 1 cas (faux négatif), le diagnostic échographique était en faveur de l'atrophie de l'endomètre alors qu'au référentiel, il s'agissait d'AGK.

d- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'atrophie glandulo-kystique (AGK) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin (sans lésions focales). N=408

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (99,7%), Spécificité (66,7%), VPP (98,5%), VPN (92,3%) : Kappa de 76,6 % qualifié de bon (tableaux 347, 348).

Tableau 347:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**394**	**6**	**400**
Négatif à l'HSG	**1**	**7**	**8**
Total	**395**	**13**	**408**

Tableau 348:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
99,7%	53,8%	98,5%	87,5%	76,6%	**Bon**

Dans 6 cas (faux positifs), le diagnostic d'AGK a été porté, à tort, à l'échographie, alors qu'ils correspondaient, au référentiel, à de l'atrophie de l'endomètre. Tandis que dans 1 cas (faux négatif), le diagnostic échographique était en faveur de l'atrophie de l'endomètre alors qu'au référentiel, il s'agissait d'AGK.

e- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'état atrophique (AE / AGK) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. N=413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 349, 350).

Tableau 349:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**408**	**0**	**408**
Négatif à l'HSG	**0**	**5**	**5**
Total	**408**	**5**	**413**

Tableau 350:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

Dans le cas des endomètres fins, si on regroupant dans la même catégorie AGK et atrophie de l'endomètre, sous l'appellation « état atrophique de l'endomètre » (AE/AGK), la performance de l'HSG dans ce cas devient excellente (Se, Sp, VPP, VPN, Kappa : 100%).

f- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre (AE / AGK), chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin (sans les lésions focales). N=408

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 351, 352).

Tableau 351:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**408**	**0**	**408**
Négatif à l'HSG	**0**	**0**	**0**
Total	**408**	**0**	**408**

Tableau 352:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	-	100%	-	-	-

Dans le cas des endomètres fins, si on regroupant dans la même catégorie AGK et atrophie de l'endomètre, sous l'appellation « état atrophique de l'endomètre » (AE/AGK), la performance de l'HSG pour ce qui est de la sensibilité, et la VPN restent excellente (100%).

g- Performance de l'HSG dans la détection des lésions focales chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des LF détectées (simples, doubles), endomètre fin. N=414

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 353, 354).

Tableau 353:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**6**	**0**	**6**
Négatif à l'HSG	**0**	**408**	**408**
Total	**6**	**408**	**414**

Tableau 354:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

i- Performance de l'HSG dans le diagnostic des lésions focales chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des LF détectées (simples, doubles), endomètre fin (N=414).

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (83,3%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (99,8%) : Kappa de 90,8 % qualifié d'excellent (tableaux 355, 356).

Tableau 355:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**5**	**0**	**5**
Négatif à l'HSG	**1**	**408**	**409**
Total	**6**	**408**	**414**

Tableau 356:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
83,3%	100%	100%	99,8%	90,8%	**Excellent**

Dans 5 cas, le diagnostic de polype a été porté à l'HSG et confirmé au référentiel, tandis que dans 1 cas (correspondant à un endomètre prolifératif sur lésion focale au référentiel), l'HSG a conclu à une HPL (hypertrophie localisée) sans préjuger de sa nature qui, elle, relève de l'anapath.

j- Performance de l'HSG dans la détection des polypes chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre fin. N=414

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 357, 358).

Tableau 357:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**5**	**0**	**5**
Négatif à l'HSG	**0**	**409**	**409**
Total	**5**	**409**	**414**

Tableau 358:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

k- Performance de l'HSG dans le diagnostic des polypes GK chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectées (simples, doubles), endomètre fin. N=414

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 359, 360).

Tableau 359:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**2**	**0**	**2**
Négatif à l'HSG	**0**	**412**	**412**
Total	**2**	**412**	**414**

Tableau 360:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

l- Performance de l'HSG dans le diagnostic des polypes muqueux chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre fin. N=414

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 361, 362).

Tableau 361:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**3**	**0**	**3**
Négatif à l'HSG	**0**	**411**	**411**
Total	**3**	**411**	**414**

Tableau 362:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

m- Performance de l'HSG dans la détection des hypertrophies localisées (HPL), parmi l'ensemble de lésions chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. N=414

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 363, 364).

Tableau 363:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**1**	**0**	**1**
Négatif à l'HSG	**0**	**413**	**413**
Total	**1**	**413**	**414**

Tableau 364:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

VI-1-2-5- Performance de l'HSG pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais (épaisseur de l'endomètre> 5mm)

a- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'atrophie glandulo-kystique (AGK) chez les femmes en aménorrhée, endomètre épais. N=119.

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 119 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0%), Spécificité (100%), VPN (22,7%) : Kappa de 0% qualifié de négligeable (tableaux 365, 366).

Tableau 365:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'HSG	**92**	**27**	**119**
Total	**92**	**27**	**119**

Tableau 366:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
0%	100%	-	22,7%	0%	Négligeable

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 92 cas de faux négatifs correspondent au diagnostic d'EID.

b- Performance de l'HSG dans le diagnostic de l'état d'atrophie endométriale (AE/AGK), chez les femmes en aménorrhée, endomètre épais. N=119

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 119 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0%), Spécificité (100%), VPN (22,7%) : Kappa de 0% qualifié de négligeable (tableaux 367, 368).

Tableau 367:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'HSG	**92**	**27**	**119**
Total	**92**	**27**	**119**

Tableau 368:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
0%	100%	-	22,7%	0%	**Négligeable**

En stratifiant par rapport au diagnostic porté à l'échographie, les 92 cas de faux négatifs correspondent au diagnostic d'EID.

c- Performance de l'HSG dans la détection des lésions focales chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des LF détectées (simples, doubles), endomètre épais. N= 123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (96,8%), Spécificité (100%), VPP (100 %), VPN (98,9%) : Kappa de 97,8% qualifié d'excellent (tableaux 369, 370).

Tableau 369:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**30**	**0**	**30**
Négatif à l'HSG	**1**	**92**	**93**
Total	**31**	**92**	**123**

Tableau 370:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
96,8%	100%	100%	98,9%	97,8%	**Excellent**

☛ Le cas de faux négatif est un PGK qui a été ignoré par l'HSG.

d- Performance de l'HSG dans le diagnostic des lésions focales chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des LF détectées (simples, doubles), endomètre épais. N=123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (86,7%), Spécificité (100%), VPP (100 %), VPN (95,9%) : Kappa de 90,8% qualifié d'excellent (tableaux 371, 372).

Tableau 371:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**26**	**0**	**26**
Négatif à l'HSG	**4**	**93**	**97**
Total	**30**	**93**	**123**

Tableau 372:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
86,7%	100%	100%	95,9%	90,8%	**Excellent**

Dans 26 cas, le diagnostic de polype a été porté à l'HSG et confirmé au référentiel, tandis que dans 4 cas (correspondant à 3 hyperplasies polypoïdes, et 1 hyperplasie glandulo-kystique, au référentiel), l'HSG a conclu à une HPL sans préjuger de sa nature qui, elle, relève de l'anapath.

e- Performance de l'HSG dans la détection des polypes chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre épais. N=123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (96,3%), Spécificité 100%), VPP (100 %), VPN (99%) : Kappa de 97,6% qualifié d'excellent (tableaux 373, 374).

Tableau 373:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**26**	**0**	**26**
Négatif à l'HSG	**1**	**96**	**97**
Total	**27**	**96**	**123**

Tableau 374:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
96,3%	100%	100%	99,0%	97,6%	**Excellent**

☛ Le cas de faux négatif est un PGK qui a été ignoré par l'HSG

f- Performance de l'HSG dans le diagnostic des polypes GK chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre épais. N=123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (92,3%), Spécificité (100%), VPP (100 %), VPN (98%) : Kappa de 95% qualifié d'excellent (tableaux 375, 376).

Tableau 375:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**24**	**0**	**24**
Négatif à l'HSG	**2***	**97**	**99**
Total	**26**	**97**	**123**

* 2 FN (2polypes muqueux étiquetés, à tort, comme 2 PGK à l'HSG alors qu'il s'agit de 2 PGK).

Normalement il y a 27 polypes au référentiel ; l'HSG a ignoré 1 PGK (FN)

Tableau 376:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
92,3%	100%	100%	98,0%	95,0%	**Excellent**

g- Performance de l'HSG dans le diagnostic des polypes muqueux chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre épais. N=123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (%), Spécificité (98,4%), VPP (0%), VPN (100%) : Kappa de 0% qualifié de négligeable (tableaux 377, 378).

Tableau 377:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**0**	**2***	**2**
Négatif à l'HSG	**0**	**121**	**121**
Total	**0**	**123**	**123**

***** 2 FN (2polypes muqueux étiquetés, à tort, comme 2 PGK à l'HSG alors qu'il s'agit de 2 PGK)

Tableau 378:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
-	98,4%	0%	100%	0%	**Négligeable**

k- Performance de l'HSG dans la détection hypertrophies localisées (HPL), parmi l'ensemble des lésions, chez les femmes en aménorrhée, endomètre épais. N=123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100 %), VPN (100 %) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (tableaux 379, 380).

Tableau 379:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**4**	**0**	**4**
Négatif à l'HSG	**0**	**119**	**119**
Total	**4**	**119**	**123**

Tableau 380:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

VI-1-3- HYSTÉROSCOPIE (HSC) :

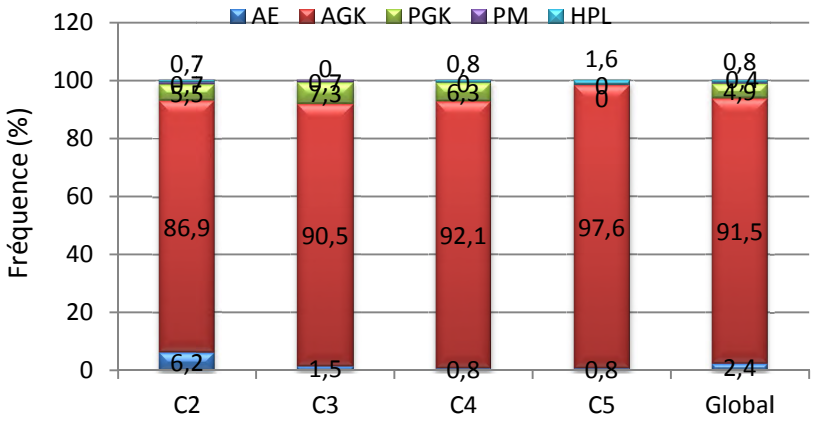
VI-1-3-1- Etude descriptive du bilan lésionnel global observé à l'HSC au cours des différentes consultations : (tableau 381, graphe 193)

Tableau 381:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	145		137		126		124		532	
AGK	126	86,9	124	90,5	116	92,1	121	97,6	487	91,5
Atrophie de l'endomètre	9	6,2	2	1,5	1	0,8	1	0,8	13	2,4
Polype GK	8	5,5	10	7,3	8	6,3	0	0	26	4,9
Polype Muqueux	1	0,7	1	0,7	0	0	0	0	2	0,4
HPL	1	0,7	0	0	1	0,8	2	1,6	4	0,8

***HPL :** Hypertrophie localisée

Résultats observés à l'HSC aux différentes consultations : (graphe 193)



Graphe 193

VI-1-3-2- Résultats de l' HSC stratifiés selon de l'épaisseur de l'endomètre au seuil de 5 mm à l'échographie :

1. Endomètre fins (≤ 5mm) : (tableau 382, graphe 194)

Tableau 382:

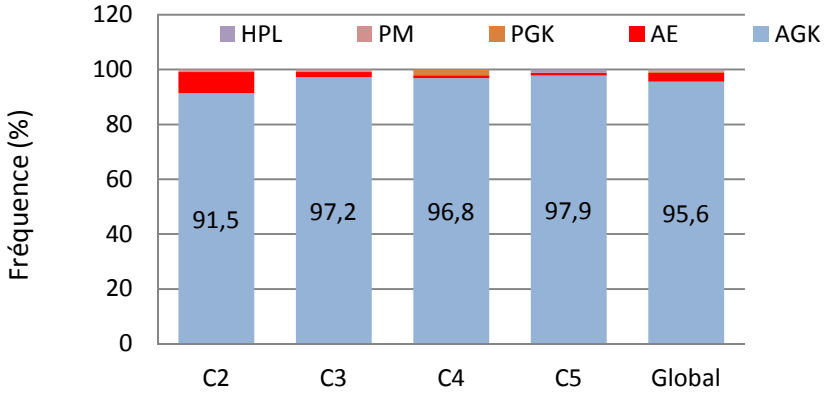
	AE	%	AGK	%	PGK	%	PM	%	HPL	%	Total
C2	9	7,7	107	91,5	0	0	1	0,9	0	0	117
C3	2	1,9	104	97,2	0	0	1	0,9	0	0	107
C4	1	1,1	92	96,8	2	2,1	0	0	0	0	95
C5	1	1,1	92	97,9	0	0	0	0	1	1,1	94
Global	13	3,1	395	95,6	2	0,5	2	0,5	1	0,2	413

2. Endomètre épais (>5 mm) : (tableau 383, graphe 195)

Tableau 383:

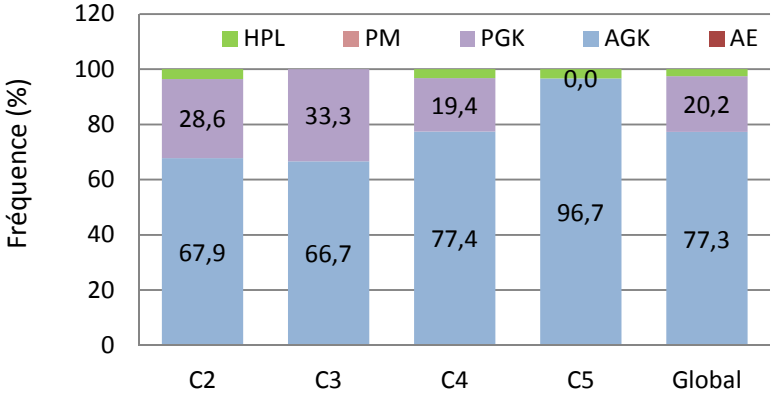
	AE	%	AGK	%	PGK	%	PM	%	HPL	%	Total
C2	0	0	19	67,9	8	28,6	0	0	1	3,6	28
C3	0	0	20	66,7	10	33,3	0	0	0	0	30
C4	0	0	24	77,4	6	19,4	0	0	1	3,2	31
C5	0	0	29	96,7	0	0	0	0	1	3,3	30
Global	0	0	92	77,3	24	20,2	0	0	3	2,5	119

Résultats observés à l'HSC aux différentes consultations, parmi les endomètres fins (graphe 194)



Graphe 194

Résultats observés à l'HSC aux différentes consultations, parmi les endomètres épais (graphe 195)



Graphe 195

VI-1-3-3- Performance de l'HSC dans le diagnostic des différentes lésions observées par rapport au référentiel :

Les résultats présentés ici sont relatifs à l'objectif secondaire. Nous présenteront les qualités intrinsèques et les valeurs prédictives de l'HSC dans le diagnostic de l'endomètre tamoxifène dans ces différents aspects ; qui va de l'endomètre normal, aux différentes lésions endométriales.

Pour chacun des états de l'endomètre (endomètre normal, et pathologique), on calculera la pertinence de l'échographie par le calcul de la : sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

A côté de cette approche purement qualitative de l'HSC, on affinera notre analyse, en stratifiant ces données en fonction de la valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre (mesurée à l'échographie) telle qu'elle a été déterminée par le point d'inflexion de la courbe ROC , c'est-à-dire à 5 mm.

Ainsi dans chaque sous-groupe déterminé par cette stratification, et pour chacun des états de l'endomètre (endomètre normal, et pathologique), on calculera la performance l'échographie par le calcul de la : sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

a- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre (AE) chez les femmes en aménorrhée. N=532

Le calcul des paramètres de validité, en incluant les lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 384, 385).

Tableau 384:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSC	**13**	**0**	**13**
Négatif à HSC	**0**	**519**	**519**
Total	**13**	**519**	**532**

Tableau 385:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

b- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre (AE), chez les femmes en aménorrhées (sans les lésions focales). N=500

Le calcul des paramètres de validité, en excluant les lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 500 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 386, 387).

Tableau 386:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**13**	**0**	**13**
Négatif à l' HSC	**0**	**487**	**487**
Total	**13**	**487**	**500**

Tableau 387:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

c- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'atrophie glandulo-kystique (AGK) . N=532

Le calcul des paramètres de validité, en incluant les lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 532 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 388, 389).

Tableau 388:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif àl' HSC	**519**	**0**	**519**
Négatif à l HSC	**0**	**13**	**13**
Total	**519**	**13**	**532**

Tableau 389:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

d- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'AGK chez les femmes en aménorrhée (sans les lésions focales). N=500

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 500 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 390, 391).

Tableau 390:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSC	**487**	**0**	**487**
Négatif à l'HSC	**0**	**13**	**13**
Total	**487**	**13**	**500**

Tableau 391:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

e- Performance de l'HSC dans la détection des lésions focales (l'ensemble des lésions focales ; simples et doubles) chez les femmes en aménorrhées. N=537

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 392, 393).

Tableau 392:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**37**	**0**	**37**
Négatif à l'HSC	**0**	**500**	**500**
Total	**37**	**500**	**537**

Tableau 393:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

f- Performance de l'HSC dans le diagnostic des lésions focales (l'ensemble des lésions focales ; simples et doubles) chez les femmes en aménorrhées (N=537) :

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (86,5%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (99%) : Kappa de 92,3% qualifié d'excellent (Tableaux 394, 395).

Tableau 394:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**32**	**0**	**32**
Négatif à l'HSC	**5**	**500**	**505**
Total	**37**	**505**	**537**

Tableau 395:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
86,5%	100%	100%	99%	92,3%	**Excellent**

Dans 32 cas, le diagnostic de polype a été porté à l'HSC et confirmé au référentiel, tandis que dans 5 cas (correspondant à 3 hyperplasies glandulo-polypoïdes, 1 endomètre prolifératif sur lésion focale, et 1 hyperplasie glandulo-kystique), l'HSC a conclu à une HPL sans préjuger de sa nature qui, elle, relève de l'anapath.

g- Performance de l'HSC dans la détection des polypes chez les femmes en aménorrhée (N=537)

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 396, 397).

Tableau 396:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**32**	**0**	**32**
Négatif à l'HSC	**0**	**505**	**505**
Total	**32**	**505**	**537**

Tableau 397:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

h- Performance de l'HSC dans le diagnostic des polypes muqueux chez les femmes en aménorrhée. N=537

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 398, 399).

Tableau 398:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**3**	**0**	**3**
Négatif à l'HSC	**0**	**534**	**534**
Total	**3**	**534**	**537**

Tableau 399:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

i- Performance de l'HSC dans le diagnostic des polypes GK chez les femmes en aménorrhées. N=537

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 400, 401).

Tableau 400:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**29**	**0**	**29**
Négatif à l'HSC	**0**	**508**	**508**
Total	**29**	**508**	**537**

Tableau 401:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

j- Performance de l'HSC dans la détection des hypertrophies localisées (HPL), chez les femmes en aménorrhées. N=537

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 537 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié de excellent (Tableaux 402, 403).

Tableau 402:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**5**	**0**	**5**
Négatif à l'HSC	**0**	**532**	**532**
Total	**5**	**532**	**537**

Tableau 403:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

VI-1-3-4- Performance de l'HSC pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre fin ; (épaisseur de l'endomètre ≤5mm)

a- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre (AE) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. N=413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 404, 405).

Tableau 404:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**13**	**0**	**13**
Négatif à l'HSC	**0**	**400**	**400**
Total	**13**	**400**	**413**

Tableau 405:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

b- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'atrophie de l'endomètre (AE) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin (sans lésions focales). N=408

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, en excluant les lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 408 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 406, 407).

Tableau 406:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**13**	**0**	**13**
Négatif à l'HSC	**0**	**395**	**395**
Total	**13**	**395**	**408**

Tableau 407:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

c- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'AGK chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. N=413.

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 408, 409).

Tableau 408:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**395**	**0**	**395**
Négatif à l'HSC	**0**	**18**	**18**
Total	**395**	**18**	**413**

Tableau 409:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

d- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'atrophie glandulo-kystique (AGK) chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin (sans lésions focales). N=408

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, en excluant les lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 408 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 410, 411).

Tableau 410:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**395**	**0**	**395**
Négatif à l'HSC	**0**	**13**	**13**
Total	**395**	**13**	**408**

Tableau 411:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

☛**NB : Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'AGK chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin (avec EID) :** Il n'y a pas d'EID dans les cas d'endomètre fin.

e- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre (AE / AGK), chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. N=413

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 413 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 412, 413).

Tableau 412:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**408**	**0**	**408**
Négatif à l'HSC	**0**	**5**	**5**
Total	**408**	**5**	**413**

Tableau 413:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

Dans le cas des endomètres fins, si on regroupant dans la même catégorie AGK et atrophie de l'endomètre, sous l'appellation « état atrophique de l'endomètre », la performance de l'HSC dans ce cas devient excellente (Se, Sp, VPP, VPN, Kappa : 100%).

f- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre (AE / AGK), chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin (sans les lésions focales). N=408

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, en excluant les lésions focales, et qui a porté sur un effectif de 408 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (%), VPP (100%), VPN (%) : Kappa (-%) qualifié de mauvais (Tableaux 414, 415).

Tableau 414:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**408**	**0**	**408**
Négatif à l'HSC	**0**	**0**	**0**
Total	**408**	**0**	**408**

Tableau 415:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	-	100%	-	-	-

Dans le cas des endomètres fins, si on regroupant dans la même catégorie AGK et atrophie de l'endomètre, sous l'appellation « état atrophique de l'endomètre », la performance de l'HSC dans ce cas devient excellente (Se, Sp, VPP, VPN, Kappa : 100%).

g- Performance de l'HSC dans la détection des lésions focales (LF) chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectées (simples, doubles), endomètre fin. (N=414).

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 416, 417).

Tableau 416:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**6**	**0**	**6**
Négatif à l'HSC	**0**	**408**	**408**
Total	**6**	**408**	**414**

Tableau 417:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

h- Performance de l'HSC dans le diagnostic des lésions focales chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectées (simples, doubles), endomètre fin. (N=414).

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (83,3%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (99,8%) : Kappa de 90,8 % qualifié d'excellent (Tableaux 418, 419).

Tableau 418:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**5**	**0**	**5**
Négatif à l'HSC	**1**	**408**	**409**
Total	**6**	**408**	**414**

Tableau 419:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
83,3%	100%	100%	99,8%	90,8%	**Excellent**

Dans 5 cas, le diagnostic de polype a été porté à l'HSC et confirmé au référentiel, tandis que dans 1 cas (correspondant à 1 endomètre prolifératif sur lésion focale), l'HSC a conclu à une HPL sans préjuger de sa nature qui, elle, relève de l'anapath.

i- Performance de l'HSC dans la détection des polypes chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre fin. (N=414).

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 420, 421).

Tableau 420:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**5**	**0**	**5**
Négatif à l'HSG	**0**	**409**	**409**
Total	**5**	**409**	**414**

Tableau 421:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

j- Performance de l'HSC dans le diagnostic des polypes GK chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre fin. (N=414).

Le calcul des paramètres de validité, chez les femmes en aménorrhée, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donnée les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 422, 423).

Tableau 422:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**2**	**0**	**2**
Négatif à l'HSG	**0**	**412**	**412**
Total	**2**	**412**	**414**

Tableau 423:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

k- Performance de l'HSC dans le diagnostic des polypes muqueux chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre fin. (N=414).

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 424, 425).

Tableau 424:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**3**	**0**	**3**
Négatif à l'HSG	**0**	**411**	**411**
Total	**3**	**411**	**414**

Tableau 425:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

l- Performance de l'HSC dans la détection des hypertrophies localisées (HPL), parmi l'ensemble des lésions chez les femmes en aménorrhée, endomètre fin. (N=414).

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres fins, et qui a porté sur un effectif de 414 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 426, 427).

Tableau 426:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**1**	**0**	**1**
Négatif à l'HSG	**0**	**413**	**413**
Total	**1**	**413**	**414**

Tableau 427:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

VI-1-3-5- Performance de l'HSC pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais (épaisseur de l'endomètre > 5mm)

a- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'AGK chez les femmes en aménorrhée, endomètre épais. N=119.

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais avec LF, et qui a porté sur un effectif de 119 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 428, 429).

Tableau 428:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**92**	**0**	**92**
Négatif à l'HSG	**0**	**27**	**27**
Total	**92**	**27**	**119**

Tableau 429:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

27 (24 PGK + 2 HPP + 1 HGK) = lésions focales dans les endomètres épais N=532

b- Performance de l'HSC dans le diagnostic de l'AGK, endomètre épais (sans les lésions focales). N= 92.

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais sans LF, et qui a porté sur un effectif de 92 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (%), VPP (100%), VPN (%) : Kappa de (-%) qualifié de mauvais (Tableaux 430, 431).

Tableau 430:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**92**	**0**	**92**
Négatif à l'HSG	**0**	**0**	**0**
Total	**92**	**0**	**92**

Tableau 431:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	-	100%	-	-	**Mauvais**

c- Performance de l'HSC dans la détection des lésions focales (LF) chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectées (simples, doubles), endomètre épais. N= 123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 432, 433).

Tableau 432 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**31**	**0**	**31**
Négatif à l'HSG	**0**	**92**	**92**
Total	**31**	**92**	**123**

Tableau 433:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	Excellent

d- Performance de l'HSC dans le diagnostic des lésions focales chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectées (simples, doubles), endomètre épais. N= 123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (87,1%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (95,8%) : Kappa de 91% qualifié d'excellent (Tableaux 434, 435).

Tableau 434:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**27**	**0**	**27**
Négatif à l'HSG	**4**	**92**	**96**
Total	**31**	**92**	**123**

Tableau 435:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
87,1%	100%	100%	95,8%	91,0%	**Excellent**

e- Performance de l'HSC dans la détection des polypes chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre épais. N= 123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent (Tableaux 436, 437).

Tableau 436:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**27**	**0**	**27**
Négatif à l'HSG	**0**	**96**	**96**
Total	**27**	**96**	**123**

Tableau 437:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

f- Performance de l'HSC dans la détection des polypes GK chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre épais. N= 123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (Tableaux 438, 439).

Tableau 438:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**27**	**0**	**27**
Négatif à l'HSG	**0**	**96**	**96**
Total	**27**	**96**	**123**

Tableau 439:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

g- Performance de l'HSC dans le diagnostic des polypes muqueux chez les femmes en aménorrhée, parmi l'ensemble des lésions détectés (simples, doubles), endomètre épais. N= 123

Il n'y a pas de polypes muqueux.

h- Performance de l'HSC dans la détection des hypertrophies localisées (HPL) parmi l'ensemble de lésions chez les femmes en aménorrhée, endomètre épais. N= 123

Le calcul des paramètres de validité, dans le cas des endomètres épais, et qui a porté sur un effectif de 123 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (Tableaux 440, 441).

Tableau 440:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à HSG	**4**	**0**	**4**
Négatif à l'HSG	**0**	**119**	**119**
Total	**4**	**119**	**123**

Tableau 441:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

VI-1-4- LA BIOPSIE A LA CURETTE DE NOVACK OU TEST A LA CURETTE (TAC)

L'atrophie glandulo-kystique (AGK) se décline à la biopsie à la curette de Novack, associée à l'analyse histologique sou 4 modalités :

- Absence de matériel endométrial macroscopique
- Atrophie glandulo-kystique (AGK),
- Atrophie de l'endomètre (AE),
- Biopsie non concluante,
- Echantillon non analysable

L'atrophie de l'endomètre (AE) quant à elle, se décline à la biopsie à la curette de Novack, associée à l'analyse histologique sou 4 modalités :

- Absence de matériel endométriale macroscopique
- Atrophie de l'endomètre (AE),
- Biopsie non concluante,
- Echantillon non analysable

Ces modalités sont concordantes avec le résultat de l'examen de référence.
Chez les patientes qui ont présenté des lésions focales, (Hyperplasies polypoïde, glandulo-kystique et PGK), nous n'avons pas pratiqué de biopsie à la curette mais, plutôt une biopsie sous guidage hystéroscopique afin de préserver une bonne qualité du spécimen pour l'analyse histopathologique, et d'être sûr que le prélèvement a bien intéressé la lésion dans son intégralité.

Dans 100% des cas de lésions focales (29 polypes et 3 hyperplasies endométriales simples sans atypies, et 1 endomètre prolifératif), les résultats de la biopsie à la curette de Novack sont revenus en faveur d'une atrophie de l'endomètre ou atrophie glandulo-kystique (AGK), ce qui est tout à fait discordant par rapport au diagnostic retenu au référentiel, laissant penser que le prélèvement à la curette a intéressé le tissu endométrial entourant la lésions focale et non pas cette dernière.

VI-1-4-1- Tableau de contingence résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats du référentiel, parmi les endomètres sans les lésions focales. N=500

Dans 148 cas, il y a eu absence de matériel constaté par l'opérateur lui-même (macroscopique), le spécimen n'ayant pas été acheminé au laboratoire d'anapath.

Dans 2 cas de prélèvement jugé satisfaisant (non nul) par l'opérateur, et acheminé au laboratoire, l'anapath a répondu absence de matériel (analysable) (tableau 442, graphe196).

Tableau 442:

	AGK	%	AE	%	AGK/AE	%
Absence ME	**150**	**30,8**	**0**	**0**	**150**	**30**
AE	**85**	**17,5**	**11**	**84,6**	**96**	**19,2**
AGK	**53**	**10,9**	**0**	**0**	**53**	**10,6**
BNC	**199**	**40,9**	**2**	**15,4**	**201**	**40,2**
GLOBAL	**487**	**100**	**13**	**100**	**500**	**100**

AE/AGK : désigne sous l'appellation d' « état atrophique de l'endomètre », l'association des aspects d'atrophie endométriale classique, et l'atrophie glandulo-kystique.

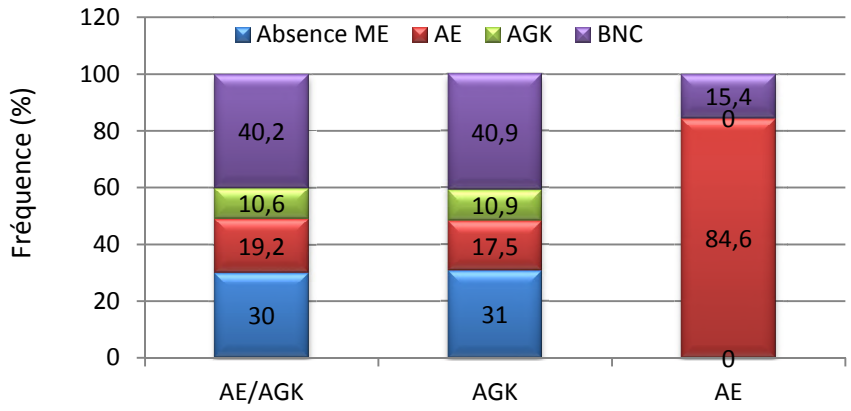
Absence ME : absence de matériel endométrial

AE : atrophie endométriale

AGK : atrophie glandulo-kystique,

BNC : biopsie non concluante

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats au référentiel (graphe196)



Graphe 196

VI-1-4-2- Tableau de contingence du diagnostic histologique obtenu par la curette de Novack par rapport au référentiel stratifié selon la qualité du prélèvement (absence de matériel/ satisfaisant). N=500 (sans les lésions focales)

a- Absence de matériel endométrial :

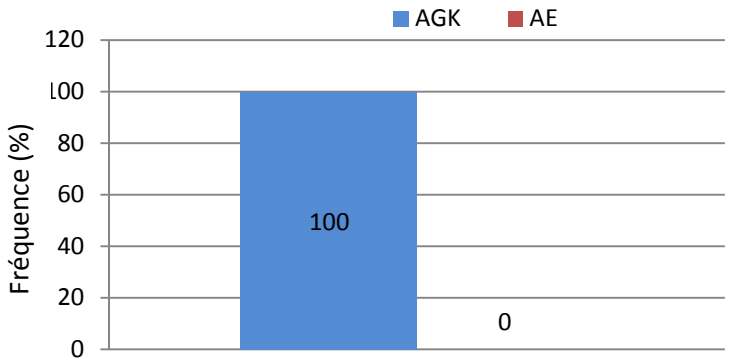
L'absence de matériel endométrial désigne la situation où l'opérateur, après l'acte de prélèvement, constate, à l'œil nu, l'absence de matériel endométrial «macroscopique», lorsqu'il plonge la curette dans un flacon transparent de formol. De ce fait, le spécimen n'est pas acheminé au laboratoire d'anapath (tableau 443, graphe197).

Tableau 443:

	AGK	%	AE	%	TOTAL
AME	**148**	**100**	**0**	**0**	**148**

Absence ME : absence de matériel endométrial

Correspondance au référentiel des résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack, en cas prélèvement non satisfaisant (graphe197)



Graphe 197

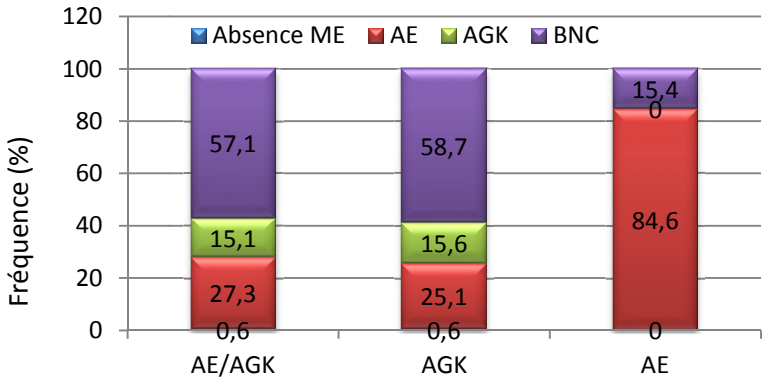
b- Prélèvement dit « satisfaisant » (non nul) :

Le terme qui serait plus approprié, est prélèvement non nul, qui reflète vraiment la pauvreté du matériel endométrial, mais qu'on peut tout de même confier pour analyse histologique, par opposition à l'absence de matériel constaté à l'œil nu par l'opérateur (tableau 444, graphe198).

Tableau 444:

	AGK	%	AE	%	TOTAL	%
Absence ME	**2**	**0,6**	**0**	**0**	**2**	**0,6**
AE	**85**	**25,1**	**11**	**84,6**	**96**	**27,3**
AGK	**53**	**15,6**	**0**	**0**	**53**	**15,1**
BNC	**199**	**58,7**	**2**	**15,4**	**201**	**57,1**
GLOBAL	**339**	**100**	**13**	**100**	**352**	**100**

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats du référentiel, en cas de prélèvement satisfaisant (graphe198).



Graphe 198

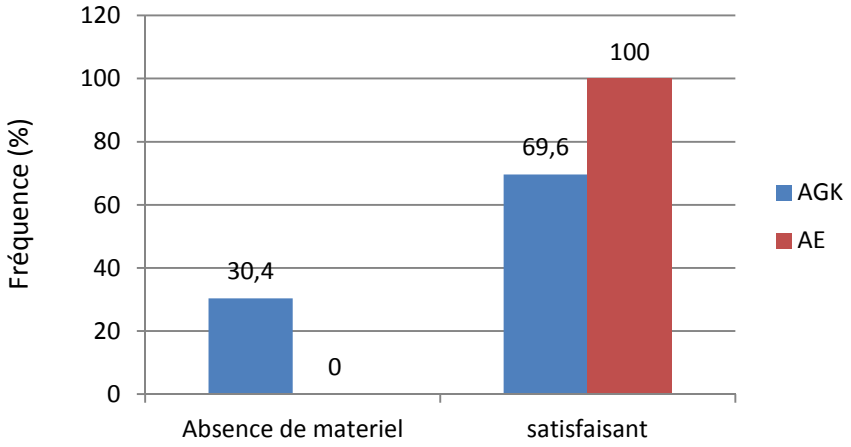
VI-1-4-3- Tableau de contingence qualité du prélèvement (obtenu par la curette de Novack) par rapport au référentiel, stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe. N=500 (sans lésions focales):

1. ENDOMÈTRE FIN : (tableau 445, graphe 199)

Tableau 445:

	AGK	%	AE	%	Total	%
Absence de matériel	**120**	**30,4**	**0**	**0**	**120**	**29,4**
satisfaisant	**275**	**69,6**	**13**	**100**	**288**	**70,6**
Global	**395**	**100**	**13**	**100**	**408**	**100**

Résultats de la qualité du prélèvement obtenu par biopsie à la curette de Novack par rapport au référentiel, en cas d'endomètre fin (graphe199)



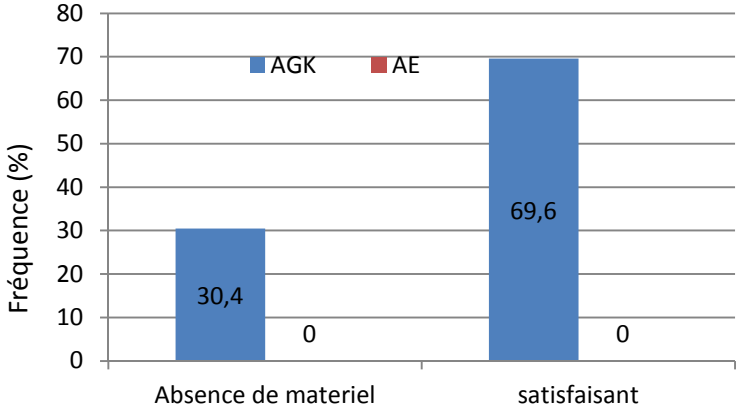
Graphe 199

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS : (tableau 446, graphe 200).

Tableau 446:

	AGK	%	AE	%	Total	%
Absence de matériel	**28**	**30,4**	**0**	**0**	**28**	**30,4**
satisfaisant	**64**	**69,6**	**0**	**0**	**64**	**69,6**
Global	**92**	**100**	**0**	**0**	**92**	**100**

Résultats de la qualité du prélèvement obtenu par biopsie à la curette de Novack par rapport au référentiel, en cas d'endomètre épais (graphe 200)



Graphe 200

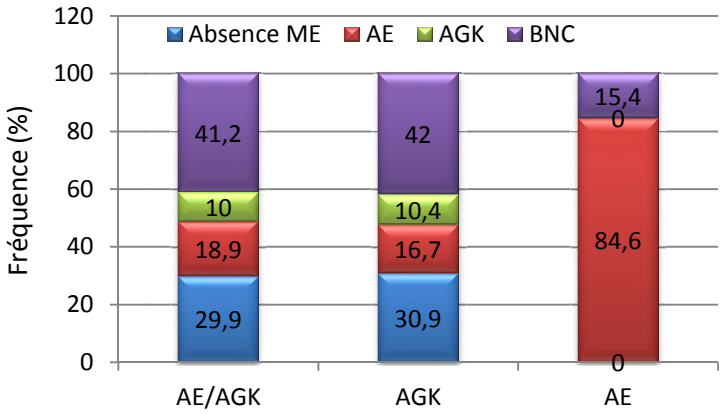
VI-1-4-4- Tableau de contingence résultats du test à la curette de Novack par rapport au référentiel (sans lésions focales N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe :

1. ENDOMÈTRE FIN : (tableau 447, graphe 201)

Tableau 447:

	AGK	%	AE	%	TOTAL	%
Absence ME	**122**	**30,9**	**0**	**0**	**122**	**29,9**
AE	**66**	**16,7**	**11**	**84,6**	**77**	**18,9**
AGK	**41**	**10,4**	**0**	**0**	**41**	**10**
BNC	**166**	**42**	**2**	**15,4**	**168**	**41,2**
GLOBAL	**395**	**100**	**13**	**100**	**408**	**100**

Résultats de la biopsie à la curette de Novack par rapport au référentiel, en cas d'endomètre fin (graphe 201)



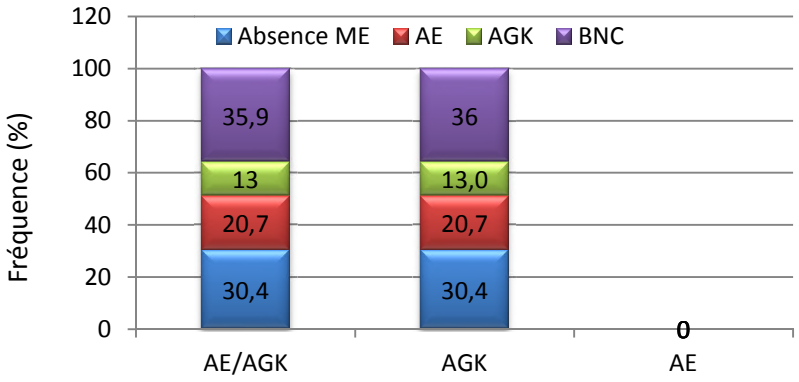
Graphe 201

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS : (tableau 448, graphe 202)

Tableau 448:

	AGK	%	AE	%	TOTAL	%
Absence ME	**28**	**30,4**	**0**	**0**	**28**	**30,4**
AE	**19**	**20,7**	**0**	**0**	**19**	**20,7**
AGK	**12**	**13**	**0**	**0**	**12**	**13**
BNC	**33**	**35,9**	**0**	**0**	**33**	**35,9**
GLOBAL	**92**	**100**	**0**	**0**	**92**	**100**

Résultats de la biopsie à la curette de Novack par rapport au référentiel, en cas d'endomètre fin (graphe 202)



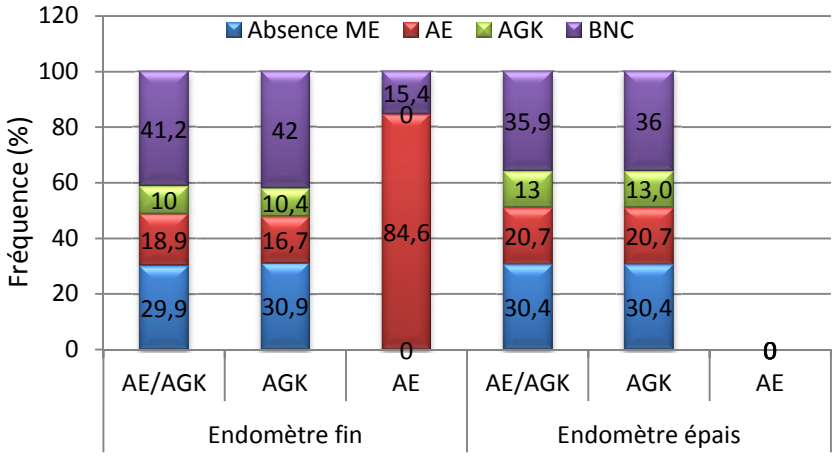
Graphe 202

3. SYNTHÈSE : (tableau 449, graphe 203)

Tableau 449:

	Endomètre fin			Endomètre épais		
	AE/AGK	AGK	AE	AE/AGK	AGK	AE
Absence ME	29,9%	30,9%	0%	30,4%	30,4%	0%
AE	18,9%	16,7%	84,6%	20,7%	20,7%	0%
AGK	10%	10,4%	0%	13%	13,0%	0%
BNC	41,2%	42%	15,4%	35,9%	36%	0%

Synthèse des résultats de la biopsie à la curette de Novack par rapport au référentiel, en fonction de l'épaisseur de l'endomètre (graphe 203)



Graphe 203

VI-1-4-5- Tableaux de contingence des différents examens par rapport au test à la curette et au référentiel :

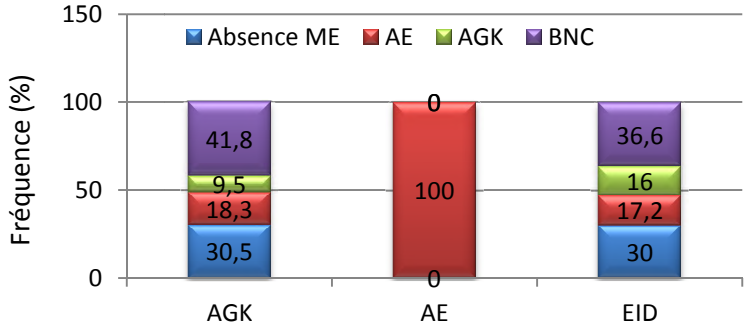
1- ECHOGRAPHIE :

a/ Tableau de contingence résultats de la biopsie à la curette de Novack en fonction des résultats à l'échographie (tableau 450)

Tableau 450:

	AGK	%	AE	%	EID	%	TOTAL	%
Absence ME	**122**	**30,5**	**0**	**0**	**28**	**30,1**	**150**	**30**
AE	**73**	**18,3**	**7**	**100**	**16**	**17,2**	**96**	**19,2**
AGK	**38**	**9,5**	**0**	**0**	**15**	**16,1**	**58**	**11,6**
BNC	**167**	**41,8**	**0**	**0**	**34**	**36,6**	**201**	**40,2**
GLOBAL	**400**	**100**	**7**	**100**	**93**	**100**	**500**	**100**

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'étude de l'endomètre à l'échographie (graphe 204)



Graphe 204

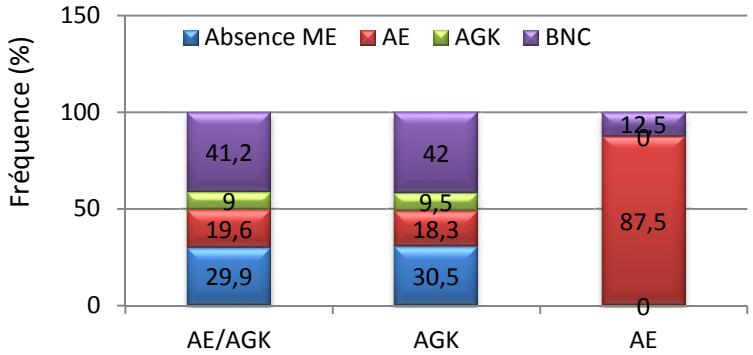
b/ Tableau de contingence résultat de l'échographie par rapport au résultat du test à la curette de Novack (dans les endomètres sans lésions focales N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe

1. ENDOMÈTRE FIN : (tableau 451, graphe 205)

Tableau 451:

	AGK	%	AE	%	TOTAL	%
Absence ME	**122**	**30,5**	**0**	**0**	**122**	**29,9**
AE	**73**	**18,3**	**7**	**87,5**	**80**	**19,6**
AGK	**38**	**9,5**	**0**	**0**	**38**	**9,3**
BNC	**167**	**41,8**	**1**	**12,5**	**168**	**41,2**
GLOBAL	**400**	**100**	**8**	**100**	**408**	**100**

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'échographie, en cas d'endomètre fin (graphe 205)



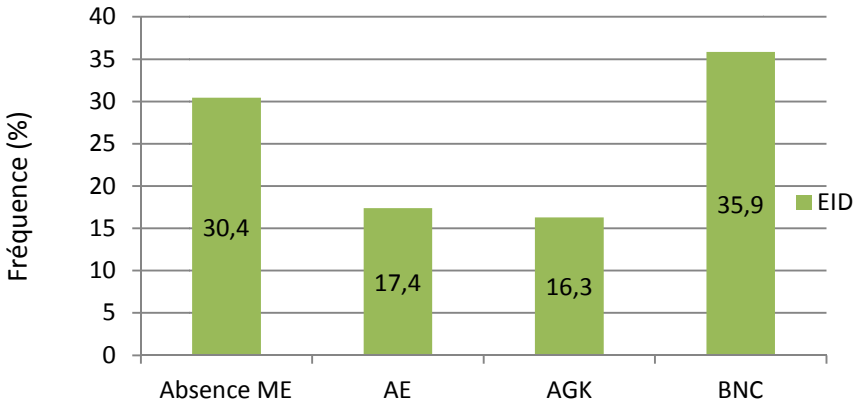
Graphe 205

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS : (tableau 452, graphe 206)

Tableau 452:

	EID	%	TOTAL	%
Absence ME	**28**	**30,4**	**28**	**30,4**
AE	**16**	**17,4**	**16**	**17,4**
AGK	**15**	**16,3**	**15**	**16,3**
BNC	**33**	**35,9**	**33**	**35,9**
GLOBAL	**92**	**100**	**92**	**100**

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'échographie, en cas d'endomètre épais (graphe 206)



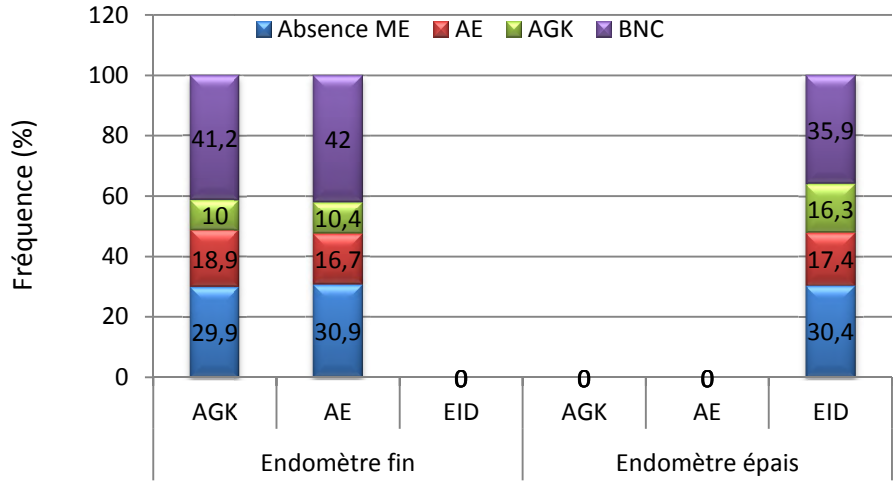
Graphe 206

3. SYNTHÈSE : (tableau 453, graphe 207)

Tableau 453

	Endomètre fin (%)			Endomètre épais (%)		
	AGK	AE	EID	AGK	AE	EID
Absence ME	**29,9%**	**30,9%**	**0%**	**0%**	**0%**	**30,4%**
AE	**18,9%**	**16,7%**	**0%**	**0%**	**0%**	**17,4%**
AGK	**10%**	**10,4%**	**0%**	**0%**	**0%**	**16,3%**
BNC	**41,2%**	**42%**	**0%**	**0%**	**0%**	**35,9%**

Synthèse des résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'échographie, selon l'épaisseur de l'endomètre : (graphe 207)



Graphe 207

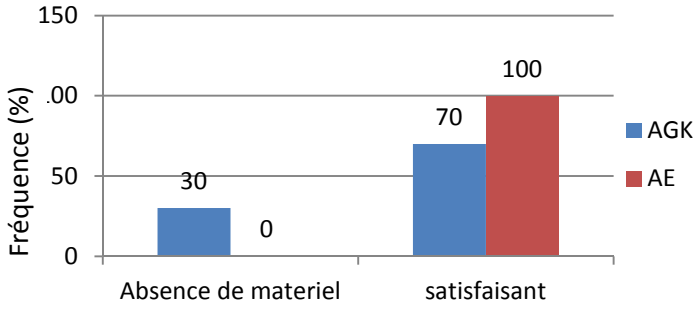
c/ Tableau de contingence résultat de l'échographie par rapport à la qualité du prélèvement à la curette de Novack (dans les endomètres sans lésions focales N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe :

1. ENDOMÈTRE FIN : (tableau 454, graphe 208)

Tableau 454:

	AGK	%	AE	%	total	%
Absence de matériel	**120**	**30**	**0**	**0**	**120**	**29,4**
satisfaisant	**280**	**70**	**8**	**100**	**288**	**70,6**
Global	**400**	**100**	**8**	**100**	**408**	**100**

Résultats de la qualité du prélèvement obtenu par biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'échographie, en cas d'endomètre fin : (graphe 208)



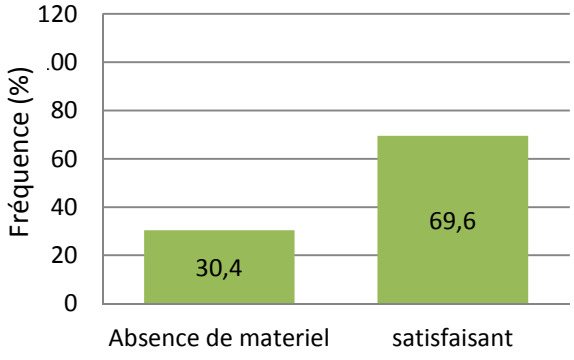
Graphe 208

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS : (tableau 455, graphe 209)

Tableau 455:

	EID	%	total	%
Absence de matériel	**28**	**30,4**	**28**	**30,4**
satisfaisant	**64**	**69,6**	**64**	**69,6**
Global	**92**	**100**	**92**	**100**

Résultats de la qualité du prélèvement obtenu par biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'échographie, en cas d'endomètre épais : (graphe 209)



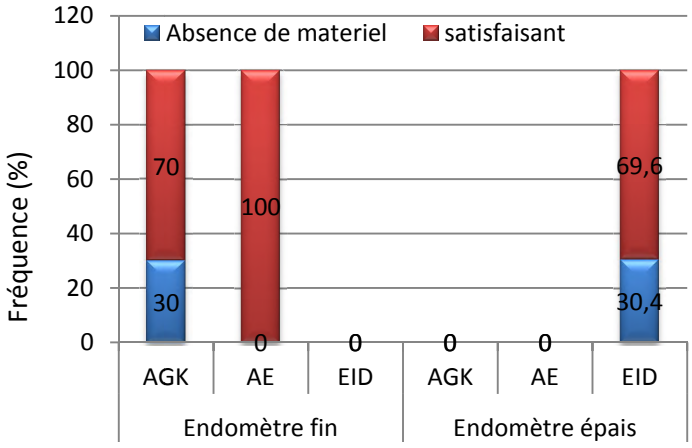
Graphe 209

3. SYNTHÈSE : (tableau 455, graphe 209)

Tableau 456:

	Endomètre fin			Endomètre épais		
	AGK	AE	EID	AGK	AE	EID
Absence de matériel	**30**	**0**	**0**	**0**	**0**	**30,4**
satisfaisant	**70**	**100**	**0**	**0**	**0**	**69,6**

Synthèse des résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'échographie, selon l'épaisseur de l'endomètre : (graphe 210)



Graphe 210

d/ Tableau de contingence résultats de l'échographie par rapport au référentiel (Patientes sans lésions focales ; N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographie : (tableau 457)

Tableau 457:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg Echographie	Dg référentiel AGK	AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK**	395	6	**401**
		AE	-	7	**7**
			395	13	**408**
	Epais	**AGK**	-	-	**-**
		EID	92	-	**92**
			92	-	**92**

AE : atrophie de l'endomètre **AGK :** atrophie glandulo-kystique **EID :** endomètre d'interprétation difficile

Afin d'éviter tout équivoque, nous nous sommes proposés d'évaluer les différents indices de performance dans ce chapitre en faisant référence à N=500, c'est-à-dire en éliminant tout facteur de confusion, en l'occurrence les cas où il y a des lésions focales (polypes, hypertrophie localisée), afin de ne tenir compte que de la surface endométriale.

D'autre part, considérant que l'atrophie de l'endomètre simple, classique et l'atrophie glandulo-kystique (AGK) font partie de la même entité histologique, si ce n'est l'aspect des glandes sous-endométriales qui ont un aspect kystique dans le cas de l'AGK, nous avons suggéré de les regrouper sous l'appellation « état atrophique de l'endomètre », d'autant plus que la biopsie, comme nous l'avons vu, ne permet pas toujours de distinguer l'atrophie de l'endomètre de l'atrophie glandulo-kystique ; d'autant plus qu'ils partagent la même valeur sémiologique (endomètre à l'état de quiescence), et le même pronostic (état normal de l'endomètre sans aucune connotation péjorative).

e/ Tableau de contingence résultats de l'échographie par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE associés), dans les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie), en dehors des lésions focales (N=408) : (tableau 458)

Tableau 458:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg échographique	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK/AE**	408	**408**

☛ **Commentaire :** L'échographie a permis de poser, parmi les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 458).
Ceci suggère que dans le cas des endomètres fins, quand le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AE/AGK) est porté, il est inutile de pratiquer un prélèvement à la curette de Novack,

f/ Tableau de contingence résultat du test à la curette de Novack par rapport au référentiel dans les endomètres fins (sans lésions focales N= 408), au seuil de 5 mm à l'échographe : (tableau 459)

Tableau 459:

Seuil 5 mm			Lésions Synthèse		Total
			AGK	Atrophie endomètre	
Endomètre fin	Résultats Prélèvement Curette de Novack	Absence de matériel endométrial	122	0	122
		Atrophie endomètre	66	11	77
		Atrophie glandulo-kystique	41	0	41
		Biopsie non concluante	166	2	168
	Total		395	13	408

g/ Tableau de contingence test à la curette de Novack par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie), en dehors des lésions focales (N=408) : (tableau 460)

Tableau 460:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg TAC	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK/AE**	408	**408**

☛ **Commentaire :** Le TAC a permis de poser, parmi les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 460).

h/ Tableau de contingence résultats de l'échographie par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie), en dehors des lésions focales (N=92) : (tableau 461)

Tableau 461:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg échographique	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Epais**	**AGK**	-	**0**
		EID	92	**92**
Total			**92**	**92**

☛**Commentaire :** L'échographie n'a pas permis de poser, parmi les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) de diagnostic ; ce que traduit l'expression «endomètre d'interprétation difficile» ou « diagnostic incertain ». Le taux de détection de l'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), parmi les endomètres épais, à l'échographie, est donc de 0% (tableau 461).

i/ Tableau de contingence résultat du test à la curette de Novack par rapport au référentiel dans les endomètres épais (sans lésions focales N=92), au seuil de 5 mm à l'échographe : (tableau 462)

Tableau 462:

Seuil 5 mm			Lésions Synthèse		Total
			AGK	Atrophie endomètre	
Endomètre fin	Résultats Prélèvement Curette de Novack	Absence de matériel endométrial	28		28
		Atrophie endomètre	19		19
		Atrophie glandulo-kystique	12		12
		Biopsie non concluante	33		33
	Total		92		92

j/ Tableau de contingence résultats du TAC par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie), en dehors des lésions focales (N=92) : (tableau 463)

Tableau 463:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg TAC	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**épais**	**AGK/AE**	92	**92**

☛ **Commentaire :** Le test à la curette de Novack a permis de poser, parmi les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 463).

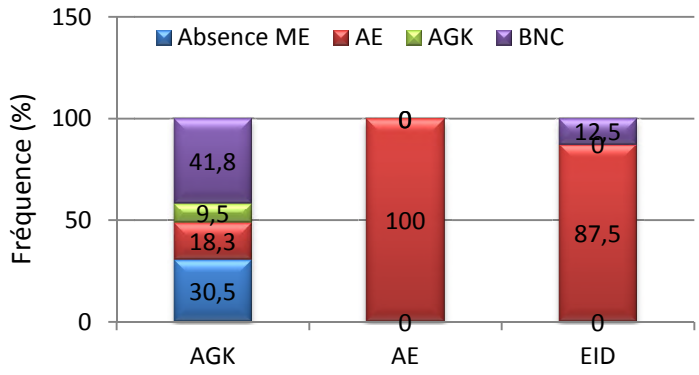
2- HYSTÉROSONOGRAPHIE :

a/ Tableau de contingence résultats de la biopsie de l'endomètre à la canule de Novack en fonction des résultats à l'HSG, parmi les patientes sans lésions focales (N=500) : (tableau 464, graphe 211)

Tableau 464:

	AE	%	AGK	%	EID	%	TOTAL	%
Absence de matériel	**0**	**0**	**122**	**30,5**	**28**	**30,4**	**150**	**30**
AE	**7**	**87,5**	**73**	**18,3**	**16**	**17,4**	**96**	**19,2**
AGK	**0**	**0**	**38**	**9,5**	**15**	**16,3**	**53**	**10,6**
BNC	**1**	**12,5**	**167**	**41,8**	**33**	**35,9**	**201**	**40,2**
GLOBAL	**8**	**100**	**400**	**100**	**92**	**100**	**500**	**100**

Synthèse des résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'étude de l'endomètre à l'HSG : (graphe 211)



Graphe 211

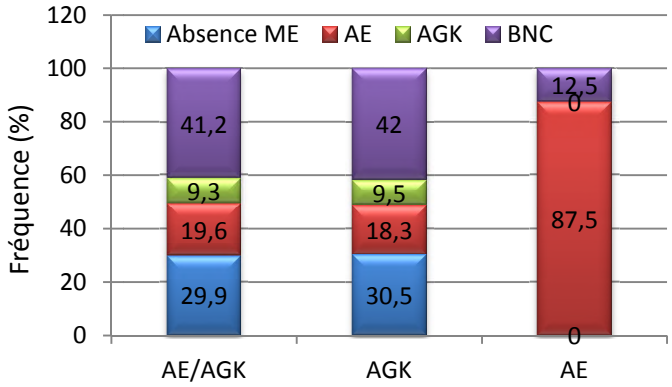
b/ Tableau de contingence résultats de la biopsie de l'endomètre à la canule de Novack en fonction des résultats à l'HSG, parmi les patientes sans lésions focales (N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5mm à l'échographie

1. ENDOMÈTRE FIN : (tableau 465, graphe 212)

Tableau 465:

	AGK	%	AE	%	TOTAL	%
Absence ME	**122**	**30,5**	**0**	**0**	**122**	**29,9**
AE	**73**	**18,3**	**7**	**87,5**	**80**	**19,6**
AGK	**38**	**9,5**	**0**	**0**	**38**	**9,3**
BNC	**167**	**41,8**	**1**	**12,5**	**168**	**41,2**
GLOBAL	**400**	**100**	**8**	**100**	**408**	**100**

Synthèse des résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'étude de l'endomètre à l'HSG, en cas d'endomètre fin : (graphe 212)



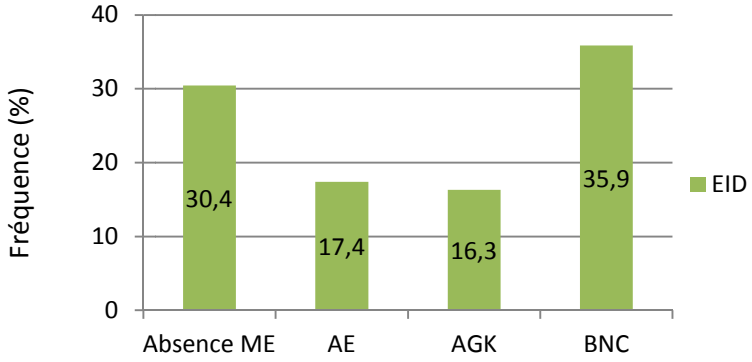
Graphe 212

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS : (tableau 466, graphe 213)

Tableau 466:

	EID	%
Absence ME	**28**	**30,4**
AE	**16**	**17,4**
AGK	**15**	**16,3**
BNC	**33**	**35,9**
GLOBAL	**92**	**100**

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'étude de l'endomètre à l'HSG, en cas d'endomètre épais : (graphe 213)



Graphe 213

c/ Tableau de contingence résultats de l'HSG par rapport au référentiel (Patientes sans lésions focales ; N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe : (tableau 467)

Tableau 467:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg HSG	Dg référentiel AGK	Dg référentiel AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK**	394	6	**400**
		AE	1	7	**8**
		Total	395	13	**408**
	Epais	**AGK**	-	-	**-**
		EID	92	-	**92**
		Total	92	-	**92**

d/ Tableau de contingence résultats de l'HSG par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) : (tableau 468)

Tableau 468:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg HSG	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK/AE**	408	**408**

☛ **Commentaire :** L' HSG a permis de poser, dans les endomètres fins, en dehors des lésions focales, le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 468). Ceci suggère que dans le cas des endomètres fin, quand le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AE/AGK) est porté, il est inutile de pratiquer un prélèvement à la curette de Novack.

e/ Tableau de contingence TAC par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) : (tableau 469)

Tableau 469:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg TAC	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK/AE**	408	**408**

☛**Commentaire :** Le TAC a permis de poser, parmi les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 469).

f/ Tableau de contingence résultats de l'HSG par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) : (tableau 470)

Tableau 470:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg HSG	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Epais**	**AGK**	-	**0**
		EID	92	**92**
		Total	**92**	**92**

☛ **Commentaire :** L'HSG n'a pas permis de poser, parmi les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) de diagnostic ; ce que traduit l'expression «endomètre d'interprétation difficile» ou « diagnostic incertain ».
Le taux de détection de l'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), parmi les endomètres épais, à l'HSG, est donc de 0% (tableau 470).

g/ Tableau résultats du TAC par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) : (tableau 471)

Tableau 471:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg TAC	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Epais**	**AGK/AE**	92	**92**

☛**Commentaire :** Le TAC a permis de poser, parmi les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 471).

h/ Evaluation de la performance du test à la curette pour le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en fonction de l'aspect de l'endomètre à l'HSG (fin / épais) (endomètre sans lésions les lésions focales) : (tableau 472)

Tableau 472:

	Résultats avec ou sans test à curette		
Aspect de l'endomètre à l'HSG sans lésions focales	**% positif d'atrophie STC**	**% positif d'atrophie ATC**	**p**
Endomètre fin (< 5mm)	100 %	100 % (372)	-
Endomètre épais (≥ 5mm)	0% (92)	100 % (92)	<0,0001

STC : sans test à la curette de Novack, **ATC :** avec test à la curette de Novack

☛**Commentaire :** Dans le cas des endomètres fins, le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre a été observé dans le 100% des cas à l'HSG, avec ou sans adjonction du test à la curette de Novack. Par contre, dans le cas des endomètres épais à l'HSG, le diagnostic d'atrophie de l'endomètre n'a été posé qu'après adjonction du test à la curette (il s'agit à proprement dit, d'un faux épaississement dont le diagnostic a été redressé par la biopsie à la curette de Novack, ce qui lui a valu le qualificatif de « test à curette ») (tableau 472).
Ceci illustre l'apport de la combinaison du test à la curette de Novack à l'HSG, notamment dans les cas d'endomètre épais (étiqueté d'endomètre d'interprétation difficile ou de « diagnostic incertain ») après élimination d'une lésion focale à l'HSG.

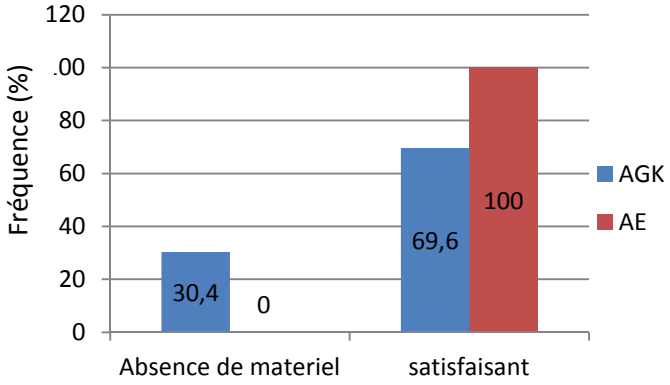
3- HYSTÉROSCOPIE :

a/ Tableau de contingence qualité du prélèvement, par biopsie de l'endomètre à la curette, par rapport aux résultats de l'HSG, dans les endomètres sans les lésions focales. N=500 : (tableau 473)

Tableau 473:

	AGK	%	AE	%	total	%
Absence de matériel	**148**	**30,4**	**0**	**0**	**148**	**29,6**
satisfaisant	**339**	**69,6**	**13**	**100**	**352**	**70,4**
Global	**487**	**100**	**13**	**100**	**500**	**100**

Synthèse des résultats de la qualité du prélèvement, obtenu par biopsie de l'endomètre à la curette de Novack, par rapport aux résultats de l'HSC : (graphe 214)



Graphe 214

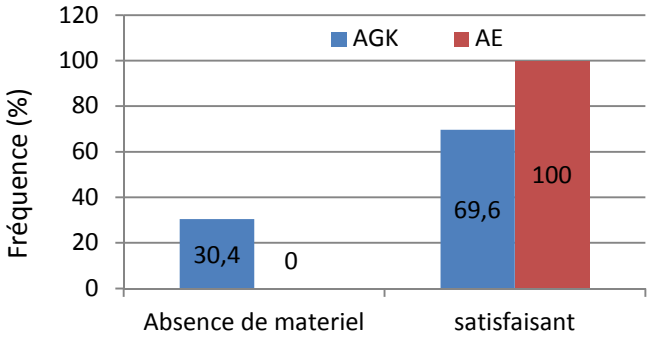
b/ Tableau de contingence qualité de prélèvement à la curette de Novack par rapport aux résultats à l'HSC, stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre (sans les lésions focales). N=500

1. ENDOMÈTRE FIN : (tableau 474, graphe 215)

Tableau 474 :

	AGK	%	AE	%	Total	%
Absence de matériel	**120**	**30,4**	**0**	**0**	**120**	**29,4**
satisfaisant	**275**	**69,6**	**13**	**100**	**288**	**70,6**
Global	**395**	**100**	**13**	**100**	**408**	**100**

Résultats de la qualité du prélèvement, obtenu par biopsie de l'endomètre à la curette de Novack, par rapport au référentiel, en cas d'endomètre fin : (graphe 215)



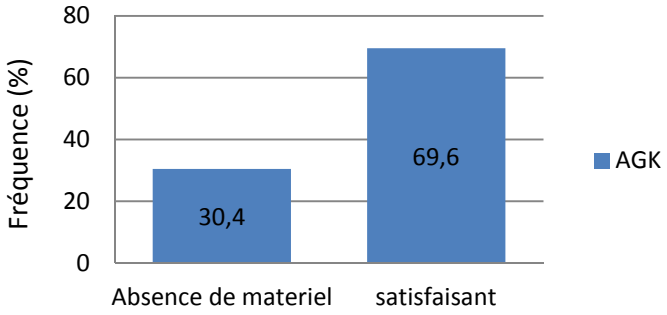
Graphe 215

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS : (tableau 475, graphe 216)

Tableau 475:

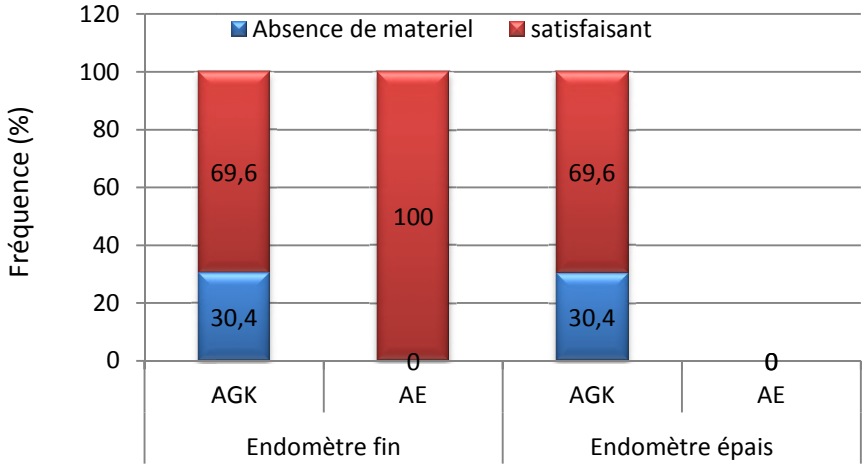
	AGK	%
Absence de matériel	**28**	**30,4**
satisfaisant	**64**	**69,6**
Global	**92**	**100**

Résultats de la qualité du prélèvement, obtenu par biopsie de l'endomètre à la curette de Novack, par rapport au référentiel, en cas d'endomètre épais : (graphe 216)



Graphe 216

3. SYNTHÈSE : des résultats de la qualité du prélèvement, obtenu par biopsie de l'endomètre à la curette de Novack, par rapport au référentiel, en fonction de l'épaisseur de l'endomètre (graphe 217)



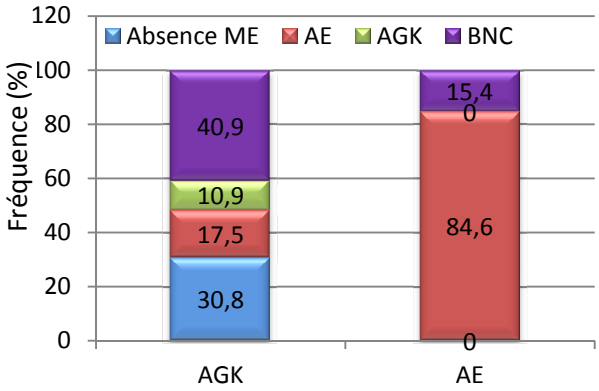
Graphe 217

c/ Tableau de contingence résultats du prélèvement à la curette de Novack par rapport aux résultats à l'HSC, parmi les endomètres sans les lésions focales. N=500 : (tableau 476, graphe 218)

Tableau 476:

	AGK	%	AE	%	TOTAL	%
Absence ME	**150**	**30,8**	**0**	**0**	**150**	**30**
AE	**85**	**17,5**	**11**	**84,6**	**96**	**19,2**
AGK	**53**	**10,9**	**0**	**0**	**53**	**10,6**
BNC	**199**	**40,9**	**2**	**15,4**	**201**	**40,2**
GLOBAL	**487**	**100**	**13**	**100**	**500**	**100**

Synthèse des résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'étude de l'endomètre à l'HSC : (graphe 218)



Graphe 218

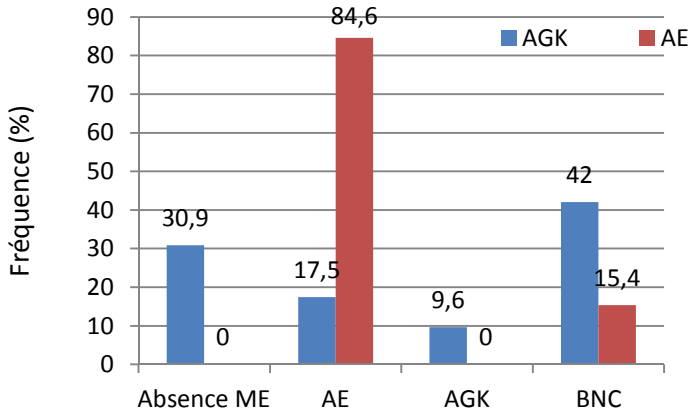
d/ Tableau de contingence résultats du prélèvement à la curette de Novack par rapport aux résultats à l'HSC, parmi les endomètres sans les lésions focales, stratifiés en fonction de l'épaisseur de l'endomètre. N=500

1. ENDOMÈTRE FIN ; N=408 : (tableau 477, graphe 219)

Tableau 477:

	AGK	%	AE	%	TOTAL	%
Absence ME	**122**	**30,9**	**0**	**0**	**122**	**29,9**
AE	**69**	**17,5**	**11**	**84,6**	**80**	**19,6**
AGK	**38**	**9,6**	**0**	**0**	**38**	**9,3**
BNC	**166**	**42**	**2**	**15,4**	**168**	**41,2**
GLOBAL	**395**	**100**	**13**	**100**	**408**	**100**

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'étude de l'endomètre à l'HSC, en cas d'endomètre fin : (graphe 219)



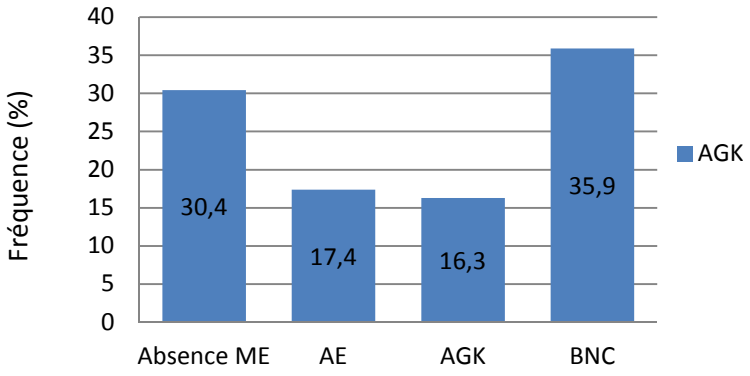
Graphe 219

2. ENDOMÈTRE ÉPAIS; N=92: (tableau 478, graphe 220)

Tableau 478:

	AGK	%
Absence ME	**28**	**30,4**
AE	**16**	**17,4**
AGK	**15**	**16,3**
BNC	**33**	**35,9**
GLOBAL	**92**	**100**

Résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats de l'étude de l'endomètre à l'HSC, en cas d'endomètre épais



Graphe 220

e/ Tableau de contingence résultats de l'HSC par rapport au référentiel (Patientes sans lésions focales ; N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe : (tableau 479)

Tableau 479:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg HSC	Dg référentiel AGK	Dg référentiel AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK**	395	-	**395**
		AE	-	13	**13**
		Total	395	13	**408**
	Epais	**AGK**	92	-	**92**

AE : atrophie de l'endomètre **AGK :** atrophie glandulo-kystique **EID :** endomètre d'interprétation difficile

f/ Tableau de contingence résultats de l'HSC par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) N=408 : (tableau 480)

Tableau 480:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg HSC	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK/AE**	408	**408**

d/ Tableau de contingence TAC par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) N=408 : (tableau 481)

Tableau 481:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg TAC	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Fin**	**AGK/AE**	408	**408**

☛ **Commentaire :** Le TAC a permis de poser, parmi les endomètres fins (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 481).

h/ Tableau de contingence résultats de l'HSC par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) : (tableau 482)

Tableau 482:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg HSG	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Epais**	**AGK**	92	**92**

☛ **Commentaire :** Le HSC a permis de poser, parmi les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 482).

i/ Tableau résultats du TAC par rapport au référentiel pour le diagnostic de l'état atrophique endométrial (AGK/AE), dans les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) N=92 : (tableau 483)

Tableau 483:

Seuil écho	Epaisseur endomètre	Dg TAC	Dg référentiel AGK/AE	Total
5 mm	**Epais**	**AGK/AE**	92	**92**

☛ **Commentaire :** Le TAC a permis de poser, parmi les endomètres épais (au seuil de 5 mm à l'échographie) le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en parfaite concordance avec le référentiel. Son taux de détection est de 100% (tableau 483).

j/ Evaluation de la performance du test à la curette pour le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre (AGK/AE), en fonction de l'aspect de l'endomètre à l'HSC (fin / épais) (endomètre sans lésions les lésions focales) : (tableau 484)

Il est utile de rappeler que la stratification endomètre fin/ endomètre épais a été établie par la mesure de l'endomètre à l'échographie, sur la base d'un seuil à 5 mm.

Tableau 484:

	Résultats avec ou sans test à la curette		
Etat de l'endomètre à l'HSC sans lésions focales	**% positif d'atrophie STC**	**% positif d'atrophie ATC**	**p**
Endomètre fin ≤ 5 mm	100 % (408 cas)	100 % (408 cas)	-
Endomètre épais > 5 mm	100% (92 cas)	100 % (92 cas)	-

STC : sans test à la curette de Novack, **ATC :** avec test à la curette de Novack

☛ **Commentaire** : Dans le cas des endomètres fins, le diagnostic d'atrophie a été observé dans 100% à l'HSC avec et sans TAC. Les mêmes résultats ont été observés dans les endomètres épais, dans 100% des cas à l'hystéroscopie avec et sans le TAC (tableau 484).

Ces résultats suggèrent que dans le cas des endomètres fins ou épais à l'HSC, quand le diagnostic d'atrophie de l'endomètre est porté, il est inutile de pratiquer un prélèvement à la curette de Novack, (en dehors d'une lésion focale, une plage de vascularisation suspecte, ou autre lésion suspecte à vérifier à l'histologie).

VI-2- FEMMES RÉGLÉES :

VI-2-1- ECHOGRAPHIE :

VI-2-1-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'échographie chez la femme réglée :

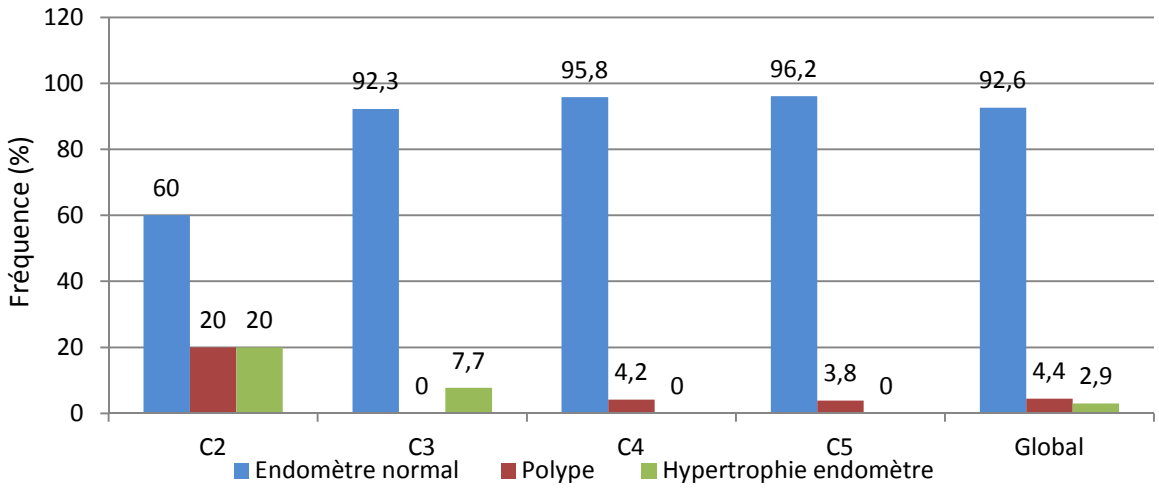
a- Principaux résultats de l'examen échographique de l'endomètre aux différentes consultations : (tableau 485, graphe 221)

L'endomètre normal est normal dans 92,6% des cas. La lésion la plus fréquemment observée à l'échographie est le polype (4,4%) des cas (tableau 485).

L'hypertrophie endométriale a été observée dans 2 cas, et représente donc 2,9% de l'ensemble des aspects de l'endomètre tamoxifène chez la femme réglée, dans notre série (tableau 485).

Tableau 485:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre normal	3	60	12	92,3	23	95,8	25	96,2	63	92,6
Polype	1	20	-	-	1	4,2	1	3,8	3	4,4
Hypertrophie endomètre	1	20	1	7,7	-	-	-	-	2	2,9

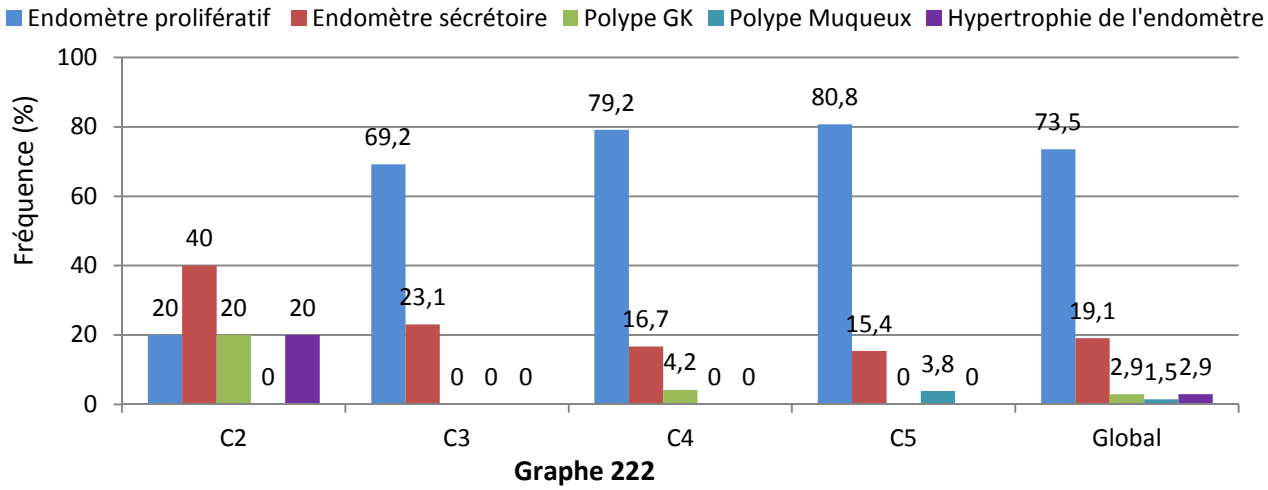


Graphe 221

b- Résultats détaillés de l'examen de l'endomètre à l'échographie, aux différentes consultations : (tableau 486, graphe 222)

Tableau 486:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre prolifératif	1	20	9	69,2	19	79,2	21	80,8	50	73,5
Endomètre sécrétoire	2	40	3	23,1	4	16,7	4	15,4	13	19,1
Polype GK	1	20	-	-	1	4,2	-	-	2	2,9
Polype Muqueux	-	-	-	-	-	-	1	3,8	1	1,5
Hypertrophie de l'endomètre	1	20	1	-	-	-	-	-	2	2,9



Graphe 222

VI-2-1-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre :

a- Distribution de l'effectif des patientes selon la phase du cycle, aux différentes consultations : (tableau 487)

Tableau 487:

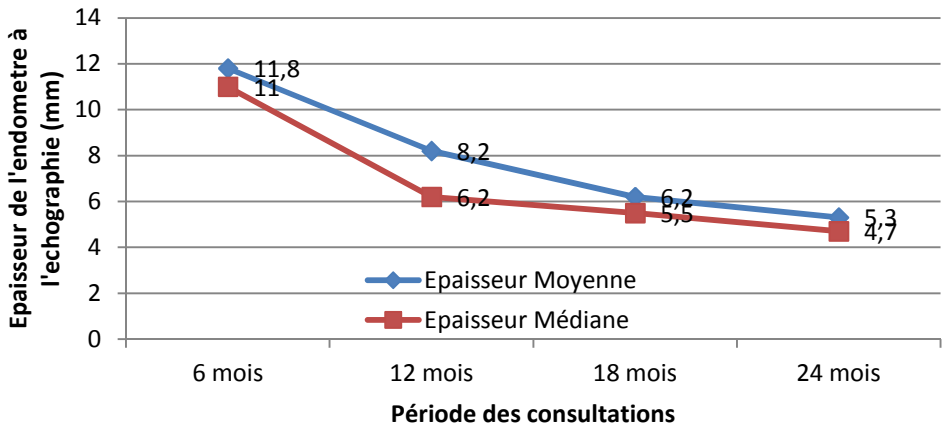
Epaisseur de l'endomètre	C2 (6 mois)	C3 (12 mois)	C4 (18 mois)	C5 (24 mois)	Total
Global (N)	5	13	24	26	68
1ère phase (N)	1	5	11	14	31
2ème phase (N)	4	8	13	12	37

b- Cinétique de l'évolution de l'épaisseur de l'endomètre au cours des différentes consultations (global) : (tableau 488, graphe 223)

Au cours des 4 consultations de suivi, la moyenne de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes réglées a varié de 5,3 ± 2,2 mm (5ème consultation) à 11,8 ± 5,8mm (2ème consultation). L'épaisseur médiane variait de 4,7 à 11 mm (tableau 488).

Tableau 488:

Epaisseur de l'endomètre	C2 (6 mois)	C3 (12 mois)	C4 (18 mois)	C5 (24 mois)
N	**5**	**13**	**24**	**26**
Moyenne ± ET	**11,8±5,8**	**8,2±6,3**	**6,2±2,7**	**5,3±2,2**
Médiane (limites)	**11 (4-20)**	**6,2 (3-27,0)**	**5,5 (2,2-12,0)**	**4,7 (2,8-12,0)**



Graphe 223

☛ **Commentaire :** On note une tendance à la diminution de l'épaisseur moyenne de l'endomètre dans le temps au fil des consultations.

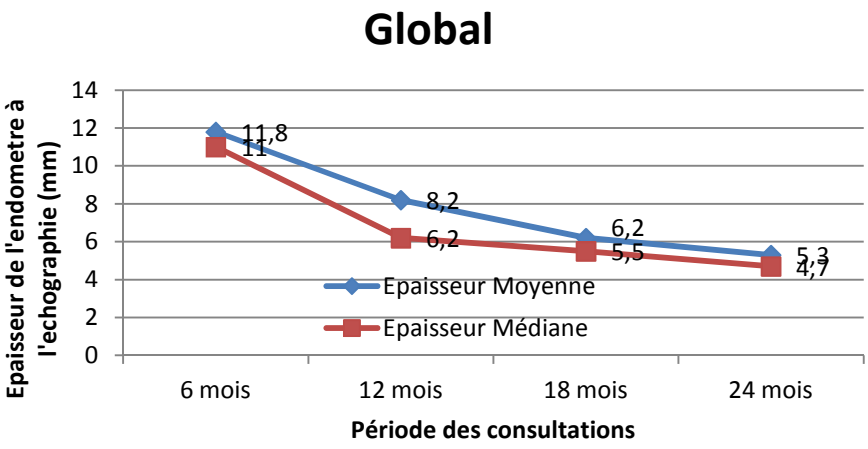
c- Cinétique de l'évolution de l'épaisseur de l'endomètre (mesure de la moyenne de l'épaisseur ± SD, médiane et limites) chez les femmes réglées de façon globale et stratifiée en fonction de la phase du cycle) au cours des différentes consultations : (tableau 489, graphes 224, 225, 226)

Au cours des 4 consultations de suivi, la moyenne de l'épaisseur de l'endomètre à la 1ère phase du cycle, chez les femmes réglées a varié de 4,0 ± 2,2 mm (2ème consultation) à 5,7 ± 2,9 mm (3ème consultation). L'épaisseur médiane variait de 4,0 à 4,5 mm (tableau 489).

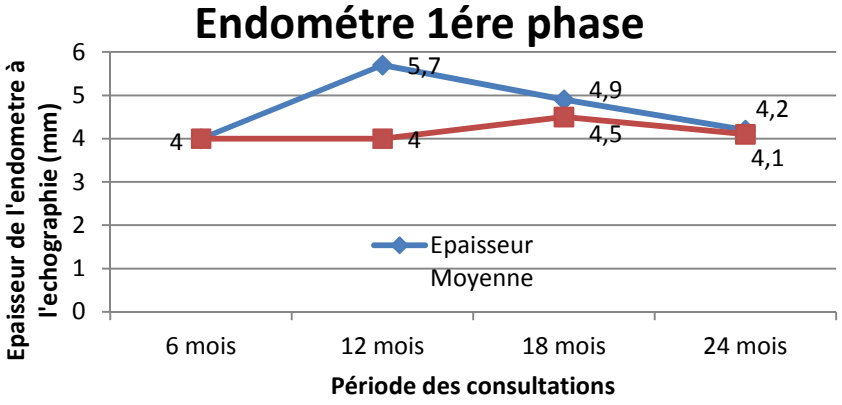
Au cours des 4 consultations de suivi, la moyenne de l'épaisseur de l'endomètre à la 2ème phase du cycle, chez les femmes réglées a varié de 6,7 ± 2,7 mm (5ème consultation) à 13,7 ± 4,5 mm (2ème consultation). L'épaisseur médiane variait de 6,0 à 12,5 mm (tableau 489).

Tableau 489:

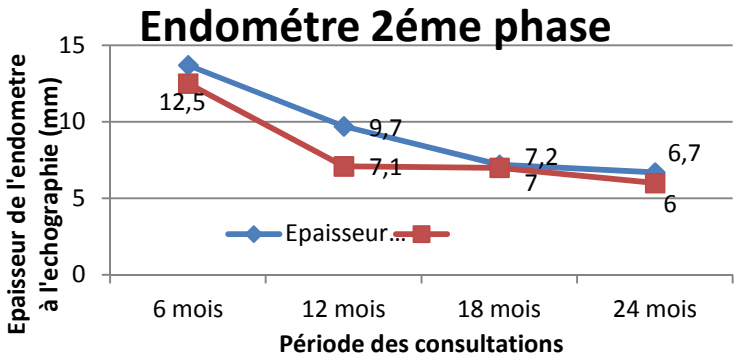
Epaisseur de l'endomètre	C2 (6 mois)	C3 (12 mois)	C4 (18 mois)	C5 (24 mois)
Endomètre Global				
N	5	13	24	26
Moyenne ± SD	11,8±5,8	8,2±6,3	6,2±2,7	5,3±2,2
Médiane (limites)	11 (4-20)	6,2 (3-27,0)	5,5 (2,2-12,0)	4,7 (2,8-12,0)
Endomètre 1ère phase				
N	1	5	11	14
Moyenne ± SD	4,0± 0	5,7±2,9	4,9±1,4	4,2±0,6
Médiane (limites)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (3,0-10,0)	4,5 (3,4-8,5)	4,1 (2,8-5,0)
Endomètre 2ème phase				
N	4	8	13	12
Moyenne ± SD	13,7±4,5	9,7±7,5	7,2±3,2	6,7±2,7
Médiane (limites)	12,5 (10,0-20,0)	7,1 (4,0-27,0)	7,0 (2,2-12,0)	6,0 (3,2-12,0)



Graphe 224



Graphe 225



Graphe 226

1. Comparaison des moyennes de l'épaisseur de l'endomètre aux 2 phases du cycle :

Consiste à calculer les paramètres de la variable moyenne de l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie aux deux phases du cycle (tableau 490), puis procéder à la comparaison de ces deux moyennes en utilisant le test de Fisher (tableau 491).

2. Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'échographie aux 2 phases du cycle : (tableau 490)

Tableau 490:

Epaisseur de l'endomètre à l'échographie

Moment Examen	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
1ere phase	4,7161	31	1,53907	4,3000	2,80	10,00
2ème phase	8,3108	37	4,82705	7,0000	2,20	27,00
Total	6,6721	68	4,10285	5,2000	2,20	27,00

Tableau 491: Test de Fisher

Tableau ANOVA

			Somme des carrés	**df**	**Moyenne des carrés**	**F**	**Signification**
Epaisseur Endomètre Echo Moment Examen1	Inter-groupes	Combiné	217,959	1	217,959	15,810	,000
	Intra-classe		909,878	66	13,786		
	Total		1127,837	67			

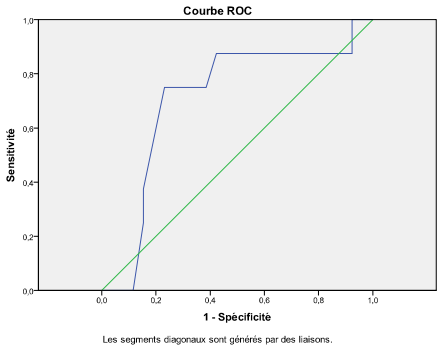
La moyenne de l'épaisseur de l'endomètre à la 1ère phase est différente de celle de la 2ème phase de façon significative (test F = 15,8 ; p < 0,001) (tableau 491).

VI-2-1-3- Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre dans le diagnostic des lésions endométriales, aux deux phases du cycle menstruel :

Compte tenu de la différence de l'épaisseur de l'endomètre aux deux phases du cycle, nous nous sommes proposé d'évaluer la performance diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre chez la femme réglée à la 1ère phase (tableaux 492, 493, graphe 227), puis à la 2ème phase (tableaux 495, 496, graphe 229), en utilisant les seuils donnés par la courbe ROC pour chacune des deux phases.

1- 1ère phase du cycle :

a/Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre en utilisant le point d'inflexion de la courbe ROC à la 1ère phase du cycle : (graphe 227)



Graphe 227

La courbe ROC (graphe 227) pour ce paramètre permet de déterminer comme valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre 4,9mm. L'aire sous la courbe ROC est de 0,638 [0,352 – 0,925] et ne diffère pas de manière significative de la valeur 0,5 (p=0,334) qui correspond à un test n'apportant aucune information significative, c'est-à-dire ne permettant pas de différencier les sujets malades des sujets non malades.

Le choix de cette valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre, permet de construire le tableau ci-dessous qui donne la répartition des patientes en fonction de l'épaisseur de l'endomètre et de l'état de l'endomètre (normal / pathologique). En deçà, ou à cette valeur seuil, on considérera le résultat du test comme non pathologique, et au-delà comme un résultat pathologique. Il correspond à un test de Youden de 36,9%.Il est associé, à ce seuil (4,9 mm) aux indices de performance suivants : (sensibilité de 60%, une spécificité de 76,9 %, VPP de 33,3% et VPN 90,9% (tableau 493). La valeur prédictive négative est de 90,9% [78,90-100], ce qui signifie que l'erreur prédictive négative est de 0,91. Autrement dit, la probabilité qu'une patiente présente une anomalie endométriale (polype), en dépit du fait que l'épaisseur de l'endomètre soit inférieur à 4,9 mm est de 9,1% ; soit 9% environ.

Tableau 492:

Seuil 4,9 mm	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
> 4,9 mm	**3**	**6**	**9**
≤ 4,9 mm	**2**	**20**	**22**
Total	**5**	**26**	**31**

Tableau 493:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)
60% [17,06-100]	76,9% [60,73-93,12]	33,3% [2,53-64,13]	90,9% [78,90-100]

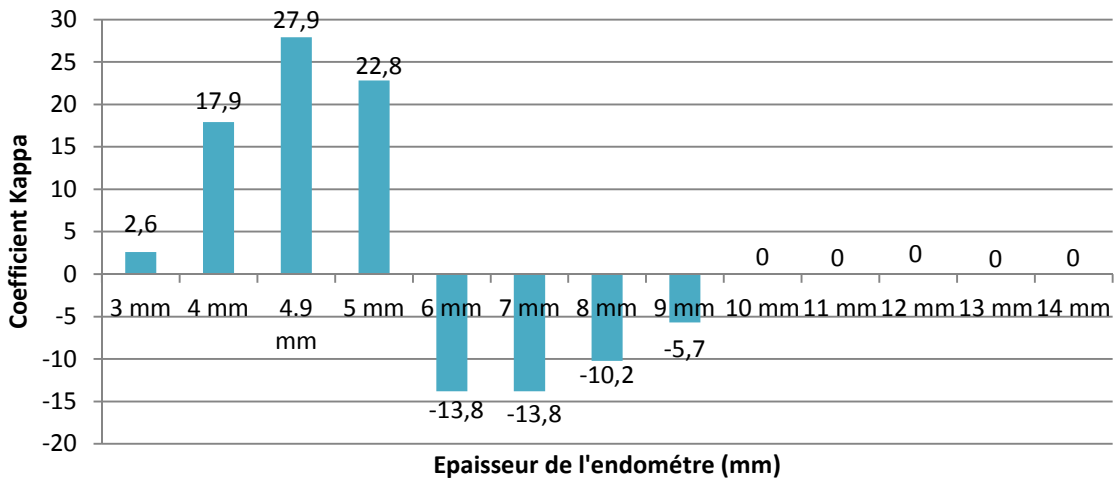
b/Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre en recherchant une autre valeur seuil à la 1ère phase du cycle :

Pour rechercher l'existence d'une valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre qui améliorerait les performances de ce paramètre dans le diagnostic des lésions endométriales à la 1ère phase du cycle, et spécialement sa valeur prédictive négative, nous avons calculé pour chaque valeur seuil située au dessus, et au dessous de celle donnée par le point d'inflexion de la courbe ROC (4,9 mm), la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN (tableaux 492, 493, graphe 227).

c/ Tableau d'analyse de la valeur diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre, dans le diagnostic des lésions endométriales, aux différents seuils fixés en 1ère phase du cycle : (tableau 494, graphe 228)

Tableau 494:

Seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Kappa (%)	Interprétation
3 mm	100	7,7	17,2	100	2,6	Négligeable
4 mm	80	53,8	25	93,3	17,9	Négligeable
4,9 mm	60	76,9	33,3	90,9	27,9	Faible
5 mm	40	84,6	33,3	88	22,8	Faible
6 mm	0	88,5	0	82,1	-13,8	Mauvais
7 mm	0	88,5	0	82,1	-13,8	Mauvais
8 mm	0	92,3	0	82,8	-10,2	Mauvais
9 mm	0	96,2	0	83,3	-5,7	Mauvais
10 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
11 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
12 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
13 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
14 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable



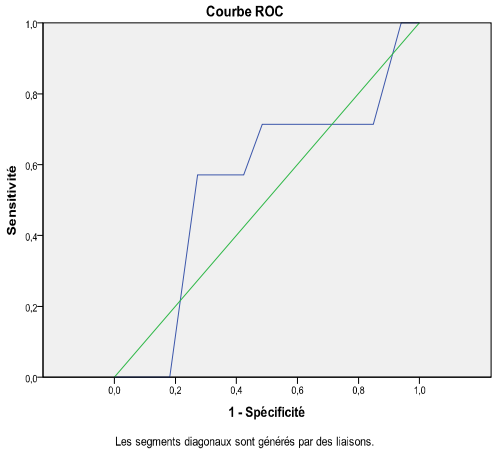
Graphe 228

On voit bien que pour l'épaisseur de l'endomètre, le meilleur point de partage est représenté par le point d'inflexion de la courbe ROC (épaisseur endométriale = 4,9mm). Aucune autre valeur seuil ne permet d'améliorer la valeur prédictive négative de l'épaisseur de l'endomètre , tout en maintenant les autres indices de performance à une valeur acceptable (Se ,Sp, VPP) ; le meilleur compromis entre ces différents indices et la VPN dans diagnostic des lésions endométriales, comparé au référentiel, reste donc celui donné par le seuil de 5mm (meilleur coefficient Kappa : 27,9%) comme le confirme l'évolution du coefficient de concordance kappa suivant les seuils de l'épaisseur de l'endomètre pour le diagnostic des lésions endométriales (tableau 494).

Nous garderons donc, comme valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre (mesuré à l'échographie), pour la prédiction des lésions endométriales, le point d'inflexion déterminé par la courbe ROC, c'est-à-dire 4,9 mm (graphe 228)**.**

2- 2ème phase du cycle :

a/ Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre en utilisant le point d'inflexion de la courbe ROC à la 2ème phase du cycle :



Graphe 229

La courbe ROC (graphe 229) pour ce paramètre permet de déterminer comme valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre 10mm. L'aire sous la courbe ROC est de 0,549 [0,256 – 0,842] et ne diffère pas de manière significative de la valeur 0,5 (p=0,751) qui correspond à un test n'apportant aucune information significative, c'est-à-dire ne permettant pas de différencier les sujets malades des sujets non malades.

Le choix de cette valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre, permet de construire le tableau ci-dessous qui donne la répartition des patientes en fonction de l'épaisseur de l'endomètre et de l'état de l'endomètre (normal/pathologique). En deçà, ou à cette valeur seuil, on considérera le résultat du test comme non pathologique, et au-delà comme un résultat pathologique.

Il correspond à un test de Youden de 26,5%.Il est associé, à ce seuil (10 mm) aux indices de performance suivants : (sensibilité de 50%, une spécificité de 69,7 %, VPP de 16,7% et VPN 92,0% ; le coefficient de concordance Kappa est de 10,5% : qualifié de négligeable (tableau 496).

La valeur prédictive négative est de 92,0% [81,37-100] Ce qui signifie que l'erreur prédictive négative est de 0,08. Autrement dit, la probabilité qu'une patiente présente une anomalie endométriale (polype), en dépit du fait que l'épaisseur de l'endomètre soit inférieure à 10 mm est de 8%.

Tableau 495:

Seuil 10 mm	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
> 10 mm	**2**	**10**	**12**
≤ 10 mm	**2**	**23**	**25**
Total	**4**	**33**	**37**

Tableau 496:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classificat. Kappa
75% **[1-99]**	51,5% **[54,02-85,38]**	15,8% **[0-37,35]**	94,4% **[81,37-100]**	94,4%	**Négligeable**

b/ Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre en recherchant une autre valeur seuil à la 2ème phase du cycle :

Pour rechercher l'existence d'une valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre qui améliorerait les performances de ce paramètre dans le diagnostic des lésions endométriales à la 2ème phase du cycle, et spécialement sa valeur prédictive négative, nous avons calculé pour chaque valeur seuil située au dessus, et au dessous de celle donnée par le point d'inflexion de la courbe ROC (6,9 mm), la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, et l'indice de concordance de Kappa. Ces informations sont données dans le tableau ci-dessous (tableau 499). L'analyse du tableau montre que la valeur prédictive négative de l'épaisseur de l'endomètre la plus élevée correspond au seuil de 6,9 mm.

A ce seuil correspond un indice de concordance kappa de 10%, très légèrement abaissé par rapport à celui du seuil de 10 mm, qui correspond à un indice de Kappa de 10,5% (tableau 499).

A la valeur seuil de 6,9 mm on note une amélioration des indices suivants (tableau 498):

- la sensibilité qui passe de 50% à 75%, donc qui a été augmenté de 50% par rapport à sa valeur initiale.
- Une VPN qui a légèrement augmenté avec un taux de 94,4% versus 92%, et une erreur prédictive négative qui s'est abaissée, dans les mêmes proportions, c'est-à-dire de 8% à 5,6%.

Cette valeur seuil a été dépassée par 19 patientes / 37, soit 51,3% des patientes de ce sous groupe. En revanche, la valeur seuil donnée par le point d'inflexion de la courbe ROC qui est le point correspondant au point de partage optimal, c'est-à-dire qui minimise la somme des faux positifs et négatifs, et qui correspond à 10mm a été dépassé, par 12 patientes / 37 , soit 32,4%.des patientes de ce sous groupe.

Logiquement, notre choix devrait se porter sur la valeur seuil de 6,9 mm, compte tenu de l'amélioration de sa VPN évaluée à 94,4% par rapport à celle da la valeur seuil de 10 mm qui lui est légèrement inférieure (92%). Néanmoins, pour des raisons que nous exposerons

aux chapitres discussion et recommandations, **nous retiendrons donc, comme valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre, le point déterminé par la courbe ROC, c-à-d 10mm** (graphe 229)**.**

Tableau 497:

Seuil 6,9 mm	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	
> 6,9 mm	**3**	**16**	**19**
≤ 6,9 mm	**1**	**17**	**18**
	4	**33**	**37**

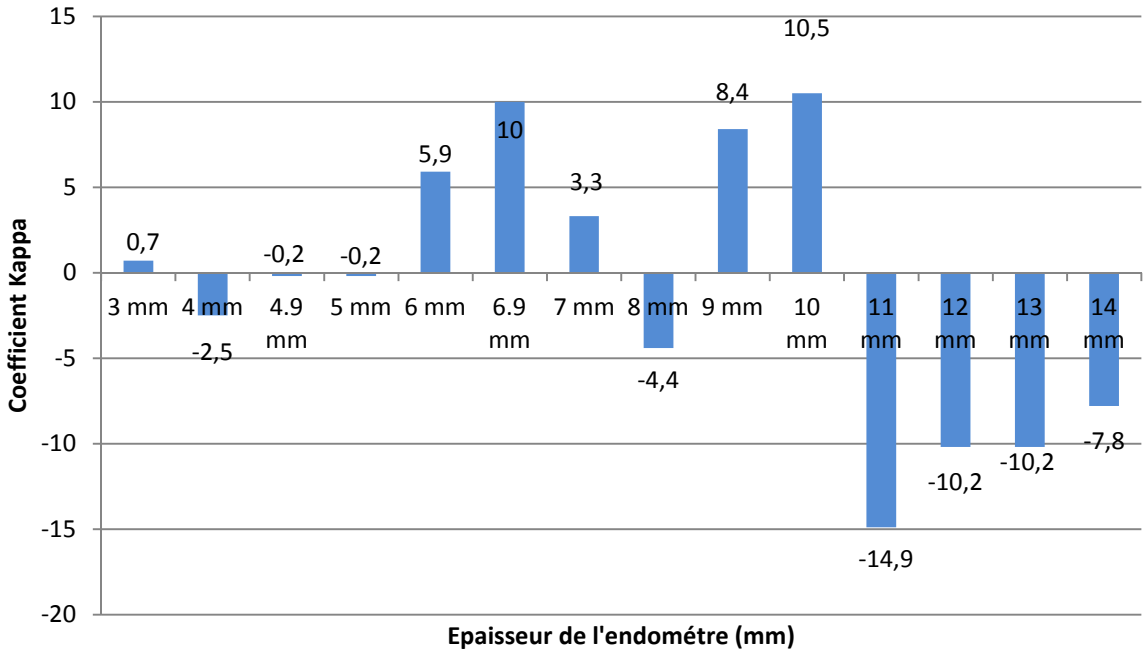
Tableau 498:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classificat. Kappa
75% **[32,56-100]**	51,5% **[34,46-68,57]**	15,8% **[0-32,19]**	94,4% **[83,86-100]**	10%	**Négligeable**

c/ Tableau d'analyse de la valeur diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre, dans le diagnostic des lésions endométriales, aux différents seuils fixés en 2ème phase du cycle : (tableau 499, graphe 230)

Tableau 499:

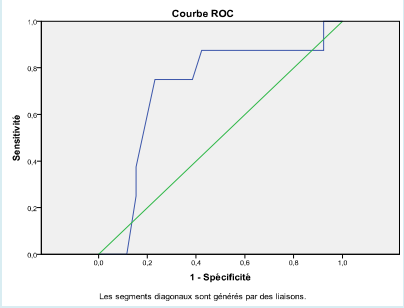
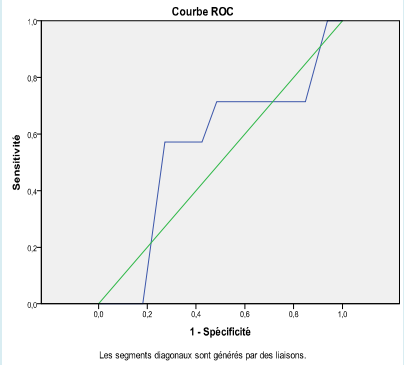
Seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Kappa (%)	Interprétation
3 mm	**100**	**3**	**11,1**	**100**	**0,7**	**Négligeable**
4 mm	**75**	**15,2**	**9,7**	**83,3**	**-2,5**	**Négligeable**
4,9 mm	**75**	**24,2**	**10,7**	**88,9**	**-0,2**	**Mauvais**
5 mm	**75**	**24,2**	**10,7**	**88,9**	**-0,2**	**Mauvais**
6 mm	**75**	**24,2**	**13,6**	**93,3**	**5,9**	**Négligeable**
6,9 mm	**75**	**51,5**	**15,8**	**94,4**	**10**	**Négligeable**
7 mm	**50**	**57,6**	**12,5**	**90,5**	**3,3**	**Négligeable**
8 mm	**50**	**36,4**	**8,7**	**85,7**	**-4,4**	**Mauvais**
9 mm	**50**	**66,7**	**15,4**	**91,7**	**8,4**	**Négligeable**
10 mm	**50**	**69,7**	**16,7**	**92**	**10,5**	**Négligeable**
11 mm	**0**	**81,8**	**0**	**87,1**	**-14,9**	**Mauvais**
12 mm	**0**	**90,9**	**0**	**88,2**	**-10,2**	**Mauvais**
13 mm	**0**	**90,9**	**0**	**88,2**	**-10,2**	**Mauvais**
14 mm	**0**	**93,9**	**0**	**88,6**	**-7,8**	**Mauvais**



Graphe 230

3- Synthèse : (tableau 500)

Tableau 500:

	Paramètre	Indice de Youden	Seuil	AUC	Courbe ROC
1ère phase du cycle	Se = 60,0% Sp =76,9% VPP = 33,3% VPN =90,9%	36,9%	4,9 mm	63,8%	
2ème phase du cycle	Se = 50,0% Sp = 69,7% VPP = 16,7% VPN =92%	26,5%	10 mm	54,9%	

a/ Valeurs diagnostiques de l'épaisseur de l'endomètre en 1ère phase du cycle suivant les différents seuils fixés (synthèse) : (tableau 501)

Tableau 501:

Seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Kappa (%)	Interprétation
3 mm	100	7,7	17,2	100	2,6	Négligeable
4 mm	80	53,8	25	93,3	17,9	Négligeable
4,9 mm	60	76,9	33,3	90,9	27,9	Faible
5 mm	40	84,6	33,3	88	22,8	Faible
6 mm	0	88,5	0	82,1	-13,8	Mauvais
7 mm	0	88,5	0	82,1	-13,8	Mauvais
8 mm	0	92,3	0	82,8	-10,2	Mauvais
9 mm	0	96,2	0	83,3	-5,7	Mauvais
10 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
11 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
12 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
13 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable
14 mm	0	100	_	83,9	0	Négligeable

b/ Valeurs diagnostiques de l'épaisseur de l'endomètre en 2ème phase du cycle suivant les différents seuils fixés (synthèse) : (tableau 502)

Tableau 502:

Seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Kappa (%)	Interprétation
3 mm	100	3	11,1	100	0,7	Négligeable
4 mm	75	15,2	9,7	83,3	-2,5	Négligeable
4,9 mm	75	24,2	10,7	88,9	-0,2	Mauvais
5 mm	75	24,2	10,7	88,9	-0,2	Mauvais
6 mm	75	24,2	13,6	93,3	5,9	Négligeable
6.9 mm	75	51.5	15.8	94.4	10	Négligeable
7 mm	50	57,6	12,5	90,5	3,3	Négligeable
8 mm	50	36,4	8,7	85,7	-4,4	Mauvais
9 mm	50	66,7	15,4	91,7	8,4	Négligeable
10 mm	50	69,7	16,7	92	10,5	Négligeable
11 mm	0	81,8	0	87,1	-14,9	Mauvais
12 mm	0	90,9	0	88,2	-10,2	Mauvais
13 mm	0	90,9	0	88,2	-10,2	Mauvais
14 mm	0	93,9	0	88,6	-7,8	Mauvais

VI-2-1-4- Performance de l'échographie. N=68

En considérant les polypes dont le diamètre ≤ 5 mm comme étant des micropolypes, et ceux >5 mm comme étant des polypes, nous nous proposons d'analyser les résultats du bilan lésionnel en stratifiant les polypes en deux catégories (micropolypes, polypes) afin d'expliquer la performance de l'échographie en terme de détection des polypes de l'endomètre chez les femmes réglées sous tamoxifène, globalement et au cours des deux phases du cycle.

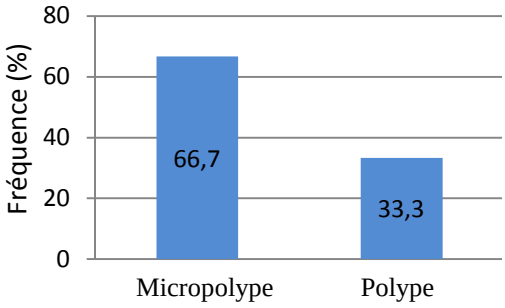
a- Analyse descriptive du bilan lésionnel chez les femmes réglées, en fonction des caractéristiques des lésions endométriales (polypes), et en stratifiant selon la phase du cycle :

1. Stratification des polypes selon la nature (micropolype / polype) ; N=68

Les micropolypes représentent 66,7% de l'ensemble des polypes, tandis que les polypes n'en représentent que 33,3% (tableau 503, graphe 231).

Tableau 503:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage
Micropolype	**6**	**8,8**	**66,7**
Polype	**3**	**4,4**	**33,3**
Total	**9**	**13,2**	**100**
Données	**59**	**86,8**	
Total	**68**	**100**	



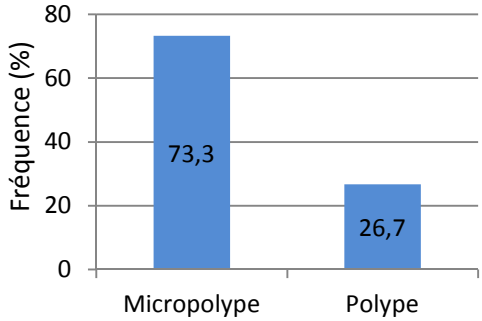
Graphe 231

2. Stratification des polypes selon la nature (micropolype / polype), en tenant compte de tous les polypes (uniques et multiples). N=74

En considérant l'ensemble des polypes (simples, doubles, triples), les micropolypes représentent 73,3% de l'ensemble des polypes, tandis que les polypes n'en représentent que 26,7% (tableau 504, graphe 232).

Tableau 504:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage
Micropolype	**11**	**14,9**	**73,3**
Polype	**4**	**5,4**	**26,7**
Total	**15**	**20,3**	**100**
Données	**59**	**79,7**	
Total	**74**	**100**	



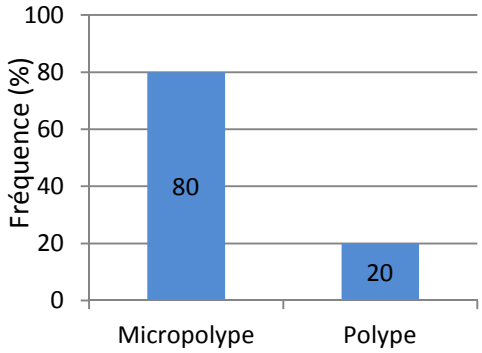
Graphe 232

3. 1ère phase du cycle : stratification polype / micropolype (N=31)

Au cours de la 1ère phase du cycle, ont été rapportés 1 polype (20%) et 4 micropolypes (80%) (tableau 505, graphe 233).

Tableau 505:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Micropolype	**4**	**12,9**	**80**
Polype	**1**	**3,2**	**20**
Total	**5**	**16,1**	**100**
Données manquantes	**26**	**83,9**	
Total	**31**	**100**	



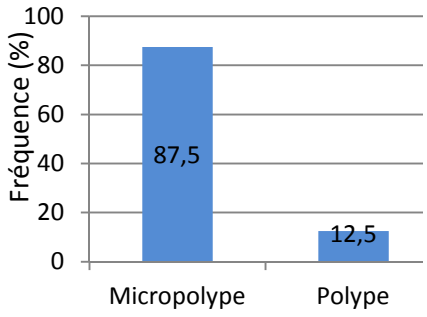
Graphe 233

4. 1ère phase du cycle : stratification polype / micropolype en tenant compte de tous les polypes (uniques et multiples). (N=34)

Au cours de la 1ère phase du cycle, ont été rapportés 1 polype et 7 micropolypes (tableau 506, graphe 234).

Tableau 506:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage
Micropolype	**7**	**20,6**	**87,5**
Polype	**1**	**2,9**	**12,5**
Total	**8**	**23,5**	**100**
Données	**26**	**76,5**	
Total	**34**	**100**	



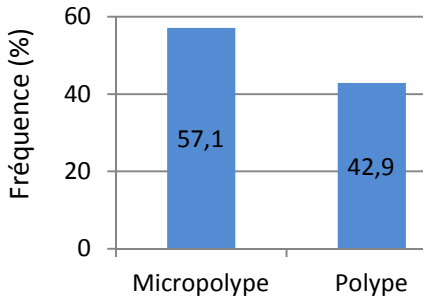
Graphe 234

5. 2ème phase du cycle : stratification polype / micropolype, en tenant compte de tous les polypes (uniques et multiples). (N=40)

Au cours de la 2ème phase du cycle, ont été rapportés 3 polypes (42,9%) et 4 micropolypes (57,1%) (tableau 507, graphe 235).

Tableau 507:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage
Micropolype	**4**	**10**	**57,1**
Polype	**3**	**7,5**	**42,9**
Total	**7**	**17,5**	**100**
Données	**33**	**82,5**	
Total	**40**	**100**	



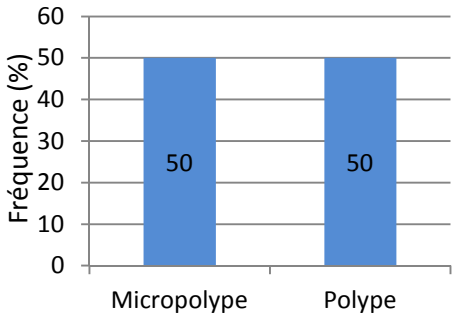
Graphe 235

6. 2ème phase du cycle : stratification polype / micropolype (N=37)

Au cours de la 2ème phase du cycle, ont été rapportés 2 polypes (50%) et 2 micropolypes (50%) (tableau 508, graphe 236).

Tableau 508:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Micropolype	**2**	**5,4**	**50**
Polype	**2**	**5,4**	**50**
Total	**4**	**10,8**	**100**
Données manquantes	**33**	**89,2**	
Total	**37**	**100**	



Graphe 236

7. Tableau récapitulatif de la mesure des épaisseurs moyennes des polypes (polypes et micropolypes) et de l'endomètre aux différentes phases du cycle : (tableau 509)

Tableau 509:

Epaisseur du polype et micropolype et de l'endomètre	Les deux phases (N=15)	1ère phase (N=8)	2ème phase (N = 7)
Epaisseur (endomètre)* ± SD mm	6,6±2,9	5,0±0,9	8,4±3,3
Epaisseur du polype ± SD (micropolype)**	3,1±0,9	3,1±0,9	3,2±1,1
Epaisseur du ** polype ± SD (polype)	7,1±2,0	5,6	7,6±2,2
Epaisseur du ** polype ± SD (polype global)	4,2±2,2	3,4±1,2	5,0±2,8
Epaisseur de l'endomètre * dans le cas de micropolype¶	5,9±2,6	5,0±1,0	7,5±4,0
Epaisseur de l'endomètre * dans le cas de polype¶¶	8,5±3,0	5,0±1,0	9,7±2,3

* Mesure échographique

** HSG

¶ classé selon la mesure de l'épaisseur par HSG (≤ 5 mm)

¶¶ classé selon la mesure de l'épaisseur par HSG (> 5 mm)

8. Evaluation de la performance (globale) de l'échographie pour le diagnostic du polype (au cours du cycle) (global) N=68

Chez les femmes réglées, dans notre série, les lésions endométriales se résument aux polypes. Ainsi, évaluer la performance de l'échographie pour le diagnostic des lésions endométriales sous entend celle des polypes.

Le calcul des paramètres de validité, et qui a porté sur un effectif de 68 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (33,3 %), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (90,8%) : Kappa de 46,5% qualifié de moyen (tableaux 510, 513).

Tableau 510 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**3**	**0**	**3**
Négatif à l'échographie	**6**	**59**	**65**
Total	**9**	**59**	**68**

9. Evaluation de la performance de l'échographie pour le diagnostic du polype (à la phase proliférative).N=31

Le calcul des paramètres de validité, et qui a porté sur un effectif de 31 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (40 %), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (89,7%) : Kappa de 52,8% qualifié de moyen (tableaux 511, 513).

Tableau 511 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**2**	**0**	**2**
Négatif à l'échographie	**3**	**26**	**29**
Total	**5**	**26**	**31**

10. Evaluation de la performance de l'échographie pour le diagnostic du polype (à la phase sécrétoire).N=37

Le calcul des paramètres de validité, et qui a porté sur un effectif de 37 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (25%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (91,7%) : Kappa de 37,3% qualifié de faible (tableaux 512, 513).

Tableau 512 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**1**	**0**	**1**
Négatif à l'échographie	**3**	**33**	**36**
Total	**4**	**33**	**37**

11. Synthèse N=68 : (tableaux 513)

Tableau 513 :

	1ère phase N=31	2ème Phase N=37	Le cycle N=68
Sensibilité	40%	25%	33,3%
Spécificité	100%	100%	100%
VPP	100%	100%	100%
VPN	89,7%	91,7%	90,8%
Kappa	52,8%	37,3%	46,5%
	Moyen	**Faible**	**Moyen**

12. Evaluation de la performance de l'échographie pour le diagnostic des lésions endométriales (polype) en fonction des phases du cycle, en stratifiant en fonction de l'épaisseur de l'endomètre :

La recherche d'une valeur seuil idéale pour améliorer la prédiction de lésions, mais surtout l'absence de lésions endométriales s'est basée sur le point d'inflexion de la courbe ROC, pour le paramètre épaisseur de l'endomètre.

En prenant, pour chacune des phases du cycle, le seuil de l'épaisseur de l'endomètre déterminé par le point d'inflexion de la courbe ROC comme point de partage en deux groupes ; celui dont l'épaisseur de l'endomètre est inférieur ou égal à ce seuil qu'on considérera comme endomètre fin, à faible probabilité de lésion endométriale, et le second groupe, dont l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à ce seuil, qu'on considérera comme endomètre épais, et à fort probabilité de maladie (telle qu'elle a été retrouvé par la courbe ROC).

Nous nous proposons, sur la base de cette stratification, qui rajoute un paramètre quantitatif (autre élément de stratification, en l'occurrence une variable quantitative) à notre analyse de l'image ultra sonographique qualitative classique de l'endomètre, d'évaluer la performance de l'échographie dans la détection des lésions endométriales.

13. Evaluation de la performance de l'échographie pour le diagnostic du polype (à la phase proliférative) :

En adoptant, pour la 1ère phase du cycle, le seuil de 4,9mm (donné par le point d'inflexion de la courbe ROC) comme point de partage en deux groupes ; celui dont l'épaisseur de l'endomètre $\leq$ 4,9mm qu'on considérera comme endomètre fin, à faible probabilité de lésion endométriale, et le second groupe, dont l'épaisseur de l'endomètre>4,9mm, qu'on considérera comme endomètre épais, et à fort probabilité de maladie.

1/ 1ère phase, endomètre fin ≤ 4,9 mm ; N=22

Le calcul des paramètres de validité, et qui a porté sur un effectif de 22 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0 %), Spécificité (100%), VPP (-%), VPN (90,9%) : Kappa de (0,0%) qualifié de négligeable (tableaux 514, 516).

Tableau 514 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'échographie	**2**	**20**	**22**
Total	**2**	**20**	**22**

Les 2 faux négatifs sont représentés par 2 micropolypes mesurant respectivement 2 et 2,5mm.

2/ 1ère phase, endomètre épais > 4,9 mm ; N=9

Le calcul des paramètres de validité, et qui a porté sur un effectif de 9 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (66,7%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (85,7%) : Kappa de 72,73% qualifié de bon (tableaux 515, 516).

Tableau 515:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**2**	**0**	**2**
Négatif à l'échographie	**1***	**6**	**7**
Total	**3**	**6**	**9**

***Le faux négatif est représenté par 1 micropolype mesurant 3 mm.

3/ Synthèse 1ère phase global, et en fonction de l'épaisseur de l'endomètre au seuil de 4,9mm :

Tableau 516:

	1ère phase N=31	Endo fin N=22	Endo épais N=9
Sensibilité	40%	0%	66,7%
Spécificité	100%	100%	100%
VPP	100%	-	100%
VPN	89,7%	90,9%	85,7%
Kappa	52,8%	0%	72,73%
	Moyen	**Négligeable**	**Bon**

14. Evaluation de la performance de l'échographie pour le diagnostic du polype (à la phase sécrétoire) stratifiée en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 10mm :

En prenant, pour la 2ème phase, un seuil de 10 mm (donné par le point d'inflexion de la courbe ROC) comme point de partage en deux groupes ; celui dont l'épaisseur de l'endomètre ≤ 10 mm qu'on considérera comme endomètre fin, à faible probabilité de lésion endométriale, et le second groupe, dont l'épaisseur de l'endomètre > 10 mm, qu'on considérera comme endomètre épais, et à fort probabilité de maladie.

1/ 2ème phase, endomètre fin ≤ 10 mm ; N=25

Le calcul des paramètres de validité, et qui a porté sur un effectif de 18 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (0 %), Spécificité (100%), VPP (-%), VPN (94,4%) : Kappa de (0%) qualifié de moyen (tableaux 517, 519).

Tableau 517:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**0**	**0**	**0**
Négatif à l'échographie	**2***	**23**	**25**
Total	**2**	**23**	**25**

* Les 2 faux négatifs (non diagnostiqués à l'échographie) sont représentés par 1micropolypes, et 1 polype mesurant respectivement 4,6 et 5,7mm.

2/ 2ème phase, endomètre épais > 10 mm ; N=12

Le calcul des paramètres de validité, et qui a porté sur un effectif de 19 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (33,33%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (88,9%) : Kappa de 45,7% qualifié de moyen (tableaux 518, 519).

Tableau 518:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'échographie	**1**	**0**	**1**
Négatif à l'échographie	**1***	**10**	**11**
Total	**2**	**10**	**12**

* Le faux négatif (non diagnostiqués à l'échographie) est représenté par 1micropolype mesurant 4,6 mm.

3/ Synthèse 2ème phase globale, et en fonction de l'épaisseur de l'endomètre. Seuil de 10mm :

Tableau 519:

	2ème Phase N=37	Endo fin N=25	Endo épais N=12
Sensibilité	25%	0%	50%
Spécificité	100%	100%	100%
VPP	100%	- %	100%
VPN	91,7%	92	90,9%
Kappa	37,3%	0%	62,5%
	Faible	**Négligeable**	**Bon**

15. Analyse synthétique du diagnostic des lésions endométriales (polypes), en fonction des phases du cycle et des valeurs seuils de l'épaisseur de l'endomètre attribuée à chaque phase, et de l'épaisseur des polypes et de l'endomètre correspondant :

Tableau 520 :

	1ère phase du cycle		2ème phase du cycle	
	≤ 4,9 mm	**> 4,9 mm**	**≤ 10 mm**	**> 10 mm**
Dg écho +	-	**4,6 mm [6mm]* 5,6 [5mm]***	-	**10 mm [11mm]***
Dg écho - (faux -)	**2,5 mm [4,4mm]* 2 mm [3,2mm]***	**3 mm [5,4mm]***	**2,7mm [4mm]* (double) 5,7 mm [7mm]***	**4,6 mm [11mm]***
Total				
Dg écho +	-	**1 polype 1micropolype**		**1 polype**
Dg écho -	**2 micropolypes**	**1 micropolype**	**1 polype 1micropolype**	**1micropolype**

* Mesure de l'épaisseur de l'endomètre correspondant à l'épaisseur du polype

☛ **Commentaire :** Les deux faux négatifs, en cas d'endomètre fin en 1ère phase du cycle (≤ 4,9 mm) sont représentés par 2 micropolypes de 2,5 mm et 2 mm, au sein d'un endomètre fin mesurant respectivement 4,4 mm, et 3,2 mm. Les deux faux négatifs, en cas d'endomètre fin en 2ème phase du cycle (≤ 10 mm) sont représentés par 1 micropolype de 2,7 mm et 1 polype de 5,7 mm, au sein d'un endomètre fin mesurant respectivement 4 mm, et 7 mm.

Il faut donc noter que les polypes qui ont été méconnus à l'échographie sont représentés, en majorité, par des micropolypes, pour les deux phases du cycle, au sein d'un endomètre fin dans les deux cas de figure (endomètre fins à la 1ère phase et à la 2ème phase) (tableau 520).

Place de l'échographie dans le diagnostic des polypes multiples :

Sur 9 polypes diagnostiqués par l'examen standard (HSC et anapath), l'examen échographique n'a été en mesure de diagnostiquer que 3 polypes / 9 (33,3%). Sur les 3 polypes suspectés, il s'est agit de polypes multiples (2 polype dans 2 cas et 3 polypes dans un cas) avec une sensibilité en terme d'évaluation du nombre de polype de 100% (0/3).

VI-2-2- L'HYSTÉROSONOGRAPHIE (HSG) :

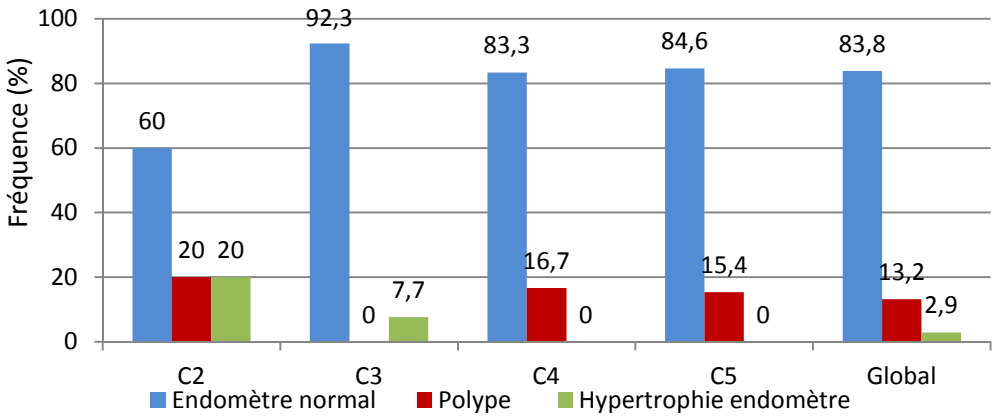
VI-2-2-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'hystérosonographie (HSG) chez la femme réglée :

a-Principaux aspect de l'endomètre à l'HSG aux différentes consultations : (tableau 521)

Tableau 521:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre normal	3	60	12	92,3	20	83,3	22	84,6	57	83,8
Polype	1	20	-	-	4	16,7	4	15,4	9	13,2
Hypertrophie endomètre	1	20	1	7,7	-	-	-	-	2	2,9

Résultats de l'examen de l'HSG aux différentes consultations : (graphe 237)



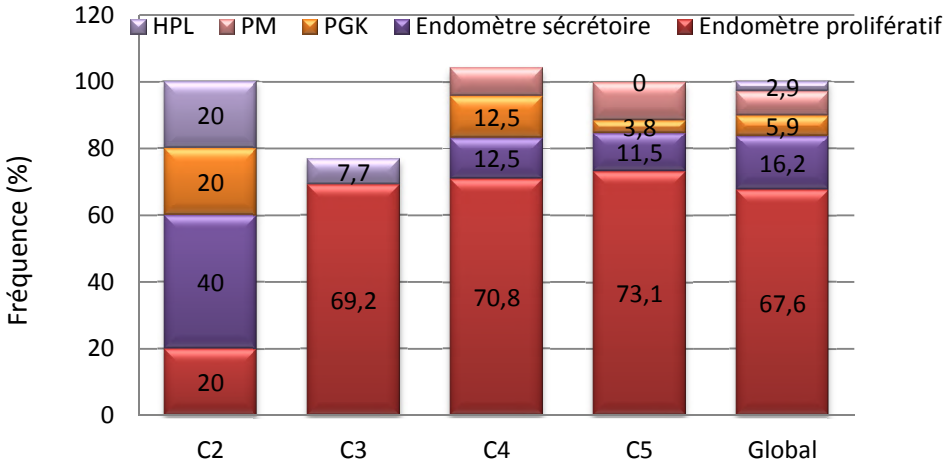
Graphe 237

b- Résultats détaillés de l'HSG aux différentes consultations : (tableau 522)

Tableau 522:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre prolifératif	1	20	9	69,2	17	70,8	19	73,1	46	67,6
Endomètre sécrétoire	2	40	3	-	3	12,5	3	11,5	11	16,2
Polype GK	1	20	-	-	3	12,5	1	3,8	4	5,9
Polype Muqueux	-	-	-	-	2	8,3	3	11,5	5	7,4
Hypertrophie endomètre	1	20	1	7,7	-	-	-	-	2	2,9

Résultats de l'examen de l'HSG aux différentes consultations (graphe 238)



Graphe 238

VI-2-2-2- Étude du paramètre épaisseur de l'endomètre à l'HSG :

Afin d'établir si, en pratique courante, la mesure de l'endomètre par HSG, après l'avoir effectué par échographie, était nécessaire, nous nous sommes proposés de comparer la mesure de l'endomètre à l'échographie et à l'HSG, puis dans un deuxième temps, d'effectuer la même opération en stratifiant en fonction de la phase du cycle (1ère phase du cycle, 2ème phase du cycle).

a- Étude de la distribution de la variable épaisseur de l'endomètre à l'échographie et à l'HSG, Parmi les femmes réglées. N=68

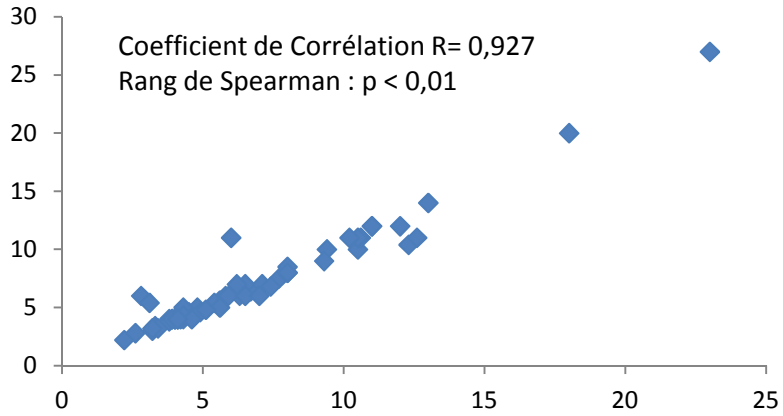
1ère méthode : corrélation linéaire : (tableau 523)

Tableau 523 :

			Epaisseur endomètre HSG	Epaisseur endomètre échographie
Rho de Spearman	**Epaisseur endomètre HSG**	**Coefficient de corrélation**	**1,000**	**0,927****
		Sig. (bilatérale)	**.**	**,000**
		N	**68**	**68**
	Epaisseur endomètre échographie	**Coefficient de corrélation**	**0,927****	**1,000**
		Sig. (bilatérale)	**,000**	**.**
		N	**68**	**68**

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre mesuré à l'échographie et à l'hystérosonographie : (graphe 239)



Graphe 239

Il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,92 ; p< 0,01).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes ; N= 68

Consiste à calculer les paramètres de la variable moyenne de l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'HSG (tableau 524), puis procéder à la comparaison de ces deux moyennes en utilisant le test t de Student (tableau 525).

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et à l'HSG, parmi les femmes réglées ; N=68

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 524) :

Tableau 524 :

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
échographie	6,6721	68	4,10285	5,2000	2,20	27,00
HSG	6,4485	68	3,70250	5,0000	2,20	23,90

Test t de t Student bilatéral : (tableau 525)

Tableau 525 :

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre HSG	14,362	67	,000	6,44853	5,5523	7,3447
Epaisseur Endomètre échographie	13,410	67	,000	6,67206	5,6790	7,6652

Test t de Student bilatéral :

Il n'y a pas de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celles mesurées à l'HSG p<0,0001 (tableau 525).

b- Etude de la distribution de la variable épaisseur de l'endomètre à l'échographie et à l'HSG, Parmi les femmes réglées, en stratifiant en fonction de la phase du cycle :

1ère phase, N= 31

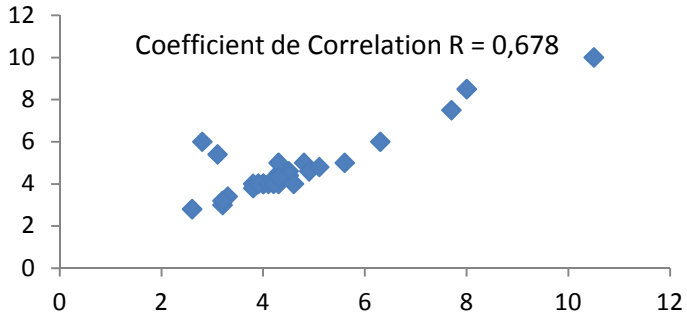
1ère méthode : corrélation linéaire : (tableau 526)

Tableau 526 :

			Epaisseur endomètre HSG	Epaisseur endomètre échographie
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	1,000	0,678**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	31	31
	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	0,678**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	31	31

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie et à l'hystérosonographie : (graphe 240)



Graphe 240

En 1ère phase du cycle, il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,678 ; p< 0,01) (graphe 240).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes, N=31

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et HSG à la 1ère phase du cycle :

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 527) :

Tableau 527 :

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
échographie	4,7161	31	1,53907	4,3000	2,80	10,00
HSG	4,5806	31	1,62797	4,3000	2,60	10,50

Test t de Student bilatéral : (tableau 528)

Tableau 528 :

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre HSG	15,666	30	,000	4,58065	3,9835	5,1778
Epaisseur Endomètre échographie	17,061	30	,000	4,71613	4,1516	5,2807

En 1ère phase du cycle, Il n'y a pas de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celle mesurée à l'HSG p<0,0001 (tableau 528).

2ème phase, N= 34

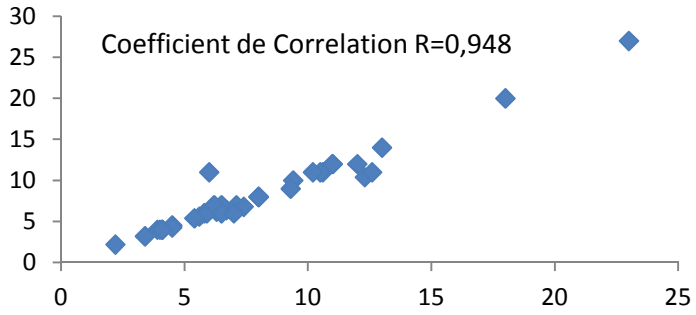
1ère méthode : corrélation linéaire (tableau 529)

Tableau 529 :

			Epaisseur endomètre HSG	Epaisseur endomètre échographie
Rho de Spearman	Epaisseur endomètre HSG	Coefficient de corrélation	1,000	0,948**
		Sig. (bilatérale)	.	,000
		N	37	37
	Epaisseur endomètre échographie	Coefficient de corrélation	0,948**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,000	.
		N	37	37

** : La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre mesuré à l'échographie et à l'hystérosonographie : (graphe 241)



Graphe 241

En 2ème phase du cycle, il y a une corrélation entre les valeurs de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et celles mesurées à l'HSG (R=0,948 ; p< 0,01) (graphe 241).

2ème méthode : comparaison de deux moyennes, N=34

Calcul des paramètres de la variable épaisseur endométriale à l'EEV et HSG à la 2ème phase du cycle :

Les paramètres caractérisant la variable épaisseur de l'endomètre aux deux examens sont résumés dans le tableau suivant (tableau 530) :

Tableau 530 :

Epaisseur endomètre	Moyenne	N	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
échographie	8,3108	37	4,82705	7,0000	2,20	27,00
HSG	8,0135	37	4,21697	6,7000	2,20	23,00

Test t de Student bilatéral : (tableau 531)

Tableau 531 :

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 0					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
Epaisseur Endomètre HSG	11,559	36	,000	8,01351	6,6075	9,4195
Epaisseur Endomètre échographie	10,473	36	,000	8,31081	6,7014	9,9202

En 2ème phase du cycle, Il n'y a pas de différence significative entre l'épaisseur moyenne de l'endomètre mesurée à l'échographie et celle mesurée à l'HSG p<0,0001 (tableau 531).

☛ **Commentaire :** De cette bonne corrélation entre la mesure de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie et à l' hystérosonographie, il en découle :

1/ l'inutilité de pratiquer la mesure de l'épaisseur de l'endomètre à l'HSG, après l'avoir effectuée à l'échographie. On considérera que l'épaisseur de l'endomètre à l'HSG est égale à celle mesurée à l'échographie.

2/ globalement l'épaisseur de l'endomètre mesurée selon les phases du cycle à l'échographie est égale à celle mesurée à l'HSG (1ère phase / 2ème phase).

Ainsi, il est inutile de mesurer l'épaisseur de l'endomètre à l'HSG ; on reconduira celle pratiquée à l'échographie, en maintenant le même principe en fonction des différents éléments de stratification.

VI-2-2-3- Evaluation de la performance de l' HSG dans le diagnostic des lésions endométriales, chez les femmes réglées :

Afin d'évaluer la performance de l'HSG dans le diagnostic des lésions endométriales (en l'occurrence les polypes qui sont les seuls lésions rapportées dans ce sous-groupe), il faut se référer à un effectif comportant tous les polypes ; simples, doubles, et triples. Contrairement à l'échographie qui suspecte la lésion endométriale, il est attendu de l'HSG de préciser le nombre, les dimensions, le siège et l'aspect des lésions. Ainsi, pour évaluer la performance globale de l'HSG pour le diagnostic des polypes, tous les polypes (simples, doubles, et triples), on considérera N=74 au lieu de N=68. Pour ce qui est de sa performance en stratifiant en fonction de la phase du cycle, on tiendra compte respectivement de N=34 au lieu de N=31, pour la 1ère phase, et de N=40 au lieu de N=37 pour la 2ème phase.

a- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic des polypes N=74

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 74 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 532, 533).

Tableau 532 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**15**	**0**	**15**
Négatif à l' HSG	**0**	**59**	**59**
Total	**15**	**59**	**74**

Tableau 533 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

b- Mesure de la performance de l'HSG pour le dc du PGK. N=74

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 74 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 534, 535).

Tableau 534 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**4**	**2**	**6**
Négatif à l' HSG	**2***	**66**	**68**
Total	**6**	**68**	**74**

* A noter qu'il y a eu 2 PGK ignoré par l'HSG, et 2 polypes muqueux étiquetés, à tort, de PGK.

Tableau 535 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
66,7%	97,1%	66,7%	97,1%	65,3%	**Bon**

c- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic du polype muqueux N=74

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 74 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 536, 537).

Tableau 536 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**7**	**2**	**9**
Négatif à l' HSG	**2***	**63**	**65**
Total	**9**	**65**	**74**

* A noter qu'il y a eu 2 polypes muqueux ignorés à l'HSG, et 2 polypes GK étiquetés, a tort, de polypes muqueux.

Tableau 537 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
77,8%	96,9%	77,8%	96,9%	76,3%	**Bon**

d- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic du polype en 1ère phase du cycle ; N=34

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 34 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent.

Tableau 538 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**8**	**0**	**8**
Négatif à l' HSG	**0**	**26**	**26**
Total	**8**	**26**	**34**

Tableau 539 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

e- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic du polype glandulo-kystique (PGK), en 1ère phase du cycle. N=34

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 34 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 540, 541).

Tableau 540 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**2**	**0**	**2**
Négatif à l' HSG	**2**	**30**	**32**
Total	**4**	**30**	**34**

Tableau 541 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
50%	100%	100%	93,8%	65,3%	**Excellent**

f- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic du polype muqueux, en 1ère phase du cycle. N=34

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 34 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 542, 543).

Tableau 542 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**4**	**2**	**6**
Négatif à l' HSG	**0**	**28**	**28**
Total	**4**	**30**	**34**

Tableau 543 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	93,3%	66,7%	100%	78,5%	**Bon**

g- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic du polype en 2ème phase du cycle. N=40

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 40 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 544, 545).

Tableau 544 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**7**	**0**	**7**
Négatif à l' HSG	**0**	**33**	**33**
Total	**7**	**33**	**40**

Tableau 545 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

h- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic du polype glandulo-kystique (PGK), en 2ème phase du cycle. N=40

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 40 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 546, 547).

Tableau 546 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**2**	**2**	**4**
Négatif à l' HSG	**0**	**36**	**36**
Total	**2**	**38**	**40**

Tableau 547 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	94,7%	50,0%	100%	64,3%	**Excellent**

i- Mesure de la performance de l'HSG pour le diagnostic du polype muqueux, en 2ème phase du cycle. N=40

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 40 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 548, 549).

Tableau 548 :

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSG	**3**	**0**	**3**
Négatif à l' HSG	**2**	**35**	**37**
Total	**5**	**35**	**40**

Tableau 549 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
60,0%	100%	100%	94,6%	72,4%	**Bon**

j- Mesure de la performance de l'HSG pour la détection du nombre de polypes :

Tableau 550 :

Référentiel (HSC et Anapath)						
			Nombre Polype			Total
			Polype unique	2 polypes	3 polypes	
HSG	1,00	Effectif	**4**	0	0	4
	2,00	Effectif	0	**4**	0	4
	3,00	Effectif	0	0	**1**	1
Total		Effectif	4	4	1	9

La concordance de l'HSG avec le référentiel (HSC et histologie) dans le diagnostic des polypes en fonction du nombre de polype (polypes multiples) est de 100% (4/4) en cas de polypes uniques, de 100% (4/4) en cas de polypes doubles, et de 100% (1/1) aussi, en cas de polype triple (tableau 550).

VI-2-3- HYSTÉROSCOPIE (HSC) :

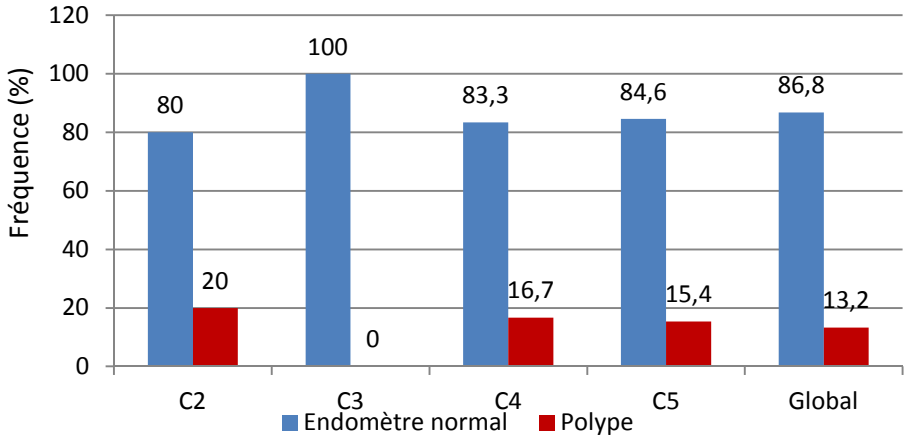
VI-2-3-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'hystéroscopie (HSC) chez la femme réglée :

a-Principaux aspect de l'endomètre à l'HSC aux différentes consultations : (tableau 551)

Tableau 551:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre normal	4	80	13	100	20	83,3	22	84,6	59	86,8
Polype	1	20	-	-	4	16,7	4	15,4	9	13,2

Résultats de l'examen de l'HSG aux différentes consultations : (graphe 242)



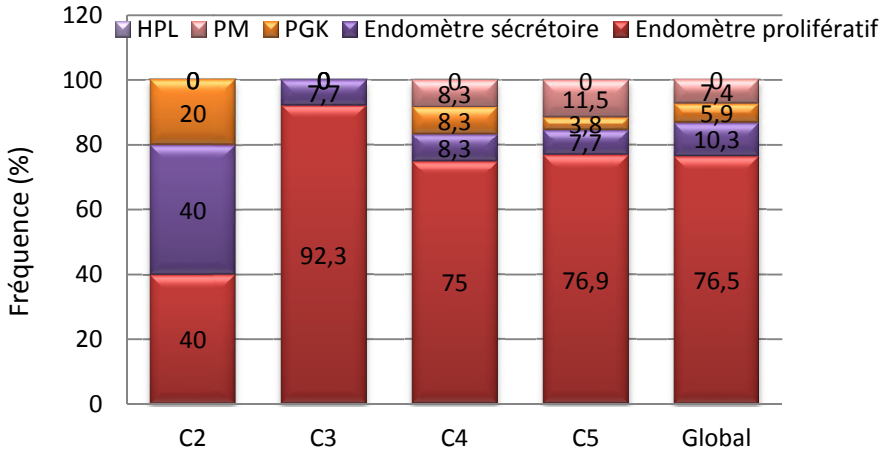
Graphe 242

b- Résultats détaillés de l'HSC aux différentes consultations : (tableau 552)

Tableau 552:

Type de lésions	C2		C3		C4		C5		Global	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	5		13		24		26		68	
Endomètre prolifératif	2	40	12	92,3	18	75	20	76,9	52	76,5
Endomètre sécrétoire	2	40	1	7,7	2	8,3	2	7,7	7	10,3
Polype GK	1	20	-	-	2	8,3	1	3,8	4	5,9
Polype Muqueux	-	-	-	-	2	8,3	3	11,5	5	7,4
Hypertrophie endomètre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Résultats de l'examen de l'HSC aux différentes consultations : (graphe 243)



Graphe 243

VI-2-3-2- Evaluation de la performance de l' HSC dans le diagnostic des lésions endométriales, chez les femmes réglées :

Afin d'évaluer la performance de l'HSG dans le diagnostic des lésions endométriales (en l'occurrence les polypes qui sont les seuls lésions rapportées dans ce sous-groupe), il faut se référer à un effectif comportant tous les polypes ; simples, doubles, et triples. Contrairement à l'échographie qui suspecte la lésion endométriale, il est attendu de l'HSG de préciser le nombre, les dimensions, le siège et l'aspect des lésions.

Ainsi, pour évaluer la performance globale de l'HSG pour le diagnostic des polypes, tous les polypes (simples, doubles, et triples), on considérera N=74 au lieu de N=68.

Pour ce qui est de sa performance en stratifiant en fonction de la phase du cycle, on tiendra compte respectivement de N=34 au lieu de N=31, pour la 1ère phase, et de N=40 au lieu de N=37 pour la 2ème phase.

a- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype. N=74

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 74 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 553, 554).

Tableau 553:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSC	**15**	**0**	**15**
Négatif à l' HSC	**0**	**59**	**59**
Total	**15**	**59**	**74**

Tableau 554:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

b- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype muqueux. N=74

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 74 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 555, 556).

Tableau 555:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**9**	**0**	**9**
Négatif à l' HSC	**0**	**65**	**65**
Total	**9**	**65**	**74**

Tableau 556 :

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

c- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype glandulo-kystique. N=74

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 74 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 557, 558).

Tableau 557:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**6**	**0**	**6**
Négatif à l' HSC	**0**	**68**	**68**
Total	**6**	**68**	**74**

Tableau 558:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

d- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype, en 1ère phase du cycle. N=34

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 34 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 559, 560).

Tableau 559:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSC	**8**	**0**	**8**
Négatif à l' HSC	**0**	**26**	**26**
Total	**8**	**26**	**34**

Tableau 560:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

e- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype muqueux, en 1ère phase du cycle. N=34

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 34 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 561, 562).

Tableau 561:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSC	**4**	**0**	**4**
Négatif à l' HSC	**0**	**30**	**30**
Total	**4**	**30**	**34**

Tableau 562:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

f- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype glandulo-kystique, en 1ère phase du cycle. N=34

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 34 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 563, 564).

Tableau 563:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l' HSC	**4**	**0**	**4**
Négatif à l' HSC	**0**	**30**	**30**
Total	**4**	**30**	**34**

Tableau 564:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

g- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype muqueux, en 2ème phase du cycle. N=40

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 40 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 565, 566).

Tableau 565:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**5**	**0**	**5**
Négatif à l' HSC	**0**	**35**	**35**
Total	**5**	**35**	**40**

Tableau 566:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

h- Mesure de la performance de l'HSC pour le diagnostic du polype glandulo-kystique, en 2ème phase du cycle. N=40

Le calcul des paramètres de performance, et qui a porté sur un effectif de 40 patientes a donné les résultats suivants : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100 % qualifié d'excellent (tableaux 567, 568).

Tableau 567:

	Positif au référentiel	Négatif au référentiel	Total
Positif à l'HSC	**2**	**0**	**2**
Négatif à l' HSC	**0**	**38**	**38**
Total	**2**	**38**	**40**

Tableau 568:

Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	VPP (IC à 95%)	VPN (IC à 95%)	Kappa (IC à 95%)	Classification Kappa
100%	100%	100%	100%	100%	**Excellent**

i- Performance de l'HSC dans le diagnostic du nombre de polype :

Tableau 569:

Référentiel (HSC et anapath)						
			Nombre Polype			Total
			Polype unique	2 polypes	3 polypes	
Hystéroscopie	1,00	Effectif	4	0	0	4
	2,00	Effectif	0	4	0	4
	3,00	Effectif	0	0	1	1
Total		Effectif	4	4	1	9

La concordance de l'HSG avec le référentiel (HSC et histologie) dans le diagnostic des polypes en fonction du nombre de polype (polypes multiples) est de 100% (4/4) en cas de polypes uniques, de 100% (4/4) en cas de polypes doubles, et de 100% (1/1) aussi, en cas de polype triple (tableau 569).

j- Tableau de contingence moment de l'examen par rapport à l'aspect de l'endomètre à l'HSC :

Nous Nous sommes proposés d'évaluer la surface endométriale, en dehors des lésions focales (N=68), et avons tenté d'estimer la date du cycle à partir de la sémiologie hystéroscopique de l'endomètre, telle que nous l'avons apprise chez les femmes, en dehors du contexte du tamoxifène. Les résultats sont résumés sous forme de tableau de contingence (2X2) suivant (tableau 570).

Tableau 570:

	Phase 1	Phase 2	Total
Phase 2 précoce	**31**	**0**	**31**
Phase 2 tardive	**28**	**9**	**37**
Total	**59**	**9**	**68**

Khi deux de série appariée $= \frac{(28-0)^2}{(28+0)} = 28$ **(p < 0.0001)**

Les résultats de la datation de la phase du cycle (1ère phase / 2ème phase) à partir de la date (chronologique) du cycle, et ceux à partir de l'appréciation de l'endomètre, à l'examen hystéroscopique, sont significativement différents (p<0,01).

☛ **Commentaire :** 28 /37 (75,7%) cas d'endomètres étiquetés de 2ème phase, à partir de la chronologie du jour du cycle, ont été jugés de morphologie rappelant l'endomètre de 1ère phase du cycle à l'HSC (tableau 570).
On note comme un retard à la croissance et à la maturation de l'endomètre.

SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

Le bilan lésionnel :

Le bilan lésionnel de notre série a comporté des lésions endométriales à type de polypes (simples et glandulo-kystiques) dans 31cas, soit 18,7%, avec un taux de récidive de 17,8%, et une hyperplasie simple sans atypie (hyperplasie polyploïde, hyperplasie glandulo-kystique) dans 3 cas (2%).

L'incidence globale des lésions endométriales dans notre étude est donc de 31/150, soit 20,7%. Nous n'avons observé aucun cas de lésion précancéreuse ou néoplasique de l'endomètre au cours de cette étude.

Étude cas témoin (facteur de risque de survenu de polypes de l'endomètre, et des lésions endométriales bénignes de l'endomètre) :

Polype de l'endomètre :

Dans notre série, l'étude des facteurs de risque de survenue de polype de l'endomètre, en analyse univariée, a retenu comme seul facteur la présence de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (OR=5,476 : 1,740 – 17,230 ; p =0,004).

En analyse multivariée, ont été retenus les facteurs de risque de survenue de polype de l'endomètre suivants : âge de la puberté : (OR=2,606; IC : 95% : 1,299 – 5,524 ; p =0,012), et antécédents de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (C1) : (OR=19,529; IC : 95% : 1,366 – 279,127 ; p=0,029).

Lésions endométriales bénignes :

En analyse univariée, ont été retenus les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes suivants : l'âge de la puberté : (OR=1,361; IC : 95% : 1,015 –1,825; p =0,04), le polype cervical (OR=5,728 : 1,210 – 27,109 ; p =0,028), et les antécédents de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (C1) : (OR=4,667 : 1,498 – 14,542 ; p=0,008).

L'analyse multivariée a retenu les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes (type polype et hyperplasie de l'endomètre) suivants : âge de la puberté (OR=2,56 : 1,27-5,15 : p=0,008) et antécédents de polype endométrial à l'examen pré-thérapeutique C1 : (OR=21,29 : IC à 95 ; 1,79-252,30 : p = 0,015) ; et l'âge de la patiente (plus de 40 ans) (OR = 11,89 (IC : 1,54-91,67) p=0,017.

Performance des différents examens dans le diagnostic des lésions endométriales (Global, FA, et FR) :

Globalement (FG) (femmes en aménorrhée (FA) et femmes réglées (FR)) :

Echographie :

FG : sensibilité : 17,5% Spécificité : 100% VPP : 100% VPN : 94,43%

Hystérosonographie (HSG) :

FG : Sensibilité : 97,5% Spécificité : 99,82% VPP : 97,3% VPN : 99,28%

Hystéroscopie (HSC) :

FG : sensibilité : 92,7% spécificité : 99,82% VPP : 97,36% VPN : 99,46%

Femmes en aménorrhée (FA):

Echographie :

FA : sensibilité (12,9%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (94,8%)

Hystérosonographie (HSG) :

FA : sensibilité (83,7%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (98,8%)

Hystéroscopie (HSC) :

FA : sensibilité (86,5%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (99%)

Femmes réglées (FR):

Echographie :

FR : sensibilité (33,3 %), Spécificité (96,6%), VPP (60,0%), VPN (90,4%)

Hystérosonographie (HSG) :

FR : sensibilité (100%), Spécificité (96,6%), VPP (88,2%), VPN (100%)

Hystéroscopie (HSC) :

FR : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%)

Valeur diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre dans le diagnostic des lésions endométriales, aux différents seuils fixés :

1/ Tableau d'analyse de la valeur diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre, dans le diagnostic des lésions endométriales, aux différents seuils fixés, chez la femme en aménorrhée :

Seuil	Sensibilité(%)	Spécificité(%)	VPP(%)	VPN (%)	Kappa(%)	Interprétation
2 mm	100,0	9,0	6,6	100,0	1,2	Négligeable
3 mm	93,8	38,0	8,8	99,0	5,8	Négligeable
4 mm	84,4	78,8	20,3	98,7	25,5	faible
5 mm	**87,1**	**81,6**	**22,7**	**99,0**	**29,5**	**Faible**
6 mm	78,1	81,8	21,6	98,3	26,9	Faible
8 mm	53,1	87,4	18,9	96.6	20,8	Faible
10 mm	31,3	63,2	22,7	95,5	20,8	Faible
12 mm	15,6	97,4	27,8	94,7	16,4	Négligeable
14 mm	9,4	98,0	23,1	94,4	10,2	Négligeable
16 mm	6,3	99,4	40,0	94,3	9,3	Négligeable

2 / Tableau d'analyse de la valeur diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre, dans le diagnostic des lésions endométriales, aux différents seuils fixés en 1ère phase du cycle :

Seuil	Sensibilité(%)	Spécificité(%)	VPP (%)	VPN (%)	Kappa(%)	Interprétation
3 mm	100	7,7	17,2	100	2,6	Négligeable
4 mm	80	53,8	25	93,3	17,9	Négligeable
4,9 mm	**60**	**76,9**	**33,3**	**90,9**	**27,9**	**Faible**
5 mm	40	84,6	33,3	88	22,8	Faible
6 mm	0	88,5	0	82,1	-13,8	Mauvais
7 mm	0	88,5	0	82,1	-13,8	Mauvais
8 mm	0	92,3	0	82,8	-10,2	Mauvais

3 / Tableau d'analyse de la valeur diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre, dans le diagnostic des lésions endométriales, aux différents seuils fixés en 2ème phase du cycle :

Seuil	Sensibilité(%)	Spécificité(%)	VPP (%)	VPN (%)	Kappa(%)	Interprétation
3 mm	100	3	11,1	100	0,7	Négligeable
4 mm	75	15,2	9,7	83,3	-2,5	Négligeable
4,9 mm	75	24,2	10,7	88,9	-0,2	Mauvais
5 mm	75	24,2	10,7	88,9	-0,2	Mauvais
6 mm	75	24,2	13,6	93,3	5,9	Négligeable
6,9 mm	75	51.5	15.8	94.4	10	Négligeable
7 mm	50	57,6	12,5	90,5	3,3	Négligeable
8 mm	50	36,4	8,7	85,7	-4,4	Mauvais
9 mm	50	66,7	15,4	91,7	8,4	Négligeable
10 mm	**50**	**69,7**	**16,7**	**92**	**10,5**	**Négligeable**
11 mm	0	81,8	0	87,1	-14,9	Mauvais
12 mm	0	90,9	0	88,2	-10,2	Mauvais
13 mm	0	90,9	0	88,2	-10,2	Mauvais
14 mm	0	93,9	0	88,6	-7,8	Mauvais

Troisième Partie

Discussion

BILAN LÉSIONNEL :

Le bilan lésionnel **de notre série** a comporté des lésions endométriales à type de polypes (simples et glandulo-kystiques) dans 31cas, soit 18,7%, avec un taux de récidive de 17,8%, et une hyperplasie simple sans atypies (hyperplasie polyploïde, hyperplasie glandulo-kystique) dans 3 cas (2%).

L'incidence globale des lésions endométriales dans notre étude est donc de 31/150, soit 20,7%. Ce taux est très proche de celui rapporté par A.S Arialh et al qui a rapporté une incidence de 20% (236).

Nous n'avons observé aucun cas de lésion précancéreuse ou néoplasique de l'endomètre au cours de cette étude.

Le polype :

Le Polype hors contexte tamoxifène :

Le polype endométrial est une lésion pathologique (bénigne) du corps utérin, son diamètre varie de quelques millimètres à quelques centimètres (237).

La prévalence du polype de l'endomètre asymptomatique chez patientes prémenopausées âgées de plus de 30 ans est, approximativement, compris entre 8 et 10% (238), (239), (240).

En population générale (non sélectionnée), la prévalence du polype de l'endomètre chez les patientes, à la fois asymptomatiques, et celles présentant des hémorragies utérines parmi l'ensemble des femmes, prémenopausées et en post-ménopause, est estimé jusqu'à 25% (238).

L'hémorragie utérine est le symptôme le plus fréquemment retrouvé mais le polype est aussi souvent asymptomatique est diagnostiqué par échographie ou autre investigation pour d'autres motifs, dont l'infertilité (241), (242), (243).

Le polype dans le contexte tamoxifène :

Incidence du polype chez les patientes post-ménopausées sous tamoxifène :

Chez les patientes post-ménopausées sous Tamoxifène, le polype endométrial représente la pathologie endométriale la plus fréquente. L'incidence exacte des ces différentes lésions est difficile à établir avec précision. Elle varie de 8 à 36,0%, comme le souligne de nombreuses études (134), (189), (213).

En effet, plusieurs études cas-témoins ont comparé des patientes ménopausées traitées par tamoxifène pour un cancer du sein avec d'autres patientes similaires mais ne recevant pas ce

traitement (voire aussi avec des témoins sains non malades et ne recevant pas de tamoxifène). Là aussi, les polypes de l'endomètre étaient presque toujours significativement plus fréquemment retrouvés chez les patientes post-ménopausées, présentant un cancer du sein sous Tamoxifène, par rapport, aussi bien, aux patientes non traitées (au tamoxifène) (134), (186), (244), (245), que les témoins non malades, et non traitées (134), (213).

Les écarts s'expliquent par les différences de recrutement des malades symptomatiques ou non, des durées d'exposition au médicament, des modalités d'investigation : échographie, hystérosonographie, hystéroscopie, curetage biopsique (246).

Incidence du polype chez les patientes non ménopausées sous tamoxifène :

Chez la femme non ménopausée sous Tamoxifène, là aussi, il est très difficile d'avancer une incidence précise car la plupart des séries concernent des femmes ménopausées (247), (248), et il y a dans la littérature très peu d'études qui ont étudié spécifiquement les effets du Tamoxifène parmi cette catégorie de patientes. De plus certaines études, notamment les essais prospectifs cas –témoins contrôlés de chimio prévention du cancer du sein par tamoxifène dans une population à haut risque de cancer du sein, et qui ont pourtant incorporé un assez grand nombre de femmes prémenopausées, ne donnent que des résultats partiels (résultats globaux des effets secondaires du tamoxifène) sans stratification en fonction du statut ménopausique ; femmes prémenopausées (non ménopausées) / ménopausées (247), (248).

En accord avec les données de la littérature, le polype endométrial, **dans notre série,** représente la lésion endométriale la plus fréquente ; L'incidence est de 18,7%, sous différents types histologiques : polype simple (20%), polype GK (80%), avec dans 1 cas, un polype associé à une hyperplasie simple sans atypie.

Le taux de récidive a été estimé à 17,8%.

Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux de De Muylder (187) et Neven (247) qui ont rapporté une incidence de 28% de polypes, probablement en raison du fait que ces études ont concerné majoritairement des patientes post-ménopausées, et souvent symptomatiques ; ce qui diffère de notre série qui a comporté des patientes en majorité prémenopausées et asymptomatiques, eu égard au risque de survenue de polypes particulièrement élevé chez cette catégorie de patiente (femmes ménopausées) par rapport à celle constituant l'écrasante majorité de notre série (femmes prémenopausées, asymptomatiques, avec une moyenne d'âge de 44 ans).

Notre étude concorde, à notre connaissance, avec la seule étude qui s'est intéressée spécifiquement aux femmes non ménopausées, sous tamoxifène, notamment celle de A.S

d'Arailh et al., (236) qui rapporte une incidence du polype endométrial de (15,7%) ; à la différence que les patientes ayant présenté ces lésions étaient symptomatiques dans 50%, contrairement à notre étude, et dans laquelle les malades étaient asymptomatiques dans 100%.

Toutefois, dans cette étude, cette incidence est biaisée par le type d'étude (étude rétrospective), et par l'effectif de cette série qui n'a concerné , à proprement dit, que 70 patientes, parmi les 152 patientes de départ, et dont seules 19 parmi les 26 patientes qui ont présenté un épaississement endométrial à l'échographie endovaginale , ont subi soit uns HSG ou une HSC. Par ailleurs, dans étude, très peu de détails ont été donnés sur les aspects lésionnels, les méthodes utilisées pour le diagnostic, ainsi que les données de l'examen pré thérapeutique.

Les facteurs de risque de survenue des polypes :

Selon de nombreux auteurs, Les facteurs de risque de développer un polype endométrial sont représentés par l'âge avancé, l'HTA, l'obésité, et l'utilisation de tamoxifène (213), (249), (250).

Les femmes utilisatrices de tamoxifène sont à risque spécifique de développer des polypes, avec une prévalence pouvant atteindre 30% à 60% dans ce groupe particulier de patientes (251), (252), (253).

Chez les patientes symptomatiques (hémorragies génitales) :

Bakour et al. a montré qu'en analyse univariée chez les patientes présentant des hémorragies utérines que le traitement par tamoxifène augmentait le risque de développer un polype endométrial (OR : 6,96, p=0,0007).

L'effet de la THM et du statut ménopausique n'augmentaient pas significativement le risque de survenue de polype de l'endomètre (OR : 1,08, p=0,80 et 1,25, p=0,44, respectivement).

L'analyse en régression multivariée ajustée aux facteurs confondants constitués par l'âge, la parité et le statut ménopausique a montré que l'effet du tamoxifène sur l'apparition d'un polype de l'endomètre continuait à être significatif (OR ajusté : 11,21, p=0,0009), mais l'utilisation de THM n'était pas significativement associée (OR ajusté : 1,48, p=0,32) (254).

Facteurs de risque de survenue de polypes dans le contexte tamoxifène :

Dans notre série, l'étude des facteurs de risque de survenue de polype de l'endomètre, en analyse univariée, a retenu comme seul facteur la présence de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (OR=5,476 : 1,740 – 17,230 ; p =0,004).

Ni l'HTA, ni l'obésité, ni la prise de contraception orale combinée OP, ni le polype cervical n'ont été identifié comme facteurs de risque.

En analyse multivariée, ont été retenus les facteurs de risque de survenue de polype de l'endomètre suivants : âge de la puberté : (OR=2,606; IC : 95% : 1,299 – 5,524 ; p =0,012), et antécédents de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (C1) : (OR=19,529; IC : 95% : 1,366 – 279,127 ; p=0,029).

Ces résultats montrent que le risque de présenter un polype au cours du traitement par tamoxifène est multiplié par 19,52 pour la présence de polype endométrial antérieurement à la prise de tamoxifène (contrairement, à l'analyse univariée qui a objectivé un risque multiplié par un facteur 5,4), et par 2,60 en cas d'âge de la puberté précoce.

L'incidence de la dégénérescence chez la femme ménopausée :

Les polypes de l'endomètre contiennent des foyers d'hyperplasies dans 10-25% des patientes symptomatiques (238), (255).

L'analyse des résultats de la littérature (241), (249), (256), (257) sur le potentiel dégénératif des polypes fait apparaître de grandes variations dans le taux de prévalence dans les diverses études. Il a été estimé dans les différentes études entre 0 et 4,8% (242), (255), (258), (259), (260).

L'incidence de la dégénérescence chez la femme non ménopausée :

Quand on analyse les taux de dégénérescence des polypes en stratifiant selon le statut ménopausique, particulièrement chez les femmes en préménopause, on note que les taux, quand ils sont rapportés ou du moins déduis, dans les articles varient entre 1,7% et 2,4% pour les lésions pré-malignes (hyperplasie avec atypies) ; 2,42%, pour Ben Arie (241), 1.96 (2)% pour Wang (261), de 1,7% pour Baiocchi (262), et 0,5% pour Kilicdag (263), tandis que pour les lésions malignes, elles varient entre 0 et 1,7%; 0,0% pour Ben Arie (241), Wang (261), et Gregoriou (238), 0,9% pour Baiocchi(262), et 1,7% pour Kilicdag (263). Dans l'étude de Lieng (257), la prévalence des lésions pré-malignes et malignes associés était de

1,2% chez les femmes en pré ménopause, et de 8,1% chez les femmes en péri-ménopause. En couplant les deux sous-groupes sous la bannière de femmes non ménopausées, cette prévalence était de 2,1% ; l'auteur n'ayant pas précisé les proportions de lésions pré-malignes et malignes à proprement dit.

Cette variation du taux de prévalence de la dégénérescence du polype de l'endomètre, rapportée dans les différentes études, pourraient être en rapport avec la différence dans les techniques utilisées pour le diagnostique et l'ablation du polype.

Actuellement, l'hystéroscopie est le moyen le plus approprié pour le diagnostic et l'ablation du polype endométrial. En revanche, dans les publications anciennes, le curetage biopsique de l'endomètre était la méthode la plus employée, sans pouvoir pour autant faire la part des choses entre une simple participation du polype à la pathologie endométriale, ou s'il s'agit d'un processus prenant naissance au niveau du polype lui-même.

Quand les taux observés dans ces études sont comparables avec d'autres rapportés dans la littérature et dans lesquels l'hystéroscopie a été utilisé pour le diagnostic et la résection du polype, des disparités dans les taux persistent en dépit de l'utilisation de la même technique. Une autre explication pour ces différences peut être attribuée aux biais méthodologiques liés à la petite taille des séries dans certaines publications, aux différences dans les méthodes d'études statistiques, l'indépendance des paramètres étudiés, ainsi que les caractéristiques des populations sélectionnées dans ces différentes études qui ont inclus, tout à la fois, des patientes symptomatiques et asymptomatiques, des patientes jeunes et d'autres âgées, des femmes prémenopausées et d'autres en post-ménopause, et une population à haut risque de cancer de l'endomètre tels que l'obésité, l'HTA, diabète et les utilisatrices de THM et de Tamoxifène, parmi d'autres facteurs.

Le risque dégénératif du polype hors contexte tamoxifène :

La ménopause, l'âge avancé, l'obésité, l'HTA, l'hémorragie utérine, l'utilisation de THM ou de Tamoxifène chez les patientes traitées pour cancer du sein, la taille du polype, le nombre de polype, l'OPK ont été reconnus comme des facteurs de risque, bien que les résultats de publications soient contradictoires (discordantes) (238), (258), (264).

Le risque dégénératif du polype dans le contexte tamoxifène :

Les polypes hyperplasiques sous tamoxifène sont plus rares mais ils présentent davantage de risque de dégénérescence maligne. Vingt-trois pourcent des hyperplasies atypiques peuvent

évoluer vers un cancer contre 2 % dans les formes typiques (265). Assiskis (193) retrouve dans sa revue de la littérature la présence de ce type de lésion dix fois plus communément dans le groupe de femmes traitées par tamoxifène par rapport au groupe contrôle.

Dans notre série, aucun cas de dégénérescence sur polype n'a été constaté.

Parmi l'ensemble des polypes que nous avons diagnostiqués (uniques et multiples), seul un polype a présenté en son sein une plage d'hyperplasie endométriale simple sans atypie à l'étude histologique, soit 1/37 (2,7%) des cas.

L'incidence de dégénérescence du polype tamoxifène :

Le taux de cancers de l'endomètre développés sur polypes lors du traitement par tamoxifène pour cancer du sein a été estimé dans les différentes études **entre 2,5% et 10,7%** ; 2,5 % (3/118) pour Biron-Shental et al. (266), 3 % (2/67) pour Cohen et al. (213) , 9,25 % (15/162) pour Deligdish et al. (191), 4,6 %, (5/108) dans l'étude d'Anama Mbatsogo et al. (246), 3/28 (10,7%) pour Schlesinger et al (267), 15/252 (5,9%) pour Deligdisch et al (191), et 2/46 (4,3%) pour Berlière et al (268).

Ces taux sont considérablement élevés comparativement à ceux de la population générale qui ne dépassaient pas 0,5 %, chiffre vérifié à 0,48 % dans le groupe témoin de Cohen et al (213), (246).

Un haut grade de malignité (0,0-53,3%) a été décrit au sein de ces polypes en dégénérescence maligne (191), (213), (267), (268), (269).

En fait l'incidence de la dégénérescence sur polype tamoxifène chez la femme non ménopausée n'est pas connue avec précision, car les séries qui ont traité de cette question ont concerné surtout les femmes en post-ménopause, sauf dans quelques rares cas.

L'absence d'exploration de la cavité endométriale avant l'instauration du tamoxifène dans la plupart des études ne permet pas de savoir si les polypes découverts et les foyers néoplasiques qu'ils peuvent contenir surviennent de novo ou correspondent à la stimulation sous l'effet du tamoxifène de lésions préexistantes, jusque-là quiescentes (246).

En dépit de la sévérité de cette entité lésionnelle endométriale, seules 50% environ des patientes ont présenté un saignement vaginal (hémorragies utérines) (191), (213), (269).

Facteurs de risque de dégénérescence du polype tamoxifène :

Il n'y a pas de corrélation entre dégénérescence maligne du polype, taille du polype, et durée du traitement (191), (213), (267), (268), (269).

Aucun facteur de risque de dégénérescence maligne d'un polype bénin n'a été mis en évidence ; d'ailleurs, aucun des nombreux paramètres étudiés (cliniques et paracliniques), y compris la durée du traitement par Tamoxifène, et l'épaisseur de l'endomètre (évaluée par échographie vaginale), n'a montré de différence significative entre le groupe de patientes porteuses d'un polype en dégénérescence carcinomateuse, et celle porteuses d'un polype bénin (213).

Il faut cependant noter que la plupart des séries ont intéressé les femmes en post-ménopause, et à notre connaissance très peu de publications ont intéressé de façon spécifique les patientes non ménopausées sous tamoxifène.

Ainsi, à ce jour, nous ne disposons pas de données exhaustives concernant l'incidence de cancer de l'endomètre en général, et le taux de dégénérescence de polype, en particulier, chez ces patientes non ménopausées présentant un cancer du sein, sous Tamoxifène. Il est, de ce fait, très difficile de faire des corrélations à partir de séries qui ont intéressé soit des femmes ménopausées, et qui sont alarmiste de part la fréquence, la sévérité et le mauvais pronostic de ces lésions ou d'autres publications qui se sont intéressé à la dégénérescence des polypes chez des patientes prémenopausées, bien que rares, mais qui ne sont pas traitées par tamoxifène.

Aujourd'hui que le Tamoxifène a été relégué au second plan après l'avènement des anti-aromatases chez les patientes post-ménopausées, que les seules bénéficiaires de ce traitement soient des patientes prémenopausées, le besoin d'études prospectives de grande envergure est plus que nécessaire pour répondre à bon nombre de questions qui demeurent en suspens, surtout dans des pays tels que le notre c'est-à-dire à forte prévalence de cancer du sein parmi les femmes prémenopausées; notamment, les facteurs de risque de dégénérescence des lésions bénignes ? Le taux de dégénérescence maligne de l'endomètre en général ? Afin d'en déduire une prise en charge rationnelle de cette catégorie de patientes, en l'absence de conduite consensuelle.

Nous n'avons pas retrouvé de cancer de l'endomètre sous tamoxifène dans notre étude. Ce résultat s'explique entre autres par notre faible effectif et la courte durée du suivi de nos patientes chez lesquelles ce cancer pourrait apparaître plus tardivement.

L'hyperplasie endométriale :

L'hyperplasie endométriale et risque dégénératif en dehors du contexte tamoxifène :

Les hyperplasies sont actuellement divisées en hyperplasies sans ou avec atypie cytologique. Les hyperplasies sans atypie cytologique, qu'elles soient simples ou complexes, sont de loin les plus fréquentes et correspondent à 80 % des Cas. Elles ne sont pas considérées comme des lésions précancéreuses directes (190).

Cependant, L'hyperplasie atypique est associée au développement de l'adénocarcinome (195), (270), (271).

Dans son, historique, étude sur l'évolution spontanée des hyperplasies de l'endomètre non traitées, chez 170 patientes, Kurman et al. Observe que 80% des hyperplasies simples ou complexes avaient régressé (195). Par ailleurs, le risque de progression vers le carcinome est faible, 1% dans l'hyperplasie simple et 3% dans l'hyperplasie complexe.

Dans 60% des cas environ, l'hyperplasie atypique régresse aussi, mais le risque de progression vers le carcinome était significativement plus élevé comparé à l'hyperplasie sans atypies. Dans la même étude, 8% des cas d'hyperplasie simple avec atypies et 29% des cas d'hyperplasie complexe avec atypies ont, respectivement, progressé vers le carcinome (195).

D'ailleurs, on retrouve, dans 50 % des cas, un cancer de l'endomètre invasif adjacent quand on pratique une hystérectomie pour une hyperplasie avec atypie (190).

L'incidence de l'hyperplasie endométriale dans le contexte tamoxifène :

Un taux élevé d'hyperplasies de l'endomètre simple ou complexe (186), (194), avec ou sans atypies, ont été identifiés à partir d'échantillons endométriaux collectés chez les femmes post-ménopausées sous tamoxifène comparé aux patientes non traitées (patientes porteuses de cancer du sein mais non traitées au tamoxifène) (189), (194), (229), et aussi comparé au groupe témoin (femmes en bonne santé) (272).

L'hyperplasie endométriale a été fréquemment retrouvée aussi chez les femmes saines qui ont bénéficié d'un traitement préventif de cancer du sein par tamoxifène, comparées aux patientes saines mais non traitées (groupe témoin) (221). L'hyperplasie de l'endomètre a été également rapportée dans 49% des cas de cancer de l'endomètre induit par tamoxifène comparé à 26% de celles qui ne prenait pas ce médicament (273).

Il a été aussi démontré que l'hyperplasie endométriale est significativement plus fréquente, chez les patientes post-ménopausées sous tamoxifène, pour cancer du sein, et qui présentent des métrorragies post-ménopausiques ou des spotting comparés à celles qui étaient dans le même cas, mais asymptomatiques (24,6% ; p=0,0001) (274), (275).

L'hyperplasie endométriale et risque dégénératif dans le contexte tamoxifène :

Il est donc légitime de poser la question de l'innocuité d'initier ou poursuivre le tamoxifène chez les patientes qui ont, soit, présenté des hyperplasies de l'endomètre à l'examen pré thérapeutique ou celles qui ont développé ce type de lésions au cours de ce traitement. Une réponse est partiellement fournie par l'étude Garuti et al (276).
Dans cette étude (276), 26 patientes porteuses d'un cancer du sein hormonodépendant ont fait l'objet d'une consultation pré thérapeutique (pré-tamoxifène) qui a retrouvé à l'hystéroscopie, et confirmé à la biopsie de l'endomètre une hyperplasie endométriale. Parmi ces patientes, deux ont présenté une hyperplasie complexe avec atypie qui a conduit à une hystérectomie vaginale, tandis que les 24 autres, qui ont également présenté une hyperplasie endométriale sans atypies, ont été suivies annuellement durant la durée de prise de tamoxifène, par hystéroscopie et biopsie endométriale (277).

Le suivi de ces patientes, avec une durée médiane de 38 mois, a montré un taux global de progression de 20,8% sous l'effet de tamoxifène. Dans 2 cas (8,3%), il a été détecté une progression de l'hyperplasie simple vers l'hyperplasie complexe dans les 36 mois de traitement. Dans 3 cas (12,5%), la progression s'est faite vers l'atypie ; de l'hyperplasie complexe vers l'hyperplasie complexe avec atypies chez 1patiente, et de l'hyperplasie simple et complexe vers l'adénocarcinome chez 2 patientes. Cette progression a été retrouvée dans les 24 mois de prise de tamoxifène chez ces 3 patientes (277).

Chez 13 patientes (54,1%), une stabilité de l'histologie a été retrouvée dans le cas d'hyperplasie simple ou complexe, tandis que chez 6 patientes (25%) ayant présenté préalablement une hyperplasie, au sein d'un polype de l'endomètre, a été objectivée une normalisation à l'histologie, après résection du polype (277).
Bien que obtenus à partir d'une petites série de patientes, ces résultats suggèrent l'influence négative du tamoxifène sur l'évolution de l'hyperplasie endométriale, montrant un taux de progression élevé et précoce vers des formes plus sévères d'hyperplasie et des lésions

atypiques, comparés aux études prospectives de patientes présentant une hyperplasie endométriale, mais non exposées à ce médicament (195), (277), (278).

De plus, dans l'étude de Garuti et coll. (276), la progression de l'hyperplasie sans atypies vers des lésions atypiques apparues sous tamoxifène est une complication précoce, qui arrive dans tous les cas après 24 premiers mois de traitement.

Ce résultat n'est pas concordant avec les résultats de Neven (224), obtenus dans une série prospective de patientes ménopausées traitées par tamoxifène mais qui ont présenté un endomètre de départ normal à l'examen pré thérapeutique. Dans cette étude, tous les nouveaux cas d'hyperplasie atypique de l'endomètre ont été retrouvés après 36 mois de traitement par tamoxifène.

Le bilan de notre série comporte 2% de lésions d'hyperplasie endométriale simple sans atypies, dont 2 hyperplasies polyploïdes et un cas d'hyperplasie glandulo-kystique. Nous n'avons retrouvé aucun cas d'hyperplasie atypique.
Ces lésions sont de moitié moins fréquente que dans l'étude d'A - S Arailh et al. (236), qui a rapporté, dans sa série, un taux d'hyperplasie endométriale estimé à 4,3%, et qui est représenté par de l'hyperplasie atypique.
Ces lésions se sont manifestées, dans notre étude, à l'imagerie par des lésions focales dans 100% des cas.
Par ailleurs, compte tenu du nombre réduit de lésions d'hyperplasie endométriale rapportée **dans notre étude**, nous n'avons pas pu déduire de facteurs de risque de survenue de ce type de lésions.

DEPISTAGE / CONSULTATION

Chez la femme post-ménopausée :

Les modalités de surveillance gynécologique des femmes non-hystérectomisées prenant du tamoxifène comme hormonothérapie d'un cancer du sein ne sont pas codifiées.
Il n' ya pas de consensus général concernant la surveillance de l'endomètre chez les patientes post-ménopausées sous tamoxifène. Des opinions divergentes existent sur la méthode à utiliser, sa faisabilité, les modalités de programmation du dépistage, et si oui ou non le dépistage pré thérapeutique de l'endomètre devrait être pratiqué (203).

Aux Etats-Unis, basé sur les recommandations de l'ACOG (le collège national des gynécologues obstétriciens américains) (279), les praticiens sont invités à pratiquer un examen gynécologique annuel, y compris un FCV chez toutes les patientes utilisatrices de tamoxifène, bien que l'efficacité de ce dépistage chez ces patientes n'a pas été prouvé. Aucune recommandation n'a été émise par l'ACOG concernant l'utilisation de l'échographie. Les praticiens doivent être informé quant à l'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre et la démarche diagnostique « devrait être laissée à la discrétion du gynécologue » (279).

La deuxième et plus importante recommandation de l'ACOG, c'est de pratiquer l'évaluation approfondie de toute perte ou hémorragies au moyen d'une biopsie de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène (279), (280).

En Europe, les avis sur la surveillance des femmes asymptomatiques varie du non dépistage à l'échographie pré thérapeutique, et par la suite un dépistage annuel après 2-3 années de début de prise de tamoxifène (203), (280). Cependant, il y a un consensus sur le fait qu'en cas d'hémorragies post-ménopausiques, sans tenir compte du résultat de l'échographie (24), hystéroscopie et prélèvement endométrial doivent être pratiqués afin d'exclure un cancer de l'endomètre (189), (280).

En revanche, aucune recommandation n'existe à propos du saignement irrégulier chez les femmes en périménopause. Les cycles irréguliers gênent la fonction d'alarme du saignement et ces patientes devraient être consultées par un gynécologue pour exclure un cancer de l'endomètre (281).

La femme non ménopausée :

La surveillance des femmes prémenopausées ou en periménopause se heurte à de nouveaux problèmes. En effet, il est plus difficile d'identifier un saignement pathologique en périménopause, période d'irrégularités menstruelles fréquentes.

Environ la moitié des femmes prémenopausées sous tamoxifène rapporte des cycles irréguliers, une oligo-spanioménorrhée ou une aménorrhée (216). Les métrorragies perdent alors leur signal d'alarme. Par ailleurs, il n'a pas été établi chez ces patientes de valeur seuil à l'échographie au-delà de laquelle des explorations s'imposent.

Ceci est en accord avec **notre étude** dans laquelle, le taux de cycles irréguliers, avec alternance de périodes de spanioménorrhée, spanio-oligoménorrhée, voire d'aménorrhée est estimé à 45% des cas. De plus, les lésions endométriales sont apparues chez des patientes asymptomatiques dans 100% des cas. Aucun signe clinique, laissant suspecter ces lésions endométriales n'a été rapporté par ces patientes.

Tamoxifène et cancer de l'endomètre :

Actuellement, il existe un consensus général pour estimer que le tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre d'un facteur de 2 à 3 chez les femmes ménopausées (282). Le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène a été évalué à 1,6/1000 femmes traitées (125).

Le risque de cancer de l'endomètre semble augmenté avec la durée d'emploi du tamoxifène.

Le risque relatif de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est significativement associé avec la dose cumulée de tamoxifène (43), (225), (283).

Bergman observe judicieusement que l'effet de la dose cumulée de tamoxifène reflète l'effet de la durée du traitement, car la dose quotidienne n'est pas significativement associée avec le risque de cancer de l'endomètre (43). Ceci implique que la perspective de prolonger la durée du traitement de 5 à 10 ans, à la faveur de l'étude ATLAS, et partant, l'augmentation de la dose cumulée va certainement remettre au goût du jour la problématique de la surveillance de l'endomètre tamoxifène car il est attendu une augmentation probable des lésions précancéreuses et cancéreuses de l'endomètre (108).

Bien que réputé moins fréquent que chez la femme ménopausée sous tamoxifène, pour cancer du sein, les patientes non ménopausées sont plus rarement atteintes de cancer de l'endomètre, notamment dans les séries ayant concerné les femmes caucasiennes. Cependant, il existe

quelques publications ayant traité de la question chez des femmes originaires de l'orient et de l'extrême orient et ayant rapporté quelques cas de cancer de l'endomètre chez des patientes non ménopausées.

Ainsi, dans l'étude de Seoud et al (24), 67 patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein ont été suivies de façon prospective chaque 6 mois par échographie, FCV, et biopsie endométriale afin d'évaluer le développement éventuel de pathologie endométriale sous l'effet de ce médicament.
Cette cohorte était composée de 38 patientes post-ménopausées (56,7%) et de 29 patientes prémenopausées (43,3%). L'auteur a rapporté, entre autres, parmi les patientes prémenopausées, 2 hyperplasies simples de l'endomètre, et le seul cas de cancer de l'endomètre (adénocarcinome endométrioïde de grade 3) chez une patiente après 22 mois de traitement alors que 18 mois auparavant, elle avait présenté une atrophie de l'endomètre. Dans cette série l'épaisseur de l'endomètre dans les cas de polypes de l'endomètre était plus de 7mm, et dans le cas de l'hyperplasie de plus de 5mm, paradoxalement le seul cas de cancer de l'endomètre, ce dernier a été mesuré à 3mm (24).

Dans la série de Nadereh Behtash et al, parmi les 5 cancers de l'endomètre chez des patientes iraniennes sous tamoxifène pour cancer du sein, 3 patientes étaient prémenopausées, âgées toutes les trois de 48 ans au moment du diagnostic de cancer de l'endomètre avec prise de tamoxifène respectivement pendant 4,5 et 8 ans à raison de 20 mg/j, avec un intervalle entre diagnostic du cancer de l'endomètre par rapport au cancer du sein de respectivement de 5,2 et 10 ans. Le cancer de l'endomètre a été révélé dans les 3 cas par des menométrorragies. Les types histologiques de ces cas étaient respectivement : un adénocarcinome endométrioïde dans 2 cas, et un carcinome (adénocarcinome) à cellules claires dans l'autre cas. Ils étaient classés au stade Ia dans 2 cas, et stade Ic dans un cas.

N. Nishimura et al, dans une petite étude de cas bicentrique ont rapporté chez des patientes japonaises 10 cas de cancers de l'endomètre chez patientes utilisatrices de tamoxifène pour cancer du sein, parmi lesquelles il y avait 2 patientes prémenopausées âgées respectivement de 46 et 47 ans au moment du diagnostic du cancer de l'endomètre après 12 et 18 mois d'exposition au tamoxifène (soit une dose cumulée de 7,3 et 10,9 g) respectivement. Le type histologique était un carcinome endométrioïde de grade 2 dans les deux cas, ayant envahi (envahissant) moins de la moitié du myomètre dans un cas et plus de la moitié dans l'autre cas.

Doit-on réséquer les lésions bénignes de l'endomètre apparues sous tamoxifène ?

Bien que le polype endométrial soit la lésion la plus fréquemment retrouvée chez les patientes sous tamoxifène, et notamment chez la femme préménopausée, les cas de carcinome de l'endomètre rapportés dans la littérature ne sont pas dus uniquement à la dégénérescence de ces polypes mais peuvent se développer aussi au sein de la muqueuse endométriale hors polype. Néanmoins, il est légitime de se poser la question de savoir s'il faut réséquer systématiquement ces lésions, bien sûr en dehors des cas où ces lésions se compliquent d'hémorragies, rendant leur ablation indiscutables, mais aussi, et surtout chez les patientes asymptomatiques, ce qui nécessiterait une consultation dédiée à la surveillance de l'endomètre/tamoxifène et qui s'apparenterait à un dépistage ? Quel doit être l'attitude à l'égard des lésions d'hyperplasie endométriale qui a un potentiel de progression vers les lésions atypiques voire carcinomateux ? Là aussi, même si l'incidence de ces lésions n'est pas connu avec précision mais plutôt déduite à partir de publications ayant concerné des femmes ménopausées ; il n'en demeure pas moins que ces lésions précancéreuses de l'endomètre doivent faire l'objet d'un diagnostic et un traitement précoces.

Notre série se rapproche de celle d'A.-S. d'Arailh qui retrouve dans son étude 20 % d'anomalies à type de polypes ou d'hyperplasies chez les femmes prémenopausées sous tamoxifène (236). Ces lésions endométriales peuvent se manifester par des symptômes frustres à type de menométrorragies pouvant passer inaperçues pendant cette période d'irrégularités menstruelles fréquentes soit parce qu'en périménopause soit du fait du tamoxifène. Dans l'étude d'Arailh et coll. (236), seules 50 % des patientes atteintes de lésions endométriales présentaient des symptômes à type de métrorragies.

Il a été suggéré que les polypes de l'endomètre, diagnostiqués à l'échographie, chez les patientes post-ménopausées traitées par Tamoxifène pour cancer du sein devaient être réséqués, en raison du haut potentiel de malignité (191), (213), (284), le pourcentage élevé de carcinome de haut grade malignité dans ces polypes (191), (213), (284), et le fait que les polypes endométriaux larges pouvaient précéder la formation de tumeurs malignes mixtes mésodermales (272), (285), (286).

Cette conclusion suggestive d'une attitude active vis-à-vis de la surveillance de l'endomètre tamoxifène est bien documentée chez les femmes ménopausées sous tamoxifène, néanmoins, il semblerait que les patientes prémenopausées développeraient moins de polypes, avec une incidence de dégénérescence moindre, mais bel et bien existante chez cette catégorie de

patiente. Or, ces chiffres souffrent quelque peu d'imprécisions et de biais méthodologiques car très rares sont les études qui ont intéressé spécifiquement cette catégorie de patientes pour déduire d'abord l'incidence du polype endométrial en population générale, puis parmi les patientes sous tamoxifène pour cancer du sein, dans le cadre d'études cas-témoins bien menées.

Par ailleurs, l'hyperplasie endométriale sans atypies peut représenter un précurseur histologique favorisant une progression précoce et croissante vers les lésions atypiques sous tamoxifène comme l'a montré Garuti et al (268), chez les patientes post-ménopausées ayant présenté un cancer du sein, dans son étude comparés aux études prospectives de patientes présentant une hyperplasie endométriale, mais non exposées à ce médicament (195), (278), (287). De plus, bien que le tamoxifène puisse être utilisé, en toute sécurité, chez les patientes porteuses d'hyperplasie sans atypies, ces résultats suggèrent qu'une surveillance histologique étroite de l'endomètre est recommandée (277).

Justificatif d'un dépistage des lésions de l'endomètre tamoxifène :

Chez la femme non ménopausée :

Chez la femme préménopausée, les preuves justifiant une surveillance endométriale sont rares dans la littérature médicale. De plus, globalement le risque de cancer de l'endomètre chez ces femmes est extrêmement faible, et ne peut justifier un dépistage par des méthodes invasives (288).

En effet, pour introduire une procédure de dépistage dans la pratique, certaines conditions sont requises, à savoir :

1. La pathologie que l'on cherche à éviter doit poser un problème de santé dans la population étudiée.
2. Un examen fiable (critère de référence) est indispensable pour définir ce problème de santé.
3. La prévalence de la pathologie doit être connue dans la population cible.
4. La mesure réalisée par le test doit être fiable (évaluation technique).
5. La valeur diagnostique du test doit être satisfaisante.
6. Une intervention efficace préventive ou curative au stade préclinique doit exister l'application de cette intervention dans la population dépistée doit améliorer le pronostic.

7. Le dépistage, les interventions complémentaires et le traitement doivent être acceptable par la population et réalisable dans le système de soins.
8. Les avantages et les inconvénients de la procédure de dépistage doivent être pris en compte avant son introduction dans la pratique.

Or telle que présentée, le dépistage dans notre cas s'applique très mal au contexte de nos patientes pour les raisons suivantes :

1. L'incidence de la pathologie endométriale n'est pas connue avec exactitude dans notre population d'étude, et il faudrait pour cela une étude de grande envergure, intéressant un grand nombre de patientes non ménopausées traitées par tamoxifène pour cancer du sein ; l'idéal serait une étude prospective multicentrique
2. Nous ne connaissons pas exactement la prévalence de ces lésions en population générale, afin d'affirmer l'augmentation de l'incidence de ces anomalies sous l'effet du tamoxifène. Pour confirmer cette hypothèse, l'idéal serait d'entreprendre une étude cas-témoin intéressant nos patientes d'une part, appariées à des patientes présentant un cancer du sein, mais ne prenant pas de tamoxifène, et éventuellement un troisième bras constitué de femmes en bonne santé ne présentant ni cancer du sein, et ne prenant pas ce médicament
3. Au vu du bilan lésionnel, c'est-à-dire des lésions bénignes survenant chez des patientes asymptomatiques, il est difficile de prouver que le traitement prodigué à ces patientes a amélioré le pronostic de ces dernières.

Ainsi, organiser un dépistage quand le ratio coût / bénéfice n'est pas prouvé, et quand les conditions pré-requises, cités plus haut, n'ont pas été satisfaites est difficilement concevable et, donc inapproprié pour l'endomètre tamoxifène chez la patiente non ménopausée.
Néanmoins, il est admis que le tamoxifène génère des lésions endométriales qui peuvent dégénérer en cancer de l'endomètre mais, à priori, dans une proportion moindre que chez les femmes ménopausées.

Ainsi, en attendant que d'autres études, spécialement dédiées à la question, lèvent le voile sur les zones d'ombres entourant la prévalence exactes des lésions endométriales, et notamment celles à risque de dégénérescence, il serait plus logique, plutôt que d'envisager un dépistage systématique, au sens compagne de dépistage, de proposer une surveillance adaptée de l'endomètre tenant compte de la prévalence des lésions endométriales, de leur nature, des moyens mis en œuvre pour entreprendre cette surveillance (en terme de coût directs et

indirects, de temps consacré à cette surveillance par l'équipe soignante , de disponibilité de ces outils diagnostiques, etc. …) à un rythme qui soit le meilleur compromis entre la nécessité d'une surveillance de lésions bénignes le plus souvent , même si elles ont un potentiel dégénératif, et l'impératif de maintenir une surveillance tant la crainte d'un second cancer est présente dans les esprits, et le fait que le bilan lésionnel est en majorité normal ou fait de lésions bénignes. Autrement dit, une surveillance idéalement allégée, en ambulatoire avec le minimum d'examens invasifs, à un rythme espacé pour faire adhérer les patientes à cette surveillance.

Par ailleurs, l'idéal serait de distinguer, parmi la cohorte de patientes soumises au tamoxifène, une population cible constituée de patientes à risque de développer les lésions bénignes de l'endomètre, et mieux encore, des lésions à potentiel dégénératif, afin d'optimiser la surveillance et le dépistage parmi ce groupe de patientes et de satisfaire un ratio coût/bénéfice, pour que la démarche soit efficace, rationnelle, en diminuant le nombre de patientes à surveiller, et les examens à pratiquer à grande échelle parmi les groupes à faible risque, et donc de réduire le coût de cette démarche tout en augmentant son efficacité.

Pour cela, nous avons pratiqué une étude cas-témoin parmi notre population d'étude afin de déterminer les facteurs de risque de survenue des lésions bénignes de l'endomètre telles que diagnostiquées (polypes, hyperplasie de l'endomètre) dans notre étude. Notre but est idéalement de restreindre notre surveillance à un groupe vraiment à risque de lésions endométriales parmi la population cible de patientes sous tamoxifène.

Existe-il un groupe cible parmi la population d'étude ?

Ainsi en analyse univariée ont été retenus les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes suivants : l'âge de la puberté : (OR=1,361; IC : 95% : 1,015 –1,825; p =0,04), le polype cervical (OR=5,728 : 1,210 – 27,109 ; p =0,028), et les antécédents de polype de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique (C1) : (OR=4,667 : 1,498 – 14,542 ; p=0,008).

En dehors du contexte de tamoxifène, selon les auteurs, le polype cervical est associé au polype de l'endomètre dans 21 à 27% (289), (290). La fréquence de cette association augmente en cas de saignement anormal, et d'âge avancé (de la patiente). Elle peut atteindre, en cas des deux chez les patientes post-ménopausées qui présentent des hémorragies génitales 56,8% (290).

Dans notre étude, en analyse univariée, l'existence de polype cervical multiplie par un facteur 5,7 le risque de survenue de lésions endométriales (hyperplasie endométriale, et polype endométrial) autrement dit, de façon un peu plus importante que l'existence de polype de l'endomètre avant initiation du traitement (OR : 4,6). Il est intéressant de noter que cette association n'a pas été retrouvée précédemment, dans l'étude des facteurs de risque de polype de l'endomètre.

Par ailleurs, l'analyse multivariée a retenu les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes (type polype et hyperplasie de l'endomètre) suivants : âge de la puberté (OR=2,56 : 1,27-5,15 : p=0,008) et antécédents de polype endométrial à l'examen pré-thérapeutique C1 : (OR=21,29 : IC à 95 ; 1,79 - 252,30 : p = 0,015) ; et l'âge de la patiente (plus de 40 ans) (OR = 11,89 (IC : 1,54 – 91,67) p=0,017.

En effet, l'analyse multivariée confirme le facteur âge de la puberté précoce comme facteur de risque avec un odds ratio qui passe de 1.36 en analyse univariée à 2,56, soit un facteur de risque d'assez faible puissance, retient le facteur l'âge de la patiente de plus de 40 ans avec un OR de 11,8, donc un facteur de risque puissant, et enfin consacre le facteur existence de polype endométrial antérieurement à l'instauration de tamoxifène, avec un OR qui passe de 4,6, en analyse univariée à 21,3, qui traduit un facteur de risque très puissant.

A noter que, dans l'approche multivariée, le polype cervical n'est plus retenu comme facteur de risque.

A notre connaissance, très peu d'études ont abordé la question des facteurs de risque de survenue des lésions bénignes sous tamoxifène, chez la femme ménopausée, et encore moins chez la femme non ménopausées.

Ainsi, sous réserve d'être confirmée par des études de grande envergure comportant un important effectif, avec une durée de prise de tamoxifène plus longue, on pourrait, à la lumière des résultats de notre travail, distinguer une population cible, parmi les patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein hormonodépendant, à risque de développer des lésions bénignes de l'endomètre dont le profil répond à celui d'une femmes de plus de 40 ans, aux antécédents de cancer du sein hormonodépendant, dont la ménarchie est survenue à un âge précoce, et qui surtout présente un polype de l'endomètre à l'examen pré thérapeutique, avant de prise de tamoxifène.

Ce profil de patientes, plus que d'autres, doit faire l'objet d'une surveillance régulière, après les explications concernant les risques qui découlent de la prise de ce traitement au long

court, à un rythme adapté au type de lésions attendues, c'est-à-dire des lésions bénignes, mais sans écarter formellement la possibilité d'évolution péjoratives vers des lésions plus graves, comme l'a rapporté A.-S. d'Arailh et al. (236), (hyperplasie endométriale atypique dans sa série estimée à 4,3%), en utilisant les outils les moins invasifs et contraignants possibles afin de faire adhérer ces patientes à ce protocole.

Autres arguments pour la mise en œuvre d'une surveillance :

En dehors des anomalies de l'endomètre tamoxifène, la surveillance échographique périodique de l'ensemble de l'appareil génital nous a permis d'observer certaines pathologies inhérentes à la prise de ce médicament.

Ainsi, **dans notre série**, l'incidence des kystes ovariens fonctionnels diagnostiqués avant instauration du traitement était de 7/150 (4,6%), puis est passé à (25/150) 16,7%, au cours du traitement, avec une persistance/récidive dans 28% (7/25) des cas.

Ce taux n'est pas en concordance avec les données de la littérature qui rapporte des fréquences de kystes ovariens, chez les femmes prémenopausées, pouvant atteindre 80% (291). Ceci s'explique par l'effet inducteur de l'ovulation « effet Clomid like ».

Le taux **de notre série** est en deçà de ces chiffres car souvent les sujets jeunes et celle âgées de moins de 40 ans, ou celles ayant recouvré leurs cycles menstruels qui se ont vues prescrire des agonistes de LHRH en adjonction avec le tamoxifène (17,3% des patientes), et qui est, de fait, le traitement préconisée pour ces kystes.

Autres effets secondaires gynécologiques :

Dans notre étude, en dehors des effets secondaires endométriaux et des kystes ovariens, les effets secondaires gynécologiques les plus fréquemment retrouvés sont les troubles du cycle à type d'irrégularité du cycle, d'oligo-spanioménorrhée voire aménorrhée dans 44,5% des cas, ce qui est en concordance avec une incidence de 50% versus 16,7% dans le groupe contrôle, dans la série de Cohen et al (291).

D'autres symptômes ont été fréquemment rapportés par les patientes, dans notre série, tels que les leucorrhées (28,2%), et le prurit vulvaire (25,7%). Par ailleurs, la notion de bouffées vasomotrices est très souvent rapportée par les patientes de notre série (71,2%). En marge des effets secondaires gynécologiques, dans notre série, les effets secondaires métaboliques les plus marqués sont d'ordre lipidique ; un taux élevé de triglycérides a été constaté dans 42,6% des cas.

Justification d'une consultation / dépistage :

Chez les femmes non ménopausées, l'incidence des lésions endométriales n'est pas suffisamment élevée, et surtout leur faible taux de dégénérescence ne plaide pas en faveur de l'instauration d'une surveillance endométriale soutenue.

Néanmoins, la crainte d'un second cancer, conjugué à l'absence de signal d'alarme constitué par les hémorragies génitales, comme chez les femmes ménopausées, nous pousse à opter pour une solution médiane, à mi-chemin entre deux courants de pensées; celui qui argue d'un ratio coût/ bénéfice inapproprié, et qui s'appuye sur la faible incidence des lésions endométriales à risque, et quand il y a survenue de cancer endométrial, il s'agit souvent d'un cancer bien différencié diagnostiqué à un bon stade ; ce qui ne change en rien le pronostic de la patiente, et l'autre école qui brandit l'argument de la survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses au moins chez 50% des patientes asymptomatiques, et l'absence de signes prédictif de dégénérescence des lésions bénignes de l'endomètre d'une part, et la survenue de cancer de l'endomètre de type et grade histologique défavorables, donc de mauvais pronostic d'autre part.

Par ailleurs, Compte tenu de l'existence d'autres signes d'appel gynécologiques ; signes climatériques, prurit vulvaire, pertes vaginales, et surtout kystes ovariens, et d'autre part le besoin d'une contraception efficace , en l'occurrence par DIU, afin d'éviter les effets délétères d'une grossesse en cours de traitement, mais aussi les effets tératogènes, nous dicte d'instaurer une consultation gynécologique pour prendre en charge les effets secondaires du tamoxifène, dans leur globalité, et en prime, la détection et prise en charge des kystes ovariens fonctionnels, mais aussi et surtout avec un spécial focus sur l'endomètre.

Telle est pour nous l'attitude pragmatique, logique, et qui tient compte de la prévalence réelle des lésions organiques, mais aussi le soucis de diagnostiquer et traiter les autres signes, éclipsés par la problématique de l'endomètre tamoxifène, ce qui va contribuer à une meilleure qualité de vie et partant une meilleure observance du traitement d'une part, mais aussi d'établir une surveillance de l'endomètre adaptée au risque réel induit par ce médicament, c'est-à-dire, faible mais à respecter, en l'absence de preuves formelles du contraire, en vertu du principe de prudence.

Proposition d'un protocole de surveillance :

Tout cet argumentaire (pas de population à risque de dégénérescence, 50% de patientes présentant des lésions dégénératives de polypes sont asymptomatiques, et quand un saignement survient , il est d'interprétation difficile, survenue de lésions de haut grade de malignité, et à un stade clinique évolué , impossibilité de distinguer un polype bénin d'un polype en dégénérescence, dans le même sillage une hyperplasie sans et avec atypie, même si l'incidence de ces lésions est faible) nous conduit à penser que toutes les lésions endométriales, en vertu du principe de précaution, doivent impérativement faire l'objet d'une vérification histologique.

En plus de ces lésions endométriales, il y a lieu d'intégrer à cette consultation la prise en charges de tous les effets secondaires gynécologique autres qu'endométriaux, notamment annexiels (kystes fonctionnels de l'ovaire dont l'incidence est particulièrement élevée sous tamoxifène), mais aussi des signes à type de pertes vaginales, sécheresse vaginale, baisse de la libido…, les troubles climatériques, la mise en œuvre et surveillance d'une contraception (surtout dans les cas de DIU), et parfois une demande d'aide à la procréation chez les patientes encore jeunes qui ont accompli leur projet thérapeutique et qui sont désireuse d'une grossesse.
En d'autre terme une consultation gynécologique globale, mais avec toutefois une attention particulière et approfondie de l'endomètre.

Opportunité de la consultation pré thérapeutique :

Le principe de l'exploration utérine pré thérapeutique permettant de déceler les anomalies potentiellement péjoratives, de mieux apprécier l'évolution de ces lésions sous tamoxifène ou de les éradiquer avant l'introduction du médicament est désormais recommandé par les auteurs (246), (268), (282), (292). L'incidence des polypes endométriaux détectés échographiquement lors du bilan pré thérapeutique était de 13 % pour Goncalves (246), 14,5% pour Berlière et al. (268), 15 % pour Garuti et al. (277).

La découverte d'un polype asymptomatique lors du bilan gynécologique préalable à l'introduction de cet anti-estrogène aux effets agonistes paradoxaux bien connus représente d'après Berlière et al. (268)une situation à haut risque de développer une hyperplasie atypique ou une néoplasie endométriale (246).

En effet, Berlière et al. (233), dans une série prospective de 264 patientes ménopausées, asymptomatiques, traitées par tamoxifène, ayant été dépistées par échographie endovaginale et HSC avec biopsie en cas d'anomalie échographique, avant traitement puis tous les ans, rapportait que 17,4% des patientes explorées avant traitement, présentaient des lésions endométriales, dont la majorité étaient des polypes.

Après 3 ans de suivi sous tamoxifène, 80% des patientes qui développèrent des lésions précancéreuses ou des cancers de l'endomètre avaient une anomalie sur l'examen initial (233). Berlière définit ainsi, grâce à ce dépistage pré-thérapeutique, un groupe de femmes « à risque » de développer des lésions malignes de l'endomètre sous tamoxifène, nécessitant une surveillance accrue et un dépistage systématique, même en l'absence de symptômes (233).

Nous pensons que le principe de la consultation pré thérapeutique (dépistage de la cavité utérine avant la prise de tamoxifène) est fondamental également chez la femme préménopausée, ne serait que dans le sens de cerner un groupe de patiente à risque de développer des lésions bénignes , comme nous l'avons démontré **dans l'étude cas-témoin** qui a établi que la présence de polype à l'examen pré thérapeutique était un facteur de risque de survenue ultérieure de lésions endométriales bénignes avec un OR de 19,25 ; ce qui laisse penser que cette catégorie de patientes est à plus grand risque de présenter des lésions endométriales , et donc justiciable d'un suivi régulier (eu égard au risque potentiel de dégénérescence de ces lésions).

Dans notre série, l'incidence de lésions bénignes de l'endomètre, représentées principalement par les polypes de l'endomètre est estimé à (14/150) = 9,3 %
Notre étude, contrairement, à celle de Berlière et al. (233), ne nous a pas permis de vérifier si ces lésions étaient à risque de dégénérescence en raison , probablement, de l'effectif réduit de notre série, du temps d'exposition au tamoxifène mais aussi du plus faible risque de dégénérescence , globalement, de ces lésions bénignes chez les patientes non ménopausées.

Rythme de la consultation de surveillance et éléments de surveillance :

Dans l'état actuel de nos connaissances , en matière de potentiel de dégénérescence des lésions endométriales dites bénignes au sein de cette catégorie de patientes, et eu égard au statut de tamoxifène comme facteur de dégénérescence de polypes et de genèse de carcinome de l'endomètre en général, le principe de prudence nous dicte , jusqu'à preuve du contraire, de

réséquer toutes ces lésions pour vérification histologique, au minimum. Toute la question réside dans le mode et le rythme de surveillance afin de s'intégrer dans une stratégie de coût/bénéfice**.** Pour cela, nous proposons d'abord une consultation pré thérapeutique, afin de faire le point sur le plan gynécologique en général et endométrial en particulier.

Quant à la fréquence de répétition des examens, dans les limites de notre étude, une consultation annuelle, après l'examen initial pré thérapeutique nous semble correct en veillant d'une part, à ce que les examens ne soient pas trop répétitifs, entraînant une mauvaise observance du traitement chez ces femmes éprouvées par leur passé sénologique, et d'autre part à la nature, généralement bénignes des lésions endométriales, et l'effet durée du traitement sur les lésions à risque de cancer de l'endomètre.

Au cours de cette consultation, on doit s'enquérir de tous les symptômes climatériques, les signes gynécologiques (pertes vaginales, troubles du cycle, hémorragies), puis faire le point détaillé sur lésions éventuelles de l'endomètres, et l'existence ou non de kystes ovariens.
Une attention particulière peut être accordée au bilan lipidique, compte tenu des anomalies fréquentes du lipidogramme.
Il est bien entendu, qu'en cas de symptômes à type d'hémorragies génitales, de douleurs pelviennes ou de pertes vaginales anormales, la patiente doit consulter en urgence, sans attendre, la date programmée de sa consultation gynécologique périodique.

ÉCHOGRAPHIE :

Dans notre série, pour plus de clarté dans l'analyse de l'image de l'endomètre à l'échographie, (et aux autres examens), nous avons scindé notre cohorte de patientes en deux groupes distincts, patientes en aménorrhée, et celles qui sont réglées ou ont recouvré leur règles.

L'augmentation du risque de cancers de l'endomètre chez les utilisatrices de tamoxifène a encouragé la recherche d'une méthode diagnostique (outil diagnostique) pour leur détection précoce. Les méthodes diagnostiques les plus fréquemment utilisées dans la surveillance de ces patientes comprennent l'échographie endovaginale, l'HSG, la biopsie de l'endomètre (en mode ambulatoire) et l'hystéroscopie (293) , (294), (295).

Bien qu'elle soit une technique non irradiante, peu invasive et facile d'accès, l'échographie endovaginale est parfois insuffisante pour l'étude des petites lésions de la cavité utérine (296), et en particulier pour dépister, et identifier avec précision les modifications de l'endomètre rencontrées sous tamoxifène (297).

Performance globale de l'échographie (femmes en aménorrhée et femmes réglées), en analyse qualitative :

L'évaluation de la performance globale de l'échographie, en regroupant les femmes réglées et en aménorrhée, dans le diagnostic des anomalies endométriales a donné les indices de performances suivants : Sensibilité : 17,5%, spécificité : 100%, VPP : 100%, et VPN : 94,43%.

On peut noter que la sensibilité est extrêmement faible, tandis que la VPN reste à peine acceptable. Néanmoins, ces chiffres bruts sont difficilement comparables à ceux de la littérature qui a concerné des femmes en post-ménopause car autant un endomètre prolifératif chez une femme réglée est normal, autant il est étiqueté comme anormal chez une patiente ménopausée dont le seul aspect physiologique, et donc normal est représenté par l'état atrophique. Aussi, ce sont deux cas de figure difficilement comparables.

Par ailleurs, le bilan lésionnel chez les patientes post-ménopausées , à plus grand risque de lésion endométriale pré-malignes et maligne , par rapport à la patientes préménopausée, comporte un plus grand nombre de lésions, aussi diverses les unes que les autres, tant par leur mode d'expression iconographique (lésions diffuses, lésions focales) que par la nature des lésions (hyperplasies diffuses, cancers) que nous n'avons pas rencontré dans notre série ; ce qui se répercute indéniablement sur les chiffres de performance de l'échographie (298), (299).

D'autre part, il y a de grands écarts dans la performance des différents outils en raison des moyens employés pour les prélèvements histologiques. Ainsi dans les séries anciennes, souvent le curetage biopsique à l'aveugle ou les biopsies de l'endomètre par curettes ont été utilisés afin d'obtenir un spécimen à analyser à l'histologie, qui est utilisée comme l'examen de référence ; ce qui laisse penser qu'il y a une marge d'erreur parfois assez importante.

Chez la femme non ménopausée, en aménorrhée :

Le calcul des paramètres de performance de l'échographie dans le diagnostic des lésions endométriales, **dans notre étude,** a donné les résultats suivants : sensibilité (12,9%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (94,8%). Le taux de faux négatif de l'échographie est de (27/31) 87,1%, autant dire très élevé, et fait de l'échographie un mauvais examen pour le diagnostic des lésions endométriales, en se basant sur l'analyse qualitative de l'endomètre à l'échographie.

En effet, Chez la femme ménopausée, sous tamoxifène, la détection de cancer de l'endomètre ou des lésions endométriales, en général, pose des problèmes spécifiques parce que l'échographie des patientes post-ménopausées asymptomatiques sous tamoxifène au long cours montre des aspects déroutants.

Les utilisatrices post-ménopausées du tamoxifène ont un endomètre plus épais que les témoins (9-13 mm comparé à 4-5 mm) (229), (221), (244).

De plus, dans de nombreuses séries, la proportion de patientes avec un épaississement anormal de l'endomètre atteint 45% à 90%, après la constatation d'images d'épaississements endocavitaires complexes à composante liquidienne variable (229), (298), (299).

Ces résultats rapportés dans des publications dédiées aux femmes ménopausées sont discordants avec ceux de notre étude. En effet , en se référent au seuil de 5 mm, qui correspond au seuil discriminant déterminé par la courbe ROC, l'effectif de femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais (≥ 5 mm), dans notre série, est de 119/532 (22,4%), avec une moyenne de l'épaisseur endométriale de 10,55 mm +/- 2,69 mm.

Celles dont l'image est similaire à celle décrite ci-dessus, et qualifiée « d'endomètre épais d'interprétation difficile » ou « diagnostic douteux », représente115/532 (21,6%) des cas.

Cette discordance dans le taux d'épaississement de l'endomètre n'est pas expliquée, mais il faut souligner que même s'il y a des points de convergence entre les patientes ménopausées sous tamoxifène, et celles plus jeunes de notre série, présentant une aménorrhée post-chimiothérapie, il s'agirait peut être de deux muqueuses différentes qui réagissent différemment à cette molécule ?

A notre connaissance, les articles de référence consacrés à l'étude détaillée de l'évolution de l'épaisseur de l'endomètre, spécifiquement, chez les femmes non ménopausées sous tamoxifène sont rares (229).

Toutefois, il est intéressant de noter que **dans notre série**, la moyenne de l'épaisseur de l'endomètre tout au long des deux années d'étude, est restée assez stable, chez la femme en aménorrhée.

D'autre part, cette élévation de l'épaisseur endométriale, chez les utilisatrices post-ménopausées de tamoxifène au long cours, n'est pas confirmée à l'hystéroscopie ou à l'anatomo-pathologie. En effet, Bien qu'il y ait une augmentation de l'incidence de polypes de l'endomètre et de l'hyperplasie endométriale durant l'utilisation de tamoxifène, ceci représente uniquement 10%-15% des aspects anormaux à l'échographie.et ces lésions endométriales évoluent rarement vers le carcinome (300), (301), (234).

Ceci est comparable aux résultats **de notre série**, où l'incidence des lésions bénignes de l'endomètre représente 24/119 (20,1%) des cas d'endomètres épais, et 20/115 (17,3%) des cas d'endomètres dits « épais d'interprétation difficile ».

Il est intéressant de noter que, **dans notre série**, l'image échographique étiquetée « d'endomètre d'interprétation difficile » ; autrement dit, « diagnostique incertain, ou non concluant » correspond au référentiel dans 20% des cas à une lésion focale (polype de l'endomètre dans 17 %, et une hyperplasie endométriale dans 3% des cas), et paradoxalement à une atrophie glandulo-kystique dans 80% des cas. Autrement dit, la discordance, dans les endomètres épais, entre échographie et histologie atteint 80% qui traduit le taux de faux positif à l'échographie, qu'on peut qualifier, à juste titre de « faux épaississement».

Tout compte fait, la discordance entre les résultats de l'échographie endovaginale, l'hystéroscopie et l'histopathologie atteint 45% à 90% (300). Ceci est dû, souvent, à une surestimation de l'épaisseur de l'endomètre en échographie endovaginale, par rapport au résultat de la biopsie, chez les patientes traitées par tamoxifène.

De plus, la variabilité inter observateurs en échographie se dégrade au fur et à mesure que l'épaisseur de l'endomètre croît, probablement due aux modifications morphologiques de l'endomètre sous tamoxifène qui rendent la limite endomètre-myomètre imprécise (302).

Valeur diagnostique de l'épaisseur de l'endomètre mesurée à l'échographie :

L'épaisseur considérée comme normale de l'endomètre sous tamoxifène est controversée (185), (303), (235). En effet, la plupart des femmes ménopausées, asymptomatiques, traitées par tamoxifène, ont un endomètre supérieur à 5mm, qui est la limite acceptée pour un endomètre normal en post-ménopause (235).

En utilisant cette valeur maximale de 5mm comme épaisseur normale, le risque de passer à côté d'une anomalie endométriale est faible mais le taux de faux positifs (46%) est trop élevé (293), entraînant des procédures diagnostiques invasives et inutiles. (293),(304), (305).

Chez la femme non ménopausée, il n'y a pas de seuil de normalité de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie. Néanmoins, **dans notre étude**, nous avons démontré que le point d'inflexion de la courbe ROC a permis de déterminer comme valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre 5mm. Au dessous de cette valeur, la probabilité de diagnostiquer une lésion endométriale est faible. Le risque d'ignorer une lésion est de (4/119) 0,96%, soit un peu moins de 1% ; ce qui est très satisfaisant.

En revanche, le taux de faux positifs est très élevé (92/119) 77,3%.

En effet, Love et al. (293) ont mesuré l'épaisseur endométriale chez 357 patientes asymptomatiques sous tamoxifène (durée moyenne de 66 mois). L'endomètre mesurait plus de 5 mm chez 145 malades (41 %), ce qui a conduit à la réalisation d'une hystéroscopie (n=134) ou à un curetage en cas d'impossibilité d'hystéroscopie (n=11). Une atrophie endométriale a été constatée chez 61 patientes, ce qui correspond à un taux de faux positifs de l'échographie endovaginale de 46 %, ce qui est inacceptable pour une technique de dépistage. Les 73 autres patientes avaient une pathologie endométriale bénigne.

Il y a donc une très faible relation entre l'épaisseur endométriale détectée par l'échographie et les anomalies histologiques constatées chez les patientes sous tamoxifène et asymptomatiques (282). Ceci est confirmé, dans notre série par l'étude de la concordance entre endomètre épais à l'échographie et l'étude histologique associée à l'HSC qui constitue le référentiel, en objectivant un coefficient de concordance Kappa estimé à 29,5% , qualifié de faible ; autrement dit, la concordance entre un endomètre au-delà de 5mm telle que désignée par la courbe ROC, comme seuil ,discriminant, c'est-à-dire, un endomètre dit « épais », et les résultats histologiques correspondants sont très faibles.

Ce constat a mené certains auteurs à porter cette valeur seuil de l'épaisseur endométriale, chez les patientes sous tamoxifène, à 8 mm (284), (306), (307). Voire à 10 mm (248), (308) pour d'autres. Cependant, même l'augmentation du chiffre seuil de l'épaisseur de l'endomètre à 10 mm n'a pas amélioré de façon significative la spécificité de l'échographie endovaginale (299).

Dans notre étude, le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité a résulté en la désignation du seuil de 5mm comme celui auquel, il y aurait la meilleure concordance entre épaisseur de l'endomètre et probabilité de lésion endométriale.

Compte tenu que nos patientes étaient asymptomatiques, il était normal pour nous de privilégier un seuil qui permettrait d'éliminer plutôt que d'affirmer des lésions endométriales, autrement dit, favoriser au mieux la spécificité et la VPN, mais en gardant, toutefois, une sensibilité acceptable.

Le seul seuil qui offre la même VPN est 3mm, mais en revanche, la spécificité est très faible (38%), ce qui implique un plus grand nombre de faux positifs, et partant plus de cas à soumettre à des examens endocavitaires, parfois invasifs pour, au final des lésions endométriales éminemment bénignes.

Par ailleurs, le relèvement du seuil à 8mm, va certes impulser une légère amélioration de la spécificité (de 6 points) (87,4%), mais au prix d'une chute importante de la sensibilité (de 34 points) (53,1%), ce qui implique donc une augmentation des faux négatifs, mais aussi un abaissement, quoique modeste, de la VPN (96,6%).

Plus encore, le fait de porter le seuil à 10 mm, va accentuer davantage le clivage entre sensibilité/spécificité et VPN par rapport au seuil de 5mm

En fait, les anomalies histologiques responsables des faux positifs en échographie sont dues à la présence de microkystes sous endométriaux au niveau de l'interface myomètre-endomètre (309), (310). Ces microkystes présentent un aspect hyper échogène et il n'est donc pas possible de différencier avec précision dans cette zone hyper échogène ce qui correspond uniquement à l'endomètre.

L'échographie endovaginale seule est donc une mauvaise technique de dépistage des patientes asymptomatiques sous tamoxifène. Sa faible spécificité ne permet pas, en se basant simplement sur l'épaisseur de l'endomètre, de différencier les anomalies endométriales complexes rencontrées sous tamoxifène, qui souvent coexistent (216), (299).Pour

l'illustration, Gerber a calculé que 1265 échographies endovaginales doivent être réalisées pour permettre le diagnostic d'un cancer de l'endomètre asymptomatique (299). Ces images d'endomètre épaissi sont dues à la présence de microkystes sous-endométriaux de l'atrophie glandulo-kystique (310).

Conséquences :

Ce nombre élevé de faux positifs aboutit, chez un grand nombre de patientes, à d'autres examens plus invasifs inutiles, ce qui augmente le risque de complications et le coût global de la prise en charge (295), (301). Ceci est dû en partie à la discordance, précédemment décrite, entre l'épaississement apparente (pseudo-épaississement) de l'endomètre à l'échographie et les difficultés à obtenir du tissu pour l'étude anatomo-pathologique lié à l'atrophie endométriale .Dans ce cas, les tentatives répétées de curetage appuyé peut conduire facilement à une perforation utérine (299).

Critère épaisseur de l'endomètre :

Dans l'étude de Saccardi, l'échographie endovaginale a détecté les anomalies endométriales avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 15%, une VPP de 4% et une VPN de 100% quand une valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre de 5mm était utilisée (311).

Dans notre série, chez les femmes en aménorrhée, les indices de performance associés au seuil de 5mm sont les suivants : sensibilité de 87,1%, une spécificité de 81,6 %, une VPP de 22,7% et une VPN de 99,0%.

Il faut cependant noter que la série de Saccardi n'a comporté que 31/151 (20,05%) de femmes pré ménopausées, le reste, soit 120/151 (79,5%) des patientes étaient ménopausées. Néanmoins, il est intéressant de noter que la spécificité dans cette série est particulièrement faible par rapport à notre série (15% vs 87,1%), contrairement à la sensibilité qui est nettement supérieure par rapport à la notre (100% vs 81,6%). Toutefois, à ce seuil, notons que la VPN qui est un paramètre capital, quand on se trouve dans une situation de dépistage est presque identique dans les deux séries (100% vs 99%) qualifiée d'excellente.

Dans l'étude de Saccardi, quand une valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre de 10mm était utilisée, l'échographie endovaginale a détecté les anomalies endométriales avec une sensibilité de 84%, une spécificité de 69%, une VPP de 10% et une VPN de 99%.

Dans notre série, quand le seuil de 10 mm est utilisé, ceci donne les indices de performance suivants : sensibilité de 31,3%, une spécificité de 63,2 %, VPP de 22,7% et VPN 95,5%.

Notons que contrairement à la série de Saccardi et al (311). Où le passage d'un seuil de l'épaisseur de l'endomètre de 5 à 10 mm, ne fait perdre qu'un point à la VPN qui passe de 100% à 99%, ce qui a épargné à un plus grand nombre de patientes des examens inutiles, moyennant une perte de performance faible, mais acceptable , compte tenu de la nature bénignes des lésions endométriales. En revanche, dans notre série, la VPN passe de 99% à 95,9% ; ce qui est considérable, et constitue en soit, une perte de performance assez préjudiciable.

Chez la femme réglée :

Epaisseur de l'endomètre :

Chez la femme réglée, **dans notre série**, la courbe de la cinétique d'évolution de l'épaisseur de l'endomètre décroit de façon exponentielle, avec une propension à avoir un endomètre de plus en plus fin, accréditant la thèse de l'effet retardant du tamoxifène qui affecte l'épanouissement, la croissance et la maturation de la muqueuse endométriale.

Effet retardant du tamoxifène :

Les biopsies endométriales obtenues pendant la phase folliculaire du groupe contrôle et ceux des patientes sous tamoxifène n'a pas montré de différences alors que les biopsies recueillies pendant la phase progestative ont montré l'absence de changements attribués à l'action de la progestérone avec absence de progression des modification (évolution) histologiques au delà de ceux attendus au 7ème - 8ème jour de la phase lutéale.

Ces observations sont en rapport avec la maturation de follicules ovariens multiples, évoluant paradoxalement avec des taux normaux de gonadotrophines. Le retard de développement de l'endomètre, en présence de taux sériques supra-physiologiques de E2 et de progestérone est la traduction morphologique de l'effet anti-progestatif des anti-œstrogènes. L'absence de suppression des gonadotrophines, en présence de l'hyper œstrogénie suggère une action anti-œstrogènique majeure sur l'hypothalamus et la glande pituitaire (312).

Nos résultats ne sont pas totalement en accord avec ceux de Sherman, notamment pour l'analyse de la 1ère phase car dans bon nombre de cas de 1ère phase tardive, les résultats anapath objective un endomètre de 1ère phase précoce.

Néanmoins, la différence est plus évidente en ce qui concerne la 2ème phase car, toutes les 2èmes phases chronologiques s'avèrent être des 1ères phases tardives ou précoces, soit des

2èmes phases précoces. Nous n'avons observé aucun cas d'endomètre de 2ème tardive à l'anapath compatible avec son corolaire chronologique.

En effet, dans une étude visant à évaluer l'impact sur les taux des hormones ovariennes, hypophysaires, la réponse pituitaire à la LHRH, et les modifications sur l'endomètre de la prise de tamoxifène. B. Sherman et al. a effectué chez 5 femmes volontaires en bonne santé, toutes réglées, un cycle avant, et deux cycles après la prise de tamoxifène des dosages hormonaux et des biopsies de l'endomètre aux différentes phases du cycle.

Il note que les biopsies endométriales obtenues pendant la phase folliculaire du groupe contrôle et ceux des patientes sous tamoxifène n'a pas montré de différences ,alors que les biopsies recueillies pendant la phase progestative ont montré l'absence de changements physiologiques, attribués à l'action de la progestérone sur l'endomètre et qui s'est traduit par l'absence de progression des modifications histologiques habituelles au delà de ceux attendus au 7ème - 8ème jour de la phase lutéale (312).

Pour cet auteur, ce retard de développement de l'endomètre, en présence de taux sériques supra-physiologiques d'œstradiol (E2) et de progestérone serait la traduction morphologique de l'effet anti-progestatif du tamoxifène.

Si de façon générale, les 1ères phases chronologique et histologique sont concordantes (quand on assemble les 1ères phases précoce et tardive), comme l'a rapporté B. Sherman et al (312).

En revanche le taux de discordance, globalement, entre analyse histologique et phase chronologique du cycle dans la datation de l'endomètre en 2ème phase du cycle est de 21/29 (72,5%) ; c'est à dire dans 72,5% des cas d'endomètre à la 2ème phase (chronologique), l'étude histologique objective une croissance, et une maturation de l'endomètre correspondant à une 1ère phase de cycle.

Néanmoins, l'analyse détaillée des deux phases du cycle a montré, **dans notre étude**, les résultats suivants :

1ère phase :

1ère phase précoce :

Le taux de concordance entre analyse histologique et datation chronologique de l'endomètre à la 1ère phase tardive du cycle est de 14/16 (87,5%) ;

1ère phase tardive :

Le taux de discordance entre analyse histologique et datation chronologique de l'endomètre à la 1ère phase tardive du cycle est de 12/13 (92,3%) ; c'est à dire dans 92,3% des cas

d'endomètre à la 1ère phase tardive (chronologique), l'étude histologique objective une croissance, et une maturation correspondant à une 1ère phase précoce du cycle.

Ce résultat est très différent de celui de Sherman et al. (312) qui ne retrouve pas dans son étude de discordance entre les datations chronologiques et histologiques de l'endomètre, en 1ère phase du cycle. Pour notre part, on observe une accentuation de la discordance entre datation chronologique et histologique au fur et à mesure qu'on avance dans le cycle, ce qui traduit dans cette phase dite œstrogènique, probablement, une action œstrogènique insuffisante sur l'endomètre, et qui serait probablement due à l'action anti-œstrogènique du tamoxifène.

2ème phase :

2ème phase précoce :

Le taux de discordance entre analyse histologique et datation chronologique de l'endomètre à la 2ème phase précoce du cycle est de 4/5 (80%) ; c'est à dire dans 80% des cas d'endomètre à la 2ème phase précoce (chronologique), l'étude histologique objective une croissance, et une maturation correspondant à une 1ère phase du cycle ; une1ère phase tardive dans (1/5) 20% des cas , et une 1ère phase précoce dans (3/5) 60% des cas .

2ème phase tardive :

Dans le cas d'une 2ème phase tardive du cycle, cette discordance est de 24/24 (100%) ; c'est-à-dire, en cas d'endomètre à la 2ème phase tardive (chronologique), l'étude histologique objective une croissance, et une maturation correspondant à une 2ème phase précoce dans (7/247) 29%, et à une 1ère phase du cycle dans 17/24 (71%) des cas : (13/24) 54% en 1èrephase précoce , et (4/24) 17% en 1ère phase tardive.

Néanmoins, la différence est plus évidente en ce qui concerne la 2ème phase car, toutes les 2èmes phases chronologiques s'avèrent être des 1ères phases tardives ou précoces, soit des 2èmes phases précoces. Nous n'avons observé aucun cas d'endomètre de 2ème tardive à l'anapath compatible avec son corolaire chronologique.

Cet effet que nous qualifions de « retardant » serait la traduction de l'effet anti-œstrogènique du tamoxifène associé aussi, comme le souligne B.Sherman et al. à l'effet anti-progestérone du tamoxifène (312).

Au cours de la 2ème phase (oestro-progestative) du cycle, il est intéressant de noter que cet effet retardant, à la fois sur la croissance et la maturation de l'endomètre, traduit un déficit, à la fois, de l'action œstrogènique, mais surtout comme le rapporte Sherman et al. (312), de l'action de la progestérone sur l'endomètre, au cours de cette phase du cycle qui est, à prédominance progestéronique.

Cette observation plaide, à notre avis, en faveur d'une double action du tamoxifène, à la fois anti-œstrogènique et anti-progestéronique. D'autres études clinques et hormonologiques, incorporant un plus grand effectif, étayées par des études biomoléculaires seraient souhaitables afin de comprendre les mécanismes d'action à l'échelle cellulaire.

Quant à la traduction sur le plan clinique de cette hypothèse (observation), elle est fondamentale chez la femme réglée, sous tamoxifène, notamment sur les particularités qu'offrent les aspects de l'endomètre aux différents examens utilisés dans son exploration ; notamment l'échographie, l'HSG et l'HSC. Le dénominateur commun en est l'épaisseur de l'endomètre qui est plus fin que ne le voudrait la date chronologique du cycle, ce qui évoque une tendance à l'atrophie endométriale, et aussi le retard dans la maturation de cette muqueuse qui est souvent en décalage par rapport à la date chronologique du cycle.

D'ailleurs, cette hypothèse explique, en partie, dans notre série, les performances de l'échographie, en particulier, dans le diagnostic des lésions endométriales (polype) chez les femmes réglées , sous tamoxifène, qui se traduit par une faible sensibilité car il s'agit , **dans notre série**, de micropolypes (< 5mm) au sein d'un endomètre généralement ,anormalement fin, par rapport à ce qu'il devrait être , mais aussi l'effet délétère de l'examen semestriel de ces patientes qui traduit une situation de sur diagnostic de micropolypes dont l'évolution et la signification demeurent incertaines.

Performance de l'échographie chez les patientes réglées :

L'évaluation de la performance globale de l'échographie, chez les femmes réglées, en regroupant les deux phases du cycle, dans le diagnostic des anomalies endométriales a donné les indices de performances suivants :

Sensibilité : 33,3%, Spécificité : 96,60%, VPP : 60,0%, et VPN : 90,4%

On peut noter que la sensibilité est faible, tandis que la VPN reste acceptable.

En analyse qualitative du diagnostic des lésions endométriales en échographie :

Le taux de faux négatif à l'échographie est de 6/9 (66,6%), tandis que le taux de faux positif à l'échographie est de 2/5 (40,0%).

Il faut tout de même noter que les polypes qui ont été méconnus à l'échographie sont représentés, en majorité, par des micropolypes, pour les deux phases du cycle, au sein d'un endomètre fin dans les deux cas de figure (endomètre fins à la 1ère phase et à la 2ème phase).

Chez la femme non ménopausée, un grand vide bibliographique existe sur cette question, à ce jour. A notre connaissance, aucune étude n'a abordé avec la rigueur exigée l'apport et les limites de l'échographie vaginale chez cette catégorie de patientes. Le seul auteur à l'avoir esquissé, en proposant un algorithme décisionnel de surveillance échographique est A.-S. d'Arailh et coll. (236) qui a proposé « en pratique » selon son expression, un seuil de 10 mm en 1ère phase, sans vraiment y avoir apporté les éléments de justification, et sans avoir fait référence au cas des patientes en aménorrhée, alors qu'il s'agit de deux cas de figure complètement différents.

D'autre part, cet auteur avance un intervalle de normalité de l'épaisseur de l'endomètre en 1ère phase de 4 à 8 mm, et un autre de 2ème phase de 10 à 14 mm. A notre connaissance, il n'a été prouvé, dans aucune étude ces intervalles de normalité dans le contexte du tamoxifène, et il n'y a aucune courbe de référence qui corrèle une épaisseur de l'endomètre à une date chronologique du cycle. Cette courbe de référence, en dehors du contexte de tamoxifène, n'existe pas.

Il faut donc interpréter le seuil de l'épaisseur endométriale en fonction du statut non ménopausique d'une part, et de la période du cycle d'autre part.

Ce pourquoi, nous avons proposé de distinguer deux catégories de patientes non ménopausées ; celles qui sont en aménorrhée, et donc sensées être porteuses d'un endomètre à l'état de quiescence (à l'état atrophique) , rappelant à bien des égards celles des femmes ménopausées, et d'autre part les femmes réglées ou sensées l'être, bien que le cycle soit souvent perturbé avec des phases de spanioménorrhée alternant parfois, avec des phases d'aménorrhée et qui sont porteuses, quant à elles d'un endomètre cyclique (dont l'aspect varie en fonction des phases du cycle menstruel) ,sous l'effet des variations cycliques hormonales ; Impactant directement l'aspect échographique de l'endomètre .

Or la difficulté réside d'abord dans le fait que nous ne disposons pas de courbes de référence de l'épaisseur de l'endomètre en fonction des différentes phases du cycle, et en fonction de l'âge en population générale, et encore moins chez les patientes non ménopausées sous

tamoxifène.

A cet effet, il était plus judicieux de distinguer l'endomètre de première phase de celui de la deuxième phase, en calculant pour chacune une valeur seuil qui a été déterminée par le point d'inflexion de la courbe ROC, en l'occurrence 4,9 mm pour la 1ère phase, et de 10 mm pour la 2ème phase.

Performance diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre à la 1ère phase du cycle :

La valeur seuil de 4 mm, déterminée par la courbe ROC est associé aux indices de performance suivants : une sensibilité de 60%, une spécificité de 76,9 %, VPP de 33,3% et VPN 90,9% ; le coefficient de concordance Kappa est de 27,9%.

Performance diagnostique du paramètre épaisseur de l'endomètre à la 2ème phase du cycle :

Au seuil de 10 mm :

La valeur seuil de 10 mm, déterminée par la courbe ROC est associé aux indices de performance suivants : une sensibilité de 50%, une spécificité de 69,7 %, VPP de 16,7% et VPN 92,0% ; le coefficient de concordance Kappa est de 10,5%.

Au seuil de 6,9 mm :

La valeur seuil de 6,9 mm est associée aux indices de performance suivants : une sensibilité de 75%, une spécificité de 51,5 %, VPP de 15,8% et VPN 94,4% ; le coefficient de concordance Kappa est de 10,0%.

A la valeur seuil de 6,9 mm on note une amélioration des indices de performance suivants, par rapport à celle de 10 mm :
La sensibilité qui passe de 50% à 75%, donc qui a été augmenté de 50% par rapport à sa valeur initiale, Une VPN qui a légèrement augmentée avec un taux de 94,4% versus 92%, et une erreur prédictive négative qui s'est abaissée, dans les mêmes proportions, c'est-à-dire de 8% à 5,6%.

Cette valeur seuil a été dépassée par 19 patientes/37, soit 51,3% des patientes de ce sous groupe. En revanche, le seuil de 10 mm est la valeur seuil donnée par le point d'inflexion de la courbe ROC a été dépassé, par 12 patientes/37, soit 32,4%.des patientes de ce sous groupe. Logiquement, notre choix devrait se porter sur la valeur seuil de 6,9 mm, compte tenu de l'amélioration de sa VPP évaluée à 94,4% par rapport à celle da la valeur seuil de 10 mm qui lui est légèrement inférieure (92%).

Néanmoins, on va soumettre 19 patientes (51,3% de ce sous groupe) à d'autres examens, plus coûteux ou plus invasifs (HSG, HSC, prélèvement histologique), alors qu'en adoptant le seuil de 10 mm, on n'en soumettra que 12 patients (32,4%), en acceptant de concéder un faux négatif de plus par rapport au seuil de 6,8 mm ; soit un taux de faux négatif qui passe de 5,5% à 8%, mais en épargnant d'autres exploration inutiles à 19% environ de ces patientes de ce sous groupe, surtout qu'il s'agit de lésion bénigne (polype muqueux asymptomatique dans le cas **de notre série**), et qui sera diagnostiquée à l'occasion d'un autre contrôle gynécologique s'il continue à progresser en taille , ou s'il se manifeste par des hémorragies.
L'évaluation du coût/bénéfice entre ces deux seuils fait donc logiquement basculer le seuil en faveur de celui qui a été déterminé par la courbe ROC , c'est-à-dire 10 mm.

D'autre part, il est intéressant d'observer que l'effectif de la cohorte de patientes réglées est assez faible N=68, ce qui laisse penser que ces seuils peuvent connaître des modification au gré de l'augmentation de la taille de l'effectif d'étude et des évènements qui seraient diagnostiqués.
En revanche, chez les femmes en aménorrhée, la valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre a été estimée, avec un haut degré de signification, à 5 mm.

Faut – il encore continuer à mesurer l'endomètre dans le contexte de tamoxifène ?

Compte tenu des erreurs et des imprécisions dans la mesure de l'endomètre –tamoxifène et par conséquence de la grande variabilité intra-observateur et inter observateur d'une part, et la très mauvaise concordance de l'échographie avec les données histologiques, il nous a semblé légitime de poser la question de la viabilité et de l'opportunité de continuer à considérer la mesure de l'endomètre comme un critère de jugement dans l'évaluation de l'endomètre tamoxifène.
Dès lors que l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre n'est pas synonyme de lésion endométriale à type d'hypertrophie, polype, myome sous-muqueux ou cancer, mais le plus

souvent, et paradoxalement d'une atrophie glandulo-kystique ; et dans la mesure où l'échographie ne permet pas de distinguer un « vrai épaississement », d'un faux « épaississement », il apparaît clairement que cet outil déroute plus qu'il n'aide à établir le diagnostic de lésion endométriale.

Ceci a pour conséquence d'alourdir la prise en charge en soumettant les patientes, à d'autres examens plus invasifs, plus coûteux, sans omettre le préjudice psychologique chez des femmes échaudées par un premier cancer.

Une approche plus appropriée, plus concordante avec les données histologiques nous dicte donc d'enrayer, dans le cas de l'endomètre tamoxifène le paramètre épaisseur de l'endomètre comme critère d'analyse de l'endomètre tamoxifène, en tant que donnée quantitative, mais plutôt lui préférer une approche semi-quantitative, après avoir établi un seuil de partage entre endomètre fin, et endomètre « à priori épais ».

Cette donnée est rendu possible par le point d'inflexion de la courbe ROC qui donne une valeur seuil au dessous de laquelle, la probabilité de lésion endométriale est faible, et au dessus de laquelle, la probabilité de lésion endométriale est plus élevée.

L'HYSTEROSONOGRAPHIE :

Chez les femmes en aménorrhée :

La technique :

L'hystérosonographie est généralement bien tolérée par les patientes, simple dans sa réalisation, peu couteuse et rapide (10 à 15 minutes), et peu invasif, ne nécessitant aucune anesthésie (313), (314). Les échecs de cette technique sont peu fréquents de l'ordre de 1,8% (314) à 8% (315).

Dans notre série, nous n'avons rapporté aucun cas d'échec de la technique, à proprement dit, bien que modifiée. Néanmoins, le taux de sténose cervicale est évalué à 14,7% avec dans ce cas un taux de récidive, au cours des examens ultérieurs, évalué à 50% ; il s'agissait de synéchies lâches vélamenteuses dans la plupart des cas, assez facilement franchie avec le bout biseauté de l'optique. Dans un cas, et à deux reprises, nous avons été amenés à utiliser un hystéromètre afin de venir à bout d'une sténose cervicale, ce qui a occasionné un malaise vagale chez la malade ; ce qui n'a pas empêcher, toutefois, la réalisation de l'examen. Néanmoins, il faut signaler que la technique classique de réalisation de l'HSG a été modifiée

pour permettre la pratique de l'HSC au cours de la même séance, et pour éviter les lésions endométriales occasionnée par l'introduction, et la manipulation d'un cathéter endoutérin. Nous avons apporté une modification à la technique originale, en introduisant l'hystéroscopie au niveau de canal cervical, et en instillant du sérum à l'intérieur de la cavité utérine (sans occasionner de friction, ni de frottements avec la muqueuse endométriale, comme il est souvent le cas en cas d'HSG classique utilisant un cathéter endoutérin). L'avantage est de préserver l'intégrité de la muqueuses endométriale, et partant, une qualité d'image de l'endomètre optimale à l' hystéroscopie. De ca fait, il est difficile de comparer nos résultats à ceux de la littérature qui rapporte des taux d'échec, dans le contexte du tamoxifène chez des femmes ménopausées, de 10 à 37% (316), (317).

Ces échecs s'expliquent par le type de population étudiée, majoritairement des femmes ménopausées, ayant un utérus atrophique, une sténose cervicale ou isthmique rendant le cathétérisme impossible et un contexte particulier d'anxiété rendant parfois l'examen douloureux.

Dans d'autres études, ce taux varie de 1,8 à 8% (314), (315), mais le contexte était différent puisqu'il s'agissait de patientes qui présentaient des saignements péri-ménopausiques, en dehors de tout contexte de tamoxifène.

Dans une méta-analyse ayant inclus 2278 examens, dans le cadre de l'exploration des hémorragies utérines, la faisabilité de la procédure était significativement plus élevée chez les patientes prémenopausées (taux de succès de 95%) (95%CI 94 - 96%) par rapport aux patientes post-ménopausées (taux de succès de 86,5%) (95%CI 83,2 - 89,8%) (318).
Les complications infectieuses sont rares (2,4 % maximum), et décrites dans les études à type d'endométrite (315), les facteurs favorisants pouvant être une biopsie d'endomètre récente et les antécédents d'infection pelvienne (315).

Dans notre série, nous ne déplorons aucune complication d'ordre infectieux, et dans aucun cas, nous avons eu besoin d'analgésie ou d'une quelconque anesthésie.
Pour certains auteurs, elle augmente la spécificité de l'échographie endovaginale, en particulier chez les patientes ménopausées sous tamoxifène qui présentent un endomètre épaissi (185), (302) en précisant le type et la localisation exacte des anomalies visualisées. En d'autres termes, cette technique permettrait de différencier un polype ou toute autre processus occupant de la cavité utérine d'une atrophie glandulo-kystique, et améliorerait donc la

sensibilité des hypertrophies endométriales mises en évidence à l'échographie endovaginale (185), (297).

Dans notre étude, on retient que l'échographie endovaginale n'est pas un bon examen de dépistage des anomalies de l'endomètre du fait d'une incidence élevée d'endomètres épais chez ces patientes traitées par tamoxifène qui représentent (22,4%) des cas.

L'injection de sérum physiologique dans la cavité utérine, sous contrôle échographique, déplisse les deux feuillets de l'endomètre, permettant la découverte de zones d'épaississements localisés, et de lésions intra-cavitaires, et donc permet de différencier les anomalies focales (polypes, hypertrophies localisées, cancer) des anomalies diffuses (atrophie glandulo-kystique, hyperplasie) situées au niveau de l'endomètre.

Dans notre série, l'HSG a permis de détecter 31/32 (96,8) de lésions focales parmi les endomètres épais à l'échographie. Ainsi, elle a orienté de façon pertinente vers la résection hystéroscopique (31/119 (26%), des cas d'endomètres épais de notre série. Cependant, elle n'a pas pu trancher sur la normalité des autres cas d'endomètres épais, en dehors des lésions focales, soit dans 88/119 (74%) des cas.

Cela a conduit à faire appel à d'autres examens, en l'occurrence l'HSC dans notre cas, mais qui aurait pu être un examen plus invasif, type curetage biopsique de l'endomètre sous anesthésie générale, au motif d'un épaississement anormal de l'endomètre, qui s'est avéré être, au final, une atrophie glandulo-kystique à l'anapath.

Ce point de détail constitue pour nous un point de discorde avec les résultats des auteurs cités plus haut (185), (297), qui déclarent que l'instillation de sérum dans la cavité utérine permet de différencier les endomètres d'apparence épaissie à l'échographie standard des atrophies glandulo-kystiques visibles en hystérosonographie, représentées par un endomètre fin soulevé par de nombreuses petites formations d'allure kystique anéchogènes siégeant à la jonction endomètre-myomètre (AGK).

En effet, on peut observer que l'HSG est très utile pour préciser le diagnostic d'épaississement de l'endomètre à l'échographie endovaginale, quand celui-ci est attribué à une lésion focale. En cas d'épaississement de l'endomètre diffus, l'HSG n'est pas d'un grand apport pour différencier une hypertrophie endométriale à proprement dit, d'une atrophie glandulo-kystique ; en d'autre termes, en dehors des lésions focales (polype, hyperplasie

localisée, cancer) qui se manifeste par des épaississements de l'endomètre à l'échographie, l'HSG n'est pas en mesure de faire la distinction entre un vrai épaississement (hyperplasie, cancer) du à de vraies lésions endométriales d'un faux épaississement (atrophie glandulo-kystique) qui est du à des remaniements et des modifications sous-épithéliales, concomitamment à une vraie atrophie endométriale.
Cela est dû au fait que, sous l'action du tamoxifène, la limite entre endomètre et myomètre n'est plus aussi nette, qu'en dehors du contexte tamoxifène. En conséquence, il est plus difficile de faire la part des choses dans les épaississements de l'endomètre à l'HSG, comme à l'échographie endovaginale ; entre les hypertrophies vraies de l'endomètre, et celles dues aux modifications sous-épithéliales (chorion).

Ainsi, globalement, chez les femmes en aménorrhée, si l'HSG a permis de détecter les lésions focales, de façon très performante , dans près d'un tiers des cas, démontre bien que la sensibilité de l'échographie a été considérablement améliorée de 84,4 points, en d'autres termes la sensibilité est passée de 12,9% à l'échographie à 97,9% à l'HSG, et la VPN de 5 points, c'est-à-dire elle est passée de 94,8% à l'échographie à 99,8% à l'HSG. Néanmoins, le taux élevé persistant de faux positifs (73% des endomètres épais), après HSG, reflète l'incapacité de cet examen à distinguer les faux épaississements tamoxifène-induit, des vrais épaississements en dehors de ceux causés par des lésions focales. Au total, dans notre série, l'HSG n'a pas été en mesure, à elle seule, d'éviter des examens plus coûteux, ou plus invasifs à 2/3 des patientes porteuses d'un endomètre épais.

Valeur de l'HSG dans le dépistage des lésions endométriales chez les patientes asymptomatiques sous tamoxifène (patientes ménopausées) :

Dans cet ordre d'idées, Nos résultats concordent particulièrement avec ceux de Bertelli et al (319) qui a choisi de porter le seuil de l'épaisseur de l'endomètre à 8 mm au lieu de 5 mm afin de limiter le nombre de biopsies endométriales inutiles, chez des patientes post-ménopausées sous tamoxifène et asymptomatiques.
L'auteur observe qu'en dépit de cela, seules 21,9% des patientes porteuses d'un endomètre≥8mm avaient un endomètre normal à l'HSG et se sont vues épargnées une biopsie inutile (319).

Ces résultats sont aussi concordants avec ceux de Schwartz et al. (231) qui avait trié ses patientes sur la base de la séquence échographie endovaginale et HSC afin de les faire

soumettre ou non à d'autres examens telles que l'HSC, dilatation/curetage biopsique de l'endomètre, ou de la biopsie de l'endomètre à l'aveugle : seules 9/30 (30%) de ces patientes qui avaient bénéficié de l'HSG après échographie anormale (résultats anormaux), ou non concluante ont évité des examens plus invasifs (231).

Au final, ces auteurs s'accordent à conclure que les patientes asymptomatiques sous tamoxifène pour cancer du sein tirent un bénéfice limité de l'HSG après EEV anormale ou non concluante. Comme dans notre série, plus des 2/3 demeurent candidates à des examens invasifs, qui habituellement retrouvent soit une lésion bénigne, soit un prélèvement non significatif (en d'autres termes une atrophie endométriale).

Performance de l'HSG en dehors du contexte Tamoxifène :

Quand elle est comparée à l'HSC couplée à des biopsies guidées pour l'identification des différentes lésions endométriales, l'HSG avait une sensibilité de 58% à 100%, une spécificité de 83% à 100%, VPP de 70 à 100%, et une VPN de 83% à 100% (314), (317), (231).

Performance de l'HSG dans le contexte du tamoxifène :

Selon les auteurs, l'HSG comparée à l'HSC diagnostique a une sensibilité de 85 à 100% (296), (297), une spécificité de 88 à 100% (296), (297) et une valeur prédictive positive de 95,5 à 100% (296), (297).

Dans notre série, chez les femmes en aménorrhée, la performance de l'HSG à détecter les lésions endométriales (dans notre cas, des lésions focales) est la suivante : Sensibilité 97,5%, Spécificité 99,8%, VPP 97,5%, VPN 99,8%. Nos résultats se rapprochent de ceux de Garuti et al. (276) qui compare, comme nous, les résultats de l'HSG à ceux de l'HSC associée aux prélèvements histologiques.

Dans l'étude de Garuti et al.,l'évaluation de la performance de l'HSG à distinguer un endomètre normal d'un endomètre pathologique, chez des patientes post-ménopausées asymptomatiques sous tamoxifène (66 patientes), porteuse d'un endomètre ≥ 4 mm, mesuré à l'EEV, puis soumise à l'HSG, l'HSC et à un prélèvement histologique a donné les résultats suivants pour l'HSG : Sensibilité : 85,7%, Spécificité : 83,3%, VPP : 66% et VPN :93,7% (276).

En fait, on pourrait attribuer la différence dans les indices de performance entre nos deux séries, à la nature des lésions endométriales dans ces deux études, et à leur mode d'expression échographique et hydrosonographique. En effet, notre série n'a comporté que des lésions bénignes qui se sont traduites par des lésions focales, notamment dans la majorité des cas de polypes, donc de détection plus aisée à l'HSG, contrairement à l'étude de Garuti et al (276). Qui a comporté des lésions endométriales type d'hyperplasies endométriales et de carcinome endométrial.

D'autre part, s'agissant de la performance de l'HSG dans le diagnostic de polype de l'endomètre, qui représente, dans notre série, la lésion endométriale la plus fréquente (37/40) 92,5% des cas, de nombreuses études comparatives prospectives n'ont retrouvé aucune différence significative entre HSG et HSC diagnostique dans le diagnostic de polype de l'endomètre (231), (320).

Ces résultats sont concordants avec ceux de notre série. En effet l'HSG, et l'HSC sont quasiment aussi efficaces l'une que l'autre dans le diagnostic de polype de l'endomètre ; leur performance respectives se présentent comme suit :

Sensibilité : 97,87%, spécificité : 100%, VPP : 100%, VPN : 99,82% pour l'HSG tandis que pour l'HSC elle se décline par les indices suivants : Sensibilité : 100%, spécificité : 100%, VPP : 100%, VPN : 100%.

Quand elle est comparée à l'HSC, l'HSG présente l'avantage d'évaluer à la fois la cavité utérine et les autres structures utérines et pelviennes et visualiser de potentielles anomalies myométriales et annexielles (320).

Les inconvénients de l'HSG sont représentés par son incapacité d'établir un diagnostic définitif de la pathologie endométrial, et sa plus longue courbe d'apprentissage par rapport à l'échographie endovaginale standard, et l'inconfort occasionné aux patientes par la fuite de liquide ou la douleur causée par l'utilisation du cathéter à ballonnet (314).

Epaisseur de l'endomètre :

Faut-il mesurer l'épaisseur de l'endomètre à l'HSG après l'échographie ?

Dans notre étude, nous avons , moyennant les courbes de régression linéaire prouver qu'il y avait une corrélation étroite entre épaisseur de l'endomètre à l'HSG et à l'échographie, avec en prime, une différence non significative de la moyenne de distribution de l'épaisseur de

l'endomètre aux deux examens au test de Fischer, ce qui rend inutile la mesure de l' épaisseur de l'endomètre à l'HSG , après l'avoir effectué à l'échographie endovaginale, d'une part, et d'autre part, à poursuivre la même stratification endomètre fin / endomètre épais sur la base du même seuil mesuré à l'échographie de 5 mm chez la femmes en aménorrhée.
De la même façon, nous sommes parvenus aux mêmes conclusions chez les femmes réglées, en adoptant la même mesure à l'échographie, d'une part, et en poursuivant la même stratification en fonction des deux phases du cycle, autrement dit, 4,9 mm à la 1ère phase, et 10 mm à la 2ème phase.

Le cas des femmes réglées :

Dans notre série, chez les femmes réglées, le principal facteur de confusion qui est le faux épaississement de l'endomètre, dû aux modifications sous épithéliales, comme nous l'avons décrit, chez les patientes en aménorrhée post-chimiothérapie, est rare ; de l'ordre de 3%. D'autre part, les lésions endométriales bénignes diagnostiquées ont consisté en des lésions focales, à type de polype, dans 100% des cas. Ainsi, nous avons rapporté une sensibilité, spécificité, VPP, et une VPN de 100% pour chaque indice de performance de l'HSG dans la détection des lésions focales (polype).

En revanche, la performance de l'HSG dans la détection des anomalies endométriales a été grevée par les 2 faux positifs (3%), dus au faux épaississement endométrial. L'évaluation de la performance de l'HSG dans la détection des anomalies endométriales a donné les résultats suivants : une sensibilité à 100%, spécificité à 96,6%, VPP à 88,2%, et une VPN à 100%.
Ceci a amélioré la performance de l'échographie, notamment, la sensibilité qui est passée de 33,3% à 100%, la VPP passée de 60% à 88,2%, et la VPN qui est passée de 90,4% à 100% ; ce qui laisse penser que l'HSG peut donc permettre d'orienter, à bon escient, les patientes vers l'hystéroscopie opératoire. Dans notre cas, 100% de lésions focales ont été détectées, hormis 2 cas (3%) d'épaississement anormal à l'échographie ou plutôt de faux épaississement de l'endomètre, et dont le diagnostic a été rectifié par l'HSC, puis confirmé par l'histologie comme étant un endomètre normal, et dont l'aspect faussement épais est attribué aux modifications sous-épithéliales.
Le taux de faux positif, à l'HSG, chez les femmes réglées est donc de 3% dans **notre série.**
Ainsi, nous pouvons conclure, que chez les femmes réglées sous tamoxifène, dans les limites de notre étude, que l'HSG est un très bon moyen diagnostique des lésions endométriales, et

notamment des lésions focales (polypes), plus que dans le cas des femmes en aménorrhée, en raison de la rareté des faux épaississements de l'endomètre.

L'HSC diagnostique :

La technique :

Dans notre étude, toutes les examens hystéroscopiques ont été pratiqués en externe, dans une salle opératoire dédiée à la chirurgie ambulatoire, sans aucune anesthésie, et selon le mode vaginoscopique dans 100% des cas, c'est-à-dire sans utilisation de speculum, ni de pince tire col.

Toutefois, nous avons rapporté un taux de sténose cervicale évalué à 14,7% avec dans ce cas un taux de récidive , au cours des examens ultérieurs, évalué à 50% ; il s'est agit de synéchies lâches vélamenteuses dans la plupart des cas assez facilement franchies, sous contrôle de la vue, avec le bout biseauté de l'optique.

Nous n'avons décrit aucun cas d'infection génitale, au décours de l'examen, ni de douleurs ayant entrainé l'arrêt de la procédure.

Bien que n'ayant pas effectué une étude comparative entre les techniques vaginoscopique et classique, notre approche est confortée par les données de la littérature médicale qui a établi que la vaginoscopie permet principalement d'éviter la pose d'un spéculum pouvant être anxiogène ou douloureux chez certaines patientes.

Il existe quatre études randomisées qui ont comparé la vaginoscopie à l'approche traditionnelle. Trois études retrouvent un bénéfice sur la douleur.

La vaginoscopie pourrait théoriquement présenter un risque infectieux mais ceci n'est pas démontré.

Selon un panel d'expert, La vaginoscopie est une technique permettant de diminuer la douleur pendant l'hystéroscopie et doit être privilégiée (grade A) (321).

Actuellement, il y a une littérature abondante avec suffisamment de preuves scientifiques que l'hystéroscopie constitue le gold standard pour la prise en charge des hémorragies utérines. Le curetage de la cavité utérine n'étant requis que dans le cadre de l'urgence, à visée hémostatique, et en présence d'un saignement actif et abondant (311).

Analyse de la performance de l'HSC dans le diagnostic des lésions endométriales en dehors du contexte du tamoxifène :

L'analyse des indices de performance de l'hystéroscopie dans le diagnostic des différentes lésions, telle que rapportée dans la littérature, se traduit dans le diagnostic des polypes de l'endomètre, par une sensibilité de 58% à 99%, une spécificité de 87% à 100%, une VPP de 21% à 100%, et une VPV de 66% à 99%.

Pour le diagnostic de l'hyperplasie de l'endomètre, la sensibilité varie de 52,2% à 60,2%, la spécificité de 88,0% à 90,1%, la VPP de 44,3% à 51,7%, et la VPN de 90,1% à 92,9%. Dans le cancer de l'endomètre, la littérature médicale avance une sensibilité de 71,1% à 87,2%, une spécificité de 99,2% à 99,7%, une VPP de 72,7% à 88,5%, et une VPN de 99,2% à 99,7% (322).

Analyse de la performance de l'HSC dans le diagnostic des lésions endométriales dans le contexte du tamoxifène :

Dans notre étude, la performance de l'HSC dans la détection des lésions endométriales (chez les femmes, à la fois réglées et en aménorrhée) est comme suit : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) : Kappa de 100% qualifié d'excellent.

En revanche, la performance de l'HSC diagnostique seule, non associée à l'histologie, dans le diagnostic des lésions endométriales se présente comme suit Sensibilité (92,5%), spécificité (99,82%), VPP (97,36%), et une VPN (99,46%).

IL est utile de noter que dans notre série, nous n'avons pas observé de lésions d'hyperplasie atypique ou de cancer de l'endomètre.

Notre étude se rapproche de l'étude de Saccardi et al (311), dont le protocole d'étude, l'effectif, et le bilan lésionnel sont similaire aux nôtres bien que les femmes non ménopausées ne représentent, dans cette série, que 30/151 patientes, soit 20% de la population d'étude (311).

Dans l'étude de Saccardi et al (311), la comparaison des résultats de l'hystéroscopie au diagnostic histologique a montré que l'hystéroscopie était accréditée d'une sensibilité de 83,3%, une spécificité de 99%, une VPP de 83,3% et une VPN de 99% dans la détection des lésions de l'endomètre (311).

Dans une première étude qui a intéressé 88 patientes post-ménopausées sous tamoxifène, ayant présenté une épaisseur endométriale à l'échographie endovaginale, ou des métrorragies post-ménopausiques, soumises à une HSC associée à des biopsies de l'endomètre sous contrôle de la vue, Ceci et al. (2000) a rapporté les indices de performance de l'HSC suivants, pour le diagnostic des lésions endométriales : une sensibilité de 97%, une spécificité de 91%, une VPP de 95%, et une VPN de 95% (222).

Dans une étude ayant porté sur 310 patientes post-ménopausées sous tamoxifène, Giorda et al (323). a évalué la performance de l'HSC dans le diagnostic des lésions endométriales qui a retrouvé une sensibilité de 98%, une spécificité de 50%, une VPP de 65%, et une VPN de 96% (323).

Dans une seconde étude, Ceci et al. (323) (2003) a rapporté une sensibilité de 97%, une spécificité de 100%, une VPP de 100% et une VPN de 96% de l'hystéroscopie par rapport au diagnostic histologique (323).

Dans l'étude de Garuti et al. (323), l'évaluation de la performance de l'HSC à distinguer un endomètre normal d'un endomètre pathologique, chez des patientes post-ménopausées asymptomatiques sous tamoxifène (66 patientes), porteuse d'un endomètre ≥ 4 mm, mesuré à l'EEV, puis soumise à l'HSC associé à un prélèvement histologique a donné les résultats suivants pour l'HSC : Sensibilité :100%, Spécificité : 94,1%, VPP : 100% et VPN :97,8% (323).

A partir de là, l'hystéroscopie en consultation pourrait être considérée comme un test diagnostique sûr, bien toléré qui permet d'effectuer des biopsies endométriales dirigées car elle distingue avec précision un endomètre normal d'un endomètre pathologique et possède une meilleure sensibilité, spécificité, VPP et VPN que l'échographie (323).

En dehors du contexte tamoxifène :

S'agissant du diagnostic et de la prise en charge du polype de l'endomètre, en dehors du contexte tamoxifène. L'HSC avec biopsies dirigées est considérée comme le « gold standard » pour le diagnostic des polypes de l'endomètre. Le principal avantage de l'hystéroscopie est sa capacité de visualiser et pratiquer dans le même temps l'ablation du polype. L'HSC diagnostique seule permet uniquement une évaluation subjective de la taille, la localisation, et les propriétés physiques de la lésion, avec une sensitivité rapportée de 58% à

99%, une spécificité de 87% à 100%, une VPP de 21 à 100%, et une VPN de 66% à 99% quand elle est comparée à l'hystéroscopie associée aux biopsies dirigées (231).

Dans notre étude, la performance de l'HSC dans la détection des polypes de l'endomètre (chez les femmes, à la fois réglées et en aménorrhée) est comme suit : sensibilité (100%), Spécificité (100%), VPP (100%), VPN (100%) En d'autres termes, l'HSC est un excellent examen pour la détection des polypes de l'endomètre, et dans ce registre, nos résultats cadrent bien avec les données de la littérature médicale.
De plus la polypectomie hystéroscopique est sans risque et efficace, avec un rétablissement rapide, et permet un prélèvement de matériel endométrial pour analyse histologique ; cependant, il est limité à des centres spécialisés dans le traitement endoscopique (324).

Dans l'étude de W.Gao et al (325), 76 patientes post-ménopausées sous tamoxifène pour cancer du sein, et qui ont subi une polypectomie associée à une endométrectomie ont été réévaluées plus de 3 ans après la première intervention pour évaluer la récidive du polype de l'endomètre, de l'hémorragie utérine et la réintervention chirurgicale (325).
L'auteur a conclu que chez les patientes post-ménopausées, sous tamoxifène, présentant des polypes de l'endomètre, la polypectomie hystéroscopique associée à une endométrectomie est une méthode thérapeutique mini-invasive qui demeure une intervention efficace, et sûre. Le taux élevé d'économie de chirurgie itérative, le taux élevé d'amendement de la symptomatologie, et le faible taux de récidive sont très encourageant pour l'adoption et la généralisation de cette méthode thérapeutique (325).
Par ailleurs, malgré la popularité croissante de l'HSC ambulatoire, la majorité des HSC diagnostiques en routine continuent à être pratiquées en salle opératoire et sous anesthésie, en mode d'hospitalisation (314).

Ceci peut être expliqué par la nécessité d'un haut niveau d'expertise pour la pratique de l'HSC en mode ambulatoire, en consultation, surtout si une HSC opératoire est requise dans le même temps opératoire. Les preuves sont en faveur de l'HSC diagnostique en ambulatoire, à travers deux études à grande échelle qui ont rapporté un taux de succès de 92% à 96% dans cette configuration , sans différence entre les femmes prémenopausées et les femmes post-ménopausées (326), et une étude de niveau de preuve de classe I qui a rapporté un moindre coût et un plus grand engouement des patientes pour la procédure en mode ambulatoire (327). L'association d'une polypectomie pour les petits polypes est possible, et l'essor

technologique ainsi qu'une plus grande aptitude des chirurgiens devrait faire admettre des pratiques ambulatoires dans le futur.

Ceci est en parfaite concordance avec notre étude. En effet, en dépit du fait que notre service ne dispose pas de locaux spécialement dédiés à l'exercice de l'HSC en consultation, tel qu'il est d'usage dans certains pays nantis, l'alternative de pratiquer à la fois l'HSC diagnostique et opératoire au sein d'une salle de chirurgie ambulatoire s'est présentée à nous comme alternative intéressante afin de préserver un certain niveau d'asepsie et de commodités (proximité des locaux de nettoyage et de stérilisation du matériel endoscopique) afin de mener à bien la pratique de la chirurgie hystéroscopique en mode ambulatoire.

Type d'anesthésie :

Dans notre série, 44 résections hystéroscopiques de lésions endométriales ont été effectuées, chez des patientes en cours de traitement par tamoxifène.

Dans 33 cas (75%) des cas, celle-ci a été effectuée sous rachianalgésie, en mode ambulatoire, la patientes est habituellement portée sortante 3 à 4 heure après chirurgie.

Dans un cas (2,3%), la résection a été pratiquée sous anesthésie générale, chez une patiente épileptique mal équilibrée sous triple thérapie. Il est intéressant de noter que dans 10 cas (22,7%), la procédure a été menée à bien sans aucune analgésie ni anesthésie ; bien sûr sans dilatation du col utérin.

Technique de résection :

Dans notre série, l'ablation des différentes lésions endométriales a été pratiquée, sous contrôle hystéroscopique, en utilisant soit la résection à l'anse, après dilatation du col utérin aux bougies de Heggar jusqu'à la bougie N°10 pour permettre l'introduction aisée du résecteur monopolaire dans 16 cas (36,4%), volontiers en cas de lésion de grand diamètre, ou de lésions multiples, ou aux ciseaux froids, en mode vaginoscopique, dans 28 cas (63,6%).

Dans ce dernier cas, il s'est agit dans la plupart du temps de lésion unique, de petit volume, et logiquement faisable sans anesthésie, n'eut été les appréhensions, voire la crainte parfois excessive des patientes.

Nous n'avons pas observé d'accidents ni de complications majeurs au cours de ces procédures, probablement, en raison de la nature des lésions (polypes, formations polypoïdes), contrairement aux données de la littérature, en dehors du contexte tamoxifène, quand il s'agit de myomectomie, de métroplastie, ou de cure de synéchie utérine (328).

Par ailleurs, les patientes étaient non ménopausées, avec des organes trophiques, ce qui les expose, dans le contexte tamoxifène à moins de complication que les femmes post-ménopausées, plus sujettes aux complications, type perforation, ou lacération du col utérin.

La biopsie de l'endomètre :

La biopsie de l'endomètre comme examen de référence :

Compte tenu du caractère de notre étude qui s'inscrit dans un travail de recherche, visant à évaluer la performance des différents outils utilisés dans la surveillance de l'endomètre tamoxifène, et de l'absolue nécessité d'avoir un résultat histologique , qui fait office d'examen de référence, l'utilisation systématique de l'HSC préalablement au prélèvement histologique, a orienté judicieusement la technique de prélèvement , soit sous guidage hystéroscopique , en cas de lésions focales, ou suspectes, ou vers une biopsie à la curette de Novack, donc à l'aveugle , en cas d'endomètre homogène, régulier , et à priori normal. Ceci nous a permis d'évaluer assez précisément les performances de la biopsie de l'endomètre à l'aveugle, et nos résultats convergent largement avec ceux de deux études ayant suivi le même protocole, bien qu'elles aient concerné des femmes ménopausées (323).

Cette évaluation de la biopsie de l'endomètre à l'aveugle, nous a permis, par la suite de l'intégrer comme outil diagnostique, à part entière, dans le protocole de surveillance de l'endomètre tamoxifène.

La biopsie de l'endomètre comme outil diagnostique:

Employée seule, comme outil diagnostique, elle s'avère, selon de nombreux auteurs d'un intérêt limité pour le dépistage du cancer de l'endomètre (303) et des lésions endométriales tamoxifène-induites. Son taux de faux négatifs est particulièrement élevé chez les patientes traitées par tamoxifène, en raison d'une répartition hétérogène et focale des anomalies endométriales rencontrées (305).

En effet, Les lésions endo-utérines observées sous tamoxifène sont très hétérogènes avec coexistence de lésions carcinomateuses, de lésions hyperplasiques focales et d'atrophie. Le nombre de faux-négatifs des prélèvements faits à l'aveugle peut donc être élevé chez ces patientes et seul un résultat positif de cancer ou d'hyperplasie atypique doit être pris en compte (282). Cette observation est en accord avec notre étude. Dans notre série, 100% des lésions endométriales étaient de type focal (37 polypes et 3 hyperplasies endométriales simples sans atypies).

Les résultats de la biopsie à la curette de Novack sont revenus en faveur d'une atrophie de l'endomètre ou atrophie glandulo-kystique (AGK), (ou d'un endomètre fonctionnel normal, chez les patientes réglées) ; ce qui est tout à fait discordant par rapport au diagnostic retenu au référentiel, laissant penser que le prélèvement à la curette a intéressé le tissu endométrial entourant les lésions focales et non pas ces dernières. Ce qui élève le taux de faux négatifs à 100% ; ce taux est particulièrement élevé par rapport aux données de la littérature où on a surtout eu recours soit à des curetages biopsiques à l'aveugle sous anesthésie générale, ce qui permet de prélever de l'endomètre au niveau des différentes faces de la cavité utérine systématiquement, et sans occasionner de douleurs, multipliant la probabilité de prélever, quoique inconstamment, des lésions focales, ou dans le cas de prélèvement à l'aveugle, en ambulatoire, de dispositifs associant la succion tels que la curette de Vabres, ou la pipelle de Cornier, et qui serait un peu plus efficace que la curette de Novack. Dans notre cas, on a utilisé cette dernière car il s'agit d'un matériel réutilisable d'un coût modique, et disponible en consultation.

D'autre part, en dépit du grand nombre d'images suggérant des lésions de l'endomètre, à l'échographie, il en est autrement de l'obtention de tissu endométrial pour l'analyse histologique qui demeure difficile (229), (293), (298).

Si habituellement il n'y a pas du tout de tissu endométrial, quand un fragment tissulaire est obtenu, il est souvent peu abondant et contient uniquement des glandes endométriales kystiques dilatées (293). La discordance est en partie expliquée par les images hystéroscopiques, qui montrent généralement seulement une atrophie de l'endomètre (300).

En effet ces résultats sont en concordance avec ceux de notre série, où l'on note, en dehors des lésions focales chez les patientes en aménorrhée, c'est-à-dire sur 600 biopsies de l'endomètre, 150/600 (30%) d'absence de matériel endométrial constaté par l'opérateur, et 201/500 (40,2%) de biopsie non concluante à l'étude histologique, soit un total de 70,2% de matériel endométrial non exploitable pour l'étude histologique ; Par ailleurs, en cas d'AGK, le diagnostic anatomo-pathologique n'a pas été confirmé dans (342/532) 64,3% des cas. ce pourquoi à défaut d'ériger l'étude histologique sur prélèvement à partir de pièce d'hystérectomie, comme cela a été, idéalement, fait dans des études antérieures ayant , bien entendu, intéressées des femmes ménopausées (229), nous nous sommes employé à récolter systématiquement des biopsies de l'endomètre avec une curette de Novack , et l'associer à un

gold standard de l'exploration de la cavité utérine qui est l'HSC, et notamment dans la détection des lésions focales , voire des lésions atypiques de l'endomètre.
Par ailleurs, l'HSC facilite, en guidant sous contrôle de la vue, le prélèvement de ces lésions, compte tenu des insuffisances des techniques de prélèvement à l'aveugle, pour en constituer, à elles seules, l'examen de référence.

Une explication serait peut être la répétition semestrielle de biopsies de l'endomètre, et la crainte d'occasionner des douleurs à la patiente, ce qui nous à amener à pratiquer des biopsies moins appuyées que d'habitude, d'autant plus que le diagnostic hystéroscopique laisse peu de doute quant au diagnostic d'atrophie glandulo-kystique. L'obtention d'une étiquette histologique était fondamentale, dans notre étude, afin d'évaluer la performance des différents outils diagnostiques impliqués dans cette surveillance.
A l'inverse, dans tous les cas de prélèvements sous hystéroscopie, soit 100% des lésions focales, les prélèvements étaient de bonne qualité, et ont permis une lecture histologique optimale.
D'ailleurs, nos résultats sont particulièrement concordants avec ceux de Garuti et al. (323).
Dans son étude, ce dernier, observe que la biopsie de l'endomètre à l'aveugle chez des patientes ménopausées sous tamoxifène, après examen hystéroscopique associé à divers type de prélèvements histologiques, que la biopsie de l'endomètre , en mode ambulatoire, était très peu abondant pour faire l'objet d'une étude histologique dans 29,1% des cas, et chez 80,5% de patientes, chez lesquelles une HSC préalable avait montré une atrophie glandulo-kystique, le pathologiste n'était pas en mesure de confirmer ce diagnostique , en raison de la quantité et de la qualité du matériel endométrial. De plus, 36% des polypes endométriaux objectivés à l'HSC y ont été ignorés. A l'inverse, dans le cas de recueil de tissu endométrial sous contrôle de la vue, aucun cas de prélèvement inadéquat n'a été adressé au pathologiste, et dans tous les cas où à l'HSC a soulevé le diagnostic d'atrophie glandulo-kystique ou un polype, ce dernier a été confirmé à l'étude histologique (323).

Dans une seconde étude ayant pour but de comparer la qualité du prélèvement endométrial pratiqué à l'aveugle par rapport à celui effectué sous guidage hystéroscopique, dans l'évaluation de la pathologie endométriale associée au tamoxifène, Garuti et al (329) observe que la biopsie à l'aveugle a occulté 5 parmi les 5 polypes et 33 parmi 37 atrophie glandulo-kystique (89,1%), et dans 34,1% des cas le prélèvement endométrial était impropre à l'analyse histologique (non concluant à l'analyse histologique) ; cependant aucun cas d'hyperplasie ou

de carcinome de l'endomètre n'ont été ignorés.

En revanche, tous les prélèvements recueillis sous contrôle hystéroscopique étaient de bonne qualité et analysables en microscopie (histopathologie). 34 des 38 atrophie glandulo-kystique ont été confirmé à l'histologie, et tous les cas de polypes, d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre ont été intéressés par le prélèvement.

Par ailleurs, l'auteur rapporte, dans la distinction entre un endomètre normal et pathologique, pour l'HSC, une sensibilité et une VPN de 100%, Il observe une meilleure spécificité (80,0% vs 68,9%) et une meilleure VPP (68,9% vs 43,7%) pour le diagnostic hystéroscopique quand le prélèvement est effectué sous contrôle de la vue plutôt qu'à l'aveugle (329).

C'est pour cela que, **dans notre série**, chez les patientes qui ont présenté des lésions focales, (hyperplasies polypoïdes, glandulo-kystique et polypes glandulo-kystiques), nous n'avons pas pratiqué de biopsie à la curette mais, plutôt une biopsie sous guidage hystéroscopique afin de préserver une bonne qualité du spécimen pour l'analyse histopathologique, et d'être sûr que le prélèvement a bien intéressé la lésion dans son intégralité.

En dehors des lésions focales, le prélèvement endométriale, quand l'endomètre est régulier, homogène, qu'il soit fin ou épais, le prélèvement s'est fait par la curette de Novack , dans le but de préserver, au maximum, le caractère ambulatoire de la consultation, et de ne pas effectuer systématiquement de prélèvement sous contrôle hystéroscopique afin de ne pas alourdir le protocole inutilement, et user un matériel fragile (chemise opératoire, ciseaux froids), pour recueillir , au final, un endomètre, très souvent atrophique ; l'atrophie glandulo-kystique représente 77,3% des aspects histologiques de l'endomètre, dans le bilan lésionnel **de notre série**, en cas d'endomètre épais, chez la femme en aménorrhée.

Dilatation/curetage à l'aveugle :

Dan notre série, nous n'avons pas eu recours à cette méthode de prélèvement à l'aveugle. Néanmoins, elle reste une méthode, encore largement utilisée, dans les services de gynécologie-obstétrique dans notre pays.

Dans le cas particulier de notre étude, compte tenu du caractère focal des lésions endométriales (en majorité des polypes), la sensibilité du test à la curette de Novack a été évaluée 0%.

En effet, la dilatation/curetage à l'aveugle est une méthode inappropriée dans le diagnostic du polype de l'endomètre et ne devrait plus être utilisée comme méthode diagnostique. En dépit d'une spécificité et une VPP de 100%, son utilité est limitée par sa faible sensitivité de 8% à 46% et une VPN de 7% à 58% quand elle est comparée à l'hystéroscopie avec biopsie dirigée (330). L'utilisation d'une pince à prélèvement endométrial (curette à biopsie de l'endomètre) ou une curette peut occulter un polype pédiculé ou fragmenter un polype sessile pouvant entrainer des difficultés pour le diagnostique anatomo-pathologique.

Selon Stovall et al. (331), dans plus de la moitié des examens histologiques pratiqués, le curetage biopsique de l'endomètre prélève moins de 50% de la surface endométriale, et passe à côté de la moitié (43-66%), approximativement, des cas d'hyperplasie de l'endomètre et près de 3/4 des polypes (43-66%) (331).

Par ailleurs, chez des patientes post-ménopausées présentant des métrorragies, et un endomètre $\geq$ 5 mm d'épaisseur, le curetage biopsique de l'endomètre a occulté 11% de cancers de l'endomètre, 50% d'hyperplasie sans atypies et 60% d'hyperplasie avec atypies cellulaires (332). La méthode laisse, fréquemment, en place une partie ou la totalité de la lésion et passe à côté des polypes dans 58% des cas (330), (332). Cependant, 94% de la pathologie diffuse (non focale) est correctement diagnostiquée.

Ainsi, bien que le curetage biopsique de l'endomètre, après dilatation du col utérin, permette le recueil de matériel endométrial de bonne qualité pour l'analyse histologique, la performance de cette méthode ne lui permet pas, à elle seule, d'être un outil diagnostique fiable ; ce pourquoi, elle a été largement remplacée par soit des méthodes de prélèvement en ambulatoire, soit par l'hystéroscopie (333).

Le cas des Femmes réglées :

Dans notre série, chez la femme réglée sous tamoxifène, le taux de prélèvement endométrial négatif ou non exploitable pour l'étude histologique est évalué à 8/68 (11,8%). L'explication serait peut être l'effet anti-oestrogénique du tamoxifène qui se manifeste, chez cette catégorie de patientes, par un effet retardant sur la croissance et la maturation de l'endomètre et qui aurait tendance à atrophier l'endomètre qui est moins épais, et donc qui s'y prête moins bien à la biopsie que chez les femmes non sous tamoxifène.

CONCLUSION

Notre étude confirme la bonne tolérance du tamoxifène par les patientes, de façon générale. Même si quelques effets gynécologiques sont signalés (leucorrhées, prurit vaginal), nous n'avons rapporté aucun abondant du traitement pour intolérance ou accident majeur.

D'autre part, dans notre étude, nous avons rapporté des lésions endométriales bénignes dans 20% des cas, principalement à type de polype et d'hyperplasie endométriale sans atypies et dont le risque de dégénérescence est très faible.

Ces lésions ont été observées chez des patientes asymptomatiques dans 100% des cas. Nous n'avons observé aucune lésion précancéreuse ou cancéreuse de l'endomètre.

Le taux de kystes fonctionnel ovariens asymptomatiques était de 20,7%.

L'étude cas-témoin a montré , en analyse multivariée, que la puberté à un âge précoce, l'âge de plus de 40 ans , et surtout la présence de polypes, avant l'initiation du tamoxifène, étaient des facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes de l'endomètre ; ce qui constitue, sous réserve d'être confirmé par d'autres études, une population à risque particulier de survenue de lésions endométriales bénignes, et qui doit, par conséquence, faire l'objet d'une surveillance particulière.

Le dépistage est sujet à controverse. Notre étude ne nous a pas fourni d'arguments péremptoires pour la mise en œuvre ou non de dépistage, compte tenu de la courte durée d'exposition au tamoxifène et de l'effectif, relativement réduit de notre population d'étude

Néanmoins, en l'absence de preuves irréfutables de l'innocuité de la prise de tamoxifène, au long cours, sur l'endomètre des patientes non ménopausées, il convient de pratiquer un suivi gynécologique régulier pour une évaluation approfondie de l'endomètre, mais aussi des annexes (à la recherche de kystes ovariens), et la prise en charge de tous les symptômes gynécologiques et climatériques y compris l'instauration et la surveillance d'une contraception par DIU.

Nous proposons un examen annuel, après évaluation préthérapeutique de la cavité utérine.

Tout symptôme à type de métrorragies ou de douleurs pelviennes doit être exploré rapidement sans attendre la date du rendez-vous périodique.

L'examen complémentaire de première intention à pratiquer est l'échographie. En fonction des résultats de cet examen, d'autres outils peuvent être mis à contribution en se basant sur l'algorithme décisionnel, proposé au chapitre suivant.

D'autre part, notre étude confirme les limites de l'échographie endovaginale comme outil de dépistage des lésions endométriales qui résultent de la prise de tamoxifène. En effet son taux très élevé de faux positifs, et sa faible sensibilité en font donc un examen qui va induire d'autres examens plus invasifs ou plus coûteux souvent inutiles.

Elle confirme, aussi, la supériorité de l'HSG sur l'échographie endovaginale dans le cas des endomètres épais, en améliorant la sensibilité de cette dernière, par le diagnostique des lésions focales endocavitaires responsables de l'épaississement endométrial à l'échographie endovaginale. De plus, l'associant de l'HSG à la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack, nous semble être une alternative intéressante, en cas d'endomètre épais à l'échographie non expliquée par une lésion focale. Ainsi, la combinaison de ces deux outils peut s'avérer une excellente alternative à l'HSC.

En fin, notre étude a permis de confirmer que L'HSC, en consultation, est un examen performant, rapide, simple dans sa réalisation, quasi-indolore, permettant parfois même l'exérèse de lésions endocavitaires sans anesthésie. Quand elle est associée aux biopsies dirigées, elle constitue le « gold standard » de l'exploration endocavitaire, mais aussi du traitement des lésions tamoxifène-induites.

Chez la femme réglée, notre étude a permis de soulever l'hypothèse de l'effet retardant du tamoxifène et mis le doigt sur les conséquences de cet effet sur l'aspect de l'endomètre aux différents examens complémentaires. On observe, en effet, une tendance à l'atrophie endométriale avec un retard de la croissance et de la maturation de la muqueuse endométriale. Des études biomoléculaires, plus approfondies, sont nécessaires pour élucider les mécanismes d'action du tamoxifène sur l'endomètre des femmes réglées.

ALGORITHME DÉCISIONNEL

I- CHEZ LA FEMME EN AMÉNORRHÉE :

I-1- Endomètre fin <5mm :

L'échographie dans ce cas possède une excellente sensibilité et une VPP pour le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre (AE simple, et/ou AGK en présence de lacunes anéchogène bordant la ligne cavitaire).

La sensibilité et la VPP de l'échographie dans le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre sont excellentes, de l'ordre respectivement de 100% et 98,8%.

Il est, dès lors, inutile de poursuivre l'investigation.

I-1-1- 1ère option : HSG

Il est dès lors inutile de pratiquer une HSG (même valeur Se, et VPP), ou encore moins de pratiquer une biopsie de l'endomètre à la canule de Novack.

I-1-2- 2ème option : HSC

En revanche, bien que ce ne soit pas indispensable, compte tenu de sa rapidité et de sa haute performance, on peut aussi réaliser une HSC diagnostique, sans biopsie. Sa Se, Sp, VPP, VPN pour le diagnostic de l'état atrophique sont de l'ordre de 100%, avec en prime des indices de performance pour le diagnostic de l'AE vs AGK de 100% pour tous les indices ; ce qui en fait un excellent outil diagnostique.

I-2- Endomètre épais ≥ 5mm :

L'échographie est dans cette situation d'une performance nulle. La question qu'il faut résoudre est de savoir si cet épaississement est en rapport avec une lésion focale (type polype, hypertrophie endométriale dans sa forme focale, allant de l'hyperplasie simple sans atypie, au cancer de l'endomètre, en passant par l'hyperplasie avec atypie) ou s'il s'agit d'un épaississement diffus (hypertrophie endométriale).

I-2-1- S'agit-il d'une lésion focale ou d'un épaississement diffus ?

I-2-1-1- 1ère option : HSG

Dans ce cas, l'examen le plus approprié est l'HSG qui est indiqué pour répondre à la première question. En cas les lésions focales détectée (polype, hypertrophie polypoïde de l'endomètre), la patiente sera orientée vers uns HSC pour résection de la lésion sous contrôle visuel.

I-2-1-2- 2ème option : HSC

Une alternative encore plus intéressante, dans la mesure de la disponibilité, est l'HSC diagnostique. Outre le fait qu'elle identifie la lésion focale, elle en fait une description exhaustive, et peut donc faire le diagnostic de polype endométrial (polype muqueux, ou PGK), ou détecter une lésion polypoïde , ou un épaississement endométrial localisé avec éventuellement prélèvement histologique durant la même séance (si petite lésion accessible à une résection en mode ambulatoire (ciseaux endoscopiques sans dilatation du col utérin, ou dispositif bipolaire spécialement dédié à la chirurgie hystéroscopique ambulatoire), voire résection sous rachis-analgésie ou anesthésie générale dans le cas contraire.

Elle permet d'étudier l'endomètre environnant la lésion focale ; l'aspect général, l'épaisseur, la vascularisation, et éventuellement pratiquer une biopsie sur une zone pathologique sous contrôle de la vue.

I-2-2- En L'absence de lésions focales, s'agit-il d'un un vrai épaississement (hypertrophie endométriale à proprement dit), ou d'un faux épaississement (hypertrophie sous-endométriale).

I-2-2-1- 1ère option : HSG

Dans le cas où l'HSG a permis d'éliminer une lésion focale au sein de cet endomètre étiqueté d'épais à l'échographie, cet endomètre qui demeure épais comme il a été démontré dans le chapitre précédent, le problème demeure entier car l'HSG n'est pas l'examen le plus approprié pour résoudre la question posée ci-dessus.

En effet, à l'HSG la sensibilité et la VPP dans le diagnostic des lésions endométriales, en dehors des lésions focales, sont nulles. L'HSG ne permet pas de distinguer un vrai épaississement (hyperplasie endométriale), d'un faux épaississement (atrophie GK).

I-2-2-2- 1ère option bis : combinaison de l'HSG à la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack :

En cas d'endomètre épais, en dehors des lésions focales, nous avons démontré que le TAC était pertinent pour diagnostiquer l'état atrophique de l'endomètre (atrophie de l'endomètre / AGK) dans 100% des cas. Bien que notre série n'ait pas comporté des cas d'hyperplasie endométriale diffuse (les 3 seuls cas étaient des lésions focales réséquées sous hystéroscopie), l'expérience clinique nous a appris , que très souvent la biopsie de l'endomètre à la canule de Novack, en cas d'hyperplasie endométriales ramenait un échantillon endométrial suffisamment abondant pour évoquer ce diagnostic macroscopiquement , sûrement à l'étude histologique, à contrario des états atrophiques où le prélèvement est soit absent, très peu abondant macroscopiquement, inexploitable microscopiquement, voire confirmé à l'étude anatomo-pathologique. De toutes les façons, en cas d'atrophie, il est aisé d'en faire la présomption diagnostique, et en cas de doute, nous avons l'habitude d'adresser le prélèvement pour étude anapath.

Par ailleurs, nous connaissons la faible pertinence de la biopsie de l'endomètre en cas de lésions focales, qui elle, relève plutôt de la biopsie sous hystéroscopie.

Si l'on combine judicieusement les deux outils, en l'occurrence, l'HSG qui va permettre d'éliminer les lésions focales, la mise en œuvre de la BCN va permettre, au sein de sous-groupe (endomètre épais sans lésion focal), de poser le diagnostic différentiel entre hypertrophie endométriale et AGK.

Dans notre travail, l'association de l'HSG à BCN a permis de poser le diagnostic d'état atrophique de l'endomètre dans 100% des cas ; ce qui lui a valu, tout le long de ce travail la dénomination de « test à la curette » (TAC). En effet, l'acte de prélever l'endomètre, initialement prévu, pour apporter une étiquette histologique, à même de permettre d'évaluer la performance des différents outils diagnostiques, s'est avéré être dans certaines circonstances (certaines indications) un test diagnostic précieux.

Si on associe avantageusement, l'HSG qui élimine les lésions focales avec une Sp et une VPN de 100%, et donc sélectionne les endomètres épais sans lésions focales, pour lesquelles sa pertinence diagnostique est nulle (« endomètre d'interprétation difficile »), l'adjonction du TAC dans ce sous groupe présélectionnée par l'HSG va porter le Se, VPP de ce test combiné à 100% ; ce qui va permettre de faire le diagnostic moyennant des outils simples, disponible

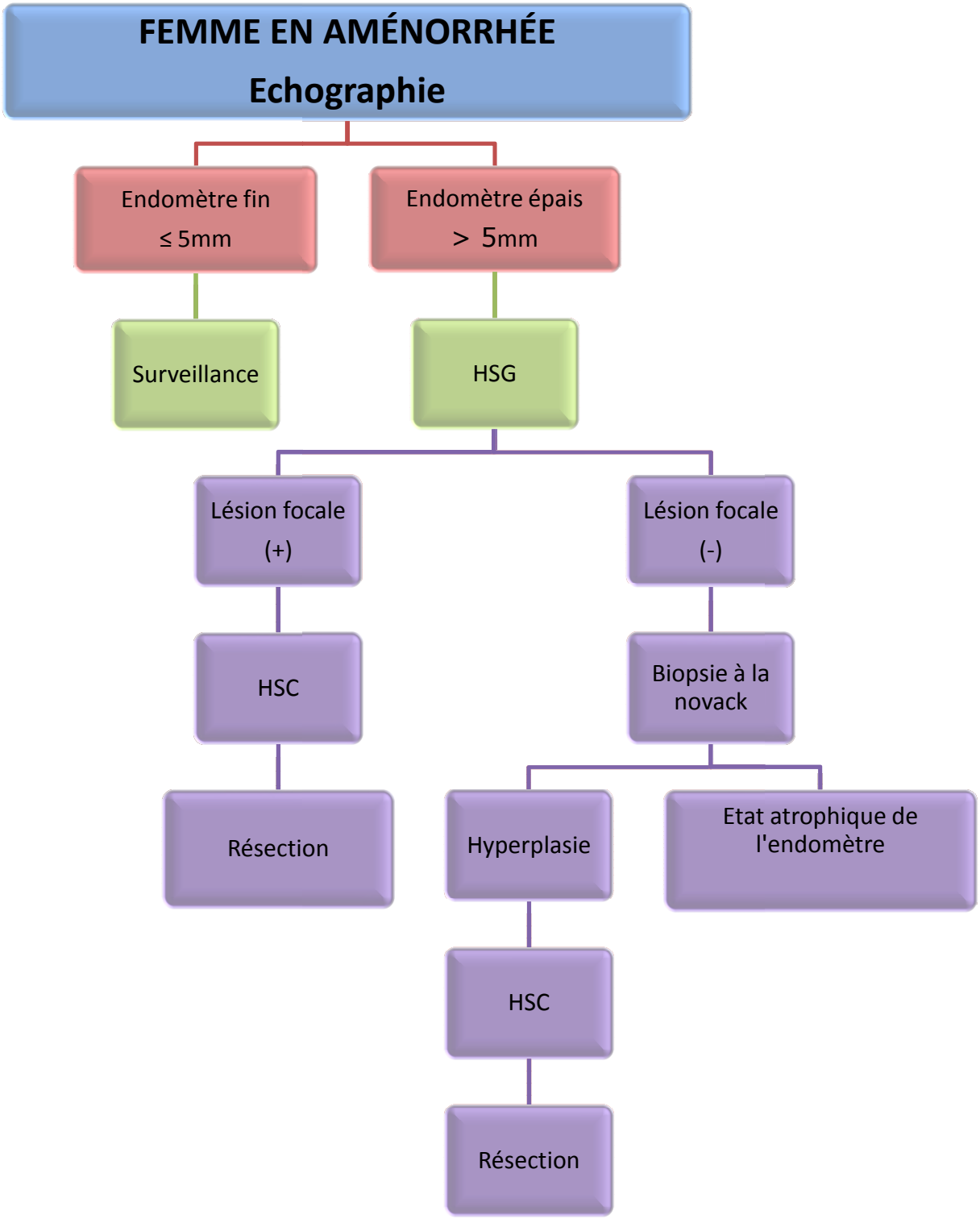
dans toutes les consultations de gynécologie et peu onéreux (canule de Novack) , et faire éviter ainsi à la patiente de subir une HSC inutile.

☛ **NB :** BCN : biopsie à la curette de Novack

I-2-2-3- 2ème option : HSC

Une alternative intéressante, dans la mesure de la disponibilité, est l'HSC diagnostique. Sa sensibilité et sa VPP dans le diagnostic de l'état atrophique de l'endomètre est de 100%.Bien plus, sa Se, Sp, VPP, VPN pour les diagnostics de l'AE et de l'AGK sont de 100%, contrairement à l'HSG combiné au TAC qui totalisent 100%, mais dans ce cas, pour le diagnostic de l'état d'atrophie endométriale en général, donc moins performant dans la distinction de l'AE vs AGK.

Son autre avantage, en cas de lésion d'hypertrophie endométriale, c'est d'orienter la biopsie.


FEMME EN AMÉNORRHÉE
Echographie
Endomètre fin
≤ 5mm
Endomètre épais
> 5mm
Surveillance
HSG
Lésion focale
(+)
Lésion focale
(-)
HSC
Biopsie à la
novack
Résection
Hyperplasie
Etat atrophique de
l'endomètre
HSC
Résection

II- CHEZ LA FEMME RÉGLÉE :

Dans le cas de la femme réglée, il faut analyser l'endomètre en tenant compte de la phase du cycle (1ère phase, 2ème phase), avec leur seuil d'épaisseur correspondant.

II-1- 1ère phase du cycle :

Bien entendu, l'examen de premier abord demeure l'échographie endovaginale. Le fil conducteur est dans ce cas le seuil de l'épaisseur de l'endomètre qui est de 4,9mm, associée à l'analyse qualitative minutieuse de l'image échographique de l'endomètre (ligne cavitaire, échogénicité globale, existence d'une image faisant suspecter un processus occupant).

II-1-1- Endomètre fin < 4,9 mm :

L'échographie possède dans ce cas sensibilité très faible (médiocre) (Se : 40%), mais aussi une VPN (89,7%) relativement faible dans notre série.
D'autre part, partant du principe, que même si l'on passe à côté de ces lésions, il est probablement plus judicieux d'accepter ce fait, et attendre les prochaine consultations qui peuvent le faire révéler (augmentation probable du micropolype pouvant leur rendre détectable à l'échographie), d'autant plus qu'il s' agissait de lésions bénignes ,dont l'évolution est incertaine (pouvant spontanément disparaître), et dont le potentiel dégénératif est très faible, et qui de plus sont survenue chez des patientes asymptomatiques.
Ainsi, à la lumière de cet argumentaire, il conviendrait d'arrêter les explorations.

II-1-1-1- 1ère option : HSG

Il est dès lors inutile de pratiquer une HSG (même valeur Se, et VPP), ou encore moins de pratiquer une biopsie de l'endomètre à la canule de Novack.

II-1-1-2- 2ème option : HSC

Il est, là aussi, inutile de pratiquer une HSC en dépit de sa haute performance dans le diagnostic des lésions endométriale car le ratio coût bénéfice de cette procédure n'est pas optimal.

II-1-2- Endomètre épais ≥ 4,9mm :

L'échographie dans ce cas possède une sensibilité de 66,7%, et une VPN évaluée à 85,7%. Par ailleurs, à la lumière des données de la courbe ROC, dans ce sous –groupe (situé au dessus du seuil de partage de la courbe ROC, et présumé à forte probabilité de pathologie endométriale), il est recommandé de pratiquer d'autres tests diagnostiques plus pertinents que l'échographie pour rechercher une lésion endométriale (au sein de ce sous-groupe à risque)

II-1-2-1- 1ère option : HSG

Dans ce cas, l'examen le plus approprié est l'HSG qui est indiqué pour répondre à cet objectif. Sa VPN et sa VPP (estimées toutes les deux à 100%) dans la détection des lésions endométriales (lésions focales).

a- En absence de lésion endométriale :

Dans ce cas, on arrête l'exploration de la cavité utérine. La patiente sera revue au prochain rendez-vous cyclique, en absence de symptomatologie.

b- Encas de lésion endométriale :

- **Lésion endométriale focale (polype)**

La patientes sera soumise à l'HSC pour confirmation diagnostique et résection de la lésion sous guidage hystéroscopique. (VPP, VPN à 100%).

- **Cas particulier : d'épaississement endométrial diffus (sans lésion focale) à l'HSG**

Bien que cette situation ne représente que 3% des cas, et dans l'impossibilité de distinguer un vrai épaississement d'un faux épaississement à l'HSG, il convient, comme chez la femme en aménorrhée, de pratiquer une biopsie à la curette de Novack. Il est bien entendu, que le seuil, à partir de laquelle on suspectera une hypertrophie diffuse (synonyme d'hyperplasie endométriale) n'a pas été déterminé dans notre étude, et que la valeur seuil de 10 mm a été déterminée sur la base d'un bilan lésionnel endométrial n'ayant comporté que des polypes (lésions focales).

II-1-2-2- 2ème option : HSC

Du fait de sa haute performance dans le diagnostic des lésions endométriales, notamment la détection des lésions focales (polypes ; VPN, VPP à 100%), cet examen peut être utilisé comme option, dans la mesure de sa disponibilité, mais le ratio coût bénéfice de cette procédure n'est pas optimale, dans notre pratique clinique quotidienne.

II-2- 2ème phase du cycle :

Bien entendu, l'examen de premier abord demeure l'échographie endovaginale. Le fil conducteur est dans ce cas le seuil de l'épaisseur de l'endomètre qui est de 10mm, associée à l'analyse qualitative minutieuse de l'image échographique de l'endomètre (ligne cavitaire, échogénicité globale, existence d'une image faisant suspecter un processus occupant..).

II-2-1- endomètre fin ≤ 10 mm :

L'échographie dans ce cas possède une VPP (92%) assez bonne pour éliminer une lésion endométriale. En acceptant une erreur prédictive négative de 8%, sous réserve que la patiente reste asymptomatique, et à la lumière du bilan lésionnel qui n'a retrouvé que des lésions bénignes (micropolype) ; on peut se contenter de ce test qui à priori négatif et revoir la patiente au prochain RDV de contrôle.

II-2-1-1- 1ère option : HSG

Il est dès lors inutile de pratiquer une HSG (même valeur Se, et VPP), ou encore moins de pratiquer une biopsie de l'endomètre à la canule de Novack.

II-2-1-2- 2ème option : HSC

Il est, là aussi, inutile de pratiquer une HSC en dépit de sa haute performance dans le diagnostic des lésions endométriale car le ratio coût bénéfice de cette procédure n'est pas optimal.

II-2-2- endomètre épais > 10 mm :

L'échographie dans ce cas possède une VPP (90,9%), et une sensibilité de 50%, (test diagnostique aléatoire).

Par ailleurs, à la lumière des données de la courbe ROC, dans ce sous –groupe (situé au dessus du seuil de partage de la courbe ROC, et présumé à forte probabilité de pathologie endométriale), il est recommandé de pratiquer d'autres tests diagnostiques plus pertinents que l'échographie pour rechercher une lésion endométriale (au sein de ce sous-groupe à risque) .

II-2-2-1- 1ère option : HSG

Dans ce cas, l'examen le plus approprié est l'HSG qui est indiqué pour répondre à cet objectif. Sa VPN et sa VPP (estimées toutes les deux à 100%) dans la détection des lésions endométriales (lésions focales).

a- En absence de lésion endométriale :

Dans ce cas, on arrête l'exploration de la cavité utérine. La patiente sera revue au prochain rendez-vous cyclique, en absence de symptomatologie.

b- En cas de lésion endométriale :

- **Lésion endométriale focale (polype)**

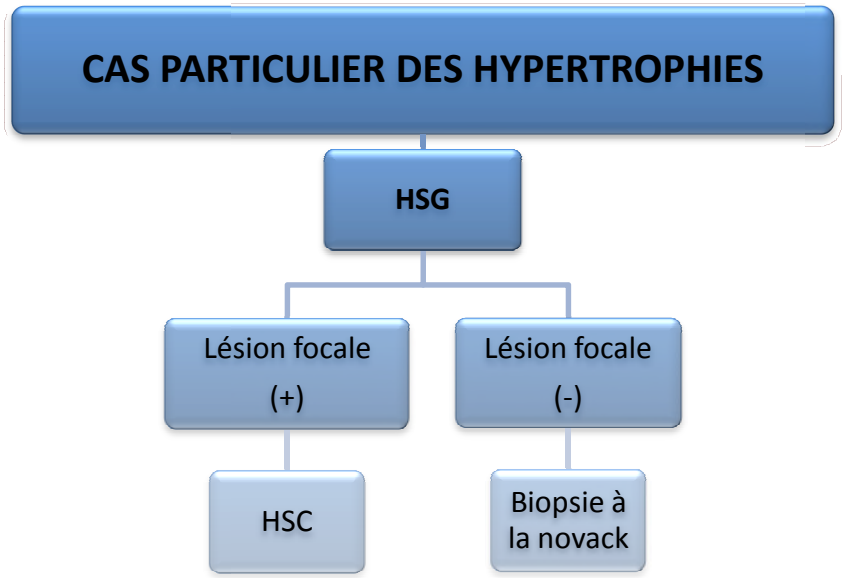
La patientes sera soumise à l'HSC pour confirmation diagnostique et résection de la lésion sous guidage hystéroscopique. (VPP, VPN à 100%).

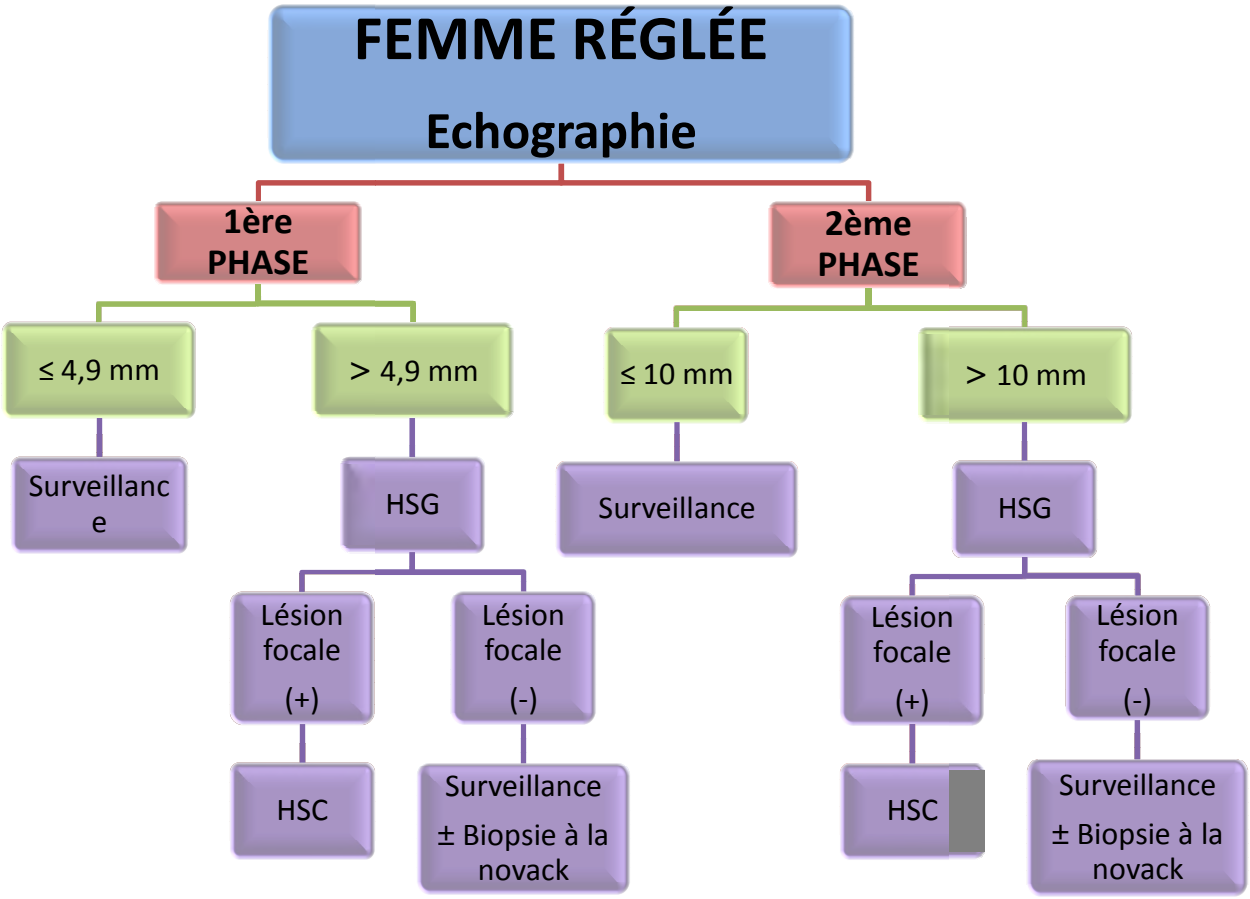
- **Cas particulier : d'épaississement endométrial diffus (sans lésion focale) à l'HSG**

Bien que cette situation ne représente que 3% des cas, et dans l'impossibilité de distinguer un vrai épaississement d'un faux épaississement à l'HSG, il convient, comme chez la femme en aménorrhée, de pratiquer une biopsie à la curette de Novack. Il est bien entendu, que le seuil, à partir de laquelle on suspectera une hypertrophie diffuse (synonyme d'hyperplasie endométriale) n'a pas été déterminé dans notre étude, et que la valeur seuil de 10 mm a été déterminée sur la base d'un bilan lésionnel endométrial n'ayant comporté que des polypes (lésions focales).

II-2-2-2- 2ème option : HSC

Du fait de sa haute performance dans le diagnostic des lésions endométriales, notamment la détection des lésions focales (polypes ; VPN, VPP à 100%), cet examen peut être utilisé comme option, dans la mesure de sa disponibilité, mais le ratio coût bénéfice de cette procédure n'est pas optimale, dans notre pratique clinique quotidienne.


CAS PARTICULIER DES HYPERTROPHIES
HSG
Lésion focale (+)
Lésion focale (-)
HSC
Biopsie à la novack


FEMME RÉGLÉE
Echographie
1ère PHASE
2ème PHASE
≤ 4,9 mm
> 4,9 mm
≤ 10 mm
> 10 mm
Surveillance
HSG
Surveillance
HSG
Lésion focale (+)
Lésion focale (-)
Lésion focale (+)
Lésion focale (-)
HSC
Surveillance ± Biopsie à la novack
HSC
Surveillance ± Biopsie à la novack

ICONOGRAPHIE

- Les figures empruntées de la littérature sont référenciées par un numéro, placé au niveau du texte, et correspond à la référence bibliographique.

- Les figures qui ne possèdent pas de références bibliographiques, ont été obtenues par une recherche effectuée sur www.google.fr

- Les photos de la partie pratique ont été réalisées soit au service de gynécologie et au laboratoire d'anatomopathologie du CHU Tizi-Ouzou.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lopes P, Barriere P. Utérus en dehors de la grossesse. In: Physiologie de la reproduction humaine. Tournaire M (ed). Paris: Masson; 1985. p. 167‑80.

2. Dallenbach-Hellweg G. The normal histology of the endometrium. In: Histopathology of the endometrium (third edition). Dallenbach-Hellweg G (ed). Berlin: Springer-Verlag; 1981. p. 22‑82.

3. Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical gynecologic endocrinology and fertility (sixth edition). In Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 152‑9.

4. Philippe E, Charpin C. Endomètre. In: Pathologie Gynécologique et Obstétricale. Paris: Masson; 1992. p. 73‑124.

5. Charpin C, Andrac L, Devictor B, Habib M, Vacheret H, Xerri L, et al. Type IV collagen immunostaining and computarized image analysis (SAMBA) in breast and endometrial disorders. Histopathology. 1989;(14):47‑60.

6. Noyes R, Hertig A, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril. 1950;(1):3‑25.

7. Barteimez G. The phases of the menstrual cycle and their interpretation in terms of the pregnancy cycle. Am J Obstet Gynecol. 1957;(74):931‑55.

8. Arthur I, Kahn S. The application of standard and morphometric dating for luteal phase endometrial specimens collected by outpatient sampling. Br J Obstet Gynaecol. 1996;(103):473‑4.

9. Li T, Rogerts A, Dockery P, Lenton E, Cooke I. A new method of histological dating of human endometrium in the luteal phase. Fertil Steril. 1988;(49):52‑60.

10. Lorrain J, Plouffe L LJ, Ravnikar V, Speroff L, Watts N. In: La ménopause: prise en charge globale et traitement. Paris: Maloine Edisem; 1995. p. 421.

11. Blaustein S. Pathology of the Female Genital Tract. Fourth Edition. 1994.

12. Bergeron C, Nogales F, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, et al. A Multicentric European Study Testing the Reproductibility of the WHO Classification of Endometrial Hyperplasia With a Proposal of a Simplified Working Classification for Biopsy and Curettage Specimens. 1999;23(9):1102‑8.

13. Russel P, Fraser I. The practical assessment of endometrial morphology and function. In: Clinical disorders of the endometrium and menstrual cycle/ Cameron IT, Fraser IS, Smith SK(eds). Oxford: Oxford University Press Oxford; 1998. p. 46‑66.

14. Furr BJA, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. Pharmacol Ther. 1984;25(2):127‑205.

15. Lien EA, Solheim E, Ueland PM. Distribution of tamoxifen and its metabolites in rat and human tissues during steady-state treatment. Cancer Res. 15 sept 1991;51(18):4837‑44.

16. Goodman, Gilman. Les Bases Pharmacologiques du medicament. 1266-7 et 1407-10 p.

17. Forbes JF. The incidence of breast cancer: the global burden, public health considerations. Semin Oncol. févr 1997;24(1 Suppl 1):S1‑20 ‑ S1‑35.

18. Jensen EV, Jacobson HI, Smith S, Jungblut PW, De Sombre ER. The use of estrogen antagonists in hormone receptor studies. Gynecol Invest. 1972;3(1):108‑23.

19. Rochefort H, Lignon F, Capony F. Effect of antiestrogens on uterine estradiol receptors. Gynecol Invest. 1972;3(1):43‑62.

20. Jordan VC, Allen KE, Dix CJ. Pharmacology of tamoxifen in laboratory animals. Cancer Treat Rep. juill 1980;64(6-7):745‑59.

21. Lippman M, Monaco ME, Bolan G. Effects of estrone, estradiol, and estriol on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. Cancer Res. juin 1977;37(6):1901‑7.

22. Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. Br J Cancer. juin 1971;25(2):270‑5.

23. Jordan VC. Tamoxifen treatment for breast cancer: concept to gold standard. Oncol Williston Park N. févr 1997;11(2 Suppl 1):7‑13.

24. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K, et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. Gynecol Oncol. oct 1999;75(1):15‑9.

25. Edmonson JH. Whither tamoxifen. Gynecol Oncol. juill 1996;62(1):1‑3.

26. Parker MG, Arbuckle N, Dauvois S, Danielian P, White R. Structure and function of the estrogen receptor. Ann N Y Acad Sci. 11 juin 1993;684:119‑26.

27. Grainger DJ, Metcalfe JC. Tamoxifen: teaching an old drug new tricks? Nat Med. avr 1996;2(4):381‑5.

28. Wolf DM, Fuqua SA. Mechanisms of action of antiestrogens. Cancer Treat Rev. mai 1995;21(3):247‑71.

29. Le Bouëdec G, De Latour M, Feillel V, Dauplat J. [Metrorrhagia and tamoxifen. Apropos of 22 patients treated for cancer of the breast]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1990;19(7):889‑94.

30. MacNab MW, Tallarida RJ, Joseph R. An evaluation of tamoxifen as a partial agonist by classical receptor theory--an explanation of the dual action of tamoxifen. Eur J Pharmacol. 17 août 1984;103(3-4):321‑6.

31. Rochefort H, Maudelonde T. Les anti-oestrogènes. Flammarion Médecine Sciences. Paris; 1989. 145 p.

32. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. Curr Clin Pharmacol. mai 2013;8(2):135‑55.

33. Neven P, Shepherd JH, Lowe DG. Tamoxifen and the gynaecologist. Br J Obstet Gynaecol. oct 1993;100(10):893‑7.

34. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 17 juill 1991;83(14):1013‑7.

35. Ault A, Bradbury J. Experts argue about tamoxifen prevention trial. Lancet. 11 avr 1998;351(9109):1107.

36. Boccardo F, Rubagotti A, Bruzzi P, Cappellini M, Isola G, Nenci I, et al. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer patients: results of a multicentric Italian study. Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. août 1990;8(8):1310‑20.

37. O'Brian CA, Liskamp RM, Solomon DH, Weinstein IB. Inhibition of protein kinase C by tamoxifen. Cancer Res. juin 1985;45(6):2462‑5.

38. Jordan VC. Molecular mechanisms of antiestrogen action in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1994;31(1):41‑52.

39. Jordan VC. Long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. mai 1990;15(3):125‑36.

40. Love RR. Tamoxifen therapy in primary breast cancer: biology, efficacy, and side effects. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juin 1989;7(6):803‑15.

41. Jordan VC, Wolf MF, Mirecki DM, Whitford DA, Welshons WV. Hormone receptor assays: clinical usefulness in the management of carcinoma of the breast. Crit Rev Clin Lab Sci. 1988;26(2):97‑152.

42. Bergman L, Beelen MLR, Gallee MPW, Benraadt J, van Leeuwen FE. Worse survival of patients with endometrial cancer following tamoxifen treatment for breast cancer: A study with 309 second tumors. Eur J Cancer. sept 1998;34, Supplement 5:S24.

43. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. Lancet. 9 sept 2000;356(9233):881‑7.

44. Averette HE, Steren A, Nguyen HN. Screening in gynecologic cancers. Cancer. 1 août 1993;72(3 Suppl):1043‑9.

45. LIPPMAN ME, DICKSON RB. Mechanisms of Growth Control in Normal and Malignant Breast Epithelium. In: CLARK JH, éditeur. Proceedings of the 1988 Laurentian Hormone Conference [Internet]. Boston: Academic Press; 1989 [cité 14 avr 2015]. p. 383‑440. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125711456500121

46. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juill 1991;9(7):1283‑97.

47. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, Dorr FA, Kramer BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 16 oct 1991;83(20):1450‑9.

48. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. Eur J Cancer. juin 1976;12(6):419‑24.

49. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Cosso M, Gustavino C, et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. janv 1998;47(1):41‑6.

50. Boccardo F, Guarneri D, Rubagotti A, Casertelli GL, Bentivoglio G, Conte N, et al. Endocrine effects of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. Tumori. 29 févr 1984;70(1):61‑8.

51. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfverswärd C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. Lancet. 21 janv 1989;1(8630):117‑20.

52. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Skoog L, et al. Adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer: effects on intercurrent morbidity and mortality. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. oct 1991;9(10):1740‑8.

53. Nasu K, Takai N, Nishida M, Narahara H. Tumorigenic Effects of Tamoxifen on the Female Genital Tract. Clin Med Pathol. 1 mars 2008;1:17‑34.

54. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med. 26 mars 1992;326(13):852‑6.

55. Love RR, Wiebe DA, Feyzi JM, Newcomb PA, Chappell RJ. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. J Natl Cancer Inst. 19 oct 1994;86(20):1534‑9.

56. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. J Clin Pathol. sept 1994;47(9):827‑33.

57. Ismail SM. The effects of tamoxifen on the uterus. Curr Opin Obstet Gynecol. févr 1996;8(1):27‑31.

58. Sasco AJ, Ah-Song R, Saez S, Kuttenn F. [Medical adverse effects of chemoprevention: the example of tamoxifen]. Bull Cancer (Paris). juill 1995;82 Suppl 3:186s ‑ 206s.

59. Some pharmaceutical drugs. Lyon, France, 13-20 February 1996. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer. 1996;66:35‑445.

60. Carmichael PL, Pole JC, Neven P. Modulation of endometrial transforming growth factor beta (TGFbeta) by tamoxifen. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. sept 2000;36 Suppl 4:S42‑3.

61. Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. Nat Rev Cancer. mai 2006;6(5):360‑8.

62. Ugwumadu AHN, Carmichael PL, Neven P. Tamoxifen and the female genital tract. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. janv 1998;8(1):6‑15.

63. Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop PG, Jordan VC. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. Cancer Res. 15 févr 1988;48(4):812‑5.

64. Coppens MT, Dhont MA, De Boever JG, Serreyn RF, Baeck N, Vandekerckhove DA, et al. The distribution of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) in the normal and dysfunctional endometrium. Prog Histochem Cytochem. 1992;26(1-4):124‑31.

65. Cohen I, Altaras MM, Beyth Y, Shapira J, Figer A, Tepper R, et al. Estrogen and progesterone receptors in the endometrium of postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen and progestogens. Gynecol Oncol. avr 1997;65(1):83‑8.

66. Schwartz LB, Krey L, Demopoulos R, Goldstein SR, Nachtigall LE, Mittal K. Alterations in steroid hormone receptors in the tamoxifen-treated endometrium. Am J Obstet Gynecol. janv 1997;176(1 Pt 1):129‑37.

67. Webb P, Lopez GN, Uht RM, Kushner PJ. Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway: potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens. Mol Endocrinol Baltim Md. avr 1995;9(4):443‑56.

68. Lyman SD, Jordan VC. Metabolism of tamoxifen and its uterotrophic activity. Biochem Pharmacol. 1 août 1985;34(15):2787‑94.

69. Orton TC, Topham JC. Correspondence re: K. Hemminki et al., Tamoxifen-induced DNA adducts in endometrial samples from breast cancer patients. Cancer Res., 56: 4374-4377, 1996. Cancer Res. 15 sept 1997;57(18):4148.

70. Soule HD, Vazguez J, Long A, Albert S, Brennan M. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. J Natl Cancer Inst. nov 1973;51(5):1409‑16.

71. Barrat J. [Hormone dependence of cancers of the breast and endometrium. Reflections. Attempt at synthesis. Proposing a therapeutic plan]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1984;13(2):173‑88.

72. Boccardo F, Bruzzi P, Rubagotti A, Nicolò GU, Rosso R. Estrogen-like action of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients. Oncology. 1981;38(5):281‑5.

73. Jordan VC. Tamoxifen and endometrial cancer. Lancet. 1 avr 1989;1(8640):733‑4.

74. Borgna JL, Rochefort H. [Effects and mechanism of action of antiestrogens in breast cancer]. Sem Hôp Organe Fondé Par Assoc Enseign Méd Hôp Paris. 1 mars 1984;60(10):703‑9.

75. Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R. Estrogen-like effects of tamoxifen on human endometrial carcinoma transplanted into nude mice. Cancer Res. sept 1984;44(9):4006‑10.

76. Fromson JM, Pearson S, Bramah S. The metabolism of tamoxifen (I.C.I. 46,474). I. In laboratory animals. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst. nov 1973;3(11):693‑709.

77. Fromson JM, Sharp DS. The selective uptake of tamoxifen by human uterine tissue. J Obstet Gynaecol Br Commonw. avr 1974;81(4):321‑3.

78. MacCallum J, Cummings J, Dixon JM, Miller WR. Concentrations of tamoxifen and its major metabolites in hormone responsive and resistant breast tumours. Br J Cancer. mai 2000;82(10):1629‑35.

79. Kemp JV, Adam HK, Wakeling AE, Slater R. Identification and biological activity of tamoxifen metabolites in human serum. Biochem Pharmacol. 1 juill 1983;32(13):2045‑52.

80. Wolf DM, Jordan VC. Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. Gynecol Oncol. mai 1992;45(2):118‑28.

81. Clark ER, Dix CJ, Jordan VC, Prestwich G, Sexton S. A comparison, at the cellular and subcellular levels, of the effects of tamoxifen and oestradiol benzoate on the immature rat uterus [proceedings]. Br J Pharmacol. mars 1978;62(3):442P ‑ 443P.

82. Coezy E, Borgna JL, Rochefort H. Tamoxifen and metabolites in MCF7 cells: correlation between binding to estrogen receptor and inhibition of cell growth. Cancer Res. janv 1982;42(1):317‑23.

83. Adam HK, Douglas EJ, Kemp JV. The metabolism of tamoxifen in human. Biochem Pharmacol. 1979;28(1):145‑7.

84. Kisanga ER, Gjerde J, Guerrieri-Gonzaga A, Pigatto F, Pesci-Feltri A, Robertson C, et al. Tamoxifen and Metabolite Concentrations in Serum and Breast Cancer Tissue during Three Dose Regimens in a Randomized Preoperative Trial. Clin Cancer Res. 4 janv 2004;10(7):2336‑43.

85. Horwitz KB, Koseki Y, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: role of estradiol and antiestrogen. Endocrinology. nov 1978;103(5):1742‑51.

86. Rodier JF, Camus E, Janser JC, Renaud R, Rodier D. [Tamoxifen and endometrial adenocarcinoma]. Bull Cancer (Paris). 1990;77(12):1207‑10.

87. Boudouris O, Ferrand S, Guillet JL, Madelenat P. [Paradoxical effects of tamoxifen on the woman's uterus. Apropos of 7 cases of myoma that appeared while under anti-estrogen treatment]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1989;18(3):372‑8.

88. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. « Nolvadex » Adjuvant Trial Organisation. Br J Cancer. juin 1988;57(6):608‑11.

89. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 16 sept 1998;90(18):1371‑88.

90. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet. 25 janv 2003;361(9354):296‑300.

91. Vogel VG, Lo S. Preventing hormone-dependent breast cancer in high-risk women. J Natl Cancer Inst. 15 janv 2003;95(2):91‑3.

92. Senior BE, Cawood ML, Oakley RE, McKiddie JM, Siddle DR. A comparsion of the effects of clomiphene and tamoxifen treatment on the concentrations of oestradiol and progesterone in the peripheral plasma of infertile women. Clin Endocrinol (Oxf). mai 1978;8(5):381‑9.

93. Gerhard I, Runnebaum B. Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women with anovulation. Arch Gynecol. 1979;227(4):279‑88.

94. Serin D. [Cancer of the breast: primary prevention of breast cancer by tamoxifen, eligibility criteria, alternatives to English proposals]. Bull Cancer (Paris). juill 1995;82 Suppl 3:168s‑171s.

95. Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. Lancet. 26 mars 1988;1(8587):679‑81.

96. Robertson JF, Todd JH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. BMJ. 20 août 1988;297(6647):511‑4.

97. Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. Br J Surg. mai 1991;78(5):591‑4.

98. Bonneterre J. [Adjuvant hormonotherapy in cancer of the breast in Oxford meta-analysis. A ten-year experience on more than 30,000 women]. Pathol Biol (Paris). févr 1993;41(2):135‑6.

99. Smigel K. Breast Cancer Prevention Trial shows major benefit, some risk. J Natl Cancer Inst. 6 mai 1998;90(9):647‑8.

100. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 27 août 2011;378(9793):771‑84.

101. Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant systemic therapy for breast cancer in the elderly: competing causes of mortality. International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mars 1990;8(3):519‑26.

102. Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. Obstet Gynecol. avr 1979;53(4):457‑60.

103. Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. Drugs. avr 1989;37(4):451‑90.

104. Rutqvist LE. Long-term toxicity of tamoxifen. Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer. 1993;127:257‑66.

105. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med. 29 déc 1988;319(26):1681‑92.

106. Fisher B, Brown A, Wolmark N, Redmond C, Wickerham DL, Wittliff J, et al. Prolonging tamoxifen therapy for primary breast cancer. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trial. Ann Intern Med. mai 1987;106(5):649‑54.

107. Robert NJ. Clinical efficacy of tamoxifen. Oncol Williston Park N. févr 1997;11(2 Suppl 1):15‑20.

108. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 9 mars 2013;381(9869):805‑16.

109. Smith GL. The Long and Short of Tamoxifen Therapy: A Review of the ATLAS Trial. J Adv Pract Oncol. janv 2014;5(1):57‑60.

110. Ragaz J. Interaction of tamoxifen's impact on overall net mortality and quality of life. Oncol Williston Park N. févr 1997;11(2 Suppl 1):45‑8.

111. Nevasaari K, Heikkinen M, Taskinen PJ. Tamoxifen and thrombosis. Lancet. 28 oct 1978;2(8096):946‑7.

112. Farge D, Chanu B, Debourdeau P, Sauvaget F, Espie M, Gorins A, et al. [Tamoxifen and cardiovascular risk]. Ann Médecine Interne. 1994;145(7):488‑93.

113. Cutuli BF, Tritsch L, Jung GM, Mantz JM. [Fatal pulmonary embolism in a female patient under adjuvant treatment with tamoxifen]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 23 nov 1991;20(39):1948‑9.

114. Enck RE, Rios CN. Tamoxifen treatment of metastatic breast cancer and antithrombin III levels. Cancer. 15 juin 1984;53(12):2607‑9.

115. Taylor AL, Adams-Campbell LL, Wright JT. Risk/benefit assessment of tamoxifen to prevent breast cancer-still a work in progress? J Natl Cancer Inst. 3 nov 1999;91(21):1792‑3.

116. Meyer G, Farge D, Sauvaget F, Diehl JL, Hervé R, Rouffy J, et al. [Thromboembolic disease and cancer]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 3 déc 1994;23(38):1767‑71.

117. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. Cancer Treat Rep. mars 1978;62(3):315‑20.

118. Beck M, Mills PV. Ocular assessment of patients treated with tamoxifen. Cancer Treat Rep. déc 1979;63(11-12):1833‑4.

119. Mouridsen H, Palshof T, Patterson J, Battersby L. Tamoxifen in advanced breast cancer. Cancer Treat Rev. sept 1978;5(3):131‑41.

120. Powles TJ. The case for clinical trials of tamoxifen for prevention of breast cancer. Lancet. 7 nov 1992;340(8828):1145‑7.

121. Fornander T, Rutqvist LE, Wilking N, Carlström K, von Schoultz B. Oestrogenic effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1993;29A(4):497‑500.

122. Greaves P, Goonetilleke R, Nunn G, Topham J, Orton T. Two-year carcinogenicity study of tamoxifen in Alderley Park Wistar-derived rats. Cancer Res. 1 sept 1993;53(17):3919‑24.

123. Francavilla A, Polimeno L, DiLeo A, Barone M, Ove P, Coetzee M, et al. The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro. Hepatol Baltim Md. avr 1989;9(4):614‑20.

124. Ribeiro G, Swindell R. The Christie hospital adjuvant tamoxifen trial--status at 10 years. Br J Cancer. juin 1988;57(6):601‑3.

125. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst. 6 avr 1994;86(7):527‑37.

126. Wilking N, Isaksson E, von Schoultz E. Tamoxifen and secondary tumours. An update. Drug Saf. févr 1997;16(2):104‑17.

127. Assikis VJ, Jordan VC. Risks and benefits of tamoxifen therapy. Oncol Williston Park N. févr 1997;11(2 Suppl 1):21‑3.

128. Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, Mouzakioti E, Paschopoulos M, Lolis D. The effects of tamoxifen on the endometrium, blood flow of the uterine arteries and serum lipoprotein (a) levels in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. juin 1998;12(3):185‑9.

129. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH. Serum cholesterol reduction with tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. nov 1990;17(1):3‑7.

130. Ferrazzi E, Cartei G, Mattarazzo R, Fiorentino M. Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. Br Med J. 21 mai 1977;1(6072):1351‑2.

131. Bilimoria MM, Assikis VJ, Jordan VC. Should adjuvant tamoxifen therapy be stopped at 5 years? Cancer J Sci Am. juin 1996;2(3):140‑50.

132. Bagdade JD, Wolter J, Subbaiah PV, Ryan W. Effects of tamoxifen treatment on plasma lipids and lipoprotein lipid composition. J Clin Endocrinol Metab. avr 1990;70(4):1132‑5.

133. Shewmon DA, Stock JL, Abusamra LC, Kristan MA, Baker S, Heiniluoma KM. Tamoxifen decreases lipoprotein (a) in patients with breast cancer. Metabolism. mai 1994;43(5):531‑2.

134. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Campo R, Vanderick G. Tamoxifen and the uterus. BMJ. 19 nov 1994;309(6965):1313‑4.

135. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Lancet. 25 juill 1987;2(8552):171‑5.

136. Turken S, Siris E, Seldin D, Flaster E, Hyman G, Lindsay R. Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. J Natl Cancer Inst. 19 juill 1989;81(14):1086‑8.

137. Harper MJ, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. J Reprod Fertil. févr 1967;13(1):101‑19.

138. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. Breast Cancer Res Treat. juill 1988;11(3):197‑209.

139. Lerner LJ, Jordan VC. Development of antiestrogens and their use in breast cancer: eighth Cain memorial award lecture. Cancer Res. 15 juill 1990;50(14):4177‑89.

140. Muss HB. Endocrine therapy for advanced breast cancer: a review. Breast Cancer Res Treat. 1992;21(1):15‑26.

141. Ingle JN. Additive hormonal therapy in women with advanced breast cancer. Cancer. 1 févr 1984;53(3 Suppl):766‑77.

142. MacGregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. Pharmacol Rev. juin 1998;50(2):151‑96.

143. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, Buchanan RB, Ingle JN, Forbes J, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. juill 1997;44(3):201‑10.

144. Ribeiro G, Palmer MK. Adjuvant tamoxifen for operable carcinoma of the breast: report of clinical trial by the Christie Hospital and Holt Radium Institute. Br Med J Clin Res Ed. 12 mars 1983;286(6368):827‑30.

145. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD, et al. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. Lancet. 20 août 1983;2(8347):450.

146. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Johansson H, Nordenskjöld B, Skoog L, et al. The Stockholm trial on adjuvant tamoxifen in early breast cancer. Correlation between estrogen receptor level and treatment effect. Breast Cancer Res Treat. déc 1987;10(3):255‑66.

147. Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Pedersen BV, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. Lancet. 5 janv 1985;1(8419):16‑9.

148. Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer. Analysis at six years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Lancet. 13 avr 1985;1(8433):836‑40.

149. Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. J Natl Cancer Inst Monogr. 1992;(11):117‑20.

150. Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. JAMA. 27 déc 1985;254(24):3461‑3.

151. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA. 16 janv 1991;265(3):391‑5.

152. Ingle JN. Tamoxifen and endometrial cancer: new challenges for an « old » drug. Gynecol Oncol. nov 1994;55(2):161‑3.

153. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med. 23 févr 1989;320(8):479‑84.

154. Smith I. Adjuvant tamoxifen for early breast cancer. Br J Cancer. juin 1988;57(6):527‑8.

155. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 16 mai 1998;351(9114):1451‑67.

156. Glick JH, Gelber RD, Goldhirsch A, Senn HJ. Meeting highlights: adjuvant therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst. 7 oct 1992;84(19):1479‑85.

157. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst. 4 oct 1995;87(19):1441‑5.

158. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 4 janv 1992;339(8784):1‑15.

159. Elledge RM, Osborne CK. Oestrogen receptors and breast cancer. BMJ. 28 juin 1997;314(7098):1843‑4.

160. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet. mai 1998;351(9114):1451‑67.

161. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 6 nov 1996;88(21):1543‑9.

162. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. J Natl Cancer Inst. 18 déc 1996;88(24):1834‑9.

163. Rea D, Poole C, Gray R. Adjuvant tamoxifen: how long before we know how long? BMJ. 16 mai 1998;316(7143):1518‑9.

164. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst. 6 nov 1996;88(21):1529‑42.

165. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA, et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. Br J Cancer. juill 1996;74(2):297‑9.

166. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 18 déc 1996;88(24):1828‑33.

167. Stewart HJ, Knight GM. Tamoxifen and the uterus and endometrium. Lancet. févr 1989;1(8634):375‑6.

168. Clark JH, Peck EJ. Female sex steroids: receptors and function. Monogr Endocrinol. 1979;14:I‑XII, 1‑245.

169. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. Acta Oncol Stockh Swed. 1992;31(2):259‑63.

170. Cano A, Matallin P, Legua V, Tortajada M, Bonilla-Musoles F. Tamoxifen and the uterus and endometrium. Lancet. févr 1989;1(8634):376.

171. Cohen I, Rosen DJ, Altaras M, Beyth Y, Shapira J, Yigael D. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. Br J Cancer. mars 1994;69(3):620‑1.

172. Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. J Natl Cancer Inst. 16 oct 1991;83(20):1488‑91.

173. Buckley CH. Tamoxifen and endometriosis. Case report. Br J Obstet Gynaecol. juill 1990;97(7):645‑6.

174. Love RR, Kurtycz DF, Dumesic DA, Laube DW, Yang Y. The effects of tamoxifen on the vaginal epithelium in postmenopausal women. J Womens Health Gend Based Med. juin 2000;9(5):559‑63.

175. Ayoubi JM, Monrozies X, Ayoubi F, Charasson T, Reme JM. [Tamoxifen and cervico-vaginal cytology]. Rev Fr Gynécologie Obstétrique. avr 1994;89(4):216‑20.

176. Ugwumadu AH, Harding K. Uterine leiomyomata and endometrial proliferation in postmenopausal women treated with the anti-oestrogen tamoxifen. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. avr 1994;54(2):153‑6.

177. Le Bouëdec G, de Latour M, Dauplat J. [Expansive uterine myoma during tamoxifen therapy. 11 cases]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 25 nov 1995;24(36):1694‑6.

178. Le Bouedec G, Kauffmann P, Cure H, Feillel V, Dauplat J. Tamoxifène et endomètre. A propos de 50 métrorragies. XXVIIIème Congrès Natl SNFMI Société Natl Fr Médecine Interne. juin 1993;14(6):453.

179. Haber GM, Behelak YF. Preliminary report on the use of tamoxifen in the treatment of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. mars 1987;156(3):582‑6.

180. Ford MR, Turner MJ, Wood C, Soutter WP. Endometriosis developing during tamoxifen therapy. Am J Obstet Gynecol. mai 1988;158(5):1119.

181. Ugwumadu AH, Bower D, Ho PK. Tamoxifen induced adenomyosis and adenomyomatous endometrial polyp. Br J Obstet Gynaecol. avr 1993;100(4):386‑8.

182. Cohen I, Tepper R, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Dror Y, et al. Continuous tamoxifen treatment in asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients does not cause aggravation of endometrial pathologies. Gynecol Oncol. oct 1994;55(1):138‑43.

183. McGonigle KF, Lantry SA, Odom-Maryon TL, Chai A, Vasilev SA, Simpson JF. Histopathologic effects of tamoxifen on the uterine epithelium of breast cancer patients: analysis by menopausal status. Cancer Lett. 19 mars 1996;101(1):59‑66.

184. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. Cancer Imaging. 30 juin 2008;8(1):135‑45.

185. Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. Radiology. janv 2000;214(1):29‑38.

186. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Obstet Gynecol. mai 1993;81(5 (Pt 1)):660‑4.

187. De Muylder X. [Benign endometrial lesions induced by tamoxifen]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 1999;28(5):420‑4.

188. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Horovitz A, Frenkel Y, et al. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. août 1995;6(2):116‑20.

189. De Muylder X, Neven P, De Somer M, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. Int J Gynecol Obstet. oct 1991;36(2):127‑30.

190. Bergeron C. Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antiœstrogènes. Gynécologie Obstétrique Fertil. déc 2002;30(12):933‑7.

191. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. Gynecol Oncol. août 2000;78(2):181‑6.

192. Uziely B, Lewin A, Brufman G, Dorembus D, Mor-Yosef S. The effect of tamoxifen on the endometrium. Breast Cancer Res Treat. 1993;26(1):101‑5.

193. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Obstet. juin 1995;49(3):241‑57.

194. Gal D, Kopel S, Bashevkin M, Lebowicz J, Lev R, Tancer ML. Oncogenic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer--preliminary report. Gynecol Oncol. août 1991;42(2):120‑3.

195. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of « untreated » hyperplasia in 170 patients. Cancer. 15 juill 1985;56(2):403‑12.

196. Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, White E, McKnight B, Moore DE, et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial, and breast cancers. J Natl Cancer Inst. 20 sept 1995;87(18):1359‑64.

197. Mignotte H, Rodier JF, Lesur A, Hoffstetter S, Cutuli B, D'Anjou J, et al. Endometrial carcinoma associated with adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer: a French multi-centre analysis of 89 cases. The Breast. sept 1995;4(3):200‑2.

198. Lasset C, Bonadona V, Mignotte H, Brémond A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. Lancet. 6 janv 2001;357(9249):66‑7.

199. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. Cancer Treat Rep. févr 1985;69(2):237‑8.

200. Le Bouëdec G, Dauplat J. [Cancer of the endometrium caused by antiestrogens]. Rev Fr Gynécologie Obstétrique. juin 1992;87(6):345‑8.

201. Hardell L. Tamoxifen as a risk factor for endometrial cancer. Cancer. 1 oct 1990;66(7):1661.

202. Assikis VJ, Neven P, Jordan VC, Vergote I. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. août 1996;32A(9):1464‑76.

203. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeney LA, Gimbrère CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. Lancet. 19 févr 1994;343(8895):448‑52.

204. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mars 1993;11(3):485‑90.

205. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. Gynecol Oncol. nov 1994;55(2):164‑8.

206. Cohen CJ, Rahaman J. Endometrial cancer. Management of high risk and recurrence including the tamoxifen controversy. Cancer. 15 nov 1995;76(10 Suppl):2044‑52.

207. Fornander T, Hellström AC, Moberger B. Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 17 nov 1993;85(22):1850‑5.

208. Segna RA, Dottino PR, Deligdisch L, Cohen CJ. Tamoxifen and endometrial cancer. Mt Sinai J Med N Y. oct 1992;59(5):416‑8.

209. Atlante G, Pozzi M, Vincenzoni C, Vocaturo G. Four case reports presenting new acquisitions on the association between breast and endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. juin 1990;37(3):378‑80.

210. Adami HO, Bergström R, Weiderpass E, Persson I, Barlow L, McLaughlin JK. Risk for endometrial cancer following breast cancer: a prospective study in Sweden. Cancer Causes Control CCC. nov 1997;8(6):821‑7.

211. Lemercier E, Genevois A, Dacher JN, Benozio M, Descargues G, Marpeau L. [Endometrial imaging]. J Radiol. déc 2000;81(12 Suppl):1845‑55.

212. Robert Y, Bady J, Maubon A. [Proper technics in imaging the pelvis. Paris, October 1998. Post-menopausal metrorrhagia]. J Radiol. juin 1999;80(6):604‑6.

213. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, et al. Endometrial changes in postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer. Br J Obstet Gynaecol. juin 1993;100(6):567‑70.

214. Perrot N, Guyot B, Antoine M, Uzan S. The effects of tamoxifen on the endometrium. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 1 janv 1994;4(1):83‑4.

215. Touraine P, Driguez P, Cartier I, Yaneva H, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Lack of induction of endometrial hyperplasia with tamoxifen. Lancet. 28 janv 1995;345(8944):254‑5.

216. Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. avr 1993;160(4):809‑12.

217. Le Bouëdec G, Ptak Y, Ronayette H, Lemery S, Dauplat J. [Postmenopausal hydrometra. Influence of tamoxifen]. Rev Fr Gynécologie Obstétrique. déc 1994;89(12):597‑601.

218. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JA, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. juin 2003;21(6):583‑8.

219. Uzan S, Perrot N, Uzan M. Tamoxifen: vaginosonography and color Doppler assessment of the uterus. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 1 juill 1992;2(4):306.

220. Bourne T, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S. Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. Lancet. 16 juin 1990;335(8703):1470‑1.

221. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. Lancet. 28 mai 1994;343(8909):1318‑21.

222. Ceci O, Bettocchi S, Marello F, Di Venere R, Pellegrino AR, Laricchia L, et al. Hysteroscopic evaluation of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. J Am Assoc Gynecol Laparosc. mai 2000;7(2):185‑9.

223. Fernandez E, Garbin O, Gervaise A. Hystéroscopie et fertiloscopie. Elsevier Masson.

224. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. Lancet. 3 janv 1998;351(9095):36.

225. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Int J Cancer J Int Cancer. 4 mai 1998;76(3):325‑30.

226. Goldchmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. Obstet Gynecol. nov 1993;82(5):727‑30.

227. Schmidt PDD h c D. Endometriumveränderungen nach Tamoxifen-Therapie. Pathol. févr 2006;27(1):27‑32.

228. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

229. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. Gynecol Oncol. févr 1994;52(2):185‑90.

230. Achiron R, Grisaru D, Golan-Porat N, Lipitz S. Tamoxifen and the uterus: an old drug tested by new modalities. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. mai 1996;7(5):374‑8.

231. Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall LE, Goldstein SR. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of

asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. janv 1998;11(1):48‑53.

232. ACOG committee opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. mai 1996;53(2):197‑9.

233. Berlière M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. Obstet Gynecol. janv 1998;91(1):40‑4.

234. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? Lancet. 17 janv 1998;351(9097):155‑7.

235. Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The role of ultrasound in the detection of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. Obstet Gynecol Surv. juill 1998;53(7):429‑38.

236. d'Arailh A-S, Michy T, Pioud R, Dravet F, Classe J-M. [Uterine abnormalities in non menopausal women who received tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy]. Gynécologie Obstétrique Fertil. déc 2007;35(12):1215‑9.

237. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? Am J Obstet Gynecol. mars 2006;194(3):718‑21.

238. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. Climacteric J Int Menopause Soc. oct 2009;12(5):454‑8.

239. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. janv 2009;33(1):102‑8.

240. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. Obstet Gynecol. oct 1999;94(4):516‑20.

241. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 10 août 2004;115(2):206‑10.

242. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. avr 2002;186(4):669‑74.

243. Caspi B, Appelman Z, Goldchmit R, Ashkenazi M, Haruvy Y, Hagay Z. The bright edge of the endometrial polyp. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. avr 2000;15(4):327‑30.

244. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. Gynecol Oncol. août 1997;66(2):233‑7.

245. Nuovo MA, Nuovo GJ, McCaffrey RM, Levine RU, Barron B, Winkler B. Endometrial polyps in postmenopausal patients receiving tamoxifen. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. 1989;8(2):125‑31.

246. Anama Mbatsogo B, Le Bouëdec G, Michy T, Bourdel N, Fouilloux G, Dauplat J. Dégénérescence maligne de polypes endométriaux sous tamoxifène. Gynécologie Obstétrique Fertil. déc 2005;33(12):975‑9.

247. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y. Tamoxifen-induced endometrial polyp. N Engl J Med. 8 mai 1997;336(19):1389; author reply 1389‑90.

248. Fung MFK, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. Gynecol Oncol. oct 2003;91(1):154‑9.

249. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. avr 2003;188(4):927‑31.

250. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. avr 2009;91(4):1056‑60.

251. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. Arch Gynecol Obstet. 1999;262(3-4):133‑9.

252. Hann LE, Gretz EM, Bach AM, Francis SM. Sonohysterography for evaluation of the endometrium in women treated with tamoxifen. AJR Am J Roentgenol. août 2001;177(2):337‑42.

253. Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. déc 1995;6(6):435‑42.

254. Bakour SH, Gupta JK, Khan KS. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. févr 2002;76(2):165‑8.

255. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. Acta Obstet Gynecol Scand. avr 2000;79(4):317‑20.

256. Antunes A, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. Maturitas. 20 août 2007;57(4):415‑21.

257. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. avr 2007;14(2):189‑94.

258. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21(2):180‑3.

259. Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. Acta Obstet Gynecol Scand. nov 1999;78(10):883‑6.

260. Wolfe SA, Mackles A. Malignant lesions arising from bening endometrial polyps. Obstet Gynecol. oct 1962;20:542‑50.

261. Wang J-H, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. J Minim Invasive Gynecol. févr 2010;17(1):53‑8.

262. Baiocchi G, Manci N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. Am J Obstet Gynecol. nov 2009;201(5):462.e1‑4.

263. Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. mars 2011;112(3):200‑3.

264. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. World J Surg Oncol. 9 févr 2005;3(1):8.

265. Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(3-4):258‑68.

266. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. Gynecol Oncol. août 2003;90(2):382‑6.

267. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendell M, Lage JM, Silverberg SG. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. oct 1998;17(4):302‑11.

268. Berlière M, Galant C, Gillerot S, Charles A, Donnez J. [Endometrial evaluation prior to tamoxifen: preliminary results of a prospective study]. Bull Cancer (Paris). août 1998;85(8):721‑4.

269. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ, Palazzo JP. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. Am J Obstet Gynecol. févr 1999;180(2 Pt 1):340‑1.

270. King A, Seraj IM, Wagner RJ. Stromal invasion in endometrial adenocarcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1 mai 1984;149(1):10‑4.

271. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. J Obstet Gynaecol Res. juin 1997;23(3):223‑30.

272. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecol Oncol. août 2004;94(2):256‑66.

273. Narod SA, Pal T, Graham T, Mitchell M, Fyles A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. Lancet. 6 janv 2001;357(9249):65‑6; author reply 67.

274. Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras MM, Cordoba M, et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. J Clin Pathol. avr 1999;52(4):278‑82.

275. Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, et al. Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. J Am Assoc Gynecol Laparosc. mai 1997;4(3):331‑9.

276. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer. Gynecol Oncol. mai 2006;101(2):269‑73.

277. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. Gynecol Oncol. juill 2005;98(1):63‑7.

278. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv. mai 2004;59(5):368‑78.

279. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 39, October 2002. Selective estrogen receptor modulators. Obstet Gynecol. oct 2002;100(4):835‑43.

280. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Hoor KA Ten, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. Obstet Gynecol. mai 2001;97(5 Pt 2):855‑66.

281. Chang J, Powles TJ, Ashley SE, Iveson T, Gregory RK, Dowsett M. Variation in endometrial thickening in women with amenorrhea on tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. mars 1998;48(1):81‑5.

282. Lhommé C, Pautier P, Zagamé L, Taïeb S, Descamps P, Delaloge S, et al. Surveillance de l'endomètre des femmes sous tamoxifène. Gynécologie Obstétrique Fertil. juill 2003;31(7–8):647‑56.

283. Sasco AJ, Chaplain G, Amoros E, Saez S. Endometrial cancer following breast cancer: Effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. Epidemiol Camb Mass. janv 1996;7(1):9‑13.

284. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. Gynecol Oncol. oct 1999;75(1):136‑41.

285. Fotiou S, Hatjieleftheriou G, Kyrousis G, Kokka F, Apostolikas N. Long-term tamoxifen treatment: a possible aetiological factor in the development of uterine carcinosarcoma: two case-reports and review of the literature. Anticancer Res. juin 2000;20(3B):2015‑20.

286. Clement PB, Oliva E, Young RH. Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of six cases and a review of tamoxifen-associated endometrial lesions. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. juill 1996;15(3):222‑9.

287. Horn L-C, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. avr 2004;14(2):348‑53.

288. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. Cancer Treat Rev. mai 2004;30(3):291‑301.

289. Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W, Cendrowski K, Kuźlik R. Hysteroscopy in cases of cervical polyps. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(1):67‑9.

290. Coeman D, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder X, De Muylder E, Campo R. Hysteroscopic findings in patients with a cervical polyp. Am J Obstet Gynecol. déc 1993;169(6):1563‑5.

291. Cohen I, Figer A, Tepper R, Shapira J, Altaras MM, Yigael D, et al. Ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure: comparison between tamoxifen-treated and nontreated breast cancer patients. Gynecol Oncol. févr 1999;72(2):202‑7.

292. Lansac J, Diouf A. [Monitoring women on tamoxifen]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 1998;27(3):285‑9.

293. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juill 1999;17(7):2050‑4.

294. Ascher SM, Johnson JC, Barnes WA, Bae CJ, Patt RH, Zeman RK. MR imaging appearance of the uterus in postmenopausal women receiving tamoxifen therapy for breast cancer: histopathologic correlation. Radiology. juill 1996;200(1):105‑10.

295. Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen: first do no harm. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 oct 2000;18(20):3457‑8.

296. Perrot N, Frey I, Bigot JM. [Ultrasono-hysterography: techniques and indications]. J Radiol. sept 1996;77(9):687‑90.

297. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Shapira J, Cordoba M, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. Gynecol Oncol. mars 1997;64(3):386‑91.

298. Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, Cordoba M, Shapira Y, Altaras MM, et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patients treated with tamoxifen. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. mai 1993;12(5):275‑80.

299. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 oct 2000;18(20):3464‑70.

300. Mourits MJ, Van der Zee AG, Willemse PH, Hoor KA Ten, Hollema H, De Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. Gynecol Oncol. avr 1999;73(1):21‑6.

301. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, Saigo PE, Venkatraman E, Hudis C, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 oct 2000;18(20):3459‑63.

302. Ballard P, Tetlow R, Richmond I, Killick S, Purdie DW. Errors in the measurement of endometrial depth using transvaginal sonography in postmenopausal women on tamoxifen:

random error is reduced using saline instillation sonography. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. avr 2000;15(4):321‑6.

303. Barakat RR. Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifen for breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juill 1999;17(7):1967‑8.

304. Friedrich M, Villena-Heinsen C, Mink D, Endres V, Reitnauer K, Schmidt W. Ultrasonography of the endometrium and endometrial pathology under tamoxifen treatment. Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19(6):536‑40.

305. Cardosi RJ, Fiorica JV. Surveillance of the endometrium in tamoxifen treated women. Curr Opin Obstet Gynecol. févr 2000;12(1):27‑31.

306. Le Bouedec G, Pingeon JM, Fondrinier E, Kauffmann P, Dauplat J. [Gynecologic monitoring of tamoxifen treatment of breast cancer]. Rev Fr Gynécologie Obstétrique. sept 1995;90(7-9):379‑82.

307. Sananes S, Khairallah T, Touboul E, Salat-Baroux J, Uzan S. [Surveillance of patients treated with tamoxifen]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 23 mars 1996;25(10):499‑502.

308. Strauss HG, Wolters M, Methfessel G, Buchmann J, Koelbl H. Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium. A prospective study. Acta Obstet Gynecol Scand. août 2000;79(8):697‑701.

309. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. Am J Obstet Gynecol. févr 1994;170(2):447‑51.

310. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Roy S, Simpson JF. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. Am J Obstet Gynecol. juin 1998;178(6):1145‑50.

311. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E, Anis O, Di Gangi S, et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. Endocr Relat Cancer. août 2013;20(4):455‑62.

312. Sherman BM, Chapler FK, Crickard K, Wycoff D. Endocrine consequences of continuous antiestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women. J Clin Invest. août 1979;64(2):398‑404.

313. Randolph JF, Ying YK, Maier DB, Schmidt CL, Riddick DH, Randolph JR. Comparison of real-time ultrasonography, hysterosalpingography, and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. Fertil Steril. nov 1986;46(5):828‑32.

314. Bernard JP, Rizk E, Camatte S, Robin F, Taurelle R, Lecuru F. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. févr 2001;17(2):145‑9.

315. Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G, Curtis M, Maklad N. Transvaginal hysterosonography: comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. déc 1995;14(12):887‑93.

316. Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. Radiology. sept 2001;220(3):765‑73.

317. Valenzano M, Costantini S, Cucuccio S, Dugnani MC, Paoletti R, Ragni N. Use of hysterosonography in women with abnormal postmenopausal bleeding. Eur J Gynaecol Oncol. 1999;20(3):217‑22.

318. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SWM, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. oct 2003;110(10):938‑47.

319. Bertelli G, Valenzano M, Costantini S, Rissone R, Angiolini C, Signorini A, et al. Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen. Gynecol Oncol. sept 2000;78(3 Pt 1):275‑7.

320. 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. avr 1996;174(4):1327‑34.

321. Agostini A, Collette E, Provansal M, Estrade J-P, Blanc B, Gamerre M. [Good practice and accuracy of office hysteroscopy and endometrial biopsy]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2008;37 Suppl 8:S343‑8.

322. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. oct 2011;18(5):569‑81.

323. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone A, et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. Acta Obstet Gynecol Scand. oct 2002;81(10):975‑80.

324. Dias DS, Bueloni-Dias FN, Dias R, Nahás-Neto J, Petri Nahás EA, Leite NJ, et al. Usefulness of clinical, ultrasonographic, hysteroscopic, and immunohistochemical parameters in differentiating endometrial polyps from endometrial cancer. J Minim Invasive Gynecol. avr 2014;21(2):296‑302.

325. Gao W, Zhang L, Li W, Li J, Wang W, Zhao W, et al. Three-year follow-up results of polypectomy with endometrial ablation in the management of endometrial polyps associated with tamoxifen in Chinese women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mars 2012;161(1):62‑5.

326. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies. Obstet Gynecol. juill 1996;88(1):87‑92.

327. Kremer C, Duffy S. A randomised controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. BJOG Int J Obstet Gynaecol. août 2000;107(8):1058‑9.

328. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. J Minim Invasive Gynecol. oct 2010;17(5):555‑69.

329. Garuti G, Cellani F, Colonnelli M, Garzia D, Gonfiantini C, Luerti M. Hysteroscopically targeted biopsies compared with blind samplings in endometrial assessment of menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. J Am Assoc Gynecol Laparosc. févr 2004;11(1):62‑7.

330. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marello F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. Fertil Steril. avr 2001;75(4):803‑5.

331. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. juin 1991;77(6):954‑6.

332. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand. déc 2001;80(12):1131‑6.

333. Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, et al. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. Maturitas. juin 2013;75(2):181‑90.

ANNEXES

FICHE ECHOGRAPHIE PELVIENNE

Nom : …… Prénom :……..

Date:……. ……Numéro de l'examen: ……..

Moment de l'examen □ aménorrhée □ J du cycle : …….. □ Autre : ……

Indication examen □ surveillance □ hémorragies □ autre : préciser ……..

Utérus :

- **Position :**
  - □ Antéversé □ Rétroversé □ Intermédiaire □ Antéfléchie □ rétrofléchie
- **Taille** :
  - Longueur (hauteur) : fond – col : ……
  - Epaisseur (Ø antéropostérieur le plus large) : ……..
  - largeur (Ø transverse maximum au niveau des cornes) : ……

Myomètre :

- Epaisseur:
  - □ Myomètre antérieur : ……□ Myomètre postérieur : ……
- Myome:
  - □ Non □ Oui : Nombre : ……

	Diamètre	Type	localisation		diamètre	Type	localisation
1				5			
2				6			
3				7			
4				8			

Col utérin

- Longueur :…… Largeur : ……

Annexes :

- **Ovaire droit** :
  - Diamètre :……
  - Follicules :……
  - Aspect : □ normal □ atrophié □ OPK.D □ OPK.G □ OPK bilatéral
- **Ovaire gauche :**
  - Diamètre :……..
  - Follicules :……
  - Aspect : □ normal □ atrophié □ OPK.D □ OPK.G □ OPK bilatéral

- **Anomalies :** □ Absentes □ Présentes
  - ➢ □ KOD □ KOG □ KO bilatéral
  - ➢ Préciser : □ uniloculaire □ multiloculaire □ cloison incomplète
    □ Diamètre : ……..
    □ Echostructure: □ anéchogène □ finement échogène
    ……
- **Cul de sac de Douglas** □ Libre □ épanchement

Autres éléments à rajouter :……

……

Endomètre :

- **Epaisseur**
  - ➢ □ Epaisseur endomètre bicouche : ……..
  - ➢ □ Lame liquidienne intra cavitaire
    - ✓ □ Hydromètre pur (simple)
    - ✓ □ Hydromètre cloisonné
- **Aspect**
  - ➢ □ Endomètre normal : en phase :
    - ✓ □ régénérative □ prolifération □ sécrétoire
    - ✓ □ lacunes anéchogènes □ pas de lacunes anéchogènes
    - ✓ □ concordant □ discordant avec chronologie cycle
  - ➢ □ Atrophie de l'endomètre
  - ➢ □ Atrophie glandulo-kystique de l'endomètre
  - ➢ □ Hypertrophie simple □ Hypertrophie glandulokystique
  - ➢ □ polype muqueux □ polype glandulokystique
  - ➢ □ adénomyose
  - ➢ □ Hypertrophie irrégulière suspecte □ Cancer de l'endomètre
- □ **Endomètre d'interprétation difficile (LNE)**
  - ➢ □ utérus globuleux
  - ➢ □ position intermédiaire
  - ➢ □ épaississement hétérogène de l'endomètre
- □ **Endomètre épais homogène:** □ Hypoéchogène □ Hyperéchogène
  - ➢ □ Hypertrophie de l'endomètre
  - ➢ □ polype
  - ➢ □ Atrophie endomètre □ Atrophie glandulo-kystique
- □ **Endomètre épais hétérogène:** □ Hypo/ □ Hyperéchogène + Lacunes anéchogènes
  - ➢ □ Hypertrophie glandulo-kystique
  - ➢ □ Polype glandulo-kystique
  - ➢ □ Atrophie glandulo-kystique
- **Jonction myomètre - endomètre**
  - ➢ □ Visible nette □ Floue □ feuilleté irrégulier
- **Ligne cavitaire**
  - ➢ □ Echo linéaire médian □ Non visible □ Moins bien visible ; elle est ondulée
  - ➢ □ Dédoublée (lame liquidienne intracavitaire) □ Déviée, refoulée

- **Anomalies**

……
……

Technique : Qualité de l'examen

- ☐ Bonne ☐ Résultat moyen ☐ Douteuse
- ☐ Interprétation difficile : préciser :
  - ✓ ☐ Utérus globuleux ☐ position intermédiaire ☐ endomètre épais ☐
  - ✓ ☐ patiente obèse
- Autre :……
  ……

CONCLUSION

☐ Normale
☐ Endomètre normal : en phase :

- ☐ régénérative ☐ prolifération ☐ sécrétoire
- ☐ lacunes anéchogènes ☐ pas de lacunes anéchogènes
- ☐ concordant ☐ discordant avec chronologie cycle

☐ Atrophie endométriale
☐ Atrophie glandulo-kystique (ligne cavitaire bordée de lacunes anéchogènes)
☐ Hydrométrie
☐ Endomètre épais homogène :

- ☐ polype muqueux
- ☐ hypertrophie endomètre
- ☐ Atrophie endomètre
- ☐ AGK ?

☐ Endomètre épais hétérogènes (GK) :

- ☐ Atrophie glandulo-kystique
- ☐ Hypertrophie glandulo-kystique
- ☐ Polype glandulo-kystique
- ☐ Endomètre phase I / II + glandes kystiques

☐ Endomètre d'interprétation difficile (lésion non étiquetée (LNE)
☐ Polype
☐ Polype glandulo-kystique
☐ Hypertrophie endométriale

- ☐ H. simple ☐ H. polypoïde ☐ H. glandulo-kystique ☐ H. atypique suspecte

☐ Autres :

- ☐ Fibrome ☐ Adénomyose
- ☐ K.O ☐ OPK ☐ Epanchement dans le Douglas

☐ Malformation :……..

☐ Autre :……

SYNTHESE :

- Normale
- Polype
- Polype glandulo-kystique
- Atrophie endométriale simple
- Atrophie glandulokystique
  - Ligne cavitaire bordée de lacunes anéchogènes
  - pseudo-épaississement hétérogène (lacunes anéchogènes)
  - pseudo-épaississement homogène
  - Lame liquidienne intra cavitaire (hydromètre)
    - ✓ Hydromètre pur (simple)
    - ✓ Hydromètre cloisonné

- **Endomètre épais homogène :**
  - polype muqueux
  - hypertrophie endomètre
  - Atrophie endomètre
  - AGK ?

- **Endomètre épais hétérogènes (GK) :**
  - Atrophie glandulo-kystique
  - Hypertrophie glandulo-kystique
  - Polype glandulo-kystique
  - Endomètre phase I / II + glandes kystiques

- **Endomètre d'interprétation difficile (lésion non étiquetée (LNE)**

FICHE HYSTEROSONOGRAPHIE

Endomètre :

- **Epaisseur**
  - ➢ □ mesure face antérieure + mesure face post : ……

- **Aspect**
  - ➢ □ Cavité normale
  - ➢ □ Endomètre normal : en phase :
    - ✓ □ régénérative □ proliférative □ sécrétoire
    - ✓ □ lacunes anéchogènes □ pas de lacunes anéchogènes
    - ✓ □ concordant □ discordant avec chronologie cycle
  - ➢ □ Atrophie de l'endomètre
  - ➢ □ Atrophie glandulo-kystique (ligne cavitaire bordée de lacunes anéchogènes)
  - ➢ □ Endomètre normal : en phase :
    - ✓ □ régénérative □ proliférative □ sécrétoire
    - ✓ □ lacunes anéchogènes □ pas de lacunes anéchogènes
    - ✓ □ concordant □ discordant avec chronologie cycle
  - ➢ Hypertrophie endométriale
    - ✓ □ H. simple □ H. polypoïde □ H. glandulo-kystique
    - ✓ □ H. hétérogène irrégulière suspecte

  - ➢ □ Endomètre épais homogène :
  - ➢ □ Endomètre épais hétérogènes (GK)
  - ➢ □ Endomètre d'interprétation difficile (lésion non étiquetée (LNE)
  - ➢ □ image ovalaire hyperéchogène (/ hypoéchogène) Flottant dans le liquide intra-utérin **(Polype muqueux flottant)**
    - ✓ □ Nombre : ……
    - ✓ □ Mesure la taille : …….
    - ✓ □ base d'implantation :…….
  - ➢ □ Image ovalaire hyperéchogène (/ hypoéchogène) centrée de petites collections liquidiennes glandulaires. Flottant dans le liquide intra-utérin **(Polype glandulo-kystique flottant)**
    - ✓ □ Nombre :…….
    - ✓ □ Mesure la taille :……..
    - ✓ □ base d'implantation :……

  - ➢ □ **Epaississement localisé (anomalie muqueuse localisée)**
    - ✓ □ Nombre :……
    - ✓ □ taille : ……..
    - ✓ □ siège :……
    - ✓ □ replis muqueux □ image polypoïde simple □ polypoïde suspecte

  - ➢ □ **Autres :**

- ✓ ☐ Myome (s/muqueux):……
- ✓ ☐ Adénomyose : ……..
- ✓

➢ **Anomalies : préciser :**

……
……. ……
……..

- **Epaisseur**
  - ➢ ☐ mesure face antérieure + mesure face post : ……
- **Tolérance de l'examen :**
  - ➢ ☐ indolore ☐ peu douloureux ☐ douloureux
  - ➢ ☐ Très douloureux ☐ douleur nécessitant l'arrêt de la procédure
- **Evaluation selon l'échelle visuelle de la douleur**
  - ➢ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10
- **Technique : Qualité de l'examen**
  - ➢ ☐ Bonne ☐ Résultat moyen ☐ Douteuse
  - ➢ ☐ Interprétation difficile ☐ Echec : ……

……

……

Conclusion :

- ☐ Normal
- ☐ Endomètre normal : en phase :
  - ➢ ☐ régénérative ☐ prolifération ☐ sécrétoire
  - ➢ ☐ lacunes anéchogènes ☐ pas de lacunes anéchogènes
  - ➢ ☐ concordant ☐ discordant avec chronologie cycle
- ☐ Atrophie de l'endomètre
- ☐ Atrophie glandulo-kystique (ligne cavitaire bordée de lacunes anéchogènes)
- ☐ Endomètre épais homogène
- ☐ Endomètre épais hétérogènes (lacunes anéchogènes)
- ☐ Endomètre d'interprétation difficile (LNE)
- ☐ Hypertrophie atypique, cancer de l'endomètre
- ☐ Polype muqueux
- ☐ Polype glandulo-kystique
- ☐ Fibrome sous-muqueux : Type : ……
- ☐ Adénomyose
- Autre éléments à rajouter :……

……

……

FICHE HYSTEROSCOPIE

Nom :……Prénom……..
Date : …… Numéro de l'examen :……..
Jour du cycle : ……..

Moment de l'examen

- □ début du cycle □ 1ère moitié de cycle □ moitié de cycle
- □ 2ème moitié de cycle □ Fin de cycle □ aménorrhée

Indication examen

- □ surveillance □ métrorragies □ méno-métrorragies □ spotting
- □ douleurs pelviennes □ polype accouché par le col □ autre :…….

Aspect général de la cavité utérine

- □ canal cervical
  - ➢ □ muqueuse cervicale normale □ polype cervical □ sténose cervicale
- □ ostiums tubaires
  - ➢ □ O.T droit : …… □ O.T gauche : ……
  - ➢ □ Anomalies : ……
- □ Fibrome
  - ➢ □ fibrome intracavitaire □ fibrome sous muqueux
  - ➢ □ préciser : Type : ……
- □ anomalies de la cavité
  - ➢ □ synéchie □ cloison utérine □ autre malformation
  - ➢ □ préciser :……

Surface endométriale

- □ endomètre prolifératif □ endométriale sécrétoire
- □ Revêtement peu épais, régulier, pâle, brillant et fragile, sans relief (dénué de sillons), avec des zones pétéchiales. La vascularisation sous-jacente est pauvre. Irrégularité du myomètre sous-jacent. **(atrophie endométriale)**
- □ Endomètre hétérogène, rigide, atrophié. Les orifices glandulaires sont dilatés réalisant des pseudo-kystes. La vascularisation est pauvre. Aspect« **d'atrophie glandulo-kystique».**
- □ Hypertrophie endométriale simple □ Hypertrophie polypoïde
- □ Hypertrophie glandulo-kystique □ Hypertrophie adénomateuse
- □ Etats prolifératifs complexes atypique ; lésions frontières
- □ Adénomyose
  - ➢ □ signes directes
    - ✓ □ orifice diverticulaire □ kyste bleu, tâche brunâtre sous-endométriale
  - ➢ □ signes indirectes
    - ✓ □ hypervascularisation □ rigidité et fibrose
    - ✓ □ élargissement de la région préostiale : « image en bouche de métro »

Polype :

- **□ Description du polype**
  - □ Nombre
    - ✓ □ Unique
    - ✓ □ Multiple : nombre :……..
  - □ Aspect :
    - ✓ □ Mobile en « battant de cloche »
    - ✓ □ Occupant la cavité utérine
      - o □ Large base d'implantation
  - □ Limites (siège du pied d'insertion) :……
    ……
  - □ Volume :
    - ✓ □ petit □ modéré □ important □ géant
  - □ orifices glandulaires :
    - ✓ □ non visibles
    - ✓ □ nettement visibles, en relief par rapport à la surface du polype
    - ✓ □ Les orifices glandulaires en relief, assez espacés, formant de véritables petits kystes (O.G dilatés et pseudo kystiques)
  - □ orifices glandulaires :
    - ✓ □ rose □ jaune-rougeâtre □ jaune chamois □ couleur ivoire
  - □ Autres éléments à rajouter :……
    ……
    ……

- **□ Conclusion**
  - □ Polype muqueux
  - □ Polype fibreux
  - □ Polype glandulo-kystique

Prélèvement histologique

- □ Muqueuse régulière, épaisse, homogène, sans hypervascularisation anarchique
  - □ canule de Novak (après vidange complète de l'utérus)
  - □ pipelle de Cornier (après vidange complète de l'utérus)
- □ anomalies muqueuses hétérogènes, marquées par une hypervascularisation irrégulière, ou en cas de pathologie localisée
  - □ prélèvement sous contrôle visuel (résection endoscopique)

Autre éléments à rajouter :
……
……

Conclusion :

- **□ endomètre normal**
  - □ endomètre prolifératif précoce □ endomètre prolifératif tardif
  - □ endomètre sécrétoire précoce □ endomètre sécrétoire tardif

- ☐ **Anomalies de l'endomètre**
  - ☐ atrophie de l'endomètre
  - ☐ atrophie glandulo-kystique de l'endomètre
  - ☐ Adénomyose ☐ endométrite chronique
  - ☐ hypertrophie (simple) de l'endomètre
  - ☐ hypertrophie polypoïde de l'endomètre
  - ☐ hypertrophie glandulo-kystique de l'endomètre
  - ☐ Prolifération complexe (hypertrophie atypique) de l'endomètre
  - ☐ carcinome endométrial
  - ☐ autre :……
- ☐ **Lésions localisées**
  - ☐ Polype endocervical
  - ☐ prolifération localisée (formation polypoïde) régulière
  - ☐ prolifération localisée (formation polypoïde) irrégulière suspecte
  - ☐ Polype muqueux
  - ☐ Polype fibreux
  - ☐ Polype glandulo-kystique
  - ☐ Polype suspect
  - ☐ autre :……

DEROULEMENT DE L'EXAMEN

Anesthésie : ☐ Sans ☐ Locale ☐ Locorégionale ☐ Générale

EXAMEN :

- ☐ facile ☐ difficile ☐ impossible ☐ dilatation du col

Tolérance de l'examen :

- ☐ Indolore ☐ peu douloureux ☐ douloureux
- ☐ très douloureux ☐ douleur nécessitant l'arrêt de l'examen

Evaluation selon l'échelle visuelle de la douleur

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

Complications immédiates : ☐ oui ☐ non

- ☐ Perforation ☐ Fausse route ☐ Syndrome vagal ☐ Hémorragie (☐ endo-utérin ☐ cervicale)

Technique : Qualité de l'examen

- ☐ Bonne ☐ Résultat moyen ☐ Douteuse
- ☐ Interprétation difficile ☐ Echec : ……
  ……

Biopsie : ☐ oui ☐ Non

- ☐ canule de Novak (ambulatoire) ☐ pipelle de Cornier

Prélèvement endométrial : (☐ S/AG ☐ S/ALR): ☐ oui ☐ Non

- ☐ résection hystéroscopique ☐ biopsie sous hystéroscopie ☐ C.B
- **Anapath** :……

FICHE ANAPATH ENDOMETRE TAMOXIFENE

Nom et prénom de la patiente : ……

Date : …… Contrôle N° : ……..

Endomètre normal :

- □ Endomètre prolifératif : □ précoce □ avancé (avant J 14)
- □ Endomètre en phase sécrétoire : □ Débutante □ intermédiaire □ avancée

Anomalies de l'endomètre :

Prélèvement : □ biopsie de l'endomètre à la canule de Novak

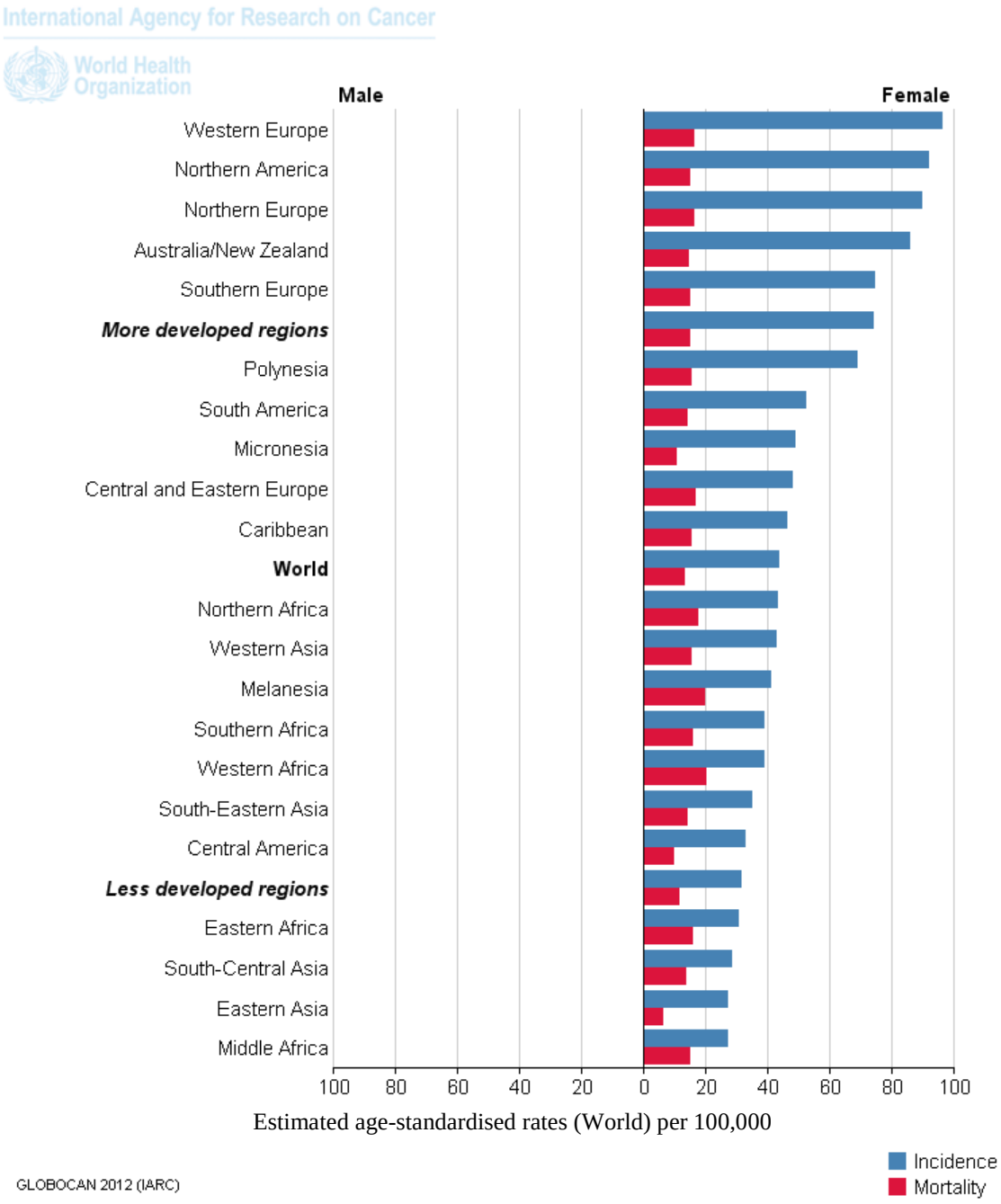
- □ Qualité du prélèvement : □ absence de matériel endométrial □ satisfaisant
- □ Atrophie endomètre :
  - ➢ □ Endomètre atrophique et dystrophique
- □ Atrophie glandulo-kystique
- □ Biopsie non concluante □ absence de matériel endométrial
- □ prélèvement non représentatif □ absence de structures histologiques

Lésions localisées

- □ **Polype cervical** :
  - ➢ □ Polype glandulaire endocervical □ polype angio-fibreux endocervical
  - ➢ □ Polype fibro-glandulaire endocervical
- □ **Polype muqueux endométrial** :
  - ➢ □ Polype glandulaire endométrial □ Polype hyperplasique de l'endomètre
- □ **Polype glandulo-kystique :**
  - ➢ □ Polype G.K □ polype endométrial atrophique glandulo-kystique
- □ **Adénomyose :**
  - ➢ □ Atrophie endomètre + adénomyose
  - ➢ □ Hyperplasie G.K de l'endomètre + lésion d'adénomyose
- □ Autre : ……..

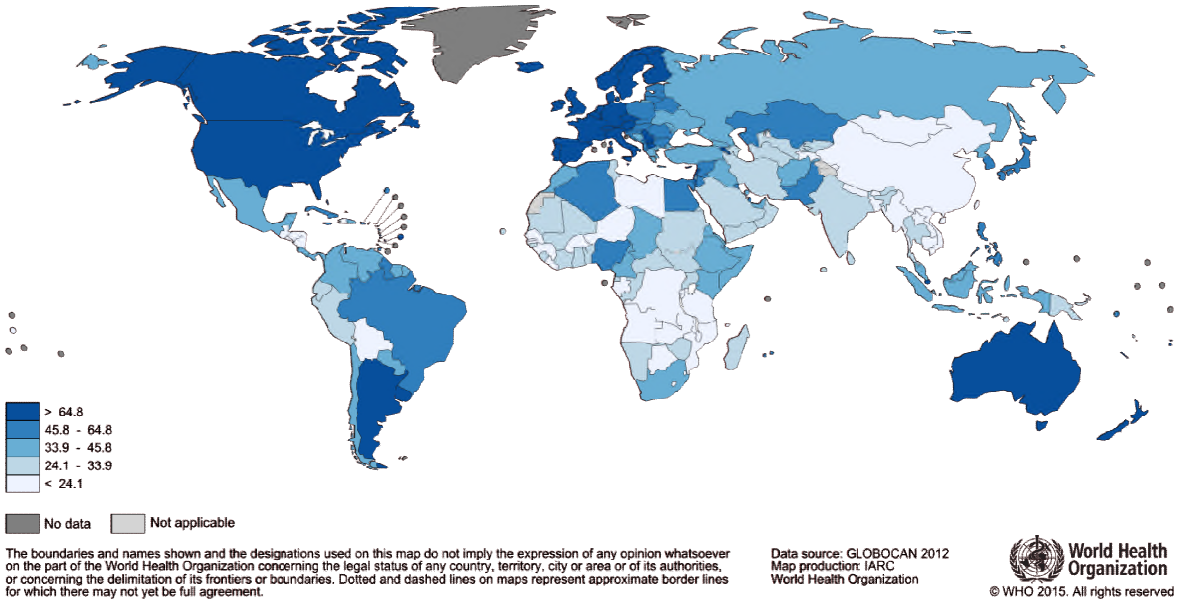
Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (228)

Estimated numbers (thousands)	Cases	Deaths	5-year prev.
World	1671	522	6232
More developed regions	788	198	3201
Less developed regions	883	324	3032
WHO Africa region (AFRO)	100	49	318
WHO Americas region (PAHO)	408	92	1618
WHO East Mediterranean region (EMRO)	99	42	348
WHO Europe region (EURO)	494	143	1936
WHO South-East Asia region (SEARO)	240	110	735
WHO Western Pacific region (WPRO)	330	86	1276
IARC membership (24 countries)	935	257	3591
United States of America	233	44	971
China	187	48	697
India	145	70	397
European Union (EU-28)	362	92	1444

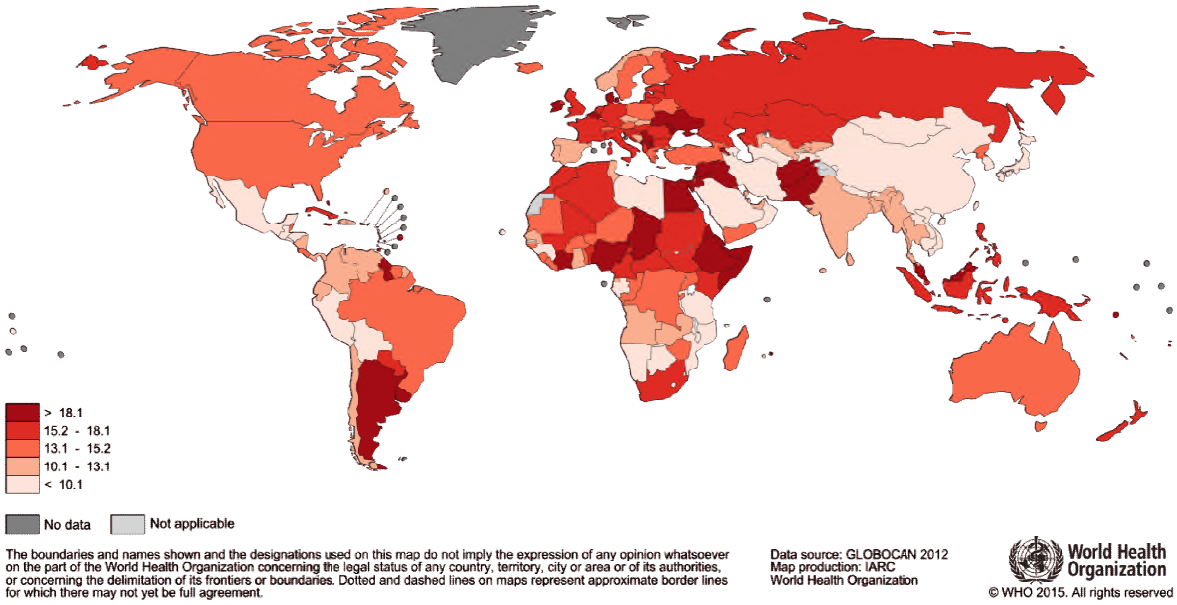


Répartition du cancer du sein (incidence et mortalité) à travers le monde (228)

- **carte 1 :Estimated Breast Cancer Incidence Worldwide in 2012 (228)**



Carte 2 : Estimated Breast Cancer Mortality Worldwide in 2012 (226)



RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Objectif : Proposer une stratégie de surveillance endométriale adaptée chez les femmes non ménopausées traitées par tamoxifène en traitement adjuvant d'un cancer du sein hormonodépendant.

Patientes et méthodes : Nous avons entrepris une étude prospective observationnelle sur une cohorte de 150 patientes non ménopausées traitées pour un cancer du sein et mises sous tamoxifène. Après un examen pré thérapeutique, les patientes ont été suivies sur le plan endométrial régulièrement, chaque semestre pendant 2 ans. Au cours de chaque consultation ont été pratiqués de façon systématique, successivement, une échographie endovaginale, une hystérosonographie, une hystéroscopie en mode vaginoscopique, et une biopsie de l'endomètre à la canule de Novack.

Les patientes présentant des lésions endométriales ont été soumises, par la suite, à une résection hystéroscopique et une étude anatomo-pathologique.

Résultats : L'incidence des lésions bénignes de l'endomètre à type de polype endométrial à la consultation pré thérapeutique était de 9,3%. Au cours du traitement par tamoxifène, ont été observés 31 polypes de l'endomètre (18,7%), avec un taux de récidive de 17,8%, et 3 hyperplasies sans atypies (2%).

Nous n'avons observé aucun cas de lésion précancéreuse ou néoplasique de l'endomètre au cours de cette étude. Dans cette analyse, 20 % des femmes prémenopausées suivies sous tamoxifène présentaient ainsi des anomalies endométriales à type de polypes ou d'hyperplasies après un suivi de 24 mois. Toutes (100%) les lésions endométriales sont survenues, dans notre série, chez des femmes asymptomatiques.

Par ailleurs, l'analyse multivariée a retenu les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes (type polype et hyperplasie de l'endomètre) suivants : âge précoce de la puberté (OR=2,56 : 1,27-5,15 : p=0,008) ; l'âge de la patiente (plus de 40 ans) (OR = 11,89 (IC : 1,54-91,6 : p=0,017), et les antécédents de polype endométrial à l'examen pré-thérapeutique : (OR=21,29 : IC à 95 ; 1,79-252,30 : p = 0,015).

L'évaluation de la performance des différents outils dans le diagnostic des anomalies endométriales a donné les indices de performance suivants : pour l'échographie endovaginale : Sensibilité : 17,5%, spécificité : 100%, VPP : 100%, et VPN : 94.43% ; l'HSG : Sensibilité : 97,5%, spécificité : 99,82%, VPP : 97,5%, et VPN : 99,82% ; l'HSC Sensibilité : 100%, spécificité : 99,82%, VPP : 97,5%, et VPN : 100%.

Discussion et conclusion : Une surveillance gynécologique en général, et endométriale en particulier est préconisée 1 fois / an, après examen pré thérapeutique de la cavité utérine.
L'échographie endovaginale est un mauvis outil pour le dépistage des lésions endométriales compte tenu du taux élevé de faux positifs (faux épaississements de l'endomètre). L'HSG associée à la biopsie à la curette de Novack est une très bonne alternative, à l'HSC dans le diagnostic des épaississements de l'endomètre, en dehors des lésions focales à l'HSG. L'HSC associé aux biopsies dirigées demeure le « gold standard » dans le diagnostic des lésions de l'endomètre induites par le tamoxifène.

Mots clés : Endomètre, Tamoxifène, femmes non ménopausées, surveillance, polype, échographie endovaginale, hystérosonographie, hystéroscopie, biopsie de l'endomètre.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Objective : To elaborate a strategy of endometrial follow-up for non menopausal women treated with Tamoxifen as adjuvant hormonal treatment of breast cancer.

Patients and methods : We performed an prospective observational cohort study that investigated the endometria of 150 non menopausal patients treated with Tamoxifen.
Prior to Tamoxifen intake, we systematically assessed the uterine cavity. Then, after treatment initiation, The patients were scheduled to a half-yearly endometrial assessment during 2 years follow up in « one step clinical setting » based on endovaginal sonography as the initial investigation, followed respectively by saline infusion sonography, an outpatient hysteroscopy, and office endometrial sampling with Novack canula.

The patients with endometrial pathologies were then submitted to hysteroscopical surgery and pathological analysis of specimen.

Results: The main benin endometrial lesion observed at pretreatment endometrial assessment was the endometrial polyp (6%). During the 24 months follow up duration, both endometrial polyp and endometrial hyperplasia without atypia was found respectively in 31 patients (18,7%), with a recurrence rate of 17,8% for a polyp, and 3 patients (2%) for the endometrial hyperplasia.
Neither endometrial carcinoma, nor endometrial hyperplasia was observed during the follow up duration.
In our study, endometrial pathology was found in 20% of premenopausal (non menopausal) women treated with Tamoxifen. 100% of the patients were symptoms free (asymptomatic).
Multivariate Logistic regression revealed both parameters as early puberty age (OR=2,56 : IC à 95 : 1,27-5,15 : p=0,008) , patient age above 40 years old (OR = 11,89 (IC : 1,54-91,67: p=0,017), and previous endometrial polyp prior to Tamoxifen intake: (OR=21,29 : IC à 95 ; 1,79-252,30 : p = 0,015) as risque factors in the occurrence of endometrial polyps.
The evaluation of the accuracy of each diagnosis tool used, in our study, for the diagnosis of endometrial abnormalities in detecting tamoxifen-associated endometrial morbidity showed that vaginal sonography resulted in 17,5% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV and 94,4% NPV in detecting endometrial morbidity, while hydrosonography resulted in 97,5% sensitivity, 99,8% specificity, 97,5% PPV and 99,8% NPV in detecting endometrial atypia, whereas the hysteroscopy 100% sensitivity, 99,8% specificity, 97,5% PPV and 100% NPV in detecting endometrial pathology.

Discussion and conclusion: In a subset of tamoxifen users, it seems advisable to assess the uterine cavity prior to intake with a yearly gynecological later side effects assessment, with a special focus on endometrial tamoxifen associated morbidity. The endovaginal sonography is a limited value tool in endometrial pathology tamoxifen associated screening because of the high number of false positive results. The combination of hydrosonography with the office endometrial biopsy using Novack canula seems to be a good alternative to the office hysteroscopy, in the endometrial thickening diagnosis at hydrosonography, in case of the lack of focal lesion. Whereas the hysteroscopy associated to targeted biopsy steel to be a gold standard in the endometrial associated tamoxifen lesions diagnosis.

Key words : Endometrium , Tamoxifen, non menopausal women, surveillance, polyp, endovaginal sonography, hydrosonography, hysteroscopy, endometrial biopsy.