

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer de l'endomètre chez
des patientes porteuses du syndrome de Lynch : étude menée dans
les Hauts-de-France.**

Présentée et soutenue publiquement le 18 Février 2021 à 14h
Au Pôle Formation
par Aurore SUFFYS

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Sophie JONARD - CATTEAU

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Madame le Docteur Sophie LEJEUNE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Solveig MENU-HESPEL

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS	1
I. INTRODUCTION	2
1. Le cancer de l'endomètre	2
i. Epidémiologie.....	2
ii. Facteurs de risques	4
iii. Carcinogenèse et histologie	12
iv. Traitements du cancer de l'endomètre	16
2. Le syndrome de Lynch	19
i. Génétique et épidémiologie	19
ii. Diagnostic du Syndrome de Lynch	23
iii. Cancer de l'endomètre et Syndrome de Lynch : recommandations.....	31
II. MATERIELS ET METHODE	34
III. RESULTATS	38
IV. DISCUSSION	45
1. Facteurs métaboliques et tabac.....	45
i. Poids et IMC.....	45
ii. Tabac.....	48
iii. Diabète	49
2. Facteurs hormonaux endogènes	52
i. Âge des ménarches	52
ii. Âge de la ménopause.....	53
iii. Risque de cancer de l'endomètre et grossesse	54
3. Facteurs hormonaux exogènes	57
i. Contraceptions hormonales	57
ii. Traitement Hormonal de la Ménopause	60
iii. Forces et faiblesses de notre étude	63
V. CONCLUSION	65
VI. BIBLIOGRAPHIE	66
VII. ANNEXES	84

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

DIU = Dispositif Intra-Utérin

ER = Estrogen Receptor

ESGO = European Society of Gynaecological Oncology

ESP = European Society of Pathology

ESTRO = European Society for Radiotherapy and Oncology

FCS = Fausse Couche Spontanée

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HNPCC = Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

HTA = HyperTension Artérielle

IGF1 = Insulin- like Growth Factor 1

IGF1-R = Insulin-like Growth Factor 1 Receptor

IHC = ImmunoHistoChimie

IMC = Indice de Masse Corporelle

INCa = Institut National du Cancer

IVG = Interruption Volontaire de Grossesse

MMR = MisMatch Repair

MSI= MicroSatellite Instability

MSS = MicroSatellite Stability

SHBG = Sex Hormone Binding Globulin

SOPK = Syndrome des Ovaires Polykystiques

THM = Traitement Hormonal de la Ménopause

I. INTRODUCTION

1. Le cancer de l'endomètre

i. Epidémiologie

Le cancer de l'endomètre est une affection fréquente. En effet, avec 8224 nouveaux cas en France en 2018, il se classe au 3^{ème} rang des cancers de la femme. Il représente environ 13 % des cancers féminins en France, et se classe notamment au premier rang des cancers gynécologiques devant les cancers de l'ovaire et du col de l'utérus (Figure 1) (1).

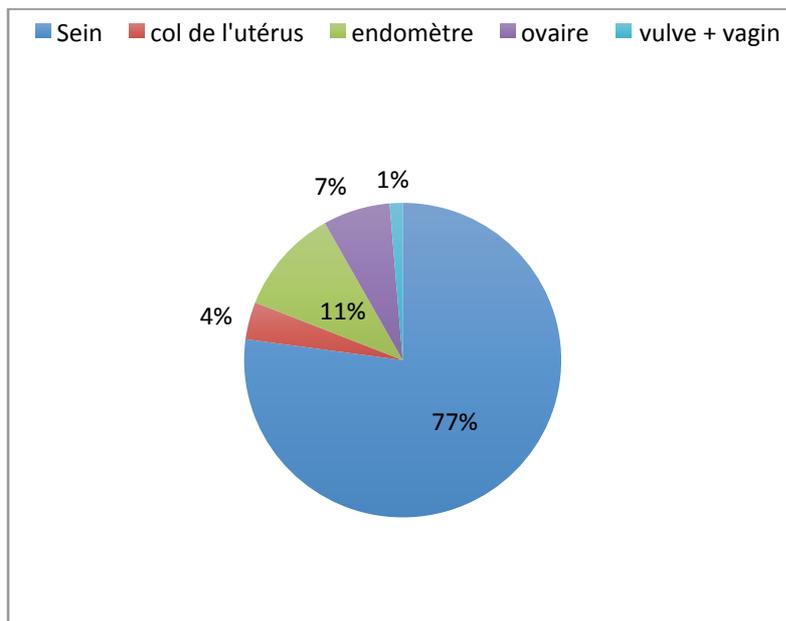


Figure 1 : Diagramme en % de l'incidence des cancers du sein et gynécologiques en France en 2018(1)

D'un point de vue épidémiologique, entre 1990 et 2018, l'incidence du cancer de l'endomètre sur le territoire Français est restée globalement stable avec un taux

d'incidence passant de 10,6 cas pour 100 000 femmes en 1990 à 11,0 cas pour 100 000 en 2018. Il existe cependant une nuance à apporter en fonction de l'âge ; la tendance chez les femmes de plus de 70 ans étant à l'augmentation (+1,4% et +1,8% par an en moyenne à 70 ans et à 80 ans respectivement) alors qu'on observe une tendance à la baisse chez les femmes de moins de 60 ans (-0,8%, -1,7% et -0,5% par an à 40, 50 et 60 ans respectivement). L'incidence du cancer de l'endomètre varie en fonction de l'âge. En effet, elle tend à augmenter après la ménopause, passant de 3,5 cas pour 100 000 femmes avant l'âge de 45 ans (correspondant globalement au début de la période de péri-ménopause) à 80 cas pour 100 000 femmes en post-ménopause. Les cancers de l'endomètre diagnostiqués après la ménopause représentent donc environ 75% des cas.

Pour une femme, le risque cumulé de développer un cancer de l'endomètre au cours de l'existence (période 0–74 ans) est de l'ordre de 1,6 % et reste stable(1).

En termes de mortalité, c'est un cancer dont le pronostic est relativement bon, car souvent diagnostiqué à un stade précoce, avec une survie nette, tous stades confondus, de 75 % à 5 ans et de 68 % à 10 ans. En 2018, 2415 décès dus au cancer de l'endomètre ont été enregistrés en France, ce qui le place au 14^e rang des décès par tumeurs solides. Le taux de mortalité par cancer de l'endomètre en 2018 (décès entraînés par le cancer de l'endomètre en 2018 rapportés au nombre de personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre la même année) était donc de 2.3%.

Ce taux a globalement diminué entre 1990 et 2018 d'environ 0.5% par an mais si l'on se concentre sur la période 2010-2018, il montre une tendance à l'augmentation (+0.4% / an sur cette période)(1).

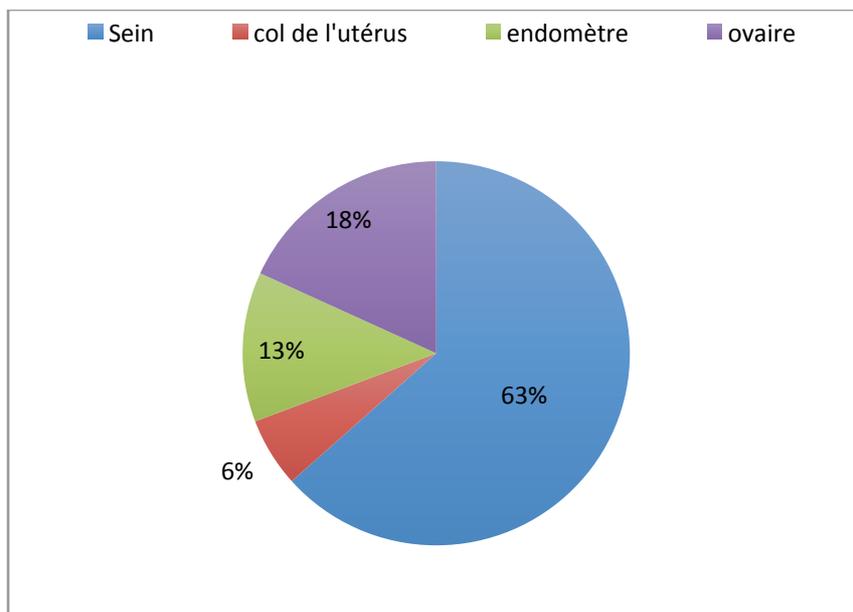


Figure 2 : Diagramme en % de la mortalité des cancers du sein et gynécologiques en France en 2018(1)

ii. Facteurs de risques

Si l'on s'intéresse aux facteurs de risque connus spécifiques du cancer de l'endomètre dans la population générale, le principal d'entre eux est l'existence d'une hyperœstrogénie relative, c'est-à-dire un taux élevé d'oestrogènes comparativement au taux de progestérone(2).

En effet, il a été démontré, chez des femmes de la population générale en bonne santé, que les taux de prolifération des cellules endométriales étaient les plus

hauts pendant la phase folliculaire du cycle, alors que les taux d'oestrogènes étaient les plus élevés et les taux de progestérone les plus bas(2).

Ainsi, la stimulation de l'endomètre par une production excessive d'oestrogènes peut induire une hyperplasie endométriale (3). Cette hyperplasie, quand elle s'accompagne d'atypies cellulaires, augmente le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre de 23 % à dix ans (4)(5).

En effet, l'hyperactivité mitotique ainsi favorisée par l'activation des différentes voies de prolifération cellulaires est propice à l'apparition progressive et à l'accumulation d'altérations moléculaires et de mutations somatiques(2)(3)(6) .

Cette sur-exposition de l'endomètre aux œstrogènes, peut être d'origine endogène ou exogène (Figure 4).

Ainsi, la nulliparité(7)(8)(9)(10) ou pauciparité, de même que la puberté précoce (10)(11) et la ménopause tardive constituent des facteurs de risque de développer un cancer de l'endomètre, par une augmentation de la période d'exposition aux œstrogènes (10)(11)(12)(13)(14)(15).

Le diabète constitue un facteur de risque de cancer de l'endomètre, indépendamment de l'IMC. Le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre dans ce cas est deux fois plus élevé que chez les personnes non diabétiques (16)(17)(18). Le mécanisme responsable est complexe et implique le développement d'une résistance à l'insuline de manière directe et indirecte.

L'insuline est alors présente en quantité plus importante dans le sang et stimule donc la prolifération cellulaire via son récepteur spécifique IR et via le récepteur de l'Insulin-like Growth Factor (IGF1-R) (17). En découlera l'activation de la voie PIK3-MAPKinase, voie de signalisation cellulaire connue pour être impliquée dans les processus de carcinogenèse (19)(20)(21)(22)(23). Le rôle de l'insulinorésistance revient également, indirectement, de par la diminution de la Sex Hormone Binding Globuline (ou SHBG, glycoprotéine de liaison des hormones sexuelles) entraînée par des taux élevés d'insuline. En conséquence, les taux d'œstrogènes biodisponibles augmentent, ainsi que les taux d'androgènes susceptibles d'être aromatisés en œstrogènes par l'enzyme aromatase, présente dans le tissu adipeux (18)(24).

Un IMC élevé ($> 25\text{kg/m}^2$) est également un facteur augmentant le risque de développer un cancer de l'endomètre via différents mécanismes (Figure 3). D'abord, en exposant les patientes à des taux élevés d'œstrogènes, de par la transformation périphérique des androgènes ce qui entraîne ainsi l'augmentation du taux d'œstrogènes circulants (25)(26)(27)(28)(29). Ensuite, via un mécanisme d'insulinorésistance et l'augmentation de la biodisponibilité des œstrogènes, entraînée par une diminution du taux de sa protéine de liaison comme mentionné précédemment.

Il a même été démontré que pour chaque augmentation de l'IMC de 5 unités, on constate une majoration de plus de 50% du risque de cancer de l'endomètre (27). L'obésité augmente également la mortalité du cancer de l'endomètre ainsi

que le risque de récurrence (28).

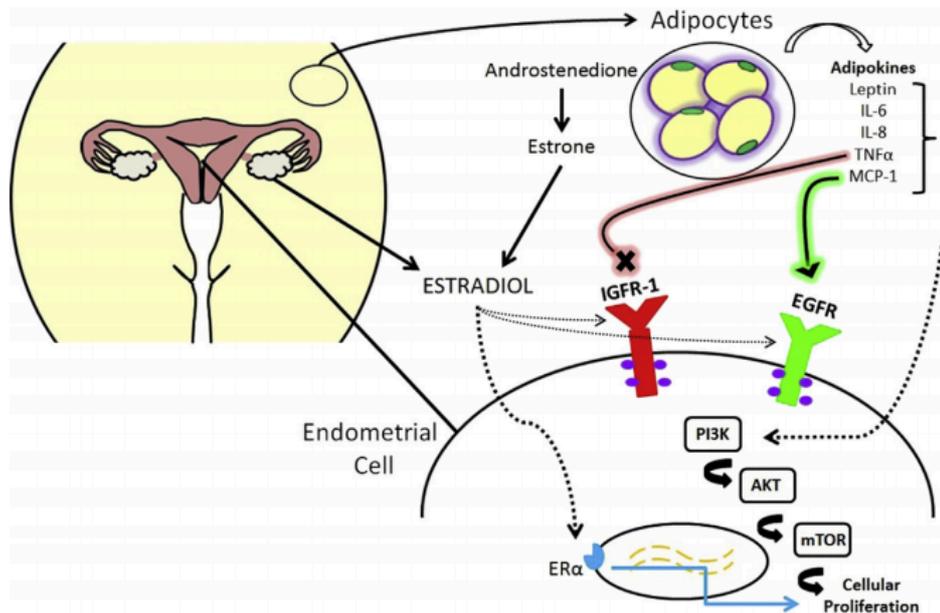


Figure 3 : Obésité et carcinogenèse : l'hyperœstrogénie entraîne une stimulation du récepteur ER α . Il en résulte une stimulation de la prolifération cellulaire endométriale. Le tissu adipeux produit des adipokines pro-inflammatoires, créant ainsi une insulino-résistance ayant pour conséquence l'activation de la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR, impliquée dans la prolifération cellulaire.(25)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) entraîne quant à lui une production excessive d'œstrogènes, un défaut de sécrétion de progestérone (30) et une diminution de la sensibilité à la progestérone de l'endomètre des femmes atteintes du fait de la dysovulation chronique (31)(32)(33). Son rôle dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre est cependant plus difficile à évaluer étant donné sa fréquente association, dans les études disponibles, à un IMC élevé, un hyperinsulinisme, et leurs conséquences.

Dans toutes les situations mentionnées ci-dessus, l'hyperœstrogénie relative est

d'origine endogène. Mais cet excès d'œstrogènes peut également être exogène.

En effet, les traitements hormonaux de la ménopause par œstrogénothérapie seule, c'est à dire ne comprenant pas de progestatif, ont également été décrits depuis de nombreuses années comme augmentant le risque de cancer de l'endomètre, ce risque se majorant avec la durée d'utilisation (34)(35)(36)(37).

Les traitements combinés, comprenant des œstrogènes associés à un dérivé de progestérone, sont eux considérés comme n'augmentant pas ce risque (37)(38)(39)(40)(41).

Le Tamoxifène est également connu pour augmenter le risque de cancer de l'endomètre. Cette molécule est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes utilisé comme traitement adjuvant du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux. Prescrit pour ses propriétés anti-œstrogéniques au niveau du sein, il a cependant une action pro-œstrogénique au niveau du tissu endométrial ainsi que du vagin. Chez une femme ménopausée ayant reçu du Tamoxifène, le RR de développer un cancer de l'endomètre est de 2 à 3 comparativement à une femme non exposée, avec un délai médian de 3,5 à 4 ans après le début du traitement (42)(43)(44)(45)(46)(47).

Dans ce cadre, les femmes bénéficiant de ce traitement à l'occasion de la prise en charge d'un cancer du sein, doivent donc avoir une surveillance particulière avec réalisation d'une échographie pelvienne annuelle ainsi qu'un prélèvement par biopsie d'endomètre si anomalie à l'échographie ou apparition de manifestations cliniques (48).

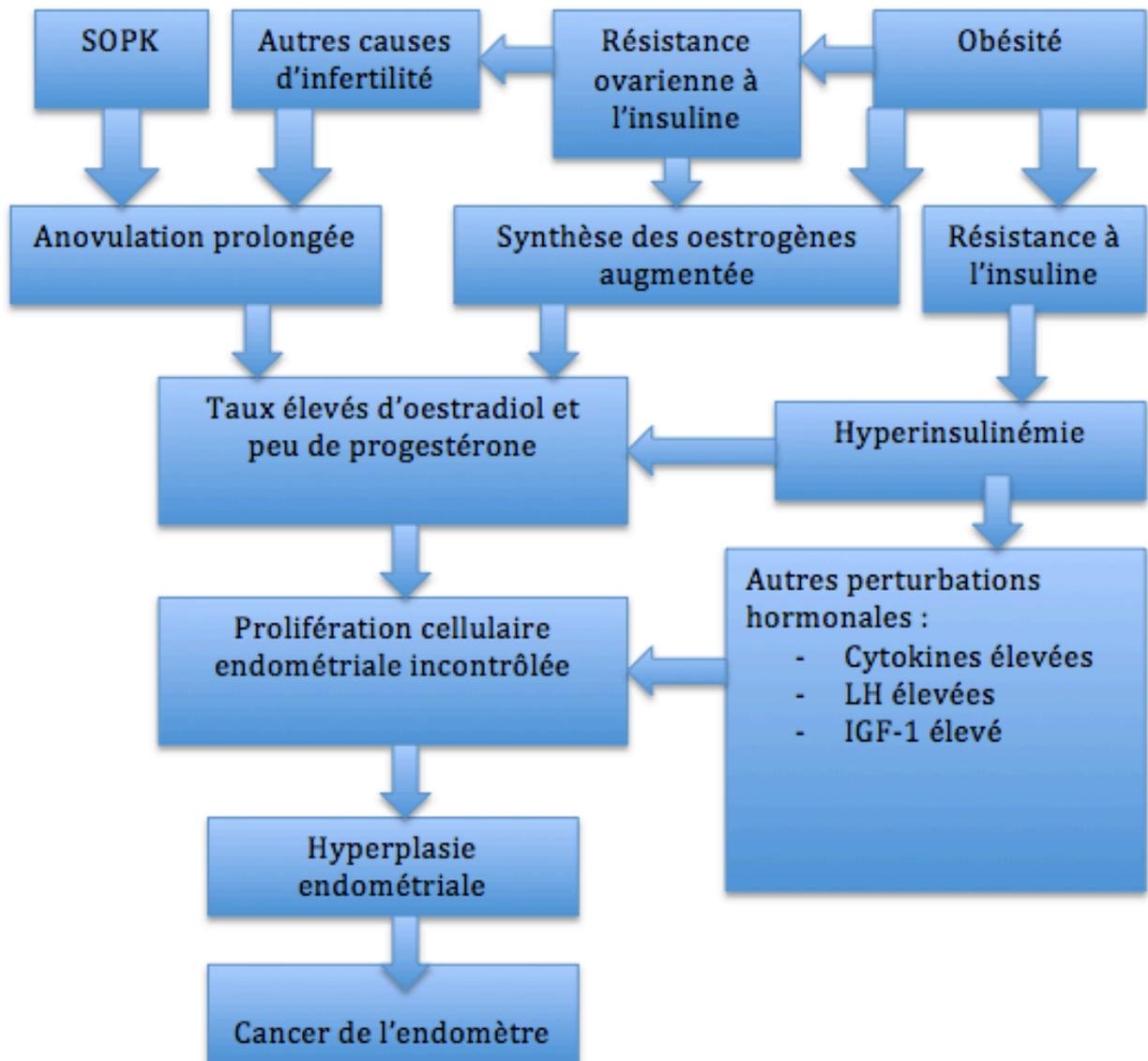


Figure 4 : Rôle des oestrogènes dans le cancer de l'endomètre(7)

Il existe d'autres facteurs de risque, plus généraux, de développer un cancer de l'endomètre, sans lien spécifique avec l'existence d'une hyperœstrogénie relative.

Certains travaux, regroupés dans une méta-analyse en 2017 (34) tendent à

montrer que l'hypertension artérielle (HTA) pourrait être un facteur de risque de survenue de cancer de l'endomètre. Le mécanisme impliqué n'est pas connu de manière certaine mais l'hypothèse principalement retenue est que l'HTA chronique favoriserait le vieillissement cellulaire et aurait une action inhibitrice sur l'apoptose (34)(49)(50).

L'âge est également un facteur de risque majeur de cancer de l'endomètre. En effet, 90% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués après 50 ans et chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre, 15% sont en péri-ménopause et 75% sont ménopausées (51).

Il existe une incidence plus importante du cancer de l'endomètre chez la population caucasienne par rapport aux populations asiatique et africaine en raison d'une exposition supérieure aux facteurs de risque métaboliques précédemment cités (52).

Un antécédent d'irradiation pelvienne pourrait constituer également un facteur de risque exogène de développement d'un cancer de l'endomètre au-delà d'une dose de 100 Gy avec un risque relatif de 6 mais cela reste difficile à évaluer puisque l'irradiation pelvienne trouve son indication dans des cancers gynécologiques comme le cancer du col de l'utérus ou dans des cancers digestifs et implique que les patientes aient généralement subi une hystérectomie dans ce contexte(53).

Une étude récente a démontré qu'en dehors de tout contexte syndromique génétique spécifique, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de l'endomètre entraînait une augmentation significative du risque de développer un cancer de l'endomètre chez les apparentés (54)(55). En effet d'après cette étude, en cas d'apparentée au premier ou second degré atteinte, le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre était estimé à 3,3. Une majoration de ce risque était constatée avec le nombre d'apparentées atteintes, le degré de parenté avec les individus malades et le jeune âge des apparentées lors du diagnostic.

Cette augmentation du risque en cas d'antécédent familiaux peut trouver son origine à la fois dans des conditions d'expositions environnementales similaires, mais également dans des déterminants de susceptibilité génétique de nature polymorphique (56).

Toujours dans un contexte familial, mais de manière plus spécifique, certains syndromes génétiques peuvent également être à l'origine de l'existence d'un sur-risque de développer un cancer de l'endomètre.

Cette catégorie est dominée par le syndrome de Lynch mais d'autres atteintes caractéristiques, plus rares, peuvent expliquer des cas d'agrégation familiale.

C'est le cas par exemple de la Maladie de Cowden, ensemble phénotypique complexe, impliquant une mutation du gène suppresseur de tumeur *PTEN*, à transmission autosomique dominante qui prédispose à certains cancers, dont le

cancer de l'endomètre (55)(57)(58).

On retrouve également des cas d'agrégation familiale de cancer de l'endomètre dans le cadre de la mutation du gène *POLD1*. Dans cette pathologie, il existe des dysfonctionnements dans le système de réparation de l'ADN mais le système MMR n'est pas impliqué à la différence du syndrome de Lynch (59)(60). L'atteinte concerne une perte de fonction exonucléase de la polymérase, impliquée dans la réplication de l'ADN et l'absence de correction des erreurs commises par cette dernière. La nature des fonctions atteintes peut expliquer une présentation similaire au syndrome de Lynch. Cependant, le risque de cancer de l'endomètre dans ce cadre doit encore être précisé.

iii. Carcinogénèse et histologie

Les tumeurs de l'endomètre peuvent être classées selon leur type histologique (Tableau 1). On distingue d'abord les tumeurs épithéliales des autres types de tumeurs (mésenchymateuses, mixtes, trophoblastiques, lymphoïdes, et autres).

La majeure partie des cancers de l'endomètre correspond sur le plan histologique à des carcinomes endométrioïdes (80-90 %).

On retrouve ensuite les autres types histologiques, tels que les carcinomes séreux, ou séropapillaires (1-10%), les carcinomes mucineux (5%), les carcinomes à cellules claires (1-2%), les carcinosarcomes et autres types histologiques non épithéliaux, qui sont extrêmement rares (61).

TUMEURS ÉPITHÉLIALES	
CARCINOME ENDOMÉTRIAL	HYPERPLASIE ENDOMÉTRIALE
Adénocarcinome endométrioïde	Hyperplasie simple
Adénocarcinome mucineux	Hyperplasie complexe
Adénocarcinome séreux	Hyperplasie simple atypique
Adénocarcinome à cellules claires	Hyperplasie complexe atypique
Adénocarcinome à cellules mixtes	POLYPE ENDOMÉTRIAL
Adénocarcinome à cellules squameuses	LÉSION INDUITE PAR LE TAMOXIFÈNE
Carcinome à cellules transitionnelles	
Carcinome à petites cellules	
Carcinome indifférencié	
Autres	
TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES	
TUMEUR DU STROMA ENDOMÉTRIAL	TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES DIVERSES
Sarcome du stroma endométrial de bas grade	Tumeur mixte du stroma endométrial et du muscle lisse
Nodule du stroma endométrial	Tumeur des cellules épithélioïdes périvasculaires
Sarcome endométrial indifférencié	Tumeur adénomatoïde
TUMEUR DU MUSCLE LISSE MYOMÉTRIAL	Autres tumeurs mésoenchymateuses malignes
Léiomyosarcome	Autres tumeurs mésoenchymateuses bénignes
Tumeur du muscle lisse de potentiel de malignité incertain	
Léiomyome	
TUMEURS MIXTES ÉPITHÉLIALES ET MÉSENCHYMATEUSES	
CARCINOSARCOME	ADÉNOFIBROME
ADENOSARCOME	ADÉNOMYOME
CARCINOFIBROME	
MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE	
NÉOPLASIE TROPHOBLASTIQUE	LÉSION NON TROPHOBLASTIQUE, NON MÔLAIRE
Choriocarcinome	Site d'implantation placentaire exubérant et ses variantes (nodule ou plaque)
Tumeur du site d'implantation placentaire	
Tumeur trophoblastique épithélioïde	
GROSSESSE MÔLAIRE	
Môle hydatiforme complète	
Môle hydatiforme partielle	
Môle hydatiforme invasive	
Môle hydatiforme métastatique	
TUMEURS DIVERSES	
TUMEUR DES CORDONS SEXUELS	TUMEUR DES CELLULES GERMINALES
TUMEUR NEUROECTODERMIQUE	AUTRES
PARAGANGLIOME MÉLANOTIQUE	
TUMEURS LYMPHOÏDES ET HÉMATOPOÏÉTIQUES	
LYMPHOME MALIN	
LEUCÉMIE	
TUMEURS SECONDAIRES	

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des tumeurs de l'endomètre (62)

Les cancers épithéliaux de l'endomètre sont divisés en deux groupes : les cancers épithéliaux de Type 1 et les cancers épithéliaux de Type 2.

Les cancers épithéliaux de Type 1 comprennent les tumeurs endométrioïdes, pour lesquelles l'OMS a défini trois grades histopronostiques en fonction de la

part de contingent indifférencié en analyse anatomopathologique (Tableau 2). Ce type anatomopathologique de tumeur représente 80 à 90% des cancers de l'endomètre et est diagnostiqué en majorité à un stade précoce (84% au stade I-II). Le taux de survie est globalement bon (pour le stade I, 85-90% de survie à 5 ans) (61).

Grade 1	≤ 5% de contingent indifférencié
Grade 2	6-50% de contingent indifférencié
Grade 3	> 50% de contingent indifférencié

Tableau 2 : Grade histologique des carcinomes endométrioïdes (63)

Ces tumeurs sont œstrogène-dépendantes. En effet, leur physiopathologie consiste en une apparition d'hyperplasie avec atypies cellulaires, en raison du climat hyperœstrogénique entraînant une hyperactivité mitotique propice à l'apparition d'erreurs de réplication. Cette augmentation de la prolifération cellulaire s'effectue via la stimulation du récepteur aux œstrogènes ER α mais emprunte également d'autres voies comme la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR, impliquée dans la prolifération cellulaire (64).

Dans une étude de 2009, des auteurs montraient, dans leur série, qu'en l'absence de prise en charge, dans 23% des cas la progression de l'hyperplasie atypique se faisait vers le carcinome in situ puis le carcinome invasif (5).

Les cancers épithéliaux de Type 2, représentent 10 à 20% des cancers de l'endomètre (65). Ce groupe comprend les carcinomes séreux, mucineux ainsi que les carcinomes à cellules claires. Ces types histologiques ne sont pas

dépendants des œstrogènes, ils surviennent généralement sur une muqueuse atrophique et une mutation tumorale de TP53 est retrouvée dans 90% des cas (61)(66)(67)(68). Ils sont plus fréquemment diagnostiqués à un stade avancé (33% stade III-IV) Leur pronostic est aussi plus sombre avec une survie à 5 ans à 40% tous stades confondus (61).

La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) a présenté en 2009 une classification anatomo-chirurgicale du cancer de l'endomètre (Tableau 3).

En se basant sur cette classification FIGO ainsi que sur d'autres paramètres tels que le type histologique ou encore la présence d'emboles lymphatiques, l'INCa a proposé en 2010 une classification en trois groupes classés selon le risque de récurrence (Tableau 4). Cette classification a récemment fait l'objet de modifications en 2020 par le groupe de travail formé par l'ESGO, l'ESTRO et l'ESP, elle inclut désormais certaines caractéristiques moléculaires de la tumeur (69).

FIGO (2009) ²⁰	TNM (2009) ²²	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lombosacrés +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

* : grades 1, 2 ou 3 ; ** : Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

Tableau 3 : Classification FIGO du cancer de l'endomètre (70)

RISQUE BAS	RISQUE INTERMÉDIAIRE	RISQUE ÉLEVÉ
Stades IA/T1a, grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	Stade IA/T1a, grade 3 (type 1 histologique) Stade IB/T1b, grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	Stade IB/T1b, grade 3 (type 1 histologique) Stade IA-B/T1 (type 2 histologique) Stade I/T1 présentant des embolies lymphatiques*

Tableau 4 : Classification du risque de récurrences des cancers de l'endomètre(70)

iv. Traitements du cancer de l'endomètre

Historiquement, La prise en charge des cancers de l'endomètre était fonction, entre autres, du stade FIGO proposé en 2009 ainsi que de la stratification du risque en 3 groupes, établie par l'INCa en 2010. Elle inclut différentes modalités de traitement : la prise en charge chirurgicale, la chimiothérapie ou encore la

radiothérapie. L'hormonothérapie présente également certaines indications, cependant limitées. Tous ces traitements doivent être mis en œuvre dans un centre spécialisé agréé. De nombreuses publications, plus récentes, ont montré la pertinence d'utiliser un ensemble de 3 marqueurs immunohistochimiques (*p53*, *MSH6* et *PMS2*) et un marqueur moléculaire (recherche de mutation *POLE*) afin d'établir une classification pronostique de la maladie. Certains éléments de la prise en charge adjuvante peuvent alors dépendre de cette classification (71)(72)(73)(74)(75)(76).

Le traitement de référence de ces cancers est la prise en charge chirurgicale, si le stade de la maladie et l'état général de la patiente le permettent. Les objectifs de cette chirurgie sont l'exérèse tumorale et la stadification, dont dépendront les traitements adjuvants, à visée curative. Elle peut inclure ou non, selon différents critères, une lymphadénectomie pelvienne seule ou associée à une lymphadénectomie lomboaortique et iliaque commune.

La radiothérapie peut consister en une irradiation externe ou une curiethérapie. En fonction des indications, ces 2 types de traitements peuvent être réalisés seuls ou en association. Les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) concernent les modalités de la radiothérapie externe, qui emploie des photons de haute énergie. L'extension tumorale détermine le volume d'irradiation, qui se limite au pelvis en l'absence d'atteinte des ganglions iliaques communs ou lombo-aortiques. La dose totale est de 45 à 60 Grays par 5 fractions hebdomadaires de 1,8 - 2 Gy. La curiethérapie vaginale est indiquée en post-opératoire à la dose de 21 à 24 Gy en trois ou quatre séances.

Les patientes non éligibles à une prise en charge chirurgicale peuvent être traitées par radiothérapie exclusive qui associe radiothérapie externe et curiethérapie utéro-vaginale (70).

La chimiothérapie a également une place dans la prise en charge des cancers de l'endomètre. L'association de sels de platine et taxanes est fréquemment utilisée. Si l'indication de chimiothérapie adjuvante est posée, elle pourra être mise en œuvre avant ou après la radiothérapie, de façon séquentielle.

Les modalités du traitement adjuvant vont être définies selon le groupe pronostic de la tumeur. Ce groupe pronostic est déterminé d'après plusieurs éléments comme le stade FIGO, le grade anatomopathologique, mais également d'autres composants tels que la présence d'emboles ou encore certaines caractéristiques moléculaires de la tumeur. La classification a récemment été mise à jour dans les guidelines de l'ESGO, l'ESTRO et l'ESP (69).

Pour les tumeurs à faible risque de récurrence (low risk) l'abstention est une attitude licite.

Concernant les tumeurs à risque intermédiaire (intermediate risk) l'abstention est une attitude possible et si un traitement adjuvant est décidé, les recommandations conseillent la curiethérapie.

Dans le groupe des tumeurs à risque intermédiaire élevé (High-intermediate risk) le traitement adjuvant peut comporter de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, ou l'association des deux. La curiethérapie peut également être une option.

Dans la situation d'une maladie à risque élevé de récurrence (High risk), le traitement recommandé est constitué de chimiothérapie et de radiothérapie, pouvant être mis en œuvre de manière séquentielle ou concomitante. La chimiothérapie seule reste une option envisageable au cas par cas.

Dans les cas des maladies plus avancées, le traitement systémique doit prévaloir et la chirurgie peut éventuellement se discuter en cas de bonne réponse au traitement.

L'hormonothérapie trouve sa place en situation métastatique, en cas de contre-indication à la chimiothérapie, s'il s'agit d'une maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs sur l'analyse anatomopathologique de la tumeur. Elle peut également se discuter dans le cas rare de la patiente jeune, souhaitant une prise en charge conservatrice car n'ayant pas encore réalisé son projet parental, présentant une tumeur bien différenciée, strictement limitée à l'endomètre. Les molécules utilisées sont alors l'acétate de medroxyprogestérone ou les anti-estrogènes en cas de contre-indication à ces derniers (77)(78).

2. Le syndrome de Lynch

i. Génétique et épidémiologie

Le syndrome de Lynch a été initialement décrit par le Dr Henry Lynch dans les années 70 suite à l'étude d'une famille américaine aux nombreux antécédents de cancers colorectaux précoces, mais sans notion de polypose digestive contrairement à la Polypose Adénomateuse Familiale connue à l'époque (79).

Il s'agit un syndrome génétique de prédisposition aux cancers. Sa prévalence dans la population générale atteint 0.35% d'après une récente étude utilisant les données du Colon Cancer Family Registry (80). En France, celle-ci serait

comprise entre 1/1000 à 1/200 (81).

Son mode de transmission est autosomique dominant avec une pénétrance incomplète, cependant forte allant de 80 à 85% (82) . Il tient son origine dans une mutation constitutionnelle affectant l'un des gènes du système MisMatch Repair (MMR), chargé de la réparation de l'acide désoxyribonucléique ou ADN.

Le système MMR assure la réparation des mésappariements, c'est-à-dire la présence en vis-à-vis de deux bases non complémentaires, commis par l'enzyme ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN. Le dysfonctionnement du système MMR conduit à un phénotype d'hyperinstabilité de l'ADN au niveau du nucléotide. Cela survient en premier lieu lors de la réplication de séquences répétées d'ADN, appelées séquences microsatellites, entraînant ainsi des ajouts ou des délétions de bases dans ces séquences répétées, provoquant alors des « instabilités microsatellites ». Lorsque ces altérations s'accumulent au sein de gènes ayant un rôle dans la carcinogenèse, la survenue de certaines tumeurs est favorisée.

Les quatre gènes principaux du système MMR, et pouvant être sujets à des mutations, sont *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* (83). Une autre atteinte, plus rare, peut concerner le gène du promoteur de *MSH2*, appelé *EPCAM*, qui, via une modification épigénétique, entraîne un dysfonctionnement de *MSH2* malgré l'absence directe de mutation dans la séquence codante de ce dernier (84).

Ce système MMR fonctionne en plusieurs étapes (Figure 5) : Un premier complexe composé des protéines *MSH2* et *MSH6*, appelé MutS α , repère les erreurs de synthèse de bases apparaissant dans la séquence ADN lors de sa

synthèse par l'ADN polymérase. Lorsqu'une erreur est détectée, il change de conformation via la consommation d'ATP. Ce premier complexe va ensuite se lier à un deuxième, MutL α , formé par les protéines *MLH1* et *PMS2*. Cet ensemble va alors se lier, via MutL α , aux éléments dont le rôle sera de détruire la partie du brin d'ADN contenant l'erreur de réplication (protéine PCNA et exo-nucléase). Survient ensuite la dissolution de ce complexe protéique avec la synthèse d'une nouvelle séquence ADN (85).

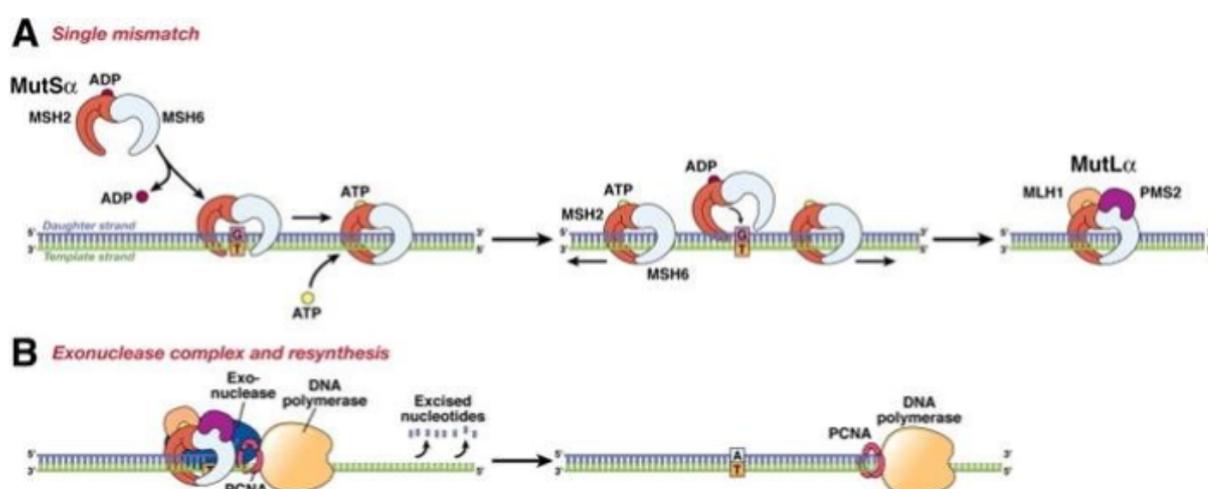


Figure 5 : Schéma du fonctionnement du système MMR(85)

La répartition des atteintes mutationnelles des gènes impliqués se fait de la manière suivante : une mutation de *MLH1* est retrouvée chez 37% des individus porteurs du syndrome de Lynch, *MSH2* chez 41%, *MSH6* chez 13% et *PMS2* chez 9%(86).

Ces altérations génétiques sont responsables d'une susceptibilité accrue au

développement des cancers appartenant au spectre HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) distingués comme faisant partie du spectre « étroit » ou « étendu ».

Le spectre étroit, comprend les cancers avec un risque relatif élevé. Il regroupe notamment le cancer colo-rectal, le cancer de l'endomètre, celui de l'intestin grêle ainsi que le cancer de l'urothélium des voies excrétrices urinaires.

Le spectre étendu concerne quant à lui les carcinomes ovariens, les glioblastomes, les tumeurs cutanées (kératoacanthomes et tumeurs sébacées), les cholangiocarcinomes et certains carcinomes gastriques (87).

Le risque de développer un cancer associé au syndrome de Lynch varie d'une étude à l'autre et en fonction de la mutation retrouvée. Il est plus élevé avec une mutation de *MLH1* ou *MSH2* (40-70%) qu'avec une mutation de *MSH6* ou *PMS2* (20-50%) (83)(88).

Le cancer de l'endomètre fait donc partie du spectre étroit du syndrome de Lynch. Une étude de cohorte française publiée en 2019 a estimé que dans ce cadre, le risque cumulé de cancer de l'endomètre pouvait atteindre 33% à 70 ans (89). Parmi les cancers de l'endomètre, il semblerait que la prévalence du syndrome de Lynch soit estimée à 3% selon des données récentes (90).

Les cancers de l'endomètre liés au syndrome de Lynch surviennent souvent à un âge plus précoce que ceux survenant de manière sporadique (50 ans vs 60 ans dans la population générale) (91)(92).

Les mutations MMR retrouvées dans le cancer de l'endomètre sont principalement *MLH1* et *MSH2*, à hauteur de 90%, la part de 10% restante

regroupant les mutations des gènes MSH6 et PMS2. Le risque de développer un cancer de l'endomètre chez une patiente atteinte du syndrome de Lynch varie en fonction du gène atteint, mais les risques annoncés varient selon les études (87). Ainsi, une mutation du gène codant pour *MSH6* entrainera un risque cumulé sur la vie entière de développer un cancer de l'endomètre compris entre de 26 % (IC95 % = 18–36 %) alors que pour une mutation de *MLH1*, ce risque sera d'environ 18% (IC95% = 9.1-34%) (Tableau 5). Cela ne modifiant en rien, à ce jour, la prise en charge proposée à la patiente.

<u>Mutation MMR</u>	<u>Risque cumulé de cancer de l'endomètre</u>
MLH1	18 % (IC95 % 9,1–34 %)
MSH2	30 % (IC 95 % 18–45 %)
MSH6	26 % (IC95 % = 18–36 %)
PMS2	15 % (IC95% = 6-35%)

Tableau 5 : résumé le risque cumulé de cancer de l'endomètre à 70 ans dans le syndrome de Lynch (87)(93)(94)(95)

ii. Diagnostic du Syndrome de Lynch

A ce jour, lors du diagnostic de cancers appartenant au spectre du syndrome de Lynch, l'étude du système MMR est le plus souvent initiée au niveau tumoral. L'objectif premier étant d'identifier les patients potentiellement concernés par le

syndrome de Lynch. D'autre part, la mise en évidence d'un défaut de fonctionnement du système MMR au niveau tumoral a, d'après les nouvelles classifications, une valeur pronostique. Enfin, cette recherche peut également se révéler utile sur le plan thérapeutique, afin de ne pas méconnaître la possible utilisation de thérapies ciblées (69)(96).

L'étude du système MMR au niveau tumoral peut se faire par la recherche d'une perte d'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 en immunohistochimie ainsi que par la recherche d'instabilités microsatellitaires en biologie moléculaire (97)(98).

La recherche de perte d'expression des protéines du système MMR dans le tissu tumoral peut facilement être mise en œuvre en raison de sa rapidité et de son accessibilité. Elle repose sur l'utilisation d'anticorps couplés à un système de révélation. Ces derniers sont dirigés contre les principales protéines intervenant dans le système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) avec comme contrôle les cellules saines adjacentes à la tumeur. L'absence de marquage immunohistochimique de l'une des protéines du système MMR traduit un dysfonctionnement de la protéine secondaire à une mutation du gène correspondant (Figure 6).

Les protéines du système MMR fonctionnant en hétérodimères, (sous la forme *MLH1/PMS2* et *MSH2/MSH6*), la dysfonction d'une des 2 protéines composant ces complexes entraîne une perte de signal pour les 2 protéines constituant de l'hétérodimère. Cette méthode permet donc d'orienter la recherche de la mutation constitutionnelle en fonction des protéines dont le signal est perdu en immunohistochimie.

Si les pertes d'expression de l'hétérodimère *MSH2/MSH6* sont quasiment pathognomoniques d'un syndrome de Lynch existant, la situation est différente lors de la perte d'expression de l'hétérodimère *MLH1/PMS2*. L'atteinte de *PMS2*, elle aussi, signe avec une quasi-certitude l'existence d'un syndrome de Lynch alors qu'une perte d'expression de la protéine *MLH1*, dans 15 à 20% des cas, est secondaire à une hyperméthylation biallélique du promoteur du gène *MHL1* et non directement une mutation de ce dernier (99). Cette hyperméthylation du promoteur se retrouve essentiellement dans les atteintes sporadiques sans lien avec un éventuel syndrome de Lynch, même si la transmission transgénérationnelle d'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur de *MLH1* est aujourd'hui décrite. La découverte d'une atteinte de *MLH1* doit donc entraîner la réalisation d'investigations complémentaires sur l'ADN tumoral afin de faire correctement la distinction entre ces 2 situations et ne pas entraîner la réalisation d'analyses constitutionnelles inutiles (99)(100).

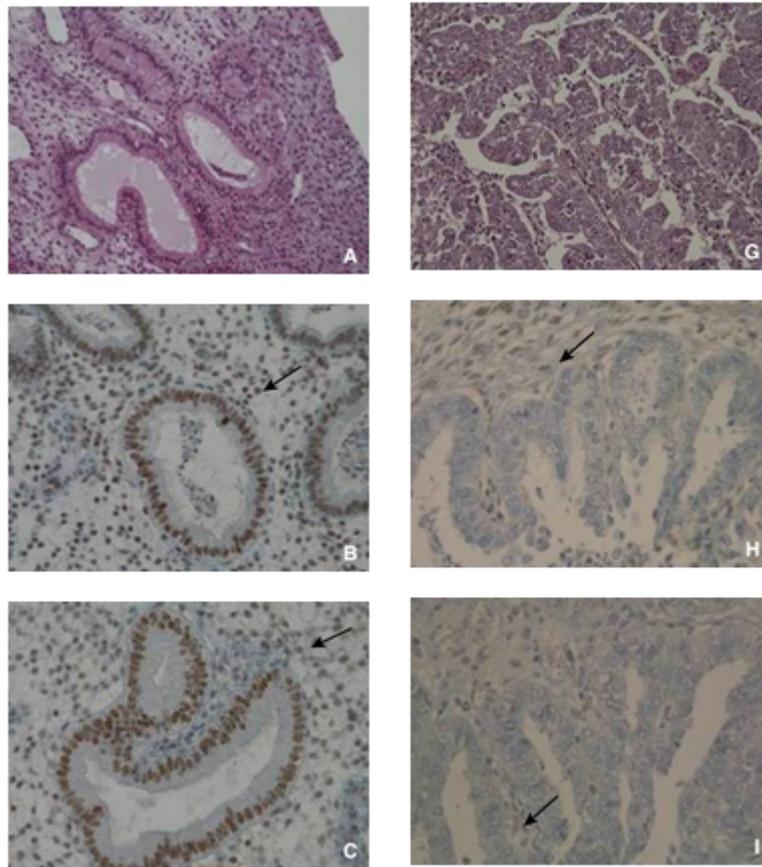


Figure 6 : Exemple d'examen microscopique avec immunohistochimie

Endomètre normal (A) (hématoéine-éosine-safran [HES] x200) : présence d'une coloration nucléaire des glandes endométriales avec l'anti-*MLH1* (B) (x400) et l'anti-*PMS2* (C) (x400).

Adénocarcinome endométrioïde de grade 1 (G) (HES x200) : absence de coloration nucléaire avec l'anti-*MLH1* (H) (x400) et l'anti-*PMS2* (I) (x400). Contrôle interne positif : coloration nucléaire des glandes endométriales normales et des cellules normales du chorion (B, C, H, I, flèches) (101).

L'étude en biologie moléculaire du tissu tumoral est également une technique utilisée afin de détecter les instabilités microsatellitaires. La recherche s'effectue par amplification par PCR sur un panel de marqueurs microsatellitaires mononucléotidiques. Les marqueurs utilisés dans ce type d'analyse sont caractérisés par une relative stabilité de taille entre 2 individus et, chez un même individu, entre les 2 allèles. Une fois l'amplification par PCR réalisée, les produits

obtenus sont étudiés par migration en électrophorèse capillaire sur un séquenceur. On détermine ainsi la taille de chacune des séquences microsatellitaires étudiées au nucléotide près (Figure 7). L'instabilité microsatellitaire est définie par la présence d'allèles de tailles différentes de celle de l'allèle normal. On parle dans ce cas de phénotype MSI (MicroSatellite Instability). En cas d'absence d'instabilité microsatellitaire, on parle de phénotype MSS (MicroSatellite Stability) (99). Au sein de la catégorie MSI, une distinction peut être réalisée entre MSI-H (MSI-High) et MSI-L (MSI-Low). Cette distinction est établie en fonction du nombre et de la nature des marqueurs microsatellitaires de l'analyse qui présentent une instabilité (102).

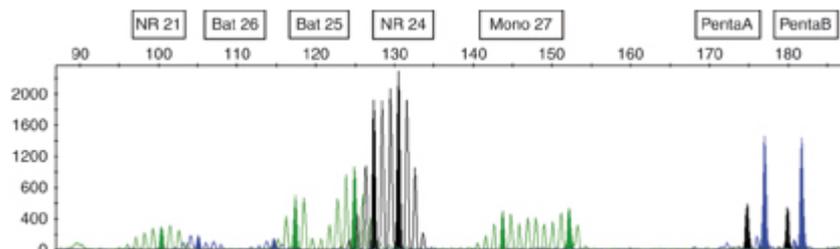


Figure 7 : Exemple de résultat de recherche en biologie moléculaire d'une instabilité

microsatellitaire (101). Parmi les cinq microsatellites testés (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et Mono-27), cinq présentent une instabilité (présence de pics multiples) signant une instabilité microsatellitaire. PentaA et PentaB permettent de vérifier l'identité du patient si besoin.

La mise en évidence d'un défaut de fonctionnement du système MMR au niveau tumoral peut expliquer, au moins en partie, le mécanisme de carcinogenèse mais ne signe pas, à lui seul l'existence d'un syndrome de Lynch.

En effet, le syndrome de Lynch se définit par la présence d'un variant délétère d'un gène du système MMR au niveau constitutionnel. Cela implique qu'après la mise en évidence d'une instabilité microsatellitaire et/ou de la perte de fonction d'une protéine du système MMR dans le tissu tumoral, il est nécessaire de rechercher la variation délétère du gène MMR au niveau constitutionnel. Cette analyse s'effectue en général sur des cellules leucocytaires récoltées par prélèvement sanguin ou des cellules jugales, après avoir recueilli le consentement éclairé et écrit lors d'une consultation d'oncogénétique. Le résultat doit être confirmé sur deux prélèvements indépendants.

Il est possible d'effectuer cette recherche sur un gène MMR donné en étant orienté par le résultat de l'étude IHC (test ciblé), mais l'étude simultanée des 4 gènes du système MMR par séquençage est plus répandue. En l'absence de variation délétère sur l'un de ces gènes, il pourra être recherché secondairement d'autres anomalies, plus rares, comme l'atteinte du promoteur de *MSH2*, *EPCAM* ainsi que la recherche de délétions de grande taille (101)(103)(104) (99).

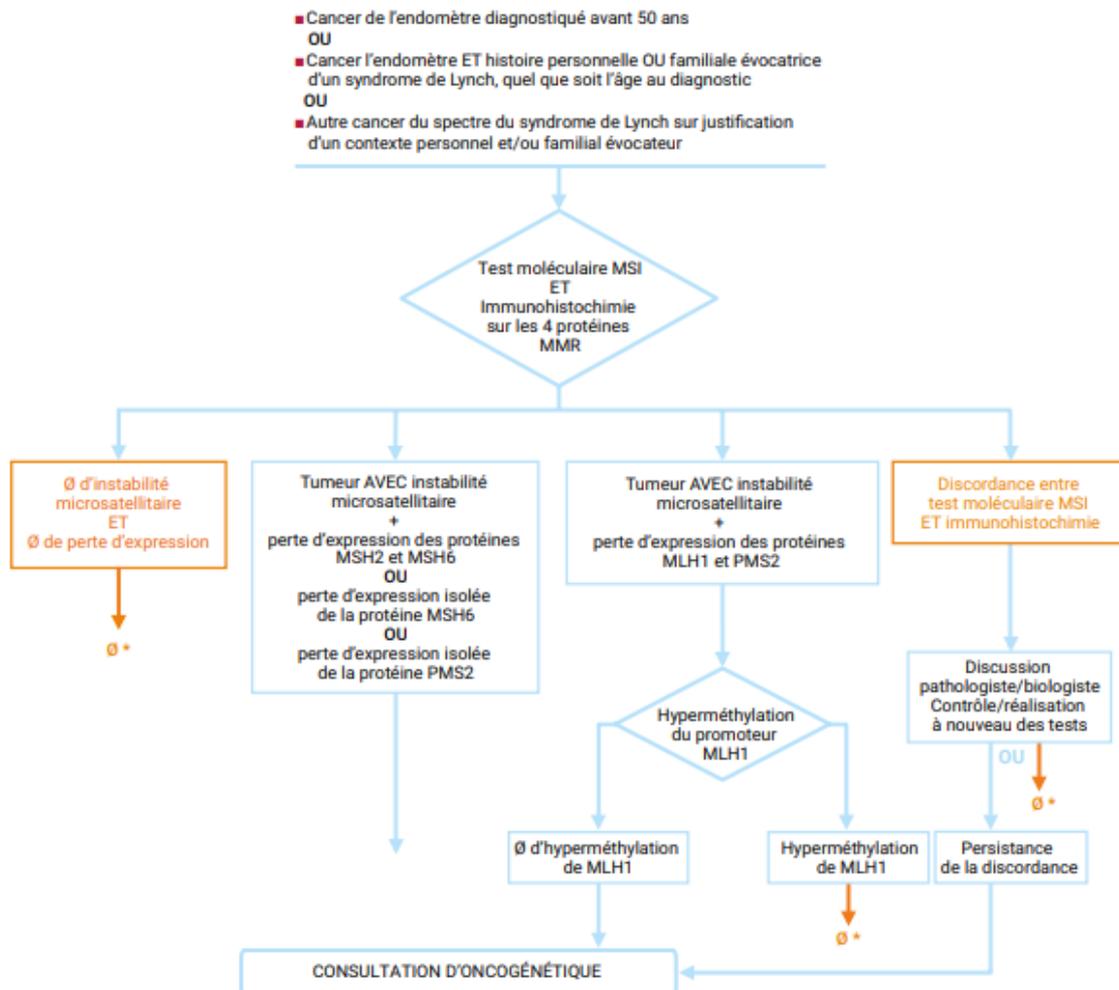


Figure 8 : Arbre de réalisation des analyses complémentaires dans le cadre de la recherche d'un Syndrome de Lynch chez un patient présentant un cancer du spectre (99).

L'identification des personnes concernées par le syndrome de Lynch leur permettra de bénéficier d'un suivi adéquat concernant la prévention et le dépistage des tumeurs du spectre de Lynch. D'autre part, l'identification d'un variant délétère chez un individu permettra la réalisation de test pré-symptomatiques chez ses apparentés afin qu'ils puissent eux aussi bénéficier d'une prise en charge adaptée en cas de résultat positif.

Il arrive que les antécédents familiaux de cancers soient évocateurs de

l'existence d'un syndrome de Lynch mais en l'absence de matériel tumoral, les analyses génétiques constitutionnelles peuvent être d'emblée proposées, si l'histoire carcinologique répond à certains critères.

Historiquement, les critères d'Amsterdam I sont utilisés depuis 1990 pour la détection des sujets présentant un cancer colo-rectal et susceptibles d'être concernés par un syndrome de Lynch. Ils ont ensuite été actualisés pour s'étendre au spectre entier des cancers du syndrome de Lynch avec, comme critère nécessaire, l'existence d'au moins 3 apparentés présentant une tumeur en lien avec le syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam II).

Depuis 2004, les critères de Bethesda sont entrés en vigueur. (Tableau 6)

Amsterdam
Cancer colorectal (Amsterdam1) ou du spectre étroit (Amsterdam 2) chez 3 apparentés au 1°, sur 2 générations, un cas au moins avant 50 ans.
Bethesda
<ul style="list-style-type: none">▪ Cancer colorectal avant 50 ans.▪ 2 tumeurs du spectre large HNPCC synchrones ou métachrones chez un même patient quel que soit l'âge.▪ Cancer colorectal avec histologie évocatrice, diagnostiqué avant 60 ans.▪ 2 cancers du spectre large HNPCC chez 2 apparentés au 1° dont l'un à moins de 50 ans.▪ 3 cancers du spectre large chez 3 apparentés au 1° ou 2° quel que soit l'âge.

Tableau 6 : Critères d'Amsterdam et de Bethesda (105)(106)

Il s'avère aujourd'hui que ces critères sont utilisés pour proposer une consultation d'oncogénétique, mais que la décision de réalisation d'analyse constitutionnelle revient à l'équipe médicale d'oncogénétique et ne se restreint pas systématiquement à ces critères.

iii. Cancer de l'endomètre et Syndrome de Lynch : recommandations

Le référentiel national français plus récent portant sur les modalités de dépistage du cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch, a été établi par l'INCa en 2009. Il n'existe pas de version actualisée de ces dernières en France, même si des recommandations récentes existent dans d'autres pays, telles que les recommandations NCCN (National Comprehensive Cancer Network) aux Etats-Unis.

En décembre 2020 ont été publiés les travaux réalisés par la conférence de consensus de l'ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), l'ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) et l'ESP (European Society of Pathology). Ils constituent les plus récentes recommandations sur la prise en charge du cancer de l'endomètre (69).

Le suivi classiquement proposé par les équipes d'oncogénétique débute vers l'âge de 30 à 35 ans (ou 5 ans avant le premier cas de cancer endométrial dans la famille). Il peut être adapté selon des facteurs individuels et notamment en fonction du type de mutation (107).

En effet, un article publié en 2017 dans le JAMA et repris dans les guidelines de

décembre 2020 propose d'adapter le suivi des patientes atteintes du syndrome de Lynch en fonction de la mutation impliquée. D'après cet article, la surveillance gynécologique devrait être débutée dès l'âge de 30 ans pour les patientes avec une mutation du gène *MSH2*. Les patientes avec une mutation de *MSH6* ou *MLH1*, pourraient elles, bénéficier d'un suivi à partir de l'âge de 40 ans (108). En pratique, cela n'est pas appliqué dans la plupart des centres français ni au CHU de Lille.

La surveillance gynécologique est avant tout clinique. L'interrogatoire s'intéressera à rechercher, notamment, la présence de tout saignement gynécologique anormal. L'examen clinique gynécologique est associé à l'échographie pelvienne (endovaginale de préférence) avec mesure de l'épaisseur endométriale et la réalisation éventuelle d'une biopsie endométriale à la pipelle de Cornier ou curetage endo-utérin, l'échographie étant un simple moyen de dépistage et pouvant être d'interprétation délicate selon le statut hormonal de la patiente. La réalisation d'une biopsie d'endomètre augmenterait l'efficacité du dépistage comparé à la seule réalisation d'une échographie pelvienne, mais son impact sur la survie n'est pas déterminé et l'inconfort entraîné par ce prélèvement doit être pris en compte (109)(110)(111). D'après les recommandations de l'ESGO 2021, cette surveillance doit être effectuée au minimum annuellement voire semestriellement selon les cas.

L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale (HTAB) prophylactique peut

être discutée à partir de l'âge de 40 ans (ou 5 ans avant le cancer endométrial le plus précoce dans la famille). Il s'agit en effet de la seule alternative permettant de réduire considérablement le risque de survenue d'un cancer gynécologique chez les femmes ayant un syndrome de Lynch. Etant responsable d'une ménopause chirurgicalement induite, un traitement hormonal substitutif devra être proposé aux femmes la réalisant à un âge inférieur à 45 ans.

Ces recommandations, bien que codifiées depuis longtemps, sont générales et ne tiennent pas compte des facteurs de risque individuels des patientes (70)(107).

Ainsi, malgré une proportion croissante de patientes diagnostiquées avec un syndrome de Lynch, et contrairement à la population générale, il existe peu de données concernant les facteurs de risque individuels de carcinome endométrial associé au syndrome de Lynch.

Récemment, une étude de cohorte semble avoir montré chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch une diminution significative du risque de cancer de l'endomètre avec la multiparité, l'utilisation d'une contraception hormonale et les marches tardives (112). L'impact du poids et de certains paramètres métaboliques sur la survenue des cancers de l'endomètre reste peu décrit à ce jour.

L'objectif principal de cette étude est donc de rechercher des facteurs prédictifs de cancer de l'endomètre chez les femmes atteintes d'un syndrome de Lynch.

II. MATERIELS ET METHODE

L'étude réalisée, nommée PrediLynch, est une étude cas-témoin rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Lille.

L'échantillon a été constitué à partir d'un listing de patients issus du logiciel Progeny Genetics®, utilisé pour l'enregistrement des données personnelles et familiales provenant des consultations d'oncogénétique au CHU de Lille.

Les critères d'inclusion étaient les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch, dont le diagnostic était confirmé par une analyse génétique réalisée au laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Lille, et dont le résultat a été rendu au cours d'une consultation dans la Clinique de Génétique Guy Fontaine du CHU de Lille, ou en consultations avancées dans le Nord et le Pas-de-Calais, sur la période du 01/01/1998 au 30/11/2019. Les femmes étaient vivantes à l'inclusion et âgées de plus de 30 ans.

Les critères de non-inclusion étaient : le refus de participation à l'étude, la maîtrise insuffisante de la langue française pour répondre au questionnaire. Une hystérectomie totale réalisée avant le rendu du résultat de l'analyse génétique constituait un critère d'exclusion secondaire de l'étude.

Les « cas » étaient représentés par les femmes ayant eu un cancer de l'endomètre.

Les « témoins » étaient des patientes porteuses d'un syndrome de Lynch suivies dans ces mêmes consultations, sans diagnostic de néoplasie endométriale lors

de la consultation de remise du résultat de l'analyse génétique.

Plusieurs membres d'une même famille pouvaient être incluses dans l'étude, devant le caractère héréditaire de cette pathologie.

L'âge d'entrée dans l'étude était donc l'âge au diagnostic du cancer de l'endomètre pour le groupe « cas » et l'âge au rendu du résultat de l'analyse génétique confirmant le syndrome de Lynch pour le groupe « témoin ». Nous n'avons exploité que les données antérieures à l'âge d'entrée dans l'étude pour les deux groupes.

Les différents paramètres étudiés ont été déterminés antérieurement à l'analyse statistique et ont été définis comme suit :

Facteurs métaboliques et tabac :

- Poids (en kg) le plus élevé pesé au cours de la vie en dehors des grossesses
- IMC le plus élevé au cours de la vie calculé à partir de ce poids (IMC = poids en kg/ taille en m²)
- Antécédent de tabagisme actif ou sevré
 - o Âge de début du tabac
 - o Nombre de Paquets-Années (Nombre de paquets fumés / jour x durée du tabagisme en année)
- Antécédent de diabète de type 1 ou de type 2

Facteurs hormonaux endogènes :

- L'âge aux ménarches
- Les antécédents de grossesses débutées
 - o Les antécédents de fausses couches spontanées et d'interruption volontaire de grossesse
 - o l'âge à la première naissance vivante
- Le statut ménopausique : la ménopause était définie comme un arrêt des règles depuis 12 mois si elle survenait naturellement ou l'âge de l'intervention en cas d'annexectomie bilatérale.
 - o L'âge de la ménopause.

Facteurs hormonaux exogènes :

- Prise d'une contraception hormonale quelque soit la voie d'administration (contraception orale, dispositif intra-utérin ou implant sous-cutané)
 - o Concernant la contraception orale, la durée d'utilisation en années et l'âge de début (contraception oestro-progestative ou microprogestative seule indifféremment)
 - o Concernant l'usage d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, la durée d'utilisation en années
 - o Concernant l'usage d'un implant sous-cutané, la durée d'utilisation en années
- Usage d'un THM, quelque soit les molécules utilisées et la voie d'administration,
 - o Durée d'utilisation d'un THM en années.

Une fois l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) obtenu, chaque patiente a été contactée par téléphone par l'investigatrice ou la co-investigatrice afin de lui présenter l'étude dans un premier temps. Si elle répondait aux critères d'inclusion et ne présentait pas de critère de non-inclusion, une lecture de la note d'information était effectuée par téléphone. Après accord de la patiente pour participer à notre étude, les patientes répondaient à un interrogatoire oral par les soins de l'investigatrice et de la co-investigatrice. La possibilité de rétractation à tout moment était présentée lors de l'entretien téléphonique. Une fois le questionnaire complété, la patiente était incluse dans l'étude, et ses données personnelles anonymisées et colligées dans un fichier sécurisé.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SSD.

Les variables quantitatives sont décrites en terme de médiane, elles ont été analysées grâce au test non paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives sont décrites en terme de fréquence et de pourcentage. Ces données ont été analysées grâce au test paramétrique du Khi-deux.

La taille d'effet a été estimée par l'odds ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95%.

III. RESULTATS

Lors de l'extraction des données pour le recueil nous retrouvions 343 patientes s'étant vu diagnostiquer un syndrome de Lynch sur la période concernée : 63 patientes avaient un antécédent de cancer de l'endomètre et 280 étaient indemnes. Parmi ces dernières, en tenant compte des critères d'inclusion, 250 étaient éligibles pour l'étude, 62 avec un antécédent de cancer de l'endomètre et 188 indemnes.

Les patientes avec un antécédent de cancer de l'endomètre ont été contactées les premières afin de pouvoir déterminer le nombre de témoins nécessaire à interroger pour l'appariement.

Parmi les 62 « cas » éligibles, 48 ont répondu à nos sollicitations et ont accepté de participer à l'étude.

Initialement, l'objectif était d'inclure 1 ou 2 témoins pour chaque cas. Ainsi, entre la période du 14 Août 2020 et du 21 Octobre 2020 188 patientes indemnes ont donc été contactées par appel téléphonique afin de leur proposer l'étude.

Au total, 48 patientes avec un antécédent de cancer de l'endomètre (« cas ») présentant les critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion ont accepté de participer, ainsi que 60 patientes indemnes (« témoins »). 3 patientes ont refusé de participer à l'étude et 139 patientes n'ont pas répondu à nos sollicitations.

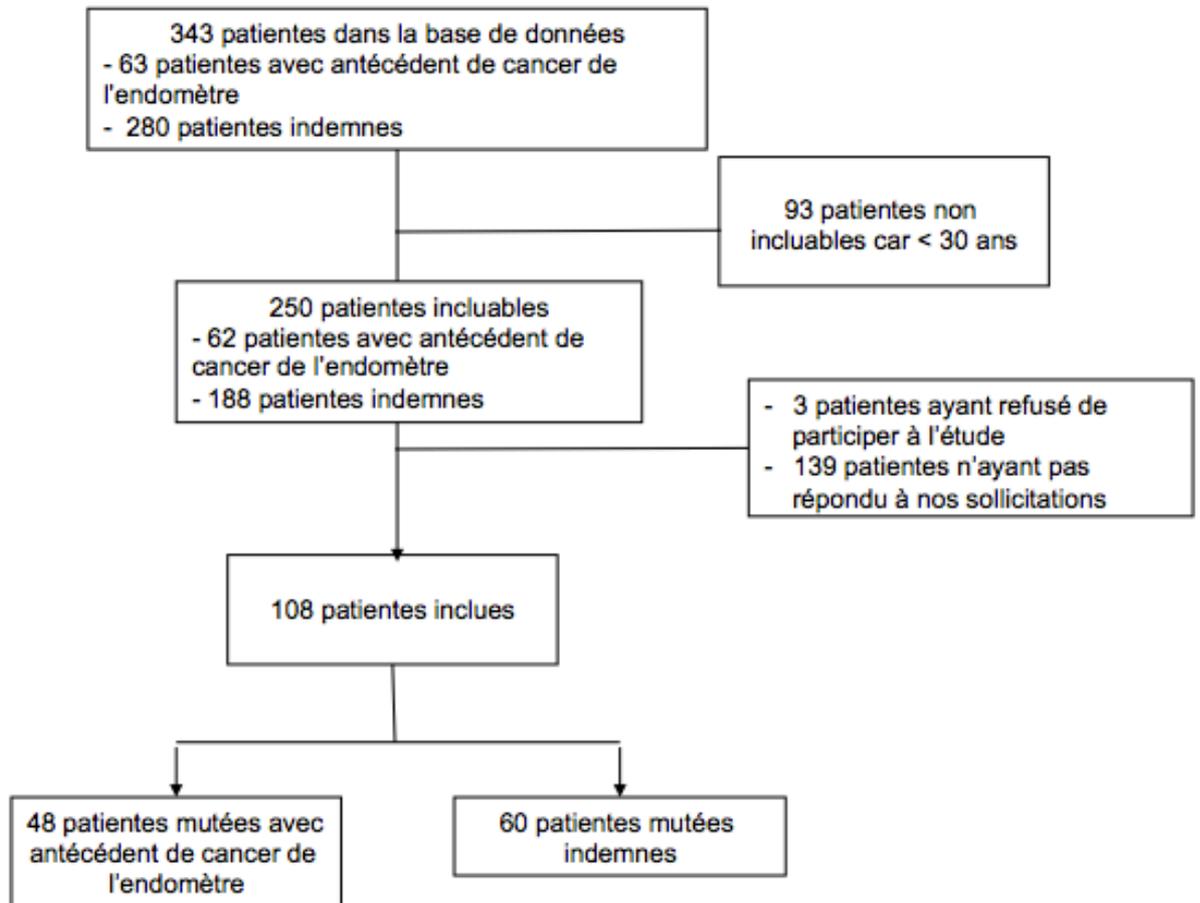


Figure 9 : Flow-chart

Concernant les caractéristiques de la population étudiée à l'inclusion, détaillées dans le tableau résultats I, l'âge médian à l'inclusion au sein du groupe « témoins » était de 47.5 ans [34.1-66] et au sein du groupe « cas » de 51.5 ans [36,4-65,2], sans différence significative ($p=0.22$). Les 2 groupes étaient donc comparables en termes d'âge à l'inclusion, ce qui nous permet de nous assurer d'une durée d'exposition aux potentiels facteurs de risque de cancer de l'endomètre comparable entre les 2 populations. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant la proportion de femmes ménopausées. Chez les

patientes ayant eu un cancer de l'endomètre, on retrouvait 23 femmes ménopausées sur 48 (48%), chez les patientes indemnes, on retrouvait 25 femmes ménopausées sur 60 (43%) $p= 0,516$

Si l'on regarde en premier lieu les caractéristiques métaboliques de la population étudiée, le poids le plus important au cours de la vie était significativement plus élevé chez les patientes ayant présenté un cancer de l'endomètre (médiane de 79,5 kg [57,2 - 103,5]) comparativement aux patientes indemnes (médiane de 69,5 kg [47,1 - 109,9], $p = 0,008$).

La même différence significative était retrouvée concernant l'IMC le plus élevé au cours de la vie, avec une médiane de 28,5 kg/m² [20,4 - 42] dans le groupe avec un antécédent de cancer de l'endomètre contre 26 kg/m² [18 - 40] dans le groupe des témoins indemnes ($p = 0,019$).

A propos de la consommation de tabac dans les 2 groupes, aucune différence significative n'était retrouvée, que ce soit sur le nombre de femmes fumeuses, l'âge de début du tabac ou le nombre de paquet-année (PA).

Concernant le diabète, il y avait significativement plus de diabétiques chez les patientes avec antécédent de cancer de l'endomètre (4 femmes soit 8,3%) comparativement aux patientes indemnes (0 femme) ($p=0,023$).

Tableau résultats I : Comparaison de l'âge, des facteurs métaboliques et du tabagisme entre les groupes

	Groupe sans carcinome endomètre IC (95%)	Groupe avec carcinome endomètre IC (95%)	p
Terrain			
Age	47,5 [34,1-66]	51,5 [36,4-65,2]	0,22
Poids le plus élevé (kg)	69,5 [47,1-109,9]	79,5 [57,2-103,5]	0,008
IMC le plus élevé (kg/m ²)	26 [18-40]	28,5 [20,4-42]	0,019
Tabac (oui)	28/60 (47%)	19/48 (39,5%)	0.461
Age début du tabac	16 [13-23,1]	18 [12-34]	0,056
Nombre de PA	10 [0,5-63]	12 [0,5-42]	0,693
Diabète	0/60 (0%)	4 /48 (8,3%)	0.023

Sur le plan des facteurs hormonaux endogènes (tableau résultats II), il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge de la ménarche (médiane à 13 ans dans les deux groupes, IC95% [10,3-16] dans le groupe « cas » IC95% [10-16] dans le groupe « témoins"). Le nombre de grossesses débutées et le nombre de naissances vivantes ne différaient pas de manière significative entre les 2 groupes. En revanche, l'âge à la première grossesse était significativement plus bas chez les patientes ayant présenté par la suite un cancer de l'endomètre, avec une médiane de 23 ans [18-27] contre 24 ans [19-35] dans le groupe témoin (p=0,036).

Aucune différence significative n'était retrouvée entre les 2 groupes concernant l'âge de la ménopause.

Tableau résultats II résultats: Comparaison des facteurs hormonaux endogènes entre les groupes

	Groupe sans carcinome endomètre IC (95%)	Groupe avec carcinome endomètre IC (95%)	p
Facteurs hormonaux endogènes			
Age ménarche	13 [10-16]	13 [10,3-16]	0,572
Grossesses débutées (nombre)	3 [1-6]	3 [1,1-6,9]	0,596
Grossesses vivantes (nombre)	2 [1-4]	2 [1-4]	0,427
Age 1ère naissance vivante	24 [19-35]	23 [18-27]	0,036
Age ménopause	50 [36,2-59,5]	50 [43,4-56,8]	0,345

Concernant l'étude des facteurs hormonaux exogènes (tableau résultats III), une proportion plus importante d'utilisatrices de contraception hormonale, tous types confondus, était retrouvée dans le groupe des patientes indemnes, avec 56 utilisatrices sur 60 soit 93,3% en comparaison aux patientes avec antécédent de cancer de l'endomètre avec 22 utilisatrices sur 30 soit 73,3% (p= 0,009).

En regardant plus particulièrement l'utilisation de la contraception orale (N =78) dans les 2 populations, aucune différence significative n'était retrouvée entre les 2 groupes concernant l'âge de début de celle-ci. On retrouvait en revanche une durée d'utilisation de la contraception orale significativement plus longue dans la population témoin, avec une médiane de 10 ans d'usage [2,8-29,1] comparativement une médiane de 7,5 ans [1-19,9] dans le groupe des cas,

p=0,016.

Aucune différence significative n'était retrouvée entre les 2 groupes concernant l'utilisation ou les modalités d'usage du DIU au lévonorgestrel, de l'implant progestatif sous cutané ou du traitement hormonal de la ménopause (THM).

Tableau III : Comparaison des facteurs hormonaux exogènes entre les groupes

	Groupe sans carcinome endomètre IC (95%)	Groupe avec carcinome endomètre IC (95%)	p
Facteurs hormonaux exogènes			
Contraception hormonale (oui)	56/60 (93,3%)	22/30 (73,3%)	0.09
Age début de pilule	19 [16-30]	20 [16-26,2]	0,62
Durée d'utilisation pilule (années)	10[2,8-29,1]	7,5 [1-19,9]	0,016
DIU hormonal (oui)	10/56 (17,9%)	1/22 (4,5%)	0.129
Durée DIU hormonal (années)	6 [0,5-10,7]	22 [22-22]	0,11
Implant (oui)	3/55 (5,5%)	1/24 (4,2%)	0.810
Durée utilisation implant (années)	1 [0,5-NC]	9 [9-9]	0,18
THM (oui)	6/25 (24%)	3/22 (13,6%)	0.467
Durée THM (années)	3 [1-NC]	5 [1-NC]	0,896

Nous avons également évalué lorsque cela était possible, les risques de cancer

de l'endomètre, chez les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch, en fonction de l'exposition aux différents facteurs précédemment cités.

Dans cette étude, le risque de développer un cancer de l'endomètre en cas de diabète était significativement supérieur avec un odds ratio de 2.36 [1,89 ; 2,96] ($p < 0.0001$). Le fait d'utiliser une contraception hormonale, quel que soit son type semble en revanche avoir un effet protecteur, le risque relatif dans ce cas étant égal à 0,42 [0,25 ; 0,72] ($p = 0.002$) (Tableau résultats IV).

Tableau résultats IV : Odds Ratio en fonction de différents facteurs:

	OR (IC 95%)	P
Diabète	2,36 (1,89 ; 2,96)	<0.001
Tabac	0.85 (0,55 ; 1,31)	0,46
Contraception hormonale	0,42 (0,25 ; 0,72)	0,002
DIU hormonal	0,29 (0,04 ; 1,94)	0,202
Implant	0,81 (0,14 ; 4,60)	0,81
THM	0,66 (0,25 ; 1,77)	0,41
Grossesses ≥ 1	0,80 (0,46 ; 1,39)	0,43
BMI > 25	1,95 (0,99 ; 3,82)	0,05
Âge 1 ^{ère} grossesse < 25	2,07 (1,13 ; 3,79)	0,01
Ménopause < 50 ans	0,86 (0,56 ; 1,33)	0,51
Ménopause ≥ 50 ans	1.25 (0,54 ; 2,85)	0.59

IV. DISCUSSION

L'étude PrediLynch est une étude rétrospective cas-témoin monocentrique au CHU de Lille.

Il s'agissait de rechercher des facteurs prédictifs du cancer de l'endomètre exclusivement au sein d'une population de patientes porteuses d'un syndrome de Lynch. Les 2 groupes étaient comparables en terme d'âge.

1. Facteurs métaboliques et tabac

i. Poids et IMC

Concernant le poids des patientes des 2 groupe : on retrouvait un poids le plus élevé au cours de la vie significativement plus important chez les patientes ayant eu un cancer de l'endomètre et cette différence était également retrouvée lorsqu'on regardait plus spécifiquement à l'IMC calculé à partir de ce poids.

Dans notre étude, l'IMC des patientes avec antécédent de cancer de l'endomètre était significativement plus élevé que celui des patientes indemnes et en s'intéressant aux patientes ayant un IMC > 25kg/m², les résultats pouvaient faire suspecter un risque majoré de cancer de l'endomètre (OR = 1.96 [0.99 – 3.82]).

En ce qui concerne la population générale, le lien entre obésité et cancer est depuis longtemps établi (113). Il a même été démontré que l'association obésité

et cancer est la plus forte dans le cas du cancer de l'endomètre que dans les autres cancers (27)(114). Un phénomène de « dose-réponse » a été mis en évidence par des travaux américains en 2013 : pour chaque augmentation de l'IMC de 5 unités, on constate une majoration du risque de cancer de l'endomètre de 50% (115) . Le tissu adipeux a en effet été identifié comme ayant un véritable rôle endocrine de par sa production d'œstrogènes via l'aromatation des androgènes, les phénomènes inflammatoires se produisant en son sein et également la stimulation des voies de prolifération qui en résulte. On retrouve également, le rôle de l'insulinorésistance associée à l'excès d'adipocytes (116).

Il a été décrit à plusieurs reprises que l'obésité augmente les niveaux d'oestrogènes dans l'organisme des femmes, quel que soit leur statut hormonal. En effet, dans le tissu adipeux se trouve une enzyme, l'aromatase, qui produit des oestrogènes à partir de l'aromatation des androgènes circulants (6)(117)(118). Chez les personnes obèses, l'aromatase est donc présente en quantité augmentée et son activité est également majorée (119)(120). Elle participe ainsi à la prolifération endométriale (117)(121)(122). Ces phénomènes conduisent à des taux d'oestrogènes circulants supra-physiologiques, ce d'autant plus que la concentration de la SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) est diminuée avec l'augmentation du tissu adipeux. La fraction d'œstrogènes biodisponibles est alors accrue (123)(124)(125).

Ces oestrogènes présents en excès vont se lier à leur récepteur spécifique, ER α , et ainsi activer la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire comme IGF1 et son récepteur (IGF1-R) (126)(127). Les œstrogènes favorisent

également la prolifération endométriale via l'activation de la voie de signalisation MAP-Kinase (125).

S'ajoute à cela un déficit de production de progestérone, chez les patientes ménopausées, mais également chez les patientes en période d'activité génitale, en raison de l'anovulation chronique entraînée par le surpoids.

Comme dans le cas du diabète, l'insulinorésistance, la surproduction d'insuline ainsi que d'IGF1 et son récepteur, IGF1-R, jouent un rôle prédominant dans la carcinogénèse, selon les mêmes mécanismes. Leurs actions sont favorisées et renforcées par l'état d'inflammation chronique (116)(125)(128)(129)(130).

En effet, des substances pro-inflammatoires, appelées adipokines, sont sécrétées par les adipocytes constituant le tissu adipeux.

Les adipokines agissent de manière locale mais également de façon systémique en favorisant la prolifération des cellules de l'endomètre ainsi que la carcinogénèse (125)(131)(132)(133)(134)(135).

Ainsi, ces adipokines pro-inflammatoires favorisent le mécanisme d'insulinorésistance (17)(125)(131)(136) et diminuent également la concentration de la SHBG (137), entraînant l'élévation des œstrogènes. Le climat d'inflammation chronique induit, augmente le stress cellulaire, favorisant les dommages de l'ADN (125).

Les données de la littérature étudiant spécifiquement le risque de cancer de l'endomètre en rapport avec l'obésité, chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch, sont rares. Cependant, il existe plusieurs travaux concernant

l'influence de l'obésité sur le risque de cancer colorectal chez les patients atteints du syndrome de Lynch (138)(139). Les mécanismes d'action de l'obésité impliqués sont identiques à ceux de la population générale. Il serait intéressant de mener des études spécifiques sur le sujet afin de déterminer si cet effet et ce mécanisme sont également applicables dans le cas du cancer de l'endomètre.

Les résultats de notre étude sont donc cohérents avec les mécanismes impliqués dans l'obésité et le risque de cancer. Cependant, notre effectif reste modeste et le recueil des données via un questionnaire rétrospectif peut être à l'origine d'un biais de mémorisation.

Certains auteurs se sont intéressés aux connaissances des patientes obèses indemnes ou malades sur la relation bien démontrée entre obésité et cancer de l'endomètre et la plupart des femmes interrogées ont révélé ne pas être informées de ce lien (140)(141). La lutte contre l'obésité et le surpoids étant un facteur potentiel sur lequel il serait possible d'agir, il serait intéressant de diffuser cette information chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch afin d'améliorer encore la prévention et leur offrir la possibilité d'être plus actives dans leur prise en charge.

ii. Tabac

Le tabagisme ne constituait pas, dans notre étude, un facteur favorisant la

survenue d'un cancer de l'endomètre. Dans la littérature, certains travaux plus ou moins récents semblaient évoquer un effet « protecteur » du tabac sur la survenue d'un cancer de l'endomètre (2)(142)(143)(144)(145)(146)(147)(148) (149).

Il n'existait pas d'association entre l'âge de début du tabac et ce risque mais un effet dose-réponse avait été mis en évidence (2)(142)(147). Le tabac diminuerait le risque de cancer de l'endomètre de par son action inactivatrice sur les œstrogènes via une réaction d'hydroxylation (51)(142)(145)(146)(147)(148)(149), ainsi que via une augmentation de la concentration de progestérone au sein de l'endomètre (2)(143).

Le tabac constituant un facteur de risque de nombreux autres cancers notamment le cancer du sein, du poumon, ou encore de la vessie, il semble peu licite de proposer des mesures en rapport avec ce résultat.

iii. Diabète

Concernant le diabète, notre étude a retrouvé une proportion significativement plus importante de diabétiques chez les patientes ayant présenté un cancer de l'endomètre avec un OR calculé à 2.36 ($p < 0.0001$). Les 4 femmes concernées présentaient un diabète de type 2. Ces données concordent avec des études antérieures, et notamment une méta-analyse réalisée en population générale en 2007 et qui retrouvait un risque relatif à 2 de développer un cancer de

l'endomètre chez les personnes diabétiques de type 2 en comparaison aux patientes non diabétiques (150).

Le mécanisme impliqué est connu mais complexe mettant en jeu l'insulinorésistance et en conséquence, la sécrétion accrue d'insuline chez ses patientes. La résultante est l'activation de voies de signalisation cellulaire dépendantes du récepteur à l'insuline IR, impliquées dans la carcinogenèse.

Le phénomène d'insulinorésistance correspond à la diminution de sensibilité des tissus à l'insuline, ce qui provoque une augmentation de la concentration de glucose dans le sang (17).

Des travaux dans la population générale ont montré une prévalence importante de l'insulinorésistance chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre (151). Cette observation s'explique par le fait qu'en réponse au développement cette insulinorésistance, la production d'insuline augmente. L'insuline est connue pour favoriser la croissance cellulaire et pour avoir un effet anti-apoptotique. Elle favorise ainsi la prolifération des cellules endométriales via son récepteur spécifique(152), dont l'expression est augmentée. A cette action directe de l'insuline s'ajoute son effet via l'IGF1 et son récepteur, IGF1-R (153). Ces 2 molécules sont impliquées dans l'activation de certaines voies de signalisation cellulaire comme la voie MAPK (22) ou encore la voie PI3K/AKT/ mTOR (20)(21), qui jouent un rôle majeur dans certaines fonctions cellulaires telles que la différenciation cellulaire, la prolifération, la protection contre l'apoptose (19)(154)(155)(125)(156).

Enfin, il a également été démontré que l'insuline provoquait une diminution de la production hépatique de la SHBG (Sex Hormone Binding Globuline), entraînant donc une augmentation du taux d'œstrogènes biodisponibles(24)(128).

Chez les patientes porteuses d'un syndrome de Lynch, une étude de cohorte rétrospective de 2017 décrivait un surrisque de développer un cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes de diabète de type 2, laissant donc penser que les mécanismes impliqués dans la population générale seraient également en jeu chez ces patientes (157).

Les résultats de notre étude, concernant l'impact du diabète sur le risque de cancer de l'endomètre, sont donc en accord avec la littérature mais sont néanmoins à nuancer étant donné le faible effectif de notre étude (4 patientes diabétiques sur 108 au total). Les données de la littérature semblent également aller dans ce sens concernant le diabète de type 1 (16), mais notre échantillon ne comportait que des patientes atteintes de diabète de type 2.

Des recherches ont débuté, concernant l'éventualité d'une chimioprévention du cancer de l'endomètre chez les patientes diabétiques impliquant la metformine. Cette molécule augmentant la sensibilité à l'insuline permettrait ainsi de bloquer l'hyperactivation des voies de prolifération cellulaire endométriale telles que MAPK ou encore la voie de PIK3/AKT/mTOR. Cependant, les données actuelles sont incomplètes et ne permettent pas de le proposer en pratique courante (158)(159)(160)(161).

2. Facteurs hormonaux endogènes

i. Âge des ménarches

Dans ce travail, aucune différence significative d'âge aux ménarches n'était retrouvée entre les patientes ayant un antécédent de cancer de l'endomètre et les patientes indemnes avec une médiane de 13 ans dans les 2 populations. L'effectif de patientes ayant eu une ménarche précoce (avant 10 ans) étant trop faible dans notre échantillon, nous n'avons pas pu étudier ce facteur en particulier.

Les études les plus récentes dans la population générale retrouvent une majoration du risque de cancer de l'endomètre chez les patientes ayant eu des ménarches précoces (10)(14)(162)(163)(164)(165)(166). Une étude prospective européenne de 2009 portant sur plus de 300 000 patientes comparait le risque relatif de cancer de l'endomètre chez des patientes ayant eu leur ménarche avant 12 ans ou à partir de l'âge de 15 ans. Ce travail retrouvait une diminution de risque chez les patientes ayant eu leur ménarche à 15 ans avec un HR = 0.72 (IC95% : 0.58-0.90) $p < 0.0001$ (10). Une méta-analyse de 2015 confirmait cette tendance et montrait elle une réduction de 4% du risque de cancer de l'endomètre pour chaque retard de 2 ans dans l'âge de la ménarche (167). Le mécanisme évoqué impliquerait une augmentation de la durée d'exposition aux œstrogènes chez les femmes ayant eu leur ménarche plus jeune.

Concernant la population porteuse du syndrome de Lynch, une étude de 2015 publiée dans JAMA retrouvait une tendance d'évolution du risque similaire. Le

risque de développer un cancer de l'endomètre était plus bas pour les femmes ayant eu leur ménarche après 13 ans en comparaison aux patientes ayant eu leur ménarche plus précocement.

La différence de résultats de notre étude peut s'expliquer par un éventuel manque de puissance ainsi qu'un biais de mémorisation.

ii. Âge de la ménopause

Dans notre étude, il n'était pas retrouvé de différence significative entre les âges de ménopause entre les patientes indemnes et les patientes porteuses du syndrome de Lynch, avec une médiane à 50 ans pour les deux groupes.

Sur le plan physiologique, une ménopause survenant de manière plus tardive rallonge la durée d'exposition de l'endomètre aux œstrogènes et il a également été prouvé que les niveaux d'œstrogènes étaient plus élevés chez les patientes ayant une ménopause plus tardive (6).

Alors que les travaux dans la population générale semblent montrer un surrisque de cancer de l'endomètre avec un âge à la ménopause plus avancé (7)(10)(14)(15), ce surrisque ne semble pas retrouvé chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch(112) comme le montrent les données de l'article du JAMA en 2015. Cependant, les données sur le sujet restent rares et nécessiteraient des investigations supplémentaires, les études prospectives semblant difficilement envisageables, étant donné les recommandations d'hystérectomie totale préventive.

iii. Risque de cancer de l'endomètre et grossesse

Les potentiels liens entre le risque de cancer de l'endomètre et les différents paramètres en rapport avec la parité ont été largement explorés dans la littérature.

Différentes composantes ont ainsi été étudiées tels que, l'impact de la parité ou de la nulliparité sur ce risque, mais également d'autres éléments comme l'âge à la première naissance ou encore les antécédents de fausses couches spontanées (FCS) ou d'interruption volontaire de grossesse (IVG).

Dans la population générale, il a été démontré que le risque de cancer de l'endomètre était augmenté chez les femmes nullipares en comparaison aux multipares (7)(9)(10)(14)(162)(168)(169)(170).

Dans certaines études, une relation inverse a même été établie entre l'importance de la parité et le risque de cancer de l'endomètre, les femmes multipares (> 1 enfant) semblaient bénéficier, dans ces travaux, d'une diminution du risque de cancer de l'endomètre en comparaison aux femmes n'ayant eu qu'un seul enfant (7)(10)(163)(171). Cette tendance n'est cependant pas confortée par l'ensemble des études sur le sujet (9).

Les mécanismes impliqués sont peu connus mais plusieurs hypothèses ont été formulées :

les niveaux élevés de progestérone pendant la grossesse pourraient entraîner une inhibition de la prolifération cellulaire endométriale médiée par les oestrogènes, et favoriseraient ainsi la différenciation cellulaire endométriale ou

encore l'apoptose (172)(173). Les femmes multipares auraient ainsi une exposition cumulée plus longue à l'effet protecteur de la progestérone. D'autres hypothèses évoquent même un rôle de l'involution post-partum de l'utérus ou encore de l'accouchement par voie basse, qui pourraient favoriser la desquamation des cellules pré-cancéreuses ou cancéreuses endométriales (174)(175).

Certains écrits ont montré une association entre l'âge tardif à la première naissance vivante et une diminution du risque de cancer de l'endomètre (8) (162)(176)(177)(178). Cependant, la littérature n'est pas homogène sur le sujet. En effet, d'autres travaux ne semblaient pas retrouver d'influence significative de l'âge à la première naissance vivante sur le risque de cancer de l'endomètre (179)(180)(181) alors que d'autres retrouvaient une majoration de ce risque avec un âge à la première naissance vivante plus tardif (171)(182)(183) .

Si l'influence sur le risque de cancer de l'endomètre des grossesses menées à terme a été étudiée à de nombreuses reprises, les travaux concernant les grossesses non menées à terme sont plus rares. Une étude publiée en 2019 portant sur une cohorte de 2.3 millions de femmes danoises a retrouvé un effet protecteur des grossesses débutées comparable à celui des grossesses menées à terme. Les interruptions volontaires de grossesses (IVG) et les fausses couches spontanées (FCS) étaient étudiées séparément. Pour expliquer les résultats obtenus, les auteurs ont émis l'hypothèse que les effets protecteurs de

la grossesse sur le risque de cancer de l'endomètre devait être la résultante de mécanismes se mettant en place dès le début de la gestation, notamment grâce à l'augmentation rapide et importante des taux de progestérone lors des premières semaines après la fécondation (184).

Un article moins récent, datant de 2011, retrouvait des résultats semblables mais avec un effet plus marqué chez les patientes nullipares que chez les patientes ayant déjà mené des grossesses à terme (8). Ces dernières ayant été exposées à des taux plus élevés de progestérone pendant des durées plus longues, le bénéfice de la sécrétion de progestérone lors des grossesses interrompues semblait négligeable.

D'après les travaux de 2019, les fausses couches spontanées seraient moins protectrices vis-à-vis du risque de cancer de l'endomètre que les interruptions volontaires de grossesses. Les auteurs postulent que cette constatation serait due au fait qu'une grossesse ayant pour issue une fausse couche impliquerait des mécanismes de sécrétion hormonale non optimaux.

Les données de la littérature concernant la population générale sur le sujet restent cependant globalement divergentes, plusieurs autres études n'ayant retrouvé aucun lien entre grossesses non menées à terme et risque de cancer de l'endomètre (10)(183) alors que d'autres ont retrouvé une diminution du risque (179)(182)(183).

Concernant plus spécifiquement la population Lynch, l'étude de 2017 publiée dans JAMA semblait montrer également une réduction significative du risque de cancer de l'endomètre chez les patientes ayant mené des grossesses à terme en

comparaison aux patientes nullipares. Toujours dans cette publication, aucune différence significative n'était retrouvée concernant l'âge à la première naissance vivante. L'impact des grossesses débutées mais aboutissant à une fausse couche spontanée ou une interruption volontaire de grossesse n'avait pas été étudié.

Dans notre étude, aucune différence significative n'était retrouvée entre les 2 groupes de patientes concernant le nombre de grossesses débutées ($p=0.596$) ou le nombre de naissances vivantes ($p=0.427$). Ces résultats discordant peuvent s'expliquer par un manque de puissance statistique.

En revanche, concernant l'âge à la première naissance vivante, une différence significative était retrouvée : l'âge à la première grossesse était plus tardif chez les patientes indemnes en comparaison aux patientes avec antécédent de cancer de l'endomètre. Ces résultats concordent avec certains travaux concernant la population générale, les données de la littérature restant très contradictoires sur le sujet.

En regardant plus spécifiquement les patientes ayant eu un âge de la première naissance vivante inférieur à 25 ans, on retrouvait un surrisque de cancer de l'endomètre avec un OR = 2,07 ($p=0.01$).

3. Facteurs hormonaux exogènes

i. Contraceptions hormonales

Dans notre étude, l'utilisation d'une contraception hormonale, quelle que soit sa nature (contraception orale, implant sous-cutané, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) était associée à une diminution de plus de la moitié du risque de développer un cancer de l'endomètre. Ce résultat semble particulièrement influencé par la contraception orale, ici. En effet, en regardant plus spécifiquement l'utilisation de DIU ou d'implant sous-cutané, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes. L'âge de début de la contraception orale ne semblait pas influencer le risque de cancer de l'endomètre. En revanche, ce risque semblait modifié par la durée d'utilisation de la contraception orale, plus longue chez les patientes indemnes ($p= 0.016$).

Cet effet protecteur de la contraception orale dans le cadre du cancer de l'endomètre est connu dans la population générale (2)(50)(144)(185)(186), mais également dans la population des patientes atteintes du syndrome de Lynch comme en témoignent plusieurs articles, évaluant la prolifération endométriale ou la survenue d'un cancer de l'endomètre dans cette population.

En effet, un essai randomisé multicentrique américain en 2013 (187) comparait, chez des femmes atteintes du Syndrome de Lynch, la prolifération endométriale après 3 mois d'utilisation d'une contraception œstro-progestative par voie orale ou d'acétate de médroxyprogestérone. Dans ces travaux, une diminution de la prolifération endométriale sous ces traitements avait été retrouvée, pouvant ainsi faire envisager l'hypothèse d'une diminution des néoplasies endométriales.

Dans ce cadre, l'étude multicentrique de 2015, retrouvait un effet protecteur de l'usage prolongé, défini comme l'usage d'une contraception hormonale supérieur à un an chez des patientes atteintes du syndrome de Lynch, avec une baisse de

l'incidence de carcinome de l'endomètre mise en évidence par les auteurs. Cet effet protecteur n'était en revanche pas retrouvé en cas d'utilisation courte (inférieure à un an) (112).

Une méta-analyse de 2015, reprenant les données de 36 études concernant la population générale montrait que la diminution du risque constatée était d'autant plus marquée que la durée d'utilisation de la contraception orale était prolongée (188).

Ainsi notre étude est cohérente avec les données de la littérature, et ces différents éléments pourraient constituer une hypothèse quant à la chimio-prévention du cancer de l'endomètre chez ces patientes à haut risque. D'autant qu'il est prouvé que l'effet protecteur de la contraception orale sur le risque de cancer de l'endomètre perdure après son arrêt, même si ses mécanismes ne sont pas encore parfaitement connus.

Les études précédemment citées n'avaient d'ailleurs pas évalué spécifiquement les différentes voies d'administration des progestatifs et n'avaient pas fait de distinction entre les contraceptifs oraux combinés et progestatifs seuls.

Notre étude n'avait pas retrouvé de différence significative chez les patientes ayant bénéficié d'un implant ou d'un DIU. Cependant, peu de patientes avaient bénéficié de ces types de contraception dans notre échantillon, et cette absence de significativité pourrait donc résulter, d'un manque de puissance statistique, ce d'autant plus que certaines études, dans la population générale, ont montré une diminution significative du risque de cancer de l'endomètre avec l'utilisation du

DIU au levonorgestrel (189)(190)(191).

Des études complémentaires comparant ces différentes méthodes contraceptives chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch, pourraient permettre de discuter une contraception de première intention pour ces patientes à haut risque.

ii. Traitement Hormonal de la Ménopause

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est constitué d'œstrogènes, permettant d'améliorer la qualité de vie en atténuant les symptômes du syndrome climatérique de la ménopause, et d'un progestatif. Les progestatifs sont utilisés afin de contrebalancer les effets prolifératifs connus des œstrogènes sur l'endomètre. Les œstrogènes d'origine exogène favoriseraient en effet la prolifération cellulaire endométriale par un mécanisme similaire à celui des œstrogènes d'origine endogène (172)(192). Les molécules progestatives peuvent être administrées de façon continue ou de façon séquentielle (définie comme une prise <25 jours/ mois).

Concernant l'influence de l'utilisation d'un THM sur le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch, notre étude ne retrouvait pas de différence significative entre les patientes indemnes et les patientes avec antécédent de cancer de l'endomètre.

Dans la littérature, on retrouve principalement des études concernant la population générale. Même si les travaux ont souvent eu des conclusions

différentes quant à l'influence du THM sur le risque de développer un cancer de l'endomètre, les études les plus récentes semblent être en faveur d'un effet neutre du THM vis-à-vis du risque de cancer de l'endomètre, voire même d'un effet protecteur dans son format de prise continue des progestatifs (38)(39)(40)(41)(185)(193). Cet effet serait plus marqué chez les patientes en surpoids et en obésité que chez les femmes avec $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$. Plusieurs études vont en effet dans ce sens, supportant l'hypothèse que les progestatifs exogènes permettent de compenser les effets des œstrogènes endogènes en excès chez ses patientes (41)(194)(195)(196).

S'agissant du schéma de prise séquentielle (<25 jours /mois), une méta-analyse a montré que lorsque les progestatifs sont utilisés au moins 10 jours /mois, il n'était pas retrouvé d'effet protecteur ou de sur-risque de développer un cancer de l'endomètre (37).

En France, les recommandations préconisent, dans le cas d'un schéma d'administration séquentiel, une prise de progestatifs d'au moins 21 jours / mois.

Les résultats de ces études internationales doivent être interprétés avec précaution puisque les voies d'administration et les molécules diffèrent d'un pays à l'autre. Ainsi les œstrogènes conjugués équins utilisés aux Etats-Unis n'ont pas leur place dans le THM en France. Une étude Finlandaise de 2009 ne retrouvait cependant pas de modification du risque de cancer de l'endomètre en fonction de la voie d'administration des molécules (per os ou transdermique) (197).

Concernant le THM par œstrogènes seuls, non recommandé en France chez les

femmes non hystérectomisées, les données de la Million Women Study de 2005 montraient un sur-risque de développer un cancer de l'endomètre chez les patientes ayant un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$, mais peu d'effet des traitements par œstrogènes seuls chez les patientes obèses. L'hypothèse majeure pour expliquer cette constatation était que les femmes obèses ménopausées auraient des niveaux d'œstrogènes endogènes déjà élevés avec l'existence un phénomène de saturation qui ferait que les œstrogènes exogènes n'aient que peu d'effet sur le risque de cancer de l'endomètre(172). D'autres études semblent aller dans le même sens (41)(162)(194)(198)(199).

Plus spécifiquement, dans la population des femmes porteuses du syndrome de Lynch, l'article publié dans JAMA en 2015 ne retrouvait pas d'association significative entre l'utilisation d'un THM et le risque de cancer de l'endomètre mais cette absence de significativité était, d'après les auteurs, potentiellement attribuable à un manque de puissance.

Notre étude ne retrouve pas les mêmes résultats que les études dans la population générale, mais nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans les quelques travaux concernant la population Lynch.

Dans notre étude, les participantes ont seulement été interrogées sur un antécédent ou une utilisation actuelle d'un THM et si oui, sur la durée de prise.

Aucune question n'a été posée concernant les types de molécules utilisées ou encore les différents types de schémas, séquentiel ou continu.

Parmi les patientes interrogées, la majorité était en surpoids (IMC médian à 26 et

28,5 chez les témoins et les cas respectivement) et d'après les données de la littérature précédemment citées, nous savons maintenant que l'influence du THM sur le risque de cancer de l'endomètre varie en fonction de l'IMC, il peut donc constituer un facteur confondant dans nos travaux.

Enfin, il est possible que la taille de notre échantillon (n=108) soit insuffisante pour démontrer une différence significative entre les patientes indemnes et celles ayant eu un cancer de l'endomètre, d'autant que, peu de patientes avaient mentionné avoir eu recours au THM.

La relation entre l'utilisation du THM et le risque de cancer de l'endomètre reste peu étudiée dans la population des patientes porteuses du syndrome de Lynch. Des travaux complémentaires concernant spécifiquement cette population, et avec un nombre de sujets permettant de garantir une puissance suffisante, semblent nécessaires. Ces études pourraient se révéler difficiles à mettre en place étant donné les recommandations d'hystérectomie précoce préventive chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch.

iii. Forces et faiblesses de notre étude

Les participantes ont été recrutées dans la file active des patientes porteuses d'un syndrome de Lynch suivies au CHU de Lille. Même si cette étude est monocentrique, le territoire étudié concerne donc toute la région du Nord Pas-de-Calais.

Le syndrome de Lynch étant une prédisposition génétique avec une prévalence de 0.35% dans la population, notre échantillon de 108 patientes est honorable.

Comme nous l'avons mentionné, les 2 populations de patientes étaient comparables en terme d'âge à l'entrée dans l'étude, les 2 groupes étaient donc comparables en terme de durée d'exposition aux différents facteurs étudiés.

Si la quasi-totalité des patientes ayant eu un cancer de l'endomètre ont répondu à nos sollicitations, il n'en est pas de même concernant les patientes indemnes. Nous ne connaissons pas la raison de l'absence de réponse de nos patientes. Permis elles certaines peuvent être décédées, d'autres ont pu présenter un cancer de l'endomètre sans que nous n'ayons été informés. Cela peut donc être responsable d'un biais de représentativité.

La conséquence possible de ce manque de réponse peut être un manque de puissance concernant nos analyses statistiques.

Notre travail comporte également de biais de sélection, d'une part car il s'agit d'une étude monocentrique et d'autre part, car nous n'avons pas effectué notre recueil de données dans les dossiers des patientes, mais avons décidé de les contacter par questionnaire rétrospectif oral. Nos patientes étaient donc vivantes à l'inclusion.

Nous pouvons également évoquer un biais de mémorisation, lié au recueil par questionnaires rétrospectifs au téléphone. Notre travail a donc pu souffrir d'une mauvaise estimation des durées d'utilisation des traitements hormonaux ou d'erreurs de concernant le poids le plus élevé pesé au cours de la vie et donc le calcul du BMI correspondant, ainsi que de données manquantes par oubli de la part des patientes.

Notre étude n'a pas étudié séparément les cancers de l'endomètre en fonction des différents types histologiques. En effet, notre recueil de données s'étant effectué sous la forme d'un questionnaire rétrospectif, ces informations n'étaient pas disponibles. Nous aurions dû recueillir les comptes rendus anatomopathologiques, ce qui ne semblait pas envisageable avec le design de l'étude. Toutefois, compte tenu de la taille de notre échantillon, l'analyse en fonction des sous-groupes n'aurait, semble-t-il, pas été envisageable.

V. CONCLUSION

En conclusion, notre travail rejoint sur certains points celui d'études de plus grande taille et réalisées en dehors de la France. Cela suggère que les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch pourraient bénéficier de recommandations concernant l'influence certains facteurs hormonaux et métaboliques sur le risque de cancer de l'endomètre.

Il pourrait être intéressant de poursuivre le recueil de données de manière plus systématique à l'issue des consultations de rendu de résultat, par exemple, afin d'augmenter l'échantillon et donc la puissance des résultats. Les données de ce travail pourraient ainsi permettre d'améliorer le conseil et l'information aux patientes concernées par le syndrome de Lynch et conduire à une médecine préventive personnalisée de qualité.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Synthèse estimations nationales incidence et mortalité par cancer France-métropolitaine-entre-1990-et-2018_Resultats-preliminaires.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/02/Synthese_estimations-nationales-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018_Resultats-preliminaires.pdf
2. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:3-46.
3. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mars 2000;13(3):295-308.
4. 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.
5. Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas.* 20 mai 2009;63(1):39-44.
6. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* déc 2002;11(12):1531-43.
7. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mars 2014;24(3):384-93.
8. Pocobelli G, Doherty JA, Voigt LF, Beresford SA, Hill DA, Chen C, et al. Pregnancy history and risk of endometrial cancer. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2011;22(5):638-45.
9. Schonfeld SJ, Hartge P, Pfeiffer RM, Freedman DM, Greenlee RT, Linet MS, et al. An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. *Cancer.* 1 avr 2013;119(7):1393-401.
10. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010;127(2):442-51.
11. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial

- cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1 nov 1992;167(5):1317-25.
12. Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology.* oct 1996;53(5):354-9.
 13. Ewertz M, Schou G, Boice JD. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* févr 1988;24(2):189-94.
 14. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* août 2009;18(4):316-21.
 15. Uharcek P, Mlyncek M, Ravinger J, Matejka M. Prognostic factors in women 45 years of age or younger with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* avr 2008;18(2):324-8.
 16. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* juill 2007;50(7):1365-74.
 17. Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* juin 2012;125(3):751-7.
 18. Saltzman BS, Doherty JA, Hill DA, Beresford SA, Voigt LF, Chen C, et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2008;167(5):607-14.
 19. Müssig K, Häring H-U. Insulin signal transduction in normal cells and its role in carcinogenesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* juin 2010;118(6):356-9.
 20. Salvesen HB, Carter SL, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson IM, et al. Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 mars 2009;106(12):4834-9.
 21. Wymann MP, Pirola L. Structure and function of phosphoinositide 3-kinases. *Biochim Biophys Acta.* 8 déc 1998;1436(1-2):127-50.
 22. Guan KL. The mitogen activated protein kinase signal transduction pathway: from the cell surface to the nucleus. *Cell Signal.* août 1994;6(6):581-9.
 23. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(8):671-88.

24. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1988;67(3):460-4.
25. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1 mars 2019;46(1):89-105.
26. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* déc 2010;19(12):3119-30.
27. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl.* 16 févr 2008;371(9612):569-78.
28. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 24 avr 2003;348(17):1625-38.
29. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2015;26(8):1635-48.
30. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* sept 2014;20(5):748-58.
31. Li L, Yang C, Qiaojie null. [Pathological and immunohistochemical study on estrogen and progesterone receptors in endometrium of polycystic ovarian syndrome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* févr 1998;33(2):89-91.
32. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;20(2):235-44.
33. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Althuis MD, Mabie JE, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiol Camb Mass.* juill 2005;16(4):500-7.
34. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 1 sept 2016;91:25-35.
35. Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2001;943:296-315.

36. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1 févr 1995;85(2):304-13.
37. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* juill 2014;142:83-9.
38. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 15 déc 2010;172(12):1394-403.
39. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl.* 30 mai 2005;365(9470):1543-51.
40. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer.* 1 avr 2011;128(7):1644-51.
41. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck AR, Park Y, et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? *Int J Cancer.* 15 janv 2013;132(2):417-26.
42. Sasco AJ, Ah-Song R, Gendre I, Zlatoff P, Bobin JY, Hallonet P, et al. [Endometrial cancer and tamoxifen. Discussion apropos of a series of cases]. *Bull Cancer (Paris).* janv 1997;84(1):51-60.
43. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen Therapy for Breast Cancer and Endometrial Cancer Risk. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 6 oct 1999;91(19):1654-62.
44. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16 sept 1998;90(18):1371-88.
45. 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.
46. Nelson HD, Fu R, Griffin JC, Nygren P, Smith MEB, Humphrey L. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med.* 17 nov 2009;151(10):703-15, W-226-35.

47. Swerdlow AJ, Group F the BTSCS, Jones ME, Group F the BTSCS. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case–Control Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2 mars 2005;97(5):375–84.
48. Querleu D., Daraï E., Dorangeon PH. Recommandations pour la pratique clinique : Le cancer de l'endomètre. *Collect Recomm Réf INCa.* nov 2010;
49. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 01 2019;145(7):1719–30.
50. Felix AS, Brinton LA. Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2018;27(9):985–94.
51. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* août 2012;120(2 Pt 1):383–97.
52. Forman D, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Association of Cancer Registries. *Cancer incidence in five continents: Volume X.* 2014.
53. Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res.* oct 1988;116(1):3–55.
54. Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, Le Marchand L, Gallinger S, Haile RW, et al. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecol Oncol.* mai 2014;133(2):287–92.
55. Sénéchal C, Cottureau E, de Pauw A, Elan C, Dagousset I, Fourchette V, et al. Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer (Paris).* 1 mars 2015;102(3):256–69.
56. Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Morioka M, Hayashi M, et al. Genetics of Endometrial Cancers [Internet]. Vol. 2010, *Obstetrics and Gynecology International.* Hindawi; 2010 [cité 1 févr 2021]. p. e984013. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2010/984013/>
57. Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2012;18(2):400–7.
58. Ngeow J, Sesock K, Eng C. Clinical Implications for Germline PTEN Spectrum Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):503–17.
59. Palles C, Cazier J-B, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and

- POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet.* févr 2013;45(2):136-44.
60. Church DN, Briggs SEW, Palles C, Domingo E, Kearsley SJ, Grimes JM, et al. DNA polymerase ϵ and δ exonuclease domain mutations in endometrial cancer. *Hum Mol Genet.* 15 juill 2013;22(14):2820-8.
 61. Albertini AF, Devouassoux Shisheboran M., Genestie C. Anatomopathologie des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer (Paris).* janv 2012;99(1):7-12.
 62. FA T, P D. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Breast-And-Female-Genital-Organs-2003>
 63. Jost S., Heitz D. Cancer de l'endomètre EMC - Traité de médecine Akos. EMC. 2015;10(3):1-8.
 64. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 15 févr 2006;106(4):812-9.
 65. Zheng W, Liang SX, Yi X, Ulukus EC, Davis JR, Chambers SK. Occurrence of endometrial glandular dysplasia precedes uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2007;26(1):38-52.
 66. Liu F-S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* mars 2007;46(1):26-32.
 67. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol.* nov 1995;26(11):1268-74.
 68. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* avr 1994;53(1):84-92.
 69. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer.* déc 2020;(31):12-39.
 70. Principales recommandation de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR dans le syndrome de Lynch. *INCa* Avril 2009

71. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. mai 2013;497(7447):67–73.
72. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):200–7.
73. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. juill 2015;113(2):299–310.
74. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 01 2017;123(5):802–13.
75. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2016;22(16):4215–24.
76. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2020;38(29):3388–97.
77. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril*. nov 2012;98(5):1229–35.
78. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. oct 2013;24:vi33–8.
79. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial Cancer and Lynch Syndrome: Clinical and Pathologic Considerations. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. janv 2009;16(1):14–22.
80. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 mars 2017;26(3):404–12.
81. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomäki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*. 21 mai 1998;338(21):1481–7.

82. Frémont E, Tougeron D. Syndrome de Lynch. Wwwem-Premiumcomdatatraiteses09-72022 [Internet]. 16 juin 2016 [cité 2 févr 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1063330/resultatrecherche/10>
83. Tamura K, Kaneda M, Futagawa M, Takeshita M, Kim S, Nakama M, et al. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *Int J Clin Oncol*. sept 2019;24(9):999–1011.
84. Tutlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome - literature review. *Hered Cancer Clin Pract*. 12 août 2013;11(1):9.
85. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. juin 2010;138(6):2073-2087.e3.
86. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, Chapelle A de la, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *JAMA*. 17 oct 2012;308(15):1555–65.
87. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. [Lynch syndrome: What is new?]. *Bull Cancer (Paris)*. août 2019;106(7–8):647–55.
88. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 8 juin 2011;305(22):2304–10.
89. Bonadona V., Bonaïti B., Yuhel E. Estimation des risques tumoraux dans le syndrome de Lynch : résultats de l'étude française ERISCAM. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2010;
90. Ryan N a. J, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2019;21(10):2167–80.
91. Singh S, Resnick KE. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. *South Med J*. avr 2017;110(4):265–9.
92. Wang Y, Wang Y, Li J, Cragun J, Hatch K, Chambers SK, et al. Lynch syndrome related endometrial cancer: clinical significance beyond the endometrium. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 25 mars 2013;6:22.
93. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, Lindor NM, Macrae FA, Clendenning M, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat*. mars 2013;34(3):490–7.
94. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, White DM, Wagner A, Gomez Garcia EB, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 3 févr 2010;102(3):193–201.

95. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology*. août 2008;135(2):419-28.
96. Cho KR, Cooper K, Croce S, Djordevic B, Herrington S, Howitt B, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. janv 2019;38 Suppl 1:S114-22.
97. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists. Number 49, December 2003: (Replaces Technical Bulletin Number 218, December 1995): Dystocia and Augmentation of Labor: Withdrawn. *Obstet Gynecol*. déc 2003;102(6):1445-54.
98. Kahn RM, Gordhandas S, Maddy BP, Baltich Nelson B, Askin G, Christos PJ, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer*. 15 2019;125(18):3172-83.
99. Test-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch_2016.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/CaPLA/documents/biblio/Test-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch_2016.pdf
100. Crépin M, Dieu M-C, Lejeune S, Escande F, Boidin D, Porchet N, et al. Evidence of constitutional MLH1 epimutation associated to transgenerational inheritance of cancer susceptibility. *Hum Mutat*. janv 2012;33(1):180-8.
101. Khider H., Koual M. Cancer de l'endomètre dans le syndrome de Lynch. *Gynécologie*. 2020;35(3):1-9.
102. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Dis Markers*. 2004;20(4-5):199-206.
103. Pellat A, Netter J. Syndrome de Lynch : Quoi de neuf ? *Bull Cancer (Paris)*. 2018;
104. Menahem B, Alves A. Syndrome de Lynch. Quelle prise en charge en 2019 ? Lynch Syndrome: Current Management In 2019. *J Chir Viscerale*. déc 2019;156(6):543-51.
105. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal

- Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst.* 18 févr 2004;96(4):261-8.
106. Martín-López JV, Fishel R. The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* juin 2013;12(2):159-68.
 107. Buecher B., Kirzin S., Karoui M. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique SYNDROME HNPCC / lynch. *Recomm Réf Éditée Par L'Institut Natl Cancer.* août 2009;
 108. Ryan NAJ, Morris J, Green K, Lalloo F, Woodward ER, Hill J, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome. *JAMA Oncol.* déc 2017;3(12):1702-6.
 109. Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin J-P, Järvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer.* 15 févr 2007;120(4):821-4.
 110. Crispens MA. Endometrial and Ovarian Cancer in Lynch Syndrome. *Clin Colon Rectal Surg.* juin 2012;25(2):97-102.
 111. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA.* 27 sept 2006;296(12):1507-17.
 112. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, Buchanan DD, Clendenning M, Young JP, et al. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. *JAMA.* 7 juill 2015;314(1):61-71.
 113. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet Lond Engl.* 30 août 2014;384(9945):755-65.
 114. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 1 déc 2007;335(7630):1134.
 115. Endometrial-Cancer-2013-Report.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Endometrial-Cancer-2013-Report.pdf>
 116. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* déc 2003;112(12):1821-30.
 117. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiol Bethesda Md.* 2016;31(4):258-69.

118. O'Connor KA, Ferrell RJ, Brindle E, Shofer J, Holman DJ, Miller RC, et al. Total and unopposed estrogen exposure across stages of the transition to menopause. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mars 2009;18(3):828-36.
119. Cleland WH, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 1985;60(1):174-7.
120. Bulun SE, Simpson ER. Regulation of aromatase expression in human tissues. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;30(1):19-29.
121. Zhao H, Zhou L, Shangguan AJ, Bulun SE. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol.* 2016;57(1):R19-33.
122. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, Rosetti S, Zavatta G, Pagotto U, et al. Obesity-related proliferative diseases: the interaction between adipose tissue and estrogens in post-menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 1 janv 2015;21(1):75-87.
123. Simó R, Saez-Lopez C, Lecube A, Hernandez C, Fort JM, Selva DM. Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology.* août 2014;155(8):2820-30.
124. Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab TEM.* juill 2015;26(7):376-83.
125. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol.* 10 déc 2016;34(35):4225-30.
126. Deng L, Feng J, Broaddus RR. The novel estrogen-induced gene EIG121 regulates autophagy and promotes cell survival under stress. *Cell Death Dis.* 2010;1:e32.
127. Thomas C, Gustafsson J-Å. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* 22 juill 2011;11(8):597-608.
128. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2008;17(4):921-9.
129. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* déc 2003;27 Suppl 3:S53-55.

130. Souza SC, Palmer HJ, Kang YH, Yamamoto MT, Muliro KV, Paulson KE, et al. TNF-alpha induction of lipolysis is mediated through activation of the extracellular signal related kinase pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Biochem.* 15 août 2003;89(6):1077-86.
131. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer.* août 2015;15(8):484-98.
132. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer.* 24 2011;11(12):886-95.
133. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* août 2014;10(8):455-65.
134. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* oct 2009;18(10):2569-78.
135. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* août 2004;4(8):579-91.
136. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013;4:71.
137. Simó R, Barbosa-Desongles A, Sáez-Lopez C, Lecube A, Hernandez C, Selva DM. Molecular Mechanism of TNF α -Induced Down-Regulation of SHBG Expression. *Mol Endocrinol Baltim Md.* mars 2012;26(3):438-46.
138. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, Mecklin J-P, Moeslein G, Olschwang S, et al. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2015;33(31):3591-7.
139. van Duijnhoven FJB, Botma A, Winkels R, Nagengast FM, Vasen HFA, Kampman E. Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? *Fam Cancer.* juin 2013;12(2):285-93.
140. Soliman PT, Bassett RL, Wilson EB, Boyd-Rogers S, Schmeler KM, Milam MR, et al. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk: what women know. *Obstet Gynecol.* oct 2008;112(4):835-42.
141. Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH, Duffy EL, Amneus MW. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecol Oncol Rep.* 8 juill 2015;13:71-5.

142. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Miller DR, Strom B, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *N Engl J Med.* 5 sept 1985;313(10):593-6.
143. Zhou Y, Jorgensen EM, Gan Y, Taylor HS. Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox A10 expression in human endometrium and endometrial cells: a potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers. *Biol Reprod.* juin 2011;84(6):1242-7.
144. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2013;31(20):2607-18.
145. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med.* 20 nov 1986;315(21):1305-9.
146. Friedman AJ, Ravnikar VA, Barbieri RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertil Steril.* mars 1987;47(3):398-401.
147. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.* 10 mai 2005;114(6):996-1001.
148. Al-Zoughool M, Dossus L, Kaaks R, Clavel-Chapelon F, Tjønneland A, Olsen A, et al. Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: results from the EPIC study. *Int J Cancer.* 15 déc 2007;121(12):2741-7.
149. Yang HP, Brinton LA, Platz EA, Lissowska J, Lacey JV, Sherman ME, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of endometrial cancer in Poland. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* mars 2010;46(4):690-6.
150. Saed L, Varse F, Baradaran HR, Moradi Y, Khateri S, Friberg E, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 31 mai 2019;19(1):527.
151. Burzawa JK, Schmeler KM, Soliman PT, Meyer LA, Bevers MW, Pustilnik TL, et al. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2011;204(4):355.e1-7.
152. Zhao J, Xue F-X, Hua S-F, Zhang L-Z. [Effects of insulin on proliferation and apoptosis of endometrial carcinoma cell]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* oct 2007;42(10):696-700.
153. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer.* juill 2004;4(7):505-18.

154. McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies PJA. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 nov 2006;12(21):6373-8.
155. Ogawa K, Sun C, Horii A. Exploration of genetic alterations in human endometrial cancer and melanoma: distinct tumorigenic pathways that share a frequent abnormal PI3K/AKT cascade. *Oncol Rep.* déc 2005;14(6):1481-5.
156. Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer.* 18 janv 2011;104(2):345-52.
157. Staff S, Aaltonen M, Huhtala H, Pylvänäinen K, Mecklin J-P, Mäenpää J. Endometrial cancer risk factors among Lynch syndrome women: a retrospective cohort study. *Br J Cancer.* 26 2016;115(3):375-81.
158. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* oct 2001;108(8):1167-74.
159. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AKL, Gans ROB, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2010;46(13):2369-80.
160. Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, Malloy KM, Gehrig PA, Bae-Jump VL. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation--implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol.* janv 2010;116(1):92-8.
161. Mu N, Wang Y, Xue F. Metformin: a potential novel endometrial cancer therapy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2012;22(2):181.
162. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer.* 1 janv 2010;126(1):208-16.
163. Petridou E, Koukoulomatis P, Dessypris N, Karalis D, Michalas S, Trichopoulos D. Why is endometrial cancer less common in Greece than in other European Union countries? *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* oct 2002;11(5):427-32.
164. Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med.* déc 2008;216(4):297-307.

165. Reis N, Beji NK. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case-control study. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc.* avr 2009;13(2):122-7.
166. Niwa K, Imai A, Hashimoto M, Yokoyama Y, Mori H, Matsuda Y, et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep.* févr 2000;7(1):89-93.
167. Gong T-T, Wang Y-L, Ma X-X. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 11 sept 2015;5:14051.
168. Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB. Parity and time interval since childbirth influence survival in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mai 2009;19(4):665-9.
169. Hemminki K, Bermejo JL, Granström C. Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* sept 2005;41(14):2155-9.
170. Epplen M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 15 sept 2008;168(6):563-70; discussion 571-576.
171. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer.* 20 avr 2002;98(6):912-5.
172. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between « unopposed » oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer.* févr 1988;57(2):205-12.
173. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med.* janv 2010;28(1):81-90.
174. Kvåle G, Heuch I, Nilssen S. Reproductive factors and cancers of the breast and genital organs--are the different cancer sites similarly affected? *Cancer Detect Prev.* 1991;15(5):369-77.
175. Day Baird D, Dunson DB. Why is Parity Protective for Uterine Fibroids? *Epidemiology.* mars 2003;14(2):247-50.
176. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avila M. Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res.* 1 août 1999;59(15):3658-62.
177. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at Last Birth in Relation to Risk of Endometrial Cancer: Pooled

- Analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Am J Epidemiol.* 15 août 2012;176(4):269–78.
178. Bevier M, Sundquist J, Hemminki K. Does the time interval between first and last birth influence the risk of endometrial and ovarian cancer? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2011;47(4):586–91.
 179. Xu W-H, Xiang Y-B, Ruan Z-X, Zheng W, Cheng J-R, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer.* 10 févr 2004;108(4):613–9.
 180. Pfeiffer RM, Mitani A, Landgren O, Ekblom A, Kristinsson SY, Björkholm M, et al. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control CCC.* oct 2009;20(8):1441–9.
 181. Brinton LA, Sakoda LC, Lissowska J, Sherman ME, Chatterjee N, Peplonska B, et al. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women. *Br J Cancer.* 7 mai 2007;96(9):1450–6.
 182. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jønsson L, Eriksen PS, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2000;182(1 Pt 1):23–9.
 183. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control CCC.* sept 2006;17(7):949–55.
 184. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ.* 14 2019;366:l4693.
 185. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, et al. A prospective clinical cohort study of women at increased risk for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):169–77.
 186. Yang HP, Wentzensen N, Trabert B, Gierach GL, Felix AS, Gunter MJ, et al. Endometrial Cancer Risk Factors by 2 Main Histologic Subtypes. *Am J Epidemiol.* 15 janv 2013;177(2):142–51.
 187. Lu KH, Loose DS, Yates MS, Nogueras-Gonzalez GM, Munsell MF, Chen L-M, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res Phila Pa.* août 2013;6(8):774–81.
 188. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* sept 2015;16(9):1061–70.

189. Beining RM, Dennis LK, Smith EM, Dokras A. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol.* juin 2008;18(6):492-9.
190. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 1 mars 2015;136(5):E410-422.
191. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception.* juin 2007;75(6 Suppl):S60-69.
192. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2010;28(5):788-92.
193. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, et al. Case-Control Study of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer. *Am J Epidemiol.* 15 oct 2006;164(8):775-86.
194. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1 août 2007;197(2):139.e1-139.e7.
195. Phipps AI, Doherty JA, Voigt LF, Hill DA, Beresford SAA, Rossing MA, et al. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control CCC.* déc 2011;22(12):1639-46.
196. Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, Bernstein L, Ursin G. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* févr 2010;19(2):475.
197. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol.* déc 2009;114(6):1197-204.
198. Newcomb PA, Trentham-Dietz A. Patterns of postmenopausal progestin use with estrogen in relation to endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control CCC.* mars 2003;14(2):195-201.
199. Lacey JV, Leitzmann MF, Chang S-C, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer.* 2007;109(7):1303-11.

VII. ANNEXES

Note d'information aux patientes

Version 1.1 du 17/06/2020

Note d'information et de non opposition pour les participants à la recherche impliquant la personne humaine, intitulée

« Etude des facteurs prédictifs de la survenue des cancers de l'endomètre chez les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch »

PrediLynch

Promoteur : CHU de Lille
Investigateur: Dr Solveig MENU HESPEL
Clinique de génétique Guy Fontaine
03 20 44 49 81

Madame,

Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette recherche.

1. Pourquoi me propose-t-on de participer à cette étude?

Nous vous avons sollicité car vous aviez réalisé une analyse génétique, dans le cadre de vos soins, mettant en évidence que vous êtes porteuse d'un syndrome de Lynch.

Comme vous le savez peut-être, le syndrome de Lynch augmente le risque de survenue du cancer de l'endomètre.

Nous savons qu'il existe, dans la population générale, des facteurs individuels pouvant augmenter ou diminuer le risque de cancer de l'endomètre et nous souhaiterions savoir si ces facteurs ont également un impact dans la survenue des cancers de l'endomètre chez les femmes présentant un syndrome de Lynch.

Pour cela, nous sollicitons des femmes ayant un syndrome de Lynch et leur demandons de remplir un questionnaire dans le but d'obtenir des informations personnelles (mode de vie, données hormonales...). Les questions seront relatives à votre morphologie, votre consommation de tabac, vos grossesses et accouchements, l'âge des premières règles et de la ménopause éventuellement, vos éventuelles chirurgies de l'utérus et vos antécédents éventuels de cancers.

Nous allons ensuite comparer les données des femmes ayant eu un cancer de l'endomètre de celles n'ayant pas eu de cancer de l'endomètre.

Nous espérons pouvoir mettre en évidence des facteurs qui pourraient prédire la survenue ou non d'un cancer de l'endomètre chez les femmes ayant un syndrome de Lynch.

Les recueils de données de cette étude seront anonymes et seront recueillies à partir de votre dossier de soin. Ils seront identifiés par un code de confidentialité, et analysées de manière globale sans qu'il ne soit plus possible de vous identifier.

Le traitement des données se fera dans le service de la Clinique de Génétique Guy Fontaine à l'Hôpital Jeanne de Flandre au CHU de Lille, sous la responsabilité du Dr MENU HESPEL Solveig

2. Quel est l'objectif de la recherche ?

Cette étude a pour but de rechercher des facteurs personnels pouvant modifier le risque de cancer de l'endomètre des femmes porteuses d'un syndrome de Lynch.

1/4

3. Comment va se dérouler la recherche ?

Dans le cadre de cette étude, nous sollicitons pendant 4 mois, toutes les femmes ayant un syndrome de Lynch (entre le 01/01/1998 et le 30/11/2019). Vous serez donc contactée par téléphone par l'investigateur afin de vous présenter l'étude.

Si vous répondez aux critères d'inclusion et si vous ne présentez pas de critère de non-inclusion, vous recevrez dans un premier temps, un entretien téléphonique afin de présenter la note d'information.

Après un délai de réflexion que vous jugerez suffisant et dans le cas où vous accepteriez de participer à l'étude, un deuxième entretien téléphonique aura lieu pour répondre aux questions de l'étude d'une durée de 20 minutes.

4. Que se passera-t-il à la fin de ma participation à cette recherche ?

Nous vous remercions de prendre le temps de répondre au questionnaire.

Vous pourrez poursuivre votre suivi gynécologique comme recommandé jusqu'à présent.

5. Quels sont les bénéfices attendus ?

Nous espérons pouvoir mettre en évidence des facteurs prédictifs de cancer de l'endomètre dans le syndrome de Lynch et apporter des conseils supplémentaires à nos patientes dans le but de réduire leur risque de cancer de l'endomètre.

6. La recherche comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?

Non, vous ne prenez aucun risque en participant à cette étude puisque nous ne changerons rien à votre prise en charge actuelle.

7. Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime d'Assurance Maladie ou être ayant droit d'un assuré social.

8. Quels sont mes droits en tant que participant à la recherche ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale vous prenant en charge. Vous n'êtes pas obligé de nous donner votre décision tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison, et sans que cela n'altère la qualité des soins qui vous sont dispensés.

Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre conformément à l'Article 6 et 9 du RGPD, pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté à savoir l'étude des facteurs prédictifs de la survenue des cancers de l'endomètre chez les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch. A cette fin, les données médicales vous concernant ou tout autre type de données existantes pourront être transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte, ou menant des projets de recherche conjoints, en France ou à l'étranger, y compris en dehors de l'Union Européenne à condition que le pays de destination soit reconnu par les autorités françaises comme assurant un niveau de protection des données suffisant et approprié. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur

confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée et au règlement européen sur la protection des données personnelles, le RGPD (2016/679), vous disposez des droits suivants :

Droit d'accès

Vous pouvez à tout moment obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin (article 12 RGPD).

Droit à l'information

Vous disposez d'un droit d'information sur les données personnelles vous concernant collectées, traitées ou, le cas échéant, transmises à des tiers (article 15 du RGPD).

Droit à la rectification

Vous avez le droit de demander la correction des données personnelles incorrectes vous concernant (articles 16 et 19 du RGPD).

Droit de supprimer

Vous avez le droit de demander la suppression des données personnelles vous concernant. Par exemple, si ces données ne sont plus nécessaires aux fins pour lesquelles elles ont été collectées (articles 17 et 19 du RGPD).

Droit à la limitation du traitement

Sous certaines conditions, vous avez le droit de demander une limitation du traitement. Dans ce cas, vos données pourront uniquement être stockées mais pas utilisées dans le cadre du traitement, sauf avec votre non opposition exprès (articles 18 et 19 du RGPD).

Droit à la portabilité des données

Vous avez le droit de recevoir les données personnelles que vous avez fournies à la personne responsable de l'essai clinique. Vous pouvez ensuite demander que ces données vous soient transmises ou, si cela est techniquement possible, qu'elles soient transmises à un autre organisme de votre choix (Article 20 du RGPD).

Droit d'opposition

Vous avez le droit de vous opposer à tout moment au traitement de vos données personnelles (article 21 du RGPD). Le traitement est alors arrêté par le promoteur, sauf motifs légitimes et impérieux, ou pour la constatation, l'exercice ou la défense de droits en justice.

Consentement au traitement des données personnelles et droit de révoquer ce consentement.

Le traitement de vos données personnelles n'est autorisé qu'avec votre non opposition (article 6 du RGPD).

Vous avez le droit de révoquer votre consentement au traitement des données personnelles à tout moment (article 7, paragraphe 3 du RGPD).

Si vous souhaitez exercer l'un de ces droits, vous pouvez contacter le responsable de la protection des données du promoteur (le DPO).

Vous avez également le droit de déposer une plainte auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) si vous estimez que le traitement de vos données personnelles est réalisé en violation de vos droits (<https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>).

Contact DPO

Guillaume DERAEDT

guillaume.deraedt@chru-lille.fr

Responsable de la protection des données (CIL/DPO)

CHU de Lille - 2 avenue Oscar Lambret - 59037 LILLE CEDEX

03 20 44 41 00

Contact CNIL

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
3 Place de Fontenoy - TSA 80715
75334 PARIS CEDEX 07
<https://www.cnil.fr>

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'étude à la fin de celle-ci. Pour cela, il vous suffira d'adresser un courrier au Docteur MENU HESPEL, investigateur de l'étude.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

Les informations recueillies seront stockées sur le réseau du CHU de Lille dans un fichier sécurisé dont seuls les investigateurs en possèdent les codes d'accès.

Cette base de données sera archivée pendant 15 ans au CHU de Lille. Passé ce délai, la base de données et les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

9. Le CHU de Lille est-il autorisé à réaliser ce type de recherche?

Oui, en application de la loi, cette étude a reçu, le 20/07/2020, un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer1 (Toulouse) organisme officiel et indépendant qui a vocation à protéger la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Le promoteur étant responsable de la recherche déclare que le recueil et le traitement des données mises en œuvre dans cette recherche sont conformes à méthodologie de référence MR003.

Coordonnées du responsable du traitement (promoteur):

CHU de Lille - Direction de la Recherche et de l'innovation
8 rue du Pr Laguesse - 59037 Lille
DRC@chru-lille.fr

10. A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude en vous adressant à :

Dr Solveig MENU HESPEL
Clinique de Génétique Guy Fontaine
Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Eugène Avinée
59037 Lille Cedex
Tel : 03 20 44 49 81

AUTEUR : Nom : SUFFYS

Prénom : Aurore

Date de soutenance : 18 Février 2021

Titre de la thèse : Facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer de l'endomètre chez des patientes porteuses du syndrome de Lynch : étude menée dans les Hauts-de-France.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Doctorat de médecine*

DES + spécialité : *DES de gynécologie médicale*

Mots-clés : cancer endomètre, Lynch, système MMR, obésité, diabète, contraception

Résumé :

Introduction : Le cancer de l'endomètre se classe au 3^{ème} rang des cancers de la femme, en France. Ses facteurs de risque majoritairement décrits dans la population générale sont le plus souvent associés à une hyperœstrogénie relative ou aux facteurs métaboliques.

Le syndrome de Lynch est, à lui seul, un facteur génétique prédisposant à certains cancers, notamment au cancer de l'endomètre. En raison d'un risque cumulé de cancer de l'endomètre très élevé chez les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch, il leur est couramment recommandé de réaliser une hystérectomie totale préventive, à partir de l'âge de 40 - 45 ans. L'objectif de cette étude était donc de rechercher des facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer de l'endomètre chez des femmes porteuses d'un syndrome des Lynch.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude cas-témoins rétrospective monocentrique au CHU de Lille évaluant les facteurs hormonaux et métaboliques sur la survenue d'un cancer de l'endomètre, chez 108 femmes porteuses d'un syndrome de Lynch.

Résultats : L'étude comparait 48 femmes ayant eu un cancer de l'endomètre et 60 femmes indemnes de cancer. Les deux groupes étaient comparables sur l'âge. L'IMC était significativement plus élevé chez les patientes ayant eu un cancer de l'endomètre ($p = 0.008$) et un antécédent de diabète était retrouvé plus fréquemment chez ces patientes ($p=0.023$). A propos des facteurs hormonaux endogènes, il a été retrouvé chez les patientes indemnes, un âge plus tardif à la première naissance vivante ($p=0.036$) Une différence significative était retrouvée concernant l'usage de contraception hormonale, avec un usage plus fréquent chez les patientes indemnes ($p=0.09$) et une durée d'utilisation plus longue ($p=0.016$).

Conclusion : D'après notre étude, l'obésité et le diabète constituaient des facteurs de risque de développer un cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un syndrome de Lynch. L'usage d'une contraception hormonale et une première naissance vivante tardive semblaient avoir un effet protecteur. Même si cette étude ne présente pas une forte puissance statistique cela incite à poursuivre les investigations afin de proposer une stratégie préventive personnalisée aux femmes de cette population.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Sophie JONARD

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET, Madame le Docteur Sophie LEJEUNE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Solveig MENU-HESPEL