Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Cancers de l'endomètre : intérêt des thérapies ciblées et perspectives

Présenté par Susannah NAALBANDI

Soutenu le 24/09/2025 devant le jury constitué de

Professeur Maxime LEHMANN, Président du jury

Docteur Émilie SICK, Directeur de thèse

Docteur Mathieu COTTON, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie

Faculté de pharmacie
Université de Strasbourg

SERMENT DE GALIEN

Je Jure,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

GRAND-EST

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, à mes enseignants, qui m'ont transmis bien plus que des connaissances scientifiques. Grâce à eux, j'ai appris la rigueur, la curiosité et la discipline, valeurs qui resteront au cœur de mon parcours professionnel et personnel.

Je remercie chaleureusement Dr. Émilie Sick, ma directrice de thèse, pour sa disponibilité, sa bienveillance, ses conseils précieux, son accompagnement et sa pédagogie inspirante. Merci de m'avoir accordé votre confiance et votre temps, sans elle, cette thèse n'aurait pas pu aboutir. Je souhaite également remercier Professeur Maxime Lehmann, président de jury, pour ses enseignements et pour son encadrement lors de l'exposé de cancérologie sur les plantes ; je n'oublierai jamais les intégrines. Ma reconnaissance va aussi au Dr. Mathieu Cotton, membre extérieur de ce jury, pour sa disponibilité, sa bienveillance et son aide précieuse dans ma compréhension des pratiques cliniques liées à la prise en charge du cancer de l'endomètre.

Je remercie également mes amis qui m'ont accompagnée tout au long de ces années. Mon groupe d'amis « Les Quatre Terres », pour les voyages, les sorties, les rires et les meilleurs souvenirs de ma vie universitaire : Quentin, pour son soutien infaillible, sa confiance, sa compréhension et sa présence ; Alexis, pour nos conversations, ses conseils et ses relectures de mémoires ; Annabelle, pour son écoute, sa motivation et nos aventures.

Je souhaite remercier Maëlle pour son humour, sa disponibilité et ses encouragements, ainsi que Hoda, mon amie d'enfance, pour sa présence, nos discussions passionnantes et nos plus beaux souvenirs d'enfance. Je remercie également Zeynab, Eldana, Sanat, Lucie, Sylvia et Lisa pour les moments partagés, leur amitié et leur présence, qui ont compté dans ce parcours.

Enfin, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance à ma famille. À ma mère, pour tout ce qu'elle m'a donné : ses poèmes, ses leçons de vie, sa force et son amour inconditionnel. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue à chaque instant et de m'avoir permis de réaliser ces études. À ma tante Firi, son amour, sa disponibilité, sa bienveillance, son soutien dans toutes les étapes de ma vie, et à ma tante Lola, son amour, son soutien, nos conversations et nos aventures. Je pense aussi très fort à mon grand-père Babool et à ma grand-mère, qui continuent de m'accompagner par leur force et leur amour, même de là-haut.

Je n'oublie pas non plus mes autres amis, qu'ils soient, en France, en Iran, ou ailleurs dans le monde. Chacun d'eux a laissé une trace dans mon parcours et m'a permis de grandir.

À toutes celles et ceux qui ont fait de ce chemin un parcours riche en apprentissages et en émotions, j'exprime ma plus profonde gratitude.

Tables des matières

Liste des abréviations *7*

Listes des figures *10*

Listes des tableaux *12*

Introduction *13*

Partie 1 : Le cancer de l'endomètre : la prise en charge et les stratégies thérapeutiques conventionnelles *14*

1 Physiopathologie et épidémiologie **14**

2 Les facteurs de risque **16**

3 La classification du cancer de l'endomètre **18**

3.1 Classification Histologique 18

3.2 La classification moléculaire 23

4 La stadification du cancer de l'endomètre **30**

4.1 Classification FIGO 30

4.2 Classification TNM 32

5 Le Diagnostic **36**

5.1 Méthodes de prélèvement endométrial 36

6 Analyse anatomopathologique **37**

7 L'imagerie dans le diagnostic et la stadification du cancer de l'endomètre : **38**

7.1 Les examens d'imageries de première intention 38

7.2 Les examens d'imageries complémentaires 40

8 Les traitements du cancer de l'endomètre **43**

8.1 Chirurgie 43

8.2 Chimiothérapie 46

8.3 Radiothérapie 49

8.4 Hormonothérapie 50

8.5 La stratégie thérapeutique 54

Partie 2 : Les thérapies ciblées dans le cancer de l'endomètre : mécanismes, résistances et perspectives *56*

1 Les thérapies ciblées et les immunothérapies **56**

1.1 Les inhibiteurs de PARP 59

1.2 Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires 63

1.3 Les inhibiteurs de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR 76

1.4 Les anticorps monoclonaux ciblant HER2 79

1.5 Les inhibiteurs de l'angiogenèse 81

2 Limites et résistances aux thérapies ciblées et les immunothérapies 86

2.1 Mécanismes de résistance aux inhibiteurs PARP 86

2.2 Mécanismes principaux de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires..... 87

2.3 Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR..... 88

2.4 Mécanismes principaux de résistance aux anti-HER2 89

2.5 Mécanismes principaux de résistance aux inhibiteurs de l'angiogenèse 90

Conclusion et perspectives*..... *94

Bibliographie*..... *95

Liste des abréviations

DCC : Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

ADCP : Phagocytose Cellulaire Médiée par les Anticorps

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APC : Cellule Présentatrice d'Antigène

BER : Base Excision Repair (Réparation par Excision de Base)

BRCA : Breast Cancer genes

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément

CDK : Cyclin-Dependent Kinases (Kinases Dépendantes des Cyclines)

CE : Cancer de l'Endomètre

CHO : Chinese Hamster Ovary

CMH-I : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de Classe I

CMH-II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de Classe II

CT : Commission de la Transparence

DDR : DNA Damage Response

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DMRR : DNA Mismatch Repair

ER : Estrogen Receptor

ERBT: External Radiotherapy Beam Therapy

ESGO: European Society of Gynecological Oncology

ESP: European Society of Pathology

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology

FDA: Food and Drug Administration

FGF : Fibroblast Growth Factor

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HIF1 : Hypoxia-Inducible Factor 1

HR : Hazard Ratio

HRD : Homologous Recombination Deficiency

ICG : Indocyanine Green

ICI : Inhibiteurs de Points de Contrôle Immunitaire

IC95% : Intervalle de Confiance à 95 %

IGF-1 : Insulin-Like Growth Factor 1

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITT : Intention To Treat

JAK1 : Janus Kinase 1

LAG3 : Lymphocyte Activation Gene 3

LVI : Invasion Lymphovasculaire

LVSI : Lymphovascular Space Invasion

MMR : Mismatch Repair

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

NK : Natural Killer

NSMP : No Specific Molecular Profile

ORR : Objective Response Rate

OS : Overall Survival

PARP : Poly ADP-Ribose Polymerase

PARG : Poly ADP-Ribose Glycohydrolase

PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen

PD-1 : Programmed Cell Death Protein 1

PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PFS : Progression-Free Survival

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

POLE : Polymerase Epsilon

PR : Progesterone Receptor

PTEN : Phosphatase and Tensin Homolog

RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS : Rat Sarcoma Viral Oncogene

RFC : Replication Factor C

SERM : Selectif Estrogen Receptor Modulator

STAT1 : Signal Transducer and Activator of Transcription 1

T-DXD : Trastuzumab Déruxtecan

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TILs : Tumor-Infiltrating Lymphocytes

TIM3 : T Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-Containing Protein 3

TMB : Tumor Mutational Burden

TNM : Tumor Node Metastasis

UICC : Union for International Cancer Control

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

WHO : World Health Organization

Listes des figures

Figure 1 : Les différentes couches de l'utérus [6] 14
Figure 2 : L'anatomie de l'appareil génital de la femme [7] 15
Figure 3 : Carcinome endométrioïde de l'endomètre [18] 19
Figure 4 : Cancer utérin séreux de haut grade [18] 20
Figure 5 : Carcinome à cellules claires de l'endomètre avec une architecture solide constituée de cellules polygonales [18] 21
Figure 6 : Carcinome dédifférencié [18] 22
Figure 7 : Structure des sous-unités de la polymérase ε [20] 23
Figure 8 : Illustration du système MMR [23] 24
Figure 9 : Activation de p53 [24] 26
Figure 10 : Effet de p53 mutée (mutp53) sur le système immunitaire [25] 26
Figure 11: Les quatre principaux sous-types moléculaires [21] 28
Figure 12 : Tumeurs T1 (celles confinées au corps utérin) [17] 33
Figure 13 : Tumeur T2 confinée à l'utérus et envahissant le stroma cervical [17] 33
Figure 14 : Tumeur de stade 3 [17] 34
Figure 15 : Tumeur de stade T4 envahissant la vessie ou la muqueuse rectale [17] 34
Figure 16 : Métastases par organe [17] 35
Figure 17 : Image échographie transvaginale [38] 38
Figure 18 : Image IRM – coupe sagittale pelvienne [17] 39
Figure 19 : Image de TDM [17] 40
Figure 20 : Coupe axiale TEP/TDM [17] 41
Figure 21 : Structure de carboplatine [54] 46
Figure 22 : Le mécanisme d'action du carboplatine [54] 47
Figure 23 : Structure du paclitaxel [55] 48
Figure 24 : Le mécanisme d'action du paclitaxel [56] 48
Figure 25 : Mécanisme d'action de l'estradiol [60] 50
Figure 26 : Mécanisme d'action du tamoxifène [62] 52
Figure 27 : Mécanisme d'action des inhibiteurs d'aromatase [65] 53
Figure 28 : Stratégie thérapeutique pour les stades I/II du cancer de l'endomètre [31] 54
Figure 29 : Stratégie thérapeutique pour lUCes stades III/IV du cancer de l'endomètre [31] 55
Figure 30 : Structure des anticorps et leurs isotypes [68] 57
Figure 31 : Nomenclature et nature des régions composant les anticorps monoclonaux [69] 58
Figure 32 : Mécanisme d'action des PARP [70] 59
Figure 33 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP [72] 60

Figure 34 : Rôle des points de contrôle immunitaire dans l'activation de la réponse immunitaire [80] 63
Figure 35 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [81] 64
Figure 36 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude KEYNOTE-775 [87] 66
Figure 37 : Courbe de la survie globale issue de l'étude KEYNOTE-775[87] 66
Figure 38 : Courbes de la survie sans progression issue de l'étude KEYNOTE-868 [89] 68
Figure 39 : Schéma posologique pour JEMPERLI® en association avec la chimiothérapie [94] 69
Figure 40 : Courbe de la survie sans progression dans le groupe dMMR issue de l'étude RUBY [95] 70
Figure 41 : Courbe de la survie sans progression dans le groupe ITT issue de l'étude RUBY [95] 71
Figure 42 : Courbe de la survie globale dans le groupe ITT issue de l'étude RUBY [95] 71
Figure 43 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude DUO-E [99] 73
Figure 44 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude AtTEnd [102] 75
Figure 45 : Courbe de la survie globale progression issue de l'étude AtTEnd [102] 75
Figure 46 : Courbe de la survie sans progression chez des patientes dMMR, issue de l'étude AtTEnd [102] 75
Figure 47 : Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR [106] 76
Figure 48 : Les voies de signalisation activées par HER2 [119] 79
Figure 49 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude MITO END2 [125] 82

Listes des tableaux

Tableau 1 : Classification moléculaire du cancer de l'endomètre (TCGA) [22] 29
Tableau 2 : Stadification FIGO 2023 du cancer de l'endomètre [27]..... 31
Tableau 3 : Correspondance entre la classification T et les stades FIGO - Tumeur définitive [17]..... 32
Tableau 4 : Correspondance entre la catégorie N et les stades FIGO - Atteinte ganglionnaire régionale [17] 35
Tableau 5 : Correspondance entre la catégorie M et les stades FIGO - Métastases à distance [17]..... 35
Tableau 6 : Les thérapies ciblées et les immunothérapies ayant une AMM européenne (2025)..... 84
Tableau 7 : Principaux essais cliniques évaluant de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer de l'endomètre 85
Tableau 8 : Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées et les immunothérapies..... 92

Introduction

Le cancer de l'endomètre est le quatrième cancer le plus répandu chez la femme en France. Il est le cancer gynécologique le plus fréquent après le cancer du sein. [1] [2]

Le cancer de l'endomètre est associé à plusieurs facteurs de risque, notamment l'obésité, l'âge, les antécédents de cancer du sein et de l'ovaire, le diabète de type II, l'hypertension, les facteurs de prédisposition génétique (comme le syndrome de Lynch), la prise prolongée de tamoxifène ou encore le syndrome des ovaires polykystiques. [3]

Le principal symptôme évocateur est la métrorragie. Cependant, il n'existe pas de dépistage pour ce type de cancer. Son diagnostic repose sur l'examen histologique d'un prélèvement endométrial, obtenu par biopsie ou curetage biopsique. Bien qu'il s'agisse généralement d'un cancer à évolution lente et de bon pronostic, certains sous-types présentent une agressivité accrue et un risque élevé de récidive.

La prise en charge de ce cancer est basée sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Cependant, ces thérapies ne suffisent pas dans les formes plus avancées ou récidivantes. Le pronostic est mauvais dans ce cas avec un taux de survie à 5 ans qui est compris entre 5 et 30 %. [4]

Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis d'affiner la classification du cancer de l'endomètre et d'identifier des sous-types spécifiques pouvant répondre à des traitements ciblés.

Les thérapies ciblées et les immunothérapies ont montré des résultats prometteurs dans les essais cliniques pour le traitement des formes avancées ou récidivantes du cancer de l'endomètre.

De nombreuses études sont en cours afin de comparer ces molécules prometteuses seules, en association avec la chimiothérapie ou encore avec d'autres molécules innovantes. Cela ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge du cancer de l'endomètre.

Ces dernières années, certaines stratégies thérapeutiques comme l'association de dostarlimab et la chimiothérapie carboplatine-paclitaxel suivie d'un traitement par dostarlimab ainsi que l'association de pembrolizumab en association avec le lenvatinib, sont désormais utilisées dans le traitement des cancers de l'endomètre avancés ou récidivants. Cependant, en raison de l'hétérogénéité élevée de ce cancer, il est nécessaire d'identifier les molécules les plus adaptées à chaque sous-type de cancer et ainsi répondre à un besoin médical encore insuffisamment couvert.

Partie 1 : Le cancer de l'endomètre : la prise en charge et les stratégies thérapeutiques conventionnelles

1 Physiopathologie et épidémiologie

L'endomètre est un tissu qui tapisse la paroi interne de l'utérus (Figure 2). Il est composé d'un épithélium simple prismatique et forme une tunique muqueuse. Cette muqueuse est composée de deux couches distinctes (Figure 1).

1. **La couche fonctionnelle,** qui est sensible aux hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone). Elle s'épaissit au cours du cycle menstruel en prévision d'une éventuelle implantation embryonnaire. En l'absence de fécondation, elle se détache de la paroi utérine et est éliminée lors de la menstruation.
2. **La couche basale,** qui à l'inverse, n'est pas influencée par les hormones ovariennes. Elle renferme un grand nombre de glandes utérines. Elle régénère une nouvelle couche fonctionnelle après la fin de la menstruation. [5]

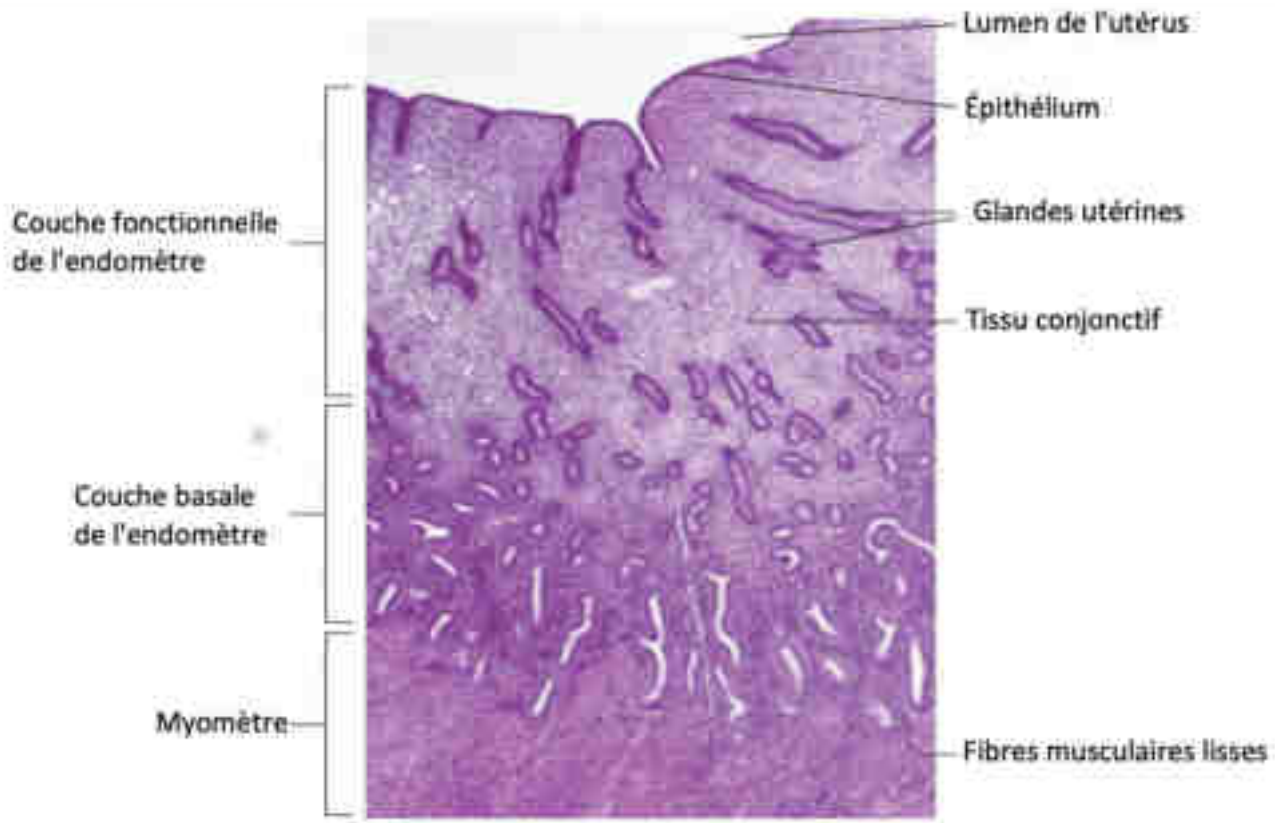

Figure 1 : Les différentes couches de l'utérus [6]

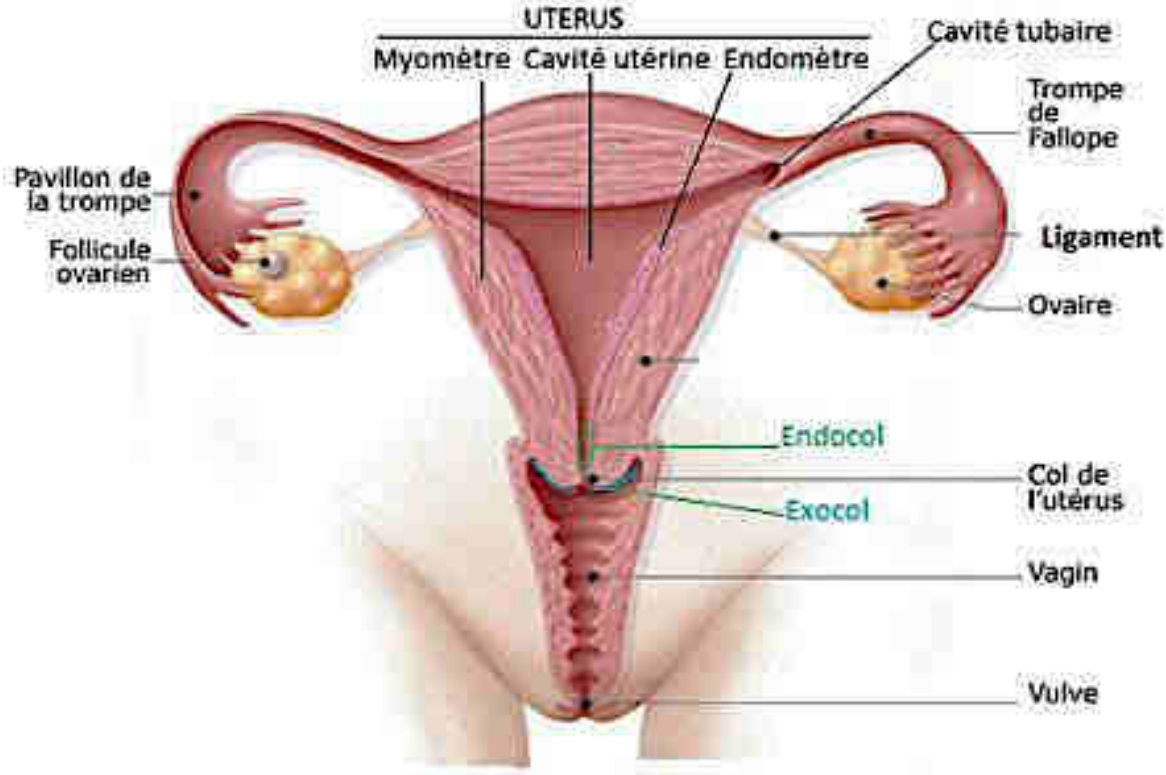

Figure 2 : L'anatomie de l'appareil génital de la femme [7]

Les cancers du corps de l'utérus sont divisés en deux types :

1. **Le cancer de l'endomètre** qui affecte la muqueuse utérine. Il s'agit d'une prolifération maligne des cellules de l'endomètre. Il s'agit d'un carcinome qui provient spontanément de l'endomètre atrophique ou inerte.
2. **Le léiomyosarcome utérin,** qui se développe à partir du myomètre, la couche musculaire sous-jacente à l'endomètre. Ce type de cancer est très rare par rapport au cancer de l'endomètre.

Le cancer de l'endomètre survient majoritairement chez les femmes âgées de 55 à 65 ans, en période post-ménopausique. Toutefois, il peut également être diagnostiqué en période préménopausique dans 14% des cas et dans 5% des cas chez les femmes âgées de moins de 40 ans. [4]

À l'échelle mondiale, plus de 420 000 nouveaux cas de cancer de l'endomètre ont été rapportés en 2022. En Europe, plus de 120 000 nouveaux cas de cancer de l'endomètre ont été rapportés pour la même année, dont 9 760 en France. [2]

Concernant la mortalité, plus de 97 000 décès liés au cancer de l'endomètre ont été rapportés dans le monde, dont plus de 30 000 en Europe et 2841 en France. [2]

2 Les facteurs de risque

Le facteur de risque le plus courant associé au cancer de l'endomètre est l'exposition aux œstrogènes non compensés (ou autrement appelé sans opposition), c'est-à-dire non équilibrés par la progestérone.

Cette hyperœstrogénie relative peut survenir dans plusieurs situations, notamment en cas d'obésité, d'hyperplasie de l'endomètre, de ménopause, de traitement hormonal substitutif, de prise de tamoxifène dans le cadre du traitement de cancer du sein, ainsi que du syndrome d'ovaires polykystiques. [8] [9]

La surcharge pondérale :

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque établis pour une multitude de cancers.

En 2015, 5,4 % des cancers en France étaient attribuables à l'excès de poids, soit environ 18 600 cas, dont 2 500 cancers de l'endomètre, ce qui en fait une des localisations les plus impactées.

Une augmentation de 5 kg/m^2 de l'IMC est associée à un risque relatif compris entre 1,6 à 1,9 de développer un cancer de l'endomètre. Ce risque est multiplié par 2 chez les femmes obèses (IMC > 30) et par 12 chez les patientes en obésité morbide (IMC > 40). Cette association est plus forte pour les tumeurs de type 1. [10]

Pour les femmes en préménopause, la surcharge pondérale, entraîne de l'insulinorésistance, des androgènes ovariens en excès, l'anovulation et une carence chronique en progestérone.

Pour les femmes en post-ménopause, l'augmentation du taux circulant des œstrogènes provient d'une transformation périphérique des androgènes. L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre pour ces femmes est liée à cette transformation et à l'insulinorésistance, qui stimulent la prolifération des cellules endométriales et inhibent leur apoptose. [11]

Le diabète de type II (le diabète non-insulinodépendant) :

Le diabète de type II est un facteur de risque du cancer de l'endomètre indépendant de la surcharge pondérale et de la sédentarité, avec un risque relatif de 2,47. L'insulinorésistance augmente ce risque. L'hyperinsulinémie active les voies de signalisation PI3K/AKT/ mTOR et MAPK, favorisant la croissance cellulaire et augmentant la biodisponibilité du facteur de croissance IGF-1, impliqué dans la prolifération tumorale. [12]

Le tamoxifène

Le tamoxifène est un antagoniste des récepteurs aux œstrogènes. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes ou *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM). Il est utilisé comme traitement adjuvant du cancer du sein. [13]

Le risque de développer un cancer de l'endomètre est augmenté avec un traitement prolongé (plus de 5 ans) par tamoxifène. Ce risque concerne aussi bien les femmes en préménopause que les femmes en post-ménopause, pendant le traitement et jusqu'à 5 ans après la fin du traitement. [14]

Le syndrome des ovaires polykystiques

Les patientes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques sont à un risque plus accru de développer un cancer de l'endomètre. Cependant, cela est controversé, car de nombreuses patientes incluses dans les études présentaient également une obésité. [15]

Le syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch est une prédisposition héréditaire à plusieurs cancers, dont le cancer de l'endomètre. Le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre est multiplié par 39 par rapport à la population générale.

Ces cancers surviennent le plus souvent avant 60 ans. Ils présentent une instabilité des microsatellites (MSI, *Microsatellite Instability*) et une perte d'expression des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR, *Mismatch Repair*).

La surveillance est importante et la réalisation d'une hystérectomie prophylactique permet d'éliminer le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre. [16]

3 La classification du cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre peut être divisé en deux types :

- **Le type I** est caractérisé par une histologie endométroïde, il représente 70 à 80 % des cas. Ce type de cancer est généralement hormono-dépendant, lié à une exposition chronique aux œstrogènes non contrebalancés. Il présente un pronostic favorable lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce.
- **Le type II** regroupe les formes non endométroïdes, telles que les carcinomes séreux et les carcinomes à cellules claires. Elles sont souvent associées à une évolution clinique agressive. Contrairement au type I, ces cancers ne sont pas liés à une exposition aux œstrogènes et sont généralement de pronostic défavorable en raison des métastases et récidives. [17]

3.1 Classification Histologique

La classification histologique est primordiale pour le diagnostic et la prise en charge des patientes. Il existe plusieurs types histologiques de cancer de l'endomètre [18] :

3.1.1 Carcinome endométrioïde (EEC - Endometrioid Endometrial Carcinoma)

Ce type de carcinome est le plus fréquent, il représente environ 80 % des cancers de l'endomètre. Il est défini par une architecture variable incluant des structures glandulaires, papillaires ou solides. Il présente souvent une différenciation squameuse. Il se développe généralement dans un endomètre présentant une hyperplasie atypique.

Le carcinome endométroïde est classé selon le pourcentage de l'architecture solide non-squameuse (Figure 3) : moins de 5 % de composante solide correspond au grade 1, entre 6 % et 50 % au grade 2, et plus de 50 % au grade 3. La majorité des cas des carcinomes endométrioïdes de haut grade sont classées selon les sous-types moléculaires. [18]

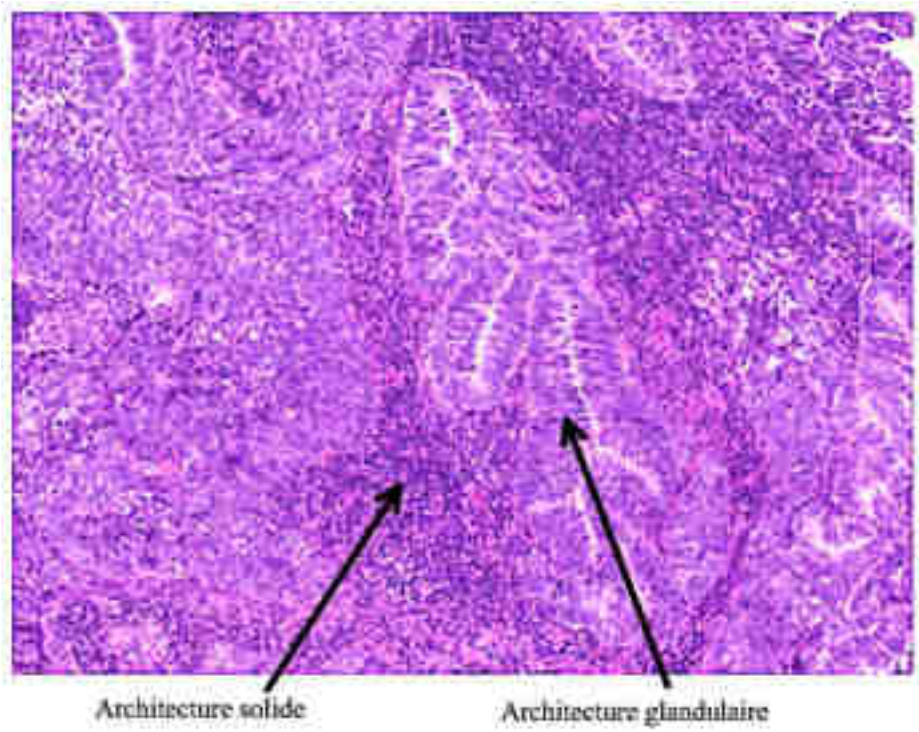

Figure 3 : Carcinome endométrioïde de l'endomètre [18]

3.1.2 Carcinome séreux (SC - Serous Carcinoma)

Le carcinome séreux est le deuxième sous-type de cancer de l'endomètre, représentant environ 10 % des cas. Il est caractérisé par un pléomorphisme nucléaire diffus et présente typiquement des structures de croissance papillaires et/ou glandulaires (Figure 4), bien qu'une architecture solide puisse également être observée.

Les carcinomes séreux sont plus fréquemment caractérisés par les mutations du gène TP53, ainsi que d'autres altérations génomiques pouvant affecter *PIK3CA*, *PPP2R1A* et *FBXW7. Environ* un tiers des cas présente une amplification du gène *ERBB2* (*HER2*).

Sur le plan moléculaire, ces tumeurs appartiennent au sous-groupe haut nombre de copies. Il s'agit d'un cancer de haut grade, cliniquement agressif, responsable d'environ 40 % des décès liés au cancer de l'endomètre et présentant un risque élevé de récidive. [18]

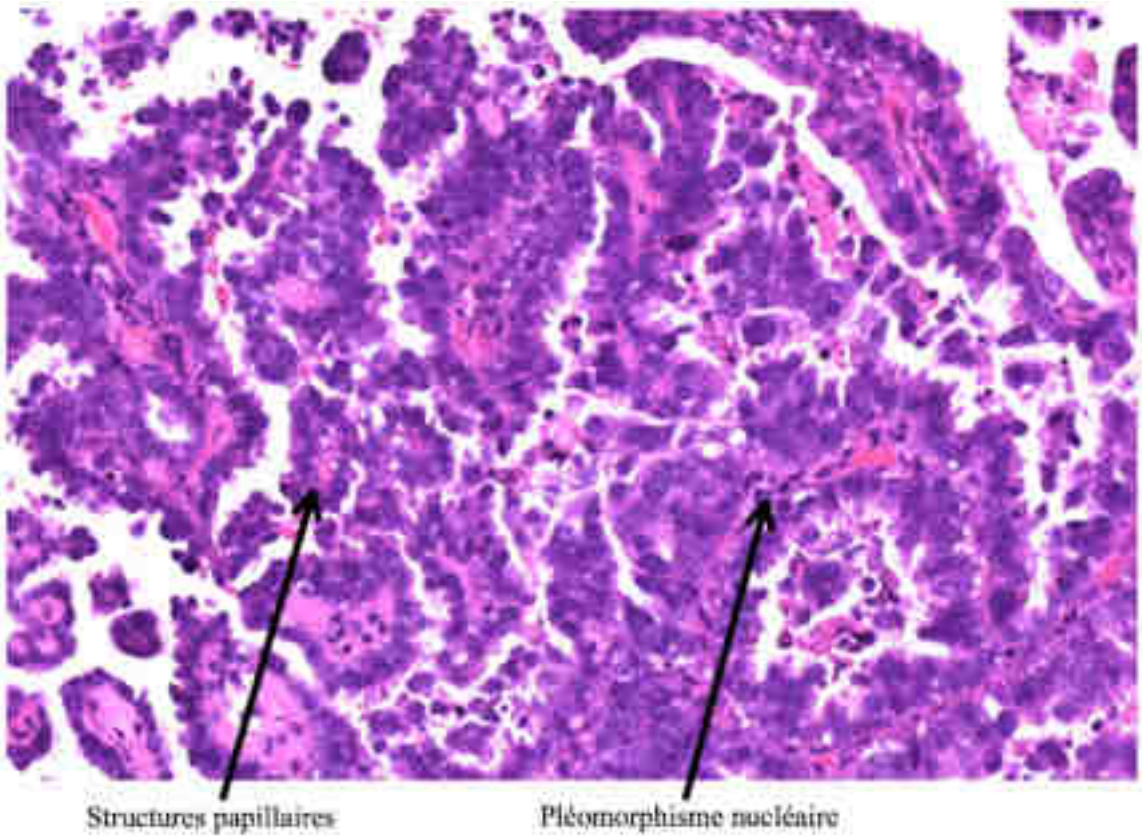

Figure 4 : Cancer utérin séreux de haut grade [18]

3.1.3 Carcinome à cellules claires (CCC - Clear Cell Carcinoma)

Le carcinome à cellules claires est un sous-type de cancer de l'endomètre aux caractères diagnostiques imprécis, représentant environ 2 % des cancers de l'endomètre.

Il est défini par une population tumorale hétérogène, composée de cellules de tailles variables pouvant être polygonales, cuboïdes ou aplaties, avec un cytoplasme clair ou éosinophile (Figure 5).

Les cellules peuvent être disposées selon des motifs architecturaux papillaires, tubulokystiques et/ou solides. Sur le plan moléculaire, ces tumeurs présentent une grande variabilité. [18]

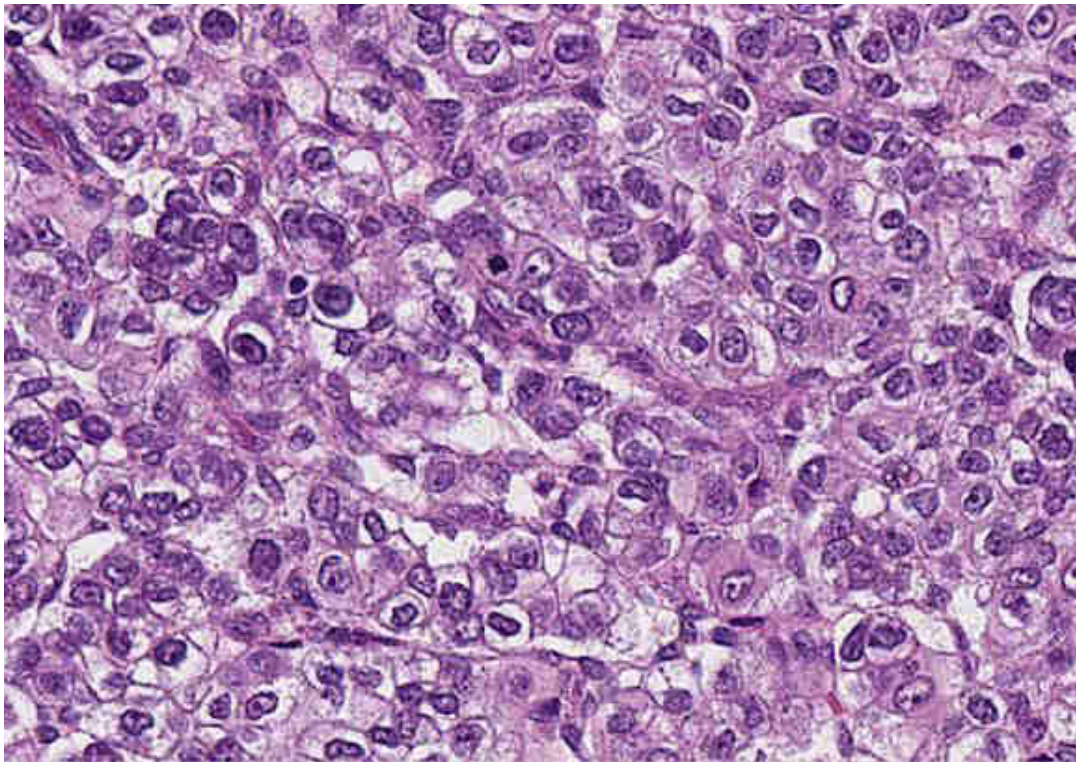

Figure 5 : Carcinome à cellules claires de l'endomètre avec une architecture solide constituée de cellules polygonales [18]

3.1.4 Autres carcinomes

Il existe d'autres types de carcinomes tels que les **carcinomes dédifférenciés et indifférenciés**, qui sont des tumeurs épithéliales, cliniquement agressives sans différentiation spécifique.

Le carcinome dédifférencié associe un composant indifférencié à un carcinome endométroïde de type I ou II, présentant une déficience du système MMR dans 50 à 75 % des cas (Figure 6).

Les carcinomes mixtes sont des carcinomes rares et combinent deux types histologiques distincts, dont au moins un est de type séreux ou à cellules claires. Il s'agit souvent de carcinomes agressifs. [18]

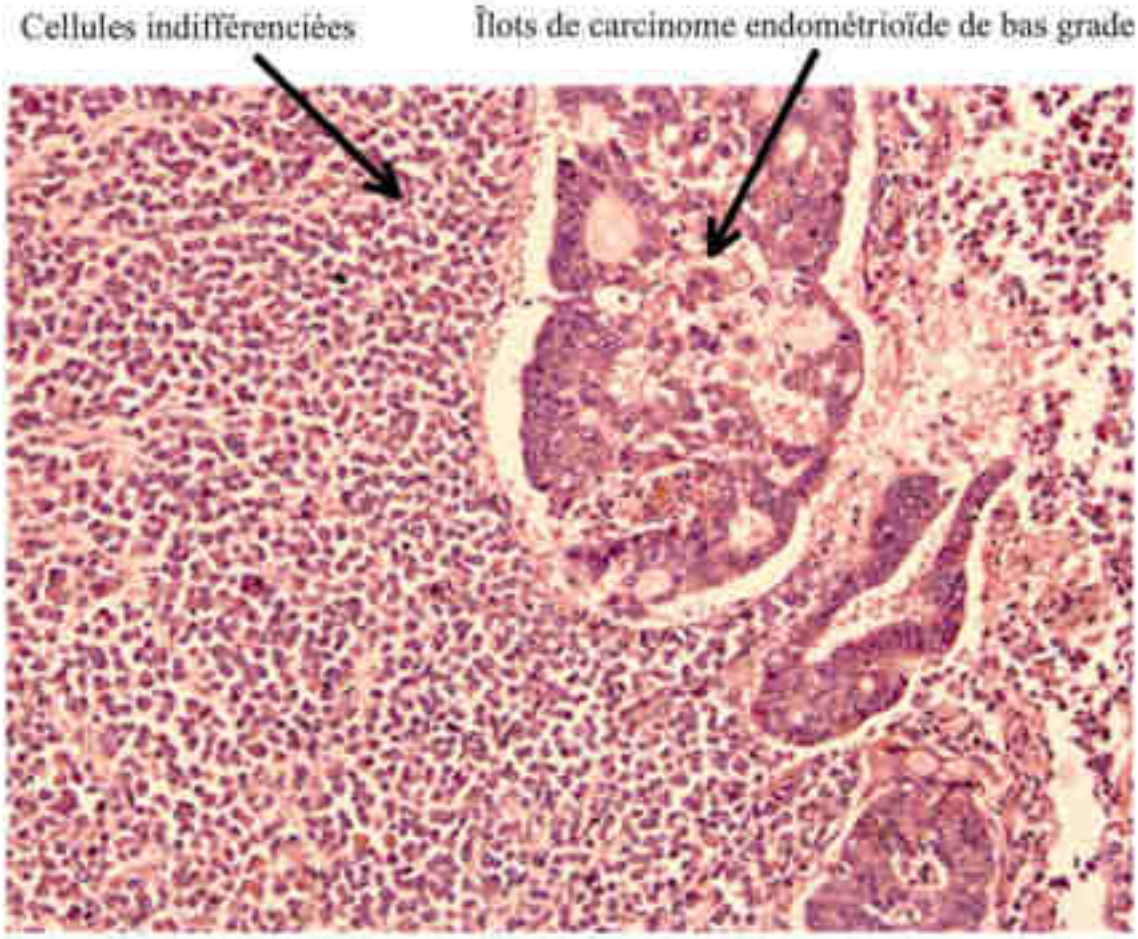

Figure 6 : Carcinome dédifférencié [18]

Des îlots de carcinome endométrioïde de bas grade à architecture glandulaire sont observés au sein d'une population diffuse de cellules de carcinome indifférencié à aspect rhabdoïde.

3.2 La classification moléculaire

La classification histo-moléculaire basique permet de distinguer deux types de cancers de l'endomètre : le type I, hormonosensible et de bon pronostic et le type II, non hormonodépendant et de mauvais pronostic. La classification TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), rendue applicable en routine grâce au consortium international TransPORTEC, permet de classer le cancer de l'endomètre en 4 sous-types moléculaires. [18] [19]

Ces sous-types sont résumés dans le tableau 1 et illustrés de manière schématique dans la Figure 11.

3.2.1 Carcinome POLE muté (POLEmut EC) autrement appelé « ultra-muté »

Ce sous-type est caractérisé par des mutations dans le gène POLE codant pour le domaine exonucléase de l'ADN Polymérase Epsilon. Il est autrement appelé « ultra-muté » en raison d'un taux très élevé de mutations dans les cellules tumorales.

Pol ε est impliquée dans la réplication de l'ADN. Elle est constituée de quatre sous-unités (Figure 7). La plus grande, p261, possède des activités catalytiques et exonucléasiques.

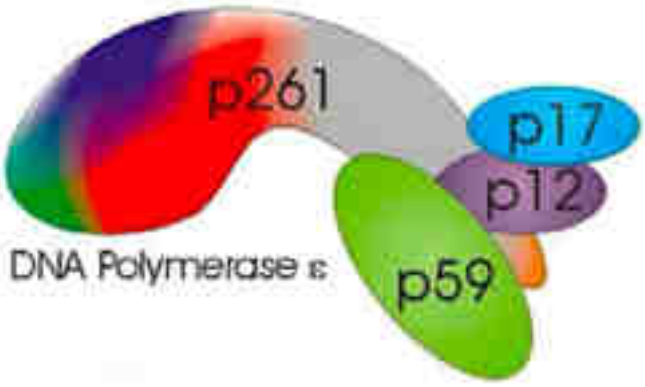

Figure 7 : Structure des sous-unités de la polymérase ε [20]

Les domaines aminoterminal (vert), exonucléasique (bleu), polymérase (rouge) et les doigts de zinc carboxytérminaux (orange) sont représentés schématiquement.

P261 est codée par le gène POLE. Durant la réplication, Pol ε intervient dans la détection et dans le remplacement des mésappariements de bases du fait de son activité exonucléasique. En raison des mutations dans le gène POLE, l'activité déficiente de Pol ε entraîne davantage d'altérations moléculaires.

Ce sous-type est associé à un pronostic favorable. Les mutations POLE augmentent la réponse inflammatoire, entraînant le recrutement des lymphocytes cytotoxiques. De plus, ce type de cancer est hautement infiltré par les lymphocytes T CD3+/CD4+ et présente une surexpression de PD-1. [19] [21]

3.2.2 Carcinome déficient MMR (dMMR EC, Mismatch Repair Deficient) autrement appelé « hyper-mute »

C'est un sous-type de cancer considéré comme ayant un pronostic intermédiaire. Le système MMR est constitué d'une famille de protéines qui sont nécessaires à l'identification et la correction des mésappariements de bases durant la réplication de l'ADN. Le dimère MSH2/MSH6 détecte les mésappariements, tandis que le dimère MLH1/PMS2 les répare (Figure 8). [19] [21] [22]

La déficience du MMR résulte d'un dysfonctionnement d'une ou plusieurs de ces protéines ou d'une baisse de leur expression, ce qui provoque une accumulation de mutations et une instabilité microsatellitaire. [23]

Les microsatellites sont des séquences courtes d'ADN contenant des répétitions en tandem, généralement situées dans les régions non codantes. L'instabilité microsatellitaire se manifeste par des variations au niveau de la longueur des microsatellites. [23]

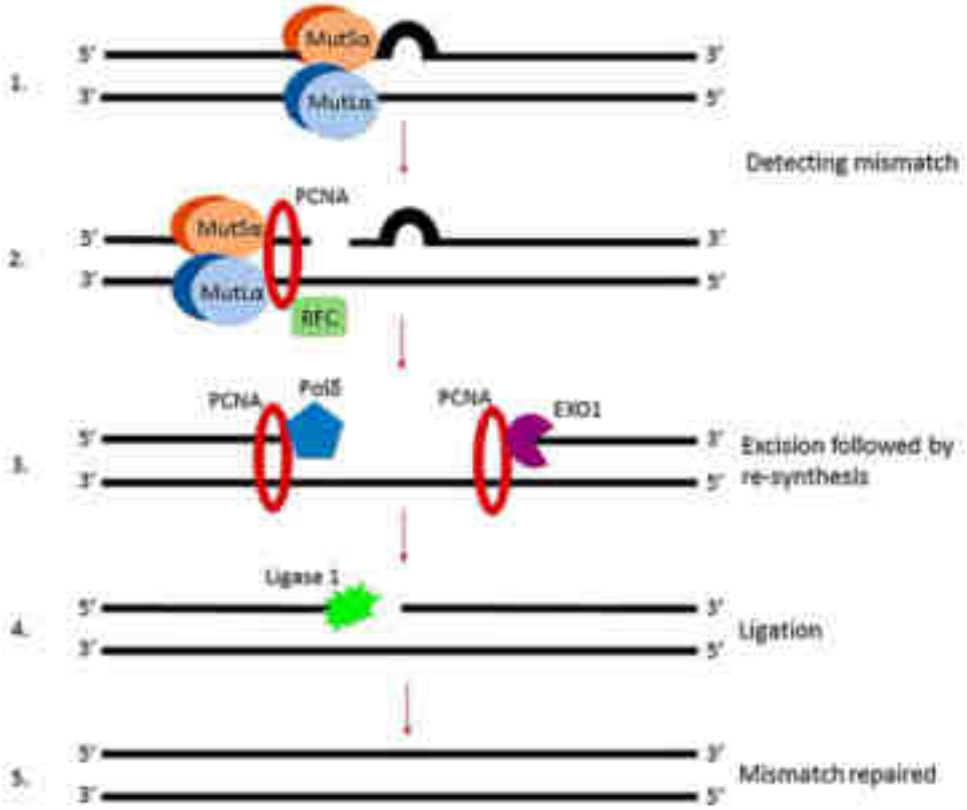

Figure 8 : Illustration du système MMR [23]

MutSα (hétérodimère MSH2-MSH6) initie la réparation de l'ADN en reconnaissant et en se liant aux mésappariements. D'autres molécules sont recrutées au complexe, principalement MutLα (hétérodimère MLH1-PMS2), mais également le facteur nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA) et le facteur de réplication C (RFC). L'assemblage active l'activité endonucléasique de PMS2, qui induit des cassures

simple brin à proximité du mésappariement, ouvrant des sites d'entrée pour l'exonucléase 1 (EXO1), conduisant à la correction finale de la lésion de l'ADN. [23]

3.2.3 Carcinome p53 anormal (p53abn EC) autrement appelé « haut nombre de copies »

Ce sous-type inclut les cancers de l'endomètre présentant une mutation de l'oncogène TP53. Ils sont également appelés « haut nombre de copies ». Ce sous-type est associé à un mauvais pronostic, avec le taux de mortalité le plus élevée parmi les patientes atteintes de cancer de l'endomètre. [19] [21] [22]

La protéine p53 est codée par le gène suppresseur TP53 souvent altéré dans divers cancers. Elle est localisée dans le noyau et le cytoplasme (Figure 9). Elle est considérée comme « la gardienne du génome » en raison de son rôle dans le maintien de l'intégrité génétique. Elle est activée en réponse à des dommages à l'ADN ou à une activation oncogénique. Une fois activée, elle exerce son activité transcriptionnelle, en induisant l'expression de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence et l'apoptose. [24]

Parmi les voies de réparation de l'ADN régulé par p53 on retrouve :

- BER (réparation par excision de base),
- NER (réparation par excision de nucléotides),
- MMR (réparation des mésappariements),
- HR (recombinaison homologue),
- NHEJ (ligation d'extrémités non-homologues),
- DDR (réponse aux dommages de l'ADN). [24]

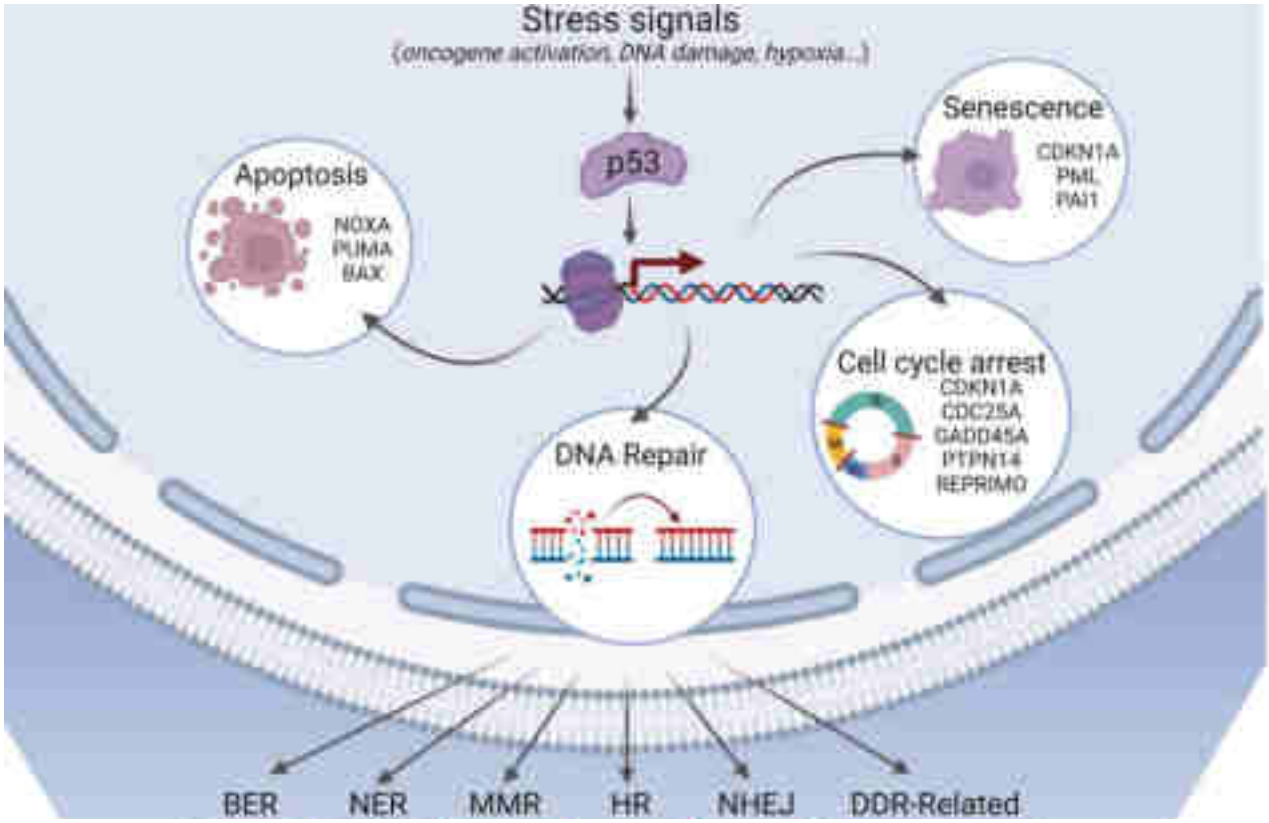

Figure 9 : Activation de p53 [24]

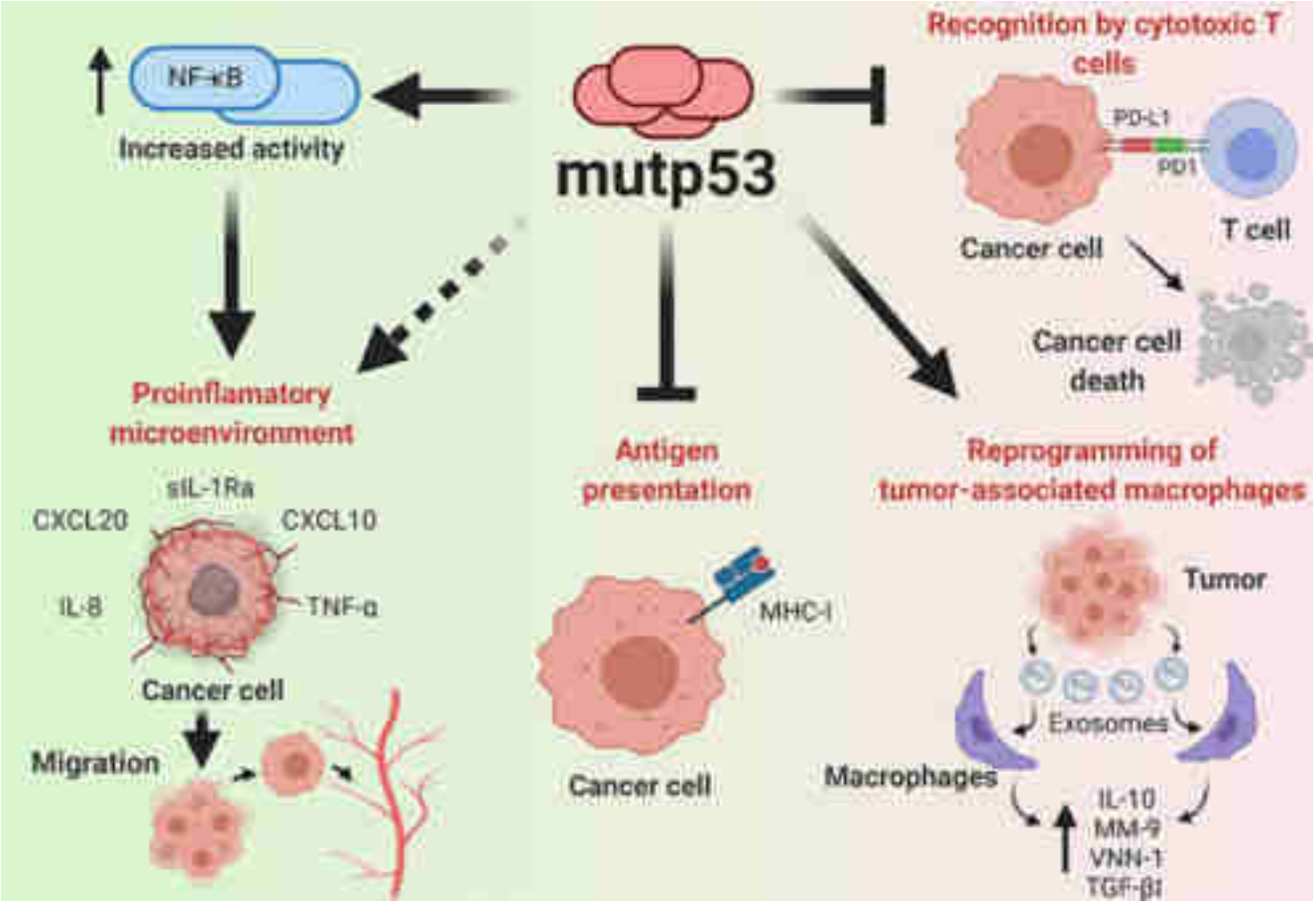

Figure 10 : Effet de p53 mutée (mutp53) sur le système immunitaire [25]

La figure 10 illustre les mécanismes par lesquels la protéine p53 mutée perturbe la réponse immunitaire antitumorale.

La p53 mutée favorise un microenvironnement pro-inflammatoire en stimulant l'activité transcriptionnelle de NF-κB, ce qui induit la production de cytokines telles que le TNF-α. Cet environnement pro-inflammatoire active les voies de signalisation impliquées dans la migration des cellules tumorales. [25]

La p53 régule positivement l'expression du CMH-I, favorisant ainsi la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T. En revanche, sa mutation conduit à une altération de la réponse immunitaire. [25]

De plus, les cellules tumorales libèrent des exosomes qui agissent sur les macrophages environnants, induisant la sécrétion de cytokines et des enzymes qui inhibent la réponse immunitaire et facilitent la migration ainsi que la croissance des cellules tumorales. La p53 mutée favorise également l'expression de PD-L1, ce qui bloque l'activation des lymphocytes T et favorise ainsi l'évasion des cellules tumorales. [25]

3.2.4 Carcinome sans profil moléculaire spécifique, (NSMP EC, No Specific Molecular Profile) autrement appelé « bas nombre de copies »

Sans marqueur moléculaire spécifique, ces cancers sont souvent caractérisés par une forte expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Ce sous-type est généralement considéré comme ayant un pronostic intermédiaire. Il est diagnostiqué par l'exclusion des trois autres sous-types. [19] [21] [22]

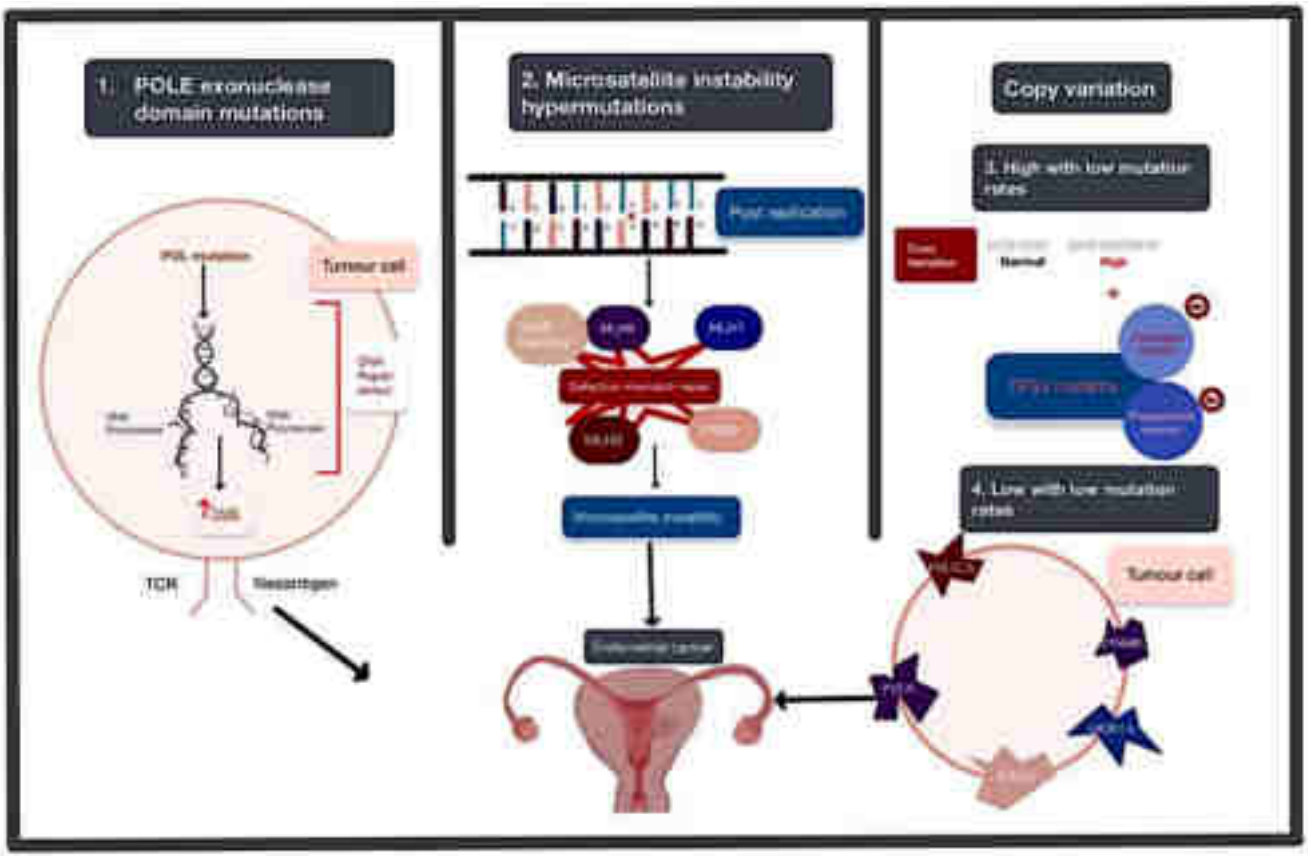

Figure 11: Les quatre principaux sous-types moléculaires [21]

Cette classification moléculaire permet une meilleure prédiction des résultats cliniques que la simple évaluation morphologique de la tumeur, les facteurs de risque, la stadification ou la présence d'une invasion lympho-vasculaire.

Les méthodes utilisées pour détecter le sous-type moléculaire de cancer de l'endomètre incluent l'immunohistochimie, qui permet d'identifier une expression anormale de p53 et une déficience du système MMR, ainsi que la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), employée pour détecter les mutations POLE et les instabilités microsatellitaires associées à une dMMR. [26]

Le NGS (*Next-Generation Sequencing),* une technique de séquençage d'ADN à haut débit, est également utilisée pour la détermination du statut mutationnel TP53. [26]

Tableau 1 : Classification moléculaire du cancer de l'endomètre (TCGA) [22]

	POLEmut	dMMR	NSMP	P53abn
Classification TCGA	Ultra-muté	Hyper-muté	Bas nombre de copies	Haut nombre de copies
Caractéristiques cliniques associées	IMC plus faible, stade I fréquent, début plus précoce	Associé au syndrome de Lynch	IMC plus élevé, forte proportion de cancers hormono-dépendants	IMC plus faible, âge plus avancé, stade avancé fréquent
Pronostic	Excellent	Intermédiaire	Intermédiaire à excellent	Mauvais
Histologie	TILs élevés ; souvent de haut grade ; LVI fréquente	TILs élevés ; LVI fréquente	Principalement bas grade ; différenciation squameuse fréquente ; TILs faibles	Majoritairement de haut grade ; atypies nucléaires marquées
Répartition histologique				
Caractéristiques moléculaires	TMB haut >100 mut/MB Microsatellite stable	TMB intermédiaire 10-100 mut/MB Microsatellite instable	TMB faible<10 mut/MB Microsatellite stable Absence de POLE ou mutation TP53	TMB faible Microsatellite stable

***TILs** : Lymphocytes infiltrants tumoraux ; **LVI** : Invasion lymphovasculaire ; **TMB** : Charge mutationnelle tumorale.*

4 La stadification du cancer de l'endomètre

La stadification constitue une étape importante de la prise en charge du cancer de l'endomètre car elle permet d'évaluer l'étendue de la maladie et de définir le pronostic. Elle repose sur une évaluation clinique, radiologique, chirurgicale, moléculaire et histopathologique. Différents systèmes de stadification ont été développés, notamment ceux de la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) et la classification TNM proposée par l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). [17] [27]

4.1 Classification FIGO

La classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) inclut des critères histopathologiques et moléculaires pour la classification et la sous-classification des lésions, fondés sur les données récentes des recommandations ESGO/ESTRO/ESP et des critères de l'OMS. [17] [18] [27]

Cela permet de mieux définir les groupes pronostics afin d'orienter une prise en charge adaptée du cancer de l'endomètre. (Tableau 2)

Plusieurs aspects sont importants dans la stadification du cancer de l'endomètre, comme le grade tumoral, l'invasion myométriale, l'invasion des espaces lymphovasculaires (LVSI), l'invasion du stroma cervical, l'atteinte annexielle, le statut ganglionnaire et la classification moléculaire. [28]

Les tumeurs sans invasion myométriale ou une invasion de moins de 50% sont classifiées en stade IA, et celles avec une invasion de plus de 50% en stade IB. La présence de cette invasion est observée par une interface irrégulière ou l'absence d'une interface entre l'endomètre et le myomètre. [29]

Un autre aspect important est l'atteinte de l'espace lymphovasculaire (LVSI-*Lymphovascular Space Invasion*). Une invasion focale est caractérisée par la présence de l'invasion dans moins de 3 vaisseaux et une invasion extensive par l'atteinte de plus de 3 vaisseaux. [30] Les tumeurs avec LVSI focale sont classées en stade I et celles avec invasion extensive en stade II ou III.

De plus, la présence de l'invasion du stroma cervical sans extension à l'extérieur de l'utérus indique un cancer de stade II. [29]

Tableau 2 : Stadification FIGO 2023 du cancer de l'endomètre [27]

Stade	Description
Stade I	Limité au corps utérin
IA	Limité à l'endomètre OU histologie non agressive (endométrioïde de bas grade) avec envahissement de moins de la moitié du myomètre, avec ou sans une atteinte de l'espace lymphovasculaire focal OU maladie de bon pronostic
IB	Histologie non agressive avec envahissement de la moitié ou plus du myomètre, avec ou sans une atteinte de l'espace lymphovasculaire focal
IC	Histologie agressive limitée à un polype ou limitée à l'endomètre
Stade II	Invasion du stroma cervical sans extension extra-utérine OU présence d'une tumeur avec invasion de l'espace lymphovasculaire extensive OU histologie agressive avec invasion myométriale
IIA	Invasion du stroma cervical avec histologie non agressive
IIB	Invasion importante de l'espace lymphovasculaire avec histologie non agressive
IIC	Histologie agressive avec toute atteinte du myomètre
Stade III	Diffusion locale et/ou régionale de la tumeur, indépendamment du type histologique
IIIA	Invasion de la séreuse utérine et ou des annexes utérines
IIIB	Métastases ou diffusion local au vagin et/ou aux paramètres ou au péritoine pelvien
IIIC	Métastases aux ganglions lymphatiques pelviens et/ou para-aortiques
IIIC1	Métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2	Métastases ganglionnaires para-aortiques, avec ou sans atteinte pelvienne
Stade IV	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance
IVA	Invasion de la muqueuse vésicale et/ou intestinale
IVB	Métastases péritonéales abdominales au-delà du pelvis
IVC	Métastases à distance, incluant les ganglions lymphatiques extra- ou intra-abdominaux au-dessus des vaisseaux rénaux, les poumons, le foie, le cerveau ou les os

4.2 Classification TNM

La classification TNM est une classification élaborée par le AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) et l'UICC (*Union for International Cancer Control*). C'est un système de stadification permettant d'évaluer la progression des tumeurs.

Elle repose sur trois paramètres :

- T : l'extension de la tumeur primitive
- N : l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- M : la présence de métastases à distance

Cette classification utilisée dans de nombreux cancers, est corrélée avec la classification FIGO permettant une harmonisation de la stadification. [17] [27]

Définition de la tumeur primitive

Les Figures 12 à 15 illustrent les différents stades T (T1 à T4) de la classification TNM en fonction de l'extension de la tumeur définitive.

Tableau 3 : Correspondance entre la classification T et les stades FIGO - Tumeur définitive [17]

Catégorie T	Stade FIGO
T1	I
T1a	IA
T1b	IB
T2	II
T3	III
T3a	IIIA
T3b	IIIB
T4	IVA

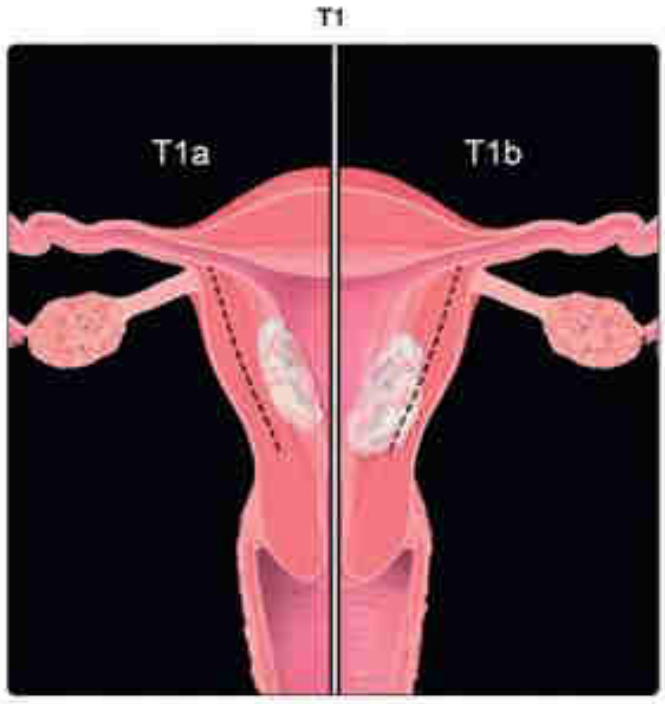

Figure 12 : Tumeurs T1 (celles confinées au corps utérin) [17]

Les tumeurs T1a sont limités à l'endomètre ou envahissant < ½ de l'épaisseur du myomètre. Les tumeurs T1b envahissent >1/2 de l'épaisseur du myomètre.

Figure 13 : Tumeur T2 confinée à l'utérus et envahissant le stroma cervical [17]

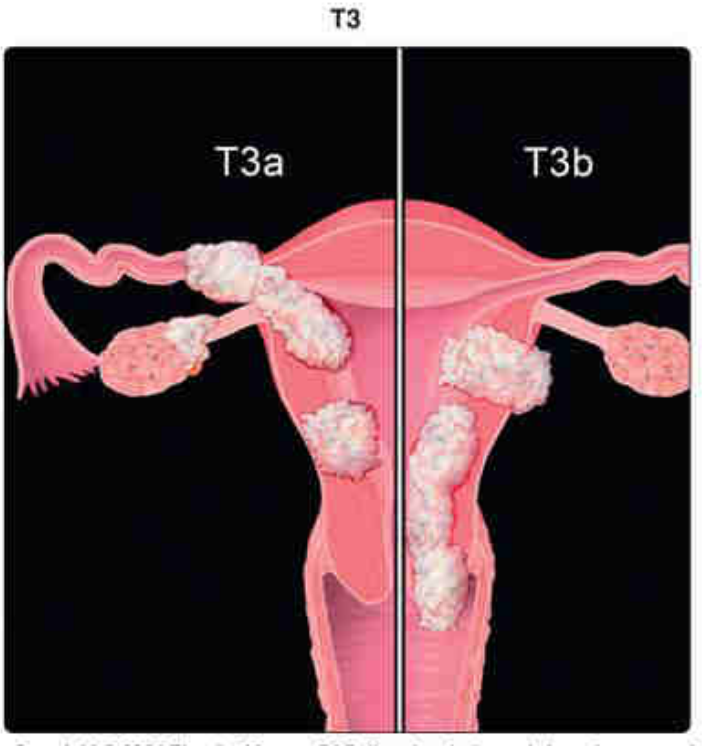

Figure 14 : Tumeur de stade 3 [17]

La tumeur de stade 3 s'étend au-delà de l'utérus pour envahir la séreuse, l'annexe, le vagin ou le paramètre. Les tumeurs T3a montrées à gauche envahissent la séreuse utérine et ou l'annexe soit par extension directe, soit par métastases. Les tumeurs T3b montrées à droite envahissent le vagin ou les tissus paramétriaux.

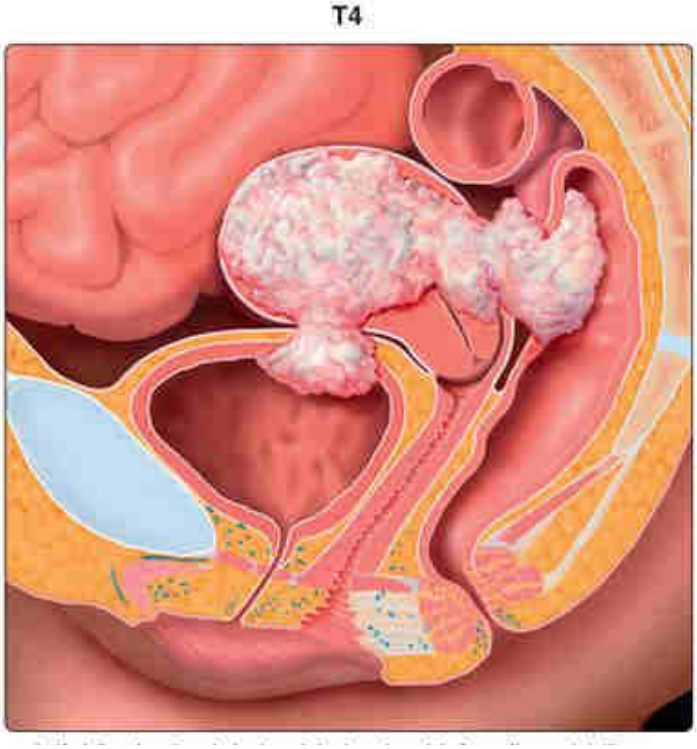

Figure 15 : Tumeur de stade T4 envahissant la vessie ou la muqueuse rectale [17]

Tableau 4 : Correspondance entre la catégorie N et les stades FIGO - Atteinte ganglionnaire régionale [17]

Catégorie N	Classification FIGO	Critètres N
N0		Pas de métastases ganglionnaires régionales
N1	IIIC1	Métastases ganglionnaires régionales jusqu'aux ganglions lymphatiques pelviens
N2	IIIC2	Métastases ganglionnaires régionales jusqu'aux ganglions lymphatiques paraortiques, +/- ganglions lymphatiques pelviens positifs

Tableau 5 : Correspondance entre la catégorie M et les stades FIGO - Métastases à distance [17]

Catégorie M		
M0		Pas de métastases à distance
M1	IVC	Métastases à distance (incluant les métastases inguinales, la maladie intrapéritonéale, les poumons, le foie ou les os ; excluant les métastases aux ganglions pelviens ou para-aortiques, au vagin, à la séreuse utérine ou aux annexes

Le cancer de l'endomètre se propage par différentes voies :

Figure 16 : Métastases par organe [17]

- **Extension directe** : c'est le mode de propagation le plus fréquent. La tumeur infiltre progressivement le myomètre, le col de l'utérus, les paramètres, les annexes, le vagin, la vessie et le rectum. La profondeur de l'invasion myométriale est un facteur pronostic majeur.
- **Propagation lymphatique** : les cellules tumorales peuvent se disséminer vers les ganglions régionaux (pelviens et para-aortiques) et entraîner des métastases à distance par le biais des ganglions lymphatiques, ce qui constitue un élément de pronostique majeur.
- **Propagation hématogène :** c'est le mode de propagation le moins fréquent qui se caractérise par la dissémination des cellules cancéreuses à travers la circulation sanguine vers les autres organes, entraînant des métastases aux poumons, au foie aux os, à la peau et au cerveau. [17]

Les principaux sites métastatiques sont :

Poumon 32 %, Foie 7%

Autres sites (glande surrénale, sein, cerveau, os) 4%

5 Le Diagnostic

Le diagnostic du cancer de l'endomètre se base sur plusieurs étapes complémentaires :

- **Un bilan initial**, visant à confirmer le diagnostic du cancer, par l'échographie transvaginale et les prélèvements anatomo-pathologiques et immunohistochimiques.
- **Un bilan d'extension,** visant à évaluer l'étendue de la maladie et à orienter la stratégie thérapeutique, grâce aux techniques d'imagerie complémentaires et la chirurgie de stadification. Il permet d'explorer la profondeur de l'infiltration myométriale, d'identifier une extension loco-régionale et de détecter des métastases ganglionnaires et à distance. [31]

5.1 Méthodes de prélèvement endométrial

Le diagnostic du cancer de l'endomètre repose sur la biopsie ou le curetage du tissu endométrial. Aucun examen de dépistage de ce cancer n'est disponible à ce jour. [31]

5.1.1 La biopsie de l'endomètre

La biopsie de l'endomètre est l'examen de référence pour diagnostiquer les lésions endométriales. Elle est indiquée en cas de saignements utérins anormaux, notamment après la ménopause. Cette technique consiste généralement en une dilatation et un curetage à l'aveugle de la cavité utérine, hystéroscopie ou aspiration à l'aide d'une pipelle. [32]

5.1.2 Le curetage endométrial

Le curetage biopsique de l'endomètre consiste à dilater le col de l'utérus pour prélever un échantillon d'endomètre au moyen d'une curette. L'échantillon recueilli est ensuite analysé en laboratoire. [33]

5.1.3 L'hystéroscopie

L'hystéroscopie est une technique mini-invasive qui permet un échantillonnage plus précis de l'endomètre par rapport à la dilatation et au curetage utérin. [34] Elle présente une bonne spécificité et sensibilité dans la détection des cancers de l'endomètre. [35] Cependant, elle peut entraîner une dispersion des cellules tumorales dans la cavité péritonéale. [36]

6 Analyse anatomopathologique

L'analyse anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic de cancer de l'endomètre. Elle est réalisée en deux temps : pré-opératoire et post-opératoire.

Dans un premier temps, un compte rendu initial est établi. Il comprend l'analyse de prélèvements endométriaux et des examens immunohistochimiques, et permet de déterminer :

- Le type histologique selon l'OMS (carcinome endométrioïde, séreux, à cellules claires, indifférencié, mixte, etc.)
- Le grade tumoral selon la classification FIGO
- La présence d'embolies lympho-vasculaires
- Le statut des récepteurs hormonaux, la surexpression ou mutation de p53, l'instabilité microsatellitaire (MSI) et le statut des protéines du système MMR

Dans un second temps, l'analyse de la pièce opératoire permet de confirmer et de compléter l'analyse initiale, notamment en évaluant :

- L'épaisseur de l'envahissement myométrial
- L'invasion du stroma endocervical
- Les paramètres et annexes
- Le statut ganglionnaire et la présence de métastases ganglionnaires

Ces analyses permettent de déterminer le pronostic et d'orienter la stratégie thérapeutique, notamment l'adaptation du traitement adjuvant. [31]

7 L'imagerie dans le diagnostic et la stadification du cancer de l'endomètre :

Il existe plusieurs techniques d'imagerie qui sont utilisées pour aider au diagnostic et orienter les choix thérapeutiques pour les patientes. Ces techniques ont des sensibilités et spécificités différentes donc elles peuvent être utilisées de façon complémentaire.

7.1 Les examens d'imageries de première intention

7.1.1 L'échographie transvaginale :

L'échographie est l'examen de première intention chez les patientes présentant des saignements anormaux. Cette technique repose sur l'utilisation d'ondes sonores à haute fréquence pour générer des images à partir des images des tissus pelviens. Elle présente une sensibilité de 96% et une spécificité de 61% pour le dépistage du cancer de l'endomètre. [37]

En cas de métrorragie post-ménopausique, l'épaisseur de l'endomètre est un critère essentiel pour orienter la prise en charge. Un endomètre d'une épaisseur supérieure à 5 mm doit faire l'objet d'un prélèvement (biopsie).

La Figure 17 illustre l'endomètre hyperéchogène d'une patiente souffrant du cancer de l'endomètre, mesuré à 31 mm en antéropostérieur. [38]

Figure 17 : Image échographie transvaginale [38]

7.1.2 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

L'IRM pelvienne est indiquée pour toutes les patientes ayant un diagnostic de cancer de l'endomètre.[1]

Elle est considérée comme la modalité d'imagerie privilégiée pour la stadification locale du cancer de l'endomètre et la planification du traitement. L'IRM est essentielle pour différencier les stades précoces et évolués. Elle est la technique d'imagerie la plus précise pour la stadification pré-opératoire du cancer de l'endomètre, avec une exactitude de 83-92 %. Elle présente une sensibilité de 81 % et une spécificité de 72 % pour l'évaluation de l'invasion myométriale. [37]

La Figure 18 illustre une IRM sagittale T2 chez une patiente et montre une masse endométriale avec extension dans le canal endocervical.

Figure 18 : Image IRM – coupe sagittale pelvienne [17]

⇨ *La zone jonctionnelle (séparant endomètre et la myomètre) en hyposignal est interrompue en antérieur, ce qui est compatible avec une extension myométriale de >50%. L'anatomopathologie a montré une atteinte du tissu stromal cervical. (Stade II T2N0M0)*

7.2 Les examens d'imageries complémentaires

Après l'évaluation par échographie et IRM, des examens d'imagerie complémentaires comme le scanner thoracique, abdominal et pelvien ou la TEP/TDM (Tomographie par Émission de Positons/ Tomodensitométrie) sont recommandés en fonction des risques cliniques et pathologiques. Ces examens sont utilisés pour évaluer le statut ganglionnaire et péritonéal ainsi que les sites de métastases. [1]

7.2.1 Tomodensitométrie (TDM ou scanner)

Cette technique repose sur l'utilisation des rayonnements ionisants pour obtenir des images en coupes du corps. Elle permet de détecter les métastases pulmonaires et d'évaluer l'atteinte ganglionnaire. Cependant, elle n'est pas suffisante pour établir un diagnostic précis en raison de son manque de spécificité. La sensibilité et la spécificité du scanner pour l'évaluation de l'invasion myométriale varient respectivement de 40 à 83 % et de 42 à 75 %. [37]

La Figure 19 montre un exemple de masse tumorale observée en TDM chez une patiente atteinte de cancer de l'endomètre. Il s'agit d'une tumeur endométriale de Stade IIB (T3bN0M0). Elle est classifiée en T3b du fait de l'atteinte vaginale. [17]

Figure 19 : Image de TDM [17]

⇨ Le TDM avec injection montre une masse volumineuse et hétérogène chez une patiente atteinte d'un carcinome de l'endomètre.

7.2.2 La technique TEP/TDM au ^{18}F- FDG (Tomographie par Tomographie par Émission de Positons couplée à la Tomodensitométrie)

La TEP au FDG repose sur une augmentation de l'absorption et du métabolisme du glucose par les cellules tumorales. Le ^{18}F-FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18) est le traceur le plus largement utilisé dans la pratique clinique. Il est indispensable dans la détection des ganglions lymphatiques et des métastases à distance et pour la surveillance des récidives. Cependant, il n'est pas utile pour la stadification de la tumeur primaire ni pour l'évaluation de l'atteinte myométriale ou cervicale, qui sont habituellement analysées par l'IRM.

Cette technique combine des informations fonctionnelles et métaboliques de la TEP avec les informations anatomiques de la TDM.

Elle est indiquée pour la recherche de métastases ou d'une atteinte ganglionnaire, ainsi que pour l'évaluation de la réponse au traitement et la détection des récidives. La sensibilité, la spécificité et l'exactitude diagnostique de cette technique pour la détection des métastases ganglionnaires sont de 53%, 99% et 98%, respectivement. [37]

Figure 20 : Coupe axiale TEP/TDM [17]

⇨ La TEP/TDM en coupe axiale chez la même patiente que la Figure 19, montre une activité diffuse et intense de FDG dans la masse endométriale occupant tout l'utérus.
L'activité antérieure du FDG correspond à l'élimination normale du FDG dans la vessie. [17]

En résumé, l'échographie transvaginale est utile comme examen de première intention, l'IRM reste la technique de référence pour la stadification locale, tandis que la TEP/TDM est la plus performante pour l'évaluation ganglionnaire et la détection des métastases à distance. [39]

8 Les traitements du cancer de l'endomètre

8.1 Chirurgie

La chirurgie constitue le traitement de première intention du cancer de l'endomètre. La stadification du risque détermine le traitement approprié.

Évaluation préopératoire et bilan d'opérabilité

Un bilan d'opérabilité est réalisé chez les patientes âgées pour évaluer leur tolérance potentielle par rapport à la chirurgie. Ce bilan comprend un examen clinique général, un bilan biologique comprenant les fonctions hépatique et rénal, et un bilan oncogériatrique basé sur le score G8. [31]

Le score G8 est un outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées de 70 ans et plus atteints d'un cancer. Il doit être systématiquement proposé chez les patients de plus de 70 ans. Si le score est inférieur à 14, un avis gériatrique spécialisé est nécessaire. [40]

Ce score est calculé à partir de plusieurs facteurs de risque tels que l'anorexie, la perte de poids récente, la motricité, les troubles neuropsychiatriques, l'IMC, l'âge et la polymédication. [41]

Chirurgie dans les stades précoces

Dans les stades précoces (stades I/II), la voie mini-invasive est privilégiée. La chirurgie repose sur l'hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale. L'omentectomie est réalisée exclusivement pour le type histologique séreux. [42]

L'hystérectomie laparoscopique est une technique mini-invasive qui réduit la morbidité postopératoire. Elle constitue la méthode de référence et le gold standard dans le cas du cancer de l'endomètre. [43]

La préservation de la fertilité est possible pour les femmes ayant une tumeur de bas grade (stade IA, sans mutation p53) et âgées de moins de 45 ans. [42]

Évaluation ganglionnaire

L'évaluation ganglionnaire repose sur la technique du ganglion sentinelle. Le ganglion sentinelle est le premier ganglion du drainage lymphatique tumoral. Cette technique repose sur l'injection de vert d'indocyanine (ICG), un colorant fluorescent détecté à l'aide de caméras spécifiques à la fluorescence.

Il s'agit d'une alternative à la lymphadénectomie aortique et pelvienne traditionnellement proposée avec une morbidité moins élevée. Cette technique permet d'évaluer l'extension ganglionnaire, de détecter jusqu'à 4,5 % de métastases non détectés en histologie classique et d'adapter le traitement adjuvant. [44]

Chirurgie dans les stades avancés

Dans les stades avancés (stades III et IVA), quel que soit le type histologique, le traitement de première intention repose sur une chirurgie de cytoréduction lorsqu'une résection complète est envisageable et que la morbidité attendue est acceptable. Les gestes chirurgicaux dépendent de l'extension de la maladie. En présence de carcinose péritonéale, une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et omentectomie sont réalisées. Cette chirurgie doit être réalisée par laparotomie et dans un centre de référence. [42]

Risque de récidive post-chirurgie

Les facteurs de risque de récidive du cancer de l'endomètre incluent l'âge, le stade FIGO, le type histologique, le grade, l'IMC, la profondeur de l'invasion lymphovasculaire (LVSI), la profondeur d'invasion myométriale, ainsi que la négativité des récepteurs hormonaux ER et PR.

Le taux de récidive pour les stades I et II est estimé entre 5 et 15 %. Les patientes présentant une récidive précoce (<3 ans) ont une survie à 5 ans de 60,3 %, contre 81 % pour celles avec une récidive tardive.

L'administration d'une radiothérapie ou chimiothérapie adjuvante chez ces patientes n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale. [45] [46]

Le taux de récidive pour le stade III est estimé environ 37,5 % et de 66,7 % pour le stade IV. [47]

Une méta-analyse de 2023 portant sur 18 375 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade III avant traitement adjuvant a révélé un taux de récidive de 34,9 % sous chimiothérapie seule (239/685), contre 27,6 % sous chimiothérapie associée à une radiothérapie (326/1183).

Cette étude suggère que l'ajout d'une radiothérapie adjuvante à une chimiothérapie adjuvante post-chirurgie pourrait réduire significativement le taux de récidive et améliorer la survie chez les patientes souffrant du cancer de l'endomètre de stade III. [48]

Une étude rétrospective incluant 594 patientes atteintes de cancer de l'endomètre a montré que le risque de récidive post-chirurgie, ainsi que son profil évolutif, différait selon le sous-type moléculaire.

Le délai médian jusqu'à la première récidive est de 16 mois (IC 95 % : 12 – 20), le délai le plus court est observé chez les patientes dMMR (13 mois, IC 95 % : 5 – 21).

Les tumeurs dMMR récidivent plus fréquemment de manière loco-régionale, tandis que les tumeurs p53abn présentent des récidives abdominales (P = 0,042).

La survie médiane après récidive est la meilleure pour les dMMR (43 mois, IC 95 % : 11–76), suivies des NSMP (39 mois, IC 95 % : 21 – 57), les p53abn présentent la survie la plus courte (10 mois, IC 95 % : 7 – 13). [49]

8.2 Chimiothérapie

L'association carboplatine–paclitaxel constitue un traitement de première intention recommandé dans les formes avancées ou récidivantes de cancer de l'endomètre. Le schéma le plus couramment utilisé repose sur l'administration de carboplatine (AUC 5–6) et de paclitaxel (175 mg/m² en perfusion IV), répétés toutes les trois semaines. [50]

Contrairement à d'autres cytotoxiques dont la posologie est exprimée en mg/m², la dose de carboplatine est calculée à l'aide de la formule de Calvert, qui prend en compte la fonction rénale :

Dose (mg) = AUC × (Clairance de la créatinine + 25)

L'ajustement de la dose est important afin d'adapter le traitement à la fonction rénale et au poids du patient. [51]

La chimiothérapie carboplatine-paclitaxel est également recommandée en traitement adjuvant pour les cancers de stade I et II à haut risque, en particulier pour les formes histologiques agressives, comme les carcinosarcomes et les TP53 mutés. [50]

Le taux de réponse à cette association est de 40 à 62% et le taux de survie globale varie entre 13 et 29 mois. Ces deux agents sont généralement mieux tolérés par les patients par rapport à d'autres protocoles de chimiothérapie. [52]

8.2.1 Carboplatine

Le carboplatine est un agent cytotoxique appartenant à la famille des sels de platine. (Figure 21)

Il se lie aux nucléotides de l'ADN en formant des liaisons inter et intra-brins. Cela conduit à la formation de mono-adduits et à la fragmentation de l'ADN lorsque les enzymes de réparation de l'ADN corrigent ces dommages, provoquant ainsi l'apoptose des cellules tumorales. [53]

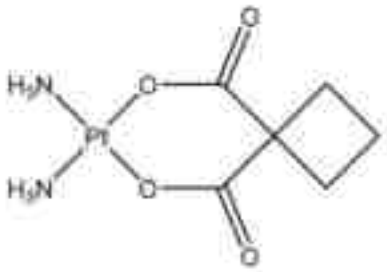

Figure 21 : Structure de carboplatine [54]

Le carboplatine crée des liaisons inter-brins avec l'ADN (ICL, *Interstrand Crosslinks*) et active deux voies de signalisation principales : (Figure 22)

- γ-H2AX, un marqueur des dommages à l'ADN, qui permet le recrutement des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN endommagé ;
- p53, protéine suppresseur de tumeur, est activée et coordonne trois réponses cellulaires :
  - l'arrêt du cycle cellulaire, empêchant la réplication de l'ADN endommagé,
  - l'activation des gènes de réparation,
  - l'activation des gènes pro-apoptotiques, conduisant à l'élimination de la cellule.

Ces mécanismes s'inscrivent dans la DDR (*DNA Damage Response*), le système cellulaire de réponse aux dommages de l'ADN. [54]

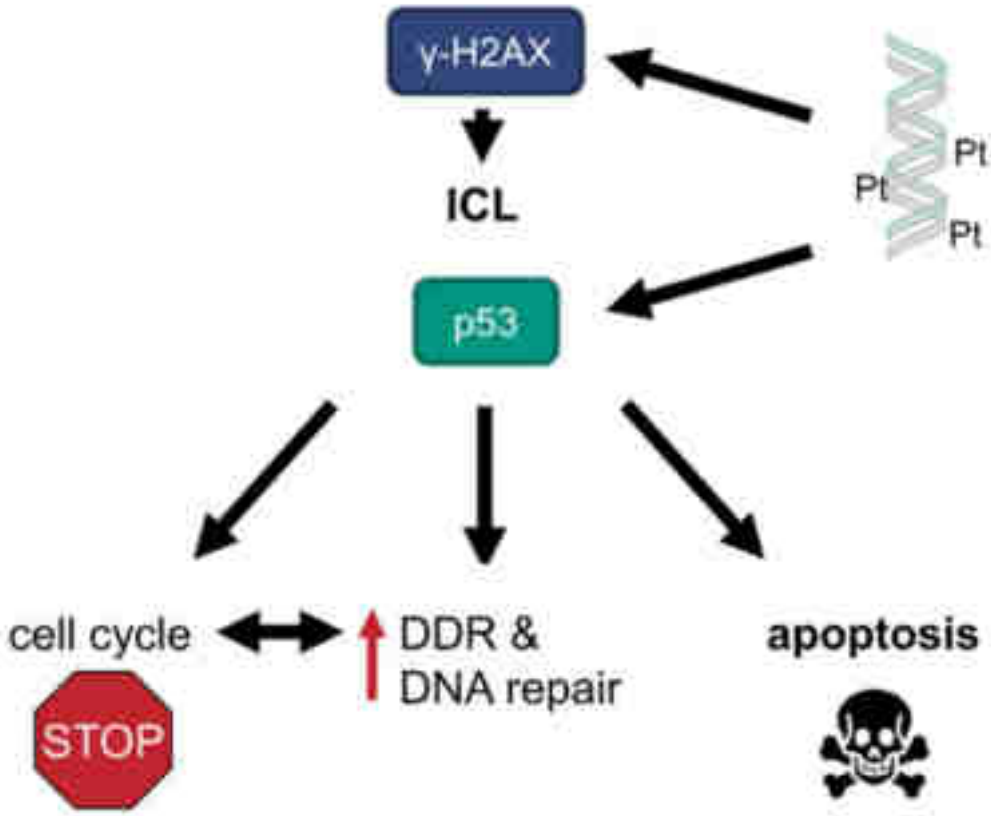

Figure 22 : Le mécanisme d'action du carboplatine [54]

Les effets secondaires du traitement par carboplatine comprennent les affections hématologiques telles que la thrombocytopénie, la neutropénie, la leucopénie, l'anémie ainsi que des troubles gastro-intestinaux ou encore une diminution de la clairance rénale de la créatinine. [51]

8.2.2 Paclitaxel

Le paclitaxel est un agent chimiothérapique de la famille des taxanes. (Figure 23) Il interagit avec les microtubules pendant la mitose, en stabilisant les polymères de microtubules et en empêchant leur dépolymérisation, bloquant ainsi la division cellulaire en phase G2/M, ce qui induit la mort cellulaire. [55] [56] (Figure 24)

Le traitement par paclitaxel résulte en des anomalies d'assemblage de fuseau mitotique, de la ségrégation de chromosomes et des défauts dans la division cellulaire. [56]

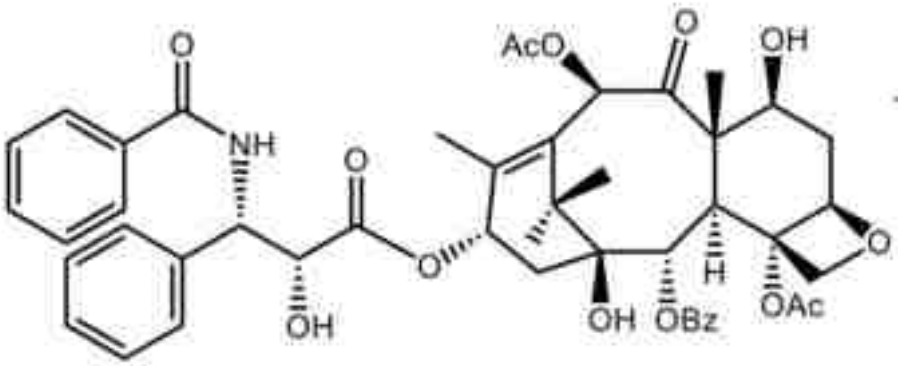

Figure 23 : Structure du paclitaxel [55]

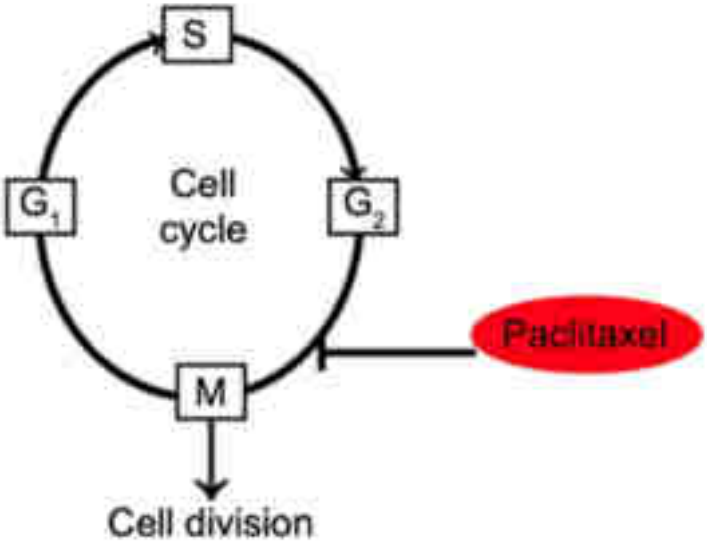

Figure 24 : Le mécanisme d'action du paclitaxel [56]

Les effets secondaires associés à un traitement par paclitaxel incluent la myélosuppression, la neutropénie, la neurotoxicité, les troubles digestifs et les infections. [57]

8.3 Radiothérapie

La radiothérapie est une méthode non invasive qui permet de traiter de nombreux cancers en minimisant les dommages aux tissus adjacents.

Il existe plusieurs types de radiothérapie :

- **La radiothérapie externe**, où la source de rayonnement ionisant est située à distance du patient ;
- **La radiothérapie interne**, également appelée **curiethérapie**, où la source ionisante est placée à l'intérieur des tissus du patient, au niveau de la tumeur ;
- **Curiethérapie vaginale**, où le rayonnement ionisant utilisé est l'iridium 192. Ce traitement entraîne moins de morbidité liée aux radiations. [50] [58]

La radiothérapie adjuvante (radiothérapie externe et/ou curiethérapie) est indiquée dans le cadre du cancer de l'endomètre en fonction du risque de récidive. La radiothérapie adjuvante est recommandée en cas d'invasion myométriale profonde. [50] [59]

Pour les tumeurs à risque intermédiaire, une curiethérapie est recommandée. En cas de tumeur à risque intermédiaire élevé, la curiethérapie est indiquée si les ganglions sont négatifs. Si le statut ganglionnaire est inconnu, une radiothérapie externe est recommandée. [42] [50]

8.4 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée dans le traitement des tumeurs endométrioïdes exprimant les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER+) et à la progestérone (PR+), peu évolutif et de bas grade. Les traitements à base de progestatifs sont utilisés en première ligne, d'autres médicaments peuvent également être utilisé en deuxième ligne en fonction des comorbidités comme le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase. [50] [52]

8.4.1 Les progestatifs

Les progestatifs inhibent la croissance tumorale du cancer de l'endomètre via plusieurs mécanismes. Ils permettent une régulation négative des récepteurs aux œstrogènes réduisant la prolifération tumorale. De plus, ils activent les enzymes impliquées dans le métabolisme des œstrogènes, comme la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (17-HSD type 2), qui catalyse la conversion de l'estradiol (E2, forme active de l'œstrogène) en estrone (E1, forme inactive). [60] (Figure 25)

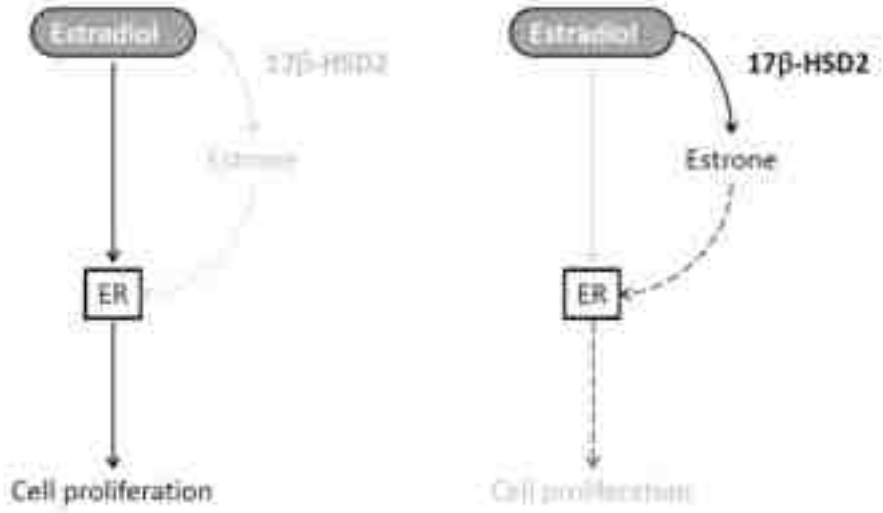

Figure 25 : Mécanisme d'action de l'estradiol [60]

L'estradiol se lie à son récepteur ER induisant la prolifération des cellules endométriales. Le 17β-HSD2 catalyse la conversion de l'estradiol en estrone la forme inactive, bloquant ainsi la prolifération cellulaire.

L'action des progestatifs passe également par la régulation du cycle cellulaire, notamment en régulant les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et en activant des gènes suppresseurs de tumeurs.

Les cyclines sont exprimées durant le cycle cellulaire, elles forment des complexes avec les CDK et favorisent la croissance cellulaire. À l'inverse, les inhibiteurs de CDK et les protéines de gènes suppresseurs de tumeurs (comme le P53) exercent une action inhibitrice sur la croissance cellulaire.

Dans l'épithélium glandulaire du tissu endométriale, durant la phase sécrétoire, le p27 est exprimé. Il s'agit d'un inhibiteur du complexe E-CDK2.

Les progestatifs stimulent l'expression de p27, ce qui inhibe le complexe E-CDK2 et ainsi bloque le cycle cellulaire. [61]

La réponse aux progestatifs est corrélée à l'expression du récepteur à la progestérone. Les cancers PR positifs répondent mieux aux progestatifs que les cancers PR négatifs soulignant l'importance et le rôle du récepteur de progestérone dans la médiation de l'effet antitumoral des progestatifs. [61]

Les principaux progestatifs sont l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de mégestrol et le dispositif intra-utérin (DIU) contenant du lévonorgestrel. [52]

La thrombose est un effet indésirable majeur du traitement par acétate de médroxyprogestérone. Cet effet est dû à son activité inhibitrice sur l'activateur du plasminogène. Il peut entraîner des complications potentiellement fatales telles qu'un infarctus cérébral, un infarctus du myocarde ou une embolie pulmonaire. Une surveillance mensuelle des paramètres de coagulation est requise pendant le traitement. [61]

Les progestatifs peuvent être utilisés en traitement de première ligne dans le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, pour les tumeurs endométrioïdes ER/PR+, peu évolutives et de faible volume. Leur utilisation, bien que hors AMM, est recommandée par les sociétés savantes. [50]

8.4.2 Tamoxifène

Le tamoxifène est un modulateur sélectif du récepteur à l'estrogène (SERM) qui possède des effets différents selon les différents tissus. Il agit comme antagoniste des récepteurs ERα dans le tissu mammaire. Il est utilisé en traitement adjuvant dans le cadre du cancer du sein. En revanche, il présente un effet agoniste partiel sur le tissu endométrial. (Figure 26) En cas d'expression prolongée, et à long terme, il augmente le risque de développer un cancer de l'endomètre. [13] [62]

Dans le cadre du cancer de l'endomètre, le tamoxifène peut être utilisé, en hors AMM, comme traitement de deuxième ligne chez les patientes présentant des tumeurs avancées ou récidivantes de type endométrioïde ER+/PR+. [50] [63]

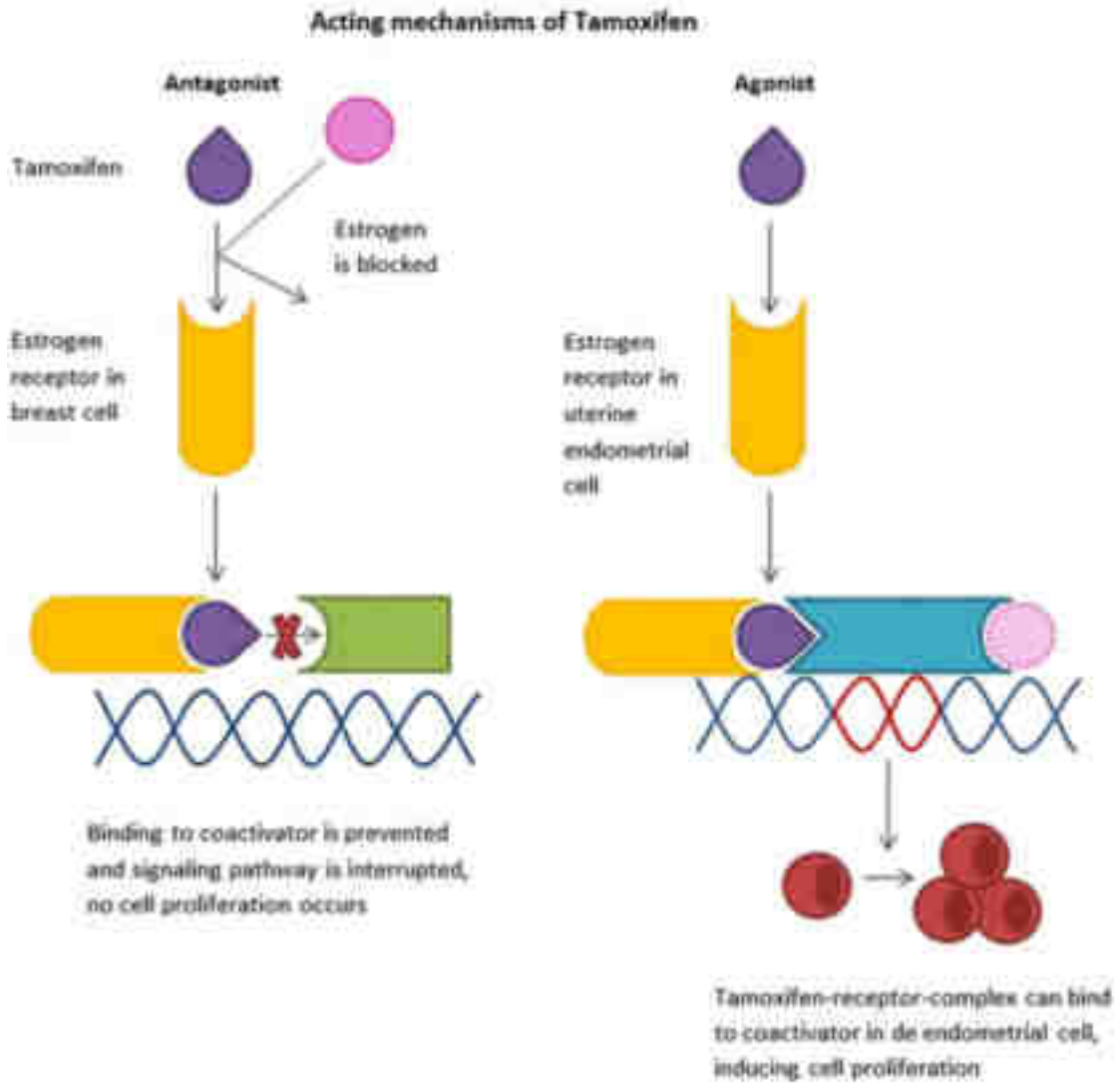

Figure 26 : Mécanisme d'action du tamoxifène [62]

Ce schéma illustre l'effet double du tamoxifène : antagoniste dans le tissu mammaire et agoniste partiel dans le tissu endométrial.

8.4.3 Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase tels que l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane, peuvent être utilisés en hors AMM, dans le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant exprimant les récepteurs ER+/PR+ en traitement de deuxième ligne. Ces molécules inhibent l'enzyme aromatase-P450, empêchant ainsi la conversion des androgènes en œstrogènes et réduisant les taux circulants d'œstrogènes impliqués dans la prolifération des cellules tumorales. [63] [64] (Figure 27)

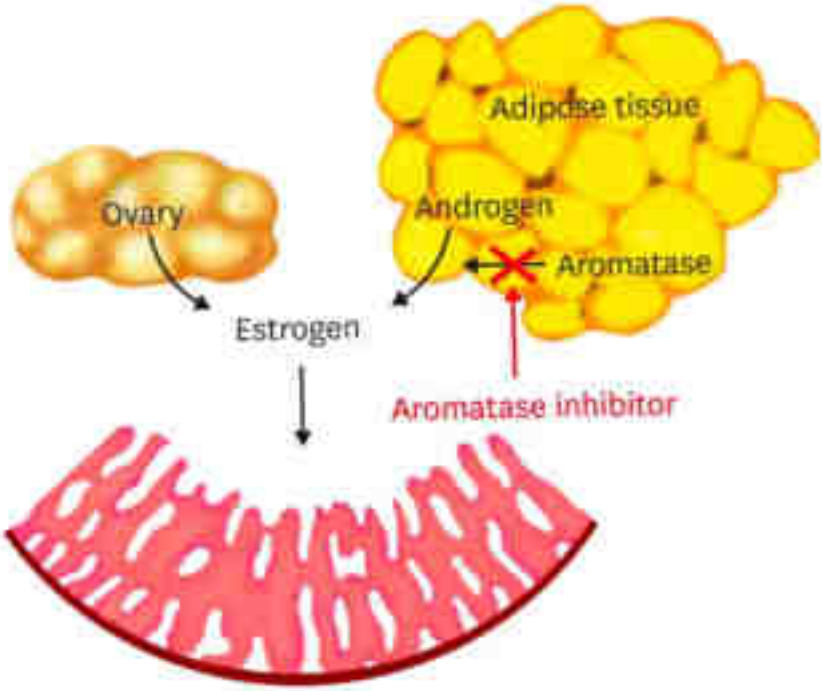

Figure 27 : Mécanisme d'action des inhibiteurs d'aromatase [65]

8.5 La stratégie thérapeutique

Les arbres décisionnels dans les figures 28 et 29 sont issus d'une référence de bonnes pratiques cliniques, qui a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer de Bourgogne-Franche-Comté (ONCOBFC) et du Grand Est (NEON).

Ces arbres décisionnels synthétisent la stratégie de prise en charge chirurgicale du cancer de l'endomètre selon les différents stades de cette maladie.

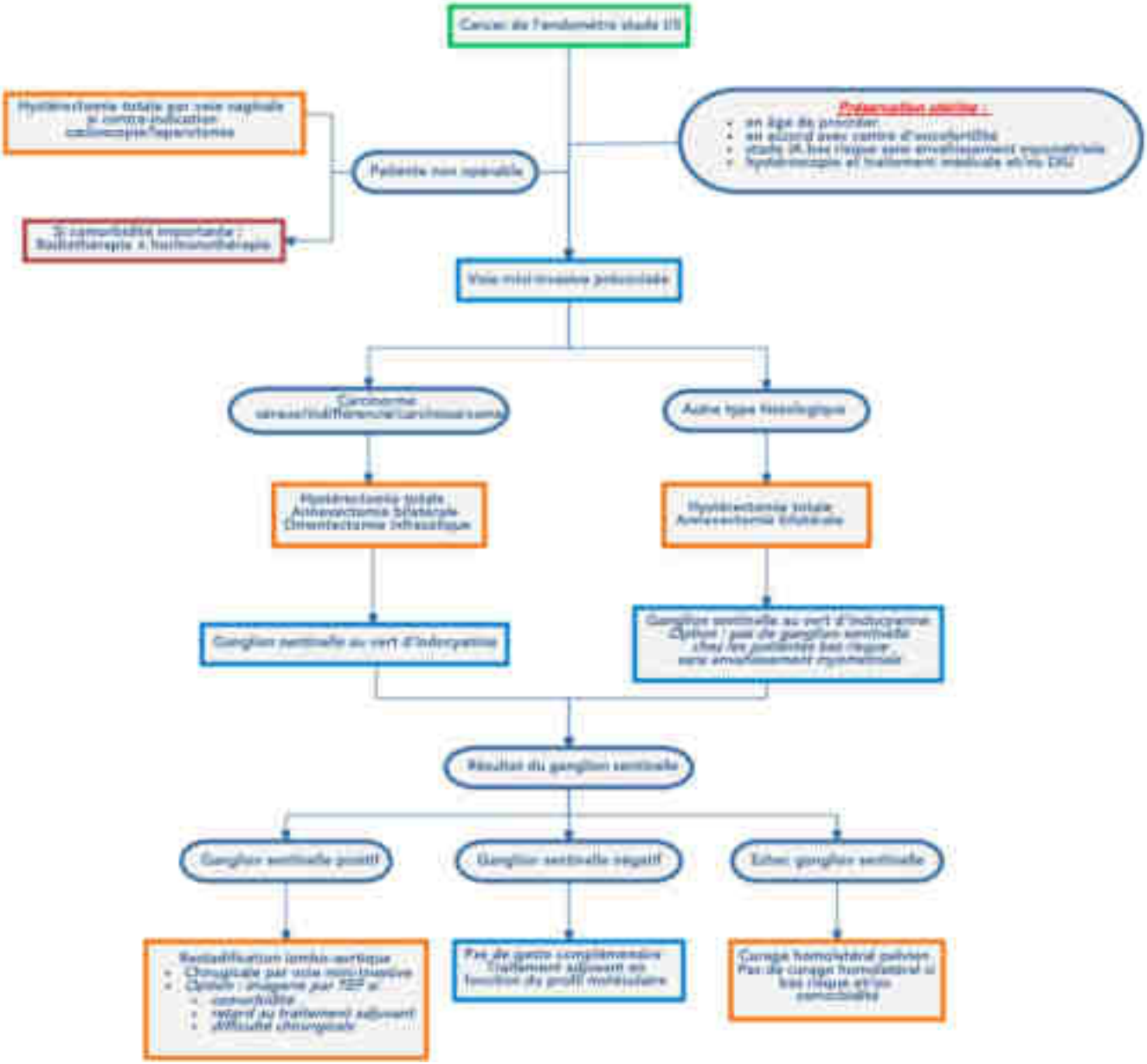

Figure 28 : Stratégie thérapeutique pour les stades I/II du cancer de l'endomètre [31]

Figure 29 : Stratégie thérapeutique pour lUCes stades III/IV du cancer de l'endomètre [31]

Partie 2 : Les thérapies ciblées dans le cancer de l'endomètre : mécanismes, résistances et perspectives

1 Les thérapies ciblées et les immunothérapies

Au cours des deux dernières décennies, les thérapies ciblées ont occupé une place croissante dans les stratégies thérapeutiques et ont démontré leur efficacité dans de nombreux types de tumeurs. Contrairement à la chimiothérapie cytotoxique, qui exerce une action non spécifique sur les cellules en division, les thérapies ciblées visent des voies moléculaires ou des récepteurs spécifiques impliqués dans la prolifération et la survie tumorales. Cette sélectivité permet dans certains cas une meilleure tolérance clinique que la chimiothérapie conventionnelle ; néanmoins, ces agents ne sont pas dénués de toxicités systémiques et peuvent induire des effets indésirables significatifs, parfois limitants pour le traitement. [66] [67]

Il existe plusieurs stratégies pour cibler les cellules cancéreuses, notamment l'inhibition des signaux de croissance extracellulaire, qui sont médiés par les récepteurs ou les facteurs de croissance, le blocage de l'activité des kinases intracellulaires et le ciblage des antigènes de surface. [68]

Le microenvironnement tumoral joue un rôle important dans la progression du cancer. Les thérapies ciblées peuvent, par exemple, réduire la vascularisation tumorale ; dans ce cas, on parle alors d'agents anti-angiogéniques. Elles peuvent aussi inhiber les points de contrôle immunitaires. L'immunothérapie ciblée permet d'activer l'immunité antitumorale. [68]

De nombreuses études sont en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance des thérapies ciblées et les immunothérapies, que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec d'autres stratégies thérapeutiques. Ces études visent également à comparer ces nouvelles approches aux stratégies thérapeutiques conventionnelles. Ces traitements offrent des perspectives prometteuses dans le cadre de cancer de l'endomètre, en particulier ses formes avancées ou récidivantes. [68]

Parmi les différentes approches de thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux occupent une place centrale. Leur conception repose sur des caractéristiques structurales et fonctionnelles précises qui conditionnent leur mécanisme d'action et leur utilisation clinique. [68]

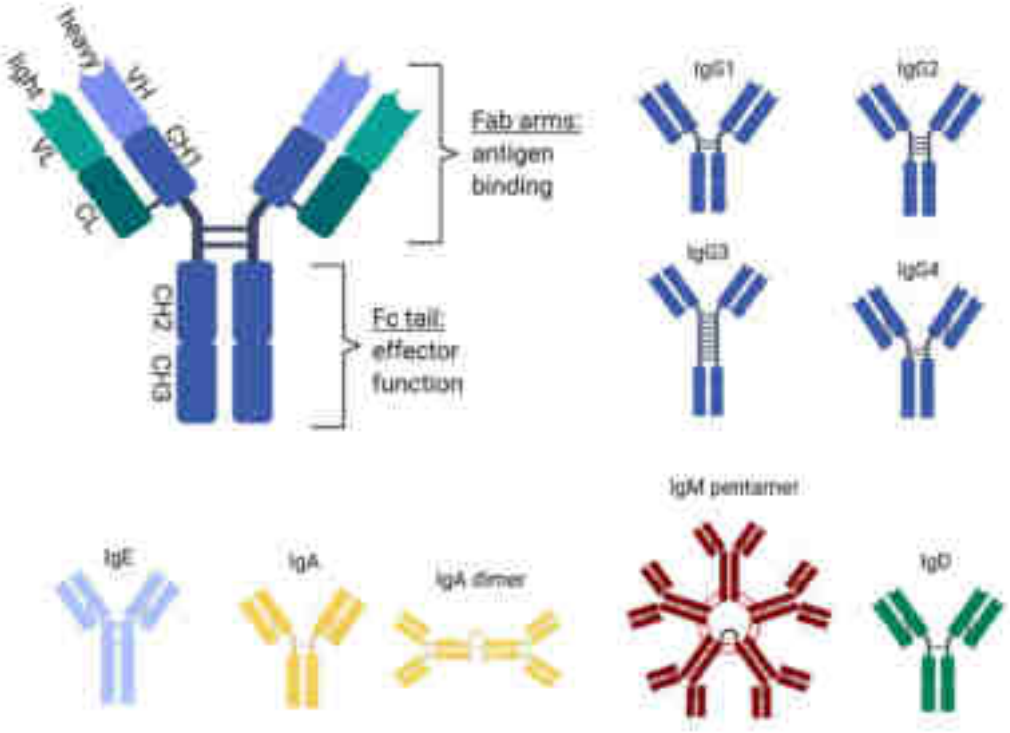

Figure 30 : Structure des anticorps et leurs isotypes [68]

Les anticorps humains sont divisés en cinq isotypes principaux : les immunoglobulines G, A, M, E et D. Les IgG sont à leur tour subdivisées en quatre sous-classes (IgG1 à IgG4). (Figure 30)

Un anticorps est composé de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfures. Il peut également être divisé en deux sous-unités fonctionnelles : le fragment Fab, responsable de la liaison spécifique à l'antigène, et le fragment Fc, responsable de l'activation des fonctions effectrices des anticorps. Ces fonctions incluent notamment :

- la cytotoxicité dépendante du complément (CDC),
- la phagocytose cellulaire médiée par les anticorps (ADCP),
- la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC),
- ou la présentation croisée de l'antigène. [68] [69]

Le choix de l'isotype d'un anticorps à des fins thérapeutiques dépend du mécanisme d'action recherché. Par exemple, l'isotype IgG4 est utilisé pour les inhibiteurs de checkpoints immunitaires, car il permet d'inhiber la cible sans déclencher une réponse immunitaire excessive. À l'inverse, l'utilisation d'IgG1 dans ce contexte serait contre-productive, car il active fortement la réponse immunitaire, risquant d'entraîner une lyse cellulaire non souhaitée. [69]

Enfin, les anticorps sont nommés en fonction de leur origine : (Figure 31)

- -omab : anticorps d'origine murine (souris),
- -ximab : anticorps chimériques,

- -zumab : anticorps humanisés,
- -umab : anticorps humains.

Le suffixe du nom d'un anticorps indique également sa cible :

- -ci(r)- pour les cibles circulantes (ex. : bévacizumab),
- -li(m)- pour les cibles du système immunitaire (ex. : ipilimumab). [68] [69]

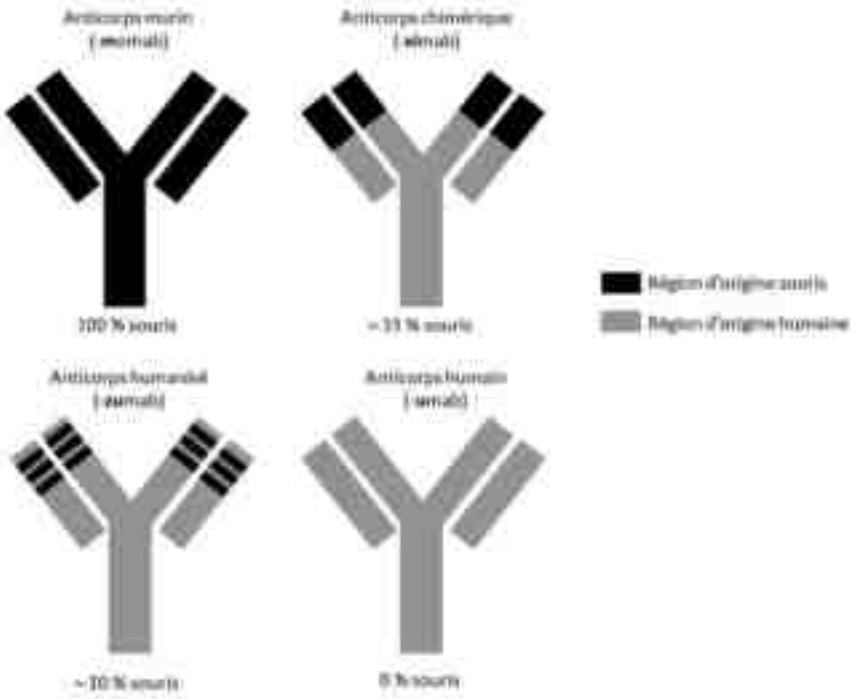

Figure 31 : Nomenclature et nature des régions composant les anticorps monoclonaux [69]

Cette section est structurée par familles de molécules (inhibiteurs de PARP, anti-PD-1/PD-L1, anti-HER2, etc.). Certaines de ces molécules ont été initialement évaluées en monothérapie, mais leur développement clinique s'est rapidement orienté vers des associations, qui constituent aujourd'hui la stratégie la plus pertinente. Dans ce manuscrit, chaque molécule est donc présentée avec un focus prioritaire sur les combinaisons thérapeutiques qui ont démontré un bénéfice clinique, plutôt que sur la monothérapie seule, parfois limitée ou peu concluante.

1.1 Les inhibiteurs de PARP

La PARylation est une modification post-traductionnelle réversible des protéines, consistant en l'ajout covalent de chaînes de poly ADP-ribose (PAR). Ce processus est catalysé par les enzymes PARP (poly ADP-ribose polymérases) et est inversé par la PARG (poly ADP-ribose glycohydrolase), une enzyme responsable de la dégradation des chaînes PAR. La PARylation constitue l'un des premiers signaux cellulaires activés en réponse à des dommages de l'ADN. Elle joue un rôle clé dans le recrutement des protéines nécessaires aux étapes ultérieures de la réparation, notamment dans le cadre de la voie de réparation par excision de base (BER), où interviennent les PARP. [70] (Figure 32)

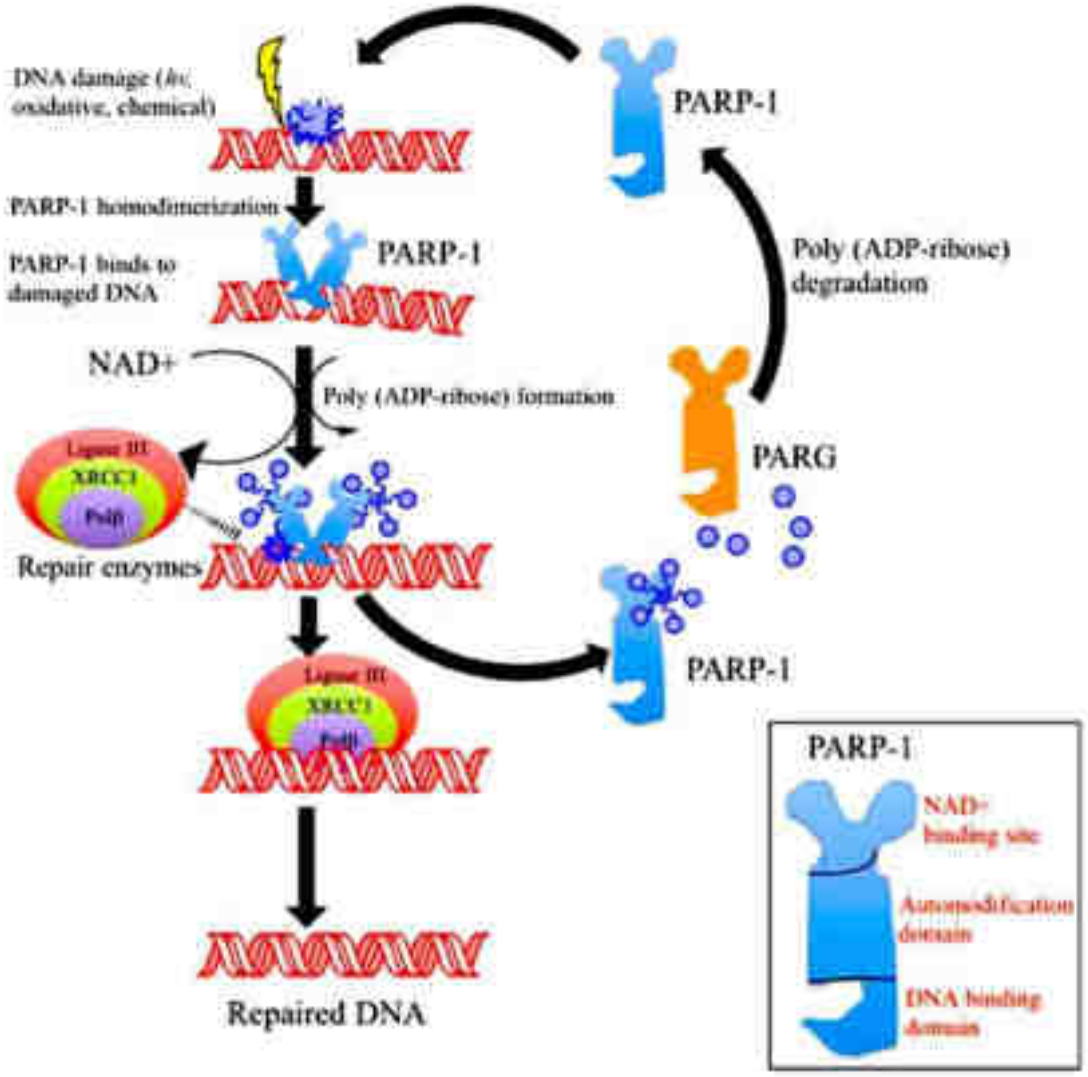

Figure 32 : Mécanisme d'action des PARP [70]

Les inhibiteurs de PARP (Poly ADP-ribose polymérase) ciblent des enzymes impliquées dans les processus de réparation de l'ADN, le maintien de l'intégrité du génome et la régulation de la mort cellulaire. [71]

Plusieurs types de cancers présentent des déficiences de recombinaison homologues (HRD), notamment les cancers du sein, des ovaires, de la prostate et du pancréas, en lien avec des mutations au niveau des gènes BRCA 1 et 2. [71] Ces gènes protègent l'ADN de l'instabilité génomique et sont impliqués dans le processus du réparation du recombinaison homologue. [72]

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP repose sur deux processus principaux. Le premier est la **létalité synthétique**. Les PARP sont impliquées dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN via le mécanisme de réparation par excision de base (BER). Dans le cas des cellules déficientes en recombinaison homologues (HRD), l'inhibition de la PARP empêche la réparation de l'ADN, ce qui entraîne des cassures double brin non réparées et conduit à la mort des cellules tumorales déficientes en BRCA1 et 2. [72]

Le deuxième mécanisme est le **piégeage du PARP** et il implique que les inhibiteurs de PARP se lient au PARP1 au niveau de la chromatine, empêchant sa dissociation et créant ainsi des lésions au niveau de l'ADN nécessitant une recombinaison homologue. [72] (Figure 33)

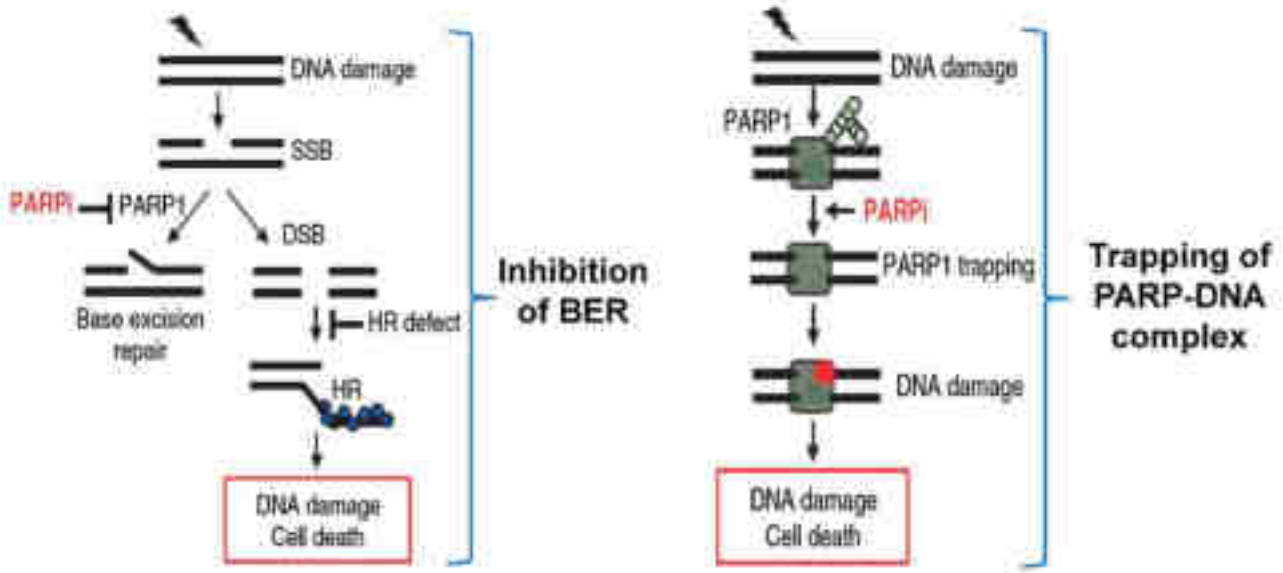

Figure 33 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP [72]

La protéine PTEN contribue à l'intégralité génomique en augmentant l'expression de RAD51. La perte de fonction PTEN provoque une déficience en recombinaison homologue (HRD), inhibant ainsi la réparation des cassures doubles brin de l'ADN. Le niveau de PTEN est significativement diminué en cas de mutation PTEN. Cette mutation est extrêmement fréquente dans les cancers de l'endomètre ultra-mutés, hyper-mutés et haut nombre de copies. [73]

1.1.1 Olaparib

L'olaparib (LYNPARZA®) est un inhibiteur de PARP, indiqué en traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant, ayant présenté une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Il est également indiqué dans le traitement du cancer du sein métastasique, chez les patientes préalablement traitées par chimiothérapie. Par ailleurs, l'olaparib est indiqué dans la prise en charge du cancer de la trompe de Fallope avancé, du cancer de prostate métastasique et du cancer péritonéal primitif. [74]

La Commission de la Transparence de l'HAS a rendu un avis favorable au remboursement de l'association olaparib avec le durvalumab en janvier 2025, dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent, présentant une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR, *proficient MMR*), lorsque la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement associant durvalumab et la chimiothérapie carboplatine-paclitaxel. [75]

Cette décision repose sur les résultats de l'essai clinique de phase III, DUO-E qui est détaillée dans la section consacrée aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (durvalumab).

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés ainsi que l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à un mois après la dernière prise sont les contre-indications à l'utilisation de l'olaparib. [74]

UTOLA (NCT03745950) était une étude de phase II randomisée, en double aveugle et multicentrique, qui évalue l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de platine chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé et récurrent. Cette étude est actuellement terminée. Il n'y pas d'indication pour olaparib en monothérapie dans le cancer de l'endomètre. [76]

1.1.2 Rucaparib

Rucaparib est un inhibiteur de PARP (RUBRACA®) indiqué en traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, avancé ou récidivant. [77] [78]

Il fait actuellement l'objet d'études cliniques pour déterminer son potentiel en tant que traitement d'entretien dans les formes avancées ou récurrentes du cancer de l'endomètre.

Certaines études montrent qu'une hypoxie induite par les traitements anti-angiogéniques pourrait entraîner un déficit de recombinaison homologue, rendant les cellules tumorales plus sensibles aux inhibiteurs de PARP. Dans ce contexte, des essais cliniques combinant rucaparib à des anti-angiogéniques sont en cours, tels que l'essai EndoBARR (voir section Bévacizumab). [73] [79]

1.2 Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Les régulateurs de points de contrôle sont un ensemble de récepteurs ou de ligands membranaires exprimés sur les cellules immunitaires afin de réguler leur réponse face à la présentation d'antigènes ainsi qu'à des stimuli comme les cytokines, les chimiokines et le complément. [80]

Les cellules présentatrices de l'antigène (APC), comme les cellules dendritiques, les macrophages ou les lymphocytes B, jouent un rôle clé dans l'activation du système immunitaire. Elles capturent les antigènes, les digèrent, puis les présentent à leur surface via des protéines transmembranaires appelées CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe I ou II. Ces complexes CMH-antigène sont reconnus par les récepteurs des lymphocytes T (TCR), ce qui constitue le premier signal d'activation. [80]

Un second signal est ensuite nécessaire pour moduler la réponse immunitaire, il est fourni par des points de contrôle immunitaires, tels que l'interaction entre PD-1 et PD-L1 [80] (Figure 34)

Les signaux co-stimulateurs des régulateurs activent les lymphocytes T et déclenchent une réponse immunitaire cellulaire et humorale, tandis que les signaux co-inhibiteurs répriment leur activité, les empêchant de répondre efficacement à de futurs antigènes. [80]

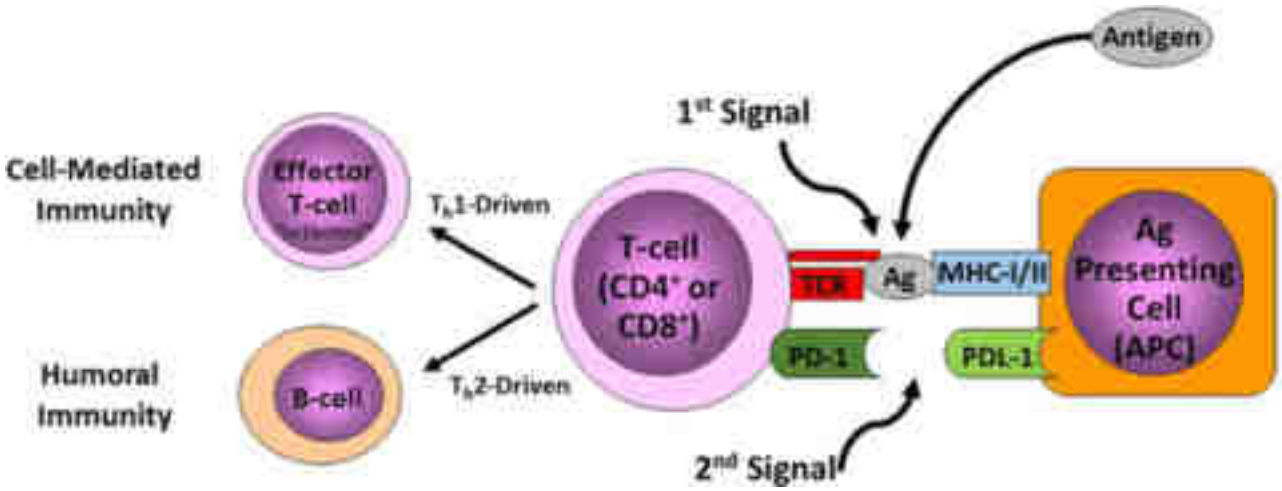

Figure 34 : Rôle des points de contrôle immunitaire dans l'activation de la réponse immunitaire [80]

Les inhibiteurs de point de contrôle (ICI) bloquent les signaux inhibiteurs qui sont médiés par les récepteurs PD-1 et CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*).

CTLA-4 est une protéine inhibitrice exprimée par les lymphocytes T, qui agit comme un frein à leur activation. Elle se lie aux ligands B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86), (membres de la famille B7), présents sur les cellules présentatrices d'antigènes, ce qui inhibe la costimulation nécessaire à leur activation

complète. Le récepteur PD-1 est exprimé sur plusieurs types de cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T activés. Ses ligands, PD-L1 et PD-L2, appartiennent également à la famille B7 et sont souvent exprimés par les cellules tumorales ou les APC. Leur interaction avec PD-1 inhibe la prolifération des lymphocytes T et leur réponse immunitaire. [81]

L'activation de la voie PD-1/PD-L1 constitue un mécanisme majeur d'échappement tumoral à la surveillance immunitaire. Le blocage de PD-1 ou de PD-L1 à l'aide d'anticorps inhibiteurs permet d'inverser cette inhibition et de restaurer une réponse immunitaire antitumorale efficace. [81] [82] (Figure 35)

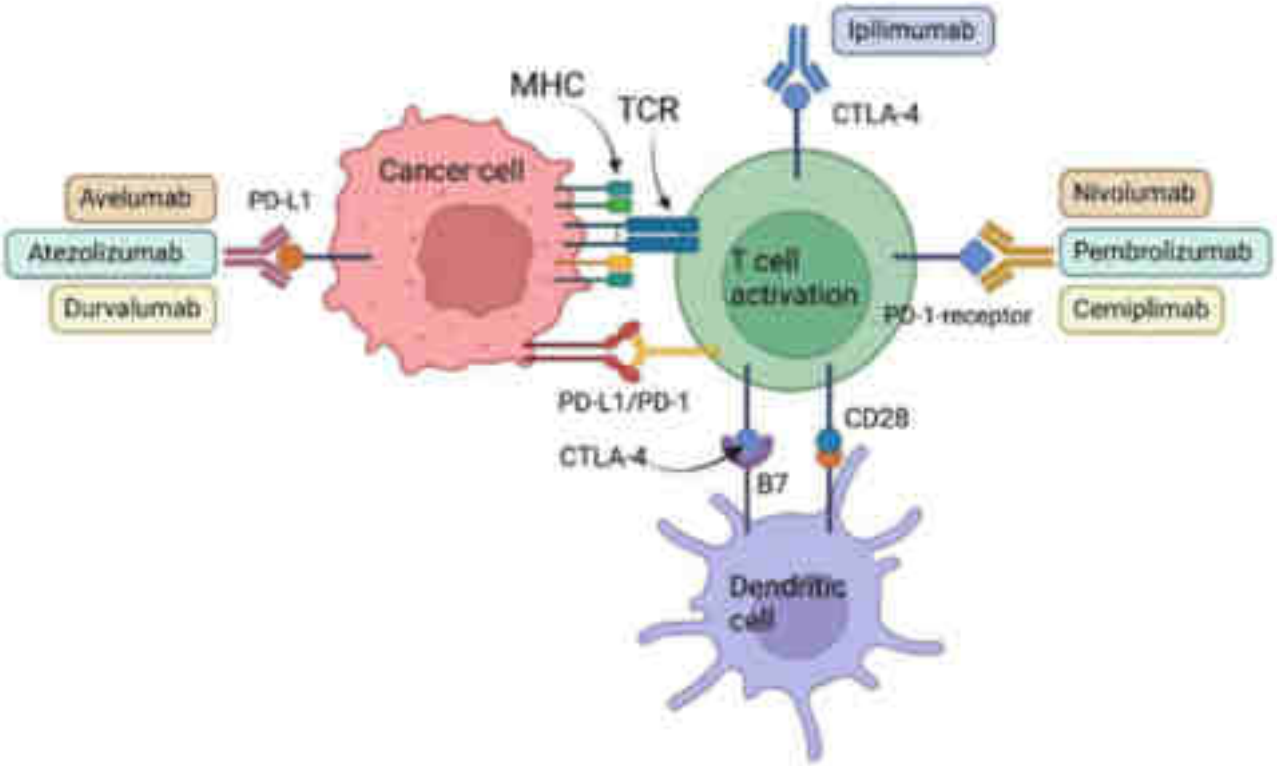

Figure 35 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [81]

Les cancers de l'endomètre (ultra-mutés et hyper-mutés) sont considérés comme ayant une forte instabilité génomique et des phénotypes immunogènes, caractérisés par un plus grand nombre de néo-antigènes tumoraux spécifiques et une augmentation des lymphocytes infiltrant la tumeur. Cela entraîne une régulation positive des mécanismes compensatoires des points de contrôle immunitaires, ainsi qu'une surexpression de PD-1 et PD-L1. [83]

1.2.1 Pembrolizumab

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant dans les cellules CHO (*Chinese Hamster Ovary*). [84]

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal anti-PD-1 indiqué dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé ou au stade précoce présentant un haut risque de rechute, le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules, le carcinome rénal avancé, le cancer de la vessie, ainsi que les cancers des voies biliaires non résécables ou métastatiques. [84] [85]

En France, l'association pembrolizumab + lenvatinib est indiquée et remboursée, pour le traitement en deuxième ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant. Cette indication concerne les patientes dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine, reçu quel que soit le stade, et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. [86]

Cette indication repose sur les résultats de l'étude KENOTE-775 (NCT03517449), une étude de phase III, multicentrique et randomisée, qui a évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association avec le lenvatinib, comparée à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade avancé ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure à base de platine. [87]

L'étude a inclus 827 patientes, randomisées en deux groupes :

- 411 personnes ont reçu du pembrolizumab (200 mg par cycle de 3 semaines) en perfusion IV, en association avec le lenvatinib (20 mg/jour par voie orale).
- 416 patientes ont reçu une chimiothérapie au choix de l'investigateur : doxorubicine (60 mg/m^2) ou paclitaxel (80 mg/m^2) par cycle de 3 semaines. [87]

Les résultats de cette étude ont démontré que l'association pembrolizumab + lenvatinib est supérieure par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel en termes de survie sans progression (gain absolu de 3,4 mois, HR = 0,56 ; IC95% : [0,47 - 0,66] ; P<0.001) et de survie globale (gain absolu de 6,9 mois, HR = 0,62 ; IC95% : [0,51- 0,75] ; P<0.001) (Figure 36) (Figure 37) [87]

Cette combinaison présente un profil de tolérance moins favorable. L'incidence des effets indésirables graves était de 53% dans le groupe pembrolizumab-lenvatinib contre 30% dans le groupe doxorubicine ou paclitaxel. La Haute Autorité de Santé (HAS) a néanmoins estimé que le service médical rendu était important dans cette indication. [88]

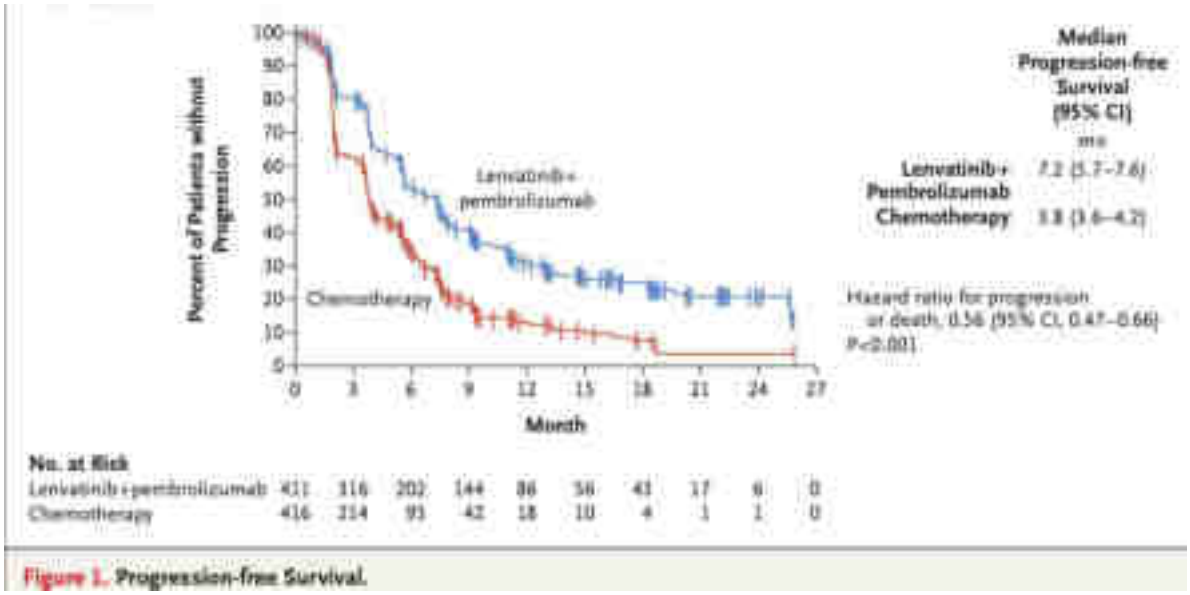

Figure 36 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude KEYNOTE-775 [87]

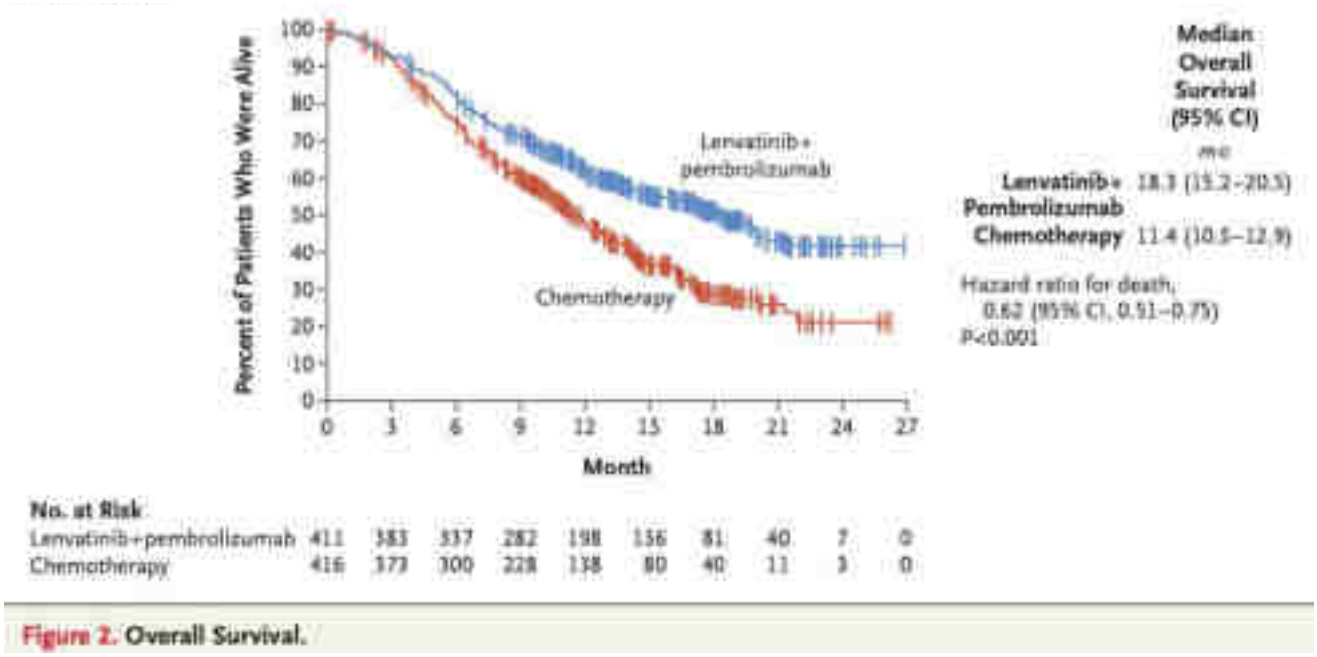

Figure 37 : Courbe de la survie globale issue de l'étude KEYNOTE-775[87]

Cette association bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne et est intégrée dans la pratique clinique en France. Le schéma thérapeutique ainsi que la posologie recommandée font l'objet d'un remboursement. [88]

Pembrolizumab 200 mg IV par cycle de 3 semaines pour une durée maximale de deux ans+ Lenvatinib 20 mg/j PO, Jusqu'à progression/toxicité

L'association de pembrolizumab et chimiothérapie carboplatine-paclitaxel, suivie d'un traitement d'entretien par le pembrolizumab, a été évaluée dans l'étude clinique KEYNOTE-868 (NRG-GY018).

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, comparant pembrolizumab + carboplatine-paclitaxel suivie d'un entretien par pembrolizumab, versus chimiothérapie seule suivie de placebo réalisée chez 816 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant. [89] [90]

L'étude a montré un bénéfice majeur en terme survie sans progression (PFS, *Progression Free Survival*), particulièrement marqué chez les patientes avec tumeurs dMMR/MSI-H, mais également significatif dans le groupe pMMR (*proficient MMR*, sans déficience du système MMR).

Pour le groupe dMMR, la médiane de PFS été non atteinte dans le bras pembrolizumab, avec un HR = 0,34 ; IC95 % [0,22–0,53] ; $p < 0,0001$; tandis qu'elle été de 8,3 mois dans le bras contrôle.

Pour le groupe pMMR la médiane de PFS de 13,1 mois vs 8,7 mois, avec un HR = 0,57 ; IC95 % [0,44–0,74] ; $p < 0,0001$; les résultats ont été confirmés par une mise à jour en 2025 avec des HR très proches (0,34 vs 0,30 ; 0,57 vs 0,54). (Figure 38) [89] [91]

La posologie et le schéma thérapeutique : [91]

Phase d'induction : (6 cycles) Pembrolizumab 200 mg IV + Carboplatine AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m^2 (toutes les 3 semaines) Phase d'entretien : Pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines ; jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable pour une durée maximale de 2 ans

Cette association dispose d'une AMM européenne dans le traitement en première ligne de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique.[92] Cette association a reçu un avis favorable au remboursement en juillet 2025 par la Commission de Transparence de l'HAS. [91]

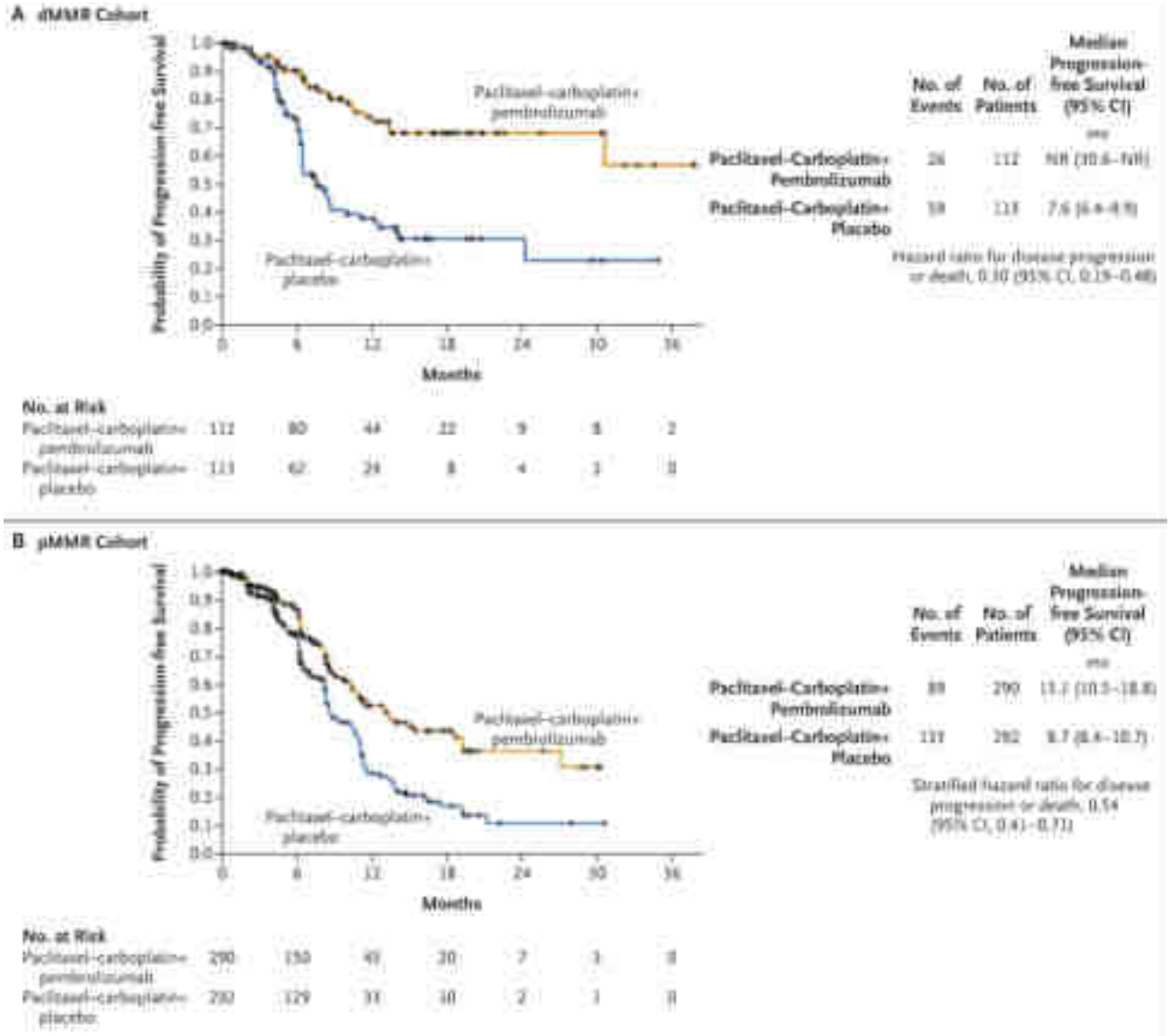

Figure 38 : Courbes de la survie sans progression issue de l'étude KEYNOTE-868 [89]

A : le groupe dMMR, B : le groupe pMMR

1.2.2 Dostarlimab

Le dostarlimab (JEMPERLI®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1, produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules CHO. L'HAS a donné un avis favorable au remboursement de l'association de dostarlimab avec une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel, pour le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. [93]

Le schéma posologique pour JEMPERLI® en association avec carboplatine et paclitaxel comprend une phase d'induction par le dostarlimab et la chimiothérapie, suivie d'un traitement d'entretien par dostarlimab, l'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée allant jusqu'à 3 ans. [93] (Figure 39)

	500 mg une fois toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel * (1 Cycle = 3 semaines)						1000 mg une fois toutes les 6 semaines en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (1 Cycle = 6 semaines)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Continuer à administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 semaines entre le Cycle 6 et le Cycle 7

Figure 39 : Schéma posologique pour JEMPERLI® en association avec la chimiothérapie [94]

Phase d'induction : Carboplatine AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m2 + Dostarlimab 500 mg IV toutes les 3 semaines
Phase d'entretien : Dostarlimab 1000 mg IV en monothérapie toutes les 6 semaines

L'hypersensibilité à la substance active ou les excipients constitue la seule contre-indication à l'utilisation de dostarlimab. La surveillance des paramètres biologiques ainsi qu'une surveillance des organes pouvant déclencher les réactions auto-immunes sont recommandées. Les effets indésirables d'origine immunologiques les plus fréquents incluent les néphrites, les thyroïdites, les colites, les hépatites, etc. En fonction de la sévérité de ces effets indésirables et les grades de toxicité CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events)*, le traitement par dostarlimab doit être arrêté ou suspendu. [94]

L'étude RUBY est un essai pivotal de phase III (NCT03981796), ayant inclus 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant. Elle a évalué l'efficacité de l'association dostarlimab + carboplatine-paclitaxel suivie d'un entretien par dostarlimab, comparée à une chimiothérapie seule. Les critères principaux étaient la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS, *Overall Survival*). [95]

L'évaluation de la PFS a été réalisée dans le sous-groupe dMMR/MSI-H ainsi que dans la population ITT (intention-to-treat, incluant toutes les patientes indépendamment du statut MMR), tandis que l'OS a été analysée dans la population ITT. [93]

Le dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivie par un traitement d'entretien par dostarlimab a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine, suivie du placebo sur la survie sans progression avec :

- La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte chez les patientes avec un statut tumoral dMMR/MSI-H versus 7,7 mois dans le groupe contrôle avec un de HR 0,28 ; IC95 % = [0,162 ; 0,495] ; p < 0,0001 (Figure 40)
- La médiane de survie sans progression dans la population ITT a été de 11,8 mois versus 7,9 mois dans le groupe contrôle avec un HR de 0,64 ; IC95 % = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001 (Figure 41)
- La médiane de survie globale a été de 44,6 mois dans la population ITT *versus* 28,2 mois dans le groupe contrôle, avec un HR de 0,64 ; IC95 % = [0,539 ; 0,890] ; p = 0,0020. (Figure 42) [93] [95]

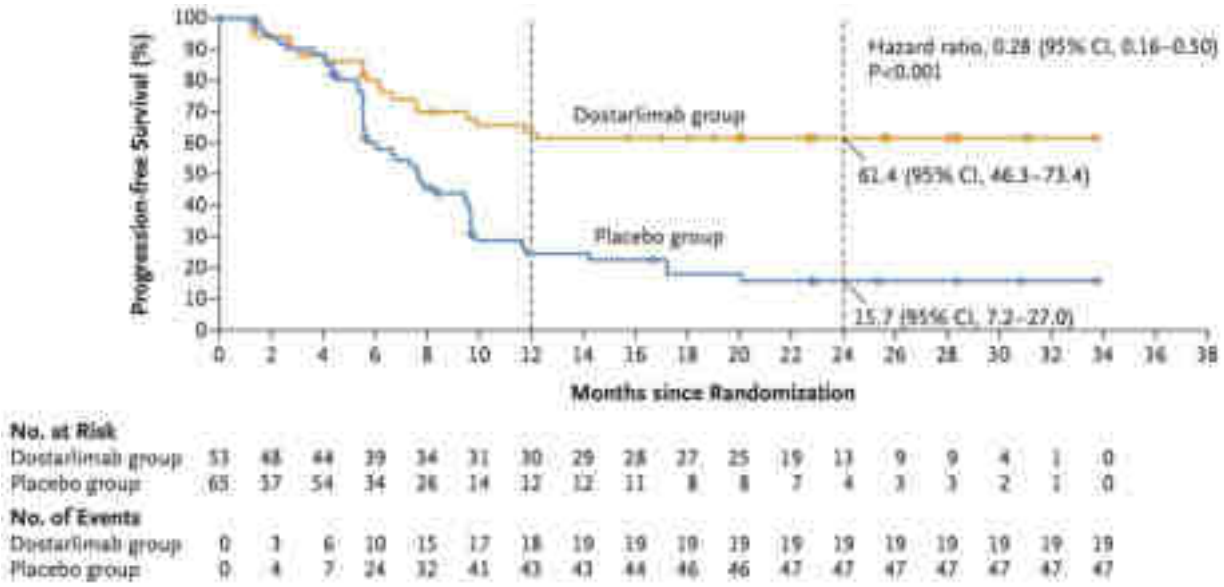

Figure 40 : Courbe de la survie sans progression dans le groupe dMMR issue de l'étude RUBY [95]

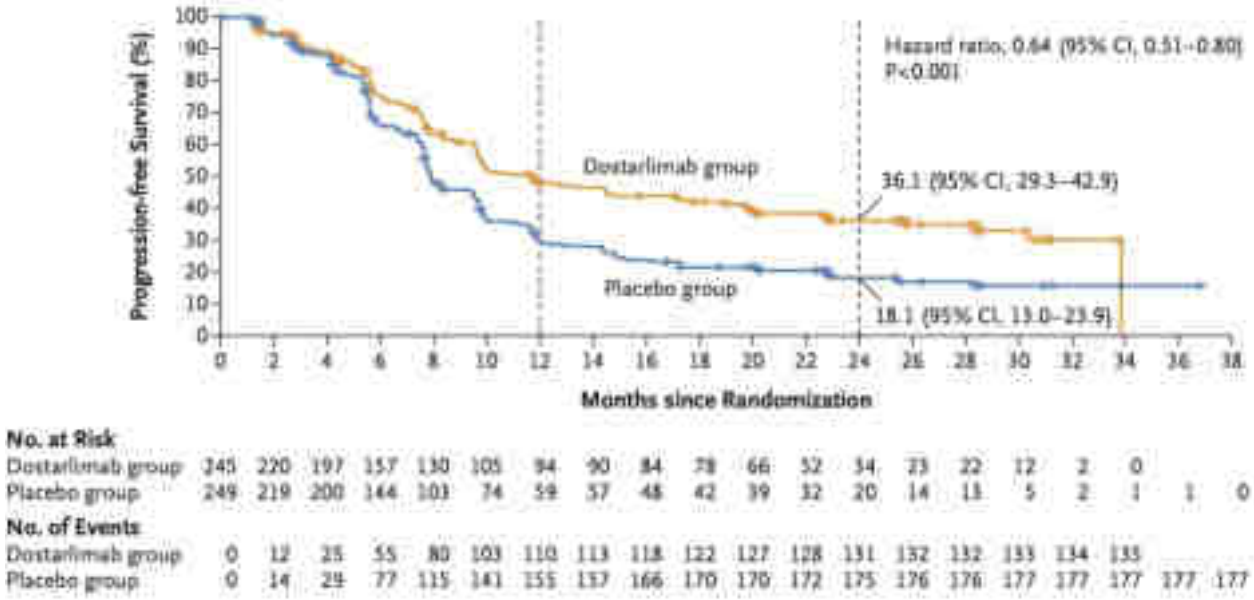

Figure 41 : Courbe de la survie sans progression dans le groupe ITT issue de l'étude RUBY [95]

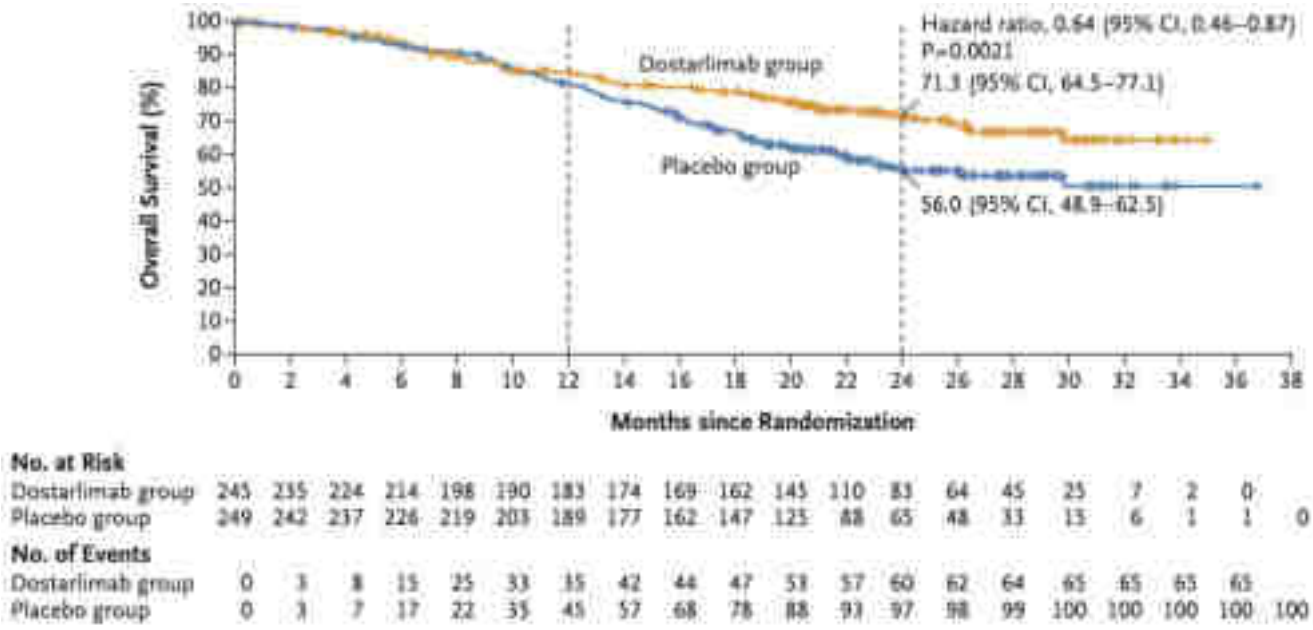

Figure 42 : Courbe de la survie globale dans le groupe ITT issue de l'étude RUBY [95]

L'étude DOMENICA est une étude de phase III en cours, comparant la chimiothérapie seule au dostarlimab en monothérapie en première ligne chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre avancé ou métastatique avec une déficience MMR. L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la survie sans progression (PFS). [96]

1.2.3 Durvalumab

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain anti PD-L1. Il est indiqué dans le traitement du cancer bronchopulmonaire à petites cellules, des cancers des voies biliaires non résécables ou métastatiques, du carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, ainsi que d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle. [97] [98]

Selon le RCP, le durvalumab est indiqué dans le cadre du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant en traitement initial. Il est administré sous forme de perfusion intraveineuse, en association avec une chimiothérapie à base de platine, une fois toutes les trois semaines (21 jours) pendant une durée minimale de quatre et jusqu'à six cycles de traitement. [98]

En France, la HAS a donné un avis favorable au remboursement de durvalumab (IMFINZI®) en association avec carboplatine et paclitaxel, suivie d'un traitement d'entretien par durvalumab, en première ligne pour les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec déficit du système MMR (dMMR/MSI-H) , ainsi qu'en association avec olaparib (LYNPARZA®) pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel. [75]

Le schéma posologique pour ces traitements est le suivant :

- Cancer de l'endomètre avancé/récidivant avec déficience du système MMR (dMMR) :
  Phase d'induction : (6 cycles) Carboplatine AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m^2 + Durvalumab 1120 mg IV toutes les 3 semaines :
  Phase d'entretien : Durvalumab 1500 mg IV toutes les 4 semaines
- Cancer de l'endomètre avancé/récidivant sans déficience du système MMR (pMMR) :
  Phase d'induction : (6 cycles) Carboplatine AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m^2 + Durvalumab 1120 mg IV toutes les 3 semaines :
  Phase d'entretien : Durvalumab 1500 mg IV toutes les 4 semaines + Olaparib 300 mg PO (2x/jour) [75] [99]

L'étude DUO-E (NCT04269200) est un essai clinique étude de phase III, randomisé et double aveugle, qui a évalué l'efficacité de l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel, suivie par un traitement d'entretien à base de durvalumab +/- olaparib.

Au total, 718 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent ont été randomisées en trois groupes, indépendamment de leur statut dMMR/pMMR : Groupe 1 (durvalumab + olaparib), Groupe 2 (durvalumab), et Groupe 3 (contrôle). [75] [99]

La survie sans progression médiane (PFS) est significativement améliorée dans les groupes durvalumab (HR 0.71 ; IC95 % : [0.57 à 0.89] ; p = 0.003) et durvalumab + olaparib (HR 0.55 ; IC95 % : [0.43 à 0.69] ; p < 0.0001). (Figure 43)

Cette amélioration de la survie a été observée chez les patientes avec ou sans dMMR. Cependant, cet effet est plus marqué chez les patientes dMMR. [99]

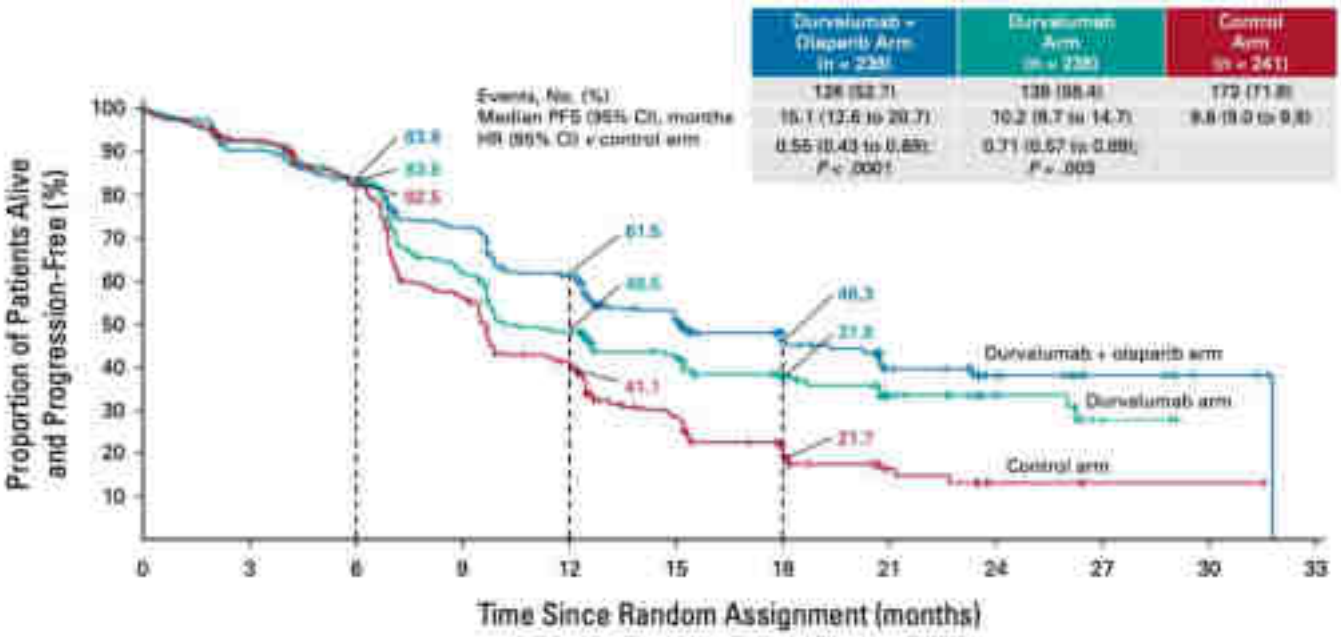

Figure 43 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude DUO-E [99]

1.2.4 Atézolizumab

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie sélectivement à PD-L1, bloquant ainsi son interaction avec le récepteur PD-1. L'atézolizumab est indiqué dans le traitement des carcinomes urothéliaux, du cancer bronchique non à petites cellules et du cancer de sein triple négatif ainsi que du cancer du foie avancé ou non résécable. [100] [101]

Dans une étude de phase III (AtTEnd), randomisée en double aveugle, l'efficacité et la sécurité de la combinaison de l'atézolizumab avec le paclitaxel et le carboplatine, ainsi qu'un traitement d'entretien par atézolizumab, ont été évaluées chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent. [102] [104]

Le schéma posologique consistait en une phase d'induction par paclitaxel (175 mg/m²) et carboplatine (AUC 5) toutes les trois semaines pendant six cycles, associés à l'atézolizumab (1200 mg IV toutes les trois semaines), suivie d'une phase d'entretien par atézolizumab seul (1200 mg IV toutes les trois semaines) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. [102]

Au total, 551 patientes ont été incluses. La PFS médiane était de 10,1 mois dans le groupe atézolizumab contre 8,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,74 ; IC95 % [0,61 – 0,91] ; p = 0,022). (Figure 44)

L'OS médiane était de 38,7 mois dans le groupe atézolizumab contre 30,2 mois dans le groupe placebo (HR = 0,82 ; IC95 % [0,63 – 1,07] ; p = 0,048), sans différence significative. [102] [103] (Figure 45)

La neutropénie a été l'effet indésirable de grade 4 le plus courant, touchant 13 % des patientes du groupe atézolizumab et 15 % dans le groupe placebo. Le bénéfice en PFS était particulièrement marqué chez les patientes présentant des carcinomes dMMR. (HR = 0,36 ; [IC95 % 0,23–0,57] ; p = 0,0005 [102] [103] (Figure 46)

L'atézolizumab ne dispose à ce jour d'aucune indication approuvée ni de remboursement dans le cancer de l'endomètre.

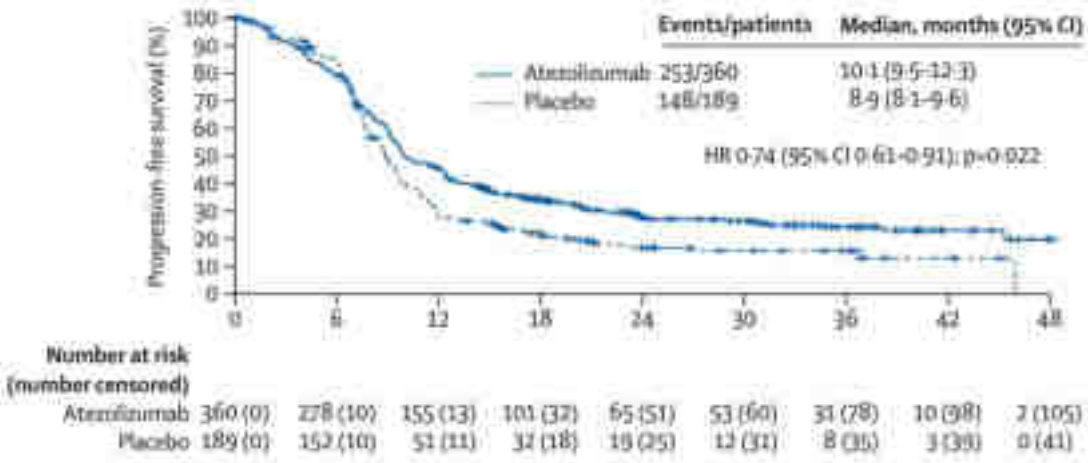

Figure 44 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude AtTEnd [102]

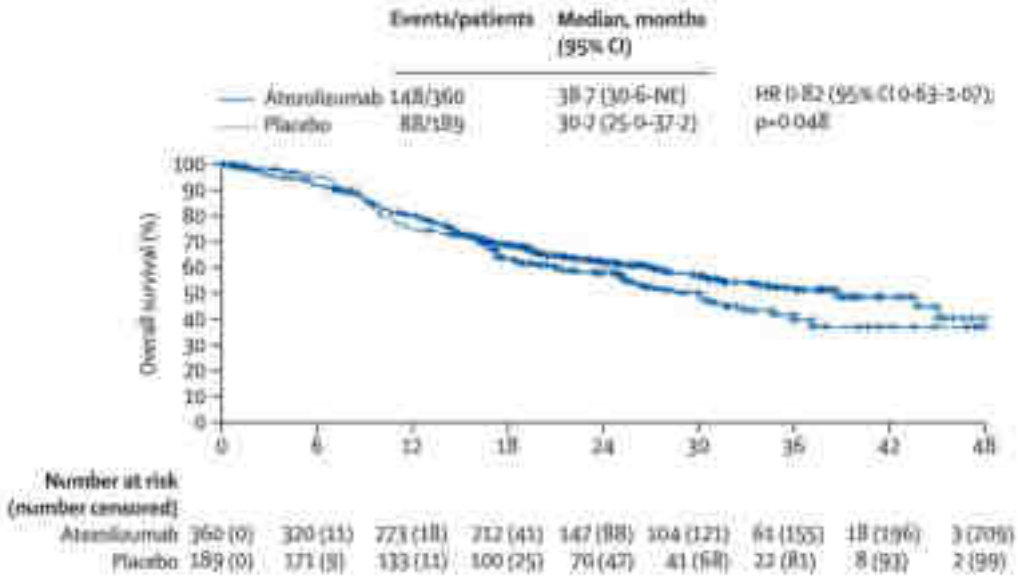

Figure 45 : Courbe de la survie globale progression issue de l'étude AtTEnd [102]

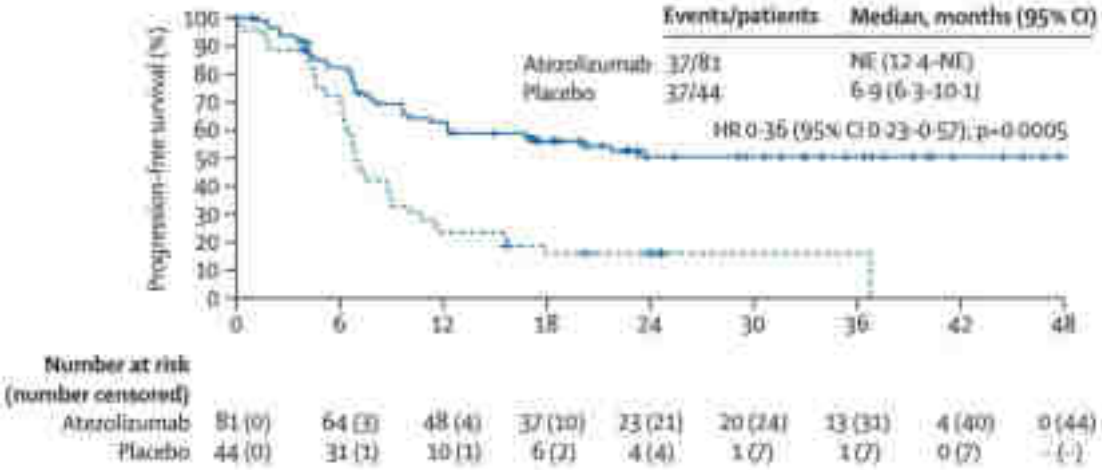

Figure 46 : Courbe de la survie sans progression chez des patientes dMMR, issue de l'étude AtTEnd [102]

1.3 Les inhibiteurs de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

Les altérations des voies de signalisation PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) /AKT/mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) sont fréquemment retrouvées dans les cancers de l'endomètre, entraînant une prolifération cellulaire anormale, une augmentation de la synthèse protéique et une angiogenèse. [104]

Parmi elles, la perte de fonction du gène suppresseur de tumeur PTEN est la plus courante. Ce gène joue un rôle dans la régulation négative des voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR. [105] (Figure 47)

Le gène PIK3CA, qui code pour la sous-unité catalytique p110 de la PI3K, est également fréquemment altéré dans le cancer de l'endomètre. Les mutations dans PIK3CA induisent une activation des voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR. [105] Cette activation est associée à la perte de fonction de PTEN, conduisant à une croissance tumorale et à un pronostic défavorable dans les cancers de l'endomètre. [106]

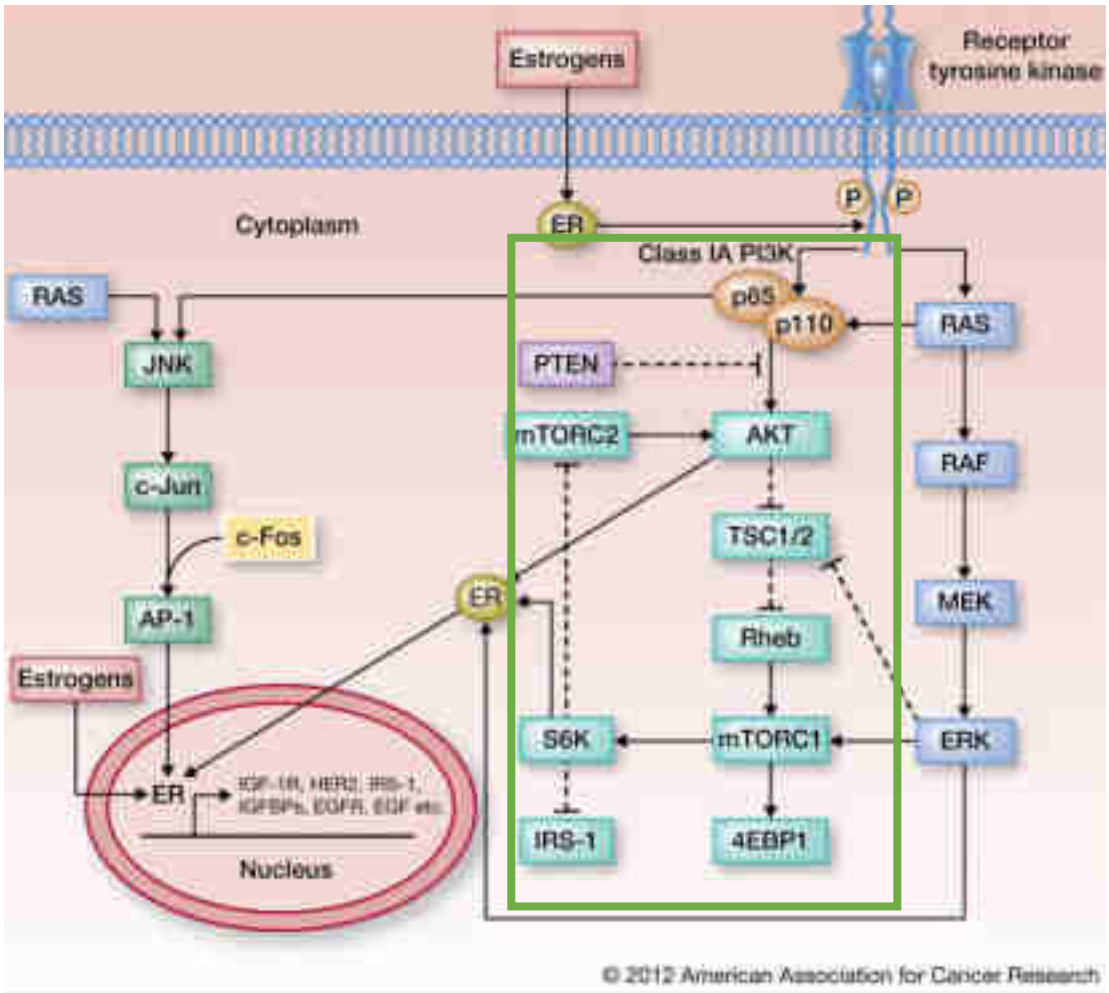

Figure 47 : Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR [106]

Les thérapies ciblées impliquant ces voies de signalisation comprennent les inhibiteurs mTOR, les inhibiteurs de la PI3Kinase et les inhibiteurs d'AKT.

1.3.1 Les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR, tels que l'évérolimus et le temsirolimus, sont les plus étudiés dans les essais cliniques en monothérapie ou en combinaison. [106]

Le temsirolimus est indiqué dans le cadre du carcinome rénal avancé.[107] L'évérolimus est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé, de l'adénocarcinome rénal avancé et des tumeurs neuroendocrines progressives d'origine pancréatique. [108]

Dans plusieurs études cliniques, l'efficacité de la combinaison évérolimus + létrozole (un inhibiteur d'aromatase) a été évaluée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récurrent. Le choix de cette association repose sur l'hypothèse d'une activité synergique, en raison de la régulation croisée entre les voies des récepteurs aux œstrogènes et les voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR. [105]

Une étude clinique de phase II, l'étude GOG-3007, a montré que l'association évérolimus (10 mg/j) et létrozole (2,5 mg/j) améliore la survie sans progression, en particulier chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de type endométroïde récidivant et n'ayant pas reçu de chimiothérapie auparavant. Cependant, compte tenu du faible effectif dans ce sous-groupe, il serait nécessaire d'effectuer davantage d'études pour confirmer ces résultats. [105]

1.3.2 Les Inhibiteurs de PI3K

Les inhibiteurs de mTOR sont les molécules les plus étudiées dans le cadre du cancer de l'endomètre. Toutefois, quelques études explorent également les inhibiteurs de PI3K. Parmi eux, l'alpelisib est en étude pour explorer son potentiel thérapeutique. Il cible spécifiquement l'isoforme α de PI3K (PI3Kα), fréquemment mutée dans les cancers de type endométrioïde.

L'alpelisib est indiqué en association avec le fulvestrant, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique hormono-dépendant HR+/HER2-, avec mutation de PIK3CA. [109]

L'essai clinique de phase II GOG3069 évalue l'association alpelisib + fulvestrant chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de type endométrioïde, muté PIK3CA et exprimant les récepteurs aux œstrogènes. [110]

Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes, entraînant une diminution de l'expression de ces récepteurs. [111] [112]

1.3.3 Les inhibiteurs d'AKT

Les inhibiteurs ciblant directement AKT comme le capivasertib, ont été principalement étudiés dans d'autres types de cancers. À ce jour, peu d'études publiées ont évalué spécifiquement les inhibiteurs d'AKT dans le cancer de l'endomètre. Le capivasertib n'est actuellement pas indiqué en cadre d'aucun cancer. Cependant, il a montré des résultats prometteurs notamment dans le cadre du cancer de sein triple négatif, en association avec olaparib. [113]

Dans une étude de phase Ib (Westin et al., 2021), la combinaison olaparib + capivasertib a été évaluée chez des patientes atteintes de cancers gynécologiques récurrents, dont le cancer de l'endomètre. Un taux de réponse objective (ORR) de 44 % a été observé chez les 32 patientes atteintes de cancer de l'endomètre, confirmant le potentiel de cette association. [114]

En conclusion, malgré des résultats encourageants, aucun inhibiteur de la voie PI3K/AKT/mTOR n'a, à ce jour, obtenu d'indication approuvée ni de remboursement dans le cancer de l'endomètre, que ce soit en monothérapie ou en association. Leur utilisation demeure limitée aux essais cliniques.

1.4 Les anticorps monoclonaux ciblant HER2

HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor*) est une tyrosine kinase membranaire impliquée dans la stimulation, la prolifération, la différentiation et la survie cellulaire. L'amplification du gène HER2 et la surexpression de la protéine L'HER2 sont observées dans de nombreux cancers tels que ceux du sein, du côlon, de l'estomac, de l'œsophage, de l'ovaire et de l'endomètre, notamment dans le type séreux. [115] La surexpression de HER2 est associée à des tumeurs biologiquement agressives, à un mauvais pronostic, à un risque accru de récurrence et à une réponse limitée à la chimiothérapie. [116]

Le trastuzumab (HERCEPTIN®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-HER2 initialement approuvé en 1998. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ et du cancer métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2+.[117] [118] Cependant, il n'a pas d'indication en cancer de l'endomètre.

HER2 est activé par une homo-dimérisation ou une hétérodimérisation. Son activation entraîne plusieurs cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. Notamment, l'activation de la voie PI3/AKT qui conduit à l'activation de mTOR, un régulateur positif du métabolisme cellulaire. HER2 peut également activer les voies de signalisation Ras/Raf et MEK qui favorisent la prolifération et la migration des cellules tumorales.*(Figure 48)* [119]

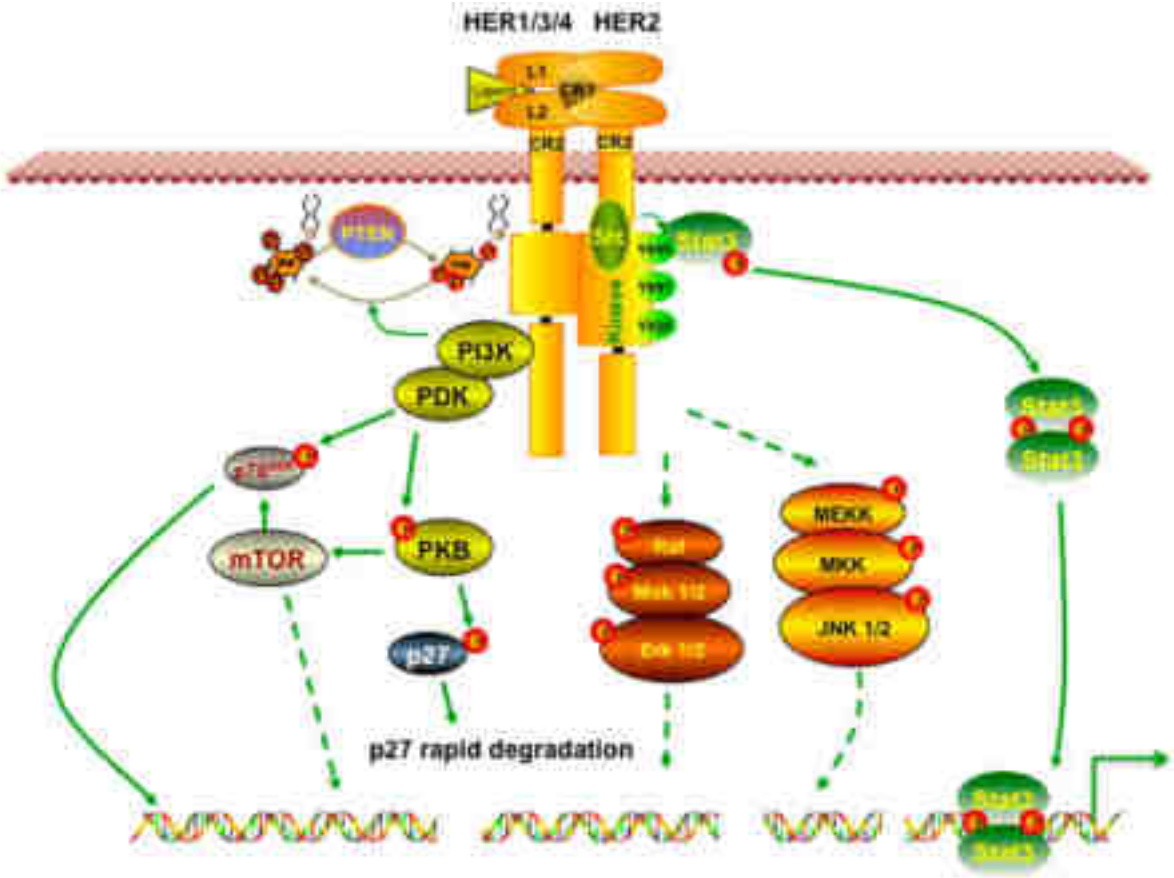

Figure 48 : Les voies de signalisation activées par HER2 [119]

1.4.1 Trastuzumab-Déruxtécan (T-DXd)

Le trastuzumab déruxtécan est un anticorps conjugué composé d'un anticorps monoclonal de type IgG1 anti-HER2 humanisé ayant la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, produit dans des cellules CHO, lié de façon covalente au déruxtecan, un dérivé de l'exatécan, inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison *(linker)* tétra-peptidique clivable. Environ huit molécules de déruxtécan sont liées à chaque molécule d'anticorps. [120]

L'anticorps permet d'acheminer le déruxtecan vers les cellules exprimant HER2 à leur surface. Une fois le T-DXd fixé au récepteur HER2, il inhibe sa dimérisation et entre dans la cellule par endocytose. Après internalisation le linker est clivé dans le lysosome et le déruxtécan est libéré à l'intérieur de la cellule, Il diffuse ensuite vers le noyau, où il inhibe la topoisomérase I, entraînant des lésions de l'ADN et l'induction de l'apoptose tumorale. [120]

T-DXd (ENHERTU®) est indiqué dans le traitement du cancer du sein non résécable ou métastatique HER2+ et l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique HER2+ en stade avancé. [121]

T-DXd fait actuellement l'objet d'études pour de multiples tumeurs exprimant HER2. L'étude clinique de phase II multicentrique DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309), évalue l'efficacité et la sécurité du T-DXd dans les tumeurs localement avancées ou métastasiques exprimant HER2. [122]

Cette étude inclut une cohorte de 40 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou métastasique. Lors de l'analyse intermédiaire présentée au congrès ASCO 2023, un taux de réponse global (ORR) de 57,5 % a été observé dans cette cohorte. [116] [122]

Ces résultats préliminaires confirment le potentiel du T-DXd dans les tumeurs endométriales HER2+. Cependant, à ce jour, cette molécule ne dispose d'aucune indication ni d'un remboursement dans le cadre du cancer de l'endomètre.

1.5 Les inhibiteurs de l'angiogenèse

L'angiogenèse est un processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment à partir de vaisseaux préexistants. Ce mécanisme est hautement régulé par un équilibre entre des facteur pro-angiogéniques et anti-angiogéniques.

Dans le cas des tumeurs, cet équilibre est rompu en faveur d'un microenvironnement pro-angiogénique, favorisant la croissance et la migration des cellules tumorales. Parmi les facteurs impliqués figurent le VEGF, le PDGF le TGF-β et le TGF-α. Dans ces protéines, le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) joue un rôle central. Le VEGF est exprimé dans la majorité des cancers d'endomètre, en particulier spécifiquement dans les formes avancées. Les inhibiteurs du VEGF constituent les molécules les plus étudiées dans ce contexte. [123]

1.5.1 Bévacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF. Toutefois, son utilisation est associée à la survenue d'effets indésirables tels que l'hypertension et la thrombose veineuse et artérielle. Le bévacizumab est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers : le cancer colorectal métastatique, le cancer du rein avancé ou métastatique, le cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, le cancer du sein métastatique, le cancer bronchique non à petites cellules ainsi que le cancer du col de l'utérus. [124]

MITO END-2 est une étude clinique de phase II qui a comparé l'association bévacizumab + chimiothérapie carboplatine/paclitaxel à la chimiothérapie seule chez les patientes souffrant du cancer de l'endomètre avancé ou récurrent. [125] La survie sans progression médiane était de 13,7 mois dans le bras bévacizumab contre 10,5 mois dans le bras contrôle (HR = 0,84 ; IC95 % : 0,52–1,35 ; p = 0,43), sans différence statistiquement significative. (Figure 49)

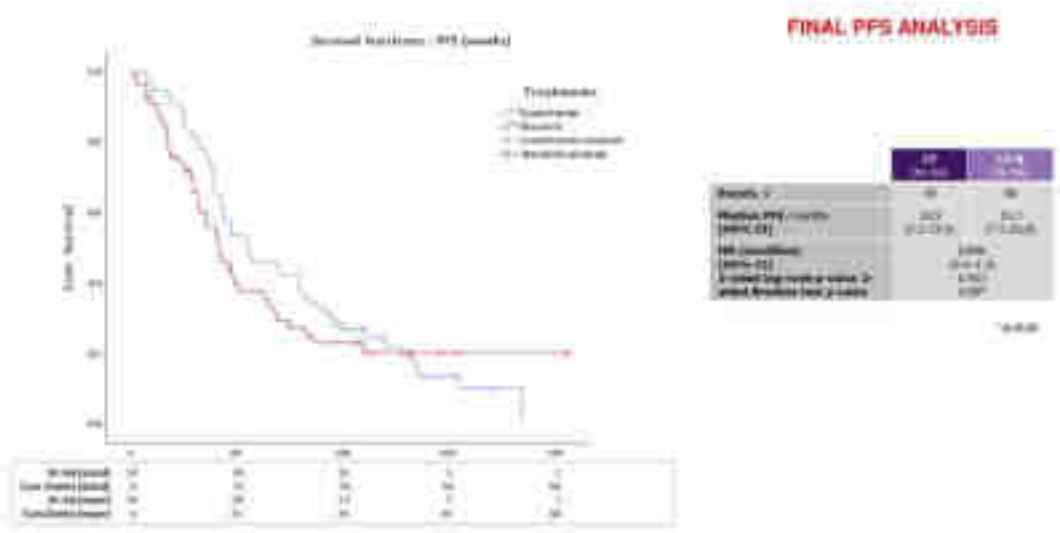

Figure 49 : Courbe de la survie sans progression issue de l'étude MITO END2 [125]

L'angiogenèse tumorale dans le cancer de l'endomètre repose sur des interactions complexes entre le système immunitaire et le microenvironnement tumoral. Ce rationnel a conduit à l'évaluation de stratégies thérapeutiques combinant les inhibiteurs de l'angiogenèse avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Par exemple, l'essai de phase II NCT03526432, évalue l'association de l'atézolizumab (PD-L1) avec le bévacizumab dans le cancer de l'endomètre avancé ou récurrent. [126]

Par ailleurs, le bévacizumab pourrait induire des défauts de recombinaisons homologues, augmentant la sensibilité des cellules tumorales aux inhibiteurs de PARP. Actuellement, deux essais cliniques de phase II sont en cours : NCT03476798, évalue l'association bévacizumab + rucaparib (inhibiteur de PARP), chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant et EndoBARR (NCT03694262), évalue la triple combinaison associant atézolizumab, bévacizumab et rucaparib en traitement d'entretien après une première ligne de traitement par la chimiothérapie carboplatine-paclitaxel. [126] [127]

À ce jour, le bévacizumab n'a pas d'indication validée, ni de remboursement dans le traitement du cancer de l'endomètre en France.

1.5.2 Lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur de tyrosine kinases ciblant plusieurs récepteurs impliqués dans l'angiogenèse et la croissance tumorale, notamment VEGFR1-3, FGFR1-4 et PDGFRα. [123]

Administré par voie orale, il est indiqué dans le carcinome thyroïdien différencié et le carcinome hépatocellulaire avancé. [128]

Dans le cadre du cancer de l'endomètre, le lenvatinib a montré une efficacité significative lorsqu'il est combiné au pembrolizumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. (Cela est détaillé dans la

section « Inhibiteurs de point de contrôle immunitaires : Pembrolizumab »). Cette combinaison est autorisée dans plusieurs pays, dont la France, pour les patientes en rechute ou en progression après un traitement systémique. [88]

En conclusion, de nombreuses stratégies combinatoires sont en exploration ou ont été explorées dans le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant.

Le tableau 6 présente les thérapies ciblées et immunothérapies disposant d'une AMM européenne dans le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, tandis que le tableau 7 synthétise les essais cliniques ayant évalué ou évaluant actuellement d'autres stratégies thérapeutiques ne disposant pas d'une AMM.

La mise à jour 2025 des recommandations ESGO–ESTRO–ESP établit comme standard de première intention, dans les formes avancées ou récidivantes, l'association carboplatine–paclitaxel avec un inhibiteur de points de contrôle immunitaire, suivie d'un traitement d'entretien par l'inhibiteur de point de contrôle en monothérapie. Le schéma de la chimiothérapie à base de carboplatine-paclitaxel reste recommandé en première ligne en cas de contre-indication aux immunothérapies. [129] [130]

Les recommandations ARCAGY-GINECO (Saint-Paul-de-Vence 2025) reconnaissent cette stratégie, mais soulignent qu'à ce jour, en France, seul le dostarlimab est utilisé dans cette indication et selon ce schéma thérapeutique. [130]

Tableau 6 : Les thérapies ciblées et les immunothérapies ayant une AMM européenne (2025)

Nature pharmacologique	Ligne de traitement	Indication	Essai Pivotal
Pembrolizumab* (ICI/ anti-PD-1) + Lenvatinib (Inhibiteur Multi-kinases/Anti-angiogénique)	2e ligne	Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, en progression après traitement systémique à base de platine, non éligible à une chirurgie ou radiothérapie curative, indépendamment du statut MMR.	KENOTE-775
Induction : Pembrolizumab (ICI/ anti-PD-1) + Chimiothérapie Entretien : Pembrolizumab	1re ligne	Cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique	KEYNOTE-868
Induction : Durvalumab (ICI/ anti-PD-L1) + Chimiothérapie Entretien : Durvalumab ± Olaparib (inhibiteur de PARP)	1re ligne	Cancer de l'endomètre avancé/récidivant avec déficience du système MMR (dMMR)	DUO-E
		Cancer de l'endomètre avancé/récidivant sans déficience du système MMR (pMMR)	
Induction : Dostarlimab (ICI/ anti-PD-1) + Chimiothérapie Entretien : Dostarlimab	1re ligne	Cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique	RUBY

* *Il existe également une indication enregistrée dans l'AMM délivré par l'EMA, pour Pembrolizumab en monothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récurrent, MSI-H ou dMMR. Cependant il n'a pas fait objet d'étude par la Commission de Transparence de HAS et de ce fait n'est pas remboursé en France ni utilisé en monothérapie en pratique clinique*

Tableau 7 : Principaux essais cliniques évaluant de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer de l'endomètre

Essai	Phase de l'essai	Nature pharmacologique	Indication explorée	Statut actuel
UTOLA (NCT037459)	Phase IIb randomisée, Double-aveugle, multicentrique	Olaparib (inhibiteur de PARP) en monothérapie	En traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de platine dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou métastasique	Terminé Pas d'AMM ni de remboursement en France
EndoBARR (NCT036942)	Phase II ouverte, multicentrique	Rucaparib + bévacizumab + atézolizumab (Inhibiteur de PARP+anti-angiogénique + ICI)	En traitement d'entretien de cancer de l'endomètre avancé	En cours, pas de recrutement active
DOMENICA (NCT052015)	Phase III, randomisée, multicentrique	Dostarlimab (Anti-PD-1) en monothérapie	Traitement de première ligne en cas de cancer de l'endomètre avancé ou métastatique avec une dMMR	En cours, pas de recrutement active
AtTEnd (NCT036031)	Phase III randomisée en double aveugle, multicentrique	Atézolizumab (anti-PD-L1) + Chimiothérapie, suivie d'un entretien par atézolizumab	Traitement de première ligne de cancer l'endomètre avancé ou récidivant	Terminé Pas d'AMM ni de remboursement en France
GOG-3007 (NCT022286)	Phase II randomisé	Évérolimus (inhibiteur mTOR) + létrozole (inhibiteur d'aromatase)	Efficacité comparée vs hormonothérapie seule chez des patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou récidivant	Étude terminée, Pas de supériorité significative globale
GOG3069 (NCT051544)	Phase II multicentrique	Alpelisib (Inhibiteur PI3K) + Fulvestrant (Anti-ER)	Patientes atteintes de cancer de l'endomètre endométrioïde avancé/récidivant, avec mutation PIK3CA et ER +	En cours, recrutement active
DESTINY-PanTumor02 (NCT044823)	Phase II, multicentrique	Trastuzumab-Déruxtecan (T-DXd) ADC (Anticorps conjugué) anti-HER2	Tumeur solide exprimant HER2 (y compris endomètre) en 2e ligne	En cours, recrutement active
MITO END-2	Phase II randomisée	Bévacizumab (anti-VEGF-A/anti-angiogénique) + chimiothérapie standard	Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant en 1ère ligne	Étude terminée, Pas de gain significatif en PFS

Les essais cliniques identifiés par un numéro NCT sont consultables sur le site https://clinicaltrials.gov , qui répertorie les protocoles, les objectifs et l'état d'avancement des études cliniques internationales.

2 Limites et résistances aux thérapies ciblées et les immunothérapies

Les thérapies ciblées et les immunothérapies offrent de nombreuses possibilités thérapeutiques prometteuses dans le cadre du traitement du cancer de l'endomètre. Toutefois, leur efficacité est limitée à cause d'émergence de résistances intrinsèques ou acquises. La compréhension de ces mécanismes est indispensable afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont démontré une amélioration des taux de réponse et de la survie dans plusieurs essais cliniques. Néanmoins, certaines patientes atteintes de cancer de l'endomètre n'en tirent pas de bénéfices, en raison de phénomènes d'échappement immunitaire. [83]

De même, la voie PI3K, fréquemment altérée dans les cancers gynécologiques, a été la cible de nombreuses stratégies thérapeutiques. Malgré des résultats prometteurs en préclinique, les inhibiteurs de PI3K n'ont pas montré d'efficacité clinique suffisante, principalement en raison de mécanismes de résistance. [131]

Enfin, les inhibiteurs de l'angiogenèse, efficaces en préclinique, ont montré une efficacité clinique limitée en raison des résistances tumorales, notamment via l'activation de voies alternatives permettant le maintien de la vascularisation et de la prolifération. [115]

Certains de ces mécanismes de résistance, propres aux différentes familles thérapeutiques, sont présentés dans cette partie. Le Tableau 8 résume les principaux mécanismes de résistance décrits pour les différentes familles thérapeutiques.

2.1 Mécanismes de résistance aux inhibiteurs PARP

2.1.1 Restauration de la recombinaison homologue

La majorité des mutations de BRCA1/2 sont des altérations ponctuelles ou insertions/délétions de petite taille entraînant un décalage du cadre de lecture. Des mutations de réversion peuvent partiellement restaurer la fonction de BRCA1/2, rendant les cellules tumorales moins sensibles aux inhibiteurs de PARP. [132]

2.1.2 Réduction du piégeage de PARP

Certaines altérations moléculaires réduisent l'efficacité des inhibiteurs de PARP. Par exemple, la phosphorylation de PARP1 par la kinase c-MET augmente son activité et diminue son affinité pour les

inhibiteurs de PARP. [133] [134] De même, une perte de fonction de PARG rétablit partiellement la PARylation et favorise la résistance. [134] [135]

D'autres mécanismes de résistance ont été proposés, comme l'activation des pompes d'efflux ou la stabilisation des fourches de réplication, mais ils n'ont pas encore été confirmés en clinique. [134]

Il est également important de mieux comprendre le mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP. L'efficacité des inhibiteurs de PARP est classiquement associée aux tumeurs présentant un déficit de recombinaison homologue (HRD). Toutefois, l'essai PRIMA a montré un bénéfice du niraparib même chez des patientes sans HRD, suggérant l'existence de mécanismes d'action complémentaires dont l'exploration pourrait aider à mieux comprendre les résistances et à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. [134] [136]

2.2 Mécanismes principaux de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

L'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) repose sur la reconnaissance antigénique par les lymphocytes T. Ce processus implique principalement le CMH-I, qui présente les antigènes aux $CD8^+$ cytotoxiques, et le CMH-II, qui active les $CD4^+$ auxiliaires, essentiels à la coordination d'une réponse immunitaire efficace. [137]

2.2.1 Perte d'expression du CMH-I (Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I)

L'efficacité des ICI repose sur la présentation antigénique par le CMH-I aux lymphocytes T $CD8^+$. La perte de l'expression du CMH-I empêche la reconnaissance tumorale, ce qui conduit à une résistance aux traitements anti-PD-(L)1, même en présence de PD-(L)1. Dans une étude menée par Friedman et al., une perte d'expression du CMH-I a été observée dans 46 % des tumeurs endométriales dMMR et dans 25 % des tumeurs exprimant PD-(L)1. [83] [138]

2.2.2 Expression de LAG-3

LAG-3 **(***lymphocyte activation gene 3)* est un récepteur inhibiteur exprimé sur les lymphocytes T et NK activées. Son ligand principal est le CMH-II, leur interaction bloque l'activation des lymphocytes T CD4+ auxiliaires.[139] Ce mécanisme participe à l'échappement immunitaire et à une résistance aux ICI. Dans une étude rétrospective portant sur des patientes atteintes de cancer de l'endomètre, une expression accrue de LAG-3 a été mise en évidence dans les tumeurs dMMR et POLE mutées. Cette

observation souligne l'intérêt potentiel du ciblage thérapeutique de LAG-3, seul ou en association avec le blocage de PD-(L)1, afin d'améliorer l'efficacité de l'immunothérapie. [83] [140]

2.2.3 L'expression hétérogène de PD-1

L'expression hétérogène de PD-1 dans le microenvironnement tumoral limite l'efficacité des traitements anti-PD(L)-1, car certaines cellules échappent au blocage, contribuant ainsi à une résistance aux ICI. [83]

2.2.4 Expression de TIM3

TIM-3 (*T cell immunoglobulin and mucin-domain containing protein 3*) est un récepteur de point de contrôle immunitaire exprimé sur différents types cellulaires, notamment les lymphocytes Th1, Th17, les monocytes, les cellules dendritiques et les macrophages. Son activation favorise l'expansion des lymphocytes T régulateurs et l'épuisement fonctionnel des lymphocytes T CD8+, réduisant leur activité cytotoxique.[141] Ce mécanisme contribue à l'échappement immunitaire et à une résistance aux ICI. L'inhibition de TIM-3 pourrait permettre de restaurer la fonction des lymphocytes T et améliorer l'efficacité du blocage PD-1/PD-L1. [83]

2.2.5 Mutations JAK1/STAT1 :

La voie JAK/STAT, activée par l'IFNγ, joue un rôle central dans la réponse immunitaire. Les mutations de JAK1 empêchent la phosphorylation de STAT1 et bloquent l'induction des gènes de présentation antigéniques. [142] Cette déficience est corrélée à une réduction de la lyse cellulaire par les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui rend inefficace le blocage de PD-1/PD-L1 par les ICI. Ces mutations sont le plus souvent des insertions/délétions au niveau des microsatellites et elles sont retrouvées dans environ 47 % des tumeurs dMMR.[143] [144]L'évaluation de ces biomarqueurs potentiels pourrait aider à identifier les patientes moins susceptibles de bénéficier des ICI. [83]

2.3 Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR

2.3.1 Les mutations de PIK3CA :

Les mutations de PIK3CA, présentes avant l'instauration d'un traitement par inhibiteur de PI3K, peuvent contribuer à une résistance intrinsèque. Certaines mutations, comme H1047R, entraînent une activation constitutive de PI3K et une phosphorylation accrue d'AKT, entraînant une hyperactivation de la voie PI3K/AKT/mTOR. [131] [145]

2.3.2 La perte de fonction de PTEN :

PTEN est un régulateur négatif clé de la voie PI3K/AKT/mTOR. Sa perte entraîne une activation constitutive de cette voie, favorisant la survie et la prolifération tumorale. [131]

2.3.3 L'activation de boucles de rétrocontrôle et feedback insulinique

En réponse au blocage de la voie PI3K, les cellules cancéreuses peuvent activer des voies alternatives en amont, par exemple via l'activation du récepteur IGF-1R. Cette activation entraîne une résistance à l'insuline, induisant une hyperglycémie transitoire. L'organisme réagit par un hyperinsulinisme, qui stimule à nouveau la voie PI3K et contribue ainsi à la résistance au traitement. [131] [146]

2.3.4 L'activation d'autres voies de signalisation impliquées dans la survie :

En réponse à l'inhibition de PI3K, les cellules cancéreuses peuvent activer des voies de signalisation compensatoires qui favorisent la prolifération cellulaire et la survie. Deux voies principales sont impliquées :

- La voie RAS/RAF/MEK/ERK : Dans le cancer de l'endomètre, les mutations KRAS induisent une activation continue de cette voie de signalisation indépendamment de la présence des facteurs de stimulation, ce qui contourne les effets des thérapies inhibant PI3K.
- La voie Wnt/β-caténine : Elle s'agit d'une voie alternative compensatoire qui peut être activée en réponse à l'inhibition de la voie PI3K. Lors de l'activation de Wnt, la β-caténine s'accumule, migre vers le noyau et active la transcription des gènes impliquée dans la régulation de la prolifération, de la différenciation cellulaire et de l'homéostasie tissulaire, contribuant ainsi à la résistance aux inhibiteurs de PI3K. [131]

2.4 Mécanismes principaux de résistance aux anti-HER2

2.4.1 Les effets stériques

Une mutation HER2 peut inhiber la liaison du Trastuzumab à ce récepteur. L'expression de la forme tronquée de HER2 (p95HER2), qui ne possède plus son domaine extracellulaire, empêche la liaison d'anti-HER2 à son site sur la cible. Cette isoforme mutée conserve son activité tyrosine kinase et continue à activer la signalisation oncogénique. [115] [147]

2.4.2 Expression hétérogène de HER2

L'expression hétérogène de HER2 constitue un mécanisme de résistance aux thérapies anti-HER2, car certaines zones tumorales n'expriment pas la cible et échappent ainsi à ces traitements.[147]

Dans une étude rétrospective portant sur 53 patientes atteintes de carcinome séreux endométrial HER2-positif, Shen et al. ont montré que cette hétérogénéité concernait environ 36 % des cas et était associée à une absence de réponse aux anti-HER2 ainsi qu'à une survie sans progression réduite. [148]

Ce mécanisme, déjà exploré dans le cancer du sein, constitue un facteur majeur de résistance aux thérapies ciblant HER2. [147]

2.4.3 Altérations des voies de signalisations intracellulaires

Des altérations des voies de signalisation intracellulaires, en particulier de la voie PI3K/AKT/mTOR, ont été associées à une résistance aux anti-HER2. La perte de fonction de PTEN et les mutations activatrices de PIK3CA favorisent une activation constitutive de la signalisation et réduisent l'efficacité du traitement. [115] [119] [147]

2.5 Mécanismes principaux de résistance aux inhibiteurs de l'angiogenèse

2.5.1 Activation de facteurs pro-angiogéniques alternatives

En réponse aux traitements anti-angiogéniques, d'autres facteurs pro-angiogéniques peuvent être activés et compenser l'inhibition du VEGF, contribuant ainsi à la résistance. Parmi les plus étudiés figurent les facteurs de croissance fibroblastiques (FGF) et les angiopoïétines.

2.5.2 FGF2

Les FGF *Fibroblast Growth Factor*, via leurs récepteurs FGFR, activent des voies de signalisation favorisant l'angiogenèse tumorale. La surexpression de FGF2 est associée à une résistance aux anti-VEGF, notamment dans les environnements hypoxiques. [123]

2.5.3 Angiopoétine2

La voie Ang-Tie régule la perméabilité et le remodelage vasculaire via l'action opposée d'Ang1, qui stabilise les vaisseaux, et d'Ang2, qui en favorise le remodelage en présence de VEGF. L'augmentation

des taux de Ang2 est associée à une résistance aux traitement anti-VEGF, notamment au bévacizumab dans le cancer colorectal.[149]

2.5.4 Hypoxie induite par les inhibiteurs de l'angiogenèse Activation de HIF1

Les anti-angiogéniques entraînent une régression vasculaire et une hypoxie intra-tumorale. Cette hypoxie induit une surexpression de HIF-1 *hepatocyte growth factor-1*, qui stimule l'angiogenèse et favorise la progression tumorale, contribuant ainsi à la résistance au traitement. [123]

2.5.5 Cooptation vasculaire et mimétisme vasculaire

La cooptation vasculaire correspond à l'utilisation par les cellules tumorales des vaisseaux sanguins préexistants, indépendamment de l'angiogenèse. [150] Elle a été décrite comme un mécanisme de résistance aux anti-angiogéniques, notamment au bévacizumab, et semble survenir en réponse au traitement plutôt que comme un mécanisme intrinsèque. [123] [151]

Le mimétisme vasculaire désigne la capacité de certaines cellules tumorales à former des structures pseudo-vasculaires permettant l'apport sanguin à la tumeur. [152] Ce phénomène, associé à un pronostic défavorable, rend également les tumeurs moins sensibles aux anti-angiogéniques. Les études ont montré que les cellules tumorales qui utilisent ce phénomène ne sont pas sensibles aux traitement anti-angiogéniques. Les régulateurs du mimétisme vasculaire devraient être identifiés et ciblés afin de contourner ces résistances. [123]

Les différents mécanismes de résistance sont synthétisés dans le Tableau 8, qui en propose une vue d'ensemble selon les grandes familles thérapeutiques étudiées.

Les mécanismes de résistance à ces thérapies ont été majoritairement étudiés dans d'autres cancers, tels que le sein, l'ovaire, le poumon ou le rein. Il semble néanmoins nécessaire de réaliser davantage d'études spécifiquement centrées sur le cancer de l'endomètre, dont certaines altérations, comme celles de la voie PI3K/AKT, sont particulièrement fréquentes (73 % contre 32 % dans le cancer du sein). Cela suggère que les résistances pourraient s'y manifester de manière distincte. [115]

Les stratégies combinatoires impliquant différentes familles de molécules constituent l'approche la plus prometteuse pour contourner les résistances. De même, la co-inhibition de récepteurs ou de voies de signalisation impliqués dans l'échappement immunitaire, qu'il soit inné ou acquis sous traitement, représente une autre piste à explorer. Toutefois, la complexité de ces voies de signalisations suggère que le blocage de certaines voies de signalisation pourrait en activer d'autres, entraînant de nouvelles résistances. [123]

Cela souligne l'importance de poursuivre les recherches cliniques dans ce domaine, afin de mieux comprendre les mécanismes de résistances spécifiques aux cancers de l'endomètre et d'optimiser les stratégies thérapeutiques.

Tableau 8 : Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées et les immunothérapies

Classe thérapeutique	Principaux mécanismes de résistances	Type de résistance	Explications de mécanismes de résistance
Inhibiteurs de PARP	Restauration de la recombinaison homologue (mutations de réversion BRCA1/2)	Acquise	Certaines cellules acquièrent des mutations de réversion qui restaurent partiellement la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, rendant les inhibiteurs PARP inefficaces
	Réduction de piégeage de PARP	Acquise	Des mutations de PARP1 ou des changements de la chromatine diminuent l'efficacité du piégeage de PARP sur l'ADN
Inhibiteur de points de contrôle	Perte d'expression du CMH-I	Intrinsèque /acquise	Absence de présentation antigénique aux lymphocytes T CD8+
	Surexpression de point de contrôle alternatifs (TIM-3, LAG-3)	Acquise	Activation de point de contrôle alternatifs compensant le blocage de PD-1
	Expression hétérogène ou faible de PD-L1	Intrinsèque	Moins de cibles disponibles → efficacité réduite
	Mutations de JAK1/STAT1 (insensibilité à l'IFN-γ)	Intrinsèque	Altèrent la signalisation de l'IFN-γ, rendant la tumeur résistante à l'immunité adaptative
Inhibiteur de la voie PI3K/AKT/mTOR	Mutations de PIK3CA	Intrinsèque	Activent la voie indépendamment de l'inhibiteur
	Perte de fonction de PTEN	Intrinsèque	Favorise une activation constitutive d'AKT et la survie cellulaire
	Activation de boucles de rétrocontrôle et feedback insulinique	Acquise	L'inhibition de PI3K induit une hyperglycémie → insuline ↑ → réactivation de la voie PI3K
	Activation compensatoire des voies MAPK/ERK ou autres voies de survie	Acquise	La tumeur compense en activant des voies parallèles de survie et prolifération

Anti HER2	Les effets stériques (Isoforme p95HER2 tronquée)	Intrinsèque/ acquise	Les anticorps anti-HER2 ne peuvent plus se fixer
	Expression faible ou hétérogène de HER2	Intrinsèque	Moins de cibles disponibles → efficacité réduite
	Altérations des voies de signalisation intracellulaires	Intrinsèque	Mutations PIK3CA ou perte de PTEN contournent le blocage HER2
Inhibiteurs de l'angiogenèse	Activation de facteurs pro-angiogéniques alternatives (FGF, angiopoïétine-2)	Acquise	La tumeur contourne le blocage du VEGF
	Hypoxie induite par les inhibiteurs de l'angiogenèse, activation de HIF1	Acquise	HIF-1, stimule l'angiogenèse et favorise la résistance
	Cooptation vasculaire et mimétisme vasculaire	Intrinsèque/ acquise	La tumeur utilise les vaisseaux existants ou forme de pseudo-vaisseaux indépendamment de l'angiogenèse

Conclusion et perspectives

Le cancer de l'endomètre est un problème majeur de santé publique touchant de nombreuses femmes surtout à un âge plus avancé. La prise en charge de cette maladie repose principalement sur la chirurgie. La chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie sont des traitements adjuvants qui sont proposés dans le cadre de ce cancer. Cependant, dans les formes avancées ou récidivantes, ces traitements restent insuffisants et le besoin thérapeutique n'est pas comblé.

Ces dernières années avec l'avancée des recherches cliniques et l'émergence des thérapies ciblées ainsi que l'intégration de la classification moléculaire, il est devenu possible de mieux classifier les différentes tumeurs et de cibler plus spécifiquement les sous-types moléculaires.

Dans cette thèse, cinq grandes familles de molécules faisant l'objet de recherches cliniques dans le contexte du cancer de l'endomètre ont été analysées : les inhibiteurs : de PARP, de points de contrôle, de la voie PI3K/AKT/mTOR, de HER2 et de l'angiogenèse. Il s'agit de molécules qui ont été étudiées dans d'autres maladies cancéreuses qui sont parfois déjà indiquées dans un contexte clinique de thérapie anticancéreuse depuis des années et qui sont connues pour être efficaces, mais leur efficacité reste à être mise à l'épreuve dans le contexte du cancer de l'endomètre. Certaines stratégies thérapeutiques basées sur ces molécules ont conduit à l'obtention d'AMM européennes. En France, elles ont fait l'objet d'évaluations par la Commission de la Transparence de l'HAS (comme par exemple, l'association de dostarlimab et la chimiothérapie carboplatine-paclitaxel, suivie d'une monothérapie par dostarlimab et l'association de pembrolizumab et lenvatinib).

Malgré les résultats cliniques prometteurs de ces thérapies ciblées en termes de survie globale et de survie sans progression, leur utilisation n'est malheureusement pas sans limites. Il existe de nombreux mécanismes de résistances à ces molécules, que ce soient des mécanismes intrinsèques ou acquis au cours du traitement. Cela souligne l'importance d'étudier les mécanismes de résistance aux thérapies ciblées. Cela pourrait aider à découvrir les moyens de contourner ces résistances.

Les avancées en génomique, transcriptomique et protéomique, ainsi que les approches personnalisées, peuvent également contribuer à adapter les traitements au stade tumoral et au profil moléculaire. Le développement des nanotechnologies pourrait également aider les chercheurs à développer de nouvelles molécules thérapeutiques.[153]

Malgré les limitations actuelles, les thérapies ciblées et les immunothérapies restent indispensables dans la prise en charge des formes avancées de cancer de l'endomètre et justifient davantage d'études cliniques. Il serait également nécessaire d'explorer plus spécifiquement les mécanismes de résistance propres à ce cancer, un domaine encore peu étudié à ce jour.

Bibliographie

[1] E. Deluche *et al.*, “Application en France des recommandations européennes 2021 sur le cancer de l’endomètre,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 110, no. 1, pp. 55–68, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.bulcan.2022.11.003.

[2] World Health Organization, “The Global Cancer Observatory (GCO).” Accessed: Jan. 20, 2025. [Online]. Available: https://gco.iarc.fr/en

[3] R. A. Brooks *et al.*, “Current recommendations and recent progress in endometrial cancer,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 69, no. 4, pp. 258–279, July 2019, doi: 10.3322/caac.21561.

[4] M. Ballester, S. Bendifallah, and E. Daraï, “Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l’endomètre,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 104, no. 12, pp. 1032–1038, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.10.006.

[5] E. Marieb and K. Hoehn, *Anatomie et physiologie humaines*. Pearson Education, 2010.

[6] “Uterus - Anatomy, Function, Inverted, Tipped & Transplantation,” Health Jade. Accessed: Apr. 16, 2025. [Online]. Available: https://healthjade.com/uterus/

[7] “Removal of the uterus (hysterectomy) | Dr Velemir, chirurgien gynécologue obstétricien à Nice.” Accessed: Apr. 16, 2025. [Online]. Available: https://www.drvelemir.fr/en/removal-of-the-uterus-hysterectomy/

[8] C. C. S. / S. canadienne du cancer, “États précancéreux de l’utérus,” Société canadienne du cancer. Accessed: Jan. 20, 2025. [Online]. Available: https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/what-is-uterine-cancer/precancerous-conditions

[9] H. Mahdy, M. J. Casey, E. S. Vadakekut, and D. Crotzer, “Endometrial Cancer,” in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Accessed: Jan. 17, 2025. [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/

[10] B. Lauby-Secretan, L. Dossus, C. Marant-Micallef, and M. His, “Obésité et cancer,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 106, no. 7, pp. 635–646, July 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.04.008.

[11] F. Amant, P. Moerman, P. Neven, D. Timmerman, E. Van Limbergen, and I. Vergote, “Endometrial cancer,” *The Lancet*, vol. 366, no. 9484, pp. 491–505, Aug. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67063-8.

[12] C. Sénéchal *et al.*, “Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l’endomètre,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 102, no. 3, pp. 256–269, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2015.01.006.

[13] Association des enseignants en pharmacologie des facultés de pharmacie (AEPFP), *Médicaments 2024-2025 L’enseignement en fiches*. Elsevier Masson, 2024.

[14] A. J. Swerdlow, M. E. Jones, and For the British Tamoxifen Second Cancer Study Group, “Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case–Control Study,” *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, no. 5, pp. 375–384, Mar. 2005, doi: 10.1093/jnci/dji057.

[15] J. A. Barry, M. M. Azizia, and P. J. Hardiman, “Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis,” *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, no. 5, pp. 748–758, 2014, doi: 10.1093/humupd/dmu012.

[16] A.-S. Bats *et al.*, “Syndrome de Lynch et cancer de l’endomètre,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 104, no. 12, pp. 1013–1021, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.06.018.

[17] A. Shaaban, D. Rogers, and M. Rezvani, *Imagerie médicale : Gynécologie*, 3rd ed. Elsevier Masson, 2022.

[18] M. Masood and N. Singh, “Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020),” *Diagn. Histopathol.*, vol. 27, no. 12, pp. 493–499, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.mpdhp.2021.09.003.

[19] C. Genestie, A. Leary, M. Devouassoux, and A. Auguste, “Classification histologique et moléculaire des cancers de l’endomètre et leurs implications dans la thérapeutique,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 104, no. 12, pp. 1001–1012, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.08.004.

[20] H. Pospiech and J. E. Syväoja, “DNA Polymerase e - More Than a Polymerase,” *Sci. World J.*, vol. 3, no. 1, p. 858125, 2003, doi: 10.1100/tsw.2003.08.

[21] S. Adeleke *et al.*, “Current Methods and Advances in the Immunotherapy Treatment of Non-Ovarian Gynaecological Cancers,” *Future Pharmacol.*, vol. 3, no. 2, pp. 488–514, June 2023, doi: 10.3390/futurepharmacol3020031.
[22] A. Jamieson and J. N. McAlpine, “Molecular Profiling of Endometrial Cancer From TCGA to Clinical Practice,” *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 21, no. 2, pp. 210–216, Feb. 2023, doi: 10.6004/jnccn.2022.7096.
[23] N. Pećina-Šlaus, A. Kafka, I. Salamon, and A. Bukovac, “Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer,” *Front. Mol. Biosci.*, vol. 7, June 2020, doi: 10.3389/fmolb.2020.00122.
[24] A. Janic, E. Abad, and I. Amelio, “Decoding p53 tumor suppression: a crosstalk between genomic stability and epigenetic control?,” *Cell Death Differ.*, vol. 32, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2025, doi: 10.1038/s41418-024-01259-9.
[25] E. Alvarado-Ortiz, K. G. de la Cruz-López, J. Becerril-Rico, M. A. Sarabia-Sánchez, E. Ortiz-Sánchez, and A. García-Carrancá, “Mutant p53 Gain-of-Function: Role in Cancer Development, Progression, and Therapeutic Approaches,” *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 8, Feb. 2021, doi: 10.3389/fcell.2020.607670.
[26] N. Galant *et al.*, “Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 25, no. 11, p. 5893, May 2024, doi: 10.3390/ijms25115893.
[27] J. S. Berek *et al.*, “FIGO staging of endometrial cancer: 2023,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 162, no. 2, pp. 383–394, 2023, doi: 10.1002/ijgo.14923.
[28] M. Menendez-Santos, C. Gonzalez-Baerga, D. Taher, R. Waters, M. Virarkar, and P. Bhosale, “Endometrial Cancer: 2023 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging,” *Cancers*, vol. 16, no. 10, p. 1869, May 2024, doi: 10.3390/cancers16101869.
[29] S. C. Faria, C. E. Devine, B. Rao, T. Sagebiel, and P. Bhosale, “Imaging and Staging of Endometrial Cancer,” *Semin. Ultrasound CT MRI*, vol. 40, no. 4, pp. 287–294, Aug. 2019, doi: 10.1053/j.sult.2019.04.001.
[30] N. Singh *et al.*, “Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade),” *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 38, p. S93, Jan. 2019, doi: 10.1097/PGP.0000000000000524.
[31] ONCOBFC and NEON, “Référence ONCOLOGIK : Utérus - corps (endomètre),” Mar. 2024. Accessed: June 03, 2025. [Online]. Available: https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/uterus-corps-endometre
[32] F. Florent, “Indications et aspects histopathologiques des biopsies de l’endomètre à l’Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé (Cameroun),” *Afr. J. Pathol. Microbiol. Online*, Jan. 2013, Accessed: Jan. 28, 2025. [Online]. Available: www.academia.edu
[33] M. M. Braun, “Diagnosis and Management of Endometrial Cancer,” *Endometrial Cancer*.
[34] T. J. Clark, D. Voit, J. K. Gupta, C. Hyde, F. Song, and K. S. Khan, “Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review,” *JAMA*, vol. 288, no. 13, pp. 1610–1621, Oct. 2002, doi: 10.1001/jama.288.13.1610.
[35] I. Symonds, “Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer,” *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 15, no. 3, pp. 381–391, June 2001, doi: 10.1053/beog.2000.0183.
[36] N. P. Polyzos, D. Mauri, S. Tsioras, C. I. Messini, A. Valachis, and I. E. Messinis, “Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis,” *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.*, vol. 20, no. 2, pp. 261–267, Feb. 2010, doi: 10.1111/igc.0b013e3181ca2290.
[37] S. C. Faria, T. Sagebiel, A. Balachandran, C. Devine, C. Lal, and P. R. Bhosale, “Imaging in endometrial carcinoma,” *Indian J. Radiol. Imaging*, vol. 25, no. 2, pp. 137–147, 2015, doi: 10.4103/0971-3026.155857.
[38] N. Perrot and I. Frey, *Echographie endovaginale Doppler-3D en gynécologie-obstétrique*, 7th ed. in Imagerie médicale diagnostic. Elsevier Masson.
[39] S. L. Antonsen *et al.*, “MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer — A multicenter prospective comparative study,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 128, no. 2, pp. 300–308, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.025.

[40] P. Soubeyran, “Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. | Journal of Clinical Oncology,” *J. Clin. Oncol.*, vol. Volume 29, Number 15_suppl, doi: doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9001.
[41] P. Soubeyran *et al.*, “Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study,” *PLoS ONE*, vol. 9, no. 12, p. e115060, Dec. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0115060.
[42] A. Martínez *et al.*, “Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022–2023 : prise en charge du cancer de l’endomètre localisé,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 110, no. 6, Supplement, pp. 6S20-6S33, June 2023, doi: 10.1016/S0007-4551(23)00331-4.
[43] R. Garry *et al.*, “EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy,” *Health Technol. Assess. Winch. Engl.*, vol. 8, no. 26, pp. 1–154, June 2004, doi: 10.3310/hta8260.
[44] C. Owen *et al.*, “Stratégies ganglionnaires dans les cancers de l’endomètre,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 107, no. 6, pp. 686–695, June 2020, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.06.015.
[45] A. Zouridis *et al.*, “The Prognostic Characteristics and Recurrence Patterns of High Grade Endometrioid Endometrial Cancer: A Large Retrospective Analysis of a Tertiary Center,” *J. Clin. Med.*, vol. 12, no. 9, p. 3141, Apr. 2023, doi: 10.3390/jcm12093141.
[46] Y. Dou *et al.*, “Risk Factors and Prognosis of Early Recurrence in Stage I–II Endometrial Cancer: A Large-Scale, Multi-Center, and Retrospective Study,” *Front. Med.*, vol. 9, Apr. 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.808037.
[47] A. N. J. Huijgens and H. J. M. M. Mertens, “Factors predicting recurrent endometrial cancer,” *Facts Views Vis. ObGyn*, vol. 5, no. 3, pp. 179–186, 2013.
[48] S. Cao, Y. Fan, Y. Zhang, J. Ruan, Y. Mu, and J. Li, “Recurrence and survival of patients with stage III endometrial cancer after radical surgery followed by adjuvant chemo- or chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis,” *BMC Cancer*, vol. 23, p. 31, Jan. 2023, doi: 10.1186/s12885-022-10482-x.
[49] F. Siegenthaler *et al.*, “Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 165, no. 2, pp. 230–238, May 2022, doi: 10.1016/j.ygyno.2022.02.024.
[50] A. Oaknin *et al.*, “Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 33, no. 9, pp. 860–877, Sept. 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
[51] ANSM, “Résumé des caractéristiques du produit _CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments.” Accessed: Feb. 09, 2025. [Online]. Available: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
[52] K. Passarello, S. Kurian, and V. Villanueva, “Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care,” *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 35, no. 2, pp. 157–165, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.002.
[53] “Paclitaxel.” Accessed: Feb. 09, 2025. [Online]. Available: https://go.drugbank.com/drugs/DB01229
[54] S. Schoch, S. Gajewski, J. Rothfuß, A. Hartwig, and B. Köberle, “Comparative Study of the Mode of Action of Clinically Approved Platinum-Based Chemotherapeutics,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 18, p. 6928, Sept. 2020, doi: 10.3390/ijms21186928.
[55] M. E. Bergman, B. Davis, and M. A. Phillips, “Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action,” *Molecules*, vol. 24, no. 21, p. 3961, Nov. 2019, doi: 10.3390/molecules24213961.
[56] D. Zhang, R. Yang, S. Wang, and Z. Dong, “Paclitaxel: new uses for an old drug,” *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 8, pp. 279–284, Feb. 2014, doi: 10.2147/DDDT.S56801.
[57] ANSM, “Résumé des caractéristiques du produit_PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments.” Accessed: Feb. 09, 2025. [Online]. Available: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

[58] C. Velter, “Place de la radiothérapie dans le traitement du carcinome basocellulaire,” *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 145, pp. VS30–VS35, Nov. 2018, doi: 10.1016/S0151-9638(18)31256-0.
[59] R. Mazeron *et al.*, “Place de la radiothérapie dans la prise en charge postopératoire des patientes atteintes de cancer de l’endomètre,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 15, no. 4, pp. 323–329, July 2011, doi: 10.1016/j.canrad.2010.11.016.
[60] C. Hashimoto *et al.*, “17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression Is Induced by Androgen Signaling in Endometrial Cancer,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 4, Art. no. 4, Apr. 2018, doi: 10.3390/ijms19041139.
[61] K. Banno *et al.*, “Progestin therapy for endometrial cancer: The potential of fourth-generation progestin (Review),” *Int. J. Oncol.*, vol. 40, no. 6, pp. 1755–1762, June 2012, doi: 10.3892/ijo.2012.1384.
[62] T. Schuurman, “Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication?,” *Breast Cancer Res. Treat.*, May 2019, doi: 10.1007/s10549-019-05154-7.
[63] J. Alexandre and F. Joly, “Recommandations pour la Pratique Clinique Saint Paul de Vence 2023 : Prise en charge du cancer de l’endomètre métastatique et/ou en rechute,” ARCAGY GINECO, 2023. [Online]. Available: https://arcagy.org
[64] S. Bellone, H. R. Shah, J. K. McKenney, P. J. B. Stone, and A. D. Santin, “Recurrent endometrial carcinoma regression with the use of the aromatase inhibitor anastrozole,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 199, no. 3, pp. e7–e10, Sept. 2008, doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.012.
[65] Z. Zhang, H. Huang, F. Feng, J. Wang, and N. Cheng, “A pilot study of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitor as fertility-sparing treatment in obese patients with endometrial cancer,” *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 30, no. 4, p. e61, Feb. 2019, doi: 10.3802/jgo.2019.30.e61.
[66] H.-Y. Min and H.-Y. Lee, “Molecular targeted therapy for anticancer treatment,” *Exp. Mol. Med.*, vol. 54, no. 10, pp. 1670–1694, Oct. 2022, doi: 10.1038/s12276-022-00864-3.
[67] S. Liu and R. Kurzrock, “Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 40, no. 7, pp. 883–891, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.ctrv.2014.05.003.
[68] N. Vukovic, A. van Elsas, J. S. Verbeek, and D. M. W. Zaiss, “Isotype selection for antibody-based cancer therapy,” *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 203, no. 3, pp. 351–365, Mar. 2021, doi: 10.1111/cei.13545.
[69] A.-G. Goubet, L. Derosa, A. Marabelle, and L. Zitvogel, “Anticorps monoclonaux en oncologie : déclencher une réponse immunitaire en plus de la réduction tumorale spécifique.,” *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 202, no. 3, pp. 707–735, Mar. 2018, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30321-8.
[70] S. Singh, “Clinical significance of PARP-1 inhibitors in cancer chemotherapy,” *Transl. Clin. Biol.*, Oct. 2013, doi: 10.14259/tcb.v1i1.63.
[71] Z. Herceg and Z.-Q. Wang, “Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death,” *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 477, no. 1, pp. 97–110, June 2001, doi: 10.1016/S0027-5107(01)00111-7.
[72] A. D. D’Andrea, “Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance,” *DNA Repair*, vol. 71, pp. 172–176, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.dnarep.2018.08.021.
[73] M. Le Gac *et al.*, “[Place of PARP inhibitors in the treatment of endometrial and cervical cancers],” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 109, no. 1, pp. 65–75, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.bulcan.2021.09.011.
[74] “Olaparib : substance active à effet thérapeutique,” VIDAL. Accessed: June 02, 2025. [Online]. Available: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/olaparib-24252.html
[75] Haute Autorité de Santé, “Avis sur les médicaments – Extension d’indication : IMFINZI® (durvalumab 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion) et LYNPARZA® (olaparib 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés),” Commission de la Transparence, CT-21088, Jan. 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21088_IMFINZI_LYNPARZA_pMMR_PIC_EI_AvisDef_CT21088.pdf

[76] F. Joly *et al.*, “Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy for advanced/metastatic endometrial cancer: GINECO randomized phase IIb UTOLA trial,” *Nat. Commun.*, vol. 16, no. 1, p. 7950, Aug. 2025, doi: 10.1038/s41467-025-62678-x.
[77] “RUBRACA (rucaparib) - Cancer de l’ovaire,” Haute Autorité de Santé. Accessed: June 02, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3506437/fr/rubraca-rucaparib-cancer-de-l-ovaire
[78] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit RUBRACA®(Rucaparib)_Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés/ Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés / Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés,” Apr. 2025. [Online]. Available: www.ema.europa.eu
[79] L. Musacchio *et al.*, “PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives,” *Cancer Manag. Res.*, vol. 12, pp. 6123–6135, 2020, doi: 10.2147/CMAR.S221001.
[80] M. E. Wakeley, C. C. Gray, S. F. Monaghan, D. S. Heffernan, and A. Ayala, “Check Point Inhibitors and Their Role in Immunosuppression in Sepsis,” *Crit. Care Clin.*, vol. 36, no. 1, pp. 69–88, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
[81] T. Ettl, “Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy: Clinical Benefits for Head and Neck Cancers”, doi: 10.3390/cancers14204985.
[82] J. Gong, A. Chehrazi-Raffle, S. Reddi, and R. Salgia, “Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations,” *J. Immunother. Cancer*, vol. 6, p. 8, Jan. 2018, doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.
[83] B. A. Martinez-Cannon and I. Colombo, “The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cervical and endometrial cancer,” *Cancer Drug Resist. Alhambra Calif*, vol. 7, p. 23, 2024, doi: 10.20517/cdr.2023.120.
[84] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit_KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion,” Aug. 2025. Accessed: Sept. 02, 2025. [Online]. Available: www.ema.europa.eu
[85] “Pembrolizumab : substance active à effet thérapeutique,” VIDAL. Accessed: Apr. 19, 2025. [Online]. Available: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pembrolizumab-24415.html
[86] Haute Autorité de Santé, “Commission de la Transparence_Avis_pembrolizumab KEYTRUDA 25MG/ML, Solution à diluer pour perfusion_Nouvelle indication,” CT-19659, Mar. 2022. Accessed: Feb. 05, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19659_KEYTRUDA%20Endomètre_PIC_AvisDef_CT19659.pdf
[87] V. Makker, “Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer | New England Journal of Medicine,” Jan. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2108330.
[88] Haute Autorité de Santé, “COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 30 MARS 2022 pembrolizumab KEYTRUDA 25MG/ML, Solution à diluer pour perfusion Nouvelle indication,” CT-19659, Mar. 2022. Accessed: Feb. 28, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334585/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-de-l-endometre
[89] R. N. Eskander *et al.*, “Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 388, no. 23, pp. 2159–2170, June 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2302312.
[90] National Cancer Institute (NCI), “A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer,” clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03914612, July 2025. Accessed: Aug. 29, 2025. [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914612
[91] Haute Autorité de Santé, “Avis sur les médicaments_pembrolizumab KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion_Modification des conditions de l’inscription,” CT-21313, July 2025. Accessed: Aug. 29, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21313_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT21313.pdf
[92] “Keytruda | European Medicines Agency (EMA).” Accessed: Aug. 29, 2025. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda

[93] Haute Autorité de Santé, “Avis sur les médicaments_dostarlimab JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion_Inscription,” CT-21284. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21284_JEMPERLI_PIC_INS_AvisDef_CT21284.pdf
[94] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit_JEMPERLI®(dostarlimab) 500 mg solution à diluer pour perfusion,” June 2025. [Online]. Available: www.ema.europa.eu
[95] M. R. Mirza *et al.*, “Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 388, no. 23, pp. 2145–2158, June 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
[96] “Répertoire des Essais Cliniques en Cancérologie | OncoPaca-Corse.” Accessed: June 03, 2025. [Online]. Available: https://www.oncopacacorse.org/repertoire-essais-cliniques/etude-de-phase-iii-comparant-la-chimiotherapie-seule-versus/
[97] “Durvalumab : substance active à effet thérapeutique,” VIDAL. Accessed: June 02, 2025. [Online]. Available: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/durvalumab-25524.html
[98] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit_IMFINZI® (durvalumab) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion,” Nov. 2025. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu
[99] S. N. Westin *et al.*, “Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 42, no. 3, pp. 283–299, Jan. 2024, doi: 10.1200/JCO.23.02132.
[100] “Atézolizumab : substance active à effet thérapeutique,” VIDAL. Accessed: Apr. 19, 2025. [Online]. Available: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atezolizumab-25032.html
[101] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit_TECENTRIQ®(Atézolizumab) Tecentriq 840 mg, solution à diluer pour perfusion / Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion,” Aug. 2025. [Online]. Available: www.ema.europa.eu
[102] N. Colombo *et al.*, “Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 25, no. 9, pp. 1135–1146, Sept. 2024, doi: 10.1016/S1470-2045(24)00334-6.
[103] Mario Negri Institute for Pharmacological Research, “Phase III Double-blind Randomized Placebo Controlled Trial of Atezolizumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Women With Advanced & Recurrent Endometrial Cancer,” clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03603184, Mar. 2024. Accessed: Feb. 17, 2025. [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03603184
[104] T.-T. Yen, T.-L. Wang, A. N. Fader, I.-M. Shih, and S. Gaillard, “Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer,” *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, vol. 39, no. 1, pp. 26–35, Jan. 2020, doi: 10.1097/PGP.0000000000000585.
[105] B. M. Slomovitz *et al.*, “A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 164, no. 3, pp. 481–491, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.031.
[106] B. M. Slomovitz and R. L. Coleman, “The PI3K/AKT/mTOR Pathway as a Therapeutic Target in Endometrial Cancer,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 18, no. 21, pp. 5856–5864, Nov. 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0662.
[107] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit_(TORISEL®) Témsirolimus 30 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion,” Mar. 2025. [Online]. Available: www.ema.europa.eu
[108] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit AFINITOR®(Éverolimus) Afinitor 2,5 mg comprimés /Afinitor 5 mg comprimés/Afinitor 10 mg comprimés,” Aug. 2025. [Online]. Available: www.ema.europa.eu
[109] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit_PIQRAY® (alpelisib)_Piqray 50 mg comprimé pelliculé/ Piqray 150 mg comprimé pelliculé/ Piqray 200 mg comprimé pelliculé,” Aug. 2025. [Online]. Available: www.ema.europa.eu

[110] S. Gaillard *et al.*, “GOG3069: Phase 2 study of alpelisib and fulvestrant for PIK3CA-mutated estrogen receptor (ER)-positive endometrioid endometrial cancers.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 42, no. 16_suppl, pp. TPS5639–TPS5639, June 2024, doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS5639.
[111] S. Bogliolo *et al.*, “The role of fulvestrant in endometrial cancer,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 13, no. 5, pp. 537–544, May 2017, doi: 10.1080/17425255.2016.1244264.
[112] A. Ratanaphan, “A DNA Repair BRCA1 Estrogen Receptor and Targeted Therapy in Breast Cancer,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 13, no. 11, Art. no. 11, Nov. 2012, doi: 10.3390/ijms131114898.
[113] N. C. Turner *et al.*, “Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 388, no. 22, pp. 2058–2070, May 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2214131.
[114] S. N. Westin *et al.*, “Phase Ib Dose Expansion and Translational Analyses of Olaparib in Combination with Capivasertib in Recurrent Endometrial, Triple-Negative Breast, and Ovarian Cancer,” *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 27, no. 23, pp. 6354–6365, Dec. 2021, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1656.
[115] E. J. Diver, R. Foster, B. R. Rueda, and W. B. Growdon, “The Therapeutic Challenge of Targeting HER2 in Endometrial Cancer,” *The Oncologist*, vol. 20, no. 9, pp. 1058–1068, Sept. 2015, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0149.
[116] E. M. Wilson, R. N. Eskander, and P. S. Binder, “Recent Therapeutic Advances in Gynecologic Oncology: A Review,” *Cancers*, vol. 16, no. 4, p. 770, Feb. 2024, doi: 10.3390/cancers16040770.
[117] “Trastuzumab : substance active à effet thérapeutique,” VIDAL. Accessed: June 02, 2025. [Online]. Available: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trastuzumab-18886.html
[118] “HERCEPTIN (trastuzumab), anticorps monoclonal,” Haute Autorité de Santé. Accessed: June 02, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2620144/fr/herceptin-trastuzumab-anticorps-monoclonal
[119] F. X. Claret and T. T. Vu, “Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer,” *Front. Oncol.*, vol. 2, June 2012, doi: 10.3389/fonc.2012.00062.
[120] A. C. Bugés, L. Notario, C. Hierro, L. Layos, and A. C. Bugés, “HER2-positive Gastric Cancer: The Role of Immunotherapy and Novel Therapeutic Strategies,” June 13, 2023, *Preprints*: 2023060932. doi: 10.20944/preprints202306.0932.v1.
[121] “ENHERTU 100 mg pdre p sol diluer p perf,” VIDAL. Accessed: June 02, 2025. [Online]. Available: https://www.vidal.fr/medicaments/enhertu-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-220815.html
[122] F. Meric-Bernstam *et al.*, “Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial,” *J. Clin. Oncol.*, Jan. 2024, doi: 10.1200/JCO.23.02005.
[123] Y. Haibe *et al.*, “Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer,” *Front. Oncol.*, vol. 10, p. 221, Feb. 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00221.
[124] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des Caractéristiques du Produit_Avastin® (bevacizumab),” Apr. 2025.
[125] D. Lorusso *et al.*, “Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 155, no. 3, pp. 406–412, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.013.
[126] M. Rubinstein *et al.*, “Bevacizumab in Advanced Endometrial Cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 161, no. 3, pp. 720–726, June 2021, doi: 10.1016/j.ygyno.2021.04.016.
[127] W. Bradley, “An Open Label, Non-Randomized Multisite Phase II Trial Combining Bevacizumab, Atezolizumab and Rucaparib for the Treatment of Previously Treated Recurrent and Progressive Endometrial Carcinoma,” clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03694262, May 2025. Accessed: Sept. 04, 2025. [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03694262
[128] European Medicines Agency (EMA), “Résumé des caractéristiques du produit _LENVIMA®(lenvatinib),” Apr. 2025.
[129] N. Concin and X. Matias-Guiu, “ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025,” *Lancet Oncol.*, vol. Volume 26, Aug. 2025, [Online]. Available: www.thelancet.com/oncology

[130] J. Alexandre and F. Joly, “Recommandations pour la Pratique Clinique Saint Paul de Vence 2025 : Prise en charge du cancer de l’endomètre avancé ou en rechute,” ARCAGY GINECO, 2025. [Online]. Available: www.arcagy.org
[131] K. R. Ibanez, T.-T. Huang, and J.-M. Lee, “Combination Therapy Approach to Overcome the Resistance to PI3K Pathway Inhibitors in Gynecological Cancers,” *Cells*, vol. 13, no. 12, Art. no. 12, Jan. 2024, doi: 10.3390/cells13121064.
[132] S. M. Noordermeer and H. van Attikum, “PARP Inhibitor Resistance: A Tug-of-War in BRCA-Mutated Cells,” *Trends Cell Biol.*, vol. 29, no. 10, pp. 820–834, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.tcb.2019.07.008.
[133] Y. Du *et al.*, “Blocking c-Met-mediated PARP1 phosphorylation enhances anti-tumor effects of PARP inhibitors,” *Nat. Med.*, vol. 22, no. 2, pp. 194–201, Feb. 2016, doi: 10.1038/nm.4032.
[134] H. Li, Z.-Y. Liu, N. Wu, Y.-C. Chen, Q. Cheng, and J. Wang, “PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications,” *Mol. Cancer*, vol. 19, no. 1, p. 107, June 2020, doi: 10.1186/s12943-020-01227-0.
[135] E. Gogola *et al.*, “Selective Loss of PARG Restores PARylation and Counteracts PARP Inhibitor-Mediated Synthetic Lethality,” *Cancer Cell*, vol. 35, no. 6, pp. 950–952, June 2019, doi: 10.1016/j.ccell.2019.05.012.
[136] A. González-Martín *et al.*, “Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 25, pp. 2391–2402, Dec. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
[137] M. M. Wang, S. E. Coupland, T. Aittokallio, and C. R. Figueiredo, “Resistance to immune checkpoint therapies by tumour-induced T-cell desertification and exclusion: key mechanisms, prognostication and new therapeutic opportunities,” *Br. J. Cancer*, vol. 129, no. 8, pp. 1212–1224, Oct. 2023, doi: 10.1038/s41416-023-02361-4.
[138] L. A. Friedman, T. N. Bullock, E. A. Sloan, K. L. Ring, and A. M. Mills, “MHC class I loss in endometrial carcinoma: a potential resistance mechanism to immune checkpoint inhibition,” *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 34, no. 3, pp. 627–636, Mar. 2021, doi: 10.1038/s41379-020-00682-w.
[139] W. Cao, X. Ma, J. V. Fischer, C. Sun, B. Kong, and Q. Zhang, “Immunotherapy in endometrial cancer: rationale, practice and perspectives,” *Biomark. Res.*, vol. 9, no. 1, p. 49, June 2021, doi: 10.1186/s40364-021-00301-z.
[140] Y. Zhang *et al.*, “Analysis of the immune checkpoint lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) in endometrial cancer: An emerging target for immunotherapy,” *Pathol. Res. Pract.*, vol. 236, p. 153990, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.prp.2022.153990.
[141] R. Tang *et al.*, “Tim-3 adapter protein Bat3 acts as an endogenous regulator of tolerogenic dendritic cell function,” *Sci. Immunol.*, vol. 7, no. 69, p. eabm0631, Mar. 2022, doi: 10.1126/sciimmunol.abm0631.
[142] Y. Ren *et al.*, “JAK1 truncating mutations in gynecologic cancer define new role of cancer-associated protein tyrosine kinase aberrations,” *Sci. Rep.*, vol. 3, p. 3042, Oct. 2013, doi: 10.1038/srep03042.
[143] L. A. Albacker *et al.*, “Loss of function JAK1 mutations occur at high frequency in cancers with microsatellite instability and are suggestive of immune evasion,” *PloS One*, vol. 12, no. 11, p. e0176181, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0176181.
[144] Y. Dou *et al.*, “Proteogenomic Characterization of Endometrial Carcinoma,” *Cell*, vol. 180, no. 4, pp. 729-748.e26, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.01.026.
[145] L.-Y. Huw *et al.*, “Acquired PIK3CA amplification causes resistance to selective phosphoinositide 3-kinase inhibitors in breast cancer,” *Oncogenesis*, vol. 2, no. 12, pp. e83–e83, Dec. 2013, doi: 10.1038/oncsis.2013.46.
[146] “Management of Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor-Associated Hyperglycemia - Marcus D. Goncalves, Azeez Farooki, 2022.” Accessed: Aug. 31, 2025. [Online]. Available: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15347354211073163
[147] K. Saleh *et al.*, “Mechanisms of action and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates in breast cancer,” *Cancer Drug Resist.*, vol. 7, p. 22, June 2024, doi: 10.20517/cdr.2024.06.

[148] S. Shen *et al.*, “HER2 genetic intratumor heterogeneity is associated with resistance to trastuzumab and trastuzumab emtansine therapy in recurrent high-grade endometrial cancer,” *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 36, no. 11, p. 100299, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.modpat.2023.100299.
[149] V. Goede *et al.*, “Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy,” *Br. J. Cancer*, vol. 103, no. 9, pp. 1407–1414, Oct. 2010, doi: 10.1038/sj.bjc.6605925.
[150] A. L. Coelho *et al.*, “Angiogenesis in NSCLC: is vessel co-option the trunk that sustains the branches?,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 24, pp. 39795–39804, Feb. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.7794.
[151] S. Frentzas *et al.*, “Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases,” *Nat. Med.*, vol. 22, no. 11, pp. 1294–1302, Nov. 2016, doi: 10.1038/nm.4197.
[152] H. Ge and H. Luo, “Overview of advances in vasculogenic mimicry; a potential target for tumor therapy,” *Cancer Manag. Res.*, vol. 10, pp. 2429–2437, Aug. 2018, doi: 10.2147/CMAR.S164675.
[153] V. Herrara *et al.*, “Nanotechnology strategies for endometrium health: Are we on the right track?,” *Bioact. Mater.*, vol. 54, pp. 423–449, Dec. 2025, doi: 10.1016/j.bioactmat.2025.08.016.

Titre : Cancers de l'endomètre : intérêt des thérapies ciblées et perspectives

Résumé en français :

Le cancer de l'endomètre constitue un enjeu majeur de santé publique, touchant principalement les femmes âgées et ménopausées. Pour les formes avancées et récidivantes, le traitement standard reposait encore jusqu'à récemment, sur l'association de chimiothérapie cytotoxique à base de carboplatine-paclitaxel. Au cours des dernières années, plusieurs essais cliniques ont évalué les stratégies innovantes intégrant les thérapies ciblées et les immunothérapies. Parmi elles, l'association du dostarlimab à la chimiothérapie carboplatine-paclitaxel, suivie d'un entretien par dostarlimab constitue désormais le standard de traitement en première ligne pour les formes avancées ou récidivantes. Cette thèse aborde plusieurs familles de thérapies ciblées et immunothérapies évaluées dans cette pathologie ainsi que les principales études récentes portant sur ce sujet. Les mécanismes de résistances, constituant une limite à l'efficacité clinique de ces traitements, ont été également discutés. La majorité des données concernant ces mécanismes sont extrapolées d'autres tumeurs. Tandis que les études spécifiquement centrées sur l'endomètre sont encore rares. Cela souligne la nécessité de recherches dédiées afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs et d'optimiser les stratégies thérapeutiques dans cette pathologie.

Mots-clés : Cancer, Endomètre, Thérapies ciblées

Title : Endometrial cancer: the role of targeted therapies and future perspectives

Abstract:

Endometrial cancer represents a major public health concern, primarily affecting older and postmenopausal women. For advanced and recurrent forms, the standard treatment until recently relied on cytotoxic chemotherapy combining carboplatin and paclitaxel. In recent years, several clinical trials have evaluated innovative strategies incorporating targeted therapies and immunotherapies. Among these, the combination of dostarlimab with carboplatin–paclitaxel chemotherapy, followed by dostarlimab maintenance, has now become the first-line standard of care in advanced or recurrent cases. This thesis reviews several families of targeted therapies and immunotherapies investigated in this disease, as well as the main recent studies in this field. The mechanisms of resistance, which limit the clinical efficacy of these treatments, are also discussed. Most of the available data regarding these mechanisms are extrapolated from other tumor types, while studies specifically focused on endometrial cancer remain scarce. This highlights the need for dedicated research to identify predictive biomarkers and optimize therapeutic strategies in this pathology.

Key words: Cancer, Endometrial Cancer (Endometrium), Targeted therapies