

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 051/12

CANCER DU COL UTERIN : ETUDES ANATOMOPATHOLOGIQUES (A propos de 86 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/04/2012

PAR

M. KOUSKOUS FAICAL

Né le 19/06/1986 à Khénifra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du col utérin - Papillomavirus - Métrorragies
Carcinome épidermoïde - Radiothérapie - Dépistage par frottis cervico-Vaginal

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....	JUGE
Professeur agrégé de Histologie embryologie cyto génétique	
M. BERRAHO MOHAMED.....	MEMBRES ASSOCIES
Professeur assistant d'Epidémiologie clinique	
Mme. ELFATEMI HINDE.....	
Professeur assistant d'Anatomie Pathologique	

PLAN

INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
RESULTATS	11
I-Épidémiologie	12
1-Age des patientes	12
2- Age du début de l'activité sexuelle	13
3- Age de la première grossesse.	16
4- Gestité et parité	19
5- Infections génitales	24
6- les méthodes Contraceptives	27
7- Niveau socio économique	30
8- Tabagisme	31
9- Multiplicité des partenaires	31
II-Etude clinique	32
1- Délai de consultation	32
2- Présentation clinique	33
3- L'examen clinique :	34
III- Etude anatomopathologique	38
1- Frottis cervico-vaginal	38
2-Examen histologique	39
IV-Bilan d extension	42
1- Imagerie par résonance magnétique	42
2-Echographie pelvienne	43
3- Tomodensitométrie Abdomino-pelvienne	43
4- Rectoscopie	44
5-Cystoscopie	44

6-Urographie intraveineuse (UIV)	44
7- Radiographie pulmonaire	44
V- Classification :	45
VI-Traitement :	48
1- Modalités thérapeutiques	48
1-1 La chirurgie	48
1-2 la radiothérapie :	48
1-3 La chimiothérapie	49
2- Schémas thérapeutiques :	49
DISCUSSION	51
I- Etude épidémiologique	52
1- Incidence et mortalité	52
2-Age au moment du diagnostic	53
II – Facteurs de risque	54
1- L’infection à papillomavirus humain (HPV)	54
2-Comportement sexuel	58
3- Parité	60
4-La contraception orale	60
5-Le tabagisme	62
6-Le statut immunitaire	63
7- Alimentation	64
8- Races et ethnies	65
IV - Histoire naturelle du cancer du col utérin	66
V - Etude anatomopathologique	69
1- Lésions précancéreuses	69
1-1 Classification de Bethesda	69

1-2 Aspect cyto-histologique	71
2- Cancer infiltrant du col utérin	78
2-1 Aspects macroscopiques	78
2-2 Aspects microscopiques	78
2-2-1 Carcinome épidermoïde	78
2-2-2 Adénocarcinome	83
2-2-3 Autres tumeurs épithéliales	90
2-2-4 Autres cancers du col utérin	94
VI- Diagnostic positif	95
1-Circonstances de découverte	95
1-1 Dépistage par frottis cervical	95
1-2 Signes cliniques	97
2-Examen clinique	100
3- Colposcopie	101
4-Histologie	102
VII-Bilan d'extension	104
1-Exploration pelvienne sous anesthésie	104
2-Paraclinique	105
VIII-Classification	111
IX .Prise en charge du cancer du col utérin	115
1-But du traitement	115
2- Moyens thérapeutiques	115
2-1La chirurgie	115
2-2 La radiothérapie	120
2-3 La chimiothérapie	123
3- Stratégie thérapeutique	125

X- Facteurs de risques de récurrences du cancer utérin	130
1-Stade clinique	130
2-Taille tumorale	130
3-Type histologique	131
4-Envahissement ganglionnaire	132
XI- Dépistage et prévention.	133
CONCLUSION	137
RESUMES	139
BIBLIOGRAPHIE	146

INTRODUCTION

Dans le monde, le cancer du col utérin vient au deuxième rang des cancers féminins avec environ 493000 nouveaux cas et 260000 décès chaque année [1,2].

Au Maroc comme dans les autres pays en développement, le cancer du col utérin représente la deuxième localisation cancéreuse après le cancer du sein. Il touche la femme jeune et n'est découvert le plus souvent qu'en stade avancé.

Il est actuellement bien établi que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin, mais non unique, d'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme des cofacteurs de la progression de l'infection HPV, vers le cancer du col utérin.

Le cancer du col utérin est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, dont le signe majeur est l'hémorragie génitale [3, 4].

A la lumière d'une étude rétrospective, sur une période étendue de Janvier 2009 à Décembre 2011, nous allons étudier les particularités du cancer du col utérin chez la femme marocaine tout en confrontant nos résultats à ceux retrouvés dans la littérature. On va décrire les caractéristiques épidémiologiques et anatomopathologiques du cancer du col utérin au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès.

MATERIEL
ET
METHODES

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive et analytique portant sur des cas de cancer du col utérin, diagnostiqués au service d'Anatomie-pathologique du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 3 ans allant de Janvier 2009 au mois Décembre 2011, soit un total de 84 patientes, dont 38 hospitalisées aux services de gynécologie obstétrique du CHU de Fès.

L'âge des patientes et les aspects anatomopathologiques étaient recueillis à partir du registre informatique du service d'anatomie pathologique chez toutes nos malades, les aspects épidémiologiques, cliniques, paraclinique et thérapeutiques étaient recueillis des dossiers d'hospitalisation chez les 38 patientes pris en charge aux Services de Gynécologie Obstétrique du CHU HASSAN II de Fès, ce qui nous a permis de relever les paramètres suivants :

- Identité
 - Numéro du dossier et année
 - Age
 - Nombre de partenaire sexuel
 - Profession
 - Niveau socio-économique
- Antécédents
 - Gynécologiques
 - Age du premier rapport sexuel
 - Nombre des partenaires sexuels
 - Méthode contraceptive
 - Obstétricaux
 - Age de la première grossesse
 - Gestité et parité

- Infectieux
 - o Infections génitales à répétition
- Toxiques
 - o Tabagisme
 - o Alcoolisme
- Clinique
 - Délai de consultation
 - Signes cliniques
 - Examen clinique
- Etude anatomopathologique
 - Frottis cervico-vaginal
 - histologie
- Bilan d'extension
 - Imagerie par résonance magnétique
 - Echographie abdomino-pelvienne
 - Tomodensitométrie abdomino-pelvienne
 - Urographie intraveineuse
 - o Cystoscopie
 - rectoscopie
 - Radiographie pulmonaire
- Classification FIGO
- Traitement
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies et analysées sur le logiciel EXCEL.

RESULTATS

I-Épidémiologie

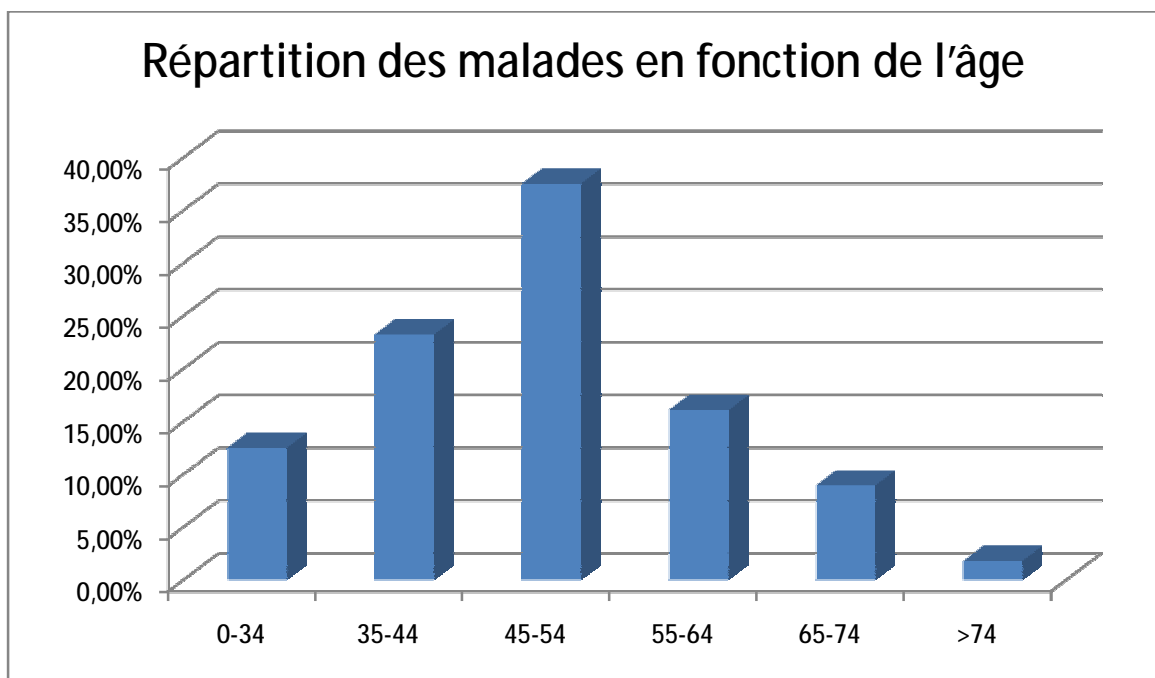
1-Age des patientes

Précisé chez toutes nos patientes (soit 84), diagnostiqués au service d'Anatomie-pathologique du CHU HASSAN II de Fès :

L'âge de nos patientes était compris entre 24 et 80 ans avec une moyenne de 48,28 ans.

Les femmes âgées de moins de 54 ans représentaient 73,22 % de notre série (soit 62).

Toutefois, le pourcentage des femmes âgées de plus 54 ans ne dépasse pas le tiers de nos patientes (26,78%).



Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans les séries nationales, en revanche on note un âge moyen précoce par rapport au pays développé.

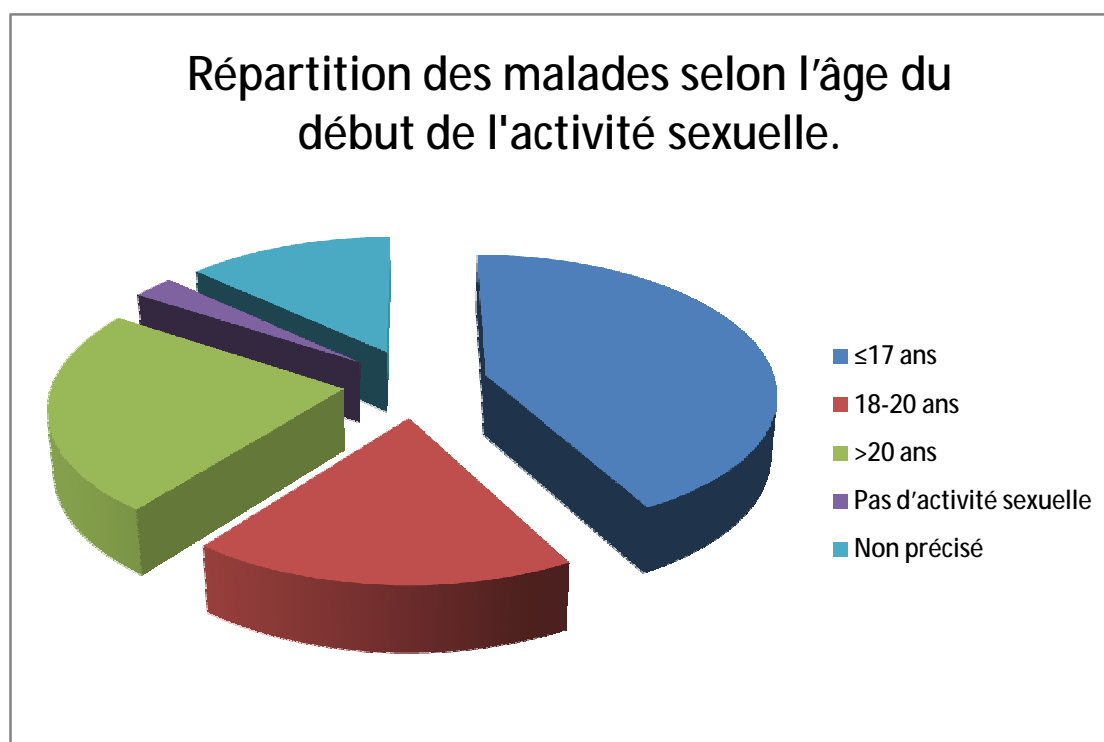
Tableau n°1 : Moyenne d'âge du cancer du col utérin.

Auteurs	Ville	Année	Age moyen
Barrasso [5]	Paris	1995	55 ans
Pigneux [6]	Bordeaux	2001	53 ans
N.Bannour [7]	Tunis	2004	54 ans
Raharisolo [8]	Madagascar	2002	48,2 ans
J. Yomi [9]	Yaoundé	1996	59 Ans
El Aarji [10]	Casablanca	2006	50,4 ans
Notre étude	Fès	2011	48.28 ans

2- Age du début de l'activité sexuelle

2-1 Analyse descriptive

Il a été précisé chez 33 des malades hospitalisées aux services de gynéco-obstétrique du CHU de Fès, en se référant à l'âge du mariage.

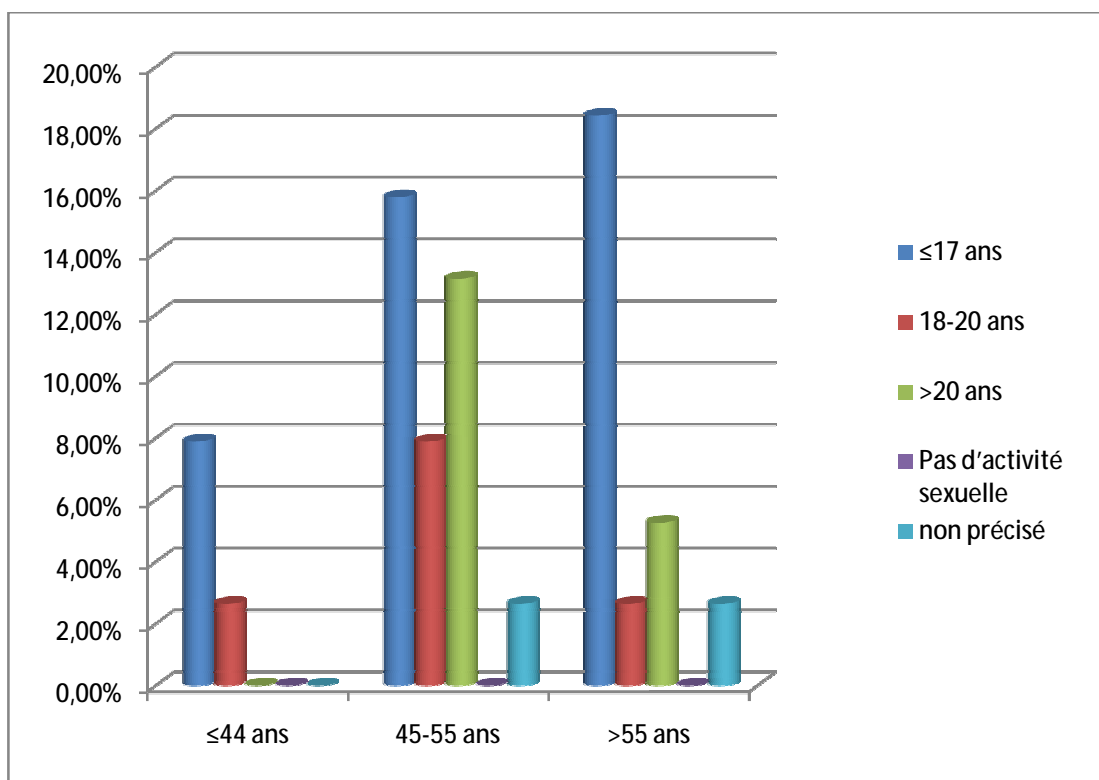


Presque les deux tiers des malades (71,05 %) ont eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 20 ans et 42,10% d'entre elles (16 malades) étaient mariées avant l'âge de 18 ans.

Ces résultats sont proches de ceux trouvés dans la série de rabat [10]: où plus des deux tiers des malades (68,01%) ont débuté leur activité sexuelle avant 20 ans. Ainsi que dans les pays développés, où elles ont l'habitude d'avoir des rapports sexuels à un âge très précoce.

2-1 Corrélations statistiques

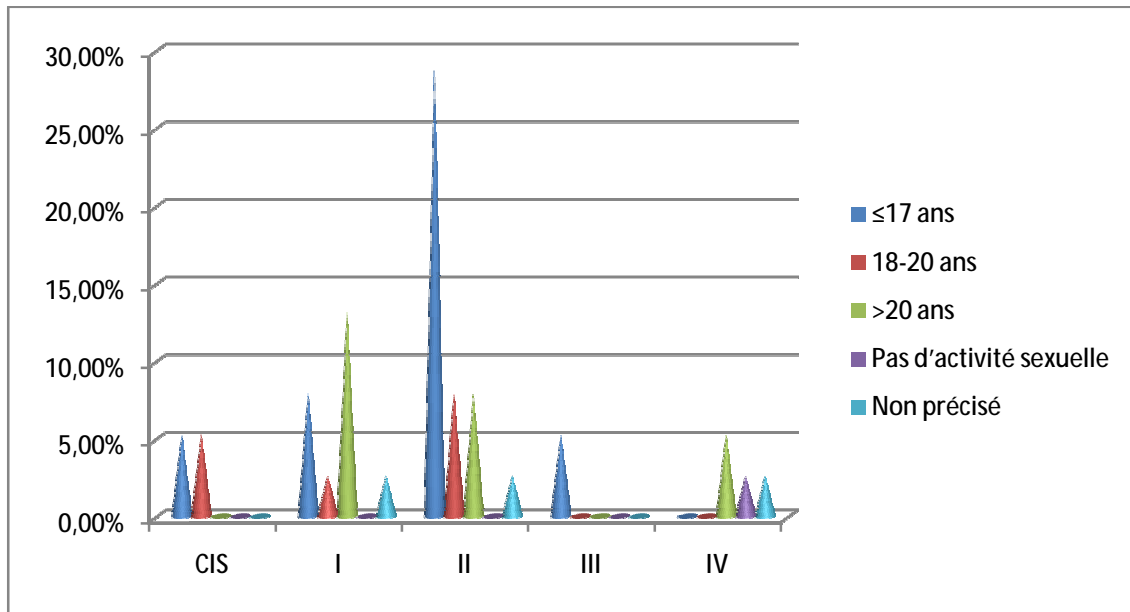
- Corrélation âge des patientes/âge du début de l'activité sexuelle



On note chez toutes les tranches d'âge de nos patientes une prédominance d'activité sexuelle avant l'âge de 20 ans :

- 66,67% chez les patientes moins de 44ans.
- 60% chez les patientes dont l'âge et entre 45 et 55 ans.
- 72,72% chez les patientes de plus 55 ans.

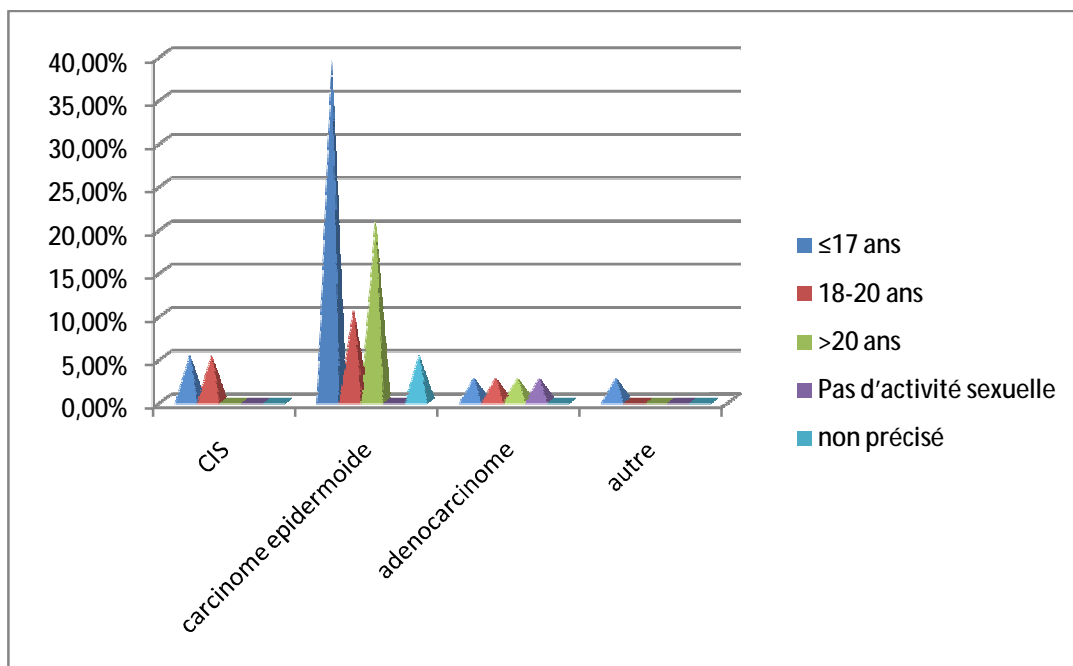
- Corrélation stade FIGO/ l'âge du début de l'activité sexuelle.



Plus des deux tiers des malades de stade II (soit 61,1%) et tous les malades de stades III (soit 100%) ont eu leurs premiers rapports sexuels avant leurs 18 ans.

On revanche, seulement 40% des patientes de stade I et 0% de stade IV ont eu leur rapport sexuel avant 18 ans.

- Corrélation types histologique/ âge du début de l'activité sexuelle



On note que toutes nos patientes présentant un carcinome in situ, ont eu leurs premiers rapports sexuels avant 20 ans, dont 50% avant 18 ans.

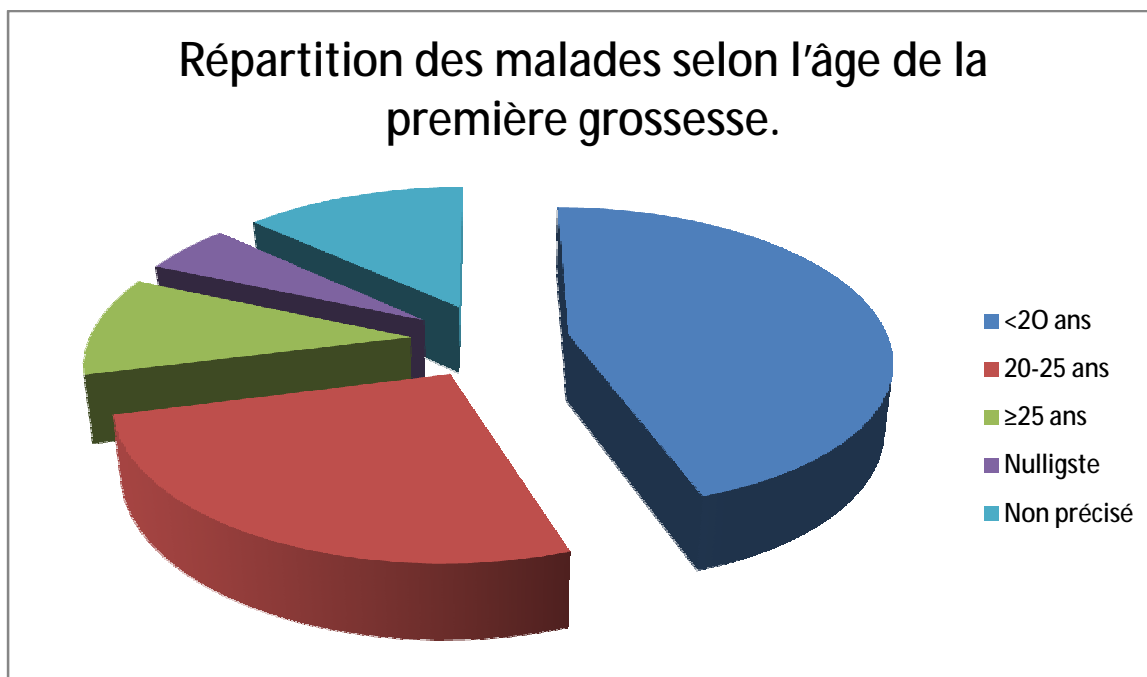
51,70% des malades présentant un carcinome épidermoïde , ont un âge de début d'activité sexuelle précoce (avant 18ans).

Les autres types histologiques notamment l'adenocarcinomes ne semblent pas être liées à ce paramètre.

3- Age de la première grossesse

3-1 Analyses descriptives

Il a été précisé chez 33 des patientes, pris en charge aux services de gynéco-obstétrique du CHU de Fès, soit : 86,84%, dont 44,73% ont eu leur premier geste avant l'âge de 20 ans.

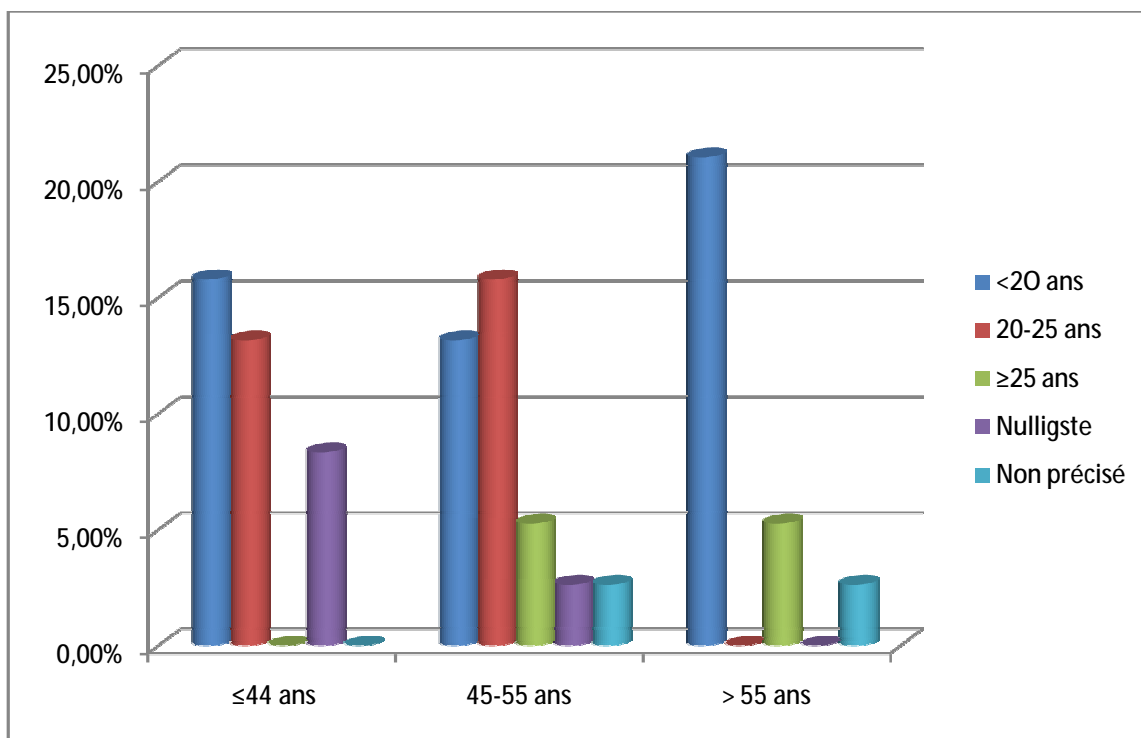


Nos résultats sont proches de ceux de rabat [8] où l'âge de la première grossesse était inférieur à 20 ans dans 45,31% des cas.

En effet, l'âge de la première grossesse de nos patientes est précoce par rapport au pays où l'incidence des cancers du col utérin est inférieure à la notre.

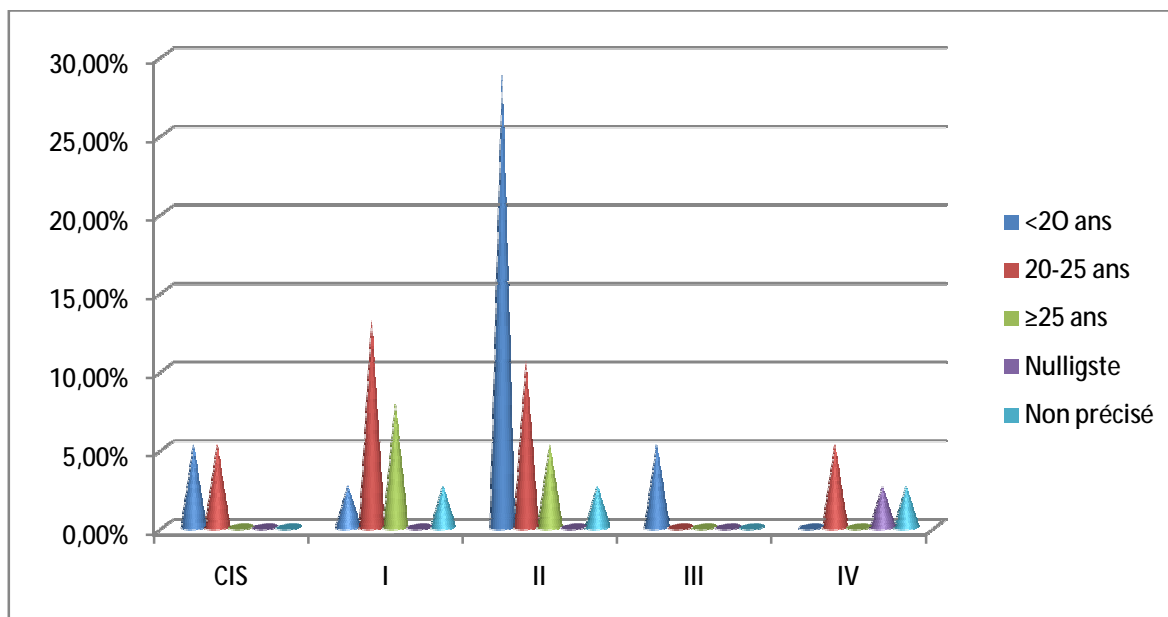
3-2 Corrélations statistiques

- Corrélation âge des patientes / âge de la première grossesse



Ce paramètre ne semble pas affecter l'âge du diagnostic des patientes atteintes de cancer du col utérin, en effet chez les différentes tranches d'âge de nos malades, l'âge de la première grossesse est fréquemment inférieure à 20 ans.

- Corrélation FIGO / l'âge de la première grossesse



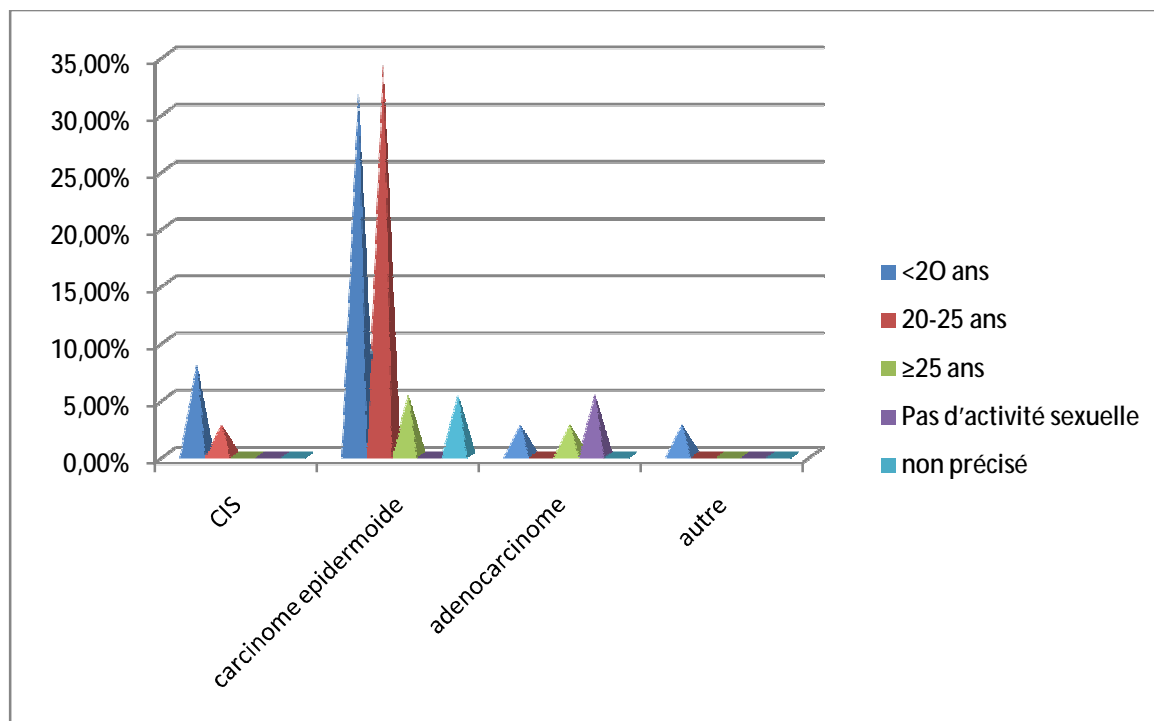
La corrélation entre le stade FIGO et l'âge de la première grossesse chez nos patientes, montre que plus de deux tiers des patientes de stades avancés (II ou plus), ont eu leur premier geste avant l'âge de 20 ans :

83,33% des malades de stade II.

100% des malades de stade III.

En revanche seulement 30% des malades de stade I, ont eu leurs premiers gestes avant leurs 20 ans.

- Corrélation types histologique/ âge de la première grossesse



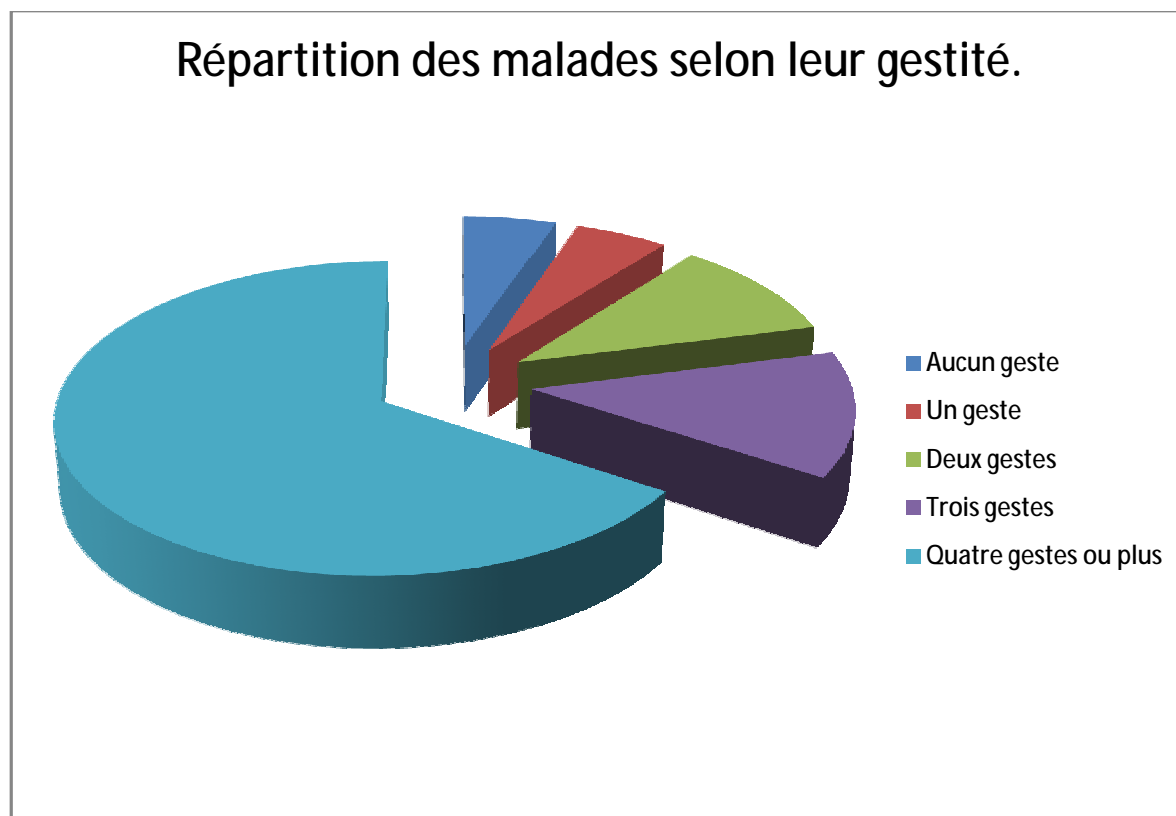
L'analyse de ces résultats montre que l'âge précoce de la première grossesse est plus importante chez les patientes qui présentent un carcinome épidermoïde (41,37% ont eu leur premier geste avant 20 ans).

4- Gestité et parité

4-1 Etude descriptive

- gestité

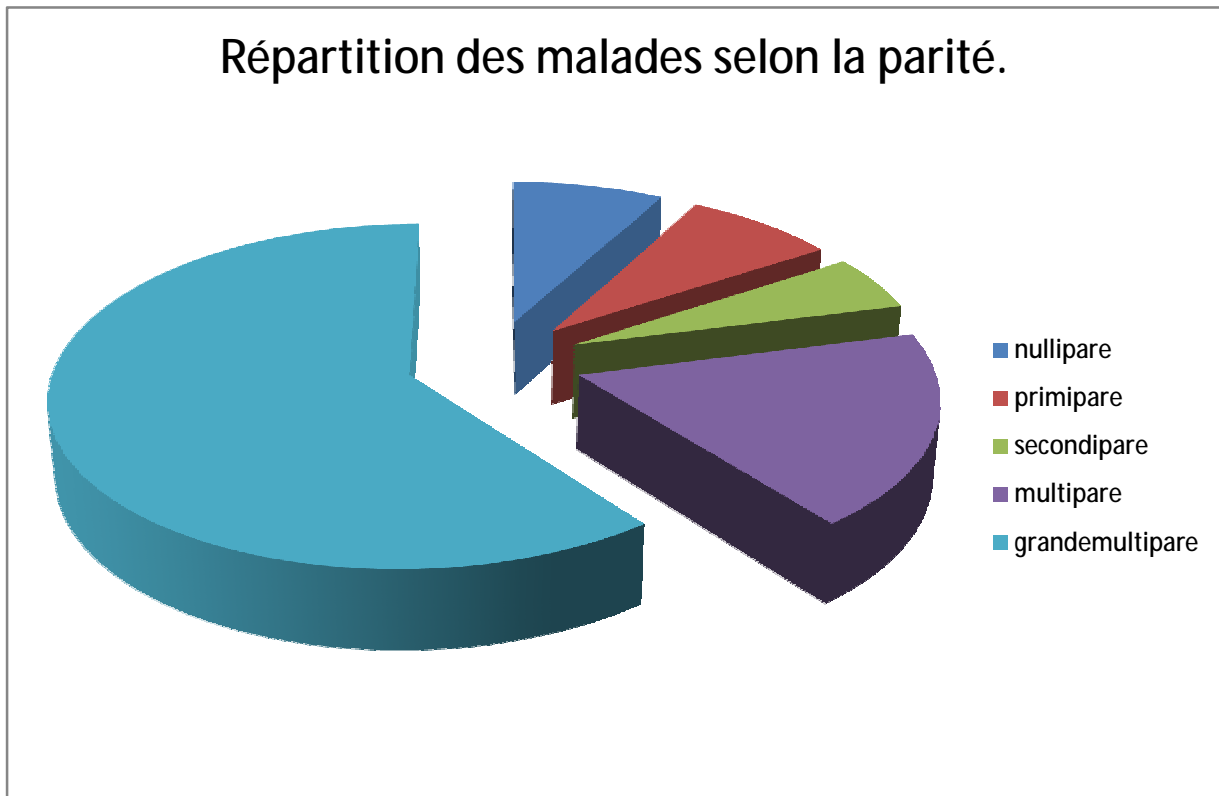
Elle a varié entre 0 et 12 gestes avec une moyenne de 5,3 gestes.



- Parité

Elle a varié entre 0 et 10 pares avec la moyenne de 4,34.

Les grandes multipares ont constitué 60,53% suivies des multipares qui ont représenté 18,43%.

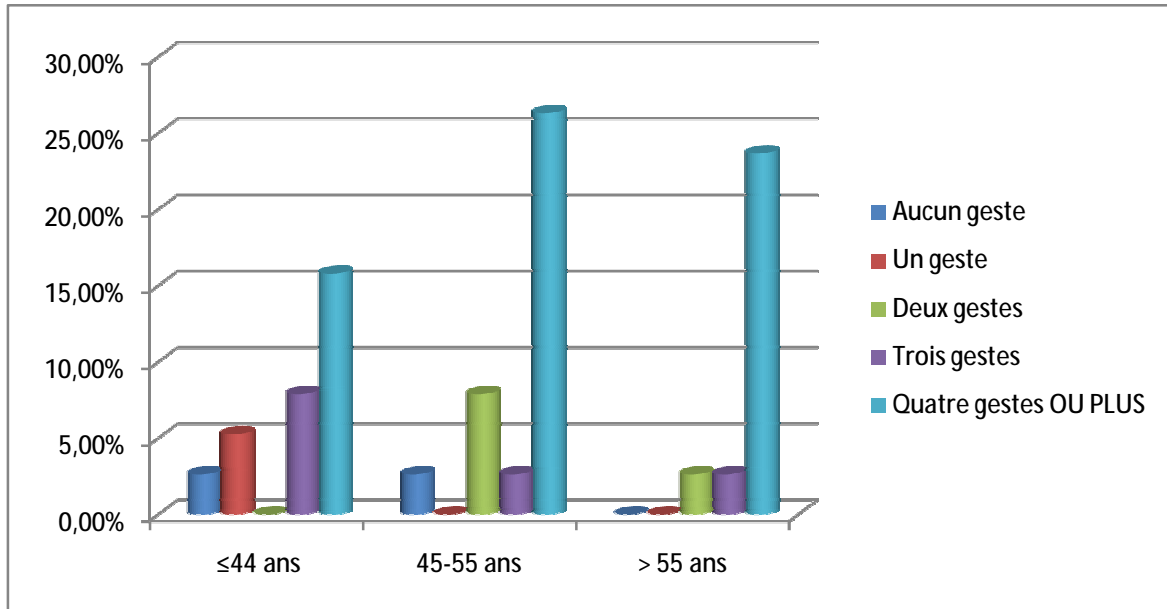


Ces résultats sont comparables à ceux trouvés à l'étude réalisée à rabat [10]: où les grandes multipares ont constitué 63,37% suivies des multipares qui ont représenté 19,37%, avec une moyenne de 5,56.

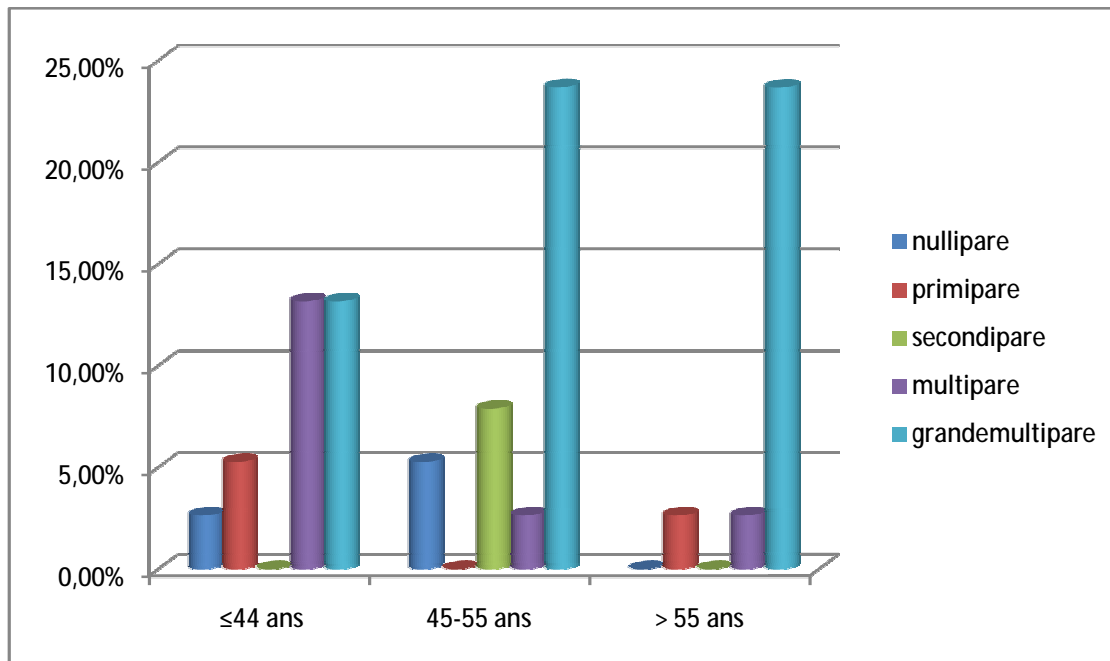
4-2 Corrélations statistiques

- Corrélation avec l'âge des patientes

ü Corrélation âge des patientes / gestité



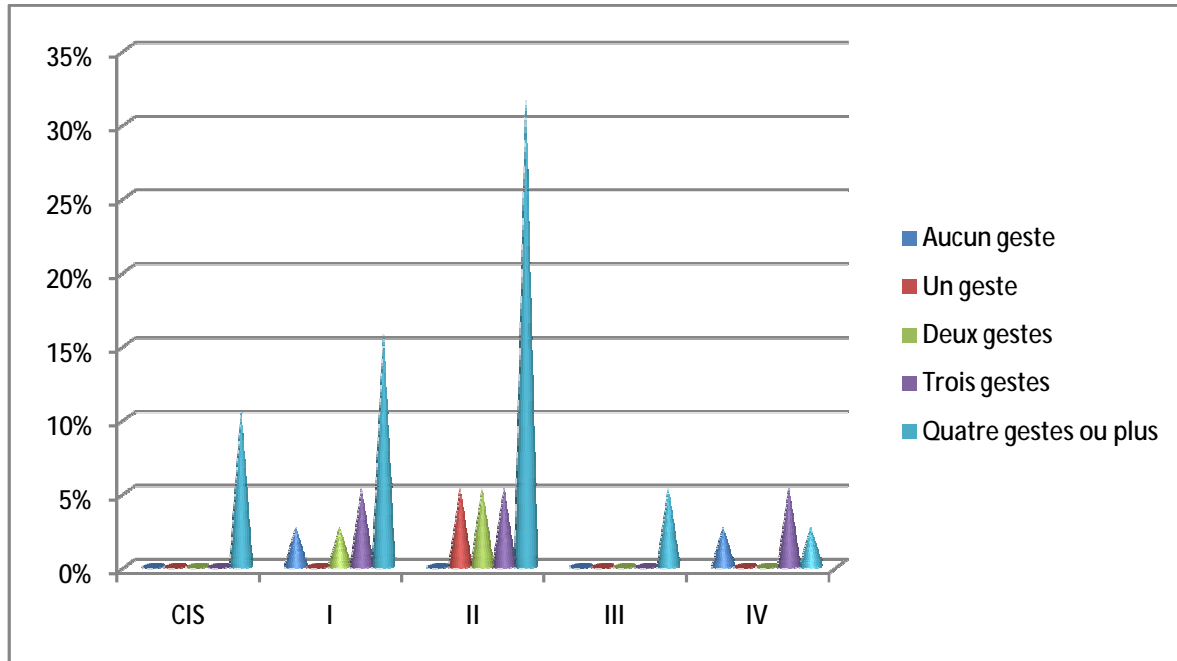
ü Corrélation âge des patientes /parité



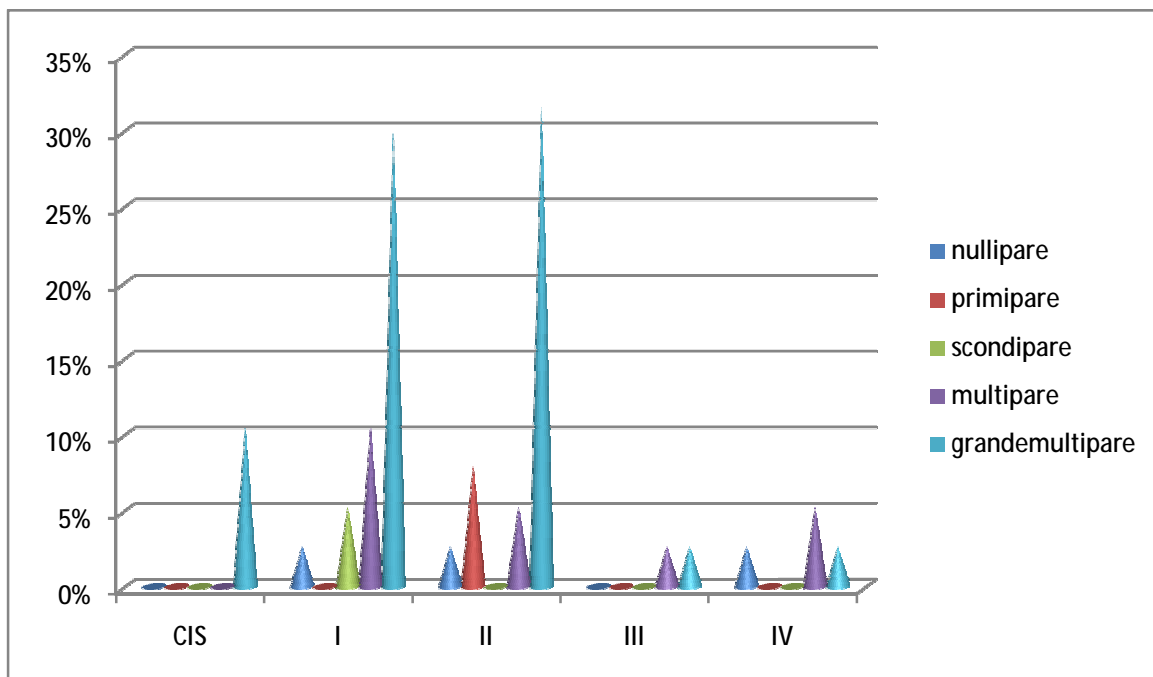
Plus des deux tiers de nos patientes sont des multipares et des grandes multipares quelques soit leurs âges au moment du diagnostique.

- Corrélation avec le stade FIGO

ü Corrélation stade FIGO /gestité



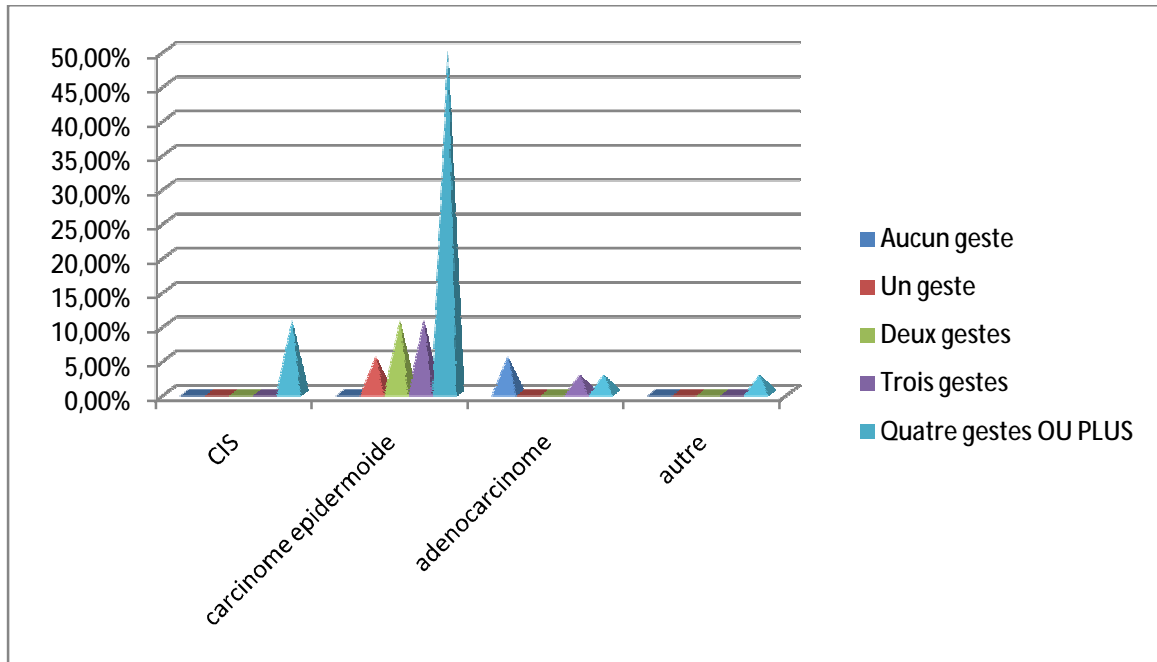
ü Corrélation stade FIGO /parité



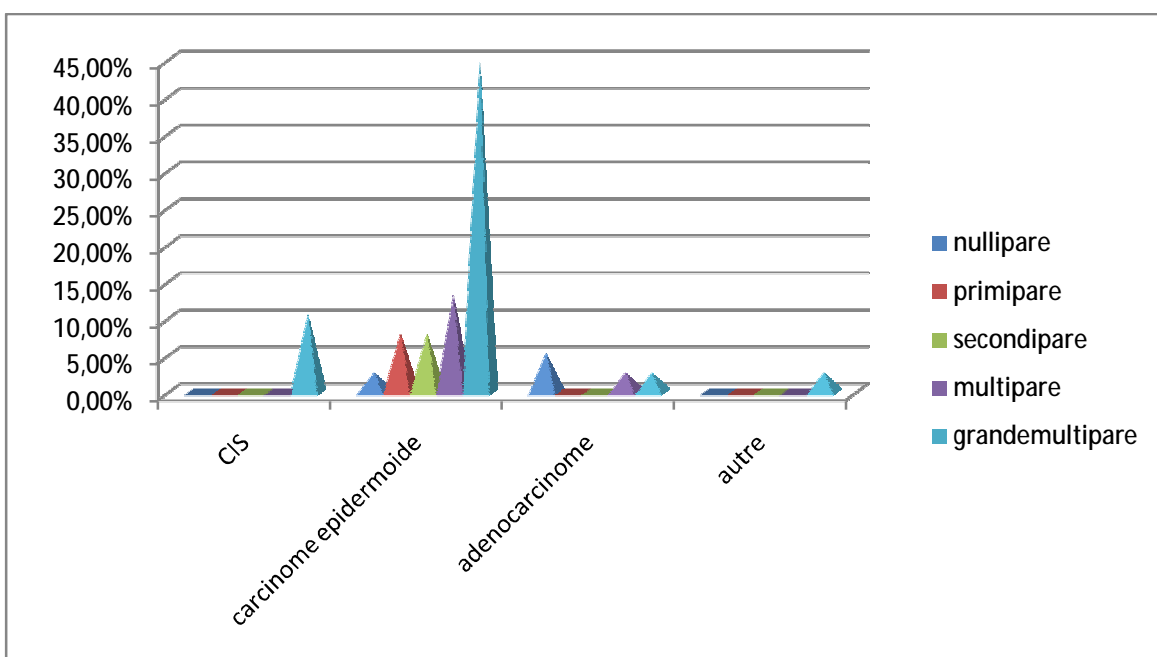
L'analyse de ces résultats ne montre pas de corrélation entre le stade FIGO et la parité.

- Corrélation avec types histologique

ü Corrélation types histologique/ gestité



ü Corrélation types histologique/ parité



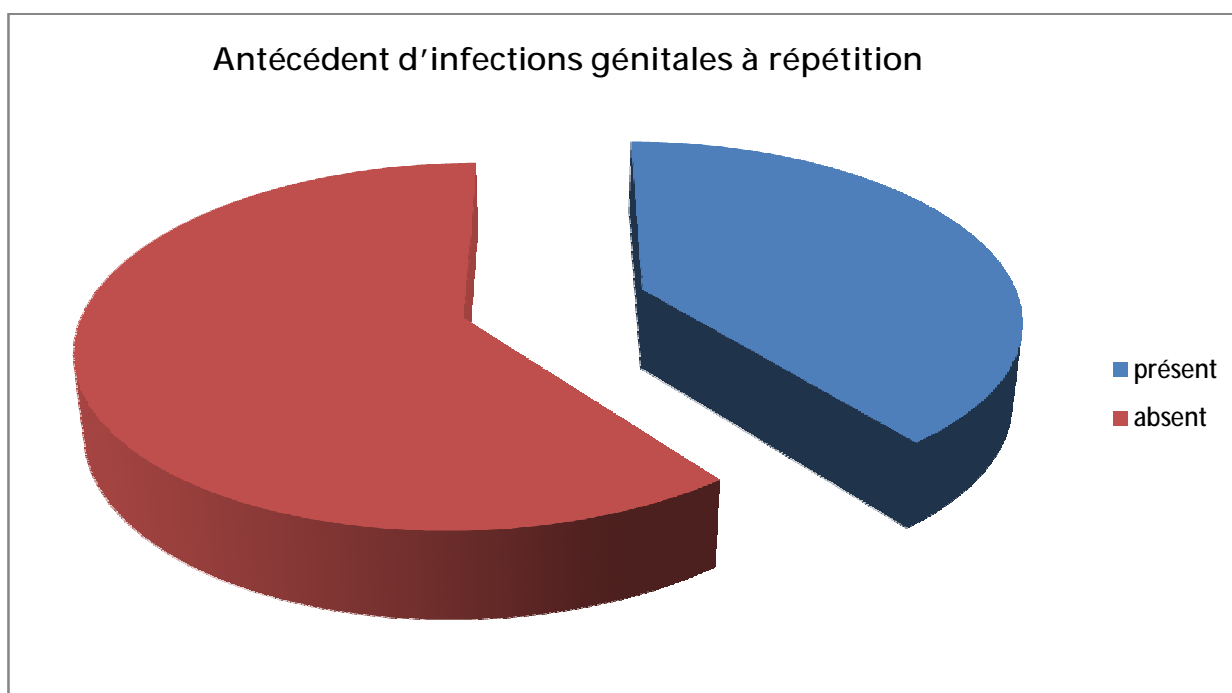
On note que 58,61% des patientes présentant un carcinome épidermoïde sont des grandes multipares et 17,82% sont des multipares.

En revanche, on ne trouve pas de relation entre la parité et le adénocarcinome.

5- Infections génitales

5-1 Analyses descriptives

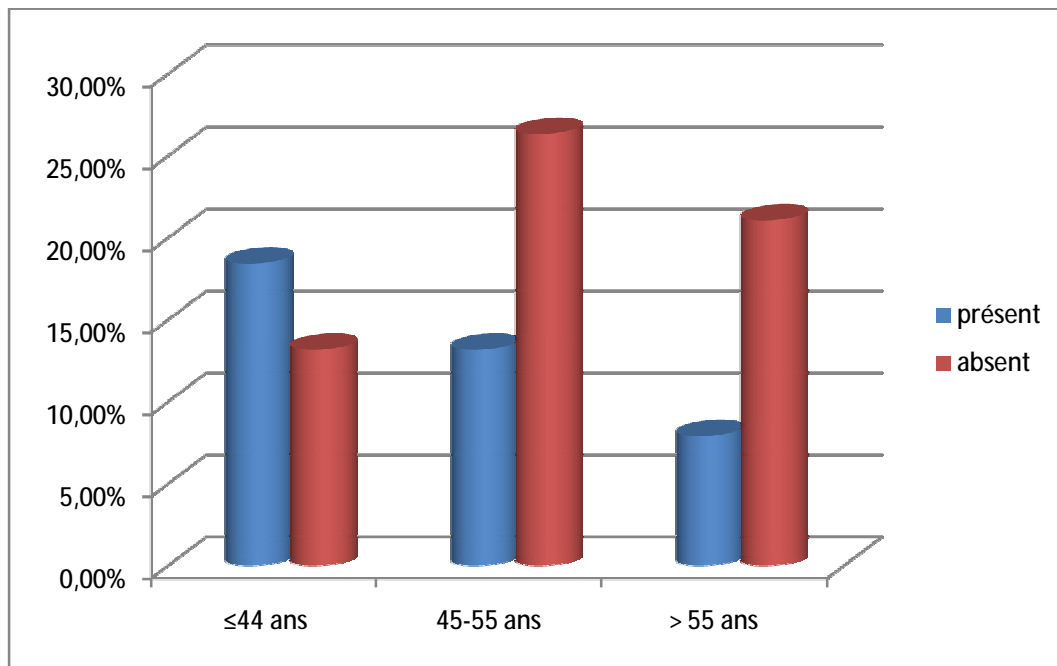
Nos malades étaient susceptibles au développement des infections sexuellement transmissibles, dont le HVP qui est un facteur important dans le développement du cancer du col utérin, en effet l'antécédent d'infections génitales à répétition était retrouvé chez 16 malades (42,10 %) dont la grande majorité était mal suivie et mal traitée.



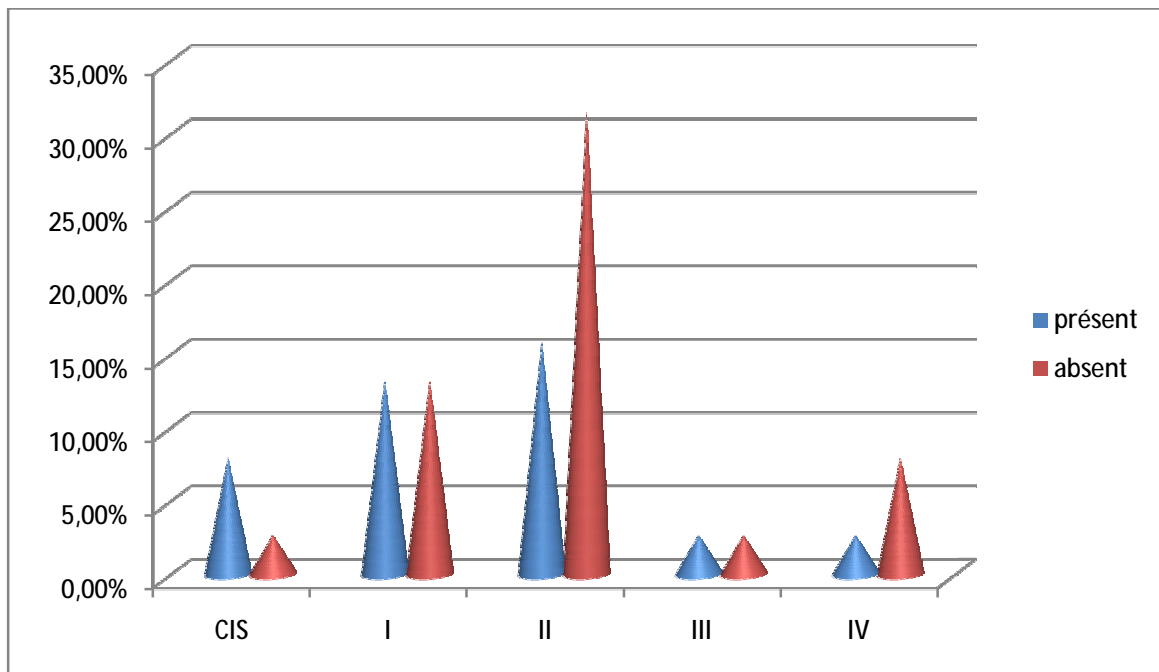
Nos résultats sont inférieurs de ceux de l'étude Rabat [10]: avec 56,39% de leurs patientes présentant des antécédents d'infection sexuelle à répétition.

5-2 Corrélations statistiques

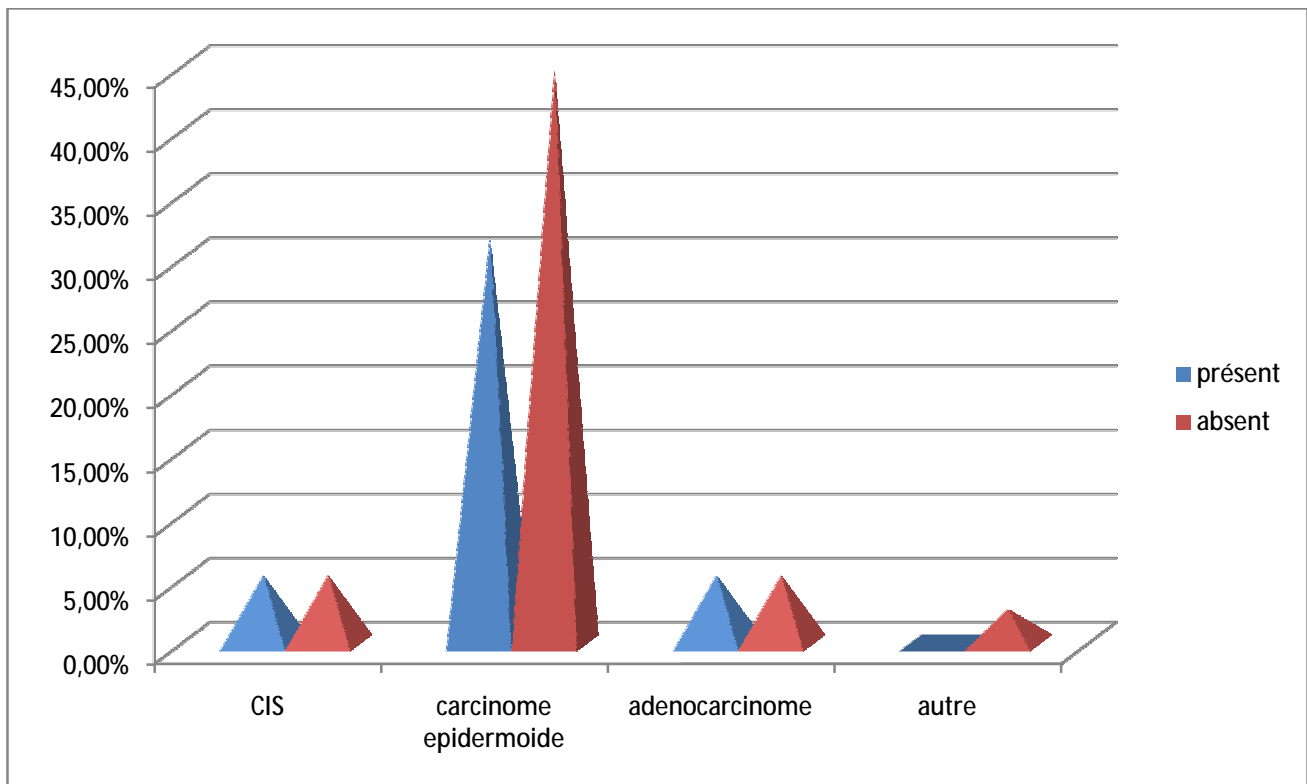
- Corrélation âge des patientes / antécédent d'infections génitales



- Corrélation stade FIGO / antécédent d'infections génitales



- Corrélation types histologique/ antécédent d'infections génitales



L'analyse des résultats ne note pas de corrélation entre la présence des antécédents d'infections génitales à répétition et des différents paramètres étudiés (l'âge, stade FIGO, ni le type histologique).

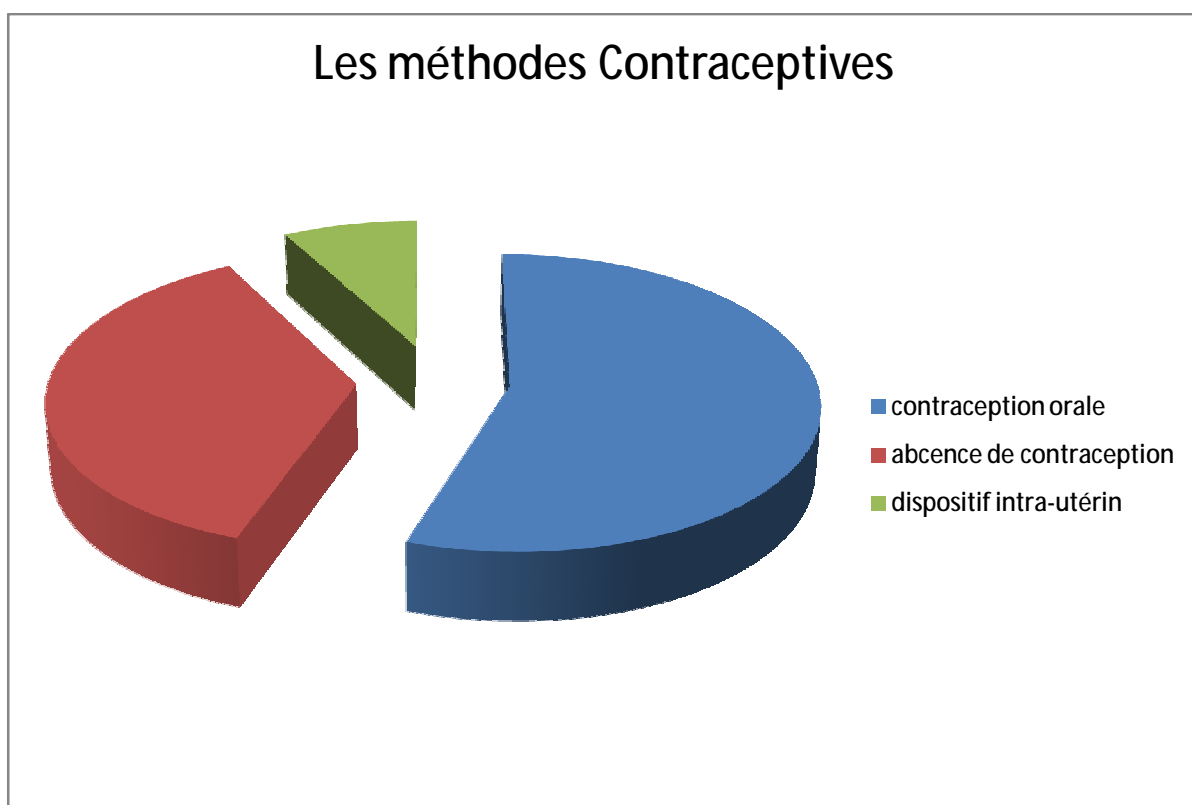
6- les méthodes Contraceptives

6-1 Analyses descriptives

On note chez nos patientes l'absence d'utilisation des méthodes contraceptives de barrière (diaphragme ou préservatif chez le conjoint), qui représentent un facteur protecteur du cancer du col utérin en diminuant l'incidence de l'infection HPV.

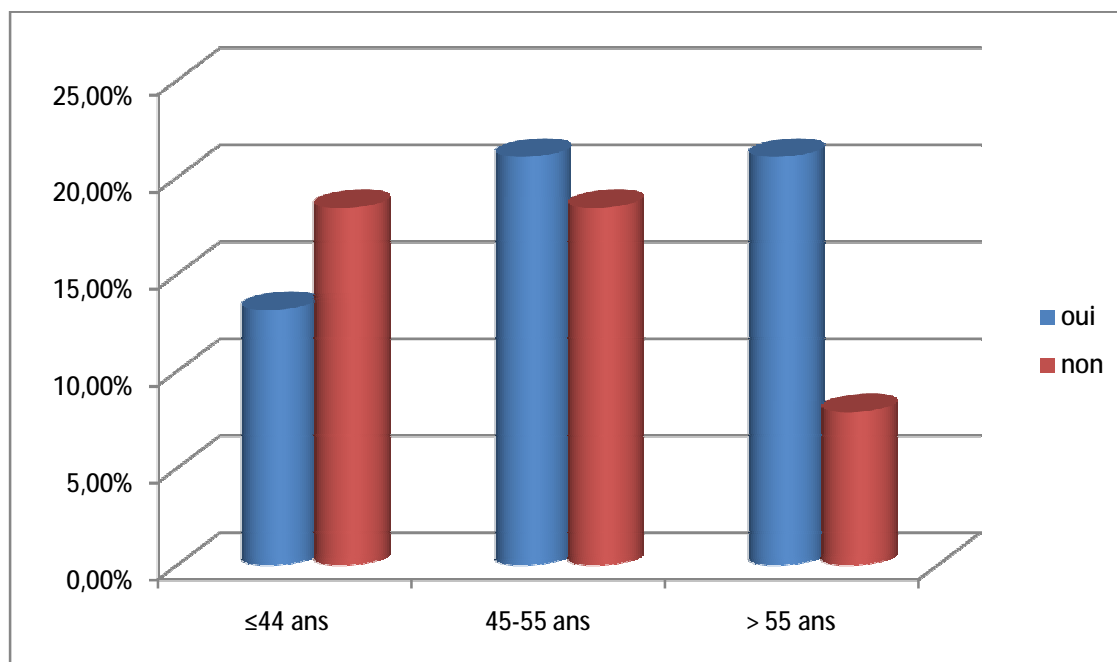
En revanche, plus de la moitié des malades (55,26 %) soit 21 ont utilisé une contraception orale qui est un facteur favorisant du développement du cancer du col utérin.

Le dispositif intra-utérin était utilisé chez trois malades seulement soit 7,89%.

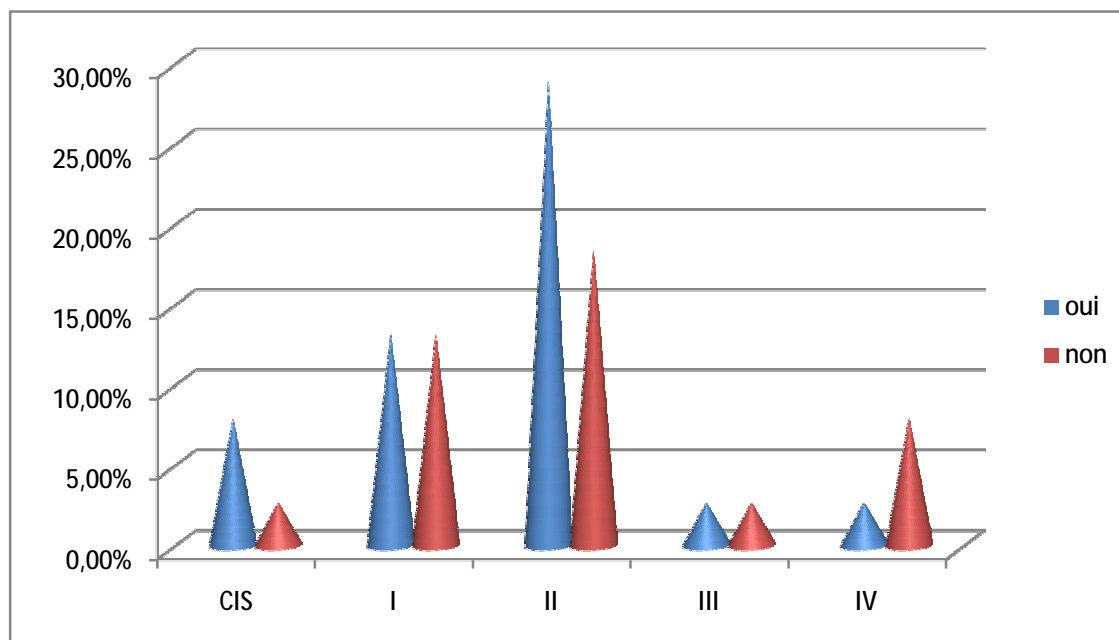


6-2 Corrélations statistiques

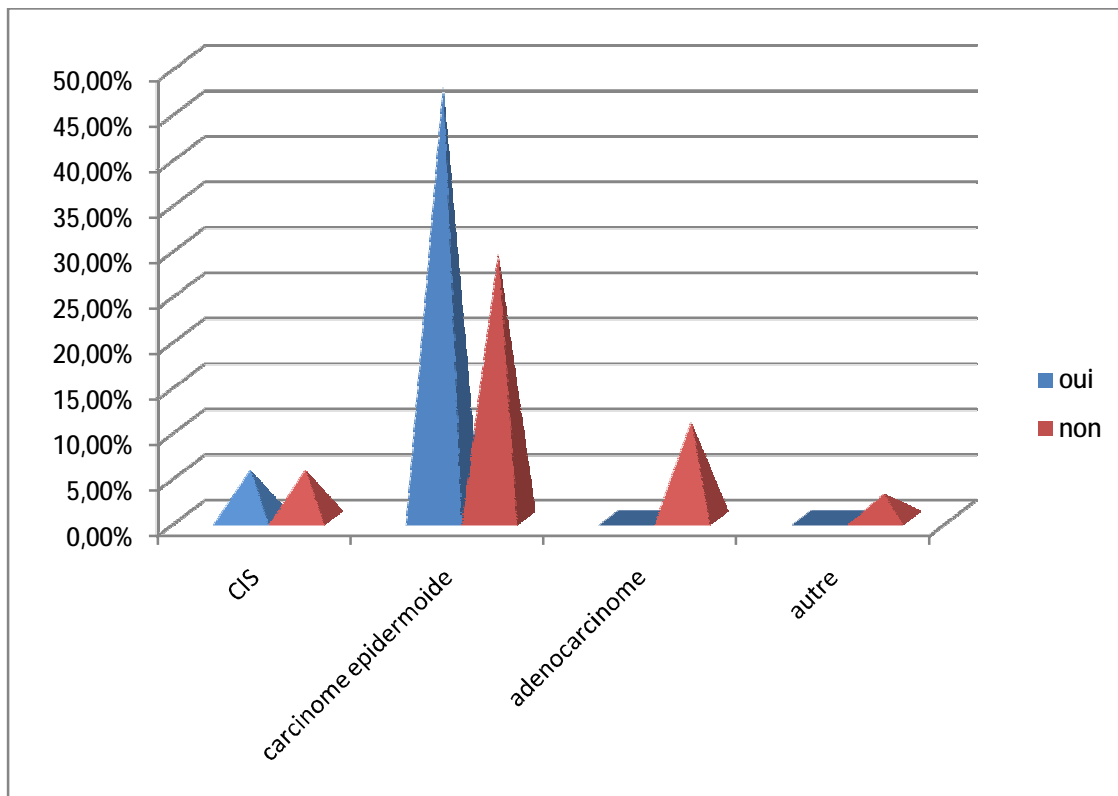
- Corrélation âge des patientes / contraception orale



- Corrélation stade FIGO /contraception orale



- Corrélation types histologique / contraception orale



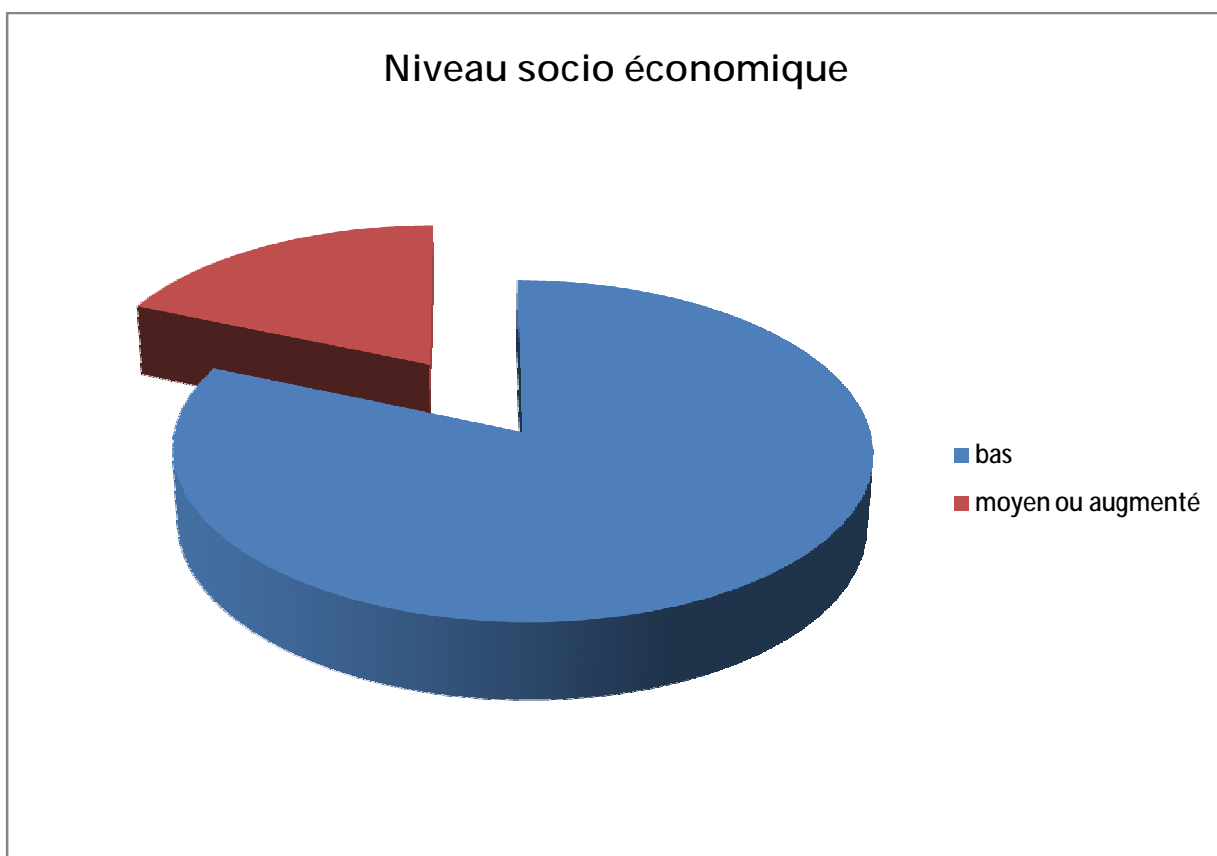
On note que 62,06% des patientes présentant un carcinome epidermoïde ont utilisé une contraception orale, contre 0% des patientes présentant un adenocarcinome.

L'âge et le stade FIGO des patientes ne semblent pas être affectés par ce paramètre.

7- Niveau socio-économique

Plus des deux tiers des malades étaient issues d'un niveau socio-économique bas (soit 81,57%), contre 78,51% dans la série de Rabat.

Ce qui peut induire un accès au soin diminué avec absence de dépistage, et une mauvaise hygiène alimentaire.



8- Tabagisme

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes. Ainsi, dans notre études, aucune de nos patientes n'étaient fumeuses.

9- Multiplicité des partenaires

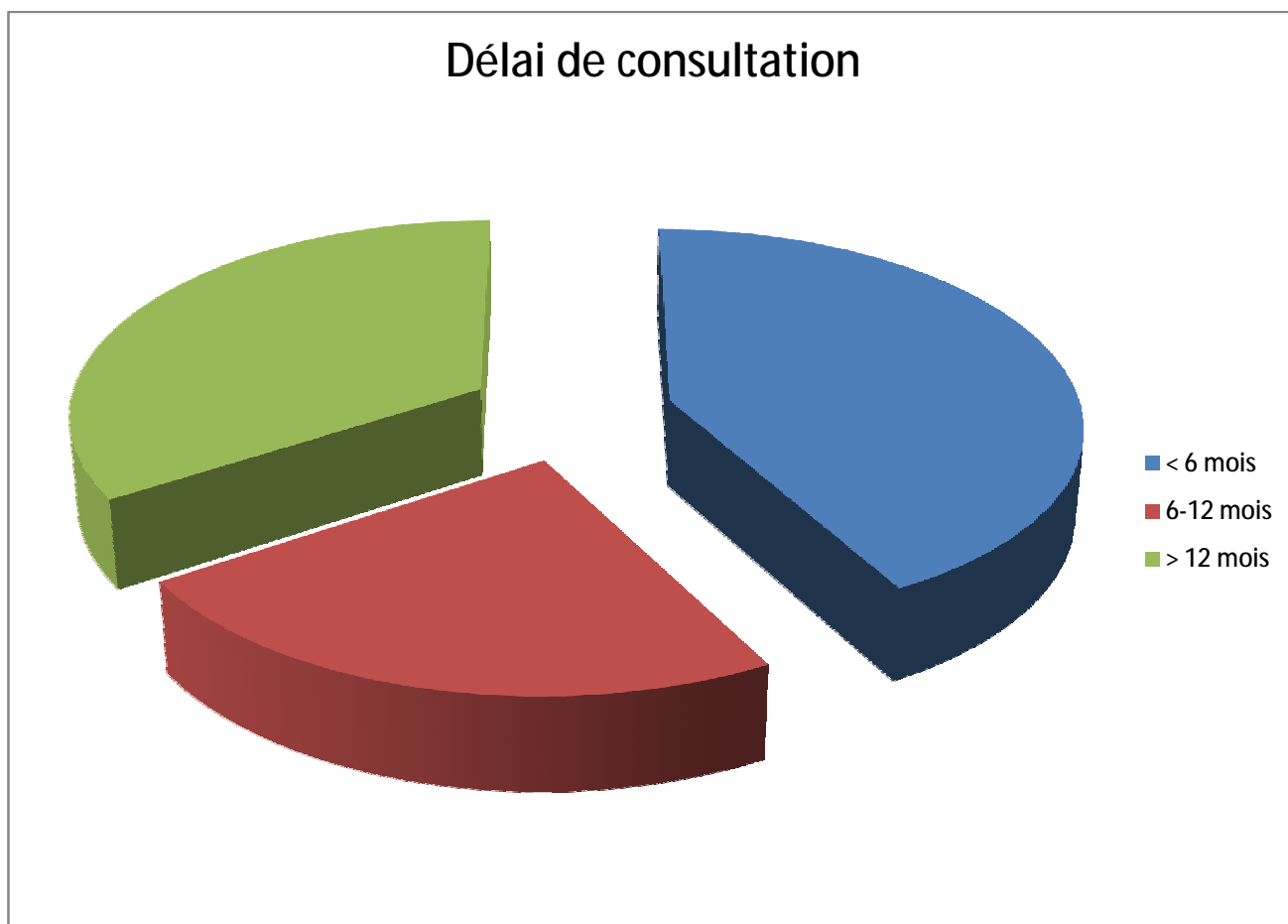
C'est une notion difficile à préciser et taboue dans notre contexte, elle n'a été retrouvée que chez une seule malade soit : 2,63%.

Cependant il est nécessaire, en interprétant ce résultat, de prendre en considération que le nombre de partenaires sexuels de l'homme est plus important que le nombre de partenaires de la femme elle-même, ainsi que le statut marital n'est pas suffisait pour connaître l'activité sexuelle.

II-Etude clinique

1- Délai de consultation

Nos résultats montrent un retard de consultation chez nos malades, en effet 34,22 % de nos patientes ont consulté après 12 mois de l'apparition des symptômes, contre seulement 15,69% à l'étude de rabat [10] et 20% à l'étude de tunis [7].



2- Présentation clinique

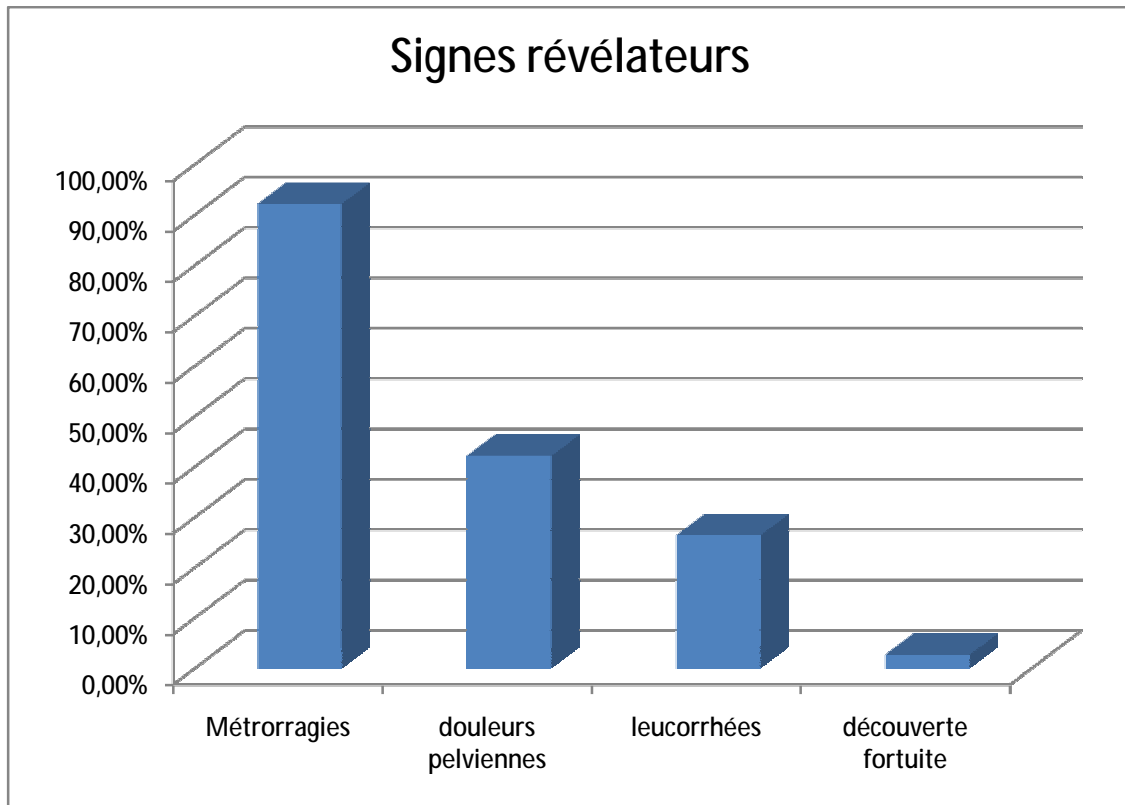
2-1 Signes révélateurs

L'hémorragie génitale a représenté le motif majeur de consultation. Elle a été retrouvée chez 35 malades (92,10 %). Elle était soit isolée soit associée à des leucorrhées et/ou à des douleurs pelviennes.

La découverte fortuite a été retrouvée chez une seule malade.

Tableau n°2 : Signes révélateurs

Signes révélateurs	Nombre des cas	Pourcentage (%)
Métrorragies isolées	16	42,11
Métrorragies+douleurs pelviennes	10	26 ,32
Métrorragies+leucorrhées	5	13,16
Métrorragies+douleurs pelviennes+ leucorrhées	4	10 ,52
Douleurs pelviennes	1	2,63
Douleurs pelviennes+ leucorrhées	1	2,63
La découverte fortuite	1	2,63
Total :	38	100



2-2 Signes associés

Un syndrome anémique a été retrouvé chez 9 malades soit 23,68 %.

Les signes urinaires ont été retrouvés chez 5 malades soit 13,15% avec:

- Pollakiurie dans 7,89 % des cas.
- Hématurie dans 5,26 % des cas.

Les signes digestifs : ont été retrouvés chez 2 malades (5,26%) et étaient représentés par des rectorragies.

La dyspareunie a été retrouvée chez un malade soit 2,63 %.

3- L'examen clinique

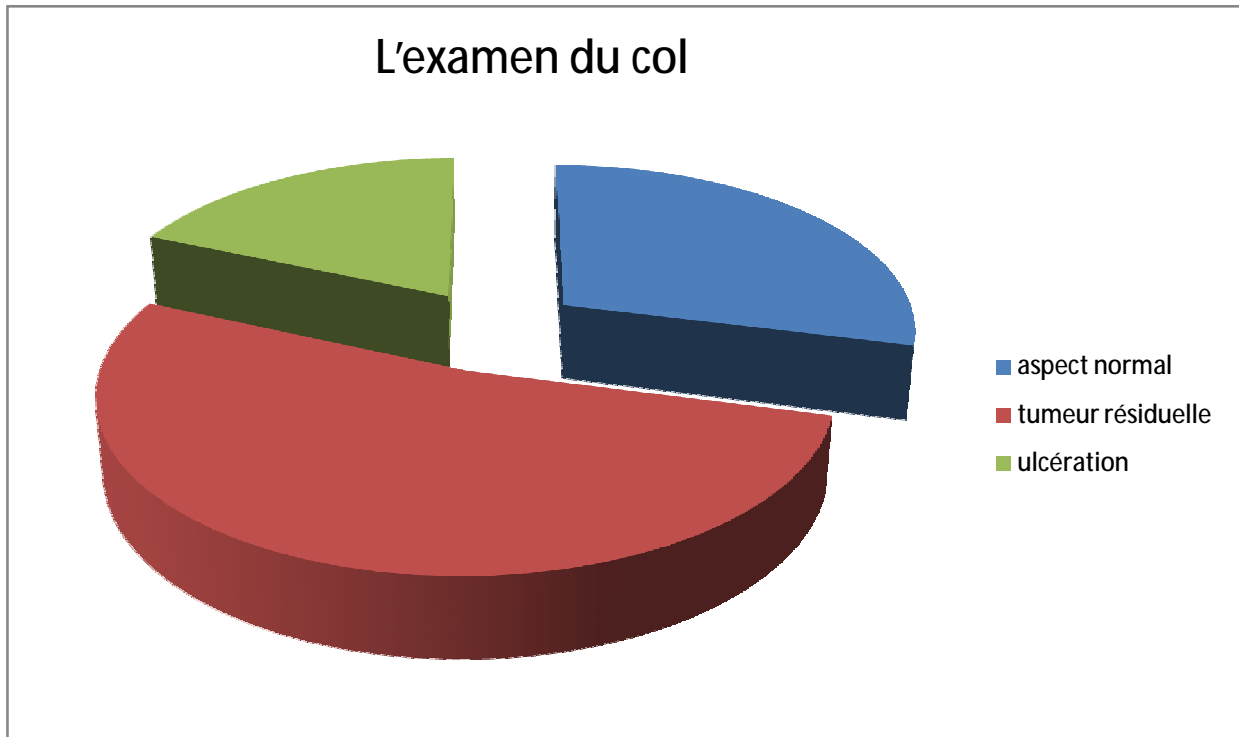
Il a comporté :

- l'inspection de la vulve et du périnée
- l'examen sous spéculum
- le toucher vaginal (TV)
- le toucher rectal (TR)

3-1l'examen du col

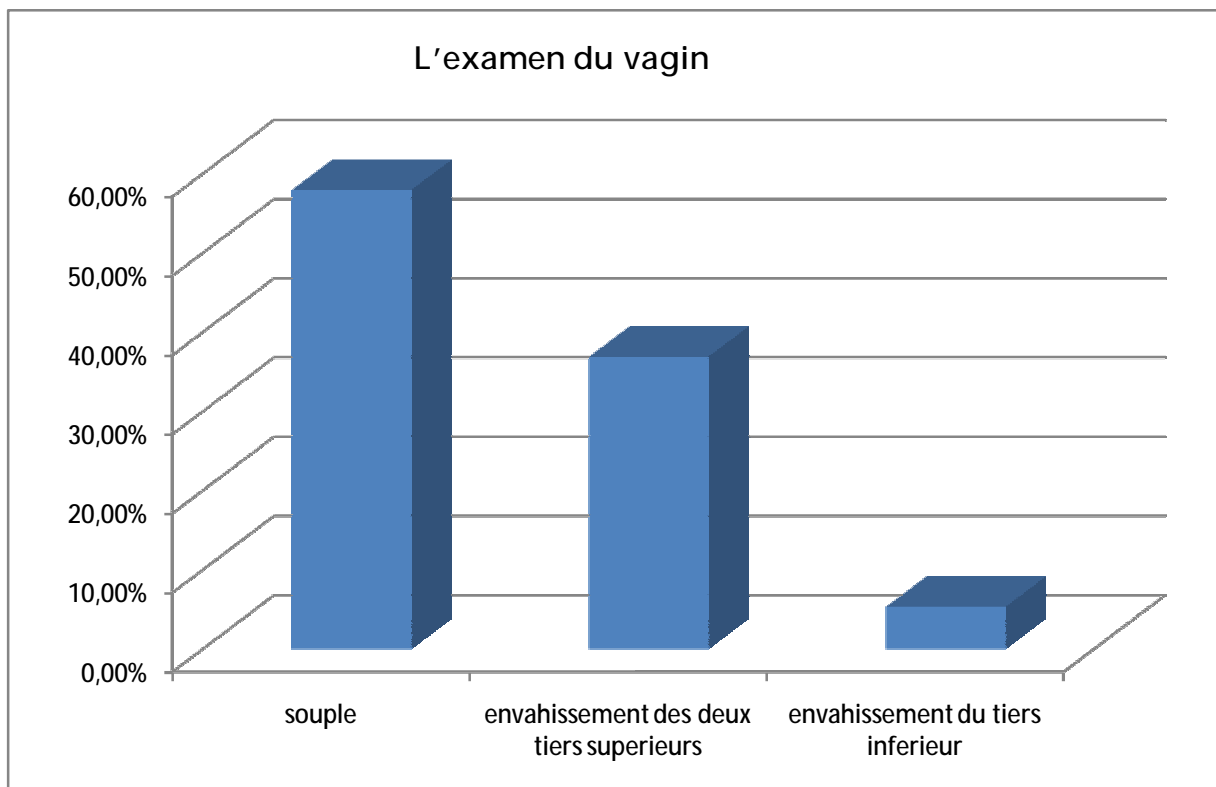
Cet examen a été effectué chez toutes les malades hospitalisées aux services de gynéco obstétrique du CHU de Fès.

Le col était d'aspect normal dans 11 cas soit 28,94%, siège de tumeur résiduelle dans 20 cas soit 52,63 % et d'ulcération dans 7 cas soit 18,42%.



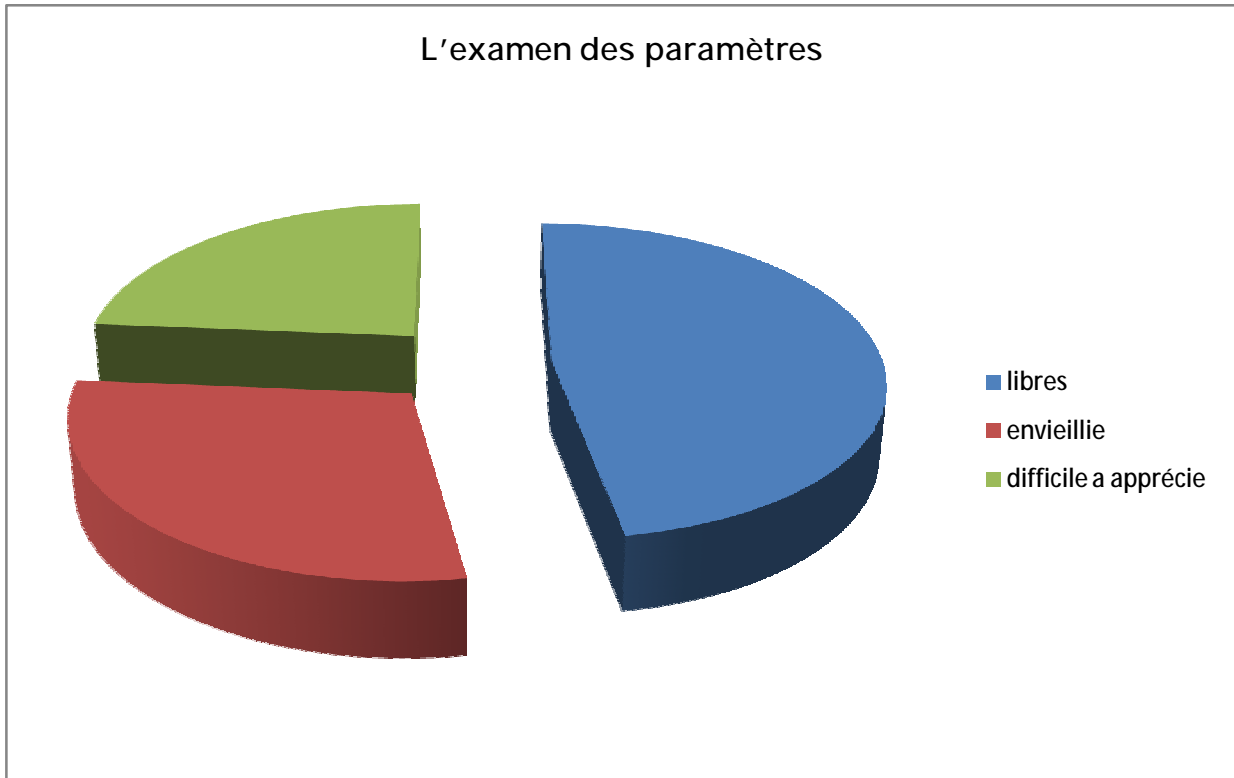
3-2 l'examen du vagin

Le vagin était souple chez : 22 malades (57,90%) et envahi dans 16 cas (42,10%), et avec infiltration du tiers inférieure dans 2 cas.



3-3 l'examen des paramètres

Les paramètres étaient envieillies dans 11 cas (28,95%) et difficile à appréciés dans 9 cas (23,68%).



III- Etude anatomopathologique

1- Frottis cervico vaginal

Réalisée chez 12 de nos malades soit 31,58 %, les résultats étaient comme suite.

Tableau n°3 : Résultat des FCV

Anomalies cytologiques	Nombre des cas	Pourcentage (%)
HSIL	6	15,79
AIS	3	7,90
ASC-H	1	2,63
ASC-US	1	2,63
LSIL	1	2,63
Non réalisé	26	68,42
Total	38	100

2-Examen histologique

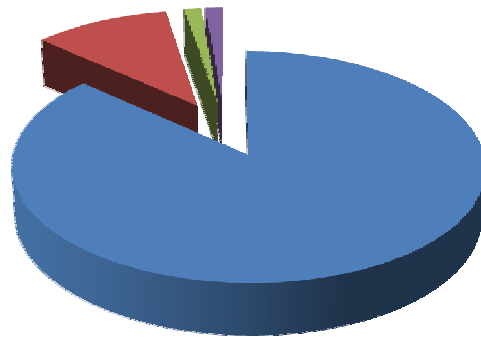
Précisé chez toutes nos patientes, diagnostiquées au service d'Anatomie-pathologique du CHU HASSAN II de Fès.

Il a permis de distinguer 4 types histologiques des tumeurs du col utérin : Le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome, Carcinome verruqueux et le carcinosarcome (tumeur mullerienne mixte maligne) avec prédominance du premier type.

Tableau n°4: Types histologiques

Type histologique	Nombre des cas	Pourcentage (%)
• <u>CIS</u>	9	10,71
• <u>Cancer invasif</u>	75	89,28
Carcinome épidermoïde	65	86,67
- moyennement différencié	30	
- bien différencié	21	
- peu différencié	14	
Adénocarcinome	8	10,67
- papillaire	7	
- villoglandulaire	1	
Carcinome verruqueux	1	1,33
tumeur mullerienne mixte maligne	1	1,33
Total	38	100

Types histologiques

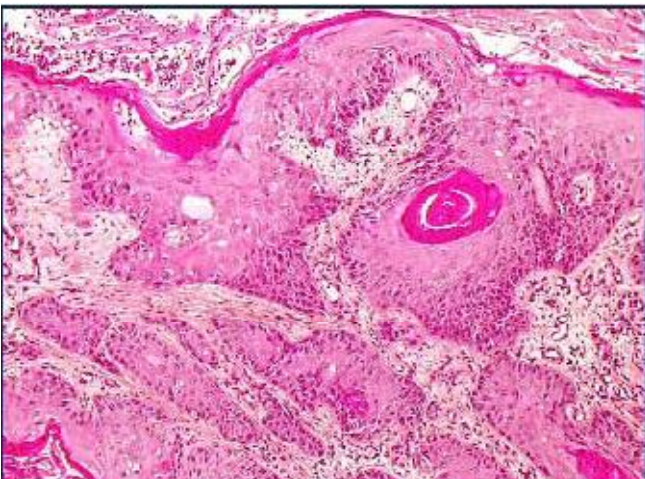


■ Carcinome épidermoïde

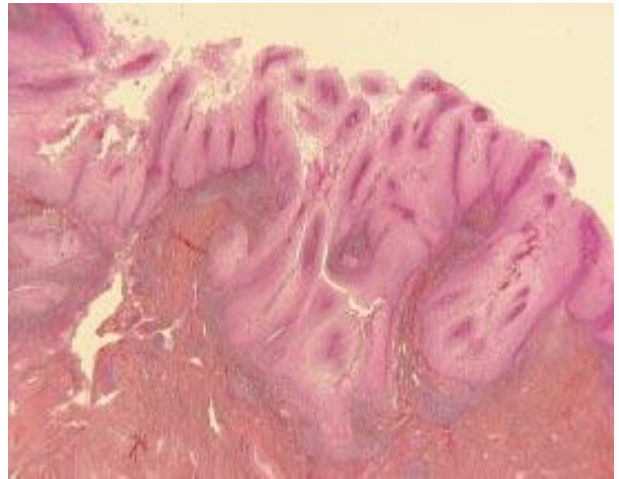
■ Adénocarcinome

■ Carcinome verruqueux

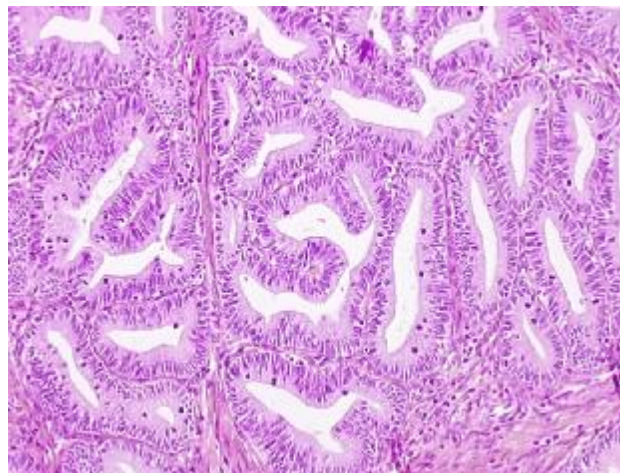
■ tumeur mullerienne mixte maligne



Carcinome épidermoïde bien différencié



Carcinome verruqueux bien différencié



Adénocarcinome bien différencié

Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature :

Aarji à Rabat [10] : le carcinome épidermoïde invasif a représenté 91,86% des cas, l'adénocarcinome a représenté 7,56%.

Acharki à Casablanca [11] : sur une série de 337 malades, 95% avaient des carcinomes épidermoïdes, L'adénocarcinome n'a été retrouvé que chez 16 malades soit 4,74%.

Yomi à Yaoundé (Cameroun) [7] : sur une série de 111 malades, 96 avaient des carcinomes épidermoïdes et 4% des adénocarcinomes.

Pigneux à Bordeaux [6] : sur 1390 malades suivies entre 1974 et 1994 a retrouvé :

- 55 cancers micro-invasif soit : 3,95%.
- 1178 Carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés soit : 84,74%.
- 103 adénocarcinomes soit : 7,41%.
- 41 cancers indifférenciés soit : 2,94%.
- 13 cancers d'histologie diverse soit : 0,93%.

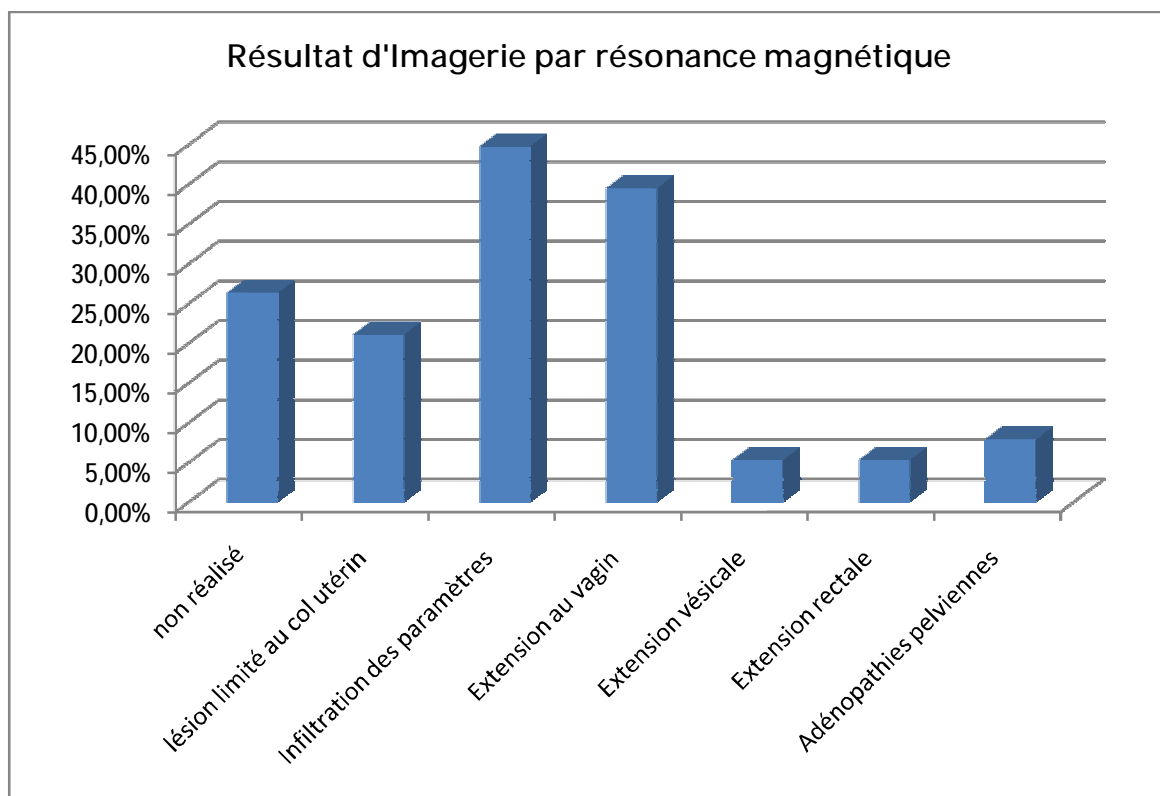
IV-Bilan d'extension

1- Imagerie par résonance magnétique (uro IRM)

Elle représente l'examen complémentaire le plus utilisé chez nos patientes vue sa sensibilité augmenté par rapport au autre examen para-clinique, elle a été réalisé chez 28 malades, pris en charge aux services de gynéco obstétrique du CHU de Fès, soit 73,68% :

Des anomalies étaient retrouvées chez tous les malades:

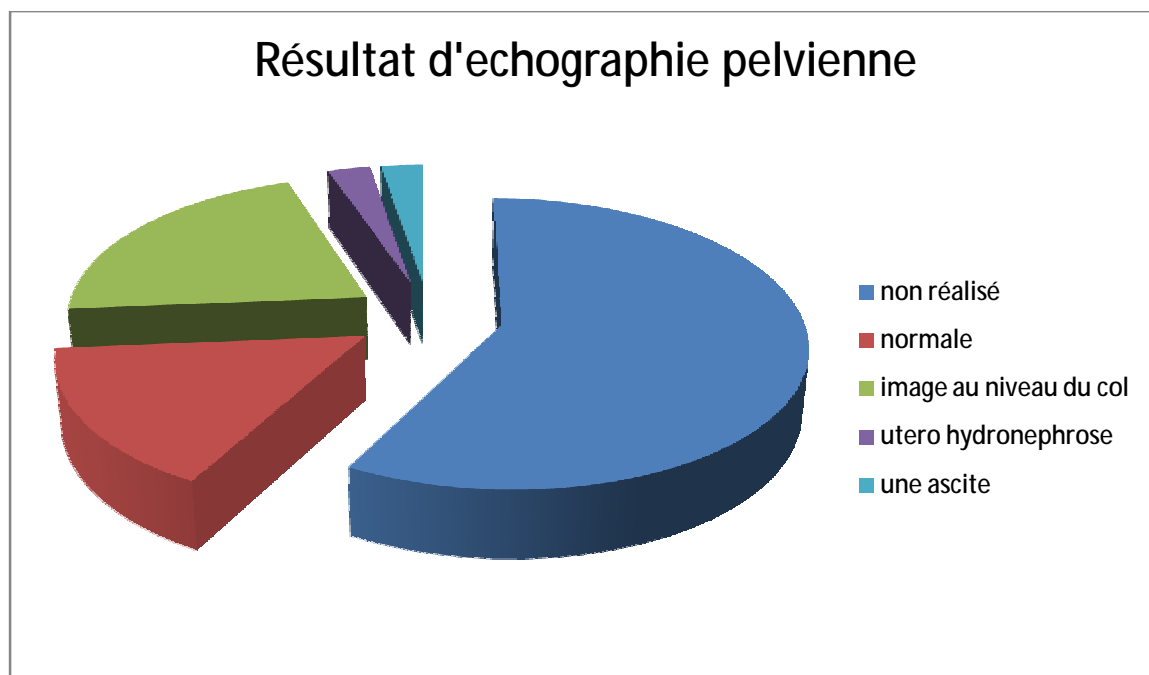
- lésion limité au col utérin dans 8 cas ;
- Infiltration de la graisse pelvienne et des paramètres dans 17 cas ;
- Extension au vagin dans 15 cas ;
- Extension vésicale dans 2 cas ;
- Extension rectale dans 2 cas ;
- Adénopathies pelviennes dans 3 cas.



2-Echographie pelvienne

Elle a été réalisée chez 16 malades soit 42,10%. Elle était normale dans 6 cas.

Elle a objectivé une image au niveau du col dans 8 cas, une utero hydronephrose dans un cas et une ascite dans un cas.



3- Tomodensitométrie Abdomino pelvienne (uro scanner)

Elle a été réalisée chez 3 malades seulement: elle était normale dans 2 cas, et elle a objectivé un épaissement de la région cervical dans un seul cas.

TDM	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Non réalisée	35	92,11
normale	2	5,26
Epaissement cervical	1	2,63
Total	38	100

4- Rectoscopie

Réalisée chez un seul malade : elle a montré un épaissement d'allure inflammatoire, confirmée par l'histologie.

5-Cystoscopie

Aucune patiente n'a bénéficié de cet examen.

6-Urographie intraveineuse (UIV)

Aucune patiente n'a bénéficié de cet examen.

7- Radiographie pulmonaire

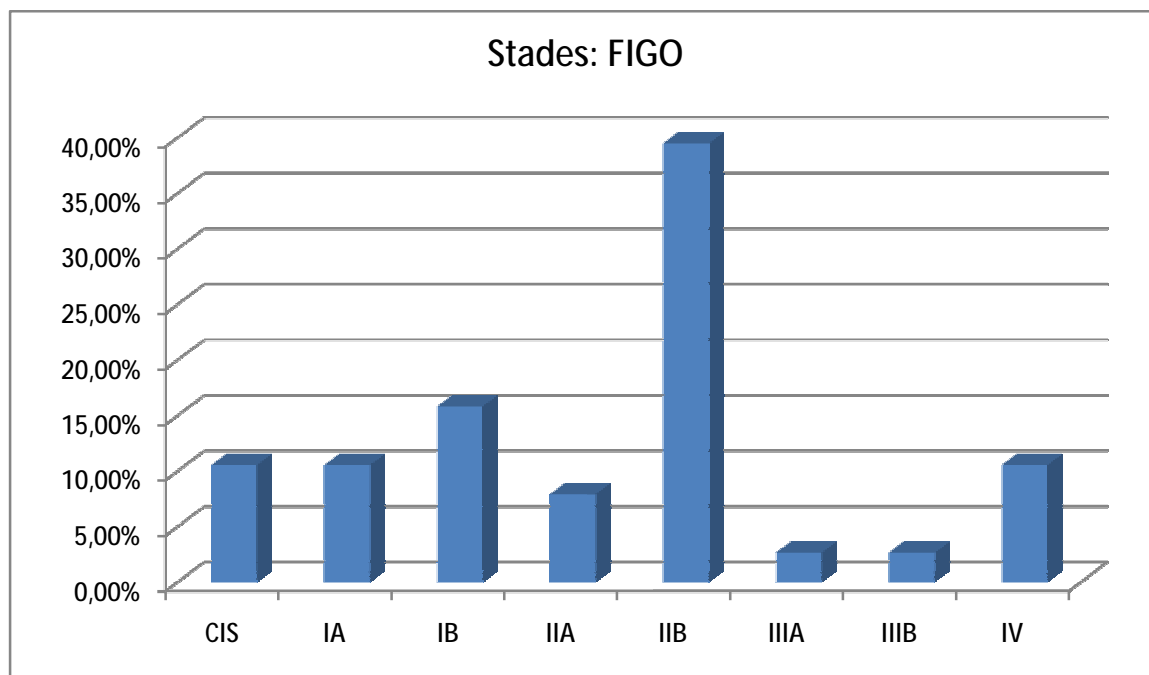
Elle a été réalisée chez toutes les malades, elle s'est avérée normale dans tous cas.

V- Classification

1-Analyses descriptives

Le stade a été déterminé selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (F.I.G.O.2000).

Le stade IIb était le plus fréquent, il a représenté 39,47% suivi du stade Ib avec : 15,78% des cas.



Nos résultats concordent avec ceux des pays en voies de développement :

Aarji (Rabat) [10] :

- Stades limités : 0, IA, IB, IIA : 36,63% des cas
- Stades étendus : IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA : 63,37% des cas

Yomi (Yaoundé) [9]:

- Stades limités : 31,5% des cas.
- Stades étendus : 68,5% des cas.

Bannour (Tunis) [7]:

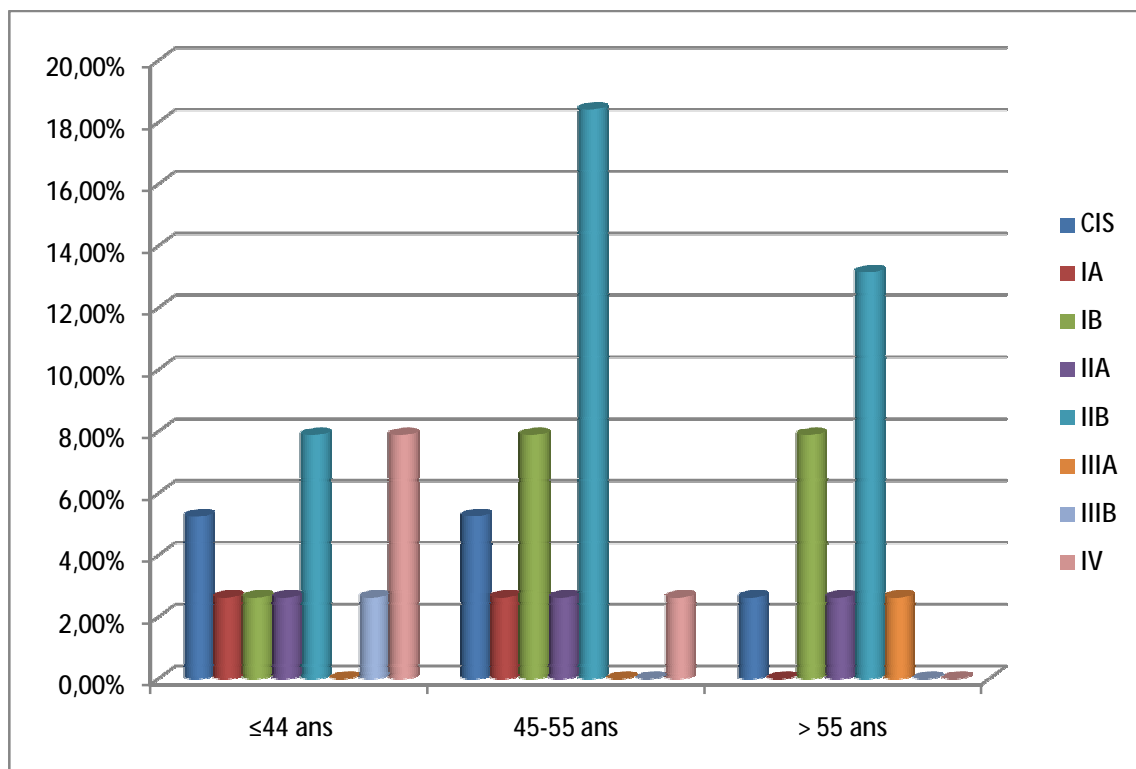
- Stades limités : 43,7% des cas.
- Stades évolués : 56,3%.

Raharisolo (Madagascar) [8]:

- Stades limités : 57,11% des cas.
- Stades évolués : 42,89% des cas.

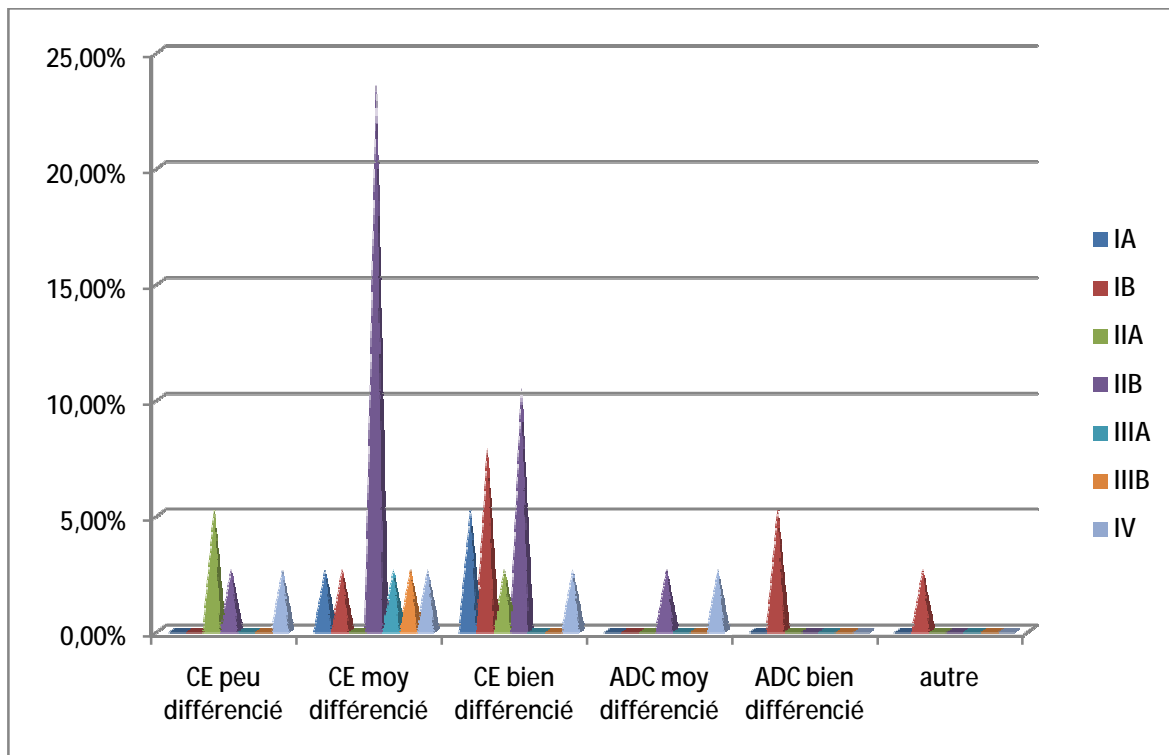
2-Corrélations statistiques

2-1Corrélation âge des patientes / stade FIGO



On ne note pas de corrélation entre l'âge et le stade FIGO, en effet dans toutes les tranches d'âge de nos patientes plus des deux tiers présentaient un stade avancé (II ou plus).

2-2 Corrélation types histologique/ stade FIGO



Le stade FIGO semble être lié au grade histologique plutôt que du type histologique :

En effet, toutes les patientes présentant un carcinome épidermoïde peu différencié ou un adénocarcinome moyennement différencié, et plus de 80% des patientes présentant un carcinome épidermoïde, ont un stade FIGO avancé (II ou plus).

En revanche presque la moitié (54,46%) des patientes présentant un carcinome épidermoïde bien différencié, et tous les patientes présentant un adénocarcinome bien différencié, ont un stade FIGO : I.

VI-Traitement

1- Modalités thérapeutiques

La majorité des malades ont bénéficié d'un traitement chirurgical qui était souvent associé à la radiothérapie ou à la radio chimiothérapie en fonction du stade clinique.

1-1 La chirurgie

Elle a été pratiquée chez 20 malades (52,63%).

Les types d'interventions pratiquées étaient :

- Une colpo hystérectomie élargie+ lymphadénectomie dans 11 cas.
- •colpo hystérectomie + annexectomie unilatéral dans 3 cas.
- Une hystérectomie 4 cas.
- Une conisation dans 2 cas.

14 malades (28,94%) étaient adressées à l'Institut national de l'oncologie (INO), la chirurgie sera discutée après.

1-2 la radiothérapie

La radiothérapie a été pratiquée chez 28 malades (73,68%) selon 3 modalités :

Tableau n°5 : type de radiothérapie

Radiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Pré opératoire	16	42,10
Post opératoire	10	26,32
Pré et post opératoire	2	5,26
total	28	73,68

1-3 La chimiothérapie

Elle a été pratiquée chez les malades en association avec une radiothérapie en préopératoire.

2- Schémas thérapeutiques

Les malades étaient traitées en fonction du stade comme suite :

CIS : il a regroupé 4 cas qui ont été traités par :

- Conisation dans 2 cas.
- Hystérectomie dans 2 cas.

I A : il a regroupé 3 cas qui ont été traités :

- par chirurgie exclusive.

I B : il a regroupé 7 cas qui ont été traités par :

- Adressée à l'INO, une chirurgie sera programmée après dans 3 cas.
- Chirurgie puis adressée à l'INO dans 4 cas.

II A : il a regroupé 3 cas qui ont été traités par :

- Chirurgie puis adressée à l'INO dans 2 cas.
- Une patiente est perdue de vue.

II B : c'était le stade le plus fréquent, ayant concerné 15 cas (39,47%) traités par :

- Adressée à l'INO, une chirurgie sera programmée après dans 10 cas.
- Chirurgie puis adressée à l'INO dans 3 cas.
- Association radiochimiothérapie + chirurgie puis adressée à l'INO dans 1 cas.
- Une patiente est perdue de vue.

III A : il a regroupé une malade qui a bénéficié :

- Association radio chimiothérapie + chirurgie puis fut adressée à l'INO.

III B : il a regroupé un seul cas :

- Adressée à l'INO, une chirurgie sera discutée après.

IV : il a regroupé 4 cas :

- 3 étaient Adressées à l'INO, une chirurgie sera discutée après.
- Une patiente est perdue de vue.

Le suivi des patients n'a pas pu être fait vu que notre étude s'est basée uniquement sur les renseignements notés sur les dossiers médicaux au cours de l'hospitalisation.

DISCUSSION

I- Etude épidémiologique

1- Incidence et mortalité [12, 13, 14]

1-1 Incidence

L'estimation du nombre total de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus dans le monde atteint 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement.

L'incidence la plus forte (normalisée par rapport à la pyramide d'âge de la population mondiale) est observée chez les femmes africaines de Harare, au Zimbabwe, puisqu'elle atteint 67,2 nouveaux cas pour 100 000 femmes-années. Des taux supérieurs à 30 pour 100 000 femmes-années sont mentionnés dans un autre registre du cancer en Afrique, avec des chiffres à 40,8 à Kyadondo, en Ouganda et dans plusieurs registres d'Amérique centrale et du Sud : Concordia, Argentine (32,0) ; Belem (64,8) et Goiania (37,1), Brésil ; Cali, Colombie (34,4) ; Quito, Équateur (31,7) ; Trujillo, Pérou (53,5). Les seuls autres registres du cancer mentionnant un taux supérieur à 30 concernent la population Maori de Nouvelle-Zélande (32,2) et celle de Madras, en Inde (38,9).

1-2 mortalité

Les estimations les plus récentes concernant la mortalité mondiale totale imputable au cancer du col de l'utérus font état de 237 000 décès pour l'année 1998, correspondant à 0,9 % de la mortalité totale chez la femme. La plupart de ces décès surviennent dans des pays de revenus faibles ou moyens, puisque les chiffres atteignent 220 000 décès (soit 0,5 %) dans ces pays, alors que les pays à revenus élevés ne présentent que 17 000 décès (soit 0,2 % de la mortalité chez la femme).

Cependant, la mortalité ne donne que relativement peu d'informations sur la

charge totale de la maladie puisque, d'une part le cancer du col est loin d'être toujours létal et, d'autre part, de nombreux cas sont complètement ignorés en raison de l'inexactitude du certificat de décès. La distinction entre le col et le corps de l'utérus n'est pas systématiquement établie, même dans certains pays européens, ce qui entraîne des incertitudes quant au nombre précis de décès imputables au cancer du col. Pour les pays en développement, le problème est beaucoup plus complexe et les chiffres actuels de la charge totale de la maladie sont essentiellement des estimations, plutôt qu'un dénombrement réel.

Au total, le cancer du col de l'utérus arrive en cinquième position dans les causes de mortalité imputable au cancer chez la femme, derrière les cancers du sein, du poumon, de l'estomac et les cancers colorectaux.

2-Age au moment du diagnostic [15,16]

De récentes observations semblent indiquer que l'âge moyen de détection du cancer invasif du col utérin, pourrait se situer actuellement aux alentours de 45-74 ans. En effet dans les pays où le dépistage est organisé le cancer invasif est découvert à un âge moyen de 55 ans.

On a également constaté une augmentation de l'incidence des cancers invasifs chez la femme de 20 à 30 ans dans quelques pays avec environ 15% de cancers invasifs chez la femme de moins de 35 ans alors que 85% des cas des carcinomes in situ sont détectés chez des femmes de moins de 45 ans.

L'analyse de la tendance du cancer invasif du col dans 10 registres du sud-ouest de l'Europe entre 1970 et 1990 a montré que la baisse de l'incidence concernait surtout les classes d'âge moyen (car elles sont moins exposées aux infections à HPV que les jeunes et en plus elles ont plus souvent recours au

dépistage que les femmes les plus âgées). La même étude a objectivé la croissance des lésions in situ pour les tranches d'âge : 30-34 et 35-39.

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 49.26 ans avec atteinte plus marquée de la tranche d'âge : 45-54 ans (37,50 %) ; suivie de la tranche d'âge 35-44 (23,22 %) ; la tranche d'âge 25-34 ans représente 12,5%.

Ces résultats montrent que l'âge de nos patientes au moment du diagnostic est plus précoce par rapport au pays développé, à cause de l'absence de dépistage chez nous et la présence des facteurs de risques du développement du cancer du col utérin chez nos femmes, qui seront détaillé ci-dessous.

II – Facteurs de risque

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été réalisées dans le but de saisir les principaux facteurs de risque incriminés dans la genèse du cancer du col utérin. Il s'agit en fait d'une maladie multifactorielle avec intrication de plusieurs cofacteurs, dont l'essentiel est l'infection au papillomavirus humain.

1- L'infection à papillomavirus humain (HPV) [19-21]

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des Papovaviridae. Leur génome est constitué d'ADN double brin de 7 900 paires de bases environ, dont les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin. L'organisation génomique distingue trois régions génomiques :

- la région L (Late) qui code pour les protéines de structure L1 et L2 composant la capsid.
- la région E (Early) qui code pour des protéines non structurales E1-E7.

- la dernière région, non codante, appelée LCR (Long Control Region) contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription.

La figure 1 illustre l'organisation du génome du HPV 16 qui présente huit phases ouvertes de lecture (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2). Le nombre de phases ouvertes de lecture varie d'un génotype à l'autre.

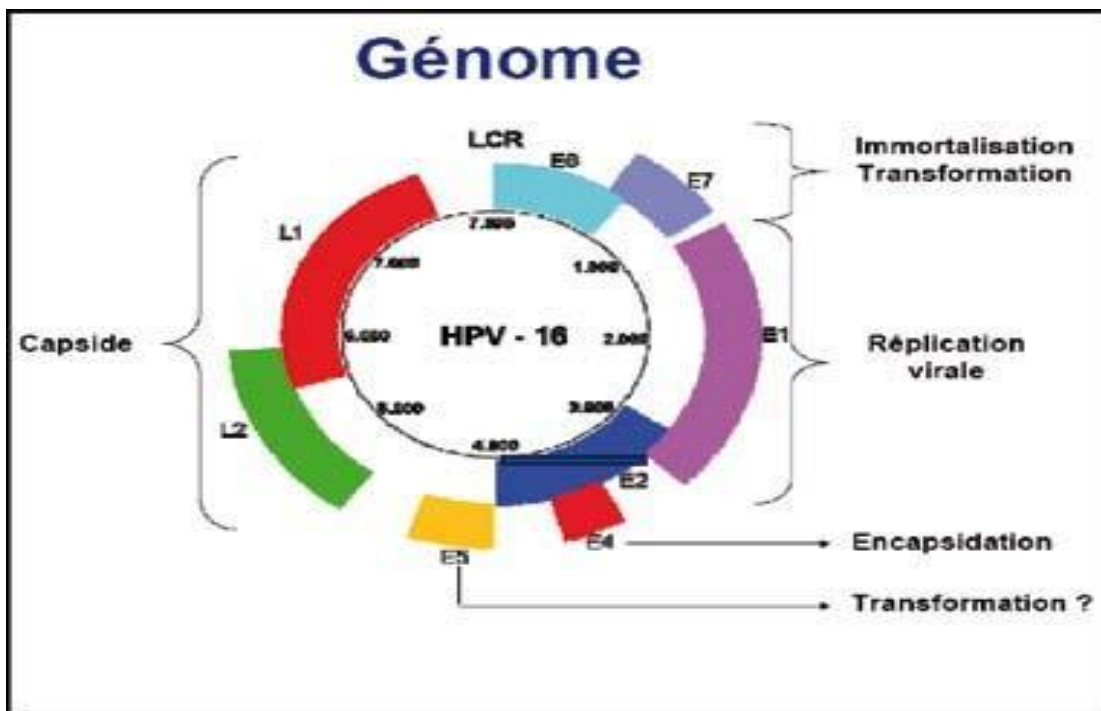


Figure 1 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16)

Plus de 80 types de HPV sont connus, dont au moins 30 sont présents dans les voies génitales. Il existe également plus de 20 papillomavirus chez l'animal. La classification habituelle est établie en fonction des séquences nucléotidiques en cinq groupes taxonomiques, qui ne sont pas homogènes du point de vue des phénotypes. Deux groupes correspondent à la majorité des HPV.

Le HPV peut être considéré comme un agent sexuellement transmissible, même s'il existe d'autres modes de propagation de l'infection. D'une façon générale, la primo-infection suit le début de l'activité sexuelle et chaque rencontre sexuelle

augmente le risque d'infection. À la phase aiguë, l'infection se manifeste par l'apparition de lésions cutanées ayant un aspect de verrues génitales.

On estime qu'environ 1 % des adultes sexuellement actifs aux États-Unis présentent des verrues cliniques, alors qu'au moins 15 % ont une infection infraclinique. Les taux d'infection les plus élevés sont observés chez les jeunes adultes âgés de 18 à 28 ans. Le HPV génital le plus répandu peut également être retrouvé dans des sites non génitaux, tels que la bouche, les doigts et la peau en général, mais également les poumons, surtout chez les nouveau-nés.

Certaines données indiquent une tendance à l'augmentation des verrues génitales entre les années 1950 et 1970 aux États-Unis, correspondant à une période de fréquence plus élevée des maladies sexuellement transmissibles.

Des résultats ont été observés au Royaume-Uni. Le rôle que pourrait jouer l'augmentation de l'infection à HPV sur l'élévation des taux de cancer du col de l'utérus chez la jeune femme est évocateur. Cette observation est renforcée par la notion selon laquelle la présence d'ADN de HPV est extrêmement fréquente dans les néoplasies intraépithéliales cervicales de bas grade et quasi constante dans les tumeurs invasives.

De nombreuses études épidémiologiques sont concordantes. Au moment où l'IARC a décidé d'évaluer le potentiel carcinogène du HPV, il existait déjà plus de 100 études. Presque toutes ces études montraient qu'il existe un risque et, pour la majorité d'entre elles, les risques relatifs sont extrêmement élevés.

Cependant, on peut distinguer clairement deux périodes. La première correspond aux premières études ayant utilisé des méthodes sans polymérase chain reaction (PCR) pour détecter le HPV 16. Les odds ratios, utilisés comme estimations du risque relatif, sont supérieurs à 1, et la majorité des valeurs sont comprises entre 5 et 100. Les études plus récentes, basées sur l'utilisation des méthodes PCR, ont

donné des estimations comprises entre 5 et 500. Il est très rare de trouver des valeurs de cette amplitude dans les études épidémiologiques, à l'exception de celles concernant les agents viraux. Elles corroborent fortement le rôle du HPV dans l'étiologie du cancer du col invasif.

D'autres arguments en faveur de cette association proviennent de l'histoire naturelle de la maladie et de l'épidémiologie moléculaire. L'infection par HPV précède l'apparition de la tumeur. Les facteurs de risque de l'infection par HPV sont similaires à ceux du cancer cervical. Au niveau moléculaire, le rôle des antigènes viraux spécifiques n'est pas le même pour les verrues et les cancers. Le HPV a un effet promoteur sur la prolifération cellulaire, il est inducteur d'instabilité chromosomique et permet l'immortalisation cellulaire in vitro.

En outre, deux oncoprotéines, E6 et E7, interfèrent sur les fonctions normales des régulateurs cellulaires négatifs, p53 et pRB. Certains cofacteurs peuvent intervenir, y compris les hormones telles que les glucocorticoïdes ou la progestérone et d'autres virus, tels que le virus herpès simplex et le VIH. D'autres agents sexuellement transmissibles, tels que *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, peuvent également jouer un rôle.

En 1995, les conclusions des monographies de l'IARC étaient déjà claires. Les données ont été considérées comme suffisantes pour démontrer le caractère carcinogène du HPV de types 16 et 18 dans l'espèce humaine. En revanche, les types 6 et 11 semblent ne pas être carcinogènes pour le col et on dispose de peu d'informations sur l'activité des autres types de HPV dans l'espèce humaine.

L'évaluation globale qui en résulte est donc la suivante : le HPV de types 16 et 18 est carcinogène dans l'espèce humaine (groupe 1), le HPV de types 31 et 33 est probablement carcinogène dans l'espèce humaine (groupe 2A) et certains types de HPV autres que 16, 18, 31 et 33 sont probablement carcinogènes dans l'espèce

humaine (groupe 2B).

La carcinogénicité du HPV de type 16 ou 18 est corroborée par les données expérimentales montrant que les protéines de ces virus interfèrent sur les fonctions des voies cellulaires de régulation.

Depuis la publication des monographies de l'IARC, d'autres études ont été publiées, corroborant la nature causale de l'association entre HPV et cancer du col dans de nombreuses populations du monde, telles que celles des Philippines, de la Thaïlande et du Maroc.

Les données les plus récentes semblent également impliquer des HPV de type autre que 16 et 18 dans la carcinogenèse cervicale.

2-Comportement sexuel [22-32]

L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue depuis Rigoni Stern en 1842. Certains critères communs relatifs à la sexualité sont retrouvés chez la majorité des femmes atteintes du cancer du col :

- Age précoce des premiers rapports sexuels.
- Age précoce de la première grossesse.
- Multiplicité des partenaires.

Les deux premiers facteurs sont dus à l'immaturation du col utérin au cours de l'adolescence, ce qui le rend vulnérable aux chocs subis lors des coïts et pendant l'accouchement.

Les cellules du col utérin se caractérisent par un renouvellement cellulaire très rapide qui pourrait faciliter les transformations malignes secondaires aux traumatismes.

Selon Giraud, le risque de cancer du col et de dysplasie cervicale augmente lorsque l'âge au premier rapport sexuel s'abaisse et que le nombre des partenaires

sexuels augmente. Le jeune âge aux premiers rapports peut intervenir de plusieurs façons :

- L'épithélium métaplasique de la zone de transformation du col est sensible aux agressions.
- Une plus longue vie sexuelle entraîne un plus grand nombre de partenaires, donc un plus de risque d'infections génitales.
- Le temps d'exposition à l'agent cancérigène est plus long.

Certains auteurs font intervenir également le nombre élevé de rapports sexuels par semaine comme facteur d'aggravation de risque d'atteinte par l'HPV et donc de cancer cervical.

Le comportement sexuel du conjoint semble décisif. Certaines études ont permis de constater une relation linéaire entre les comportements sexuels masculins et les taux d'infection par l'HPV au sein des femmes atteintes d'un cancer du col utérin. Cet effet du nombre des partenaires de l'homme devient particulièrement évident lorsqu'on examine le cas des femmes qui n'ont eu qu'un seul partenaire sexuel dans leur vie.

Dans notre série, les facteurs de risque liés au comportement sexuel sont très prépondérants, en fait :

- Plus des deux tiers de nos malades (60,52%) ont débuté leur activité sexuelle avant 20 ans
- l'âge de la première grossesse était inférieur à 20 ans dans 44,73% des cas.
- En revanche la multiplicité des partenaires n'a été retrouvée que chez une patientes soit 2,63%.

3- Parité [33-36]

Le nombre de naissances vivantes par femme est un facteur de risque qui va de pair avec le cancer du col de l'utérus. Il y a une tendance linéaire dans l'association parité-risque, comme l'ont démontrée d'importantes études menées en Amérique du Nord et en Amérique latine.

Il est possible que les grossesses multiples aient un effet traumatique ou immunosuppresseur cumulatif sur le col de l'utérus, facilitant ainsi la contraction d'une infection par le HPV. Un autre mécanisme non absolument exclusif est l'effet hormonal produit par la grossesse sur le col, qui pourrait avoir des incidences sur les éléments génomiques HPV qui sont réceptifs à la progestérone.

Dans notre série, les grandes multipares ont représenté 60,53% de notre échantillon puis les multipares : 18,43%.

4- La contraception orale [22 ,40-46]

La prise de contraceptifs est associée à l'activité sexuelle et aux comportements face au dépistage. Ces deux éléments doivent être pris en considération au cours de l'étude. Cependant, la plupart des études de cohortes ou de cas-témoins vont dans le sens d'une augmentation du risque, en particulier pour la prise de contraceptifs oraux à long terme. Cela se vérifie pour la dysplasie cervicale, le carcinome in situ et le cancer invasif et renforce la crédibilité de cette association, qui a également été retrouvée dans les études relatives au HPV.

Dans certaines études, la prise de contraceptifs oraux à un âge précoce a été corrélée à un risque plus élevé, même après ajustement par rapport à la durée du traitement. Dans ce problème, l'aspect le plus important est la relation entre le type histologique et les contraceptifs oraux.

Le risque semble plus clair pour les adénocarcinomes épidermoïdes que pour les épithéliomas donné l'hormonodépendance des adénocarcinomes, cette association est plausible et doit être étudiée davantage, surtout dans la mesure où ce type histologique a tendance à augmenter.

D'autres produits hormonaux ont également été évalués, tels que les contraceptifs injectables, et plusieurs études ont montré une augmentation du risque, bien que pas toujours significative statistiquement. En revanche, l'hormonothérapie substitutive de la ménopause n'est pas associée à un risque plus élevé.

Une étude réalisée par l'International Agency For Research On Cancer (IARC) et reposant sur le suivi de près de 1900 femmes en Thaïlande, Philippines, Maroc, Brésil, Pérou, Paraguay, Columbia et en Espagne : les femmes HPV positives pourraient avoir un risque 3 fois plus élevé de développer le cancer si elles ont utilisé la pilule pendant 5 ans ou plus et 4 fois plus après 10 ans d'utilisation.

Il y a toutefois certains facteurs de confusion. Par exemple, les femmes qui ont recours à la contraception ont tendance à être plus actives sexuellement et les femmes qui prennent des pilules anovulentes sont moins susceptibles d'utiliser des méthodes de contraception de barrière, qui, selon certaines études, exercent un effet de protection contre le CIN et le cancer du col de l'utérus.

Il est également possible que certaines associations puissent être attribuables à la détection, compte tenu que les femmes qui prennent des pilules anovulentes se soumettent plus fréquemment à un examen gynécologique, améliorant ainsi les chances qu'une maladie soit décelée rapidement.

En effet, L. Thirry sur la base d'une enquête menée en Septembre 2000 à Bruxelles et après une analyse détaillée de l'influence de diverses pilules anticonceptionnelles, n'a pas révélé d'influence importante de ce facteur.

Dans notre série : 55,26% des malades ont utilisé un contraceptif oral alors que 7,89% ont utilisé un dispositif intra utérin.

5- Le tabagisme [22 ,44-48]

Le tabagisme a souvent été incriminé comme un facteur de risque possible de cancer du col de l'utérus. L'association a été jugée faible et difficile à interpréter en raison du rôle joué par l'activité sexuelle, qui peut être un facteur de confusion.

Plusieurs études ont pourtant démontré une relation entre le tabagisme et les néoplasies cervicales de haut grade, ainsi qu'entre tabagisme et condylomes acuminés. Dans une étude relative au cancer du col, ce rapport est maintenu, même après avoir tenu compte d'une infection par HPV.

En fait, le risque lié au tabagisme est plus élevé pour les femmes HPV-positives que pour les femmes HPV-négatives. Le tabagisme pourrait agir par son effet immunosuppresseur, conduisant à une infection chronique plus active accompagnée d'inflammation.

L'équipe de J.BRISSON a réalisé une étude cas-témoins portant sur 247 patientes souffrant de cancer cervical et 137 témoins (tableau n°10).

Tableau n°6 : Répartition des sujets selon leur statut de tabagisme.

Sujets	Cancer du col	Pas de cancer
Fumeurs	197	66
Non Fumeurs	50	71
Total	247	137

L'analyse de la littérature scientifique met clairement en évidence une augmentation significative du risque de développer cette pathologie chez les fumeuses. Cette augmentation varie d'un facteur 2 à 5 selon les études.

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes. Ainsi, dans notre étude, aucunes malades n'étaient fumeuses.

6-Le statut immunitaire [49-53]

Il joue lui-même un rôle dans le développement du cancer du col utérin. Le risque de cancer est en effet plus important chez les femmes dont le système immunitaire a été affaibli par le VIH ou par des médicaments (notamment les immuno suppresseurs) ou par une greffe d'organe .Chez les femmes immunodéprimées, la fréquence de l'association HPV, condylomes et cancer intraépithélial a été considérée comme nettement plus élevée par rapport aux populations témoins immunocompétentes.

Une étude épidémiologique et pluricentrique franco italienne réalisée entre le premier Janvier 1981 et le 31 Janvier 1998, rassemblant trois cohortes (une française et deux italiennes) et comportant 2952 femmes a objectivé que le taux d'incidence standardisé chez les femmes séropositives contaminées par voie sexuelle est de 6,7%.

Beaucoup d'études ont montré un risque plus important de cancer invasif du col chez les femmes séropositives au VIH : risque multiplié par 20 pour une étude italienne et par 5 pour une étude américaine.

Les lésions de CIN sont plus fréquentes également chez les femmes infectées par le VIH .De nombreuses études ont démontré la relation entre l'infection à VIH et les CIN .Certains auteurs suggèrent que l'immunodépression de la maladie VIH

pourrait exacerber la réplication de l'HPV au niveau cervical notamment lorsque le taux de CD4 passe au dessous de 200.

Une autre étude a démontré que la prévalence du CIS inaugural du SIDA chez les séropositives était de 2,2% en France, 2% aux USA et 1,8% en Italie, ce qui confère au CIS une place non négligeable parmi les complications de l'infection à VIH chez la femme.

Les femmes infectées par le VIH sont plus facilement infectées par des types d'HPV à potentiel oncogène élevé et risquent d'avantage de développer des lésions précancéreuses (et de les développer plus rapidement) que les femmes séronégatives de la même tranche d'âge.

7-Alimentation [63, 64]

Une grande quantité d'aliments (fruits et légumes) contenant des caroténoïdes et de la vitamine C et, dans une moindre mesure, l'ingestion de vitamines A et E semblent réduire les risques de cancer du col de l'utérus.

Les résultats de sondages alimentaires ont été corroborés par des épreuves biologiques relatives aux niveaux plasmatiques d'oligoéléments. Il y a un caractère plausible biologique en ce qui concerne l'effet de la diète dans la néoplasie du col utérin.

Les caroténoïdes, les tocophérols et l'acide ascorbique sont des antioxydants efficaces qui peuvent arrêter les groupes réactifs intracellulaires et, par conséquent, éviter les dommages possibles à l'ADN. Le bêta-carotène, plus particulièrement, sert de précurseur métabolique à l'acide rétinoïque, qui agit en modulant la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Les facteurs alimentaires peuvent également jouer un rôle dans l'immunité du col de l'utérus.

Des études sur l'échantillon aléatoire et contrôlé de suppléments alimentaires en vue de prévenir le CIN ont été effectuées ou initiées chez différentes populations.

Dans notre contexte, la plupart des patientes (81,57%) sont issues de milieux défavorables et donc une mauvaise hygiène alimentaire.

8-Races et ethnies [14, 64, 49-56]

Une étude américaine portant sur 750590 femmes, qui ont bénéficié d'un test Pap pour la première fois, montre que plus de la moitié sont issues de minorités sociales et ethniques. Celles. Les femmes noires et hispaniques ont représenté 14,4% et 19,3% de la population étudiée.

Ces résultats concordent avec ceux des recherches réalisées par BENARD et Al. entre 1991 et 1998 et qui montrent que l'incidence des lésions de haut grade est plus importante chez les américaines d'origine indienne ou alaskienne et que l'âge chez elles était inférieur à 30 ans dans 26,7% des cas.

Noel et Saksouk rapportent également des différences raciales aux Etats-Unis :l'incidence chez les noires étant plus importantes que chez les blanches et représente 72%.

III - Histoire naturelle du cancer du col utérin [65-97]

C'est au niveau de la jonction entre l'épithélium malpighien exocervical et cylindrique endocervical que débutent habituellement les lésions précurseur du cancer infiltrant du col utérin. Durant toute la vie génitale, la muqueuse endocervicale s'extériorise à l'orifice externe et voit se développer des îlots tissulaires métaplasiques. D'abord jeunes et immatures, ils se différencient progressivement et se chargent en glycogène. Ils confluent et fusionnent avec les îlots de progression centripète de l'épithélium malpighien périphérique. Ce processus métaplasique, survenant à chaque instant, il se constitue un secteur épithélial très labile, particulièrement sensible aux agents agresseur, notamment aux papillomavirus.

Les papillomavirus peuvent infecter les cellules basales de la zone de transformation et donner naissance à une lésion condylomateuse, dont l'expression morphologique est liée à la différenciation cellulaire. Elle se traduit morphologiquement par une hyperplasie de l'épithélium malpighien. Elle peut s'accompagner d'une papillomatose sous forme d'axes conjonctivo-vasculaires soulevant l'épithélium. Il s'y associe parfois des troubles de maturation à type de parakératose à la surface du revêtement. Ce dernier renferme occasionnellement des cellules dyskératosiques ; mais c'est la koilocytose qui est indispensable pour affirmer le diagnostic. L'hyperplasie épithéliale est variable selon les cas : marquée dans le condylome exophytique, elle est à peine perceptible dans le condylome plan.

Les papillomavirus peuvent également induire une transformation néoplasique du revêtement. Depuis un demi-siècle, diverses classifications ont été proposées pour les caractériser. Dans un premier temps, en histologie, quatre groupes lésionnels ont été individualisés : la dysplasie légère, modérée, sévère, et le carcinome in situ.

Ultérieurement, Richart a introduit le terme de néoplasie intraépithéliale cervical (CIN) avec trois grades, de 1 à 3, selon la sévérité des lésions. La correspondance entre les deux classifications est facilement établie.

La CIN 1 correspond à la dysplasie légère et la CIN 2 à la dysplasie modérée. La CIN 3 regroupe à la fois la dysplasie sévère et le carcinome in situ. La classification cytologique de Bethesda propose quant à elle deux groupes pathologiques : la lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (regroupant infection à papillomavirus humain [HPV] et CIN 1) et la lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade, correspondant à la CIN 2 et à la CIN 3. Cette classification, dédiée initialement à la cytologie, a ensuite été proposée pour l'histologie.

La progression de la CIN 1 vers la CIN 2, la CIN 3 puis le cancer invasif, est admise, et fournit par ailleurs un modèle séduisant en cancérologie puisque le dépistage des lésions précurseurs et leur traitement ont permis une diminution très importante de la mortalité par cancer du col. L'âge moyen de survenue des lésions qui s'élève avec leur sévérité est en concordance avec ce concept.

On observe un pic de survenue de CIN 3 entre 25 et 30 ans. La moyenne d'âge des patientes présentant un cancer invasif est de 51 ans. Il survient en moyenne huit ans plus tard que le carcinome micro-invasif. De plus, les travaux expérimentaux chez l'animal confirment les stades d'évolution progressive de la lésion intraépithéliale jusqu'au carcinome invasif.

Divers travaux concernent la régression et la progression des lésions précurseurs. Ils montrent l'intérêt du dépistage précoce. Le risque de progression vers le cancer invasif s'accroît nettement avec le grade du précurseur, tandis que le temps de progression se raccourcit.

Les études donnent des résultats variables, car les critères diagnostiques et les modalités du suivi ne sont pas identiques d'un auteur à un autre. Lorsque le diagnostic est établi par biopsies, celles-ci peuvent enlever la lésion et influencer le taux de régression et de progression. On peut considérer en moyenne que 10 à 15 % des CIN 1 non traitées vont évoluer spontanément vers une CIN 2 ou 3. Cinquante à soixante pour cent des CIN 1 régressent spontanément et 35 % vont persister.

Le risque de progression d'une CIN 1 vers une CIN 3, ou un cancer invasif, est estimé à 1 % par an, tandis que le risque de progression d'une CIN 2 est de 16 % à deux ans et de 25 % à cinq ans. Le diagnostic de carcinome in situ imposant un traitement, il est évidemment difficile d'évaluer son risque réel d'évolution spontanée vers l'invasion.

Quelques études indiquent un taux de régression spontanée dans 10 à 30 % des cas et une progression vers l'infiltration dans 10 à 70 % des cas.

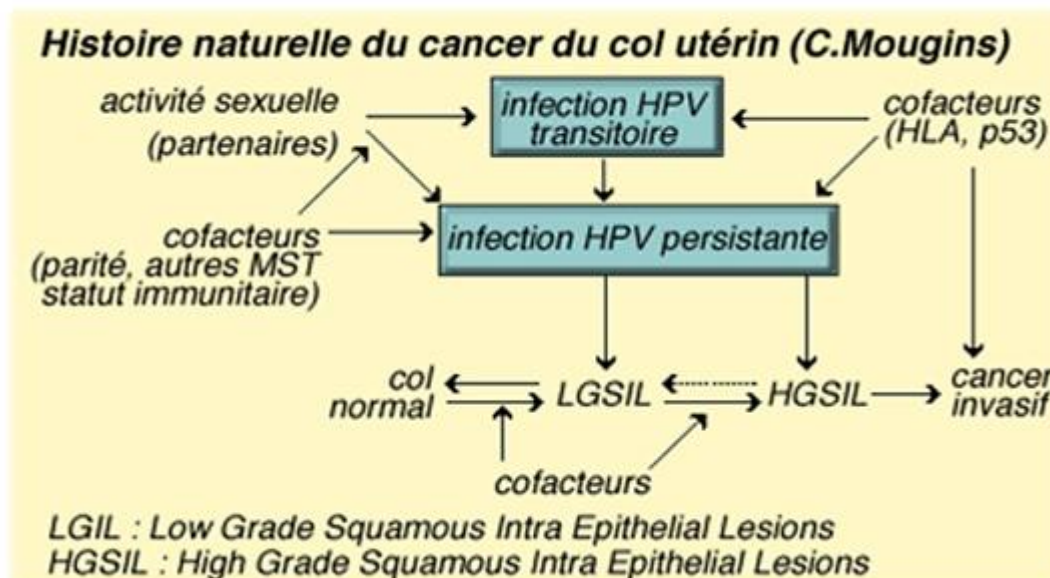


Figure2 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus

V - Etude anatomo pathologique

1- Lésions précancéreuses [28, 65 , 98-105]

Les CIN sont des lésions asymptomatiques. Leur incidence et leur prévalence sont difficiles à préciser du fait de la reproductibilité imparfaite des critères de définitions et des variations inter observateurs caractérisant les modalités de leur diagnostic.

Les données épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation de l'incidence et de la prévalence des CIN et une diminution de la moyenne d'âge des patientes porteuses de la lésion. L'incidence annuelle est de cinq nouveaux cas pour 1 000 femmes de moins de 40 ans et la prévalence varie de 29 à 65 pour 1 000.

Les CIN1 sont les lésions les plus fréquentes chez les femmes jeunes. Les CIN2, CIN3 et les carcinomes micro-invasifs ne sont cependant pas rares à cet âge et ils sont souvent découverts dans les 2 à 3 ans suivant un frottis normal.

Inversement, chez les femmes âgées de plus de 60 ans, ces lésions sont exceptionnelles si les frottis de dépistage ont toujours été normaux.

1-1 Classification de Bethesda

Les lésions précancéreuses de l'épithélium malpighien sont caractérisées par des atypies nucléaires et des mitoses anormales .Ces lésions ont été dénommées par l'OMS : dysplasie et carcinome in situ ; par RICHART : néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) et dans la classification de BETHESDA : lésions intraépithéliales de bas grade et de haut grade. C'est la classification actuellement adoptée par l'ensemble des cytologistes et dont la version de (2001) est donnée ci-dessous :

Anomalies des cellules épithéliales :

⇒ Cellules malpighiennes :

◆ Atypies des cellules malpighiennes

- De signification indéterminée (ASC-US)
- Lésion de haut grade ne peut être exclue (ASC-H)

◆ Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) incluant les dysplasies discrètes/CIN1.

◆ Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) incluant les dysplasies modérées et sévères, CIS, CIN2 et CIN3.

- Avec des caractères faisant suspecter une invasion

◆ Carcinome malpighien

⇒ Cellules glandulaires :

◆ Atypie des :

- Cellules endocervicales
- Cellules endométriales
- Cellules glandulaires

◆ Atypie des cellules glandulaires/endocervicales évocatrices d'un processus néoplasique.

◆ Adénocarcinome endocervical in situ

◆ Adénocarcinome

- Endocervical
- Endométrial
- Extra-utérin
- sans autre précision

⇒ Autre néoplasme malin.

1-2 Aspect cyto-histologique

1-2-1 Lésions malpighiennes intra épithéliales de bas grade

a-Cytologie

Les modifications cytologiques associées aux lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade concernent essentiellement les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles, et correspondent principalement à des anomalies ou atypies nucléaires, c'est-à-dire des anomalies de la taille, de la forme des noyaux et/ou de leur structure chromatinienne. Les modifications caractérisant ces lésions sont de quatre types.

Le premier, qui est le plus fréquent, correspond à des cellules malpighiennes intermédiaires et/ou superficielles dont noyaux sont augmentés de taille et dont la densité chromatinienne est accentuée sous la forme, soit d'une chromatine finement granuleuse, soit sous la forme d'une accentuation uniforme et diffuse de cette densité avec une chromatine d'aspect plus opaque.

Le second type correspond au koilocyte; moins fréquente que la précédente, est pathognomonique d'une infection à HPV. Le koilocyte correspond à une cellule superficielle dont le noyau atypique (toujours hyperchromatique, parfois augmenté de taille, occasionnellement multiple) est entouré par un large halo cytoplasmique bordé par une marge de cytoplasme de couleur normale ou légèrement plus acidophile que normalement avec une accentuation linéaire à l'interface entre la lame cytoplasmique et le halo.



Figure 3 : Koilocyte : cette modification cellulaire est pathognomonique d'une infection à papillomavirus humain. Ces images sont fréquentes dans les lésions intraépithéliales de bas grade.

Le troisième type correspond à la présence de cellules miniatures, kératinisées et nucléées, mais dont les noyaux sont atypiques, c'est-à-dire hyperchromatiques, de forme et de taille parfois variables. Ces cellules parakératosiques avec atypie sont rarement binucléées. Elles ne sont pas caractéristiques d'une lésion intraépithéliale de bas grade, mais elles sont très évocatrices de l'existence d'une lésion malpighienne, intraépithéliale (quel que soit son grade) ou invasive.

Le quatrième type, probablement rarement représenté sur un frottis de dépistage et exceptionnellement identifié, concerne des cellules malpighiennes parabasales dont les noyaux sont légèrement augmentés de taille et discrètement hyperchromatiques dans certaines formes de lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (en particulier dans les formes végétantes et papillomateuses ou condylomes acuminés).

b-Histologie :

Les deux caractères morphologiques essentiels des lésions malpighiennes intraépithéliales, quel que soit leur grade, sont la présence d'atypies nucléaires et d'une perte de la maturation cytoplasmique. Les atypies nucléaires ont été décrites ci-dessus. Le degré de la perte de la maturation varie grandement d'une lésion à l'autre.

Les lésions de bas grade (figure 6) se caractérisent par des anomalies architecturales du CIN1, c'est-à-dire qu'elles présentent une hyperplasie des cellules immatures parabasales étendue au tiers inférieur de l'épaisseur de la muqueuse, à laquelle s'associent des atypies des cellules malpighiennes des couches plus superficielles.

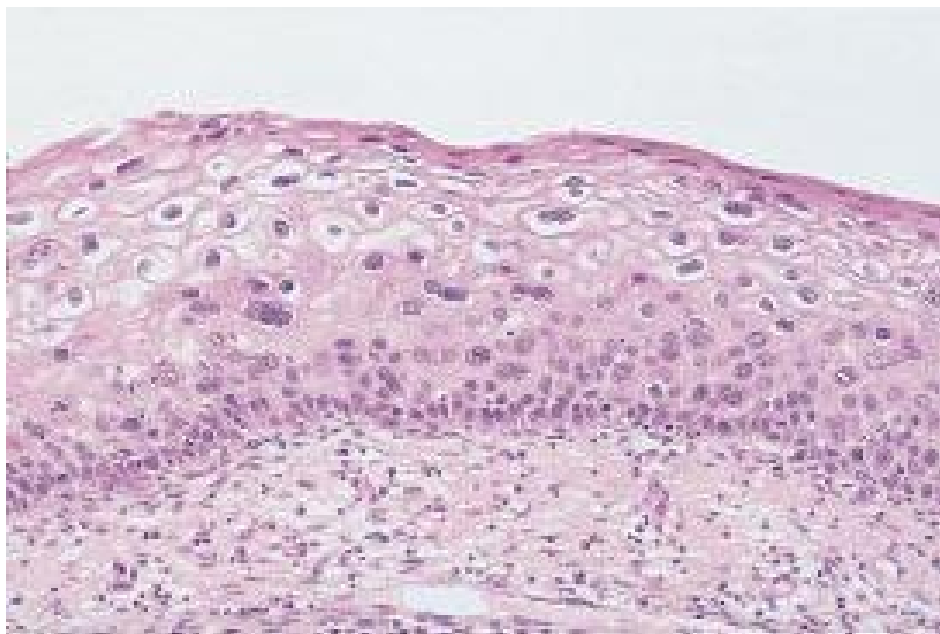


Figure 4 : Lésion intraépithéliale de bas grade (CIN1). La maturation des cellules de cette muqueuse malpighienne est encore bien évidente; les cellules des couches moyenne et superficielles, parfois binucléées, présentent des modifications nucléaires et cytoplasmiques rappelant celles des koilocytes.

1-2-2 Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade

a- Cytologie

Paradoxalement, les anomalies cytoplasmiques dues aux HPV sont moins marquées dans les lésions de haut grade que dans celles de bas grade. En revanche les anomalies nucléaires sont plus importantes avec des contours des noyaux irréguliers et une chromatine dont la densité est non seulement augmentée, mais dont la structure est hétérogène avec la formation de mottes ou de grains.

Les cellules de ces lésions de haut grade sont généralement plus petites que celles des lésions de bas grade (perte de la maturation) ; bien que la taille des noyaux soit similaire dans les cellules de ces deux lésions, le rapport nucléocytoplasmique est augmenté dans les lésions de haut grade en raison d'une diminution de la taille du cytoplasme.

Les cellules des lésions de haut grade sont soit isolées, soit groupées en petits amas denses dans lesquels les noyaux atypiques ont une orientation variable ; ce dernier caractère aide à distinguer ces groupements syncytiaux des placards de cellules endocervicales en métaplasie malpighienne avec lesquels ils peuvent être confondus.

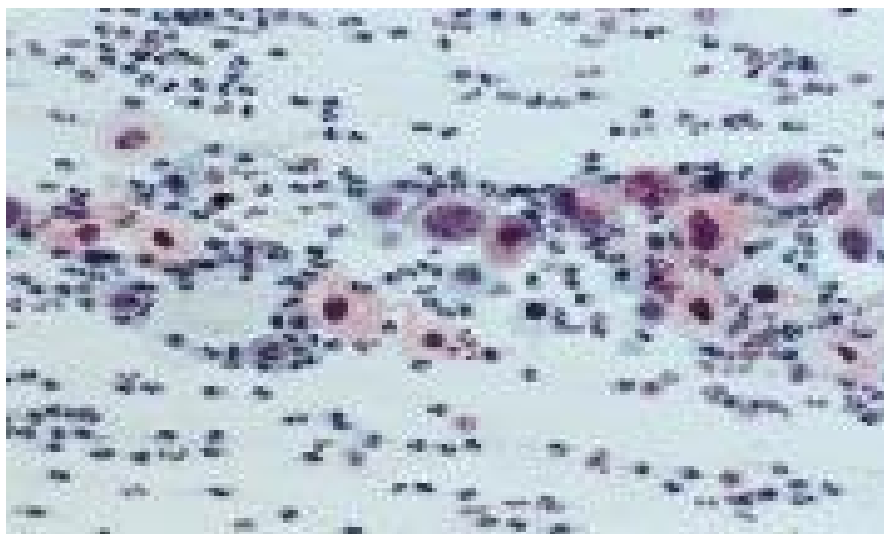


Figure 5 : frottis traditionnel d'une lésion de haut grade. Les cellules malpighiennes inter-médiaires présentent des anomalies nucléaires nettes avec des noyaux élargis et hyperchromatiques

b-Histologie

Dans les lésions de haut grade, les cellules immatures de la couche basale occupent plus du tiers de l'épaisseur de la muqueuse. La densité des noyaux est augmentée, ces noyaux sont hyperchromatiques et légèrement polymorphes. Les mitoses sont nombreuses et présentes dans les couches de la muqueuse où on ne les observe pas dans les conditions normales ; occasionnellement ces mitoses peuvent être atypiques.

Le cytoplasme de ces cellules est peu abondant, ses limites sont indistinctes. Les cellules des couches plus superficielles dont les noyaux sont anormaux comportent un cytoplasme plus large aux limites plus nettes.

La couche la plus superficielle est souvent représentée par de petites cellules parakératosiques avec des noyaux atypiques. Certains auteurs ont subdivisé ces lésions de haut grade en trois sous-variétés : les formes à petites cellules, à larges cellules kératinisées et à larges cellules non kératinisées.

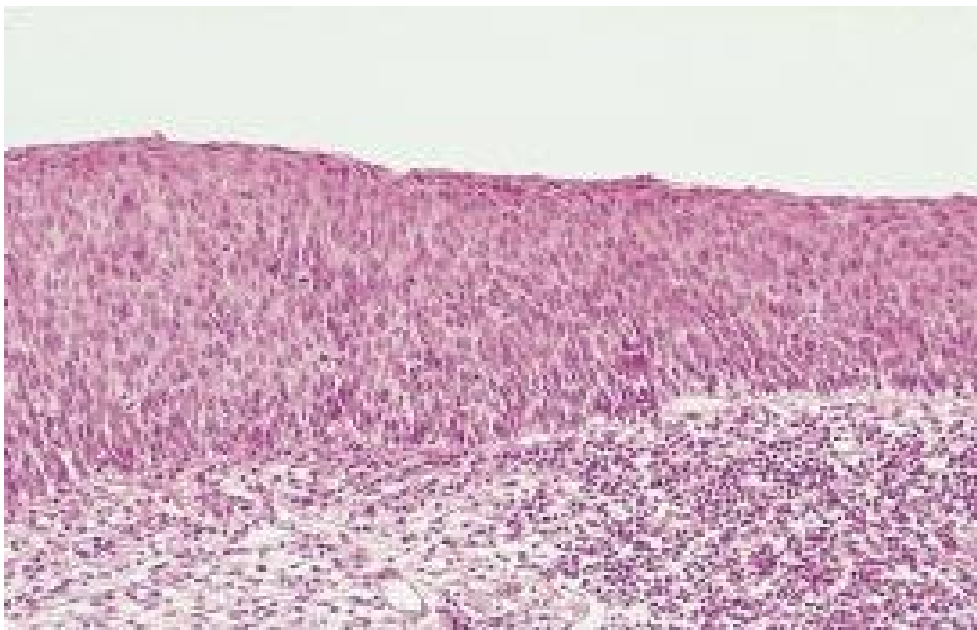


Figure 6 : Lésion intraépithéliale de haut grade (CIN3) : les cellules de ce revêtement malpi-ghien ne présentent plus de maturation, toute l'épaisseur de la muqueuse est occupée

1-2-3 Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US, ASC-H)

Le diagnostic d'ASC-US de la première classification de Bethesda est un diagnostic d'exclusion : les atypies ne correspondent ni à une lésion de faible grade, ni à une lésion de haut grade, ni à un processus réactionnel, c'est-à-dire que leur signification est indéterminée comme le stipule leur dénomination. En conséquence, les critères morphologiques de cette catégorie étaient, pour le moins, mal définis et peu reproductibles.

Inévitablement il est apparu que certains de ces ASC-US correspondaient à des modifications réactionnelles, à des processus de réparation ou à des atrophies, d'autres encore correspondaient à des lésions intraépithéliales de grade variable. La terminologie de Bethesda de 2001 introduit la distinction entre les ASC-US correspondant aux atypies de signification indéterminée et les ASC-H correspondant aux atypies pouvant appartenir à une lésion de haut grade.

Le diagnostic de ASC-H est formulé lorsque les atypies évoquent une lésion de haut grade, mais qu'elles sont qualitativement ou quantitativement insuffisantes pour l'affirmer, soit parce que les noyaux de ces cellules sont augmentés de taille, légèrement hyperchromatiques, que leur rapport nucléocytoplasmique est augmenté, mais que toutes ces modifications ne sont pas suffisantes pour une lésion de haut grade, soit parce que le nombre des cellules avec atypies est si faible qu'il ne permet pas au cytopathologiste d'affirmer avec confiance le diagnostic de haut grade.

1-2-4 Lésion glandulaires

Le diagnostic cytologique des lésions glandulaires est moins aisé que celui des lésions de la muqueuse malpighienne pour deux raisons principales:

- ces lésions sont nettement moins fréquentes que celles de la muqueuse malpighienne ;
- les modifications réactionnelles des cellules cylindriques endocervicales sont nettement plus variées.

La classification histologique des lésions néoplasiques bénignes et malignes de la muqueuse endocervicale est complexe et il est hors de notre propos de détailler la cytologie de ces différentes entités. Les principales lésions de cette muqueuse susceptibles d'être observées sur les frottis cervicaux sont listées dans le tableau 6.

Tableau 7: Principales lésions de la muqueuse endocervicale susceptibles d'être observées sur les frottis cervicaux.

Lésions glandulaires bénignes :
Hyperplasie microglandulaire
- Modification d'Aris-Stella
- Atypie glandulaire réactionnelle (secondaire à une inflammation, irradiation, autre)
- Dysplasie glandulaire
Lésions glandulaires malignes :
-Adénocarcinome in situ
- Adénocarcinome invasif

2- Cancer infiltrant du col utérin [110, 111]

2-1 Aspects macroscopiques

2-1-1 Cancer in situ et micro- invasif

Ils ne présentent généralement pas d'aspect caractéristique.

2-1-2 Cancer invasif

Les premiers stades de l'invasion ne sont décelés qu'à l'examen microscopique. Les stades avancés peuvent simuler l'une des formes suivantes :

- Bourgeonnante ou exophytique : caractérisée par la prolifération de végétations blanc grisâtres en surface, très friables en chou fleur.
- Infiltrante ou endophytique : indurations et ulcérations à bords déchiquetés.
- La forme mixte.

2-2 Aspects microscopiques [6, 31 ,100-105]

L'histologie malpighienne (épidermoïde ou spinocellulaire) représente entre 85 et 90% des cancers du col utérin .Les adénocarcinomes ne concernent que 8 à 12% des cas .Les autres formes histologiques comme les sarcomes, les mélanomes, les cancers à cellules claires sont rares.

2-2-1 Carcinome épidermoïde

a- Carcinome in situ

Pour les carcinomes épidermoïdes in situ du col utérin, l'épithélium est désorganisé sur toute sa hauteur dans la zone de jonction .Les cellules malignes occupent l'épithélium sur une certaine surface mais ne franchissent pas la membrane basale.

Depuis les années 70, une augmentation significative du nombre de cancers in situ chez les femmes de moins de 40 ans a été mise en évidence dans les pays où le

dépistage est organisé .En ce qui concerne le carcinome épidermoïde in situ en particulier, 85% des cas sont détectés chez des femmes de moins de 45 ans.

Dans notre série on a regroupé 9 cas de CIS soit 10,71%.

b- Carcinome micro-invasif

Dans le carcinome micro-invasif, l'épithélium néoplasique de surface infiltre le chorion en un ou plusieurs endroits, sur une profondeur inférieure ou égale à 3 mm, mesurée à partir de la membrane basale ; aucune invasion vasculaire sanguine ou lymphatique n'est détectée. Ce diagnostic ne peut être porté qu'après examen histologique complet d'une pièce de conisation ou d'hystérectomie.

Ainsi défini, le carcinome micro-invasif n'appartient pas à une catégorie TNM ou stade FIGO précis. Les carcinomes micro-invasifs appartiennent à la catégorie T1a, et plus précisément T1a1. Il n'existe pas cependant de correspondance absolue entre T1a1 et carcinomes micro-invasifs.

En effet, les tumeurs T1a1 peuvent présenter une invasion vasculaire et leur largeur ne doit pas excéder 7 mm. Ainsi défini, le carcinome micro-invasif ne présente pas de risque de métastase ni de récurrence et n'influe pas sur la survie.

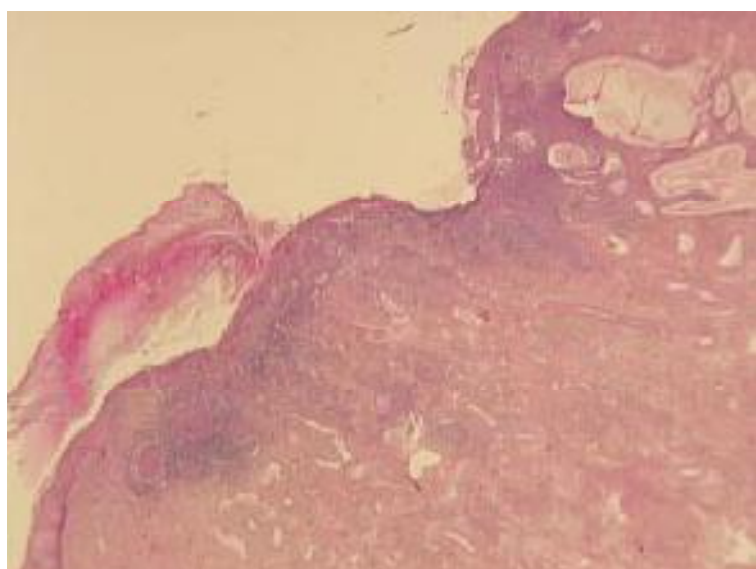


Figure 7 : Carcinome micro-invasif. L'infiltration carcinomateuse ne dépasse pas 3 mm de profondeur. Pas d'invasion vasculaire

Le carcinome épidermoïde micro-invasif touche essentiellement la femme jeune, d'âge moyen de 35 ans, en période d'activité génitale.

Dans notre série, on a retrouvé 3 cas de carcinome micro-invasif (4%).

c- Carcinome invasif

Il représente l'immense majorité des cas (85-90%). Les lésions débutantes peuvent se présenter sous forme d'une induration focale, d'une lésion ulcérée ou en relief. Les lésions se développent dans la quasi-totalité des cas sur une zone de transformation et s'étendent de façon variable sur le reste de la surface exocervicale.

Ce carcinome tend à reproduire un épithélium malpighien et montre parfois une kératinisation. Classiquement, on distingue des formes :

- à grandes cellules kératinisantes ;
- à grandes cellules non kératinisantes;
- à petites cellules.

Actuellement, on retient essentiellement deux formes : kératinisante et non kératinisante. En effet, la forme à petites cellules recouvre au moins partiellement les carcinomes à différenciation neuroendocrine.

L'aspect de ces carcinomes varie en outre selon le degré de différenciation (l'activité mitotique et les atypies cytologiques) :

- grade 1 : carcinome épidermoïde bien différencié ;
- grade 2 : carcinome épidermoïde moyennement différencié ;
- grade 3 : carcinome épidermoïde peu différencié ;
- grade 4 : carcinome indifférencié.

d-Formes particulières des carcinomes épidermoïdes

- Carcinome verruqueux

Cette tumeur est constituée par un épithélium malpighien hyperplasique papillomateux ou dessinant des ondulations. Cette lésion est hérissée de projections papillaires avec ou sans kératinisation de surface. La base de la lésion apparaît relativement bien circonscrite, bien que constituée de formations invasives. L'épithélium malpighien est bien différencié sans atypie cytologique. Il s'agit parfois d'une lésion profondément invasive, pouvant s'étendre dans l'endomètre ou dans le pelvis.

Cette tumeur ne montre pas d'évolution métastatique. Cependant, localement, il peut s'agir d'une tumeur largement infiltrante, délabrante. Cette tumeur est associée à l'HPV 6/11.

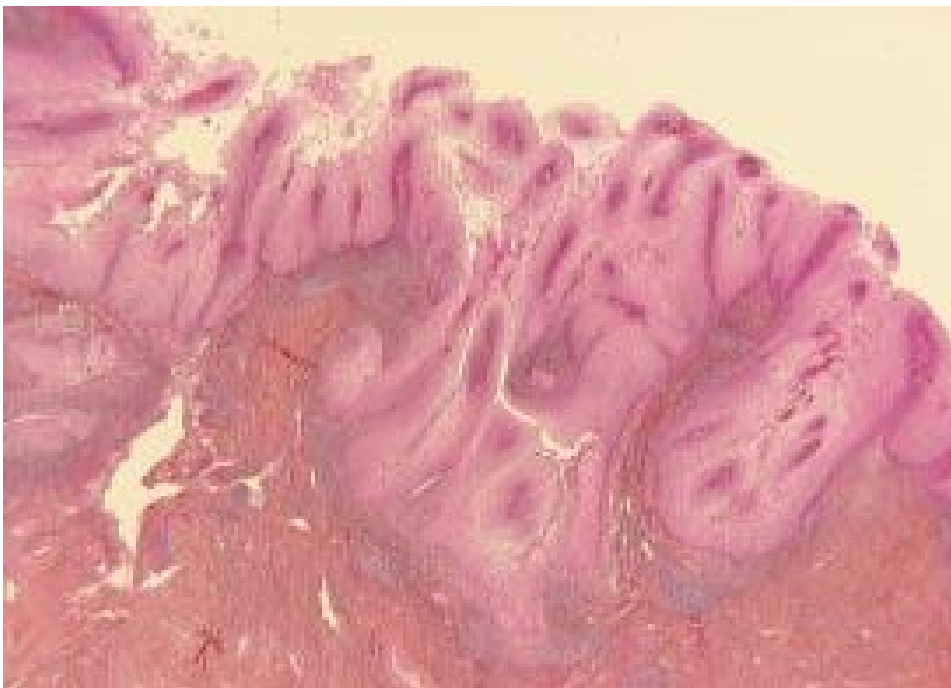


Figure 8 : Carcinome verruqueux. Il s'agit une variété particulièrement bien différenciée. En surface, cette tumeur apparaît papillomateuse.

- Carcinome condylomateux :

Il s'agit d'une variété de carcinome épidermoïde dont l'architecture et la cytologie rappellent un condylome acuminé. Il se présente comme une tumeur profondément infiltrante, parfois associée à un contingent plus commun de carcinome épidermoïde infiltrant.

Cette forme tumorale semble moins agressive que le carcinome épidermoïde classique. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le carcinome verruqueux.

- Carcinome papillaire :

Cette variété de carcinome épidermoïde invasif rappelle macroscopiquement un carcinome à cellules transitionnelles. Cette tumeur est constituée en surface par des végétations papillaires. Les végétations papillaires sont tapissées par un épithélium montrant un aspect de lésion intraépithéliale de haut grade ; une différenciation épidermoïde focale peut être observée. Une infiltration carcinomateuse peut être retrouvée à la base de la lésion ou dans l'axe des papilles.

- Carcinome « lymphoépithélioma-like »:

Il s'agit d'une formation tumorale constituée de cellules indifférenciées, uniformes, de grande taille, avec un cytoplasme éosinophile. Les cellules tumorales s'agencent de façon syncytiale; il existe un infiltrat inflammatoire stromal. En périphérie, cette formation tumorale apparaît bien circonscrite. Cette tumeur est dépourvue d'EBV.

Dans notre série le carcinome épidermoïde invasif a représenté 86,67% des cas. Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature :

ACHARKI à Casablanca en 1997 : sur une série de 337 malades, 95% avaient des carcinomes épidermoïdes, L'adénocarcinome n'a été retrouvé que chez 16 malades soit 4,74%.

YOMI à Yaoundé (Cameroun) : sur une série de 111 malades, 96% avaient des carcinomes épidermoïdes et 4% des adénocarcinomes.

A Bordeaux : sur 1390 malades suivies entre 1974 et 1994 PIGNEUX a retrouvé :

- 55 cancers micro-invasif soit : 3,95%.
- 1178 Carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés soit : 84,74%.
- 103 adénocarcinomes soit : 7,41%.
- 41 cancers indifférenciés soit : 2,94%.
- 13 cancers d'histologie diverse soit : 0,93%.

2-2-2 Adénocarcinome :

a- Adénocarcinome in situ :

L'adénocarcinome in situ du col utérin fut décrit pour la première fois en 1953 par FRIEDAL et MC KAY. Il s'agit d'une lésion cancéreuse débutante développée à partir des glandes endocervicales qui sont contiguës à la zone de jonction. Cette lésion est souvent associée à une néoplasie malpighienne intraépithéliale du col utérin. Les anomalies cellulaires « noyaux allongés, hyperchromatiques, nucléoles et siège de mitoses » sont retrouvées au niveau des recessus glandulaires endocervicaux, sans invasion stromale.

Il paraît maintenant que les lésions glandulaires intraépithéliales ont un spectre morphologique (apparenté au cancer pavimenteux) allant des altérations bénignes aux anomalies graves. L'adénocarcinome in situ correspond à la dysplasie de haut grade.

Le nombre des cas des adénocarcinomes in situ semble augmenter. On les détecte souvent de façon fortuite sur des pièces opératoires de conisation ou d'hystérectomie. Ils touchent surtout la femme jeune entre 24 et 46 ans (âge moyen : 38 ans).

Le diagnostic précoce de l'adénocarcinome in situ est très difficile à cause de l'absence de signes cliniques, des résultats cytologiques normaux et des motifs colposcopiques mal connus. L'association à des lésions malpighiennes peut retenir l'attention et risque de méconnaître les lésions glandulaires ; cette association se voit dans 38% des cas.

Dans notre série on n'a retrouvé aucun cas d'adénocarcinome in situ.

b- Adénocarcinome micro-invasif :

L'adénocarcinome micro-invasif est défini par une infiltration du stroma <5mm. La distinction entre adénocarcinome in situ et adénocarcinome micro-invasif est alors très difficile. L'origine, la profondeur et le degré d'infiltration sont également très difficiles à apprécier. Selon WEBB les facteurs pronostiques sont: la taille tumorale, le degré d'invasion, l'atteinte ganglionnaire et le type de chirurgie proposée ;

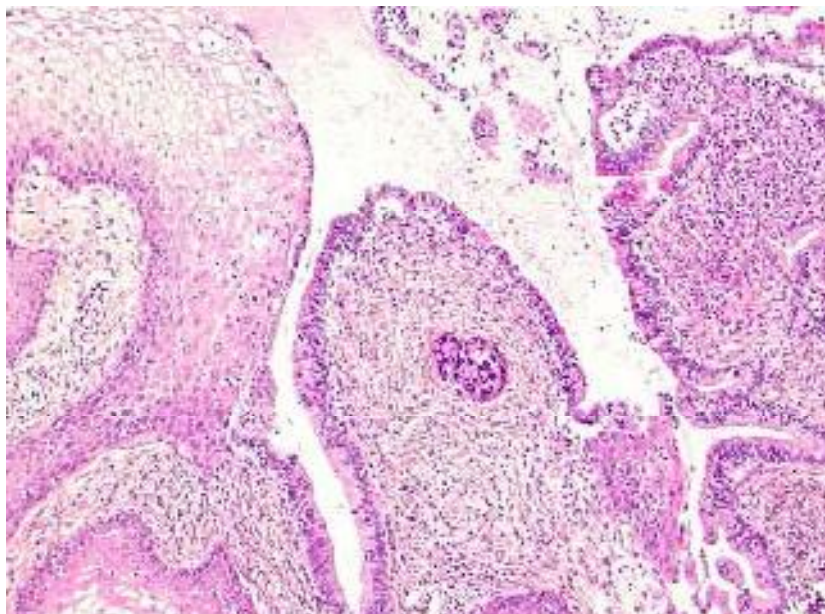


Figure 9 Adénocarcinome in situ avec remplacement de l'épithélium glandulaire normal par un épithélium neoplasique au niveau de la zone de transformation (50).

Dans notre série on n'a trouvé aucun cas d'adénocarcinome micro-invasif.

c- Adénocarcinome invasif :

Depuis quelques années, la prévalence des adénocarcinomes infiltrants du col semble augmentée surtout chez la femme jeune de moins de 35 ans. Il représente environ 5 à 25% des carcinomes du col.

L'adénocarcinome naît au dépend de l'épithélium de revêtement endocervical, il est précédé d'atypies glandulaires qui constituent les lésions pré-invasives.

L'adénocarcinome peut avoir plusieurs aspects morphologiques : exophytique, en barillet, plat glandulaire, non visible. Sur le plan histologique, il existe plusieurs formes dont :

- Adéocarcinome mucineux

Il s'agit de la variété tumorale la plus fréquente, la plus commune et la plus évocatrice d'une origine endocervicale. Les formations glandulaires sont tapissées par des cellules mucosécrétantes. Cet adénocarcinome est le plus souvent bien ou moyennement différencié.

Il est constitué par des formations glandulaires aux contours festonnés, irréguliers, qui s'opposent à l'aspect plutôt régulier des glandes endocervicales normales. Dans l'adénocarcinome, les formations glandulaires peuvent se disposer en lobules. Une architecture cribriforme ou papillaire peut être observée. Dans les formes intestinales, on peut retrouver des cellules endocrines et des cellules de Paneth. Parfois, il existe des cellules en « bague à chaton ». Ces tumeurs peuvent être associées à des tumeurs mucineuses de l'ovaire.

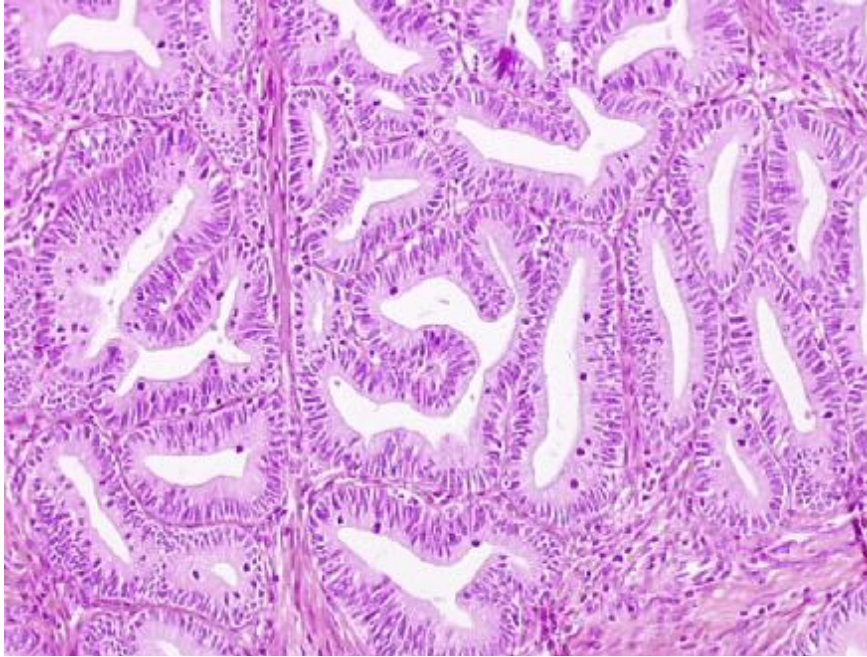


Figure10 :adénocarcinome endocervical infiltrant très différencié de grade I composé de tubes (à épithélium pluri-stratifié) infiltrant le tissu conjonctif.

- *Adénocarcinome endométrioïde:*

L'aspect de cet adénocarcinome est tout à fait comparable à celui de la forme la plus commune des adénocarcinomes de l'endomètre. Cela souligne d'emblée la difficulté du diagnostic différentiel avec l'extension au col d'un adénocarcinome de l'endomètre. Cet adénocarcinome peut être associé à un adénocarcinome endométrioïde de l'ovaire.

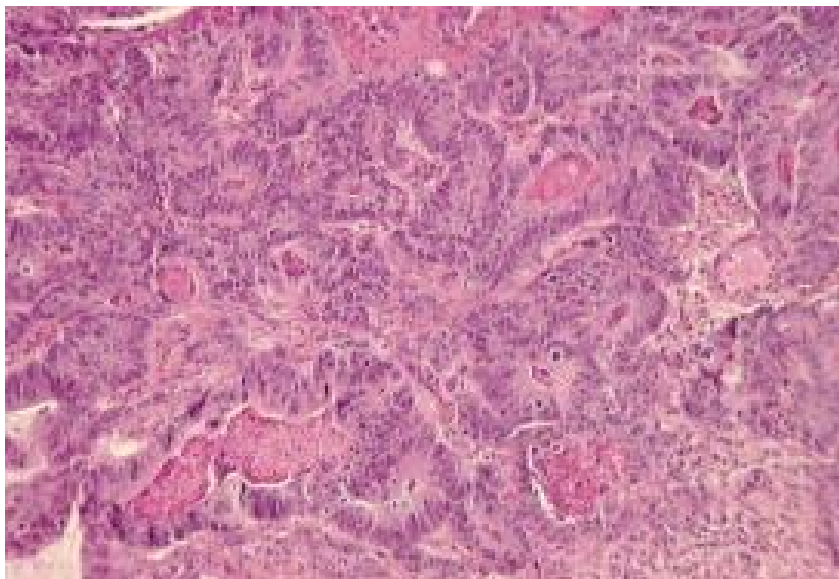


Figure 11: adénocarcinome de type endométrioïde, grade 2.

- Adénocarciome à cellules claires :

Les adénocarcinomes à cellules claires peuvent survenir à tout âge. La moitié à deux tiers des cas sont liés à une exposition au DES (Diéthylstilbestrol). Ces cas s'observent surtout dans la tranche d'âge la plus jeune (7 à 30 ans). Il peut s'agir d'une exposition particulièrement courte (1 semaine). Dans ce contexte, cet adénocarcinome peut être associé à d'autres lésions : adénose vaginale (50 % des cas) ou anomalies cervicovaginales (20 % des cas).

L'aspect histologique ne diffère pas de celui des autres adénocarcinomes à cellules claires. Plusieurs architectures peuvent être observées : papillaire, tubulaire, microkystique, solide. Les formations tumorales sont tapissées par des cellules claires, en « clou de tapissier », riches en glycogène. À noter que, parfois, cette tumeur peut être constituée par des cellules non claires mais éosinophiles.

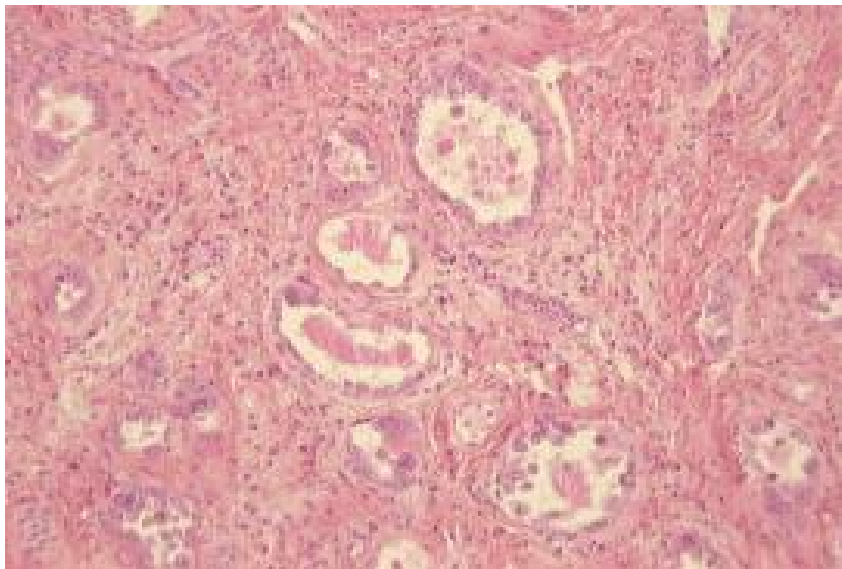


Figure 12 : Adénocarciome à cellules claires. Les cellules montrent des noyaux en « Cloude tapisserie ».

- Adénocarcinome séreux :

L'aspect histologique de cette tumeur ne diffère en rien de celui observé dans les adénocarcinomes séreux de l'endomètre, de la vessie, etc. Cette tumeur est constituée par des végétations papillaires, souvent micropapillaires, tapissées par des cellules particulièrement atypiques.

Ce type de carcinome est particulièrement agressif. Des métastases ganglionnaires peuvent être observées, même si la tumeur apparaît peu infiltrante. Cette tumeur doit être distinguée des carcinomes microglandulaires.

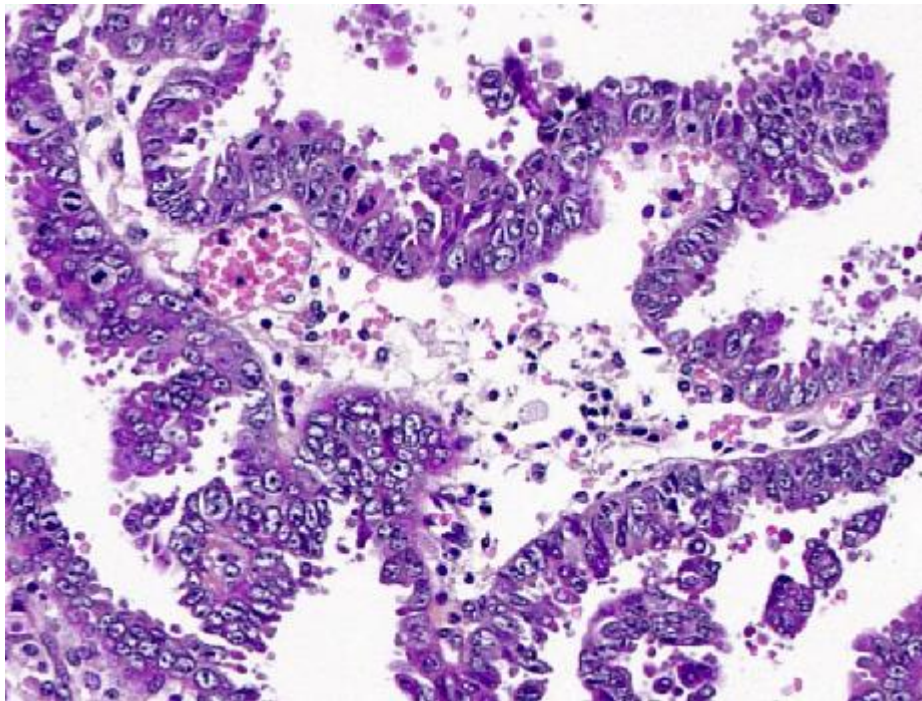


Figure 13 : Adénocarcinome papillaire séreux infiltrant avec papilles bordées de cellules néoplasiques séreuses.

- Adénocarcinome mésonéphrique

Ce type tumoral est exceptionnel. Plusieurs formes architecturales peuvent être observées : glandulaire, « rétiforme », solide, *sex-cord like*, fusiforme. Des images de transition peuvent être retrouvées avec des restes mésonéphriques tumoraux ou hyperplasiques (parfois hyperplasie floride et atypique). Cet adénocarcinome est plutôt situé en profondeur dans l'épaisseur de la paroi vaginale,

sous une muqueuse glandulaire normale. Rappelons que les restes mésonéphriques siègent sur les faces latérales de la paroi cervicale.

- Adénocarcinome villoglandulaire

Il s'agit d'un adénocarcinome bien différencié, polypoïde, exophytique, essentiellement constitué par des végétations papillaires arborescentes. Les végétations papillaires sont longues et fines, ou parfois plus courtes et plus épaisses. Ces végétations sont revêtues d'un épithélium de type endocervical, endométrial, intestinal, cytologiquement peu atypique (jamais par un épithélium à cellules claires ou séreux).

À la base de la lésion, il est possible de retrouver un contingent infiltrant, plus ou moins superficiel, plus ou moins en continuité avec le contingent papillaire. Le plus souvent, il s'agit d'une invasion assez superficielle.

Cette variété tumorale survient chez des femmes plutôt jeunes (35 à 40 ans). Elle est de bon pronostic, sans évolution métastatique.

- Adénome malin

Cette forme tumorale (de 1 à 3 % des adénocarcinomes) correspond à un adénocarcinome très bien différencié, tant sur le plan architectural que cytologique. De ce fait, le diagnostic en est particulièrement difficile, notamment au début, lors des biopsies initiales. Cela explique le diagnostic souvent tardif de cette forme tumorale, à un stade avancé.

Plusieurs types d'adénocarcinome peuvent présenter cet aspect d'« adénome malin » : les types mucineux (le plus fréquent), endométrioïde ou à cellules claires. Cette prolifération adénocarcinomateuse présente une architecture assez caractéristique. Des glandes très festonnées, aux contours particulièrement irréguliers, s'étendent profondément dans l'épaisseur de la paroi cervicale, sous l'étage de la muqueuse glandulaire. Des cellules endocrines peuvent être détectées

dans les formes mucineuses.

Le taux d'incidence des adénocarcinomes varie d'une publication à l'autre, ce qui est évident c'est qu'ils sont de plus en plus fréquents. Ils représentent actuellement 15 à 20% des cancers du col, alors qu'il y'a 20 ans leur fréquence n'était estimée qu'à 5%.

Dans notre série l'adénocarcinome a représenté 10,67 %. Ce taux concorde avec les données de Gerbaulet en 1995 :7 à 14%.

2-2-3 Autres tumeurs épithéliales

a-Carcinome adénosquameux

Il s'agit d'une tumeur associant un contingent d'adénocarcinome et un contingent de carcinome épidermoïde. Les deux contingents sont le plus souvent peu différenciés. Le terme de carcinome adénosquameux ne doit pas être utilisé pour dénommer :

- un carcinome épidermoïde dont certaines cellules contiennent du mucus, mais sans formation glandulaire (carcinome mucoépidermoïde ou variété de carcinome épidermoïde) ;
- un adénocarcinome contenant un contingent épidermoïde cytologiquement bénin (adénocarcinome endométrioïde avec métaplasie épidermoïde).

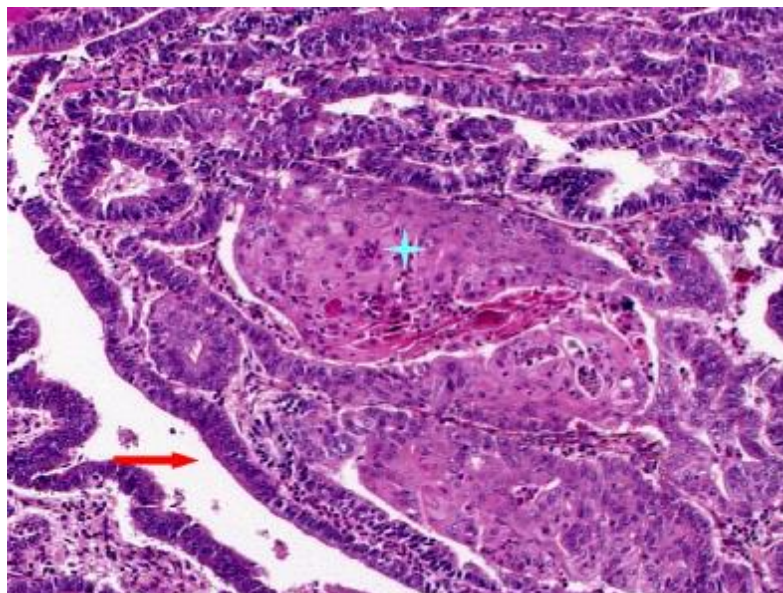


Figure 14 : Carcinome à double composante glandulaire (flèche) et malpighienne maligne (étoile).

Carcinome adénoquameux était retrouvé chez 1,33% de nos patientes.

b-Carcinome à cellules vitreuses :

Il s'agit d'une variante d'adénocarcinome peu différencié ou de carcinome adénoquameux. On peut se demander s'il s'agit d'une véritable entité. Cette tumeur survient chez des patientes plutôt jeunes (âge moyen environ 40 ans), parfois au cours de la grossesse.

Les cellules tumorales sont volumineuses. Elles présentent un cytoplasme vitreux, granulaire, fortement éosinophile. Les noyaux sont également volumineux, avec un nucléole proéminent. Les membranes cellulaires sont nettement visibles, surtout avec le PAS. Les mitoses sont abondantes. Le stroma peut contenir de nombreux éléments inflammatoires et notamment des polynucléaires éosinophiles. On ne retrouve pas de différenciation bien évidente, tant épidermoïde que glandulaire.

c- Carcinome adénoïde kystique

Cette tumeur est observée chez des patientes plus âgées (même âge que pour l'adénocarcinome). Cette tumeur montre un aspect histologique assez comparable à

celui des autres carcinomes adénoïdes kystiques. En revanche, les cellules myoépithéliales sont plutôt difficiles à visualiser. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur profondément infiltrante, s'accompagnant d'invasion lymphatique. Cette tumeur peut être associée à une métaplasie épidermoïde (60 % des cas) ou à une néoplasie glandulaire (16 % des cas). Des images de transition peuvent être observées entre le carcinome adénoïde kystique et l'adénocarcinome conventionnel.

d-Carcinome adénoïde basal

Il s'agit d'une tumeur survenant chez la femme âgée (âge moyen environ 60 ans). Sur le plan microscopique, on observe des nids ou des cordons de petites cellules, montrant en périphérie une disposition palissadique. Une évolution kératinisante est possible.

L'aspect général n'est pas sans évoquer un carcinome basocellulaire de la peau. Parfois, on note la présence de petites formations glanduliformes. Les mitoses sont rares. Une réaction stromale desmoplastique n'est observée que dans la moitié des cas. Cette tumeur peut être localement assez infiltrante. Elle peut être associée à une CIN. Le plus souvent il s'agit d'une tumeur limitée à la région cervicale, ne donnant pas d'évolution métastatique.

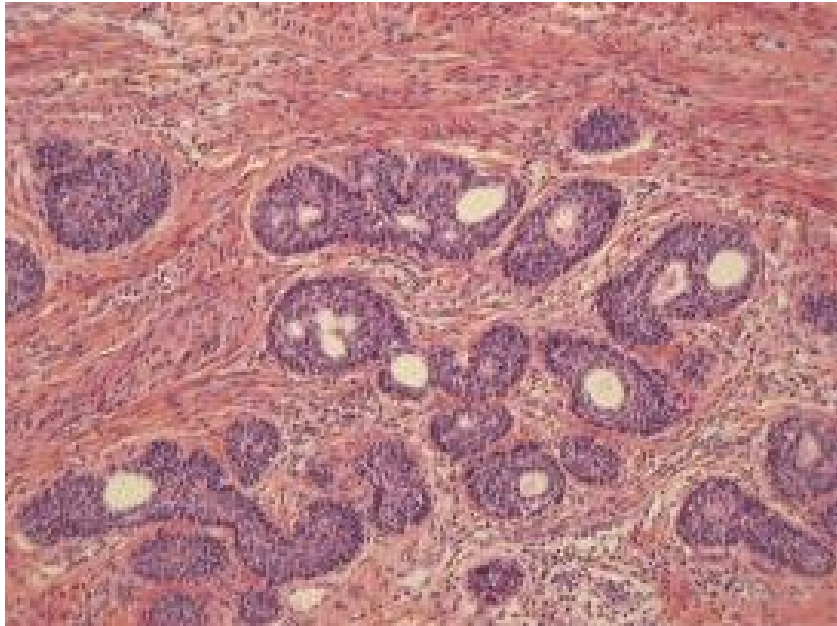


Figure 15 : carcinome adénoïde basal. Cette tumeur est constituée par de petits nids de cellules basales creusées de cavités glanduliformes.

e-Tumeur carcinoïde, carcinome à petites cellules, carcinome indifférencié:

De très nombreuses dénominations ont été utilisées pour qualifier ces tumeurs: carcinome à cellules argyrophiles, carcinome à cellule en « grains d'avoine », carcinome neuroendocrine, carcinoïde peu différencié, carcinoïde atypique, apudome.

Les tumeurs à différenciation endocrine montrent tout un spectre de différenciation. Il n'existe pas de véritable carcinoïde typique. Les tumeurs les mieux différenciées se rapprochent des tumeurs carcinoïdes atypiques. À l'autre extrémité du spectre, il existe des carcinomes à petites cellules. Cette différenciation endocrine peut par ailleurs être associée à une différenciation malpighienne ou glandulaire.

Les tumeurs les mieux différenciées montrent une architecture organoïde trabéculaire, insulaire, glandulaire ou avec des cellules fusiformes.

Les carcinomes à petites cellules se rapprochent des carcinomes à petites cellules bronchiques ; il existe un lien entre le degré de différenciation et l'agressivité clinique.

Ces tumeurs peuvent se présenter macroscopiquement sous forme d'une lésion indurée. Elles peuvent être associées à l'HPV. Elles peuvent élaborer différents peptides.

2-2-4 Autres cancers du col utérin :

a- Les tumeurs primitives :

Exceptionnellement, certaines tumeurs primitives peuvent se développer au dépend du col utérin :

- les sarcomes (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome embryonnaire).
- les choriocarcinomes.
- •Tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives : Carcinosarcome (tumeur mixte, maligne, müllerienne; carcinome), Adénosarcome
- les mélanomes : ils sont très rares au niveau du col utérin, de survenue tardive avec comme moyenne d'âge 54,6 ans et se manifestent par des métrorragies.

Dans notre série on a retrouvé un seul cas de carcinosarcome ce qui correspond à 1,33 %.

b-Les tumeurs secondaires :

Il s'agit d'une éventualité assez rare. L'origine peut être génitale ou extragénitale. Au niveau du col, ces tumeurs sont plus fréquemment d'origine génitale (ovaire, endomètre). Les métastases d'origine extragénitale sont plus fréquentes au niveau de l'ovaire ou du vagin. Au niveau du col, il s'agit d'une origine mammaire, puis gastro-intestinale.

Pour les tumeurs d'origine génitale, il peut s'agir d'implants migrant le long du tractus génital. Une extension directe est également possible, notamment pour les tumeurs d'origine endométriale, rectale, vésicale. Dans 50 % des cas, les

adénocarcinomes du col correspondent à une extension au col d'un adénocarcinome d'origine endométriale.

Les métastases peuvent simuler un carcinome primitif du col, tant cliniquement qu'histologiquement. Elles sont rarement révélatrices et, dans plus de 90 % des cas, il existe déjà une maladie disséminée. Les modifications macroscopiques sont souvent minimales. Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome (1 % des adénocarcinomes du col).

VI- Diagnostic positif

1-Circonstances de découverte

1-1 Dépistage par frottis cervical [16, 47, 28, 49, 109, 114,115, 116]

C'est un examen simple et indolore, qui fait normalement partie de l'examen gynécologique et permet de cercler les lésions prénéoplasiques .Il consiste à racler des cellules du col utérin, à les colorer et les fixer sur un porte objet en verre et à les faire évaluer par un cytologiste qualifié .

Le prélèvement du frottis doit porter sur la totalité de la zone de transformation et donc intéresser l'orifice cervical externe et l'endocol. L'instrument utilisé doit être adapté aux conditions anatomiques et notamment à la situation exo ou endocervicale de la jonction pavimento-cylindrique.

Le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels, en dehors des menstruations et en l'absence de toute thérapeutique locale ou d'infection. Chez la femme ménopausée, un traitement oestrogénique peut s'avérer nécessaire en cas d'atrophie importante.

Il existe actuellement deux techniques de frottis :

- La technique conventionnelle consiste en un étalement de l'échantillon sur une lame, suivi d'une fixation immédiate faite par le préleveur.

- La technique en couche mince consiste en un prélèvement à l'aide d'une brosse qui est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport de l'échantillon au laboratoire. Le frottis en couche mince est d'un coût plus élevé mais il permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de l'HPV.

En termes d'efficacité les premières études ont montré que les deux techniques étaient équivalentes. Les études récentes rapportent la supériorité du frottis en couche mince. SCHWARTZ a réalisé entre Septembre 1998 et Septembre 1999 une étude comparative portant sur 101082 examens cytologiques. 19923 sont des examens par frottis conventionnels et 81120 sont des prélèvements en milieu liquide. L'analyse des différentes lames a permis d'obtenir les résultats exprimés sur le tableau :

Tableau n°8 : Prévalence des ASCUS avec la méthode conventionnelle versus AutocytePrep

Diagnostics cytologiques selon BETHESDA	Frottis conventionnels (n=19923)		AutocytePrep (n=81120)	
Négatifs	18973	95,3 %	76820	94,7%
ASCUS	697	3,5%	1541	1,9%
LSIL	183	0,9%	2352	2,9%
HSIL+	70	0,3%	446	0,5%
LSIL+	253	1,2%	2798	3,4%

ASCUS : cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée.

ASCUS+ : ASCUS, LSIL, HSIL, Carcinome épidermoïde, adénocarcinome.

LSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade .

LSIL + : LSIL+, HSIL+.

HSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.

HSIL : HSIL, Carcinome épidermoïde, adénocarcinome.

Les résultats obtenus par la technique en milieu liquide montrent une diminution significative (-45,7%) des résultats ASCUS, une augmentation concomitante des LSIL (+22,2%) et des HSIL+ (+66,7%) par rapport aux frottis conventionnels.

Pour la méthode en couche mince, on observe une fausse positivité de 4,5% alors qu'elle est de 16% pour le frottis conventionnel.

GUPTA également, lors de l'analyse comparative de 950 frottis cervico vaginaux par les deux techniques, a montré la supériorité de la technique en couche mince par rapport au frottis conventionnel.

Pour les adénocarcinomes, le frottis cervico vaginal n'évoque le diagnostic que dans 45 à 65% des cas.

Dans notre série, seules 12 malades ont bénéficié d'un frottis cervico vaginal, ce qui a représenté 31,58 %, de l'échantillon étudié, les résultats étaient comme suite :

- HSIL : 6 cas.
- AIS : 3 cas.
- ASC-H : 1 cas.
- ASC-US : 1 cas.
- LSIL : 1 cas.

1-2 Signes cliniques [1, 2]

Lors d'un examen systématique, on va découvrir un col anormal chez une femme qui n'avait pas le moindre symptôme : rouge, irrégulier saignant au contact, ce qui est exceptionnel :

Les formes avec symptômes demeurent les plus fréquentes en raison des échecs du dépistage mais surtout de son absence.

- Métrorragies provoquées par un rapport sexuel : peu abondantes, indolores, même capricieuses ou intermittentes, elles doivent évoquer le cancer invasif jusqu'à preuve du contraire. Un traitement symptomatique est illicite tant que l'on n'a pas fait un examen attentif voire une colposcopie. Certes beaucoup d'anomalies bénignes peuvent en être la cause mais cela reste le maître symptôme.

- Métrorragies spontanées : en l'absence de rapport sexuel, la symptomatologie est plus tardive et l'accroissement de la lésion finit par provoquer des métrorragies spontanées.

- Leucorrhées banales, plus volontiers rosées : signe classique, en fait rarement à l'origine du diagnostic.

Les formes évoluées peuvent se révéler par des douleurs à type de névralgie crurale ou obturatrice, un syndrome infectieux, des œdèmes des membres inférieurs, des symptômes vésicaux ou rectaux.

Dans le but d'isoler les facteurs diagnostiques et pronostiques spécifiques des adénocarcinomes, MARTEL et Coll. ont réalisé entre 1978 et 1992 une étude rétrospective cas-temoins portant sur 49 cas d'adénocarcinome appariés à 98 cas de carcinome épidermoïde. La symptomatologie clinique de diagnostic apparaît relativement univoque et ne fait pas ressortir de différences significatives.

Tableau n°9 : Signes cliniques.

Signes cliniques	Adénocarcinomes n=49	carcinome épidermoïde n=98
Saignement anormal :	34(75,5%)	68(73,1%)
-Métrorragies spontanées	28	54
-Métrorragies provoquées	5	8
-Ménométrorragies	1	6
Leucorrhées ou pyométrie	4(8,9%)	7(7,5%)
Douleur pelvienne		3(3,2%)
Altération de l'état général		3(3,2%)
Asymptomatique	5(11,1%)	6(6,5%)
Découverte sur pièce opératoire (conisation ou hystérectomie simple)	2(4,5%)	6(6,5%)
Délai au diagnostic	10 ,3 mois+/-2	5,2 mois+/-0,8

Quel que soit le type histologique, les métrorragies et les leucorrhées constituent les signes cliniques majeurs devant évoquer le cancer du col utérin.

L'analyse de 39 cas de mélanome malin primitif du col utérin rapportés dans la littérature, montre que le symptôme dominant était des métrorragies dans 73,5% des cas, suivies par des leucorrhées dans 11,7% des cas.

Dans notre série, les signes révélateurs majeurs étaient essentiellement représentés par des métrorragies dans 92,10 % des cas.

Le délai de consultation reste long: 57,90% des malades ont consulté après 6 mois d'évolution.

2-Examen clinique [94]

Il débute par l'examen au spéculum, se poursuit par les touchers pelviens.

2-1 Formes asymptomatiques

Le col apparaît normal ou ne présente qu'une zone rouge d'apparence banale. Il faut alors réaliser une colposcopie qui montre en général, un aspect très inquiétant par l'existence de vaisseaux très atypiques, des aspects caractéristiques après acide acétique. Le toucher vaginal n'est dans ce cas pas informatif.

2-2 Forme symptomatique

L'examen à l'œil nu met en évidence l'un des aspects macroscopiques classiques :

- Les formes bourgeonnantes sont de volume variable. Elles sont fragiles et saignent volontiers au contact.
- Les formes ulcérées, irrégulières, sont souvent nécrotiques avec un aspect de cratère.

Le toucher vaginal note 3 signes : la lésion est indolore, repose sur une base indurée et saigne au contact.

2-3 Formes évoluées

L'examen clinique se borne à un constat évident : tumeur bourgeonnante, hémorragique, friable ou ulcération nécrotique.

Dans tous les cas, la biopsie est indispensable pour affirmer le diagnostic et préciser le type histologique

Le frottis n'a plus d'intérêt car les frottis faux négatifs sont fréquents dans ces formes, surtout lorsqu'elles sont évoluées.

Dans notre série le col était d'aspect normal dans 11 cas soit 28,94%, siège de tumeur résiduelle dans 20 cas soit 52,63 % et d'ulcération dans 7 cas soit 18,42%.

3- Colposcopie [55, 117, 118]

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie .En tant que telle, elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique.

L'examen colposcopique comporte trois étapes :

- Examen sans préparation du col utérin avant et après nettoyage avec un coton sec afin d'apprécier le chorion sous jacent.
- Examen après application d'acide acétique à 2%. Les anomalies du revêtement du col utérin apparaissent blanchâtres grâce à la coagulation des protéines. Il permet d'apprécier la gravité de la lésion et surtout de visualiser la zone de jonction cylindro-squameuse.
- Examen après badigeonnage au lugol (test de Schiller) ; le lugol se fixe sur le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène et lui donne une couleur brunâtre.

Enfin, la colposcopie du col utérin après agrandissement optique permet d'étudier les réseaux de microvaisseaux sanguins qui se trouvent sur le col utérin. Les anomalies de ces réseaux permettent de localiser les zones anormales qui doivent être biopsiées.

Pour améliorer la qualité de la colposcopie, chaque clinicien doit décrire avec précision :

- l'emplacement de la ligne de jonction pavimento- cylindrique.
- la zone de transformation atypique.
- la topographie des lésions.
- et les signes de gravité qui guident le siège des biopsies.

La colposcopie est recommandée après une cytologie anormale. Elle doit être réalisée au milieu du cycle menstruel, après traitement oestrogénique local ou général pour les femmes ménopausées et après avoir traité une éventuelle infection cervico vaginale.

En France et selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, il est recommandé de faire une colposcopie après une cytologie anormale. Si la colposcopie est considérée comme normale avec jonction pavimento-cylindrique parfaitement vue, on propose un nouveau frottis après un intervalle de 3 à 6 mois. Au cours de cette surveillance, une nouvelle positivité de la cytologie évoquant une lésion de haut grade impose une conisation même si la colposcopie est normale.

Si la jonction pavimento-cylindrique n'est pas vue ou mal vue, la colposcopie doit être considérée comme non satisfaisante. Elle impose dans ce cas une nouvelle cytologie et une éventuelle conisation.

Aux USA, la colposcopie est réservée aux cas où la cytologie révèle une lésion de haut grade. Pour les lésions de bas grade, on préconise la répétition des frottis.

4-Histologie [95, 119]

Le diagnostic histologique de malignité impose le prélèvement de tissus dans la zone suspecte du col. La cytologie et la colposcopie ne permettent pas de réaliser le diagnostic, mais elles peuvent indiquer le type d'investigations et la taille de la biopsie requis.

Les différents types de biopsies à visée diagnostique sont les suivants :

- la biopsie à l'emporte-pièce sous colposcopie ;
- la biopsie-exérèse ;
- l'excision à l'anse diathermique, l'excision large à l'anse de la zone de transformation, l'excision électrodiathermique à l'anse;

- l'excision au laser ;
- la conisation au bistouri ;
- la biopsie cunéiforme ;
- l'hystérectomie.

Quelle que soit la technique de biopsie employée, celle-ci doit être suffisamment profonde pour établir le diagnostic d'invasion ; un curetage du canal endocervical peut être utile, si des lésions sont suspectées dans cette zone. Dans certains pays, on a rarement recours au curetage endocervical, et si des lésions endocervicales malignes sont suspectées, on pratique une biopsie du canal par l'une des méthodes évoquées ci-dessus.

En cas de suspicion d'un processus invasif, une biopsie à l'emporte-pièce sous colposcopie peut s'avérer insuffisante pour confirmer la nature des lésions. Les techniques de biopsie plus larges ont l'avantage de permettre l'exérèse de la totalité de la zone de transformation, ce qui rend l'interprétation histologique beaucoup plus précise et définitive.

Si des lésions invasives précoces sont suspectées, la conisation au bistouri a l'avantage de fournir des bords d'excision de bonne qualité, sans artefact diathermique et/ou thermique et, par conséquent, d'améliorer l'interprétation histologique. La biopsie cunéiforme est utile pour confirmer ou exclure un envahissement; elle est en général réalisée sous anesthésie générale. La principale indication de cette intervention est l'exploration de la femme enceinte chez laquelle un cancer du col est suspecté. Ce choix s'explique par une moindre morbidité, comparativement à la conisation, et par une exactitude diagnostique supérieure à celle d'une biopsie guidée par colposcopie.

Dans notre contexte, la biopsie est le seul examen qui permet de poser et de confirmer le diagnostic. Elle a été réalisée chez toutes les malades. La biopsie dirigée sous colposcopie a été pratiquée chez toutes nos patientes.

VII-Bilan d'extension [98, 99, 120-132]

1-Exploration pelvienne sous anesthésie

Cet examen est indispensable à l'évaluation de l'extension de la tumeur en direction des culs-de-sac vaginaux, vers le bas dans le vagin, latéralement au niveau des paramètres, antérieurement dans l'espace vésicovaginal ou postérieurement dans les ligaments utérosacrés. La palpation vaginale permet de déterminer le volume tumoral, ainsi que la taille et la consistance du col. Un col utérin extrêmement dur à la palpation peut être révélateur d'un cancer endophytique ou infiltrant. Les lésions vaginales infiltrantes peuvent également être décelées de cette manière, mais passent souvent inaperçues lors de l'inspection vaginale.

Une palpation transrectale sous anesthésie est indispensable lors de l'évaluation paramétriale.

- Les paramètres sont-ils souples, élastiques ou nodulaires et envahis par la tumeur ? La tumeur est souvent infectée secondairement. Pour cette raison, il est parfois impossible de savoir dans quelle mesure la fixation et l'épaississement des paramètres sont dus à la tumeur ou à une réaction inflammatoire. Un traitement antibiotique et anti-inflammatoire préliminaire peut être prescrit.

- L'invasion est-elle unilatérale ou bilatérale ?

- Y a-t-il du tissu fixé sur la paroi pelvienne ? Il arrive que l'on puisse sentir un ligament utérosacré nodulaire/envahi. Un élargissement ganglionnaire pelvien peut être décelé à la palpation. Le gynécologue évalue la souplesse et la mobilité ou

l'invasion du rectum. L'envahissement éventuel de l'espace rectovaginal peut également être détecté en introduisant l'index à l'intérieur du vagin et le majeur à l'intérieur du rectum.

2-Examen para clinique

2-1 Urographie intraveineuse

Cet examen est souvent normal. Toutefois, il met parfois en évidence des uretères doubles, dont il est essentiel de connaître la position avant d'entreprendre un acte chirurgical. La détection d'un rein pelvien doit être prise en compte lors de la délimitation des champs d'irradiation pelvienne pour la radiothérapie. Des anomalies urétérales, vésicales ou rénales peuvent parfois être observées, en particulier dans les cancers évolués du col. Toute déviation, angulation, rigidité ou obstruction des uretères doit être enregistrée, car ils peuvent être directement envahis par l'extension régionale de la tumeur (en particulier dans le voisinage de la vessie) ou être comprimés ou déviés par une adénopathie.

Une hydronéphrose, un retard d'excrétion ou un dysfonctionnement rénal peuvent être observés. La vessie peut présenter un empiètement évoquant une compression, ou encore une irrégularité et/ou une rigidité suggérant un envahissement par la tumeur.

2-2 Rectosigmoidoscopie

Ce type d'examen n'est utile qu'en cas d'invasion tumorale postérieure et d'infiltration de l'espace rectovaginal. Il permet d'observer la muqueuse du rectum et du côlon inférieur, qui peut être normale ou congestive, fixe, présenter des végétations friables et sanguinolentes. La lumière peut également être sténosée par une extension de la tumeur cervicale jusqu'à la couche musculaire. Des biopsies doivent être pratiquées.

Dans notre série la rectoscopie a été réalisée chez une seul malade soit 2,63%, Elle a montré un épaissement d'allure inflammatoire confirmé par l'histologie.

2-3 Cystoscopie :

Il est rare que la cystoscopie apporte des informations intéressantes dans l'évaluation des cancers du col de stades I et II. Toutefois, cet examen peut aider à établir l'intégrité ou l'invasion de la vessie. Une inspection attentive de la muqueuse vésicale, ainsi que du trigone et de l'orifice des uretères, doit être entreprise. Une muqueuse vésicale rose normale peut être le site d'un érythème ou d'une leucoplasie.

Les croissances exophytiques uniques ou multiples, granulations, ulcérations et œdèmes localisés sont autant de signes d'invasion de la muqueuse vésicale. Des biopsies de ces zones suspectes sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

2-4 Échographie :

Cette technique peut être employée pour l'exploration de l'appareil génito-urinaire et du système lymphatique. Elle est également utile pour différencier une obstruction lymphatique d'une thrombose veineuse profonde chez les patientes présentant un œdème de la jambe.

L'utilisation actuelle de sondes transvaginales et/ou transrectales a considérablement amélioré la sensibilité de l'échographie lors de l'évaluation du volume tumoral et de son extension locale (paramètres, vessie). Cette approche est aussi adaptée au suivi du traitement. En outre, elle permet non seulement de détecter les hydronéphroses, mais également de les suivre durant la radiothérapie.

L'échographie est toutefois moins sensible que la lymphographie et la tomodynamométrie pour la détection des ganglions lymphatiques. De plus, les résultats échographiques dépendent de l'opérateur et cette technique à peu de

probabilité de fournir des données objectives et reproductibles pouvant être utilisés pour la classification du stade tumoral.

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 16 malades soit 42,10%. Elle était normale dans 6 cas.

Elle a objectivé une image au niveau du col dans 8 cas, une UHN dans un cas et une ascite dans un cas.

2-5 Tomodensitométrie

Il arrive fréquemment que l'envahissement paramétrial (en particulier dans son tiers intérieur) et vaginal ne soit pas détecté. Les résultats faussement positifs sont également fréquents, car il est difficile de distinguer une invasion d'une inflammation, d'une réaction à une précédente irradiation ou d'une infection.

En revanche, la tomodensitométrie des cancers évolués du col (stades IIb à IV) semble capable d'améliorer les données cliniques, en définissant précisément le volume tumoral, en évaluant l'envahissement contigu dans les structures voisines et en permettant l'étude du foie et de l'appareil urinaire.

Une étude récente a indiqué une valeur prédictive positive de la tomodensitométrie de 60 % pour l'envahissement vésical et une valeur prédictive négative de 100 %. La tomodensitométrie peut permettre de visualiser directement les uretères, la région rétropéritonéale, les parois latérales pelviennes et les adénopathies.

L'intestin peut être opacifié, et les structures vasculaires renforcées par un produit de contraste. Pour toutes ces raisons, la tomodensitométrie est utile dans le suivi du traitement.

Bien qu'elle ne puisse pas déceler l'envahissement de ganglions lymphatiques de taille normale, en particulier des ganglions pelviens, cette technique présente une bonne spécificité et sensibilité (environ 70 à 80 %) pour l'identification des ganglions

lymphatiques para-aortiques anormaux. Idéalement, les ganglions positifs devraient être explorés par une biopsie par aspiration à l'aiguille fine ou une excision chirurgicale, car la tomodensitométrie est associée à 5 à 10 % de résultats faux positifs.

Dans notre série la tomodensitométrie abdomino pelvienne a été pratiquée chez 3 malades : elle était normale dans 2 cas, et elle a objectivé un épaissement de la région cervical dans un seul cas.

2-6 Imagerie par résonance magnétique

L'IRM semble constituer une technique prometteuse pour l'évaluation de l'envahissement paramétrial, avec une sensibilité de l'ordre de 85 à 92 %. Dans le cas de l'évaluation de l'espace vésicovaginal, sa sensibilité a été estimée entre 75 et 85 %. Elle permet de mesurer avec précision les tumeurs du col (profondeur de l'invasion stromale et volume tumoral) et de suivre le traitement, particulièrement aux stades avancés, mais également au stade Ib.

Même avec l'IRM haute résolution, une sensibilité de seulement 68 % et une spécificité de seulement 78 % ont été obtenues pour le diagnostic de l'envahissement des ganglions lymphatiques.

Dans notre série l'IRM a été pratiquée chez 28 malades soit 73,68%. Les anomalies étaient notées chez tous les malades et étaient à type de :

- lésion limité au col utérin dans 8 cas.
- Infiltration de la graisse pelvienne et des paramètres dans 17 cas.
- Extension au vagin dans 15 cas.
- Extension vésicale dans 2 cas.
- Extension rectale dans 2 cas.
- Adénopathies pelviennes dans 3 cas.

2-7 Lymphographie

La lymphographie étant le seul examen portant sur l'architecture interne des ganglions lymphatiques, elle est, au moins théoriquement, très importante. Pourtant, cette technique ne fait pas l'unanimité. Il s'agit d'une étude assez difficile, peu sensible mais très spécifique, et certains oncologues estiment que son rôle dans la prise en charge future des patientes atteintes d'un cancer du col est contestable. La sensibilité la plus faible est observée avec les métastases de petite taille et même les dépôts ganglionnaires de grande taille peuvent ne pas être décelés.

Une image radiotransparente à l'intérieur d'un ganglion élargi est particulièrement suggestive d'un envahissement ganglionnaire, de même qu'une obstruction ou une asymétrie des ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques.

Piver Et Al estiment que la lymphographie permet de détecter 78 % des envahissements lymphatiques mis en évidence par les méthodes histopathologiques.

Fuchs et Rosenberg ont montré un pourcentage de diagnostics exacts de 87 %, avec 1,5 % de résultats faussement positifs et 12 % de résultats faussement négatifs. Les principaux facteurs contribuant à ces taux sont les suivants : absence congénitale de certains ganglions lymphatiques, non-opacification de certains ganglions pelviens et paraaortiques, inflammation et taille des métastases (elles doivent mesurer de 5 à 10 mm pour être visibles).

Une tuberculose ou une endométriose peuvent également conduire à des résultats faussement positifs. La lymphographie possède toutefois certains avantages. Sa valeur pronostique a été démontrée dans les cancers de stade III. Le taux global de survie à 5 ans est de 58 % contre 17 %, si l'on compare les résultats négatifs et positifs de lymphographie.

Hammond Et Al sont parvenus à des conclusions similaires pour les cancers du col de stades Ib à IIIb. En outre, il est possible de prélever les ganglions para-aortiques suspects durant la chirurgie ou d'étendre les champs radiothérapeutiques afin d'inclure ces régions.

2-8 Laparoscopie

Étant donné la discordance, allant de 30 à 70 %, entre la caractérisation clinique et les observations chirurgicales, la laparoscopie peut améliorer la stadification du cancer du col. Elle peut permettre de diagnostiquer des métastases intrapéritonéales, annexielles ou hépatiques non suspectées ou passant inaperçues.

Des biopsies et lavages intrapéritonéaux peuvent aider à faire la distinction entre inflammation et invasion. En outre, l'évaluation laparoscopique et le prélèvement des ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques ont été décrits comme présentant une sensibilité d'environ 92 % pour l'identification de la maladie, ce qui est susceptible de modifier le traitement primaire proposé à la patiente.

2-9 Radiographie thoracique

Bien que les métastases pulmonaires soient rares, leur présence éventuelle doit être écartée. Des métastases pulmonaires existent dans environ 5 % des cas de maladies évoluées qui, en leur absence, seraient considérées comme des stades III ou IVa. La radiographie thoracique permet par ailleurs à l'anesthésiste d'évaluer le statut cardiorespiratoire de la patiente.

2-10 Scintigraphie osseuse

Cet examen présente peu d'intérêt, car les métastases osseuses sont rares et souvent symptomatiques.

VIII-Classification [1,7, 10, 29, 52,106]

Le système actuel de classification du cancer du col utérin établi par la FIGO. Cette classification ne s'appliquant qu'aux carcinomes, une confirmation histologique de la maladie est nécessaire. En cas de doute lors de la caractérisation du stade de la maladie, le stade retenu doit être le plus précoce.

Le diagnostic des stades Ia1 et Ia2 doit reposer sur l'examen microscopique du tissu prélevé, de préférence un cône incluant la totalité de la lésion. La profondeur d'invasion ne doit pas dépasser 5 mm entre la base de l'épithélium de surface ou glandulaire, où elle prend son origine, et le point d'envahissement le plus profond. La seconde dimension, l'étendue horizontale, ne doit pas excéder 7 mm.

L'infiltration de l'espace vasculaire veineux ou lymphatique n'a aucune incidence sur la classification, mais elle doit être enregistrée car elle peut influencer les décisions thérapeutiques futures. Les lésions plus étendues doivent être classées comme des stades Ib. En règle générale, il est impossible de déterminer cliniquement si un cancer du col a atteint le corps utérin. Il ne doit donc pas être tenu compte de l'extension au corps utérin.

Certains auteurs sont favorables à la sous-division du stade Ia en « invasion stromale précoce » (bourgeons néoplasiques épithéliaux microscopiques émanant de la base d'un cancer in situ) et « micro-invasion » jusqu'à une profondeur comprise entre 1 et 5 mm, affirmant que les deux entités histopathologiques diffèrent significativement en termes de récurrence, d'invasion vasculaire et de survie. L'objet de cette classification est d'identifier un groupe de patientes ne présentant pas de risque de métastases lymphatiques ou de récurrence, et pouvant être traitées de manière conservatrice.

Une patiente présentant une tumeur fixée à la paroi pelvienne par un paramètre court et induré, mais non nodulaire, appartient au stade Ib. À l'examen

clinique, il est impossible de déterminer si un paramètre lisse et induré est réellement cancéreux ou seulement inflammatoire.

Par conséquent, la maladie n'est considérée comme de stade III que si le paramètre est nodulaire sur la paroi pelvienne ou si la tumeur elle-même s'étend à la paroi pelvienne. La présence d'une hydronéphrose ou d'un dysfonctionnement rénal dû à la sténose de l'uretère par le cancer entraîne une classification comme stade III, même si les autres paramètres conduiraient à un diagnostic de stade I ou II.

La présence d'un œdème bulleux ne permet pas, à elle seule, d'établir un stade IV. Des crêtes et sillons dans la paroi vésicale doivent être interprétés comme des signes d'infiltration vésicale sous-muqueuse s'ils restent fixés à la tumeur à la palpation (examen depuis le vagin ou le rectum durant la cystoscopie).

Enfin, l'observation cytologique de cellules malignes dans les lavages de la vessie nécessite des examens complémentaires, et un échantillon de biopsie doit être prélevé sur la muqueuse vésicale.

Stades FIGO des carcinomes du col utérin (Version 2000).

Stade 0 : carcinome intraépithélial (carcinome in situ).

Stade I : carcinome limité au col :

◆ IA : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope).

- IA1 : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm au moins.

- IA2 : envahissement du chorion supérieure à 3 mm et inférieure à 5 mm de largeur au moins.

◆ Stade IB : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle de IA2.

- IB1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal.

- IB2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.

Stade II : extension extra utérine du cancer, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ni du tiers inférieur du vagin.

◆ IIA sans atteinte des paramètres.

◆ IIB avec atteinte des paramètres.

Stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

◆ IIIA cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes.

◆ IIIB cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

Stade IV : cancer envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum ou avec extension extrapelvienne.

◆ IVA : extension aux organes adjacents (+/-ganglions pelviens).

◆ IVB : extension viscérale à distance, y compris les ganglions lombos-aortiques.

Dans notre étude, le carcinome in situ a représenté 10,52%, le IA a représenté 10,52%, le stade IB a représenté 15,79%, le stade IIA a représenté 7,90%, le stade IIB a représenté 39,47% de la population étudiée, le stade IIIA représenté 2,63%, le stade IIIB a représenté 2,63% et le stade IV a représenté 10,52%. On remarque ainsi la forte prédominance des stades avancés dans notre contexte.

Ces résultats rejoignent ceux retrouvés par EL AARJI N.: sur 172 cas de cancer du col utérin recrutés au Service de Gynécologie Obstétrique A du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd de Casablanca entre 2000 et 2004, les stades avancés représentent 63,39%.

ACHARKI et son équipe : sur 337 cas de cancer du col utérin recrutés au Centre d'Oncologie IBN ROCHD de CASABLANCA entre 1980 et 1990, les stades avancés représentent 58,2%.

YOMI au Cameroun, lors de l'analyse d'une population de 111 femmes atteintes de cancer du col utérin, a trouvé que les stades limités IA, IB et IIA représentent 31,5% alors que les stades avancés IIB, IIIA, IIIB et IV représentent 68,5%.

MARTEL rapporte par contre la prédominance des stades localisés.

DURAND également lors d'une étude portant sur 312 cas de cancer du col utérin a trouvé que :

- 73,4% des malades étaient au stade IB.
- 9% étaient au stade IIA.
- 17,6% étaient au stade IIB.

La discordance notée dans les résultats des différentes séries est attribuable au niveau socio économique d'une part et à la pratique ou non du dépistage d'autre part.

En effet, dans les pays industrialisés où existe une politique de dépistage, la fréquence des stades avancés est faible par rapport à celle des lésions précancéreuses et des formes localisées. Alors que dans les pays en développement, l'absence du dépistage fait que le cancer est souvent découvert à un stade avancé.

IX .Prise en charge du cancer du col uterin

1-But du traitement

Le but du traitement est double :

-Enlever la tumeur.

-Eradiquer ses éventuelles extensions locorégionales (dôme vaginal, paramètres, ganglions pelviens).

2- Moyens thérapeutiques

2-1La chirurgie [134-148]

2-1-1 Chirurgie conservatrice

a- Conisation

La conisation est le traitement de référence des lésions intraépithéliales du col utérin. Elle est également réalisée en cas de discordance cyto-histologique, lorsque la ligne de jonction pavimento cylindrique pénètre à l'intérieur du canal cervical ou ne peut être suivie en colposcopie.

Les conisations peuvent se faire au bistouri froid, au bistouri électrique, au laser ou à l'anse diathermique. La technique consiste à passer à 5mm au delà de la lésion exocervicale et à obtenir au moins 10mm du canal endocervical.

Beaucoup d'études ont démontré que les différentes techniques de conisation avaient la même efficacité et comportent -à différents degrés - les mêmes complications : exérèse non in sono, hémorragie, sténose cervicale et récurrence.

L'usage des anses diathermiques permet de gagner en simplicité et en rapidité. Cette technique peut être réalisée en ambulatoire dans 96% des cas. Elle permet de minimiser les conséquences néfastes de l'acte chirurgical et de traiter ainsi et guérir près de 94% des malades.

Dans notre série, 2 malades ont bénéficié d'une conisation. L'indication

thérapeutique était un carcinome in situ dans les 2 cas.

b- La trachélectomie (amputation du col)

La technique de trachélectomie vaginale élargie a été mise au point par DARGENT en 1978. L'intervention comporte deux temps : le premier est une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique suivie d'une intervention élargie par voie basse comportant la cervicectomie avec colpectomie du tiers supérieur et ablation de la partie proximale des ligaments cardinaux.

L'objectif de cette intervention est de traiter chirurgicalement de manière conservatrice des malades ayant un cancer invasif du col utérin tout en préservant l'utérus et sa vascularisation et en préservant ainsi leur fertilité. Cette chirurgie peut être pratiquée par voie basse associée à une lymphadénectomie coelioscopique, par voie abdominale ou bien par voie coelioscopique pure.

Lorsque la tumeur mesure moins de deux centimètres avec un envahissement restreint de l'endocol et en l'absence de métastases ganglionnaires, la trachélectomie semble sécuritaire sur le plan oncologique.

Dans la série de ROY, concernant 41 femmes traitées par trachélectomie vaginale élargie, entre Octobre 1991 et Juillet 1999 , 2 cas de récurrence ont été enregistrés dont un carcinome neuro endocrinien à petites cellules.

Dans notre série, la trachélectomie vaginale élargie n'a été réalisée chez aucune malade.

2-1-2 Chirurgie radicale

a- Adéno-colpohystérectomie élargie (ACHE)

C'est le moyen le plus fiable pour évaluer l'atteinte pelvienne et extra pelvienne. Elle permet en plus du geste thérapeutique, l'exploration macroscopique de la cavité péritonéale, des ganglions pelviens et lombo-aortiques, du foie, un

cytodiagnostic péritonéal et des prélèvements ganglionnaires systématiques et orientés.

L'adéno-colpohystérectomie élargie est l'intervention de référence pour le cancer cervical invasif. Elle peut être exécutée par voie vaginale : c'est l'intervention de SCHAUTA, par voie abdominale : c'est l'intervention de WERTHEIM, par voie coelioscopique ou vaginale assistée par coelioscopie. En fonction de l'étendue de l'exérèse des paramètres, on décrit 5 types d'ACHE par voie abdominale (WERTHEIM).

b- La lymphadénectomie

La lymphadénectomie est habituellement associée à la chirurgie. Son rôle de stadification est reconnu, son rôle thérapeutique ne l'est pas. La lymphadénectomie pelvienne consiste à prélever les ganglions lymphatiques des chaînes iliaques, obturatrices primitives et hypogastriques. La pelvectomie lombo-aortique allant jusqu'à l'artère rénale gauche.

La lymphadénectomie pelvienne peut être réalisée par laparotomie, par voie extrapéritonéale ou par coelioscopie. En pratique, la lymphadénectomie pelvienne est effectuée de préférence par voie transpéritonéale, sauf si la fertilité doit être particulièrement préservée (grossesse débutante ou indication de trachélectomie élargie). A l'inverse, la lymphadénectomie para-aortique est réalisée par voie extrapéritonéale en cas d'indication sélective, ou transpéritonéale si elle suit une lymphadénectomie pelvienne par cette voie. Lors du curage ganglionnaire, le curage sous veineux doit comporter au minimum 4 ganglions, et doit être adressé séparément au laboratoire d'anatomie pathologique.

c- Colpohystérectomie de SCHAUTA

C'est une adéno-colpohystérectomie élargie par voie vaginale. La voie vaginale est à la fois peu traumatique et d'exécution rapide ; elle est la seule à assurer une

incision vaginale strictement adaptée aux nécessités. Elle ne peut s'appliquer aux cas déjà irradiés (en principe), ni aux tumeurs de plus de 4 cm de diamètre. Le vagin est sectionné à la hauteur choisie, puis les piliers de la vessie, les artères utérines et les ligaments cardinaux contre la paroi pelvienne. La voie coelioscopique est la seule à pouvoir assurer la lymphadénectomie de manière atraumatique.

d- Transposition ovarienne

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino pelvienne. Elle a pour objectif d'éviter les conséquences néfastes d'une ménopause précoce chez les jeunes femmes qui seront traitées par une irradiation pelvienne ou par curiethérapie cervicale.

La préservation ovarienne, particulièrement logique dans les carcinomes épidermoïdes non hormonodépendants, est une option thérapeutique d'autant plus acceptable que l'incidence des métastases ovariennes est extrêmement faible quand les tumeurs sont de petite taille.

Les indications de la transposition ovarienne sont : une tumeur malpighienne de moins de 4cm, de bas stade, sans envahissement ganglionnaire chez une malade de moins de 40ans.

Cette intervention peut également être réalisée par coelioscopie .Les indications dans ce cas sont restreintes aux tumeurs cervicales malpighiennes de taille inférieure à 2cm, sans embole et sans envahissement ganglionnaire.

Son efficacité, de l'ordre de 75% des cas avec activité hormonale, est liée à la hauteur de la transposition et à l'âge de la malade.

Dans notre série, une seule malade a bénéficié d'une transposition ovarienne soit 2,63%.

f-Exentération pelvienne

L'exentération pelvienne ou pelvectomie est une intervention très lourde qui consiste à enlever l'utérus avec la vessie (pelvectomie antérieure), l'utérus avec le rectum (pelvectomie postérieure) ou l'utérus avec la vessie et le rectum (pelvectomie totale). Elle est toujours associée à une lymphadénectomie pelvienne.

C'est souvent la seule possibilité thérapeutique des récidives centro pelviennes des cancers du col utérin déjà traités par radiothérapie externe (plus ou moins chirurgie ou chimiothérapie). C'est d'ailleurs la principale indication de l'exentération pelvienne.

La qualité de vie des patientes peut être améliorée grâce à l'utilisation des techniques de reconstruction .Elles permettent d'une part de diminuer le nombre de stomies ou d'en améliorer l'appareillage et d'autre part de procéder à une reconstruction vaginale pour autoriser la reprise de l'activité sexuelle.

Cette chirurgie lourde présente des contre-indications : d'ordre général, anatomique et/ou psychologique et surtout carcinologique, qui sont la présence de métastases péritonéales, ganglionnaires à distance ou parenchymateuses.

La morbidité postopératoire de l'exentération pelvienne reste élevée. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont digestives (fistules et occlusions) et urinaires. Le taux de morbidité est de 40 à 60% alors que la mortalité est de 5 à 15%.

g- Chirurgie large par coelioscopie

L'introduction de la coelioscopie dans le traitement du cancer du col utérin date de plus de 15 ans. Elle est utilisée depuis 1986 pour la réalisation des lymphadénectomies pelviennes et depuis 1991 pour les lymphadénectomies para-aortiques.

C'est la chirurgie vidéo-endoscopique, chirurgie mini-invasive qui présente plusieurs avantages :

- éviter une laparotomie dans les cancers de bas stade, de faible volume tumoral sans envahissement ganglionnaire.
- éviter, en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne ou de stade localement évolué, une irradiation étendue systématique para-aortique si l'exploration est négative à ce niveau.
- limiter le nombre des chirurgies « inutiles » pour les formes relevant d'une exentération pelvienne qui présenteraient une diffusion métastatique infraclinique.
- l'évaluation plus précise et plus complète de la cavité péritonéale par rapport à la laparotomie.
- la possibilité de réaliser des prélèvements orientés de façon optimale pour l'histologie et l'histochimie.
- les suites sont plus allégées et la cicatrice est amoindrie.

Le risque principal étant l'essaimage des cellules carcinomateuses d'où l'intérêt de respecter les contre-indications notamment l'adénocarcinome et la carcinose péritonéale.

Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié de coeliochirurgie.

2-2 La radiothérapie [134,148-156]

La radiothérapie joue un rôle prépondérant dans la curabilité des cancers du col utérin. Elle s'intègre dans le cadre d'un traitement pluridisciplinaire.

2-2-1 la radiothérapie externe

Pour l'irradiation des cancers du col utérin, les photons de haute énergie (10 à 25 MV) provenant d'un accélérateur linéaire sont idéals.

Le champ habituel est un champ irradiant le « grand pelvis » en forme de diamant. La limite supérieure est L5-S1, la limite latérale déborde de 1 à 2cm les

limites latérales osseuses du pelvis, la limite inférieure est déterminée par l'examen vaginal.

Le champ pelvien peut être modifié en fonction du contexte clinique : un champ réduit focalisé sur un paramètre, une chaîne iliaque lymphatique et/ou l'utérus ou un champ étendu comprenant le pelvis et les ganglions lombo-aortiques. Une protection médiane est parfois utilisée en cas de curiethérapie utéro-vaginale.

Le rythme de l'irradiation classique est de 2Gy par séance et 5 séances par semaine. Chez les patientes fragiles, après chirurgie ou sur des champs plus grands, une dose par fraction de 1,8Gy est préférable.

La radiothérapie préopératoire est une irradiation de haute énergie utilisée dans les tumeurs très bourgeonnantes et les gros cols pour réduire le volume tumoral et permettre ensuite une curiethérapie complémentaire sur un col de volume réduit. Une irradiation postopératoire est indiquée en cas de métastases lymphatiques ou d'exérèse incomplète.

La dose dépend de l'objectif clinique (curatif ou palliatif), de la stratégie thérapeutique (radiothérapie exclusive ou association radio-chirurgicale) et du compromis choisi entre la dose de contrôle tumoral qui dépend du volume tumoral. La dose requise pour stériliser les lésions utérines est de 60 à 75 Gy, pour les adénopathies métastatiques de 60 à 70 Gy, et pour la maladie résiduelle infraclinique de 45 à 55Gy.

La dose minimale de la radiothérapie externe dans l'ensemble du pelvis est de 20 Gy pour les formes cliniques les moins évoluées. Dans les formes plus étendues, elle est effectuée à 40 Gy. Des doses supérieures à 40 Gy ne sont délivrées que si la tumeur résiduelle est encore très étendue.

Le protocole de radiothérapie exclusive débute par une irradiation externe de 45 Gy sur le pelvis en 4 faisceaux suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale de 25

Gy. Le paramètre choisi ou la chaîne ganglionnaire atteinte sont traités par un surdosage latéro pelvien qui complète la dose précédemment reçue jusqu'à 55Gy.

La dose de tolérance est variable selon les organes critiques, ainsi en fonction du volume irradié et à titre indicatif : 60 à 65 Gy pour le rectum et la vessie, 50 à 60 Gy pour le sigmoïde et 45 Gy pour le grêle. Le vagin, l'utérus et les uretères sont relativement radiorésistants. Les ovaires sont très radiosensibles et perdent après 10 Gy leur fonction endocrine et germinative.

2-2-2 La curiethérapie

La curiethérapie cervicovaginale a pour but de stériliser la maladie microscopique au niveau du col, du tiers supérieur du vagin et des paramètres proximaux où cheminent les uretères.

Elle consiste à placer des sources radioactives (le Cesium 137 généralement) au contact de la tumeur : c'est la curiethérapie endocavitaire, ou à l'intérieur de la tumeur : c'est la curiethérapie interstitielle.

La curiethérapie délivre une dose inhomogène, des doses très élevées sont délivrées à quelques mms de la source et des doses très faibles à 1 ou 2 cm de la source (notion de gradient de dose). Cette inhomogénéité de répartition de la dose est à la base de l'efficacité et de la bonne tolérance de la curiethérapie si l'application est correcte et l'indication bien adaptée. Les doses standard délivrées par curiethérapie exclusive ou en association avec une radiothérapie externe sont de l'ordre de 60 Gy.

Ces doses sont délivrées soit à bas débit de dose (0,4 Gy par heure) ou grâce à des projecteurs de source, à haut débit de dose (2 à 3 Gy par minute). La méthode classiquement utilisée est celle du bas débit qui correspond à une dose quotidienne de 10 Gy nécessitant une hospitalisation d'environ une semaine pour une curiethérapie utéro-vaginale préopératoire.

La curiethérapie réalisée après chirurgie première pour les stades localisés a également évolué avec l'utilisation de La curiethérapie à haut débit de dose. Cette technologie permet à efficacité identique, un traitement ambulatoire ne nécessitant ni hospitalisation ni anesthésie et présentant donc une meilleure acceptabilité pour les patientes.

Pour les tumeurs de moins de 4cm, et lorsqu'il existe de bonnes conditions anatomo-cliniques pour la réalisation de la curiethérapie, elle peut représenter le seul traitement de l'axe centro pelvien.

Pour les tumeurs de plus de 4cm, l'irradiation externe est délivrée d'emblée dans l'ensemble du pelvis avant de réaliser la curiethérapie, et la surimpression latérale aboutit à une dose totale de 50 Gy dans les régions latéro pelviennes.

2-3 La chimiothérapie [18, 63, 131,143, 157- 179]

La chimiothérapie a un double objectif :

- améliorer le contrôle locorégional en facilitant la réalisation de la chirurgie ou en améliorant l'efficacité de la radiothérapie.
- agir sur la maladie micro métastatique pour améliorer la survie sans métastases et la survie globale des malades.

La chimiothérapie peut être utilisée soit en traitement néo adjuvant, soit de façon concomitante à la radiothérapie externe pour potentialiser l'effet de l'irradiation, soit en adjuvant dans un deuxième temps.

La chimiosensibilisation améliore significativement le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale obtenue par radiothérapie dans les stades limités avec une tumeur volumineuse (IB, IIA) et dans les stades localement avancés (IIB, III, IV).

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, à visée radiosensibilisante induit des modifications avec une fréquence significative dans la réalisation de

l'irradiation (arrêt pour toxicité hématologique) et tends à majorer les complications tardives. Néanmoins son efficacité dans les stades IB, IIA, IIB de mauvais pronostic est démontrée.

La chimiothérapie néo adjuvante dans les stades de I à III permet un taux de réponse objective de 68 à 87%, une réponse complète de 10 à 15% et une réduction du taux d'envahissement histologique ganglionnaire et du taux de récives et de métastases. Cette association donne une augmentation significative du taux de complications digestives et hématologiques.

La chimiothérapie associée à la chirurgie ajoute de façon temporaire ses effets secondaires au traitement locorégional des cancers opérables, mais ne compromet pas la réalisation optimale de l'exérèse et ne contribue que très peu à l'aggravation des complications postopératoires.

L'association concomitante radiochimiothérapie postopératoire augmente le taux de survie globale, le taux de survie sans maladie et réduit le taux de récives pour les malades ayant un envahissement ganglionnaire histologique.

Les voies d'administration peuvent être : intraveineuse classique ou intra-artérielle. Parmi les produits les plus utilisés, on peut citer : le Cisplatine, le Fluorouracile, la Bléomycine, la Mitomycine, la Vincristine et plus récemment le Paclitaxel et le Topotécan. Le protocole le plus utilisé est l'association : Cisplatine + 5Fluorouracile. Quelques protocoles de chimiothérapie comportant une association de Bléomycine, Mitomycine, Cisplatine et Citoposide ont été expérimentés par certains auteurs. Ils aboutissent tous aux mêmes résultats : ils améliorent le taux de réponse et de contrôle local sans nécessairement garantir un gain de survie.

Une étude récente a démontré que l'association d'Hycamtin (chlorhydrate de Topotécan pour injection) et du Cisplatine améliore la survie dans les cas de cancer avancé du col utérin. Les essais cliniques de cette association n'ont par contre révélé

aucune amélioration de la qualité de vie. Il semble même que cette association majore les complications, notamment les effets toxiques majeurs.

Dans notre série, l'association radio-chirurgicale représentait le traitement le plus utilisé ; elle a été réalisée chez 73,68% des patientes.

Ce protocole classique en France, nécessite l'existence d'une collaboration étroite entre les chirurgiens et les radiothérapeutes .Ainsi, les doses délivrées sont moins importantes que lors de l'irradiation exclusive et la chirurgie est plus limitée que dans le cas de chirurgie radicale exclusive.

L'association radiochimiothérapie concomitante a été réalisée chez 42,10% des patientes. La chirurgie exclusive a été réalisée dans 21,05% des cas.

3- Stratégie thérapeutique

3-1 Cancer in situ [49, 143,110, 159, 160]

Le traitement des cancers in situ doit rester d'une part le plus conservateur possible afin de préserver l'intégrité de la fonction cervicale, mais d'autre part il doit faire disparaître la totalité de la lésion cervicale notamment au niveau des glandes endocervicales qui peuvent être comblées par le processus atypique.

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post thérapeutique.

Les méthodes de résection sont habituellement indiquées. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines.

Les méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui acceptera un suivi régulier, si

les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille totalement visibles à la colposcopie.

Les méthodes destructives ont comme principal inconvénient, l'absence de pièce opératoire permettant l'étude anatomopathologique de la lésion.

L'analyse de la littérature montre la supériorité de l'électro-conisation à l'anse diathermique par rapport aux autres techniques. Beaucoup d'études ont prouvé son efficacité ; BOULANGER en 1984 note 94% de succès, PRENDIVILLE en 1989 : 95%, WHITELY en 1990:95% et MERGUI en 1995 :94%.

L'électro-conisation à l'anse diathermique permet de retirer un fragment cervical adapté à la taille de la lésion. Elle peut être réalisée le plus souvent sous anesthésie locale, en ambulatoire strict (dans 96% des cas), tout en réalisant une destruction tissulaire réduite à la taille réelle de la lésion et permettant une analyse histologique fiable.

Dans notre série, on a retrouvé 6 cas de cancer in situ dont 2 traités par conisation, et 4 cas par hystérectomie.

3-2 Le cancer invasif [22, 109, 139, 155, 161, 162]

3-2-1 Stade Ia

La chirurgie est le traitement standard des stades Ia. La conisation est toujours nécessaire pour le diagnostic et l'appréciation des facteurs histopronostiques (profondeur d'invasion et embolies vasculaires).

- Les stades Ia1 avec invasion inférieure à 1 mm sont traités de la même façon que les carcinomes in situ.

- Les stades Ia1 avec invasion de 1 à 3 mm relèvent d'une conisation in sano pour les patientes sans embolies vasculaires et désireuses de grossesses. L'hystérectomie simple est proposée dans les autres cas. La lymphadénectomie est recommandée en cas d'embolies vasculaires.

- Les stades Ia2 avec invasion de 3 à 5 mm doivent être traités par hystérectomie + lymphadénectomie en cas d'embolies vasculaires.

3-2-2 Stades Ib et II

a-Stades Ib, IIa et IIb proximaux de bon pronostic

Ils correspondent aux lésions sans envahissement ganglionnaire dont le volume tumoral est inférieur 4 centimètres. La chirurgie seule ou l'association radio-chirurgicale ou la radiothérapie exclusive sont des schémas de traitement équivalents.

La chirurgie première à visée exclusive consiste en une hystérectomie avec lymphadénectomie pelvienne. La lymphadénectomie lombo-aortique est possible.

Une irradiation post-opératoire est indiquée en cas de métastase ganglionnaire ou d'exérèse incomplète. La radiothérapie comporte une irradiation externe suivie de un ou deux temps de curiethérapie. La dose totale et l'étalement total de l'irradiation ne devront pas être modifié du fait de l'administration de la chimiothérapie.

Il n'existe pas de schéma ni de mode d'administration standard de la chimiothérapie. On considère que l'association à la radiothérapie externe de Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire ou de Cisplatine 50-75 mg/m² J1 + 5 FU 1g/m² J1-J4 toutes les 3 à 4 semaines sont possibles car elles ont été retenues dans les essais nord-américains. L'administration de la chimiothérapie pendant la curiethérapie n'a pas été évaluée de manière satisfaisante. En cas d'association radio-chirurgicale, il est conseillé de maintenir un délai de 4 à 6 semaines entre la fin de la curiethérapie et la chirurgie.

b-Ib, IIa, IIb proximaux de pronostic défavorable

Taille \geq 4 cm et/ou N+ pelvien , pas d'envahissement lombo-aortique

Le traitement standard doit comporter une association radio-chimiothérapie +/- curiethérapie.

La chirurgie ne sera envisagée qu'en cas de mauvaise réponse au traitement. Les patientes ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie seront traitées par radiothérapie exclusive.

L'irradiation prophylactique de la barre lombo-aortique en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien donne des résultats discordants en terme de contrôle local et de survie avec un risque de complications majoré.

Université Médicale Virtuelle Francophone Polycopié national de cancérologie

c-Stades Ib, IIa, IIb proximaux avec envahissement lomboaortique

Le traitement local pelvien est identique que dans le cas précédent. En l'absence de métastases par ailleurs, le traitement doit comporter une irradiation lombo-aortique. L'association de la chimiothérapie à cette irradiation étendue est réalisable, mais conduit à des taux de complications digestives de l'ordre de 20%.

3-2-3 Stades IIb distaux et III

Une radiothérapie exclusive est le plus souvent proposée .Elle comprend une irradiation externe pelvienne plus ou moins lombo-aortique à une dose de 45 à 55 Gy(ne dépassant pas 45 Gy dans l'aire lombo-aortique) suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale de complément à une dose maximale de tolérance des organes critiques. Après la curiethérapie, une dose supplémentaire de radiothérapie externe (dose totale de 60 Gy) est souhaitable au niveau des paramètres atteints, en tenant compte de la dose et du volume irradié par la curiethérapie.

Le bénéfice de l'association radiochimiothérapie concomitante est moins important pour les stades III et IV que pour les stades IB, IIA, et IIB.

3-2-4 les stades IV

Les stades IV sont traités le plus souvent par radiothérapie externe et curiethérapie utéro-vaginale. La chirurgie sous forme d'une exentération pelvienne peut être proposée pour les stades IVA, éventuellement associée à une irradiation et/ou une chimiothérapie préopératoire. Cette attitude est retenue en particulier lorsqu'il n'existe pas d'envahissement paramétrial fixé à la paroi ni d'extension lombo-aortique de la maladie.

- Les indications thérapeutiques dans notre série :

I A : il a regroupé 3 cas qui ont été traités par chirurgie exclusive.

I B : il a regroupé 7 cas qui ont été traités par :

- Adressée à l'INO, une chirurgie sera programmée après dans 3 cas.
- Chirurgie puis adressée à l'INO dans 4 cas.

II A : il a regroupé 3 cas qui ont été traités par :

- Chirurgie puis adressée à l'INO dans 2 cas.
- Une patiente est perdue de vue.

II B : c'était le stade le plus fréquent, ayant concerné 15 cas (39,47%) traités par :

- Adressée à l'INO, une chirurgie sera programmée après dans 10 cas.
- Chirurgie puis adressée à l'INO dans 3 cas.
- Association radiochimiothérapie + chirurgie puis adressée à l'INO dans 1 cas.
- Une patiente est perdue de vue.

III A : il a regroupé une malade qui a bénéficié :

- Association radiochimiothérapie + chirurgie puis fut adressée à l'INO.

III B : il a regroupé un seul cas :

- Adressée à l'INO, une chirurgie sera discutée après.

IV : il a regroupé 4 cas :

- 3 étaient Adressées à l'INO, une chirurgie sera discutée après.
- Une patiente est perdue de vue.

X- Facteurs de risques de récurrences du cancer utérin

1-Stade clinique [163,164]

Le stade clinique de la maladie a un impact sur la survie, et on a pu montrer que plus le stade est avancé, plus le taux d'échecs après traitement primaire augmente. L'incidence globale des récurrences pelviennes et à distance, chez les patientes traitées par irradiation uniquement, passait de 9,6 % et 17,5 % au stade Ib à 41 % et 42 % respectivement au stade III. Pour les stades précoces traités par chirurgie, avec ou sans radiothérapie adjuvante, l'incidence rapportée augmente également de 10 % environ au stade Ib à 20 % au stade IIa.

2-Taille tumorale [113,143,165, 143]

L'analyse de la littérature permet de retrouver une corrélation très marquée entre le volume tumoral et le pronostic. La taille tumorale est appréciée par l'examen clinique et l'IRM qui donne le plus grand diamètre de la tumeur et montre les limites de l'envahissement tumoral.

Selon Werner-Wasik, les patientes avec tumeurs volumineuses (> 5cm), ont plus de risque de récurrence que les patientes porteuses de petites tumeurs (56% contre 22%).

D'après une étude réalisée à l'institut Gustave Roussy : le taux d'envahissement ganglionnaire était de 5% pour les tumeurs < 4cm contre 13% pour les tumeurs > 4cm.

Le volume tumoral influence également la survie : Winter rapporte que le taux de survie des patientes présentant des tumeurs de petite taille (<2,5cm) est de 91%, quel que soit le statut ganglionnaire. Chez les patientes présentant des tumeurs importantes, il est de 70%.

Le taux de métastases à distance est également plus élevé pour les tumeurs volumineuses.

3-Type histologique [1, 6, 18, 167, 168,173]

Les données bibliographiques paraissent très divergentes. Les études comparant les pronostics des cancers glandulaires et des cancers épidermoïdes, donnent des résultats variables, mais le plus souvent les adénocarcinomes auraient un caractère plus péjoratif.

Ainsi MARTEL fait le constat d'une survie à 5 ans de 60% pour les adénocarcinomes de stade I et de 90% pour les carcinomes épidermoïdes du même stade. MOBERG et coll., de même que KJORSTAD et coll., rapportent également des études concluant au caractère péjoratif de l'adénocarcinome et suggèrent que les malades opérées auraient un risque plus élevé de récives.

A l'opposé, GUILLIMOTONIA, après avoir comparé la survie de 101 patientes atteintes d'adénocarcinome à celle de 1138 patientes porteuses d'un carcinome épidermoïde et toutes traitées pendant la même période,rapporte qu'il n'a pas été trouvé de différence significative pour la survie globale libre de maladie . Il n'a pas été noté non plus un taux plus élevé de métastases à distance pour le groupe de malades ayant un adénocarcinome.

Quant au degré de différenciation histologique, certains auteurs considèrent le carcinome épidermoïde peu différencié ou indifférencié de très mauvais pronostic .Il aurait une moins bonne survie et une plus grande fréquence d'envahissement

ganglionnaire. D'après SMILEY, la survie à 5 ans des tumeurs bien ou moyennement différenciées est de 94, celle des tumeurs peu différenciées est de 84%.

4-Envahissement ganglionnaire [55, 161, 167, 168]

L'envahissement ganglionnaire a été rapporté comme étant un important signe annonciateur de récurrence. Les patientes présentant un envahissement ganglionnaire ont plus de risque de récidiver et dans un délai plus court que celles dont les ganglions ne sont pas atteints. En outre, le nombre de ganglions envahis, la bilatéralité ou non, la taille des métastases ganglionnaires, et l'envahissement ou non des ganglions para-aortiques ont été identifiés comme prédicteurs de SSR. Les patientes dont les marges chirurgicales sont envahies constituent également un groupe à haut risque de récurrence.

Dans les séries de Burke et al, 34,2 % des stades Ib avec envahissement ganglionnaire ou des marges chirurgicales sont récurrents, malgré la radiothérapie postopératoire. Des ganglions pelviens et des marges chirurgicales positifs se sont révélés des variables indépendantes, prédictives de récurrence. La profondeur de l'invasion du stroma et l'atteinte vasculaire, deux paramètres reproductibles et histologiques, ont été liées à la probabilité de métastase ganglionnaire et au risque de récurrence. On a pu montrer que ces deux facteurs étaient fortement et indépendamment corrélés à la SSR chez les patientes en stade précoce sans envahissement ganglionnaire.

XI- Dépistage et prévention

1- Dépistage [5,13,14, 27, 30, 48, 51,171]

Le cancer du col de l'utérus répond à tous les critères d'une maladie qui se prête à un dépistage. Le frottis cervico vaginal (FCV) constitue la méthode de dépistage la plus courante et qui répond pleinement aux critères d'efficacité et de faible coût.

L'application du frottis cervico vaginal permet de détecter et de traiter précocement les lésions précancéreuses et de réduire ainsi de 55 à 85% le taux des cancers invasifs.

L'efficacité du frottis cervico vaginal reste cependant l'objet de vives controverses. Certains lui attribuent la baisse importante de l'incidence des cancers du col et de sa mortalité dans plusieurs pays, alors que d'autres estiment que son efficacité est limitée en raison des erreurs de prélèvement, des erreurs d'interprétation, des erreurs dans la transmission des résultats et du refus des patientes à suivre les conseils de leur médecin.

Ainsi, on assiste à l'émergence de nouvelles techniques de dépistage, dont la cytologie du col utérin en couche mince (thin-layer cytologie of the cervix). Cette technique comme l'avait déjà mentionné l'ANAES en 1998 est une innovation technologique qui permet des performances diagnostiques au moins équivalentes à celles du frottis conventionnel, voire supérieures. Son principal avantage sera la possibilité de faire des études supplémentaires, en particulier la recherche de l'ADN de l'HPV.

Le frottis doit être proposé systématiquement à toutes les femmes ayant ou ayant eu une activité sexuelle et qui sont âgées de 25 à 65 ans. Au delà de 65 ans, le dépistage peut cesser si les femmes ont été régulièrement surveillées et si leurs deux derniers frottis de dépistage ont été normaux.

Un frottis tous les trois ans correspond au rythme optimal de dépistage. Le frottis annuel n'offre pas de bénéfice appréciable supplémentaire. Cependant le premier frottis doit être répété un an plus tard avant de passer au rythme triennal.

Le dépistage du cancer du col utérin a prouvé son efficacité dans toutes les circonstances, qu'il soit organisé ou non. Ainsi, dans les pays où il existe un dépistage de masse organisé, les taux de mortalité par cancer du col utérin ont baissé de 50 à 80%.

En France où le dépistage est sauvage (laissé à l'initiative individuelle), l'incidence du cancer du col utérin a diminué de 22,37 à 10,3 pour 100000 en 20 ans. Alors que dans les pays en développement, l'incidence remarquablement plus élevée est expliquée par le manque de programmes efficaces de dépistage destinés à détecter et à traiter les lésions précancéreuses.

D'autres approches de dépistage alternatives améliorées, notamment celles se basant sur l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique ou au lugol (IVA, IVL) sont en train d'être examinées et étudiées. Ces approches s'avéreront peut être plus utiles et particulièrement mieux adaptées aux pays ayant des difficultés économiques.

Dans notre pays, il n'existe pas de programme de dépistage organisé, ainsi le FCV de dépistage n'a été pratiqué que chez 31 malades soit 18,02%.

L'incidence élevée ainsi que la fréquence des formes avancées dans notre contexte, justifie l'application de programmes de dépistage organisés et systématiques. Cette organisation nécessiterait :

- L'amélioration de la sensibilisation des femmes.
- La sensibilisation de tout le personnel médical des facteurs de risque du cancer du col utérin et des moyens de dépistage.

- La sensibilisation des étudiants en médecine et leur implication directe dans la pratique des frottis cervico vaginaux durant leurs stages de formation.
- La diffusion de l'information à l'ensemble de la population à travers les medias.
- La création de centres de dépistage du cancer du col utérin et leur répartition sur l'ensemble du territoire national.
- La réduction des coûts des frottis cervico vaginaux.
- La disponibilité du matériel peu coûteux à la réalisation des frottis dans tous les centres de santé.
- La promotion et la réalisation d'enquêtes épidémiologiques sur le cancer du col utérin au Maroc.
- Et enfin, la réalisation d'une stratégie de dépistage de masse dirigée par le ministère de la santé publique.

2- Prévention [172-174]

2-1 Modification du comportement

La prévention primaire du cancer du col de l'utérus peut être faite par la prévention et le contrôle des infections des voies génitales par le HPV. Les stratégies de promotion de la santé axées sur le changement de comportement sexuel et visant toutes les infections transmises sexuellement d'importance quant à la santé publique peuvent s'avérer efficaces dans la prévention de l'infection par le HPV. Bien que l'on s'entende pour dire que l'infection par le HPV symptomatique (verrues génitales) devrait faire l'objet d'une gestion par le traitement, la consultation et la notification aux partenaires, le dépistage actif de l'infection par le HPV asymptomatique n'est présentement pas recommandé en tant que mesure de contrôle.

2-2 Immunisation contre le HPV

On développe présentement deux principaux types de vaccins contre le HPV : les vaccins prophylactiques en vue de prévenir l'infection par le HPV et les maladies associées, et les vaccins thérapeutiques qui visent à faire régresser les lésions précancéreuses ou à induire une rémission du cancer du col de l'utérus à un stade avancé.

Ces vaccins sont évalués dans le cadre des phases I et II des essais effectués au sein de différentes populations. L'immunisation contre le HPV peut être encore plus précieuse dans les pays en développement où 80 % du fardeau mondial du cancer du col de l'utérus survient chaque année et où les programmes de dépistage à l'aide du test de Papanicolaou sont moins susceptibles d'être efficaces.

Pour le moment, il est difficile de spéculer sur l'orientation de la recherche dans ce domaine. Même si les résultats préliminaires de la phase II des essais des vaccins prophylactiques se sont révélés positifs, il faudra encore attendre de nombreuses années avant que des vaccins puissent être évalués en tant que stratégie de prévention du cancer du col de l'utérus.

CONCLUSION

Le cancer du col utérin est un problème important de santé reproductive féminine, surtout dans les pays en développement où il constitue la cause majeure de décès dus au cancer chez la femme.

Il touche habituellement les femmes entre 30 et 55 ans, avec une augmentation marquée de la fréquence chez les femmes jeunes expliquée en grande partie par la fréquence élevée des infections génitales.

La transmission par voie sexuelle du « Papillomavirus humain » est l'étiologie principale du cancer du col utérin. Le jeune âge du début de l'activité sexuelle, les partenaires sexuels multiples, la multiparité, ainsi que le tabagisme constituent les principaux facteurs de risque susceptibles de potentialiser le rôle de l'HPV.

Le type histologique le plus fréquent est le Carcinome épidermoïde.

Le maître symptôme du cancer du col utérin est le saignement provoqué.

Le bilan d'extension comprend un examen clinique complet, une tomodensitométrie abdomino-pelvienne, une cystoscopie, une rectoscopie et une radiographie thoracique.

La classification des cancers du col de l'utérus utilise les stades de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO).

Les deux méthodes thérapeutiques sont la chirurgie et la radiothérapie. Le traitement optimal dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire.

Les principaux facteurs pronostiques sont l'atteinte ganglionnaire et le volume tumoral.

La pratique régulière du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter précocement. C'est d'ailleurs la méthode de dépistage la plus courante et la plus efficace.

RESUME

RESUME

Le cancer du col utérin est un cancer particulier, depuis plus d'un siècle, on sait qu'il s'agit d'une maladie sexuellement transmise due surtout au papillomavirus humain (HPV). Son dépistage est idéal, puisqu'il est réalisé par une technique simple et approuvée: le frottis cervico-vaginal (FCV).

Notre travail consistait en une étude rétrospective de 84 cas de cancer du col utérin, diagnostiqués au service d'anatomie-pathologique du CHU HASSAN II de Fès, parmi eux 38 cas étaient pris en charge aux services de gynécologie obstétrique, durant une période de 3 ans entre Janvier 2009 et Décembre 2011.

L'objectif de ce travail était de décrire les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques chez toutes nos patientes. Les facteurs de risque, les aspects cliniques, paracliniques, et thérapeutiques du cancer du col utérin étaient précisés chez les patientes hospitalisées aux services de Gynéco Obstétriques du CHU HASSAN II de Fès.

L'âge au moment du diagnostic du cancer du col utérin dans notre série était précoce, par rapport au pays développés, avec une moyenne de 48,28 ans, et des extrêmes d'âge qui se situaient entre 24 et 80 ans. Ces résultats étaient dû au faite que la plupart des facteurs de risques du développement du cancer du col utérin étaient retrouvés chez nos patientes. En effet:

- 71,05 % de nos malades avaient débuté leur activité sexuelle avant l'âge de 20 ans et 42,10% d'entre elles étaient mariées avant l'âge de 18 ans.

- L'âge de la première grossesse était inférieur à 20 ans dans 44,73% des cas et 78,96% des malades avaient eu trois enfants ou plus.

- L'antécédent d'infections génitales à répétition était retrouvé chez 42,10% dont la grande majorité était mal suivie et mal traitée.

- 55,26 % des malades avaient utilisé une contraception orale. Et 81,57% étaient issues d'un niveau socio-économique bas.

-En revanche seulement 2,63% de nos patientes avaient plusieurs partenaires sexuels, et aucune n'étaient fumeuses.

Le carcinome épidermoïde était retrouvé de façon prédominante dans 86,67 % des cas. L'adénocarcinome, la tumeur mullerienne mixte maligne et le carcinome verruqueux représentaient respectivement 10,67%, 1,33% et 1,33% des cas.

L'hémorragie génitale constituait le principal signe révélateur de la maladie, elle était retrouvée dans 92,10 % des cas, avec un retard de prise en charge : 57,9% des malades avaient consulté après 6 mois du début des symptômes, ce qui expliquait la prédominance des stades avancés.

La classification utilisée était celle de la FIGO, ainsi on a eu les résultats suivants : CIS (10,52%), stade IA (10,52%), stade IB (15,79%), stade IIA (7 ,90%), stade IIB (39,47%), stade IIIA (2,63%), stade IIIB (2,63%), stade IV (10,52%).

L'association radio-chirurgicale représentait le protocole thérapeutique le plus utilisé. Elle était employée chez 73,68% des malades.

La colpohystérectomie élargie par voie abdominale avec lymphadénectomie représentait le type de chirurgie le plus utilisé.

Le cancer du col utérin est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers féminins dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement. L'amélioration des conditions d'hygiène et de vie et l'organisation du dépistage par le FCV, pourraient faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer.

Summary

The cervical cancer is an unusual cancer, for over a century, we know that this is a sexually transmitted disease caused by human papillomavirus. Its detection is ideal, since it is realized by a simple and approved technical: cervico-vaginal smear.

Our work consisted of a retrospective study of 84 cases of cervical cancer, diagnosed in the pathological-anatomy service of the CHU Hassan II of Fez, 38 cases of them were assigned to the service of Gynecology –Obstetrics, during a 3-year period between January 2009 and December 2011.

The objective of this work is to describe the epidemiological and pathological aspects in all our patients, and study the risk factors, clinical, paraclinical and therapeutic aspects of cervical cancer patients in services Obstetrics Gynecology of the CHU Hassan II of Fez.

The average age of the disease in our series was early, compared to developed countries (48.28 years), Patients's age was between 24 and 80 years. These results are due to the presence of most risk factors for the development of cervical cancer in our patients because, in fact:

- 71.05% of our patients began having sex before 20years old and 42.10% of them were married before 18years old.

- The age of first pregnancy was less than 20 years in 44.73% of cases and 78.96% of patients had three or more children.

- Recurrent Vaginal Infections was found in 42.10% of patients which the vast majority were poorly monitored and poorly treated

- 55.26% of patients used an oral contraception. And 81.57% were from a low socioeconomic level.

In contrast, only 2.63% of our patients have multiple sexual partners, and none of them was a smoker.

Squamous cell carcinoma was found predominantly in 86.67% cases. Adenocarcinoma, malignant mixed Mullerian tumor and verrucous carcinoma have accounted for 10.67%, 1.33% and 1.33% of cases.

Metrorragy revealed the diagnosis in 92.10% cases. With a delay of care: 57.9% of patients consulted after 6 months of the onset of symptoms, which explains the predominance of advanced stages.

The used classification is the FIGO, it gives us the follow results: CIS (10.52%), stage IA (10.52%), stage IB (15.79%), stage IIA (7, 90%), stage IIB (39.47%), stage IIIA (2.63%), stage IIIB (2.63%), stage IV (10.52%).

The association radio-surgicale is the most used protocol of treatment. It was applied for 73.68% of patients.

The colpohysterectomy enlarged through the abdomen with lymphadenectomy represented the most often used type of surgery.

The cervical cancer is an infectious disease. It is the second most common cancer in women worldwide, mainly in developing countries. Improved living conditions and the organization of screening by cervico-vaginal smear, could help to bring down the impact and mortality of this cancer.

ملخص

يعتبر سرطان عنق الرحم ورم خاص، فمنذ أكثر من قرن، ونحن نعلم أنه من الأمراض المنقولة جنسيا، بسبب فيروس الورم الحليمي البشري. كما أن عملية فرزها تعتبر من بين الأكثر مثالية، فهو يتحقق بواسطة تقنية بسيطة و معتمدة: لطاخة العنق المهبلية.

يتمثل عملنا هذا في دراسة إحصائية ل: 84 حالة من الإصابة بسرطان عنق الرحم، والتي تم تشخيصها بمختبر التشريح المرضي الدقيق بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني CHU بفاس، من بينها 38 حالة عولجت في مصحة أمراض النساء والتوليد، مدة ثلاث سنوات ما بين يناير 2009 وديسمبر 2011.

و الهدف منه هو القيام بدراسة الجانب الوبائي و التشريح المرضي لجميع المرضى. و تحديد العوامل المعرضة لسرطان عنق الرحم، بالإضافة إلى أعراضه، طرق اكتشافه و علاجه، بالنسبة لنزليات مصحة خدمات التوليد و الأمراض النسائية بمستشفى الحسن الثاني بفاس.

متوسط العمر في دراستنا يعتبر مبكرا، مقارنة مع البلدان المتقدمة، ويقدر ب 48.28 سنة، بحيث تراوحت الأعمار بين 24 و 80 سنة. وهذا نتيجة تواجد معظم العوامل المعرضة للإصابة بسرطان عنق الرحم عند مريضاتنا ف:

- سن الزواج كان قبل 20 سنة بالنسبة ل 71,05 % من المريضات و 42,10% منهن متزوجات قبل سن 18 عاما.
- سن الحمل الأول كان أقل من 20 عاما في 44,73% و 78,96% أنجبن أكثر من ثلاثة أطفال.
- تم العثور على سوابق بالإصابة بالتهابات الأعضاء التناسلية المتكررة عند 42,10%.
- 55,26% من المريضات استخدمن حبوب منع الحمل. و 81,57% منهن ينتمين إلى مستوى اجتماعي واقتصادي منخفض.

- في المقابل، 2,63% فقط من المرضى لديهن تعدد الشركاء الجنسيين، ولا وجود للمدخنات.

الورم السرطاني السطحي كان مهيمنا بنسبة 86,67%، أما الورم السرطاني الغدي فشكل 10,67%، بقية الأورام لم تتجاوز نسبتها 2,66%.

العلامة الرئيسية لسرطان عنق الرحم هي النزيف الرحمي، الذي سجلناه في 92,10% من الحالات، كما لاحظنا وجود تأخر في التشخيص، ف 57,90% من النزليات قمن باستشارة الطبيب بعد 6 أشهر من ظهور الأعراض، وهو ما يفسر تفشي مراحل متقدمة.

يتم تحديد مراحل تطور المرض حسب تصنيف الفيدرالية لأمراض النساء و التوليد بحيث حصلنا على النتائج التالية:

CIS (10,52%)، مرحلة IA (10,52%)، مرحلة IB (15,79%)، المرحلة IIA (7,90%)، المرحلة IIB (39,47%)،
المرحلة IIIA (2,63%)، المرحلة IIIB (2,63%)، المرحلة IV (10,52%).

المزج بين الجراحة و الأشعة شكل العلاج الأكثر شيوعا بنسبة 73,68% .

يعتبر سرطان عنق الرحم مرضا ذا أصل تعفني، ويحتل الرتبة الثانية من بين السرطانات النسائية في العالم وخصوصا في البلدان النامية. كما انه بالامكان خفض معدل الإصابة بهذا المرض بتحسين أساليب العيش و تنظيم وسائل استقصاء

BIBLIOGRAPHIE

[1] Martel P.,Connan L.,Bonnet F.,Delannes M., Mihura J., Elghaoui A. Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins). J. Gynecol.ObstetBiol.Reprod 2000, 29, 48-54.

[2] Durand J-C.,Charvolin J-Y., Esselain B.,Clouch K., Renolleau C. L'association radio-chirurgicale dans les cancers du col utérin aux stades initiaux. Reprod. Hum. Horm., 1995, 8, 7,435-440.

[3] Zamiati S., Sahraoui S., Jabri L. Mélanome malin primitif du col utérin : à propos d'un cas avec revue de la littérature. Gynecol. Obstet. Fertil. 2001, 29, 381-385.

[4] Barasso R. Cancer du col : quel dépistage avant 40 ans ? Reprod.Hum. Horm., 1995 , 8, 7,413-415.

[5] Pigneux J. Vingt ans de cancer du col en Aquitaine : épidémiologie et traitement. Congrès de la société française d'oncologie gynécologique. Bordeaux,17 novembre 2000. La Lettre du Gynécologue 2001, 260, 25-30.

[6] YOMI J., MONKAM G.,TAGNI D.,DOH A. Traitement des cancers du col utérin:notre expérience à l'hôpital général de Yaoundé à propos d'une série de 111 malades. Méd. d'Afrique Noire, 1996,43, (3) ,150-154.

[7] N. Bannour, S. Boughizane, R. Naifer, O. Slama, A. Trabelsi, M. Bibi, S. Zheni, M. Ben Abdallah, H. Khairi and N. Bouaouina. Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches épidémiologique, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas. <http://www.springerlink.com/content/62cjrkbp9u30fkd7/>

[8] Raharisolo Vololonantenaina CR Rabarijaona LP , Soares JL Rasendramino M Pécarrère JL Khun H Huerre M Bilan des cancers du col utérin diagnostiqués à l'Institut Pasteur de Madagascar de 1992 à 2002. http://www.pasteur.mg/IMG/pdf/cancer_col.pdf.

[9] El Aarji N. les Cancers Du Col Uterin : Service de Gynécologie Obstétrique A du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd de Casablanca à propos de 172 cas. These N°17-2006

[10] ACHARKI A., SAHRAOUI S., BENIDER A., TAWFIK N. , JOUHADI H.,BOURAS N. et al. Cancer du col utérin chez la femme jeune .Etude rétrospective de 337cas. Bull.cancer, 1997, 84, 4,33-378.

[11] World Health Organization. The world health report1998. Life in the twenty-first century: a vision for all. Geneva : World Health Organization, 1998 : 1-230

[12] World Health Organization. The world health report1999. Making a difference. Geneva : World Health Organization, 1999 : 1-131

- [13] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999 ; 80 : 827-841
- [14] Brideron J-M. , Ohayon. Frottis cervico vaginal. [http:// www.esculape.com](http://www.esculape.com).
- [15] Blumenthal P., Donnay F., Edouard E., Islam M. Prévention du Cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées. *Out look.*, 2000, 18, 1,345-353.
- [16] Eilstein D. ,Hedelin G. ,Schaffer P. Cancer du col de l'utérus dans le Bas-Rhin : tendance et projection de l'incidence jusqu'en 2014. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 2002, 31, 28-33.
- [17] GERBAULET A., COEN V. Cancer du col utérin. *Cancers : évaluation, traitement et surveillance*. Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997. <http://www.caducee.net>
- [18] Chaouki N, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, El Gueddari B, El Ghazi A et al. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer* 1998 ; 75 : 546-554
- [19] Chichareon S, Herrero R, Muñoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 50-57
- [20] Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R et al. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 ; 5 : 541-548
- [21] De Sanjosé S, Muñoz N, Bosch FX, Reimann K, Pedersen NS, Orfila J et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1994 ; 56 :358-363
- [22] Gilks CB, Young RH, Gersell DJ, Clement PB. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 905-914
- [23] Le Cru F., Hoffman H.,Mezan De Malartic. , Taurelle R. Cancer micro-invasif du col utérin. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*,1997, 26, 662-670.
- [24] Ngelangel C, Muñoz N, Bosch FX, Limson GM, Festin MR, Deacon J et al. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 43-49
- [25] Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999 ; 54 : 131-137
- [26] Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998 ; 393 : 229-234
- [27] Conference de consensus sur le depistage du cancer du col de l'uterus. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1990, 19,5 bis,7-16.

[28] Giraud J-R., Coiffic J., Poulain P., Kerisit J. Intérêt de la recherche des néoplasies intraépithéliales chez les femmes traitées pour annexite. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1997, 26,798-803.

[29] Noel G., Genestie C., Votadoro A. Cancer du col utérin. *Méd. d'Afrique noire*, 1978, 25,3 ,157-158.

[30] Sherris J., Wells E., Tsu V., Bishop A. Prévention du cancer du col. *Reprod. Health. Matters.* 1995, 6, 60-71.

[31] Walter P. Anatomie pathologique : cancer du col utérin. www.ulpmed.u-strasbg.fr

[32] Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, Fraumeni JF Jr. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:23-30.

[33] Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F, Garcia M, Rawls WE. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:486-96.

[34] Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987;40:198-201.

[35] Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol* 1994;2:229-34.

[36] Ebeling K, Nischan P, Schindler C. Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women. *Int J Cancer* 1987 ; 39 : 427-430

[37] International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. vol 72: hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1999 ; 1-660

[38] Lacey JV Jr, Brinton LA, Abbas FM, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 : 8 : 1079-1085

[39] Schiffman MH, Brinton LA, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Cervical cancer. In : Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr eds. *Cancer: epidemiology and prevention*. New York : Oxford University Press, 1996 : 1090-1116

[40] Ursin G, Peters RK, Henderson BE, D'Ablaing G 3rd, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994 ; 344 : 1390-1394

- [41] Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC, Whatley AS, Fortney JA, Bonhomme MG. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA* 1988;259:5964.
- [42] Thiry L, Vikaer R. Le tabagisme augmente les risques de cancer du col utérin. *THS la Revue.*, 2001, 3, 11, 639-6641.
- [43] Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 700-710
- [44] Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA, Minkoff H. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. *Obstet Gynecol* 1997 ; 89 : 346-350
- [45] Gram IT, Austin H, Stalsberg H. Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and cancer of the cervix uteri. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 : 341-346
- [46] Brisson J., Roy M., Fortier M., Bouchard C. Condyloma and intraepithelial neoplasia of the uterine cervix: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.*,1988,130(2),427-429.
- [47] Jondet M. 1989-1999/10 ans de dépistage du cancer du col utérin. *Reprod. Hum.Horm.*,1999,(112),8,753-757.
- [48] Agence nationale d'accreditation et d'évaluation en sante. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. *J Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1999, 28,310-318.
- [49] Bongain A.,Galiba E.,Rampal A.,Gaid V.,Durant J., Gillet Jy. Dysplasie cervicale chez la femme infectée par le VIH. *Reprod.Hum.Horm.*, 1995, 8, 1-2, 73-79.
- [50] Bongain A.,Pradier C.,Galiba E.,Rampal A.,Serranio D., Gillet Jy. Cancer invasif du col : incidence chez la femme infectée ou à risque d'infection par le VIH. *Gynécol.Int.*,1999,8, 12,7-12.
- [51] Fossat C. Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin. *Medscape Women Health.*
<http://www.gynweb.com>
- [52] Lamontagne F., Pignet R., Pillonel J., Laporate A. Cancer du col de l'utérus inaugural du SIDA chez la femme. *Bull.Epidemiol.Hebd.* ,1998, 8 ,65-63.
- [53] Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:1-37.
- [54] Potischman N, Brinton LA. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control* 1996;7:113-26.

- [55] Burke TW, Hoskins WJ, Heller BP, Bibro MC, Weiser EB, Park RC. Prognostic factors associated with radical hysterectomy failure. *Gynecol Oncol* 1987 ; 26 : 153-159
- [56] Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Ann* 1973;8: 301-28.
- [57] The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, Maryland, December 12-13, 1988. *Hum Pathol* 1990;21(7): 704-8.
- [58] Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990;75(1):131-3.
- [59] Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(6):394-8.
- [60] Saksouk Fa. Cervix cancer [http:// www.emedecine.com](http://www.emedecine.com)
- [61] Strickland J., Maclean D., Lancoanda J., Sakande B. Le cancer du col utérin : aspects épidémiologiques. *Cahiers santé* 1977, 7, 227-230.
- [62] Richart RM. Colpomicroscopic studies of the distribution of dysplasia and carcinoma in situ on the exposed portion of the human uterine cervix. *Cancer* 1965;18:950-4.
- [63] Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol* 1977;21(3): 379-90.
- [64] Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953;6(2):224-34.
- [65] Cramer DW. The role of cervical cytology in the declining morbidity and mortality of cervical cancer. *Cancer* 1974;34(6):2018-27.
- [66] Rubio CA, Lagerlof B. Studies on the histogenesis of experimentally induced cervical carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1974;82(1): 153-60.
- [67] Campion MJ, McCance DJ, Cuzick J, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986;2(8501):237-40.
- [68] Heinzl S, Szalmay G, Jochum L, Roemer V. Observations on the development of dysplasia. *Acta Cytol* 1982;26(4):453-6.
- [69] Kataja V, Syrjanen S, Mantyarvi R, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K. Prognostic factors in cervical human papillomavirus infections. *Sex Transm Dis* 1992;19(3):154-60.
- [70] Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986;67(5):665-9.

- [71] Robertson JH, Woodend BE, Crozier EH, Hutchinson J. Risk of cervical cancer associated with mild dyskaryosis. *BMJ* 1988;297(6640):18-21.
- [72] Gad C. The management and natural history of severe dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83(7):554-9.
- [73] Koss LG, Stewart F, Foote FW, Jordan MJ, Bader GM, Day E. Some histological aspects of behavior of the epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. A long term prospective study. *Cancer* 1963;16:1160-211.
- [74] Kottmeier HL. The development and treatment of epitheliomas. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1961;56:821-6.
- [75] McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64(4):451-8.
- [76] Spriggs AI. Follow-up of untreated carcinoma-in-situ of cervix uteri. *Lancet* 1971;2(7724):599-600.
- [77] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
- [78] Trivijitsilp P, Mosher R, Sheets EE, Sun D, Crum CP. Papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix: a clinicopathologic analysis and comparison with papillary squamous carcinoma. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 641-648
- [79] Lopez-Rios F, Miguel PS, Bellas C, Ballestin C, Hernandez L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: a case report studied by in situ hybridization and polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 746-747
- [80] Tseng CJ, Pao CC, Tseng LH, Chang CT, Lai CH, Soong YK et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: association with Epstein-Barr virus and human papillomavirus. *Cancer* 1997 ; 80 : 91-97
- [81] Reich O, Tamussino K, Lahousen M, Pickel H, Haas J, Winter R. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB-II B disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol* 2000 ; 76 : 331-335
- [82] Tambouret R, Bell DA, Young RH. Microcystic endocervical adenocarcinomas: a report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 369-374
- [83] Kaplan EJ, Caputo TA, Shen PU, Sassoon RI, Soslow RA. Familial papillary serous carcinoma of the cervix, peritoneum, and ovary: a report of the first case. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 289-2945

- [84] Zhou C, Gilks CB, Hayes M, Clement PB. Papillary serous carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 113-120
- [85] Chang WC, Maticic JP, Zhou C, Thomson T, Clement PB, Hayes MM. Cytologic features of villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: comparison with typical endocervical adenocarcinoma with a villoglandular component and papillary serous carcinoma. *Cancer* 1999 ; 87 : 5-11
- [86] Jones MW, Kounelis S, Papadaki H, Bakker A, Swalsky PA, Woods J et al. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: oncogene/tumor suppressor gene alterations and human papillomavirus genotyping. *Int J Gynecol Pathol* 2000 ; 19 : 110-117
- [87] Hayashi I, Tsuda H, Shimoda T. Reappraisal of orthodox histochemistry for the diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of the cervix. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 559-562
- [88] Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 886-891
- [89] Brainard JA, Hart WR. Adenoid basal epitheliomas of the uterine cervix: a reevaluation of distinctive cervical basaloid lesions currently classified as adenoid basal carcinoma and adenoid basal hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 965-975
- [90] Cviko A, Briem B, Granter SR, Pinto AP, Wang TY, Yang YC et al. Adenoid basal carcinomas of the cervix: a unique morphological evolution with cell cycle correlates. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 740-744
- [91] Samaratunga H. Cervical adenoid basal epitheliomas. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 1308-1309
- [92] La revue du pratitien : Gynécologie – Obstétrique Partie I – Module 10 – Q 14
- [93] Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large loop excision of the transformation zone. *Lancet* 1994 ; 343 : 32-34
- [94] C De Oliveira F Mota Cancer du col de l'utérus : classification et explorations préthérapeutiques Encyclopédie Médico Chirurgicale 605-A-45
- [95] Leman MH Jr, Park RC, Barham ED, Chism SE, Petty WM, Patow WE. Pretreatment lymphangiography in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1975 ; 3 : 354-360
- [96] Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance–Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS–LSIL Triage Study. *JAMA* 2001 ; 285 : 1500-1505

- [97] Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski H et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol* 1999 ; 43 : 195-200
- [98] Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver EJ et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immune modifiers. *Cancer* 1999 ; 87 : 184-189
- [99] Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. *Obstet Gynecol* 1997 ; 89 : 346-350
- [100] Pearson SE, Whittaker J, Ireland D, Monaghan JM. Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 486-488
- [101] Selvaggi SM. Implications of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnoses. *JAMA* 2001 ; 285 : 1506-1508
- [102] Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 ; 78 : 486-492
- [103] Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001 ; 285 : 1500-1505
- [104] Burghardt E, Östör A, Fox H. The new FIGO definition of cervical cancer stage IA: a critique. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 1-5
- [105] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-1651.
- [106] Fignon A., Mayelo V., Wurst C., Magnin G., Tarel D., Body G., Et Al. Adénocarcinome in situ de l'endocol : une entité histologique à connaître. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1995, 24, 369-373.
- [107] Guillemotonia A., Tranbaloc P. Adénocarcinomes cervicaux vaginaux : problèmes diagnostiques. *Reprod. Hum. Horm.*, 1995, 8, 7, 429-431.
- [108] Hoffstelter S., Troufleau P., Weber B. Néoplasies intraépithéliales et carcinome micro-invasif du col utérin. *Bull. Cancer. Radiother.*, 1994, 81, 473-445.
- [110] Reich O., Pickel H., Tamussino K., Winter R. Microinvasive carcinoma of the cervix: site of first focus of invasion. *Obstet. Gynecol.* 2001, 97, 6, 8889-891.

- [111] Webb Jc.,Key C., Clifford R.,Harriet O. Population based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet. Gynecol.* 2001,97, 5, 701-706.
- [112] Gupta S., Sodohani P., Lal Chachra C. Rehydration of air-dried cervical smears: a feasible alternative to conventional wet fixation. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 102, 4, 761-764.
- [113] Meijer C.,Cox T. HPV et dépistage : les recommandations d'EUROGYN 20003. <http://www.esculape.com>
- [114] Schwartz D. Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide. Thèse Méd. Genève, 2002, 10250.
- [115] Abbara A. Condylomes génitaux (ou verrues génitales). L'infection génitale à papillomavirus. [http:// www.aly-abbara.com](http://www.aly-abbara.com)
- [116] Hartz L., Fenaughty Am. Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia 1. *Obstet. Gynecol.*, 2001, 98, 4,674-679.
- [117] Prendiville W, Davies R, Berry PJ. A low voltage diathermy loop for taking cervical biopsies: a qualitative comparison with punch biopsy forceps. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 ; 93 : 773-776
- [118] Piver MS, Wallace S, Castro JR. The accuracy of lymphangiography in carcinoma of the uterine cervix. *AJR Am J Roentgenol* 1971 ; 111 : 278-283
- [119] Fuchs WA, Rosenberg GS. Lymphography in carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol* 1975 ; 16 : 353-361
- [120] Darbois Y, Buthiau D, Dargent D. Cancer du col utérin. In : Buthiau D, Khayat D eds. *Scanner et IRM en cancérologie*. Berlin : Springer-Verlag, 1995 : 279-290
- [121] Hammond JA, Herson J, Freedman RS, Hamberger AD, Wharton JT, Wallace S et al. The impact of lymph node status on survival in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 ; 7 : 1713-1718
- [122] Villasanta V, Whittlely NO, Haney PJ, Brenner D. Computed tomography in invasive carcinoma of the cervix: an appraisal. *Obstet Gynecol* 1983 ; 62 : 218-224
- [123] Sundborg MJ, Taylor RR, Mark J, Elg SA. Cystoscopy after computed tomography scan to identify bladder invasion in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1998 ; 92 : 364-366
- [124] Brenner DE, Whitley NO, Prempre T, Villasanta U. An evaluation of the computed tomographic scanner for the staging of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1982 ; 50 : 2323-2328
- [125] Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Silverman PM, Creasman WT. Computed tomography in evaluation of extrapelvic lymphadenectomy in carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 73-76

- [126] Rubens D, Thornbury JR, Angel C, Stoler MH, Weiss SL, Lerner RM et al. Stage IB cervical carcinoma: comparison of clinical, MR, and pathologic staging. *AJR Am J Roentgenol* 1988 ; 150 : 135-138
- [127] Hawighorst H, Schoenberg SO, Knapstein PG, Knopp MV, Schaeffer U, Essig M et al. Staging of invasive cervical carcinoma and of pelvic lymph nodes by high resolution MRI with a phased-array coil in comparison with pathological findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998 ; 22 : 75-81
- [128] Twiggs LB, Potish RA, George RJ, Adcock LL. Pretreatment extraperitoneal surgical staging in primary carcinoma of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1984 ; 158 : 243-250
- [129] Wharton JT, Jones HW, Day TG Jr, Rutledge FN, Fletcher GH. Pre-irradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977 ; 49 : 333-338
- [130] Possover M, Krause N, Kuhne-Heid R, Schneider A. Value of laparoscopic evaluation of para-aortic and pelvic lymph nodes for treatment of cervical cancer. *Am J Obs Gynecol* 1998 ; 178 : 806-810
- [131] Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995 ; 58 : 157-158
- [132] Bernard P. Cancers invasifs du col utérin. <http://www.sante.ujf-grenoble.fr>
- [133] Brun J-L., Youbi A., Hocke C. Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation : évaluation à travers 3 techniques opératoires. *J. Gynecol.Obstet. Biol. Reprod.*, 2002; 31, 558-564.
- [134] Castaigne D., Morice P., Pomel C. Évolution de la chirurgie dans les cancers avancés du col de l'utérus. *La lettre du gynécologue*, 2001, 260,18 20.
- [135] Dargent D. La trachelectomie élargie : une opération permettant de préserver la fertilité des femmes jeunes atteintes du cancer du col utérin. *Bull. Acad. Natle. Méd.* 2001, 185, 7, 1295-1306.
- [136] Handassi I. Le traitement chirurgical du cancer du col utérin. Thèse Méd. Casablanca., 2001, 79.
- [137] Houvenaeghel G.,Boutarelle M.,Moutardier V., Gonzague L.,Casabianca. Chirurgie des cancers avancés et récidives du col: quand ?comment ?pour quelles raisons ? E-Memoires. *Acad.Natle.Chir.*,2004, 3, (2) ,30-34.
- [138] Kamat A., Kramer P., Soisson A. Superiority of electrocautery over the suture method for achieving cervical cone bed hemostasis. *Obstet. Gynecol.*, 2003,102, 4,726-730.
- [139] Le Blanc E., Querleu D. Rôle de la coelioscopie et nouveaux concepts dans le traitement des cancers du col aux stades I et II. *Cancer radiothér.* 2000 , 4, 113-121.

- [140] Mathevet P., Chemali E., Roy M., Dargent D. Étude prospective randomisée comparant trois techniques de conisation (laser, bistouri à froid, anse diathermique). Résultats à long terme. La Lettre du Gynécologue, 2001, 260, 31-34.
- [141] Morice P., Haie-Meder C. Évaluation et traitement des cancers du col. Rev. Prat. 2001, 51,1432-1438.
- [142] Pomel C., Dauplat J., Le Boudouec G., Haie-Meder C. La coelioscopie dans les cancers invasifs du col utérin. J. gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1997,26 ,590-596.
- [143] Porcu G., Cravello L., Ercole C., Boublil L. Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical. Reprod. Hum. Horm., 1999, (12), 2, 144-147.
- [144] Querleu D., Leblanc E., Castaigne B. Nouveaux schémas thérapeutiques concernant le cancer du col utérin. J. Gynecol.Obstet.Biol. Reprod . 2000, 29, 254-257.
- [145] Roy M., Plante M. La trachelectomie vaginale élargie pour cancer invasif du col utérin. J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 2000, 29, 279-281.
- [146] Traore M., Dolo A., Darbois V. Conisation du col utérin : répercussion sur la grossesse et l'accouchement. La Lettre du Gynécologue 1998, 229,16-19.
- [147] Charvolin Jy., Nos C., Margerie Vj. Intérêt de l'association radio chirurgicale dans la prise en charge des cancers du col utérin opérables. La lettre du gynécologue., 2000, 254, 29-32.
- [148] Lee S-W., Suh C., Chung E-J., Kim G. Dose optimization of fractionated external radiation and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.,2002, 52(5), 1338-1344.
- [149] Le Pecheux C., Akine Y., Tokuye K., Ikeda H., Ohmi K., Yamada et Al. High-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison of two different fractionation regimens. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.,1995, 31(4) ,1011-1013.
- [150] Letur-Konirsch H. Fertilité féminine après irradiation. www.infogyn.web.
- [151] Limbergan Ev., Haie-Meder C. Radiothérapie pour cancer du col cervical aux stades I et II. Cancer/Radiother. 1992, 79, 107-117.
- [152] Lorvidhaya V., Tounsi N., Changwiwit W., Chitapanarux I., Chawapun N., Srisomboon J. High-dose-rate after loading brachytherapy in carcinoma of the cervix :an experience of 1992 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.,2000,46(5),1185-1191.
- [153] Resbeut M., Fondrinier E., Forvers B., Asselain B., Haie-Meder C., Prade M., Lartigau E. Opération Standards Options Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin. www.fnclcc.fr

[154] Wong F.Tung S., Wai-Leung T., Wing-Kin S. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, 55(1), 1254-1264.

[155] Beauchemin M-C., Pagnotta L., Chiasson C. Une étude démontre que l'association Hycamtin-Cisplatine améliore la survie dans les cas de cancer avancé du col utérin. <http://www.gsk.ca/fr/>

[156] Haie-Meder C., Fervers B., Fondrinier E. Radiochimiothérapie concomitante dans les cancers du col de l'utérus : analyse critique des données et mise à jour des Standards, Options et Recommandations. *Cancer/Radiother.* 2000, 4, 107-108.

[157] Kouam L., Kamdom-Moyo J., Doh As., Ngassa P. Stratégies thérapeutiques en cas de néoplasies intraépithéliales du col utérin; à propos d'une série de 101 cas au CHU de YAOUNDE (CAMEROUN). *Méd. d'Afrique noire*, 1999, 46, 1, 48-51.

[158] Mergui J-L., Sananes S., Pambou O., Foulques H. Traitement des lésions intraépithéliales du col et du vagin. *Reprod. Hum. Horm.* 1995, (8), 7, 417-428.

[159] Bosze P. Traitement des Cancers micro-invasifs du col utérin. *Traité de gynécologie* 605-A-50, 2002. éd. Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.

[160] Panici B., Cuttillo G., Manschi F., Amoroso M. Traitement du cancer du col utérin du stade III et IV. *Eur. J. Cancer.* 1998, 34, 341-346.

[161] Cary A, Free KE, Wright RG, Shield PW. Carcinoma of the cervix: recurrences in Queensland 1982-1986. *Int J Gynecol Cancer* 1992 ; 2 : 207-214

[162] Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS et al. Effect of tumour size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with radiation alone. *Cancer* 1992 ; 69 : 2796-2806

[163] Gallocher O., Thomas L., Stokle E. Chirurgie première suivie de curiethérapie vaginale dans les cancers du col utérin de petit volume : une alternative à l'association de curiethérapie utéro-vaginale et de chirurgie. *Cancer/Radiother.*, 2002, 6, 10-14.

[164] Winter R., Tamussino K. Hystérectomie abdominale élargie dans le cancer du col utérin des stades I et II. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1994, 23, 671-680.

[165] Davy L., Dodd T., Luke C., Roder M. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 101, 1, 38-45.

[166] Sahraoui S., Bouras N., Acharki A., Taoufik J. Adénocarcinome du col utérin: étude rétrospective de 83 cas. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2002, 30, 291-298.

[167] Delgado C, Bundy BN, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease free interval in patients with stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix: A GOG study. *Gynecol Oncol* 1990 ; 38 : 352-357

[168] Tinga DJ, Bouma J, Boonstra H, Aalders JG. Symptomatology, localization and treatment of recurrent cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992 ; 2 : 179-188

[169] Belnison JI., Pretorius Rg., Zhang Wh., Wu Ly., Qiao L., Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet. Gynecol.*, 2001, 98, 3, 441-444

[170] Meheus A. Prevention of sexually transmitted infections through health education and counselling: a general framework. In: Franco EL, Monsonego J (eds.) *New developments in cervical cancer screening and prevention*. London: Blackwell, 1997: 84-90.

[171] Rock CL, Michael CW, Reynolds RK, Ruffin MT. Prevention of cervix cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33:169-85.

[172] Schiller JT. Papillomavirus-like particle vaccines for cervical cancer. *Mol Med Today* 1999;5:209-15.

[173] Cesil Wright V., Dubuc-Lissoir J, Ehlen T, Plante M. Lignes directrices sur l'adénocarcinome in situ du col utérin: caractéristiques cliniques et revue du traitement. *Int. J. SOGC*, 1999, 77.

[174] Westermann Am., El J., Steen-Banasik V., Koper P. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III and IVA cervical carcinoma. *Cancer*, 2005, 104(4), 763-770.