

**UNIVERSITE HASSAN II  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE CASABLANCA**

Année 2006

THESE N°17

# **LES CANCERS DU COL UTERIN (A propos de 172 cas)**

## **THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.....2006

PAR

**Mlle NAIMA EL AARJI**

Née le 02 Juin 1978 à Agadir

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS CLES** : CANCER DU COL UTERIN – INFECTION AU PAPILLOMAVIRUS HUMAIN –  
RADIOTHERAPIE- ADENO COLPOHYSTERECTOMIE ELARGIE - DEPISTAGE  
DU CANCER DU COL UTERIN - FROTTIS CERVICO VAGINAL.

### **JURY**

**Mr. S. BOUHYA**

*Professeur de Gynécologie Obstétrique*

**PRESIDENT**

**Mr. M. LAGHZAoui**

*Maître de conférence agrégé de Gynécologie Obstétrique*

**RAPPORTEUR**

**Mr. K. EL MOUATACIM**

*Maître de conférence agrégé de Gynécologie Obstétrique*

**Mr. M. NOUN**

*Maître de Conférence Agrégé de Gynécologie Obstétrique*

**Mme. S. SAHRAoui**

*Maître de Conférence Agrégé de Radiothérapie*

**JUGES**

## **PLAN**

INTRODUCTION.....	.....
MATERIEL ET METHODES .....	.....
I- Patientes.....	.....
II- Méthode d'étude.....	.....
RESULTATS .....	.....
I- Profil épidémiologique .....	.....
A- Fréquence .....	.....
B- Age de la patiente .....	.....
C- Age du début de l'activité sexuelle .....	.....
D- Age de la première grossesse .....	.....
E- Gestité.....	.....
F- Parité .....	.....
G- Multiplicité des partenaires .....	.....
H- Infections génitales .....	.....
I- Contraception.....	.....
J- Tabagisme.....	.....
k- Niveau socio économique .....	.....
L- Dépistage par frottis cervico vaginal.....	.....
II- Etude clinique.....	.....
A- Délai de consultation.....	.....
B- Signes révélateurs.....	.....
C- Signes associés .....	.....
D- Examen clinique.....	.....
III- Etude histologique .....	.....
IV – Stade clinique .....	.....
V - Bilan d'extension .....	.....
A- Urographie intraveineuse .....	.....
B- Echographie abdomino pelvienne .....	.....

---

C- Tomodensitométrie abdomino pelvienne (uro scanner) .....  
D- Cystoscopie .....  
E- rectoscopie .....  
F- Radiographie pulmonaire .....  
G- Imagerie par résonance magnétique.....

VI- TRAITEMENT.....

A- Modalités thérapeutiques .....  
a- Chirurgie .....  
b- Radiothérapie .....  
c- Chimiothérapie .....

B- Stratégie thérapeutique.....

C- Délai entre la radiothérapie et la chirurgie.....

VII- RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES .....

VIII- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES .....

A-les complications chirurgicales.....  
1- Per-opératoires .....  
2- Post-opératoires.....  
B-les complications radiques .....

IX – EVOLUTION.....

DISCUSSION .....

I- ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE .....

A- Incidence et mortalité.....  
B- Age au moment du diagnostic .....  
C- Facteurs de risque.....

---

II- HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL UTERIN	
III- ANATOMIE PATHOLOGIQUE .....	
A- Aspects macroscopiques .....	
B- Aspects microscopiques .....	
1- carcinome épidermoïde (CE) .....	
carcinome in situ .....	
cancer micro-invasif .....	
cancer invasif .....	
formes particulières des CE .....	
2- adénocarcinome (ADK) .....	
a- adénocarcinome in situ.....	
b- adénocarcinome micro invasif .....	
c- adénocarcinome invasif .....	
d- formes particulières des ADK .....	
C- autres carcinomes .....	
D- autres cancers du col utérin.....	
IV- DIAGNOSTIC POSITIF .....	
A- cancer in situ .....	
a- signes révélateurs .....	
b- cytologie (frottis cervico vaginal).....	
c- colposcopie.....	
d- biopsie .....	
e- conisation .....	
f- micro colposcopie.....	
B cancer invasif .....	
a- circonstances de découverte.....	
b- examen clinique .....	
c- bilan d'extension .....	
V- MODALITES THERAPEUTIQUES .....	:

---

A- But du traitement .....	
B- Moyens thérapeutiques.....	
1- la chirurgie .....	
a- Conisation.....	
b- Amputation du col utérin (trachélectomie).....	
c- Adéno colpohystérectomie élargie.....	
d- Colpohystérectomie de schawta.....	
e- Transposition ovarienne .....	
f- Exentération pelvienne .....	
g- Chirurgie large par coelioscopie .....	
2- la radiothérapie.....	
a- Radiothérapie externe .....	
b- Curiethérapie utero vaginale .....	
3- la chimiothérapie.....	
C- la stratégie thérapeutique.....	
1- cancer in situ .....	
2- cancer micro-invasif.....	
3- cancer invasif .....	
5- traitement des formes cliniques .....	
a- cancer infiltrant sur col restant .....	
b- cancer infiltrant pendant la grossesse .....	
D- Les résultats thérapeutiques .....	
VI- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES.....	
A- les complications chirurgicales .....	
1- Per-opératoires .....	
2- Post-opératoires.....	
B- les complications radiques .....	

---

VII- EVOLUTION ET SURVEILLANCE.....

1- Récidives.....

2- Métastases .....

VIII- FACTEURS PRONOSTIQUES .....

A- facteurs épidémiologiques et cliniques .....

1- Age .....

2- Taille tumorale .....

3- Stade clinique .....

B- facteurs anatomopathologiques .....

1- Type histologique .....

2- Envahissement ganglionnaire .....

C- facteurs biologiques.....

IX- DEPISTAGE ET PREVENTION .....

CONCLUSION .....

RESUMES.....

BIBLIOGRAPHIE .....

---





**Introduction**



**D**ans le monde, le cancer du col utérin vient au deuxième rang des cancers féminins avec environ 466 000 nouveaux cas et 231 000 décès chaque année (14).

Son taux d'incidence varie d'un pays à l'autre et reste remarquablement plus élevé dans les pays en voie de développement ; où il représente la principale cause de décès par cancer chez la femme. Alors que dans les pays industrialisés, le dépistage systématique par pratique de frottis cervico-vaginal a permis une importante baisse de la mortalité due à ce cancer (92).

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 le plus souvent découvert qu'à un 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 à HPV vers le cancer du col utérin (122).

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.

Le dépistage par pratique régulière du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter à un stade précoce.

A travers ce travail, nous allons étudier les particularités du cancer du col utérin chez la femme marocaine tout en confrontant nos résultats à ceux retrouvés dans les autres pays. On mettra ainsi en évidence le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, thérapeutique et aussi évolutif de cette maladie au Maroc.



**Matériel  
& Méthodes**

## **I- MATERIEL :**

Notre étude est une analyse rétrospective ayant porté sur 191 cas de cancer du col utérin pris en charge dans le Service de Gynécologie Obstétrique A (l'aile 8) du Centre Hospitalier Universitaire IBN ROCHD de Casablanca, durant une période de 5 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2000 au 31 décembre 2004.

Sur les 191 cas, 19 dossiers étaient incomplets et donc exclus de l'étude.

## **II- METHODES :**

Nous avons fait appel dans notre étude aux dossiers des malades, ce qui nous a permis de relever les paramètres suivants :

### **☐ Identité :**

- Numéro du dossier et année
- Nom et prénom
- Age
- Statut marital
- Origine
- Profession
- Niveau socio-économique

□ **Antécédents :**

*a- Personnels :*

- Gynécologiques :
  - Age du premier rapport sexuel
  - Nombre des partenaires sexuels
  - Méthode contraceptive
  - Dépistage par frottis cervico-vaginal
  
- Obstétricaux :
  - Age de la première grossesse
  - Gestité
  - Parité
  
- Infectieux :
  - Infections génitales à répétition
  - Infections sexuellement transmissibles.
  
- Toxiques :
  - Tabagisme
  - Alcoolisme
  
- Médicaux :
  
- Chirurgicaux :

***b- familiaux :***

- Délai de consultation
- Signes révélateurs
- Examen clinique gynécologique et général
- Histologie
- Stade clinique
- Bilan d'extension :

➤ Clinique :

➤ Paraclinique :

- Urographie intraveineuse
- Echographie abdomino pelvienne
- Tomodensitométrie abdomino pelvienne (uro scanner)
- Cystoscopie
- rectoscopie
- Radiographie pulmonaire
- Imagerie par résonance magnétique

**Traitement :**

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie

**Résultats anatomopathologiques**

**Complications thérapeutiques**

**Evolution**



**Résultats**

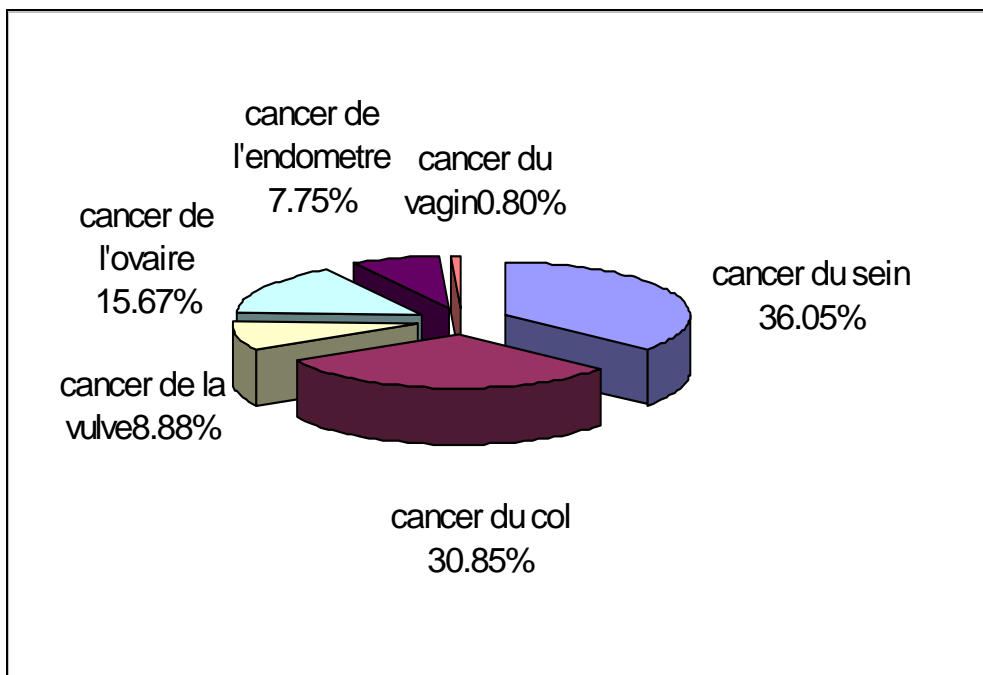
## I- EPIDEMIOLOGIE

### A- Fréquence :

Le cancer du col utérin a représenté 36,05 % de l'ensemble des cancers gynéco-mammaires, dont le nombre total a été de 619 cas recrutés dans le service durant les cinq dernières années.

Selon la fréquence, il est placé au deuxième rang après le cancer du sein.

**Graphique n°1 : Fréquence des cancers gynéco-mammaires.**



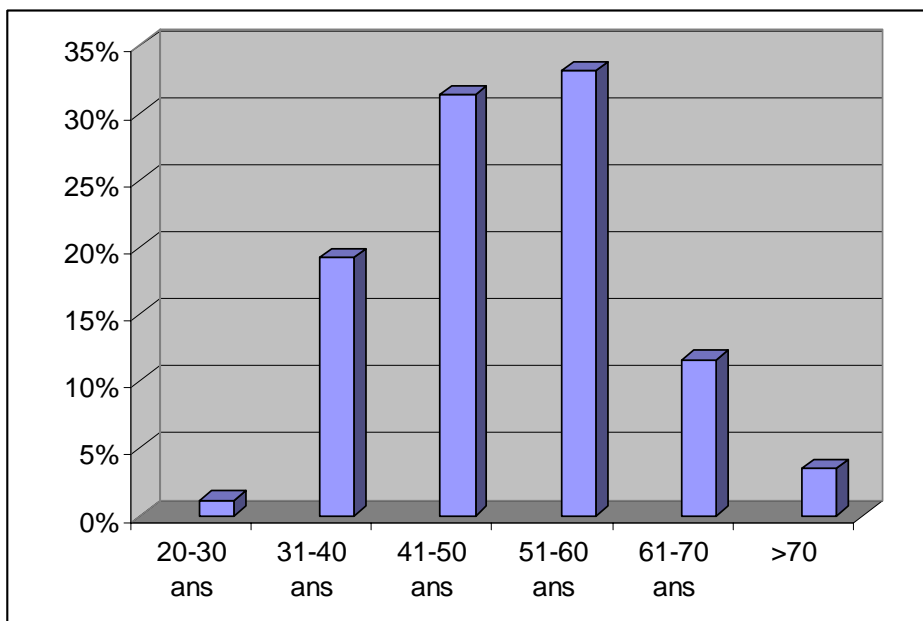


***B- Age de la patiente :***

Les extrêmes d'âge étaient de 26 et 78 ans avec une moyenne de 50.43 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 51 et 60ans et représentait 33,16 %.

**Histogramme n°1 : Répartition des malades en fonction de l'âge.**



***C -Age du début de l'activité sexuelle :***

Il a été précisé chez 136 malades en se référant à l'âge du mariage, soit 79,06%.

Presque le tiers des malades (31,39 %) ont eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans et 16,27% d'entre elles (28 malades) étaient mariées avant la puberté.

**Tableau n°1** : Répartition des malades selon l'âge du début de l'activité sexuelle.

Age de début A.S.	Nombre de cas	Pourcentage (%)
≤15 ans	54	31,39
16-20ans	63	36,62
>20ans	19	11,05
Non précisé	36	20,94
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

***D- Age de la première grossesse :***

Il a été précisé chez 125 malades soit : 72,67%, dont 45,31% ont eu leur premier geste avant l'âge de 20 ans.

**Tableau n°2** : Répartition des malades selon l'âge de la première grossesse.

Age de la première grossesse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
≤20ans	78	45,31
21-26ans	31	18,02
>26	16	9,30
Non précise	47	27,37
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

***E- Gestité :***

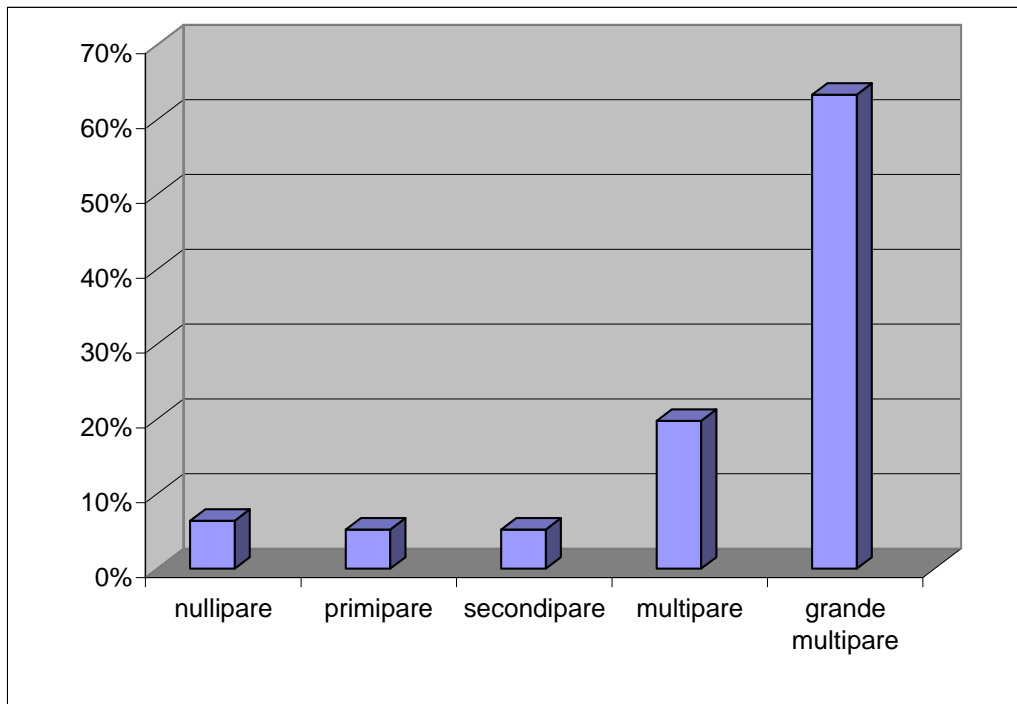
Elle a varié entre 0 et 12 gestes avec une moyenne de 5,7 gestes.

***F- Parité :***

Elle a varié entre 0 et 12 pares avec la moyenne de 5,56.

Les grandes multipares ont constitué 63,37% suivies des multipares qui ont représenté 19,37% .

**Histogramme n°2 : Répartition des malades selon la parité.**



### ***G- Multiplicité des partenaires :***

C'est une notion difficile à préciser et taboue dans notre contexte, elle n'a été retrouvée que chez 10 malades soit : 5,81%. Il s'agit de 7 malades ayant été mariées à deux reprises et de 3 à trois reprises.

### ***H- Infections génitales :***

L'antécédent d'infections génitales à répétition a été retrouvé chez 97 malades (56,39%) dont la grande majorité était mal suivie et mal traitée. Cet antécédent était absent chez 54 malades soit 31,39 % et non précisé chez 21 malades.

### ***I- les méthodes Contraceptives :***

Plus de la moitié des malades : 107 soit 62,20 % ont utilisé une contraception orale pendant une durée plus au moins longue allant d'un à 18 ans avec une moyenne de 6 ans .Le dispositif intra-utérin a été utilisé chez 21 malades soit 12,22 % et 11 malades ont réalisé une ligature section des trompes. Alors que 33 malades (19,18%) n'ont été sous aucune contraception.

### ***J- Tabagisme :***

Cette notion n'a été retrouvée que chez 3 malades soit 1,74 %.

***K- Niveau socio économique :***

Plus des deux tiers des malades étaient issues d'un niveau socio économique bas : 78,51%.

***L- Dépistage par frottis cervico vaginal :***

Le frottis cervico vaginal de dépistage n'a été effectué que chez 31 malades soit 18,02 %.

**II- ETUDE CLINIQUE*****A- Délai de consultation :***

Il était très variable, allant de 02 à 36 mois avec une moyenne de 09 mois.

Le délai était supérieur à 06mois dans 61, 05 % des cas.

**Tableau n°3 : Délai de consultation**

<b>Délai de consultation</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
< 6 mois	67	38,95
6-12 mois	78	45,36
> 12 mois	27	15,69
Total	172	100

**B- Signes révélateurs :**

L'hémorragie génitale a représenté le motif majeur de consultation. Elle a été retrouvée chez 158 malades (91,84 %). Elle était soit isolée soit associée à des leucorrhées et/ou à des douleurs pelviennes

La découverte fortuite a été retrouvée chez 5 malades : 3 lors d'une consultation systémique, une pour visite prénatale et la dernière en réalisant un bilan d'infertilité.

**Tableau n°4 : Signes révélateurs**

<b>Signes révélateurs</b>	<b>Nombre des cas</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Métrorragies isolées :	69	
-Spontanées	32	
-Provoquées	20	40,11
- Spontanées et provoquées	17	
Métrorragies+ leucorrhées	42	24,41
Métrorragies+ douleurs pelviennes	23	13,37
Métrorragies+ douleurs pelviennes+ leucorrhées	24	13,95
douleurs pelviennes	01	0,58
Leucorrhées	03	1,74
douleurs pelviennes+ leucorrhées	03	1,74
Pyurie	01	0,58
Prurit	01	0,58
La découverte fortuite	05	2,90
<b>Total :</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

### ***C- Signes associés :***

➤ Les signes urinaires ont été retrouvés chez 20 malades soit 11,62%

avec :

- Brûlures mictionnelles chez 10 malades soit : 4,65% des cas.
- Pollakiurie dans 4,06% des cas.
- Incontinence urinaire dans 1,75 % des cas.
- Hématurie dans 1,16 % des cas.

➤ Les signes digestifs : ont été retrouvés chez 3 malades (1,74 %) et étaient représentés par la constipation.

➤ la dyspareunie a été retrouvée chez 7 malades soit 04,06% .

➤ L'état général était bon chez la plupart des malades. Cependant 31 d'entre elles (18,02 %) avaient un état général plus au moins altéré avec amaigrissement, asthénie et anorexie.

### ***D- L'examen clinique :***

#### **1- l'examen gynécologique :**

Il a comporté :

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

#### ***a- l'examen du col :***

Cet examen a été effectué chez toutes les malades. Le col était d'aspect normal dans 97 cas soit 56,39 % et siège de tumeur résiduelle dans 75 cas soit 43,60 % avec localisation préférentielle au niveau de la lèvre antérieure dans 23,83 % des cas. La taille tumorale a varié entre 0,5 et 6 cm avec une moyenne de 2,06 cm.

***b- l'examen du vagin :***

Le vagin était souple chez : 104 malades (60,46% ) et envahi dans : 68 cas (39,53% ) avec :

- infiltration du 1/3 supérieur dans 38 cas.
- infiltration totale dans 30 cas.

***c- l'examen des paramètres :***

Les paramètres étaient souples dans plus de la moitié des cas.

**Tableau n°5 :** Etat des paramètres

Etat des paramètres	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Souples	94	54,56
Infiltrés	78	45,35
<b>total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

L'infiltration était :- bilatérale dans 18 cas (10,46%).

- proximale dans 43 cas (25 %).



- et distale dans 17 cas (9,88 %).

### III- ETUDE HISTOLOGIQUE :

#### *A- Type histologique :*

Il a été déterminé par la biopsie du col, qui a été réalisée chez toutes nos malades. Elle a permis de distinguer 3 types histologiques des tumeurs du col utérin : Le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome et le carcinome adénoquameux avec prédominance du premier type.

**Tableau n°6 :** Types histologiques

Type histologique	Nombre des cas	Pourcentage (%)
<b>Carcinome épidermoïde</b>	158	
- moyennement différencié	85	91,86
- bien différencié	44	
- peu différencié	29	
<b>Adénocarcinome</b>	13	
- papillaire	6	7,56
- muco sécrétant	4	
- tubulo papillaire	3	
<b>Carcinome adénoquameux</b>	1	0,58
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

***B- Infection à HPV :***

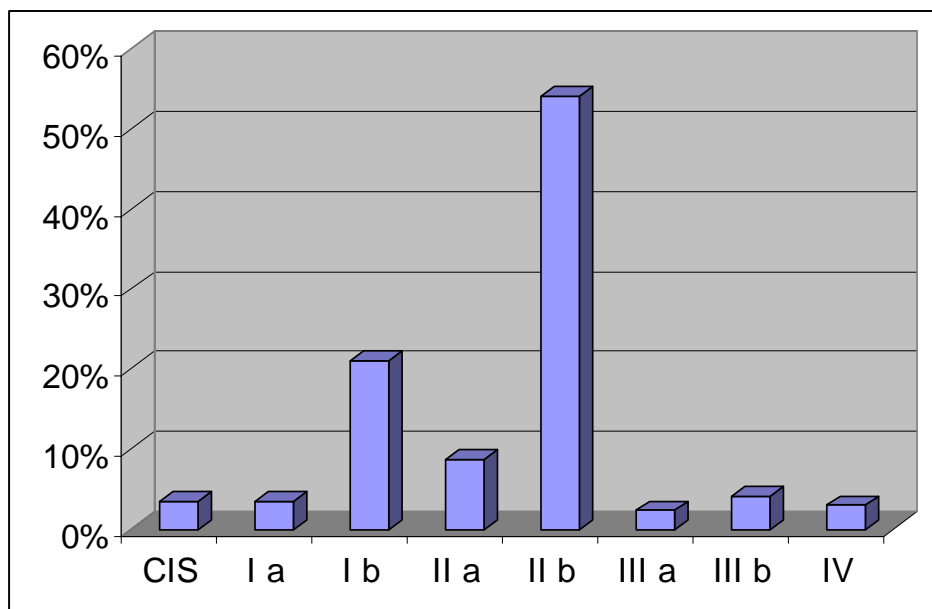
Elle a été retrouvée chez 15 malades, soit 8,72% dont 8 avaient des lésions condylomateuses.

**IV- STADE CLINIQUE :**

Le stade clinique 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 54,06 % suivi du stade Ib avec : 20,93 % des cas.

**Histogramme n°3 : Stades cliniques**



## V- BILAN D EXTENSION :

### *A- Urographie intraveineuse (UIV)*

Elle a été réalisée chez : 135 malades soit : 78,48%

Elle était normale chez : 89 malades et on a retrouvé des anomalies dans 26,74 % des cas.

**Tableau n°7** : Urographie intraveineuse

UIV	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Normale	89	51,74
non faite	37	21,51
UHN unilatérale	16	9,3
mutité rénale	11	6,39
envahissement vésical et/ou urétéral	10	5,84
urétrocèle et/ou cystocèle	7	4,06
UHN Bilatérale	2	1,16
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

### *B- Echographie Abdomino pelvienne :*

Elle a été réalisée chez 51 malades soit 29,65%. Elle était normale dans 39 cas.

Elle a objectivé le retentissement sur l'appareil urinaire dans 8 cas (UHN uni et bilatéral, hypotonie pyélocalicielle, réduction de la taille des deux reins), des kystes ovariens dans 3 cas et un sac gestationnel dans un seul cas.

### ***C- Tomodensitométrie Abdomino pelvienne :***

Elle a été réalisée chez 120 malades soit 69,76% :

Avant le début du traitement dans : 87 cas.

Avant et après l'irradiation dans : 33 cas.

Les anomalies étaient retrouvées chez 88 malades (51.15%) :

- Infiltration de la graisse pelvienne et des paramètres dans 51 cas.
- Extension au vagin dans 6 cas.
- Extension vésicale dans 4 cas.
- Extension rectale dans 3 cas.
- Adénopathies pelviennes dans 19 cas.
- Tumeur ovarienne bilatérale dans 2 cas.

### ***D- Cystoscopie :***

Elle a été pratiquée chez 89 malades soit 51,74% . Elle était normale dans 76 cas .par contre elle a montré 6 cas de trigonite, 3 cas de suspicion

de l'envahissement du col vésical et du trigone, 2 cas de tumeur vésicale et 2 cas de tumeur trigonale.

### ***E- Rectoscopie :***

Elle a été réalisée chez 101 malades soit 58,72%.

Elle était normale dans 55 cas et a objectivé des anomalies chez 46 malades :

- Hémorroïdes stade I et/ou II dans 16 cas.
- Anite hémorroïdaire dans 8 cas.
- Rectite congestive dans 11 cas.
- Fissure polaire antérieure dans 2 cas.
- Fissure polaire postérieure dans 8 cas.
- Polype dans 1 cas.

### ***F- Radiographie pulmonaire :***

Elle a été réalisée chez toutes les malades, elle s'est avérée anormale dans deux cas où elle a montré une image séquellaire d'allure tuberculeuse et un cas de calcification de l'aorte.

### ***G- Imagerie par résonance magnétique :***

Elle a été réalisée chez 4 malades : elle était normale dans un seul cas. Dans les autres cas, elle a objectivé le processus tumoral et son retentissement sur les organes de voisinage.

## **VI- TRAITEMENT :**

### **A- Modalités thérapeutiques :**

La majorité des malades ont bénéficié d' un traitement chirurgical qui était souvent associé à la radiothérapie ou à la radiochimiothérapie en fonction du stade clinique et d'un consensus établi par le Comité Gynéco-Mammaire du CHU de CASA 2001.

#### ***a- La chirurgie :***

Elle a été pratiquée chez 171 malades soit : 99,41%.

Les types d'interventions pratiquées étaient :

- Une adéno-colpohystérectomie élargie dans 156 cas.
- Une hystérectomie+transposition ovarienne dans 4cas.
- Une conisation dans 4 cas.
- Une pelvectomie dans 4cas.
- Une colpectomie simple dans 3 cas.

#### ***b- la radiothérapie (RTH) :***

La radiothérapie a été pratiquée chez 149 malades (68,62%) selon 3 modalités :

**Tableau n°8** : type de radiothérapie

<b>Radiothérapie</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Pré-opératoire	117	68,02
Post-opératoire	31	18,02
Exclusive	1	0,58
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>86,62</b>

La radiothérapie externe a été pratiquée chez 124 malades soit 72,09% des cas.

La curiethérapie utéro-vaginale a été pratiquée chez 96 malades. Elle était soit isolée soit associée à la radiothérapie externe.

***c -La chimiothérapie (CTH) :***

Elle a été pratiquée chez 64 malades (37,20%) en association avec une radiothérapie préopératoire.

**B- Schémas thérapeutiques :**

Les malades étaient traitées selon 4 modalités :

- 84 malades soit 48,85% ont bénéficié d'une association radio-chirurgicale : 51 cas (29,65% ) étaient irradiés avant l'acte chirurgical ,31 cas (18,02% ) en post opératoire et deux cas d'irradiation pré et post opératoire.
- 64 malades soit 37,20% ont été traitées par association radiochimiothérapie suivie d'un acte chirurgical.
- 23 cas de chirurgie seule soit 13,37% .
- 1 cas de radiothérapie exclusive soit 0,58%

Ainsi la modalité thérapeutique la plus utilisée était l'association radio-chirurgicale.

**Tableau n°9** : Modalités thérapeutiques

Modalités thérapeutiques	Nombre des cas	Pourcentage (%)
RTH + CTH + Chirurgie	61	35,46
RTH + Chirurgie	51	29,65
Chirurgie+ RTH	31	18,02
chirurgie seule	19	11,06
Conisation	4	2,33
RTH + CTH + Chirurgie+ RTH	3	1,74
RTH + Chirurgie+ RTH	2	1,16



RTH seule	1	0,58
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

Les schémas thérapeutiques en fonction du stade clinique sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau n°10** : Schémas thérapeutiques en fonction du stade clinique.

Traitement	CIS	I a	I b	II a	II b	III a	III b	IV	Total
<b>RTH + CTH+</b>									
<b>Chirurgie</b>			6	6	46	2	1		61
<b>RTH + Chirurgie</b>			22	4	22	2	1		51
<b>Chirurgie+ RTH</b>			6	3	18		3	1	31
<b>Chirurgie seule</b>	2	6	2	2	3		1	3	19
<b>Conisation</b>	4								4
<b>RTH + CTH +</b>									
<b>Chirurgie+ RTH</b>					3				3
<b>RTH + Chirurgie</b>									
<b>+ RTH</b>					1			1	2
<b>RTH seule</b>							1		1
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>36</b>	<b>15</b>	<b>93</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>172</b>

⇒ *CIS* : il a regroupé 6 cas qui ont été traités par :

- Conisation dans 4 cas.

- Colpectomie dans 1 cas.
- Hystérectomie interannexielle par voie basse dans 1 cas.

⇒ *I a* : il a regroupé 6 cas qui ont été traités par chirurgie exclusive.

⇒ *I b* : il a regroupé 36 cas qui ont été traités par :

- Radiothérapie+ chirurgie dans 22 cas.
- Chirurgie+ radiothérapie dans 6 cas.
- Association radiochimiothérapie+chirurgie dans 6 cas.
- Chirurgie seule dans 2 cas.

⇒ *II a* : il a regroupé 15 cas qui ont été traités par :

- Association radio chimiothérapie+chirurgie dans 6 cas.
- Radiothérapie+ chirurgie dans 4 cas.
- Chirurgie+ radiothérapie dans 3 cas.
- Chirurgie seule dans 2 cas.

⇒ *II b* : c'était le stade le plus fréquent, ayant concerné 93 cas (54,06%) traités par :

- Association radiochimiothérapie+chirurgie dans 46 cas.
- Radiothérapie+chirurgie dans 22 cas.
- Chirurgie+ radiothérapie dans 18 cas.
- Chirurgie seule dans 3 cas.
- Association radiochimiothérapie + chirurgie + radiothérapie dans 3 cas.
- Radiothérapie+chirurgie+radiothérapie dans 1 cas.

⇒ *III a* : il a regroupé 4 malades dont :

- 2 traitées par : radiothérapie+ chirurgie et

- 2 traitées par association radiochimiothérapie+chirurgie.

⇒ III b : il a regroupé 7 cas traités par :

- Chirurgie+ radiothérapie dans 3 cas.
- Chirurgie seule dans 1 cas.
- Radiothérapie seule dans 1 cas.
- Radiothérapie+ chirurgie dans 1 cas.
- Association radiochimiothérapie+chirurgie dans 1 cas.

⇒ IV : il a regroupé 5 cas traités par :

- Chirurgie seule dans 3 cas.
- Chirurgie+ radiothérapie dans 1 cas.
- Radiothérapie+ chirurgie+ radiothérapie dans 1 cas.

### C- Délai entre la radiothérapie et la chirurgie :

L'association radiothérapie-chirurgie a été réalisée chez 148 malades. Le délai entre l'irradiation pelvienne et l'acte chirurgical a été mentionné chez 92 malades soit 53,48% et on a noté que presque le tiers des malades (36,61%) ont eu un délai compris entre 4 et 8 semaines.

**Tableau n°11** : Délai entre la radiothérapie et la chirurgie.

Délai en semaines	Nombre des cas	Pourcentage (%)
< 4	7	4,06
4-6	28	16,27
6-8	35	20,34

> 8	22	12,79
Non précisé	80	46,51
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

## VII- RESULTATS ANATOMO PATHOLOGIQUES :

Le résultat de l'étude anatomo pathologique de la pièce opératoire a été retrouvé chez 142 malades soit 82,55% des cas.

### ⇒ Résidu néoplasique :

Il a été retrouvé chez 86 malades soit 60,56 % et absent dans 56 cas (21,99%).

La taille du résidu tumoral a varié entre 0,5 et 4 cm avec une moyenne de 1,7 cm ; et dans 26,76% des cas la taille était comprise entre 1 et 3 cm.

**Tableau n°12 :** Taille tumorale résiduelle

Taille du résidu tumoral	Nombre des cas	Pourcentage (%)
< 1 cm	27	19,01
1-3 cm	38	26,76
> 3cm	21	14,79
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>60,56</b>

### ⇒ Colorette vaginale :

La plupart des colorettes étaient indemnes : 102 (71,83%) ,29 étaient envahies soit 20,42%, alors que 11 n'ont pas été précisées.

La taille de la colorette vaginale envahie a varié entre 0,6 et 3 cm avec prédominance des colorettes mesurant entre 1 et 3 cm.

**Tableau n°13** : Taille de la colorette vaginale.

Taille de la colorette	Nombre des cas	Pourcentage (%)
< 1 cm	9	6,33
1-3 cm	17	11,98
> 3 cm	3	2,11
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>20,42</b>

⇒ **Envahissement ganglionnaire :**

Les ganglions étaient envahis dans 32 cas soit 22,53%, indemnes dans 110 cas soit 77,46% et non précisé dans 3 cas.

L'envahissement ganglionnaire était bilatéral dans 13 cas et unilatéral dans 19 cas.

⇒ **Envahissement des paramètres :**

Les paramètres étaient indemnes dans 107 cas soit : 75,35%, ils étaient envahis chez 35 malades soit 24,65%.

**Tableau n°14** : Envahissement des paramètres

Envahissement des paramètres	Nombre des cas	Pourcentage (%)
------------------------------	----------------	-----------------

Non envahis	107	75,35
Envahissement unilatéral	22	15,49
Envahissement bilatéral	13	9,16

## VIII- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :

### *A- Les complications consécutives à la chirurgie :*

Elles ont été constatées chez 43 malades soit 25% et étaient de 2 types :

- Per-opératoires chez 33 malades soit : 19,18% .
- Post-opératoires retrouvées chez 10 malades soit 5,82% .

#### *1- les complications per-opératoires :*

##### **a- Complications vasculaires :**

Elles venaient au premier rang et étaient au nombre de 25 complications hémorragiques soit : 15,11% de l'ensemble des complications chirurgicales.

Le mécanisme de ces complications hémorragiques a été représenté par :

- Hémorragie lors du décollement vésico-utérin dans 13 cas.
- Hémorragie lors du décroisement de l'artère utérine et de l'uretère dans 5 cas.
- saignement diffus dans 5 cas.
- Hémorragie lors du curage ganglionnaire dans 2 cas.
- lésion accidentelle de la veine obturatrice et rupture de l'artère hypogastrique dans 1 cas.

Parmi les malades concernées, 10 ont nécessité une transfusion de culot globulaire en per-opératoire.

**b- Complications urinaires :**

Elles ont représenté 4,06% des complications chirurgicales. Elles étaient retrouvées chez 7 malades et étaient de 2 types :

- plaie vésicale dans 4 cas.
- plaie urétérale dans 3 cas.

**c- Autres complications :**

On a regroupé 5 cas d'arrachement accidentel de la pièce opératoire au niveau de l'isthme et un cas de plaie accidentelle de l'angle colique gauche.

**2- Les complications post-opératoires :**

Elles étaient au nombre de 10 soit : 5,81% de la totalité des complications chirurgicales.

**a- Complications urinaires :**

Elles ont été retrouvées chez 4 malades soit 2,32% et étaient :

- Fistule vésico-vaginale dans 2 cas.
- Péritonite urinaire dans 1 cas.
- Eviscération + brèche au niveau de la vessie dans 1 cas.

Ces 2 dernières ont nécessité une reprise chirurgicale immédiate.

**b- Complications infectieuses :**

Elles ont été retrouvées dans 4 cas soit : 2,32% , il s'agissait d' :

- Infections pariétales dans 3 cas.
- Infections urinaires dans 1 cas.

**c- Autres complications :**

Elles étaient au nombre de 2 : un cas de fistule recto-vaginale et un cas de syndrome pseudo occlusif associé à des douleurs des membres inférieurs.

***B- Les complications post-radiques :***

Elles étaient au nombre de 13 soit : 7,58%, elles étaient représentées par :

- Fibrose post radique dans 7 cas.
- Dermite post radique dans 4 cas.
- Méatite dans 1 cas.
- Brûlure du 1/3 inférieur du vagin dans 1 cas.

**IX- EVOLUTION :**

Le suivi a été marqué par 8 cas de récurrences dont :

- Récidive vaginale dans 5 cas.
- Récidive latéro pelvienne dans 1 cas.
- Récidive centro pelvienne dans 3 cas.

La durée moyenne d'apparition était de 14 mois avec des délais qui allaient de 5 mois à 24 mois.



Les signes révélateurs étaient :

- Saignement vaginal dans 3 cas.
- Algies pelviennes dans 2 cas.
- Douleurs lombaires dans 1 cas.
- Pollakiurie + hématurie dans 1 cas.

Le type histologique était un carcinome épidermoïde dans 6 cas et un adénocarcinome dans 2 cas.

Le stade clinique initial était :

- II bp dans 5 cas.
- II bd dans 1 cas.
- II a dans 1 cas.
- I b dans 1 cas.

Les récidives étaient traitées par :

- Une résolution chirurgicale dans 5 cas.
- Reprise chirurgicale+ radiothérapie dans 3 cas.



**Discussion**

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé reproductive féminine très important. Surtout dans les pays en développement où se produisent plus de 80% des cas annuels dus à ce cancer. Tandis que, dans les pays développés ; l'incidence et la mortalité liées à ce cancer ont beaucoup baissé, et ce grâce à une meilleure connaissance de l'épidémiologie et surtout grâce aux pratiques de dépistage.

Le cancer du col utérin est d'origine multifactorielle avec intrication de plusieurs facteurs : infectieux, sexuels, environnementaux,.....etc., mais il reste facilement évitable si l'on procède à un dépistage par FCV.

Ce dépistage a fait preuve d'efficacité dans plusieurs des pays où il est appliqué, en réduisant les chiffres d'incidence et de mortalité de plus de 50% et surtout en permettant le diagnostic des formes infracliniques (lésions précancéreuses).

Dans notre pays, et dans le but d'analyser le profil épidémiologique, les aspects thérapeutiques et pronostiques du cancer du col utérin, nous allons confronter nos résultats aux données de la littérature.

## **I- ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :**

### ***A- Incidence et mortalité :***

#### **1- Incidence :**

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est en terme de fréquence le deuxième cancer féminin avec environ 466 000 nouveau cas et 231 000 décès annuels (16, 34). Il se situe au premier rang dans les pays en

développement, où il représente la forme la plus courante de cancer (20 à 30% de l'ensemble des cancers) et la cause principale de décès par cancer chez la femme (34, 46,110).

L'incidence est très variable d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risque et surtout de l'existence de programmes efficaces de dépistage (6).

Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés en Amérique latine, aux Caraïbes, en Asie et en Afrique sub saharienne (110,113). L'Inde enregistre à elle seule 90.000 nouveau cas par année soit 16% du total mondial (110). En Afrique, et d'après le bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé( OMS 2001), on compte 67 pour 100.000 nouveau cas par année à Harare (Zimbabwe) et 40,80 pour 100.000 nouveau cas par année à Kampala (Ouganda) .D'après les registres hospitaliers de Nairobi (Kenya), le cancer du col de l'utérus représente 70 à 80% de l'ensemble des cancers gynécologiques et 8 à 20% de tous les cas de cancer de la période 1980-1991. Chaque semaine, 10 à 15 nouveaux cas de cancer du col sont enregistrés à Nairobi (34).

Dans les pays industrialisés, l'incidence du cancer du col utérin est par contre très basse .Elle a beaucoup diminué depuis plus de trente ans en raison de l'introduction et de l'application de programmes de dépistage systématique (109,116).Les taux d'incidence les plus bas se trouvent aux USA, en Australie, en Europe de l'ouest et au Canada (110,113).

Au Canada, l'incidence du cancer du col utérin est passée de 21,6 pour 100.000 en 1969 à 10,4 pour 100.000 en 1990(34).

Europe, ce cancer représente 3,8% des cancers chez la femme ; on dénombre 400 nouveau cas par année en Suisse (110,127) et moins de 5 pour 100.000 en Finlande où on applique un programme de dépistage national pour l'ensemble de la population ce qui a baissé l'incidence de 65 % (110).

Aux USA, la Société Américaine de Cancer estime à 13.000 le nombre de nouveaux cas enregistrés en 2002, ce qui représente 2% de l'ensemble des cancers féminins (113).

En France, le cancer du col utérin, occupe le 5ème rang des cancers féminins avec 5000 nouveau cas par année et environ 2000 décès chaque année (35,46, 53). L'incidence a diminué de 22,37 à 10, 3 par 100.000 en 20 ans (7, 9,68).

## **2- Mortalité :**

Le cancer du col utérin est responsable de plus de 231.000 décès par an dont plus de 80% dans les pays en développement, où on retrouve les taux de mortalité les plus élevés dans le monde (16). Cette mortalité est d'environ 4,6 pour 100.000 femmes par an (53).

Dans les pays industrialisés, le taux de mortalité a marqué une chute spectaculaire grâce aux programmes de dépistage. En Suisse depuis l'introduction du FCV il y a plus de 30 ans, la mortalité liée au cancer du col utérin a baissé de plus de 50% (110).

Elle a également baissé au Canada en passant de 7,4 pour 100.000 en 1969 à 2,4 pour 100.000 en 1992 (43).

### **3- Situation au Maroc :**

Dans notre pays, l'absence de registre national de cancer ne permet d'avancer aucun chiffre en ce qui concerne l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin.

Dans notre série le cancer du col utérin vient en deuxième place après le cancer du sein : 36,05% contre 30,85% .

Ces résultats rejoignent ceux retrouvés par SCHIFFER : 20 à 30% de l'ensemble des cancers féminins.

#### ***B- Age au moment du diagnostic :***

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 (9,35) alors que 85% des cas des carcinomes in situ sont détectés chez des femmes de moins de 45 ans (9,35, 53).

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 (46).

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 50,4 ans avec atteinte plus marquée de la tranche d'âge : 51-60 ans (33,16%) ; suivie de la tranche d'âge 45-50 (31,40%); la tranche d'âge 20-30 ans ne représente que 1,16% (2cas). Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans les séries nationales et étrangères.

**Tableau n°15** : Moyenne d'âge du cancer du col utérin.

<b>Auteurs</b>	<b>Ville</b>	<b>Année</b>	<b>Age moyen</b>
Baladauf	Strasbourg	2003	45-55ans
Barrasso	Paris	1995	55 ans
Bernard	Atlanta	2004	49 ans
Carram	Casablanca	2004	49,9 ans
Pigneux	Bordeaux	2001	53 ans
<b>Notre étude</b>	<b>Casablanca</b>	<b>2004</b>	<b>50,4 ans</b>

### ***C- 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 qui est le plus souvent majorée par une absence ou une mauvaise compliance au dépistage.

### **1- Les facteurs infectieux :**

Les infections génitales à répétition constituent un lit pour les dommages cellulaires au niveau du col utérin. Plusieurs agents infectieux sont incriminés dans la genèse du cancer du col utérin : Herpes Simplex II, Chlamydia Trachomatis et surtout le Papillomavirus Humain (HPV).

#### **⇒ *Le Papillomavirus Humain (HPV) :***

Le cancer du col utérin est actuellement reconnu par l'ensemble des principales autorités médicales comme étant le premier cancer induit par un virus, identifié chez la femme (76).

Il existe plus de cent type d'HPV dont au moins le 1/3 (une quarantaine) ont un tropisme anogénital et se transmettent par voie sexuelle (76, 116,127).

Il s'agit d'un groupe hétérogène, responsable de pathologies variées, le plus souvent bénignes affectant la peau et les muqueuses. C'est le cas des verrues cutanées, des condylomes anogenitaux et des papillomes laryngés. Mais certains d'entre eux sont potentiellement cancérigènes. En effet l'OMS a estimé que 85% des cancers de l'anus, 50% des cancers de la vulve, du vagin et du pénis sont liés à l'HPV.



L'infection génitale à HPV est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus répandues. C'est une infection banale, le plus souvent transitoire grâce à la mise en jeu du système immunitaire. Elle disparaît ou devient indétectable en 1 ou 2 années (4,107).

Les femmes sont généralement infectées par l' HPV au cours de leur adolescence et entre 20 et 40 ans, de ce fait l'HPV est très fréquent chez les jeunes sujets (25 à 40% ) ; il représente pour elles plus un marqueur de l'activité sexuelle qu'une véritable pathologie cervico-vaginale (13, 15,107).L'infection à HPV précède de nombreuses années les lésions néoplasiques cervicales (130).

Seule l'infection persistante est impliquée dans le développement, le maintien et la progression des lésions cancéreuses (90).

Comme l'avait suggéré Zur Hausen depuis 1978, la grande majorité des cancers du col de l'utérus est provoquée par le papillomavirus humain. Cette hypothèse a été confirmée par Walboomers en 1999, en montrant que plus de 99% des cancers du col utérin dans le monde contiennent de l'ADN de l'HPV (7, 22,127).

De ce fait, le rôle du papillomavirus humain dans la carcinogenèse des lésions préneoplasiques ou néoplasiques du col utérin est actuellement très bien établi, caractérisé par la présence d'ADN de ce virus au sein de ces lésions . Un certain nombre de génotypes d' HPV a pu être identifié, cependant ceux-ci diffèrent par leur pouvoir oncogénique. Alors que plus de 50 types d'HPV peuvent infecter les voies génitales ,15 d'entre eux(les types :16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin.

MUNOZ et al. ont réalisé une enquête dans le but de dresser un bilan de risque de cancer du col selon le type du papillomavirus humain. Il s'agit de 11 études cas-temoins menées dans 9 pays (tous sauf 2 sont des pays en développement) et incluant 1918 femmes présentant un cancer du col. La présence des différents types d'HPV était recherchée par PCR (polymérase Chain reaction) : l'ADN d'un HPV a été détecté dans un peu plus de 90% des cancers du col. Sur les 33 types d'HPV recherchés, 15 ont été classés à haut risque oncogène dont 8 types (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) étaient impliqués dans 95% des cancers du col, 3 types classés probablement à haut risque (26, 53 et 66) et 12 à faible risque (4).

L'HPV 16 constitue le génotype le plus courant. Il est impliqué dans 70 à 90% des cas de cancer du col. L'HPV 18, second type le plus courant est en cause dans 10 à 12% des cas. Et l'HPV 45 est détecté dans 13 % des lésions.

La prévalence des génotypes impliqués dans le cancer du col varie en fonction des régions géographiques. L'HPV 16 est retrouvé dans 70% des cancers du col en Europe et en Asie du sud ouest. L'HPV 18 est détecté dans 32% des cas en Amérique du nord et en Afrique. (4,107, 120).

Du point de vue anatomopathologique, les papillomavirus humain sont divisés en deux groupes :

Le 1er groupe : renferme les HPV à faible potentiel oncogène (6, 11, 42, 43, 44 et 53) qui sont associés à des lésions de bas grade et qui sont fréquents chez les femmes jeunes entre 20 et 25 ans.

Le 2ème groupe : renferme les HPV à potentiel oncogène élevé. Ils sont associés aux lésions de haut grade et aux cancers invasifs. Ces lésions sont peu fréquentes et touchent les femmes entre 27 et 35 ans.

La lésion cytologique correspond à la koilocyte décrite par KOSS et DURFEE : c'est une cellule superficielle dont le noyau atypique (toujours hyperchromatique, parfois augmenté de taille) est entouré d'un halo cytoplasmique bordé par une marge de cytoplasme de couleur normale. Cette lésion est quasi pathognomonique de l'infection à HPV.

Les deux caractères morphologiques essentiels des lésions malpighiennes intraépithéliales quel que soit leur grade, sont la présence d'atypies nucléaires et la perte de la maturation cytoplasmique (130).

SPANO a démontré que les protéines oncogéniques HPV 16-E6 et HPV 16-E7 sont exprimés par les cellules tumorales grâce à la réplication virale et jouent un rôle clef dans l'induction et le maintien de la prolifération tumorale. Elles interfèrent respectivement avec deux protéines supprimeuses de tumeur : P53 ET P105 (Rb) aboutissant à l'apparition de signes de dysplasie (119).

Il est actuellement bien établi grâce à des travaux de biologie moléculaire que le papillomavirus humain est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin. Or il n'est pas suffisant car beaucoup de femmes porteuses d'HPV, ne développent pas un cancer du col ce qui laisse penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que l'HPV, influencent le risque de développer cette maladie .D'où l'intérêt de bien contrôler ces facteurs de risque en même temps que le dépistage systématique du HPV (1).

Dans notre série l'infection à HPV a été retrouvée sur la biopsie du col utérin chez 15 patientes soit 8,72% dont 7 présentaient des lésions condylomateuses.

L'équipe de El GNAOUI à l'Institut Pasteur du Maroc a réalisé une étude cas -témoins portant sur 52 cas de cancer du col traités au centre d'Oncologie de Casablanca et 52 témoins (femmes se présentant pour un FCV de dépistage systématique): la recherche d'ADN par technique d'hybridation in situ, a montré que 76% des patientes sont HPV positives, comparées à 15% des sujets témoins.

Le typage de l'HPV a montré que 63% des patientes avec cancer du col sont HPV 16/18 positives, 16 % sont HPV 33/31 et 21 % HPV X indéterminés (45).

⇒ *Chlamydia Trachomatis et l'Herpes Simplex2* :

Certaines affections virales sexuellement transmissibles jouent un rôle promoteur dans la pathogenèse du cancer du col utérin. Il semble que les femmes qui sont à la fois infectées par l'HPV et un agent sexuellement transmissibles comme la *Chlamydia Trachomatis* et le virus de l'Herpes Simplex2 (VHS-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas co-infectées (4,7,53).

- Le rôle du *Chlamydia Trachomatis* a été fortement évoqué mais des études sur biopsie n'ont pas démontré son rôle direct.

Il est possible que la cervicite due à *Chlamydia Trachomatis* entraîne une métaplasie qui facilite l'infection par l'HPV, peut être accompagnée d'une diminution de l'immunité de l'épithélium. Peut être aussi les

infections passées à Chlamydia ne sont-elles que le reflet de l'activité sexuelle, de simples marqueurs de risque d'infection à HPV sans rôle étiologique particulier.

Quoi qu'il en soit, il faut retenir que des signes biologiques d'infection à Chlamydia Trachomatis sont plus fréquents chez les femmes qui ont des CIN (54).

Dans l'étude cas-témoins réalisée par El GNAOUI, la recherche des anticorps de Chlamydia Trachomatis chez les malades atteintes de cancer du col utérin a été de 31 % comparée à 11 % chez les témoins (45).

Une nouvelle recherche scandinave indique que les femmes infectées par le Chlamydia Trachomatis pourraient être six fois plus enclines à contracter un cancer cervical que les femmes non infectées (107).

- Le rôle du virus Herpes Simplex (VHS 2) avait été évoqué dans les années 60-70, mais a été écarté ensuite. Après des travaux de biologie moléculaire, une synergie entre le VHS-2 et l'HPV a cependant été retenue par ZUR HAUSSEN, qui a mis en évidence le rôle de l'HPV dans les dysplasies. Enfin l'infection à VHS-2 peut aussi être un reflet de l'activité sexuelle (7,54).

Une analyse groupée de 7 études cas-témoins examinant l'effet de l'infection par le VHS-2 dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin a montré que parmi les femmes positives à l'HPV, le VHS-2 était associé à une multiplication par trois de risque de développer un cancer du col utérin après correction pour d'éventuels facteurs de confusion (4).

## **2- Les comportements sexuels :**

L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue depuis RIGONI STERN en 1842 (35,54). 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.
- Multiparité.

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 (116,130).

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 (54,99).

Ceci rejoint les résultats donnés par la VECCHIA en 1986 qui a démontré que les femmes ayant commencé leur activité sexuelle avant 23 ans et avec au moins 2 partenaires sexuels ont trois fois plus de risque de cancer in situ (CIS) et de cancer invasif (70,97).

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 (54).

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 (116). Il semble que les femmes dont les conjoints ont plusieurs partenaires sexuelles ont plus de risque de développer un cancer du col utérin.

La grande multiparité intervient en elle-même sans être le reflet de l'activité sexuelle ; l'éversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse fait apparaître de l'épithélium métaplasique immature très sujet à des transformations cellulaires (4,54).

Les données groupées de 8 études cas-témoins sur le cancer invasif du col utérin et de 2 études sur le cancer in situ (CIS) provenant des 4 continents semblent montrer que : par rapport à des nullipares, celles qui ont eu 3 ou 4 enfants (les multipares) ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin. Les grandes multipares (5 enfants ou plus) avaient 3,8 fois plus de risque (4). La parité est donc un facteur de risque indépendant chez les femmes HPV positives. FOSSAT suppose que la grande parité est liée à la progression de l'infection à HPV à cause de

l'ectopie cervicale très importante chez les multipares et augmentant avec le nombre de grossesses à terme qui maintiennent la zone de transformation sur l'exocol(48).

Le fait que les multipares n'ont pas un risque supérieur d'être infectées par l'HPV indique que ce facteur (la multiparité) agit en activant la progression de la dysplasie vers le cancer et non pas en augmentant le risque de contamination ou de persistance de l'infection à HPV (22,116).

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

- Plus des deux tiers de nos malades (68,01%) ont débuté leur activité sexuelle avant 20 ans et 16,27% d'entre elles étaient mariées avant la puberté.

- l'âge de la première grossesse était inférieur à 20 ans dans 45,31% des cas.

- Les grandes multipares ont représenté 63,37% de notre échantillon puis les multipares : 19,76% .

- La multiplicité des partenaires n'a été retrouvée que chez 10 patientes 5,81% qui étaient mariées 2 ou 3 fois.

### **3- La contraception orale :**

Elle est aussi considérée comme un facteur potentiel du développement du cancer du col utérin. Il semble bien que les oestroprogestatifs et la dépomédroxyprogesterone, après correction des facteurs sexuels, augmentent le risque tout au moins chez les femmes qui les utilisent depuis



plus de 5 ans. Tandis que les méthodes de barrière baissent ce risque (48,117).

L'analyse de données groupées à partir de 10 études cas-témoins de patientes atteintes de cancer du col invasif ou d'un CIS laisse penser que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux pourrait augmenter le risque du cancer du col jusqu'à 4 fois chez les femmes ayant une infection à HPV (4).

Ces résultats concordent avec ceux d'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.

L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical des femmes qui n'ont pas contracté l' HPV (4,48).

Ces résultats suggèrent que la contraception orale pourrait promouvoir certaines étapes de l'histoire naturelle de l'infection à HPV en augmentant la probabilité de carcinogenèse. D'autre part, les femmes sous contraception orale utilisent moins fréquemment les protections mécaniques ce qui augmente le risque de contamination par HPV.

Pour GERBAULET, aucune étude n'a pu démontré une augmentation du risque par utilisation de contraception orale. Par contre une accélération de passage de dysplasie vers le cancer in situ et un risque plus élevé de progression ont été signalés (53).

L.THIRRY également, 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 (121).

Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que les utilisatrices d'oestroprogestatifs sont d'avantage suivies sur le plan gynécologique que les autres (nécessité de prescription) et subissent par conséquent d'avantage de frottis. Ainsi un facteur de risque est contrebalancé par un facteur protecteur (70).

Dans notre série : 62,20% des malades ont utilisé un contraceptif oral pendant une durée moyenne de 6 ans alors que 12,22% ont utilisé un dispositif intra utérin.

#### **4- Le tabagisme :**

Le tabagisme actif et passif semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et au cancer. Fumer fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifiés comme pouvant affecter le risque de cancer du col de l'utérus (4,48).

Beaucoup d'études se sont penchées sur la relation entre le tabagisme et le cancer du col utérin :

L'équipe de J.BRISSON a réalisé une étude cas-témoins portant sur 247 patientes souffrant de cancer cervical et 137 témoins (tableau n°16).

**Tableau n°16** : Répartition des sujets selon leur statut de tabagisme(22).

	<b>Cancer du col</b>	<b>Pas de cancer</b>
Fumeurs	197	66
Non Fumeurs	50	71
<b>Total</b>	<b>247</b>	<b>137</b>

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 (22, 67).

Il existerait un effet dose, le tabagisme modéré multipliant par 3 le risque de dysplasie de haut grade, le tabagisme important (plus d'un paquet par jour) le multipliant par 4 (48,63).

La durée d'exposition au tabac intervient en augmentant le risque relatif du cancer du col de 1,5 pour une durée de 3 à 39 ans jusqu'à 2,6 pour une durée de plus de 40 ans (63).

En collaboration avec une dizaine de gynécologues à BRUXELLES, L.THIRRY a réalisé en Septembre 2000 une enquête sur l'influence du tabagisme chez 1035 femmes dont le comportement à l'égard de la cigarette avait été stable durant les 10 dernières années précédentes :

**Tableau n°17** : Influence du tabagisme chez des femmes porteuses ou non de HPV 16 ,18 ou 33(121).

	HPV 16 ,18 ou33			HPV 16 ,18 ou33		
	OUI			NON		
Lésions du col	fumeurs N=59	Non fumeurs N=50	Risque relatif au tabac	fumeurs N=318	Non fumeurs N=608	Risque relatif au tabac
Bas grade	29*	38	0,76	10	5	2
Haut grade	34	12	2,8	3,8	0,8	4,7

\*pourcentage de lésions.

L'analyse de ces résultats montre que chez les femmes porteuses de HPV 16 ,18 ou 33, la prévalence des lésions de bas grade est semblable chez les fumeuses et les non fumeuses, tandis que les lésions de haut grade sont trois fois plus fréquentes chez les fumeuses. Pour les cas sans HPV 16 ,18 ou 33 décelés, le tabagisme augmente de deux fois la prévalence de SIL BG (Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade), et de près de cinq fois celle de SIL HG (Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade).

Lors du suivi de 264 femmes, deux à six mois plus tard, les lésions avaient régressé du stade de bas grade vers la normale, malgré la présence de HPV 16 ,18 ou 33, chez 11% des non fumeuses, mais chez aucune des 52 femmes qui fumaient depuis 10 ans(121).

Ainsi le tabac semble empêcher la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi. Le tabagisme diminue aussi la réponse immunitaire et augmente le risque d'infection persistante qui serait à l'origine de la dysplasie (48, 121).

L'effet du tabac sur l'épithélium cervical s'explique par la présence de diverses de ces composantes dans les liquides corporels .La nicotine se retrouve même concentrée dans le mucus cervical. Un autre constituant de la fumée : la cotinine est aussi retrouvée dans ce mucus même chez certaines femmes non fumeuses, peut être victimes du tabagisme passif (121).

En fait le tabagisme passif représente un facteur non négligeable. Certains auteurs ont mis en évidence que le tabagisme passif entraîne également un risque d'apparition des lésions intraépithéliales du col utérin qui dans un tiers des cas, sont de haut grade (4,63, 121).

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes. Ainsi, dans notre études, seules 3 malades étaient fumeuses ce qui a représenté 1,74% .

### **5- Le niveau socio économique :**

Un niveau socio économique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé y compris le cancer du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes issues d'un niveau socio économique faible ont souvent des revenus limites, une mauvaise alimentation, une hygiène défectueuse et une

connaissance presque nulle des problèmes de santé et des comportements préventifs (3,16, 110).

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 (16,113).

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 (13 ,16).

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%. (99,113).

Dans notre contexte, la plupart des patientes (78,51% ) sont issues de milieux défavorables.

### **6- Absence de dépistage :**

Le risque de cancer cervical le plus élevé est observé chez les femmes qui n'ont jamais eu de test de dépistage et chez celles qui n'ont eu qu'un seul examen de dépistage datant de plus de cinq ans .L'absence de surveillance joue donc un rôle prépondérant dans la survenue d'un cancer du col de l'utérus (35).

L'efficacité du dépistage du cancer du col utérin a été évaluée sous l'ombre de plusieurs études cas-témoins et d'études comparatives avant-après. Une analyse de 15 études de ce type entre les femmes qui n'ont jamais subi de dépistage et différentes fréquences de dépistage, révèle que les risques relatifs estimés varient de 0,1 à 0,51(43).

On a pu observer une diminution de la mortalité allant jusqu'à 80% là où ont été mis en œuvre des programmes de dépistage bien organisés. La mortalité et l'incidence ont diminué beaucoup plus lentement dans d'autres pays où le dépistage était moins bien organisé (35).

En France, la généralisation du frottis cervico-vaginal a permis déjà une réduction de l'incidence du cancer du col utérin. Le nombre de cas est passé de 5992 en 1975 à 3378 en 2000 soit une diminution de 46% en 25 ans.

Aux USA l'incidence est passée de 14,2% en 1973 à 7,5% en 1988 (115). Et en Norvège, où seulement 5% de la population ont subi un dépistage opportuniste, les taux d'incidence ont chuté de 20% (43).

La pratique régulière du frottis cervico vaginal permet de diminuer le risque de décès imputable au cancer du col utérin de 4 sur 1000 à 5 sur 10000 soit une réduction de 90% (67).

Beaucoup d'auteurs considèrent l'absence de dépistage comme étant le principal facteur de risque du cancer du col utérin. En l'absence de dépistage organisé, la pratique du dépistage est laissée à l'initiative de chaque médecin et de chaque malade. Une telle politique aboutit à ne surveiller que certaines femmes, c'est-à-dire en général les femmes jeunes consultant pour contraception, donc à faible risque de cancer invasif, et

laisser les femmes plus âgées peu ou pas surveillées, alors que la majorité des cancers sont diagnostiqués chez des femmes de 50 ans et plus (9,124).

Selon les recommandations du dépistage cytologique acceptées aujourd'hui, les femmes entre 25 et 65 ans ayant une activité sexuelle doivent bénéficier d'un dépistage systématique du cancer du col utérin. La pratique du frottis avant 25 ans chez les femmes ayant une activité sexuelle relève de la surveillance individuelle. Cependant, les grandes études internationales n'ont pas démontré l'intérêt du dépistage systématique de ce cancer avant l'âge de 25ans. Au delà de 65 ans le dépistage peut être arrêté si les femmes ont été régulièrement surveillées et si les derniers frottis sont normaux, dans le cas contraire, il doit être poursuivi.

Un frottis tous les trois ans correspond au rythme optimal de dépistage, car le frottis annuel n'offre pas de bénéfice appréciable supplémentaire (31,35, 107).

L'efficacité du dépistage dépend de son organisation, celle-ci doit permettre :

- une large participation des femmes.
- l'adhésion de l'ensemble du corps médical, notamment
- les médecins généralistes.
- et un dépistage de qualité.

Ainsi l'incidence et la mortalité liées au cancer du col de l'utérus peuvent être nettement diminuées (3,9).

Dans notre étude, seules 31 malades soit 18,02% ont bénéficié d'un frottis cervico vaginal .Il était absent dans 81,98% des cas ce qui a représenté un facteur de risque majeur. Le bas niveau socio économique,



l'accès limité aux soins de santé ainsi que l'insuffisance des connaissances médicales et de la sensibilisation des femmes contribuent à ce problème. D'où la nécessité de multiplier les efforts de dépistage et de les généraliser sur toute la population pour en tirer le maximum de profit.

### **7- Le statut immunitaire :**

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 (18,48).

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%. (19).

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 (18).

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 (18, 19,120).

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 (19,76).

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 (3).

### **8- Les facteurs diététiques :**

Beaucoup de travaux se sont consacrés à l'étude de l'influence de divers facteurs nutritionnels tels que les folates, la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes sur l'épithélium cervical (24,120).Lorsqu'on étudie la nutrition et le cancer du col utérin, il faut considérer que l'action des micronutriments alimentaires est probablement conjuguée plutôt qu'interdépendante.

BUCKLEY et al. ont réalisé en 1992 une étude cas-temoins portant sur la relation entre les micronutriments alimentaires (folates, vitamine C , vitamine E, rétinoïdes et caroténoïdes) et les dysplasies cervicales chez les indiennes des Etats-Unis ; un faible apport en vitamine C, vitamine E, et folates était associé à une augmentation du risque de CIN. VAN EWEYK et al. ont également démontré l'effet protecteur des folates érythrocytaires contre les CIN.

A l'opposé VERAULT et al. ont démontré suite à une étude cas-temoins portant sur 198917 femmes une relation inverse entre l'apport en vitamine C et vitamine E et le risque de cancer du col.

Sur la base de ces données, il semble plus plausible que les micronutriments alimentaires exercent leurs effets durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées (24).

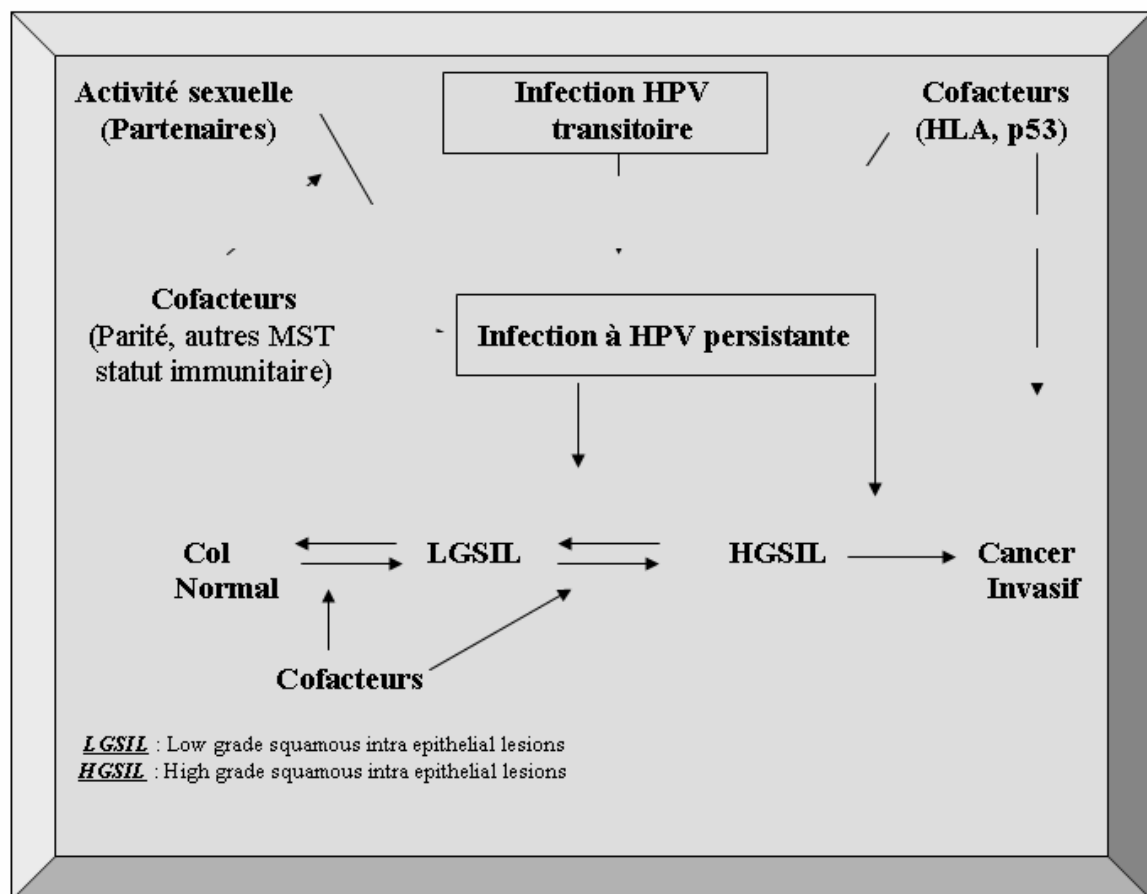
### **9- Les facteurs génétiques :**

Les études sur les facteurs génétiques impliqués dans le cancer du col utérin restent très rares. La survenue de cancer du col chez plusieurs femmes de la même famille faisait parler de notion de maladie familiale. Il est actuellement reconnu qu'il existe une prédisposition génétique pour les patientes présentant la mutation BRCA1 (15).

## **II- HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL UTERIN :**

Le point de départ de la plupart des tumeurs du col utérin est la jonction cylindro-squameuse .Les lésions précancéreuses de l'épithélium malpighien sont dénommées : néoplasies intraépithéliales, elles apparaissent sous l'influence des différents facteurs de risque du cancer du col utérin surtout l'infection à HPV.

**Figure n°1 : Histoire naturelle du cancer du col utérin (65)**



Les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) constituent un éventail de lésions qui commencent par des modifications mineures (CIN1) et qui progressent vers les CIN2 puis les CIN3 (dysplasie sévère et carcinome in situ). Cependant, cette évolution n'est pas toujours progressive car dans certains cas la lésion peut persister voire régresser. Les chances de régression sont plus importantes dans les lésions de bas grade (CIN1) qui régressent dans plus de la moitié des cas. Les risques de progression et d'évolution vers l'invasion augmentent avec la sévérité des lésions. La durée d'évolution est très variable ; environ de 2 à 20 ans pour les CIN de haut grade (7, 14).

L'histoire naturelle du cancer du col utérin suit donc un modèle linéaire : dysplasie légère, modérée, sévère, carcinome in situ avec membrane basale intégrée, carcinome micro invasif avec passage des cellules tumorales dans le stroma sous-jacent et enfin le carcinome invasif (65).

Tableau n°18 : Evolution dans le temps des lésions cervicales(65)

Evolution dans le temps						
Description	Dysplasie			Cancer		
	Légère	Modérée	Sévère	In Situ	Micro-invasif	Invasif
<b>Caractères histologiques</b>	Léger hyperchromatisme	hyperchromatisme marqué des noyaux	Maturation variable	Indifférenciation immaturité cellulaire	Invasion minimale (< 3 mm)	Invasion
<b>Evolution vers le stade suivant</b>	30%-->	33%-->	40%-->	80 %-->	-	-
<b>Age moyen de découverte</b>	35 ans	-	-	39 ans	-	52 ans
<b>Temps d'évolution moyen</b>	-	-	3 à 10 ans	-	-	-
				5 à 10 ans		

\* l'extension locale se fait de proche en proche ; vers le bas : les culs de sac vaginaux et le vagin. Vers le haut : le canal endocervical, ensuite et précocement, les travées tumorales infiltrèrent les paramètres comprimant les uretères.

L'extension à la vessie en avant et au rectum en arrière s'observe à un stade plus avancé de la lésion.

L'extension à l'endomètre est très rare, elle est possible à partir d'un adénocarcinome endocervical.

A la phase terminale, L'extension locorégionale aboutit à un blocage complet du petit bassin ; c'est la carcinomateuse pelvienne (15,53).

\* la propagation lymphatique est précoce et constitue la voie d'extension la plus importante du cancer du col utérin.

L'envahissement lymphatique se fait successivement dans les ganglions des paramètres, les ganglions de la chaîne iliaque externe, les ganglions iliaques primitifs, et enfin les ganglions lombo-aortiques (53).

\* les métastases à distance sont rares, elles se font par voie hématogène et se voient dans plus de la moitié des cancers avancés. Les plus fréquentes sont hépatiques et pulmonaires, plus rarement osseuses ou cérébrales (15,66).

#### **▣ La 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 (35).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.

**▣ *Stadification du cancer du col :***



Le système d'évaluation des stades des cancers des organes génitaux le plus largement utilisé est celui de la FEDERATION INTERNATIONALE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE (FIGO) qui s'applique à toutes les formes morphologiques des cancers du col de l'utérus (130).

➤ **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 inférieur 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 lombo-aortiques.

### **III -ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE :**

#### ***A- Aspects macroscopiques :***

##### ***1- Cancer in situ et micro- invasif :***

Ils ne présentent généralement pas d'aspect caractéristique (14).

##### ***2- Cancer invasif :***

Les premiers stades de l'invasion ne sont décelés qu'à l'examen microscopique (15). 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.

#### ***B- Aspects microscopiques :***

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 (53).

## **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 (14).

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 (9).

Dans notre série on a regroupé 6 cas de CIS soit 3,48% .Ce faible taux est du à l'absence de dépistage de masse organisé dans notre pays.

### ***b - Carcinome micro-invasif :***

Dans le carcinome micro-invasif, il existe une rupture de la membrane basale et une invasion stromale par les cellules malignes.Le potentiel métastatique de la lésion est encore limité, il augmente avec l'étendue de la lésion, La profondeur de l'invasion et l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques .Dans le cancer micro-invasif IA1, avec une

profondeur d'invasion inférieure à 3 mm, le risque d'envahissement ganglionnaire est pratiquement nul. Dans le carcinome micro-invasif IA2, avec une extension comprise entre 3 et 5 mm de profondeur, le risque de l'atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 1 à 8% (64).

L'étude anatomopathologique d'une pièce de conisation est nécessaire et suffisante pour établir le diagnostic de carcinome épidermoïde micro-invasif (80).

Le carcinome épidermoïde micro-invasif touche essentiellement la femme jeune, d'âge moyen de 35 ans, en période d'activité génitale (64,108).

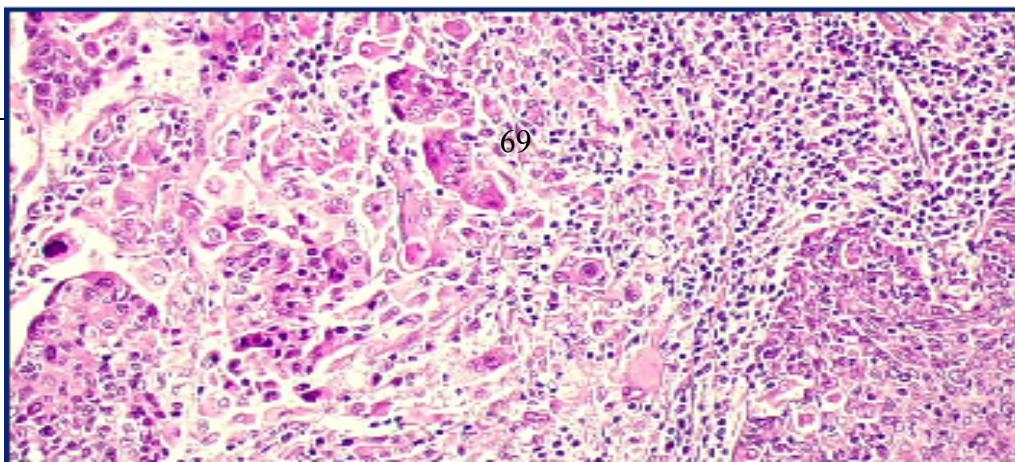
Les facteurs pronostiques des carcinomes micro-invasifs sont : l'extension aux paramètres, l'atteinte ganglionnaire et les embols lympho-vasculaires (80).

Dans notre série, on a retrouvé 6 cas de carcinome micro-invasif (3,48%)

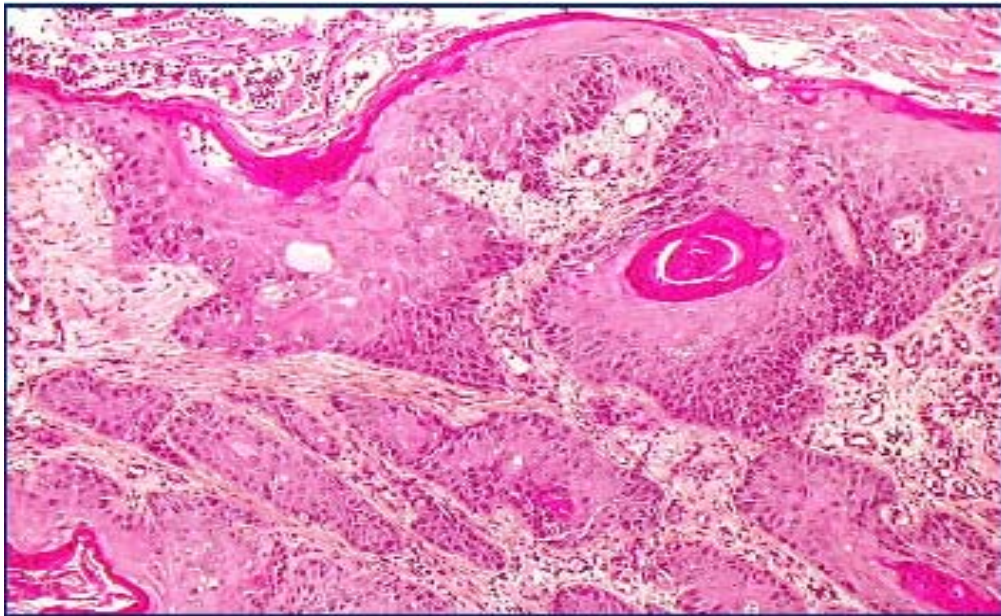
### ***c - Carcinome invasif :***

Il représente l'immense majorité des cas (85-90%). Tout d'abord apparaît une zone péri-orificielle, indurée, granuleuse, iodo-négative et saignant facilement. Elle va évoluer vers l'une des modalités suivantes :

- la forme bourgeonnante, plus ou moins volumineuse, friable et hémorragique .
- la forme infiltrante avec un col augmenté de volume et infiltré.
- et la forme ulcérateuse avec un cratère plus ou moins volumineux, hémorragique, à base indurée.



**Image n°1** : Carcinome épidermoïde moyennement différencié infiltrant (50).



**Image n°2** : Carcinome épidermoïde très différencié infiltrant (50).

Dans certains cas l'origine du cancer se situe dans l'endocol avec une infiltration massive circonférentielle de 5 à 6 cm ou plus, réalisant le tableau du cancer en barillet (53).

Le carcinome épidermoïde est classé de façon classique en 3 grades selon le degré de différenciation liée à la kératinisation, au pléomorphisme nucléaire et à l'activité mitotique (15) :

Grade I : épithélioma différencié à maturation kératosique.

Grade II : épithélioma intermédiaire sans maturation kératosique.

Grade III : épithélioma indifférencié à cellules Fusiformes.

#### ***d- Formes particulières des carcinomeépidermoïdes :***

##### ✎ Carcinome verruqueux :

C'est une tumeur localement très agressive, qui a tendance à l'infection, de diagnostic très délicat vu qu'elle simule les condylomes acuminés et les papillomes. Elle donne fréquemment des métastases, récidive après radiothérapie et elle est de très mauvais pronostic (28).

##### ✎ Carcinome épidermoïde lympho-épithélial :

Il s'agit de tumeurs peu différenciées sur le plan histologique et dont la morphologie est analogue aux carcinomes nasopharyngiens des voies aériennes supérieures (28).

##### ✎ Carcinome épidermoïde papillaire :

Le type histologique le plus fréquent est le papillaire exophytique .Ces carcinomes doivent être distingués des carcinomes verruqueux .Ils peuvent récidiver et donner des métastases à distance (28).

Dans notre série le carcinome épidermoïde invasif a représenté 91,86 % des cas. Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature :

ACHARKI (2) 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 (139) 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 (101) 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- 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).

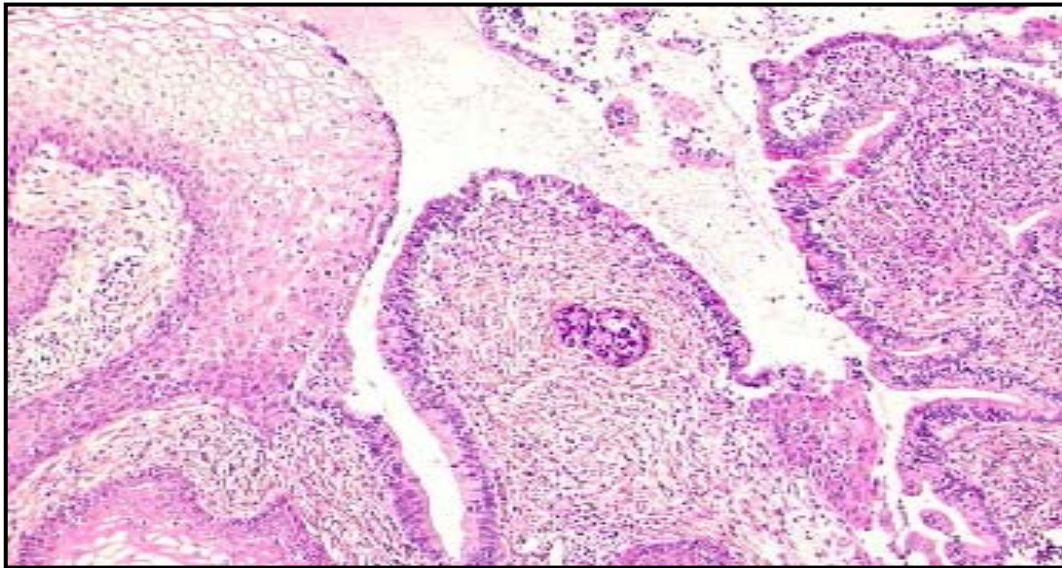
Le diagnostic précoce de l'adénocarcinome in situ est très difficile à cause de l'absence de signes cliniques, des résultats cytologiques normaux et des motifs colposcopiques mal connus. L'association à des lésions malpighiennes peut retenir l'attention et risque de méconnaître les lésions glandulaires ; cette association se voit dans 38% des cas (27,47).

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

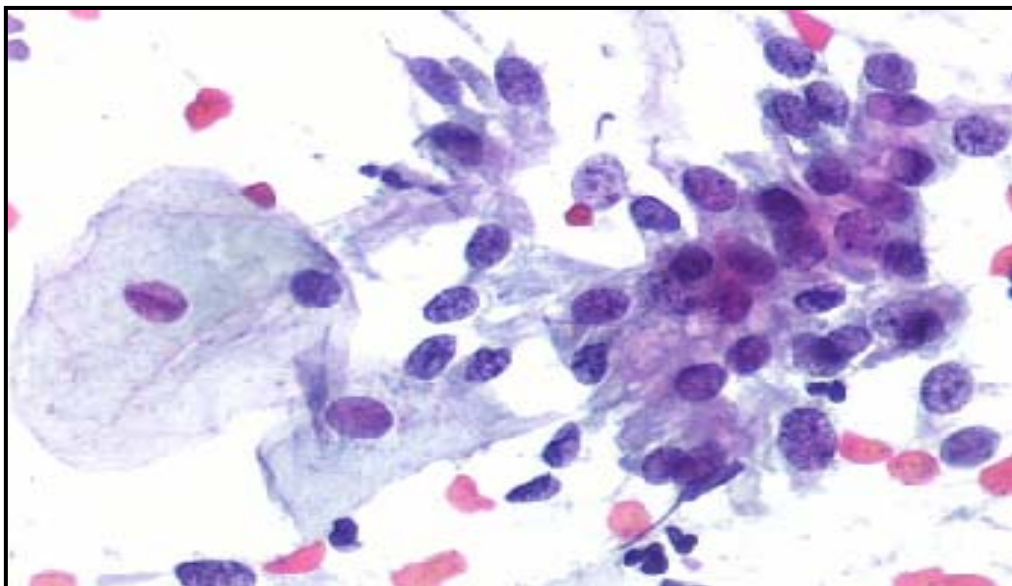
### ***b- adénocarcinome micro-invasif :***

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 (131).





**Image n°3** : Adénocarcinome in situ avec remplacement de l'épithélium glandulaire normal par un épithélium néoplasique au niveau de la zone de transformation (50).



**Image n°4** : Adénocarcinome très différencié de l'endocol histologiquement prouvé (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 (87). Il représente environ 15 à 20% des tumeurs cervicales utérines.

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 (57). Sur le plan histologique, il existe plusieurs formes dont :

#### ✎ L'adénocarcinome endocervical :

De loin le plus fréquent, il représente 70% des formes histologiques. L'adénome malin est une variante d'adénocarcinome invasif, souvent indécélable sur le frottis. Il est très bien différencié et donc de diagnostic particulièrement difficile, ce qui retarde souvent sa prise en charge jusqu'au moment où la tumeur devienne très infiltrée et/ou a déjà donné des métastases (57,87).

#### ✎ L'adénocarcinome endométrioïde :

C'est une tumeur de meilleur pronostic mais qui pose le problème de diagnostic différentiel avec le carcinome endométrioïde.

✎ L'adénocarcinome à cellules claires ou mésonéphroïde :

L'adénocarcinome à cellules claires ou mésonéphroïde est une variété histologique très rare. Il naît à partir des canaux de Wolf, ce qui explique son départ dans les culs de sac latéraux.

Il peut être associé à une exposition in utéro au DES (Diéthylstilbestrol). Sur le plan histologique il se caractérise par l'association de cellules claires dont le cytoplasme est riche en glycogène et de cellules en « clou de soulier ».

Il touche surtout la femme jeune, se manifestant par un saignement qui est souvent associé à une adénose vaginale donnant au spéculum un aspect polypoïde. Il envahit précocement les ganglions lymphatiques et dans le tiers des cas, il donne des métastases à distance très rapidement. Son traitement est essentiellement chirurgical .Le pronostic est réservé (15, 57,87).

✎ L'adénoacanthome :

Il se caractérise par la présence au sein de la prolifération épithéliale glandulaire de métaplasie malpighienne (15).

✎ L'adénocarcinome mixte :

Où l'élément malpighien se mélange avec les structures glandulaires (15).

Les problèmes diagnostiques que posent les adénocarcinomes sont essentiellement liés à leur histoire naturelle. Ils sont rares, leur dépistage est difficile car ils desquament très peu sur le frottis, ils se développent au fond des glandes endocervicales et sont donc souvent méconnus et diagnostiqués tardivement (57).

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 7,56%. Ce taux concorde avec les données de GERBAULET en 1995 :7 à 14%.

### ***C- Autres carcinomes :***

#### ~~☞~~ Carcinome adénosquameux :

C'est une tumeur où sont mélangés des éléments glandulaires (d'adénocarcinome) et des éléments pavimenteux (de carcinome épidermoïde). Le carcinome adénosquameux peut être bien, moyennement ou peu différencié.

Dans notre série on a retrouvé un seul cas de carcinome adénosquameux ce qui correspond à 0,58%.

Sur une série de 49 adénocarcinomes, MARTEL a dénombré 3 cas de carcinome adénosquameux, soit 6,1% (87).

#### ~~☞~~ Carcinome à cellules vitreuses :

C'est une tumeur rapidement évolutive de très mauvais pronostic. Les métastases à distance sont très fréquentes. Elle est résistante à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

✎ Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome :

Ces tumeurs sont plus fréquentes dans les glandes salivaires. Elles sont rares au niveau du col utérin : 0,4 à 1,67% de l'ensemble des cancers du col où elles seraient plus graves. Elles surviennent tardivement après 60 ans. Elles sont asymptomatiques le plus souvent, même à des stades avancés. Les risques de récurrence locale et de métastases à distance seraient très importants. Le pronostic est plus grave pour les stades avancés avec fréquence des métastases pulmonaires (114).

***D - Autres cancers du col utérin :***

✎ Les tumeurs primitives :

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

- les sarcomes (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome embryonnaire).
- les choriocarcinomes.
- les mélanomes : ils sont très rares au niveau du col utérin, de survenue tardive avec comme moyenne d'âge 54,6ans et se manifestent par des métrorragies. Le mélanome malin peut être pigmenté et donc de diagnostic facile ou achromique nécessitant une étude immunohistochimique. Son pronostic est très fâcheux d'autant plus s'il n'est pas pris en charge précocement.

✎ Les tumeurs secondaires.

#### **IV- DIAGNOSTIC POSITIF :**

##### ***A- Cancer in situ :***

###### **a- Les signes révélateurs :**

Les lésions préinvasives sont asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum .Elles sont le plus souvent de découverte fortuite à l'occasion d'un frottis cervico vaginal.

###### **b- Frottis cervico vaginal :**

C'est un examen simple et indolore, qui fait normalement partie de l'examen gynécologique et permet de cercler les lésions préneoplasiques .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 (7, 16,90).

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 (9,67).

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 (90).

En terme 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(115) 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°19** : Prévalence des ASCUS avec la méthode conventionnelle versus AutocytePrep(115).

<b>Diagnosics cytologiques selon BETHESDA</b>	<b>Frottis conventionnels (n=19923)</b>		<b>AutocytePrep (n=81120)</b>	
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 (115).

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 (58).

L'interprétation du frottis doit se faire par un cytologiste entraîné. La classification de PAPANICOLAOU est actuellement abandonnée car



absolète. La classification des anomalies cytologiques et la formulation des résultats font appel au système de BETHESDA .Celui-ci permet de classer les anomalies malpighiennes en corrélation avec les lésions histologiques (3,90).

Pour les adénocarcinomes, le frottis cervico vaginal n'évoque le diagnostic que dans 45 à 65% des cas (57).

Dans notre série, seules 31 malades ont bénéficié d'un frottis cervico vaginal, ce qui a représenté 18,02% de l'échantillon étudié.

### **c- Colposcopie :**

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 (1).

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 (3), 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 (3).

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 (62).

#### **d- Biopsie :**

C'est le seul examen qui confirme le diagnostic. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou être dirigée sous colposcopie.

La biopsie doit intéresser la ligne de transformation où débute la majorité des lésions précancéreuses du col. Elle doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intraépithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma.

Lorsque la zone de jonction n'est pas visible à la colposcopie, la fiabilité de la biopsie passe de 88,8% à 58,3%. Le risque de sous-estimer une CIN3 ou une micro-invasion a été apprécié par SKEHAN à 54% et par BURNEY à 41,7%. Par ailleurs le risque de ne pouvoir apprécier le niveau supérieur de la zone de jonction varie en fonction de la sévérité de la lésion explorée : il passe de 5 à 10% dans les lésions de bas grade, à 15 à 30% pour les lésions de haut grade, et jusqu'à 70% pour les lésions micro-invasives (91). La valeur prédictive positive des biopsies dirigées dans le cancer micro-invasif est de 58,3% , alors que la valeur prédictive négative est de 95,3% . Cela est logique car la taille des prélèvements est réduite et l'analyse de la pièce ne permet pas de connaître avec certitude l'existence d'un foyer invasif à distance (64).

Les principales causes de sous estimation des résultats par la biopsie (5 à 30%) sont : la situation endocervicale des lésions dans les colposcopies non concluantes et l'erreur du colposcopiste qui ne fait pas porter la biopsie sur la lésion la plus sévère (70).

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 une seule patiente vierge après anesthésie générale.

### **e- 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. Elle traite aussi certains carcinomes micro-invasifs. La tendance actuelle est de réaliser plus des miniconisations que de réelles conisations. En effet, l'exérèse doit toujours s'adapter à la taille de la lésion évaluée par colposcopie et ne doit pas être plus importante que nécessaire afin d'éviter les séquelles cervicales.

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 (23,80).

MATHEVET et al. (87) ont réalisé entre Novembre 1990 et Avril 1992 une étude prospective randomisée comparant trois techniques de conisation

(laser, bistouri froid, anse diathermique) et portant sur 105 malades. Les indications des conisations étaient représentées par des lésions de haut grade ou une suspicion de cancer micro-invasif.

Cette étude a permis de :

- confirmer l'efficacité des 3 techniques de conisation ainsi que leur innocuité sur le plan obstétrical.
- la conisation au laser ne doit pas être préconisée du fait de son coût élevé et des phénomènes de coagulation des berges gênant la lecture histologique.
- la résection à l'anse est l'outil principal du traitement des dysplasies, du fait de sa rapidité, de sa facilité d'utilisation et de son faible coût.
- la conisation au bistouri froid sera réservée aux lésions étendues (avec en particulier une extension endocervicale importante) et aux cas où une pièce histologique non altérée sera requise (entre autres, lors de suspicion de micro-invasion).

Les complications de la conisation ont été étudiées par BRUN (23) sur une série de 241 malades. Il s'agit d'exérèses non in sano, d'hémorragies, de sténoses cervicales et de récives (23,125).

Au total, grâce à la diversité du matériel et à la généralisation des bistouris haute fréquence, la conisation a gagné en simplicité et en rapidité par l'usage des anses diathermiques. Cette technique permet de minimiser les conséquences néfastes de l'acte chirurgical (diminution du risque hémorragique et du taux de sténoses avec ses conséquences sur la fertilité).

Elle peut être réalisée en ambulatoire et permet de traiter et guérir près de 94% des malades (91).

#### **f- Microcolposcopie :**

La microcolposcopie ne peut aujourd'hui se concevoir que comme un examen complémentaire à la colposcopie qui doit toujours être faite en première intention. Elle peut être utilisée lorsque la colposcopie a été mise en défaut (soit en raison d'une zone de jonction endocervicale, soit en raison d'une discordance cyto-histologique). Elle peut alors trouver sa place afin de mieux préciser les indications opératoires, notamment la hauteur du tissu cervical à retirer (3).

La microcolposcopie permet, grâce au grossissement 150 et après coloration avec du Bleu de Waterman et du lugol (sans application d'acide ascétique), de visualiser directement les cellules malpighiennes au niveau de la zone de transition entre l'épithélium malpighien et l'épithélium glandulaire, de détecter l'épicentre de la lésion et de guider un geste biopsique mieux dirigé (91).

La microcolposcopie ne permet pas de visualiser les atypies des cellules glandulaires et donc n'a pas d'intérêt dans le dépistage des adénocarcinomes du col (62).

#### ***B- Cancer invasif :***

##### **a - Circonstances de découverte :**

- Les métrorragies :

C'est le maître symptôme du cancer du col utérin. Typiquement c'est une perte de sang rouge, indolore, en dehors des règles, pas très abondante et dont le caractère pathognomonique, est d'être provoquée. Les métrorragies surviennent en général après les rapports sexuels ou la toilette intime. Elles peuvent être spontanées en dehors de tout traumatisme ou être brutales et considérables si l'ulcération néoplasique a érodé un vaisseau cervical (15,113).

▪ Les leucorrhées :

Elles constituent le deuxième symptôme capital du cancer du col utérin ; elles sont le plus souvent purulentes, malodorantes et parfois striées de sang (15).

▪ Autres signes :

D'autres symptômes comme les douleurs pelviennes, les troubles urinaires, les troubles rectaux ainsi qu'un œdème ou une thrombose des membres inférieurs ne se voient habituellement que dans les formes avancées. Une minorité des malades reste asymptomatique, même dans certaines formes avancées(7).

Dans le but d'isoler les facteurs diagnostiques et pronostiques spécifiques des adénocarcinomes, MARTEL et coll. (87) 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°20** : Signes cliniques.

<b>Signes cliniques</b>	<b>Adénocarcinomes n=49</b>	<b>carcinome épidermoïde n=98</b>
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 (140).



Dans notre série, les signes révélateurs majeurs étaient essentiellement représentés par des métrorragies dans 91,64% des cas.

Le délai de consultation reste long: 61,05% des malades ont consulté après 6 mois d'évolution.

### **b- Examen clinique :**

#### ▪ Examen au spéculum :

Il fait partie de la routine de l'examen gynécologique. Il permet de visualiser le col et de mieux préciser les caractères macroscopiques de la lésion (aspect, taille, siège). Il faut ouvrir les branches du spéculum pour déplier les parois vaginales et mettre en évidence une éventuelle extension à ces niveaux.

#### ▪ Les touchers pelviens

L'examen recto vaginal est important pour l'évaluation de l'extension du cancer.

Le toucher vaginal permet d'apprécier le volume et la mobilité du col, la consistance de la lésion, son siège, sa déformation et surtout son étendue par l'examen soigneux des parois vaginales et des culs de sac vaginaux.

L'invasion des paramètres et des ligaments utero-sacrés est mieux appréciée par le toucher rectal (15).

#### ▪ L'examen général :

Il comporte une estimation de l'état général avec évaluation des aires ganglionnaires, du volume et de la consistance du foie et appréciation de l'opérabilité de la malade.

### **c- Bilan d'extension :**

Il est basé sur l'examen clinique et les investigations complémentaires. Il doit être fait de façon multidisciplinaire, incluant au minimum un chirurgien spécialisé et un radiothérapeute et au mieux sous anesthésie générale avec vessie et rectum vides.

Le bilan d'extension comprend un bilan local et un bilan général.

#### Le bilan local :

Il comporte en plus de l'examen clinique déjà cité :

##### ✎ *La cystoscopie :*

Elle est le plus souvent indispensable, utilisée dans les tumeurs de grande taille ou en cas de suspicion d'invasion vésicale. Elle permet de :

- vérifier l'absence d'envahissement vésical au niveau de la muqueuse ou de la paroi avec réalisation de biopsie des lésions suspectes.
- vérifier l'état du trigone en cherchant l'existence d'un envahissement direct ou d'un soulèvement.
- vérifier l'état des orifices urétéraux en cherchant une éventuelle béance ou un œdème (15,53).

Dans notre série, la cystoscopie a été réalisée chez 89 malades soit 51,74%. On a noté des anomalies chez 13 malades et elles étaient à type de :

- trigonite dans 6 cas.
- suspicion d'envahissement du col vésical ou du trigone dans 3 cas.
- tumeur vésicale dans 2 cas.

- tumeur trigonale dans 2 cas.

✎ *La rectoscopie :*

La rectoscopie n'est indiquée qu'en cas de tumeur volumineuse à développement postérieur ou quand il existe une infiltration de la paroi recto-vaginale.

Dans notre série la rectoscopie a été réalisée chez 101 malades soit 58,72%. Elle était normale dans 55 cas. Les anomalies étaient notées chez 46 malades et sont à type de :

- hémorroïdes stade I et II dans 16 cas.
- rectite congestive dans 11 cas.
- anite hémorroïdaire dans 8 cas.
- fissure polaire postérieure dans 8 cas.
- fissure polaire antérieure dans 2 cas.
- et un seul cas de polype.

□ Les examens complémentaires :

✎ *L'urographie intraveineuse :*

Cet examen permet de détecter des anomalies du système urétéropyélocaliciel, une compression urétérale et son retentissement sur la fonction rénale. Elle peut montrer des anomalies de forme, de nombre, de trajet des uretères ou une ptose rénale (53).

L'urographie intraveineuse, en cas de tumeur de gros volume ou en cas d'atteinte clinique des paramètres, permet de mettre en évidence un retentissement réno-urétéral.

Au niveau vésical, elle permet de rechercher des signes d'envahissement direct (lacune), une rigidité ou une empreinte.

Une urétéropyélographie rétrograde peut être utile en cas de rein muet pour préciser le siège de la sténose.

Enfin, l'urographie intraveineuse reste intéressante dans les stades les plus précoces et constitue un document qui permettra d'apprécier l'évolution.

Dans notre étude, l'urographie intraveineuse a été demandée chez 135 malades soit 78,48 % des cas. Elle était normale dans 51,74% des cas.

Les anomalies étaient notées chez 26,74% des malades; il s'agissait de :

- urétérohydronéphrose unilatérale chez 16 malades.
- mutité rénale chez 11 malades.
- envahissement vésical et/ou urétéral chez 10 malades.
- urétrocèle et/ou cystocèle chez 7 malades.
- urétérohydronéphrose bilatérale chez 2 malades.

#### ✎ *L'échographie abdomino pelvienne :*

L'échographie pelvienne donne des renseignements sur le volume tumoral cervical et sur une éventuelle extension aux paramètres. Elle recherche également une pathologie utérine ou annexielle (53).

En explorant le pelvis, elle permet de préciser les mensurations du volume tumoral lorsqu'il est important. L'utilisation de sondes endovaginales ou endorectales permet de visualiser les atteintes vaginales, paramétriales, les envahissements vésicaux et rectaux (zone hypo

échogène) ainsi que les envahissements des cloisons recto-vaginale et vésico-vaginale (15).

Au niveau de l'arbre urinaire, l'échographie permet de montrer une distension des cavités pyélocalicielles. L'utilisation de sonde transurétérale pourrait fournir des précisions sur l'infiltration vésicale, complémentaires à la cystoscopie (53).

Au niveau de la cavité abdominale, l'échographie peut être utile dans le bilan d'extension à distance. Elle permet de rechercher des métastases hépatiques et notamment une éventuelle ascite. Elle est également utilisée pour la recherche d'adénopathies profondes mais reste moins sensible que la lymphographie ou la tomodensitométrie abdomino pelvienne (15,53).

L'échographie permet également d'apprécier l'évolution de la tumeur pendant le traitement.

Dans notre série, l'échographie abdomino pelvienne a été réalisée dans 51 cas soit 29,65%. Elle était normale chez 39 malades. Elle a objectivé le retentissement sur l'appareil urinaire dans 8 cas (urétérohydronéphrose uni ou bilatérale, hypotonie pyélocalicielle, réduction de la taille des deux reins), 3 cas de kystes ovariens et 1 cas de sac gestationnel.

#### ✎ *La tomodensitométrie abdomino pelvienne :*

La tomodensitométrie abdomino pelvienne permet une étude plus précise des dimensions et de l'extension de la tumeur et d'un éventuel envahissement des organes de voisinage. Le scanner abdomino pelvien a deux objectifs principaux :

- l'évaluation des voies lymphatiques.
- l'étude des voies urinaires.

Avant l'étude histologique des ganglions lymphatiques, les tomographies révèlent la taille et la texture (pleine ou nécrosée) des lymphatiques pelviens et lombo-aortiques. Elle a une fiabilité de 72% .

Le scanner donne une imagerie des uretères et des cavités pyélocalicielles rénales. Une étude complémentaire du foie avec recherche d'éventuelles métastases (15).

Au niveau de la cavité utérine, la TDM montre en cas de tumeur avancée une augmentation du volume de la région cervico-isthmique avec irrégularité des contours et bombement au niveau des paramètres en cas d'extension. L'atteinte paramétriale est évaluée avec une fiabilité de 72 %.(15).

Dans notre série la tomodensitométrie abdomino pelvienne a été pratiquée chez 120 malades soit 69,76% .Les anomalies étaient notées chez 88 malades et étaient à type de :

- infiltration de la graisse pelvienne et des paramètres dans 51 cas.
- adénopathies pelviennes dans 19 cas.
- infiltration du vagin dans 6 cas.
- infiltration vésicale dans 4 cas.
- infiltration rectale dans 3 cas.
- épanchement pelvien dans 3 cas.
- tumeur ovarienne bilatérale dans 2 cas.

✎ *L'imagerie par résonance magnétique :*

Elle visualise bien la tumeur primitive, donne ses mensurations tridimensionnelles, les dimensions de l'endocol et de l'exocol, voire l'envahissement en profondeur dans l'endocol et l'endomètre. Elle étudie également l'extension paramétriale et l'état des cloisons vésico et recto vaginale.

L'IRM a montré sa supériorité par rapport à la TDM pour évaluer le volume tumoral et ses extensions. La précision diagnostique de L'IRM pour la détermination du volume tumoral est de 85 à 95 % contre 65% pour l'examen clinique. La surestimation du volume par l'IRM est de l'ordre de 15 à 19%.

L'atteinte paramétriale est évaluée avec une fiabilité de 90% contre 72% pour la TDM. La fiabilité de l'IRM dans l'évaluation de l'extension vaginale est de 70 à 100% mais de spécificité plus faible. En ce qui concerne l'extension ganglionnaire, la fiabilité de l'IRM est globalement supérieure à celle de la TDM (81%). Toutefois, l'IRM différencie mieux les structures vasculaires, les anses digestives et les ovaires (113, 123).

Au total, l'IRM est l'examen fondamental du bilan d'extension (53). Son taux de fiabilité dans l'appréciation du stade est entre 80 et 90% comparativement à celui de la clinique qui est de 70%. (113,123).

Dans notre contexte ,le recours à l'IRM reste limité du fait de son coût élevé le rendant inaccessible pour les malades presque toutes issues de niveau socio économique défavorable. Sur l'échantillon étudié, seules 4 malades ont bénéficié d'un examen IRM. Cet examen était normal dans un

seul cas, dans les autres cas, il a objectivé le processus tumoral et son retentissement sur les organes de voisinage.

✎ *Les marqueurs tumoraux sériques :*

Le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas indispensable pour le diagnostic ou pour l'évaluation de l'extension, il est surtout important pour la surveillance post thérapeutique. En fait, le dosage d'un marqueur (Squamous Cell Carcinoma pour les carcinomes épidermoïdes, CA125 pour les adénocarcinomes) est recommandé dans le cadre du bilan initial pour obtenir une valeur de référence. Sa variation ultérieure étant l'un des éléments d'appréciation de l'efficacité du traitement et de l'évolution de la maladie pour les formes avancées (15,109).

Le marqueur Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) est positif dans 30 à 100% des cas de carcinomes invasifs du col utérin, en fonction du stade tumoral. En cas de récurrence, le taux est élevé chez 45 à 78% des malades. Il peut donc jouer un rôle de détection des récurrences. Il existe une corrélation entre le taux de SCC d'une part et l'évolution tumorale d'autre part : une augmentation du taux de SCC est un signe de progression ou de récurrence tumorale. Il est utile dans les cas d'histologie épidermoïde ou adénosquameuse, pas pour les adénocarcinomes (53).

Le dosage de l'antigène carcino embryonnaire (ACE) est positif chez 26 à 39 % des malades. Il y a une bonne corrélation entre un stade avancé et une plus grande fréquence des taux positifs. Il peut être utile dans la détection d'une récurrence tumorale (53).



Le taux du marqueur CA19,9 est élevé chez environ 20% des malades qui présentent un carcinome épidermoïde du col utérin (53,77).

L'analyse combinée de SCC et du CA125 est très importante pour le contrôle du statut ganglionnaire et l'évaluation du pronostic des malades ayant un carcinome épidermoïde du col (77).

Certains auteurs, lors de très récentes études ont montré que l'élévation du taux de SCC au delà de 4ng/ml ou 8ng/ml peut être considérée comme un facteur de haut risque de métastases ganglionnaires.

Dans notre étude, le dosage des marqueurs tumoraux n'a été demandé chez aucune malade.

#### □ Le bilan biologique :

L'examen sanguin comporte un bilan hématologique, des tests hépatiques et rénaux. Il peut révéler des anomalies dans les stades avancés : une anémie, une insuffisance rénale due à une obstruction urétérale ou des altérations du bilan hépatique par suite de métastases.

Au terme du bilan (clinique et paraclinique), le cancer est classé selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO 2001) qui permet de poser les indications thérapeutiques.

La classification définitive peut être modifiée par l'exploration chirurgicale qui précise l'extension réelle du processus néoplasique, notamment l'envahissement ganglionnaire.

Dans notre étude , le carcinome in situ et le carcinome micro-invasif ont représenté chacun 3,48%, le stade IB a représenté 20,93% ,le stade IIA a représenté 8,72% , le stade IIB a représenté 54,06% de la population

étudiée, le stade IIIA représenté 2,32 % , le stade IIIB a représenté 4,06% et le stade IV a représenté 2,95%. On remarque ainsi la forte prédominance des stades avancés dans notre contexte. Ces résultats rejoignent ceux retrouvés par 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 % (2).

YOMI (139) 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 (87) rapporte par contre la prédominance des stades localisés .DURAND (35) 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.

## **V – MODALITES THERAPEUTIQUES**

### ***A- But du traitement :***

Le but du traitement est double :

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

### ***B- Moyens thérapeutiques :***

#### **1- La chirurgie :**

##### ***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 (103, 125).

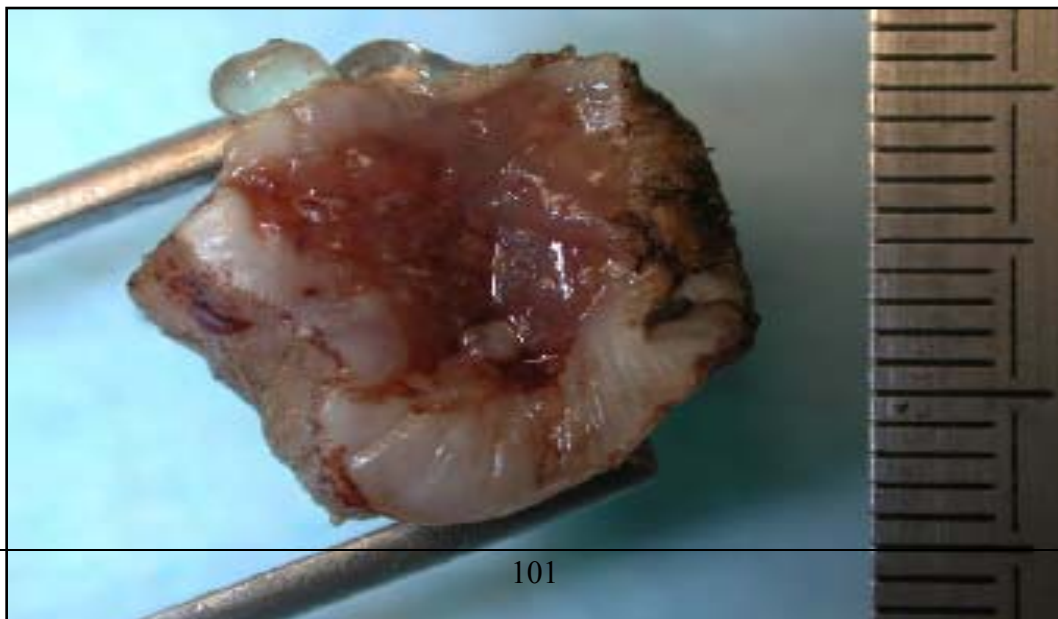
L'usage des anses diathermiques permet de gagner en simplicité et en rapidité. Cette technique peut être réalisée en ambulatoire dans 96% des cas. Elle permet de minimiser les conséquences néfastes de l'acte chirurgical et de traiter ainsi et guérir près de 94% des malades (23, 68,89).

Dans notre série ,4 malades ont bénéficié d'une conisation .L'indication thérapeutique était un carcinome in situ dans les 4 cas.

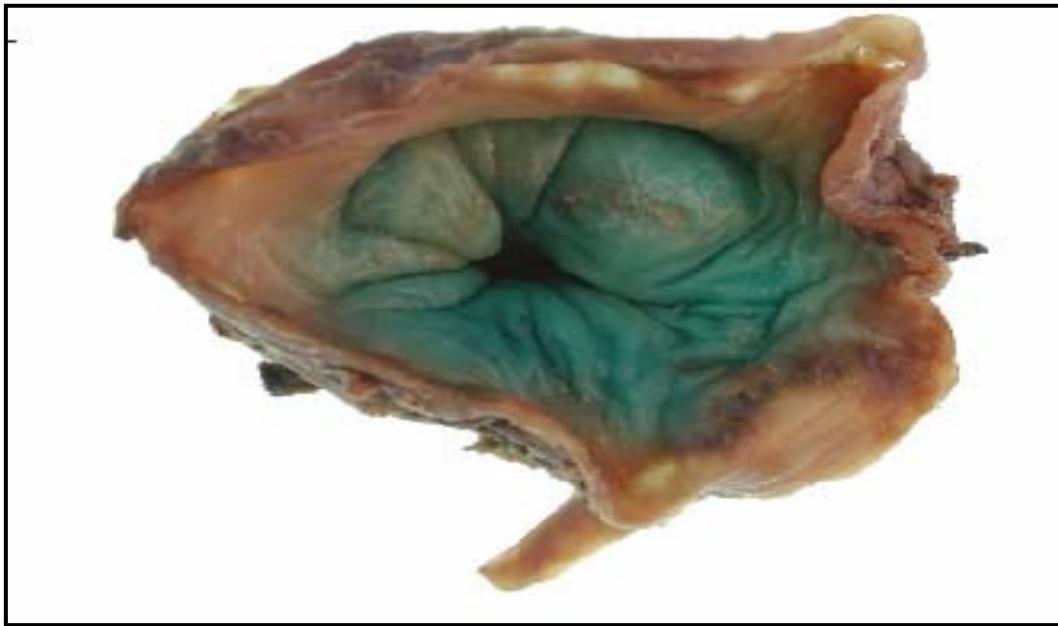
***b- La trachélectomie (amputation du col) :***

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 (40, 95).

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 cœlioscopique, par voie abdominale ou bien par voie cœlioscopique pure (95,111).



**Image n°5** :Cône utérin , aspect macroscopique(50).



**Image n°6** : trachélectomie-face vaginale avec massif cervical et collerette vaginale(50).

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 (111).

Au point de vue obstétrical, les chances de grossesse sont indiscutablement diminuées chez les femmes ayant subi une trachélectomie élargie. Il s'agit de grossesses à haut risque de prématurité, probablement secondaire à la rupture prématurée des membranes.La

trachélectomie vaginale élargie, en laissant moins d'un centimètre du col, pourrait empêcher la formation d'un bouchon muqueux efficace.

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 (111).

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

### ***c- 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 lombos-aortiques, du foie, un cytopathologique 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 (106).

En fonction de l'étendue de l'exérèse des paramètres, on décrit 5 types d'ACHE par voie abdominale (WERTHEIM) (15).

#### ***✎ WERTHEIM de type I :***

C'est une variante d'hystérectomie extra faciale. Elle permet l'exérèse de l'ensemble des tissus cervicaux. La section des tissus para cervicaux est proche du col, les ligaments sont coupés à ras du tube génital et l'uretère n'est pas décroisé.

✎ *WERTHEIM de type II :*

Elle permet l'exérèse large des tissus para cervicaux tout en préservant la vascularisation de la vessie et de la portion terminale de l'uretère.

Une lymphadénectomie pelvienne accompagne habituellement l'hystérectomie.

Elle est indiquée pour les micro-carcinomes et après radiothérapie ou curiethérapie en cas de non stérilisation parfaite de la tumeur centro pelvienne.

✎ *WERTHEIM de type III :*

Elle est communément appelée « opération de MEIGS ». Elle consiste à emporter l'ensemble des tissus des paramètres et du para vagin, l'artère utérine est liée à son origine contre l'artère hypogastrique, l'uretère est disséqué sur toute sa longueur et les ligaments utéro-sacrés sont réséqués contre la paroi pelvienne. Le pilier externe de la vessie est conservé.

Cette intervention s'adresse particulièrement bien aux stades I et II proximal. Elle a la même valeur que l'hystérectomie de type IV sans en avoir les redoutables complications. C'est ainsi l'intervention idéale du traitement chirurgical exclusif.

✎ *WERTHEIM de type IV :*

Elle est également appelée WERTHEIM moderne. Elle emporte une grande partie du vagin, sectionne le ligament pubo-vésical emportant ainsi le pilier externe de la vessie et sacrifiant l'artère vésicale supérieure. Cette intervention n'a que peu d'indications dans le traitement des cancers limités au col, elle est réservée aux stades avancés.

✎ *WERTHEIM de type V :*

Elle associe à l'intervention précédente, une cystectomie trigonale avec réimplantation des uretères. Ces deux interventions s'adressent respectivement aux récurrences centro pelviennes lorsqu'une conservation vésicale est encore possible, ou lorsqu'une pelvectomie est considérée comme non utile ou refusée par la malade. Elle est également indiquée pour le traitement des cancers du col au stade IV avec envahissement limité du trigone.

↳ **La lymphadénectomie :**

La lymphadénectomie est habituellement associée à la chirurgie. Son rôle de stadification est reconnu, son rôle thérapeutique ne l'est pas (106). 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 (15).



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 (78). Lors du curage ganglionnaire, le curage sous veineux doit comporter au minimum 4 ganglions, et doit être adressé séparément au laboratoire d'anatomie pathologique.

***d- 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 (106).

***e- 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 embol et sans envahissement ganglionnaire(61).

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 (78).

Dans notre série, 4 malades ont bénéficié d'une transposition ovarienne soit 2,33%.

***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 (pélvectomie totale). Elle est toujours associée à une lymphadénectomie pelvienne (15).

C'est souvent la seule possibilité thérapeutique des récurrences 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.

On distingue deux types d'exentérations pelviennes :

- les exentérations curatives ou radicales sont indiquées dans les stades avancés des cancers (primitifs) du col utérin et dans les récurrences des cancers du col utérin traités initialement par radiothérapie.
- les exentérations palliatives sont destinées à améliorer la qualité de vie, essentiellement en cas de fistule urinaire ou digestive (26).

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 (95).

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 (26,66).

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 6 % alors que la mortalité est de 5 à 15% (95).

***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 (102).

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 (78).

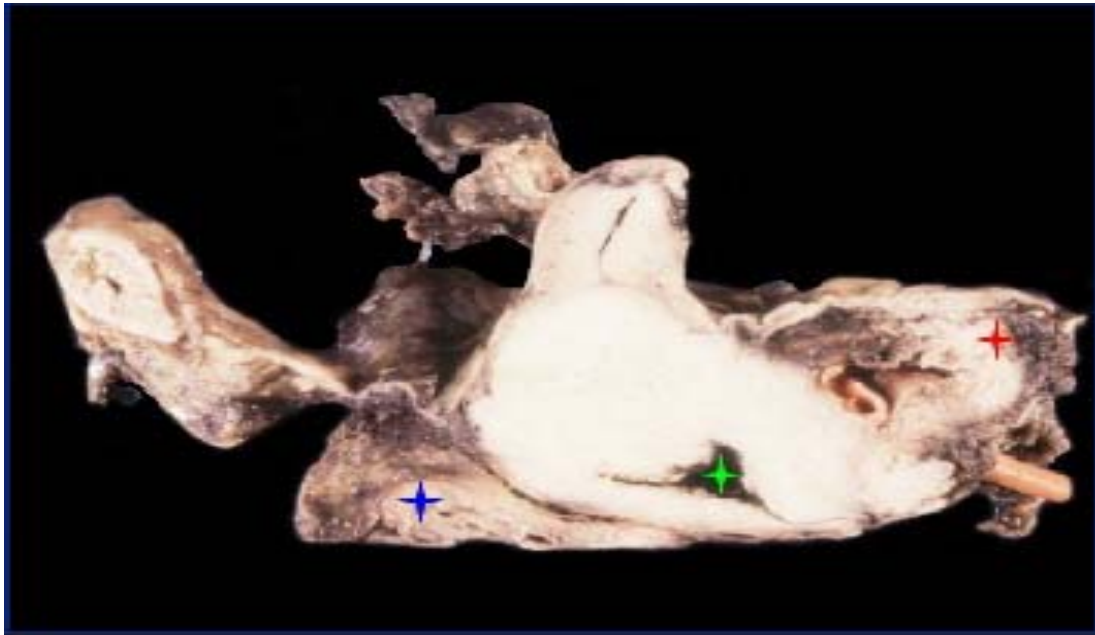
Plusieurs utilisations de la coelioscopie ont pris leur place dans la pratique de certaines équipes. Elle reste la technique la plus fiable parmi les moyens diagnostiques pour obtenir l'information sur l'état ganglionnaire. Il s'agit d'un geste de valeur pronostique plus que thérapeutique conditionnant le traitement complémentaire.

L'abord coelioscopique dans les cancers du col de stade avancé ne semble pas être idéal.

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



**Image n°7** : Carcinome verruqueux (ex tumeur de buschke-loewenstein) : hystérectomie totale non conservatrice (50).



**Image n°8** : Pelvectomie (coupe sagittale médiane) avec volumineux carcinome épidermoïde infiltrant la vessie (étoile rouge), le vagin (étoile verte) et le rectum (étoile bleu) (50).

## **2 - La radiothérapie :**

La radiothérapie joue un rôle prépondérant dans la curabilité des cancers du col utérin. Elle s'intègre dans le cadre d'un traitement pluridisciplinaire (122).

### ***a- 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(53).

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 (109).

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 (53,81).

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 (32,84).

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 (53,83).

### ***b- 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 (44,101).

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 (15,53).

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 (86).

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 (81, 82).

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 (122, 135).

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 (53).

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 (53).

### **3- La chimiothérapie :**

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 (11).

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 (95).

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)(59).

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 tend à majorer les complications tardives. Néanmoins son efficacité dans les stades IB, IIA, IIB de mauvais pronostic est démontrée (71,109).

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 récurrences 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 (53).

L'association concomitante radiochimiothérapie postopératoire augmente le taux de survie globale, le taux de survie sans maladie et réduit le taux de récurrences pour les malades ayant un envahissement ganglionnaire histologique(59).

Les voies d'administration peuvent être : intraveineuse classique ou intra-artérielle. Parmi les produits les plus utilisés, on peut citer : le Cisplatine, le Fluoro-uracile, la Bléomycine, la Mitomycine, la Vincristine et plus récemment le Paclitaxel et le Topotécan. Le protocole le plus utilisé est l'association : Cisplatine + 5Fluoro-uracile. 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 (133).

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 (11).

Selon le consensus gynéco-mammaire du CHU de Casablanca 2001(36); l'association radiochimiothérapie concomitante est surtout indiquée pour les stades IB2, IIA et IIB.

Dans notre série, l'association radio-chirurgicale représentait le traitement le plus utilisé ; elle a été réalisée chez 86,04% 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 (101).

L'association radiochimiothérapie concomitante a été réalisée chez 37,20% des patientes. La chirurgie exclusive a été réalisée dans 13,37% des cas et la radiothérapie exclusive a été réalisée dans un seul cas soit 0,58% .

### ***C - Stratégie thérapeutique :***

#### **1- Cancer in situ :**

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 (64 ,95).

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 (3).

Les méthodes destructives ont comme principal inconvénient, l'absence de pièce opératoire permettant l'étude anatomopathologique de la lésion (73).

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% , WHITELEY en 1990:95% et MERGUI en 1995 :94%(91).

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 (91).

Dans notre série, on a retrouvé 6 cas de cancer in situ dont 4 traités par conisation, un cas de colpectomie simple et un cas d'hystérectomie inter annexielle.

## **2- Cancer micro-invasif :**

La définition et le traitement du cancer micro-invasif du col utérin sont toujours sujets à débat. Il s'agit d'une lésion infraclinique de définition

purement histologique intermédiaire entre le cancer in situ et le cancer invasif. Selon le degré d'infiltration de la membrane basale, on distingue :

- Le stade IA1 : envahissement du stroma : profondeur  $\leq 3$ mm et largeur  $\leq 7$ mm. Le risque d'envahissement ganglionnaire est  $< 1\%$ .
- Le stade IA2 : invasion  $> 3$ mm et  $\leq 5$ mm et largeur  $\leq 7$ mm. Dans ce stade le taux de métastases ganglionnaires peut atteindre 4 à 8%.

La chirurgie est le traitement standard des stades IA. La conisation ou l'amputation intravaginale du col au bistouri froid, nécessaires pour le diagnostic, sont suffisantes sur le plan thérapeutique pour les stades IA1 jusqu'à 1mm d'infiltration en profondeur et de 1 à 3mm en l'absence de facteurs de mauvais pronostic. La conisation en tant que geste thérapeutique doit être in sano. Elle est principalement recommandée pour les patientes souhaitant une grossesse et acceptant une surveillance cervicale régulière (20,80,109).

Au delà de 3mm (stade IA2) qu'il y'aient ou non des facteurs de mauvais pronostic, l'hystérectomie est recommandée. La plupart des cliniciens traitent les stades IA2 comme d'authentiques IB1 (car risque ganglionnaire important et évolution s'approchant des cancers invasifs). En présence d'embols lymphatiques, il est recommandé de réaliser une hystérectomie élargie de type II avec une lymphadénectomie iliaque externe sous veineuse et interiliaque (20,64,80).

Dans notre série, les 6 patientes ayant présenté un carcinome micro-invasif ont été traitées chirurgicalement : 3 cas traités par adéno-colpohystérectomie élargie, 2 par transposition ovarienne et un cas de colpectomie simple.

### **3 - Le cancer invasif :**

La stratégie thérapeutique dans les cancers invasifs diffère selon les écoles. La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer en collaboration avec la Société Française d'Oncologie Gynécologique ont établi l'opération Standards, Options et Recommandations (SOR 2000) pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin.

#### **↪ Selon les SOR 2000 (109) :**

➤ Pour les stades IB, IIA, et IIB de bon pronostic (taille tumorale < 4cm, pas d'envahissement des paramètres, pas de métastases ganglionnaires) : on propose 3 options thérapeutiques : la radiothérapie exclusive, la chirurgie exclusive ou l'association radio- chirurgicale.

La radiothérapie exclusive comprend une irradiation pelvienne externe et une curiethérapie. Il est recommandé de réaliser la curiethérapie en plus d'un temps .Une hystérectomie complémentaire après un délai minimum de 8 semaines est recommandée en cas de mauvaise réponse à la radiothérapie.

Les données disponibles ne permettent pas de montrer une différence significative pour l'une des trois options .Les résultats en terme de survie et de complications sont comparables après une colpohystérectomie avec annexectomie et lymphadénectomie ou après radiothérapie radicale (radiothérapie externe + curiethérapie).

Le traitement est choisi en fonction des facteurs pronostics, de la patiente et de l'expérience des thérapeutes. Chez les jeunes patientes (< 40 ans), en bon état général, la chirurgie première avec conservation et transposition ovarienne est préférable afin de préserver la fonction ovarienne. Cette chirurgie est suivie d'une curiethérapie irradiant le tiers supérieur du vagin. En cas d'envahissement ganglionnaire, le traitement complémentaire est fonction du siège et de l'importance de l'atteinte.

➤ Pour les stades IB, IIA, et IIB de mauvais pronostic (taille tumorale > 4cm et/ou envahissement ganglionnaire pelvien, sans envahissement ganglionnaire lombo-aortique : une radiothérapie externe pelvienne est proposée à une dose de 20 à 45 Gy en fonction du volume et de la réponse tumorale, suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale, et selon les équipes, 2 à 8 semaines plus tard d'une chirurgie.

Pour les patientes jeunes traitées par irradiation première, le standard est la radiochimiothérapie concomitante comportant du Cis platine hebdomadaire suivie de curiethérapie utéro-vaginale puis de chirurgie.

En postopératoire, en cas d'atteinte ganglionnaire iliaque ou lombo-aortique, un complément d'irradiation externe au niveau pelvien est souhaitable jusqu'à la dose cumulée de 45 Gy, en tenant compte de la dose de l'irradiation préopératoire et de la contribution de la curiethérapie. Si l'atteinte ganglionnaire est lombo-aortique, l'irradiation pelvienne est précédée d'une chimiothérapie.

Les données disponibles montrent une amélioration significative du contrôle local et de la survie globale par la radiochimiothérapie



concomitante par rapport à la radiothérapie seule ou à l'association radiothérapie -Hydroxy urée.

➤ Pour les stades IID 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.

➤ Pour 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' d'envahissement paramétrial fixé à la paroi ni d'extension lombo-aortique de la maladie (66,100).

↪ **Selon le Consensus Gynéco Mammaire du CHU de Casablanca 2001(36).**

➤ Pour le stade IA1 : le traitement est chirurgical :

- Conisation

*ou*

- Hystérectomie simple en fonction de l'âge et du désir de grossesse de la patiente.

➤ Pour les stades IA2 : le traitement est chirurgical :

- Adéno-colpohystérectomie élargie (ACHE) si l'âge de la patiente > 45 ans.
- ACHE avec transposition ovarienne si l'âge de la patiente < 45 ans.

➤ Pour les stades IB1 : le traitement est fonction de l'âge :

- Age < 45 ans : ACHE avec transposition ovarienne + radiothérapie en fonction des résultats.
- Age > 45 ans : une curiethérapie première (60 Gy) + radiothérapie externe en fonction des résultats anatomopathologiques.

➤ Pour les stades IB2, IIA, et IIB proximal : on propose deux protocoles thérapeutiques :

- Traitement adjuvant : association radiochimiothérapie concomitante : radiothérapie initiale à 20 Gy.
  - Si bonne réponse : une curiethérapie complémentaire à 40 Gy.
  - Si réponse négative ou nulle : rajout de 20 Gy en radiothérapie et 20 Gy en curiethérapie.
- (+)ACHE

➤ Pour les stades > IIB proximal: On propose soit :

- Radiothérapie exclusive : dose totale de 70 Gy : 20 Gy par radiothérapie externe et 50 Gy par curiethérapie utéro-vaginale.

*ou*

- Association radiochimiothérapie concomitante.

➤ Pour les stades IV : Si fistule : pelvectomie (chirurgie palliative) +/- radiochimiothérapie concomitante.

En l'absence de fistule : Association radiochimiothérapie concomitante.

➤ Les indications thérapeutiques dans notre série :

Les tumeurs de stades IB, IIA, et IIB proximaux de bon pronostic (taille tumorale < 4cm, pas d'envahissement microscopique des paramètres, pas de métastases ganglionnaires) sont traitées essentiellement par l'association radio-chirurgicale dans 44,18% des cas.

Les tumeurs de stades IB, IIA, et IIB proximaux de mauvais pronostic (taille tumorale > 4cm et/ou envahissement ganglionnaire pelvien), ont été traitées par radiochimiothérapie concomitante suivie de chirurgie. Cette stratégie a été réalisée chez 61 malades soit 35,46%.

Les tumeurs de stades III, ont été retrouvées chez 11 patientes, elles ont été traitées par association radio-chirurgicale dans 6 cas, association radiochimio-thérapie + chirurgie dans 3 cas, chirurgie exclusive dans 1 cas et radiothérapie exclusive dans 1 cas.

Les tumeurs de stades IV, ont été retrouvées chez 5 patientes dont 3 étaient traitées par chirurgie exclusive et 2 par association radio-chirurgicale.

#### **4- Traitement de certaines formes cliniques :**

##### ***a- Cancer infiltrant sur col restant :***

Bien que leur incidence soit en nette régression depuis la généralisation de l'hystérectomie totale, les cancers sur col restant posent des problèmes d'ordre thérapeutique et pronostique.

Selon les SOR 2000 (109) ; les principes du traitement de ces formes sont identiques à ceux retenus pour le cancer du col sur utérus intact. Cependant, la réalisation des protocoles thérapeutiques est très difficile car:

- Une curiethérapie adéquate ne peut souvent être délivrée car l'insertion de l'applicateur endocavitaire ne peut être idéalement réalisée, celle-ci suivie d'une simple exérèse sans marge tissulaire importante compromettrait la guérison par non stérilisation des paramètres.

- Les complications viscérales de la radiothérapie externe sont plus fréquentes en raison de l'absence d'utérus et de la présence d'adhérences postopératoires.

- L'intervention chirurgicale devient plus difficile après l'hystérectomie subtotale, vessie et rectum adhérents au col restant. La dissection urétérale est rendue plus délicate par la fibrose qui les engaine, les complications chirurgicales n'en sont alors que plus fréquentes (15, 29,109).

Dans notre série un seul cas de cancer infiltrant sur col restant a été décrit, il a été traité par complément chirurgical suivi de radiothérapie.

***b- cancer du col et grossesse :***

Lorsque les frottis faits pendant la grossesse sont en faveur d'une lésion intraépithéliale du col, quelle que soit sa gravité, cela implique une colposcopie avec biopsies. S'il existe une CIN3, il faut éliminer un cancer invasif précoce qui pourrait nécessiter un traitement particulier.

Pour éviter les erreurs de diagnostic, la conisation pendant la grossesse a été très préconisée surtout avant 1972, mais elle expose à de graves complications : hémorragiques surtout mais aussi les avortements, les morts in utéro, les morts néo-natales dues à la prématurité, la rupture prématurée des membranes et la chorio-amnionite. Cette conisation est également incomplète (non in sano) par crainte de complications.

Face à ces inconvénients, la conisation en cours de grossesse a peu d'avantages. Elle est en général écartée actuellement. Le traitement est alors reporté à après l'accouchement où une réévaluation doit toujours être faite -même si les frottis ou la colposcopie sont normaux – au mieux par conisation (6,55).

Dans les cas où on diagnostique un cancer invasif chez une femme enceinte, le traitement immédiat ou différé doit tenir compte :

- Du stade clinique et de l'évolutivité de la tumeur.
- De la maturité fœtale (âge gestationnel).
- et du consentement éclairé de la mère.

Les stades IAI : peuvent être surveillés jusqu'à l'extraction fœtale de préférence par césarienne.

Les autres stades : la décision est prise en fonction de l'âge gestationnel :

- Premier trimestre : évacuation utérine suivie du traitement standard.
- Deuxième trimestre : sacrifier la grossesse en fonction du stade clinique, de l'évolutivité tumorale et de l'âge gestationnel.
- Troisième trimestre : attendre la maturité fœtale (35SA):césarienne suivie du traitement standard.

L'approche thérapeutique du cancer du col est identique que la femme soit enceinte ou non. Les taux de survie globale et de survie sans maladie basés sur le stade du cancer sont comparables chez les patientes enceintes et non enceintes. Ils ne sont pas influencés par le mode d'accouchement ni les modalités thérapeutiques y compris le retard planifié pour attendre la maturité fœtale (6,136).

Dans notre série, on a diagnostiqué 3 cas de cancer du col associé à une grossesse qui étaient classés : IB1, IB2et IIBP.

Les deux patientes au stades IB, ont été diagnostiquées l'une au sixième et l'autre au huitième mois de la grossesse. Le traitement a été effectué après l'accouchement (elles ont accouché normalement par voie basse à terme), il a consisté en une radiochimiothérapie concomitante suivie d'ACHE.

La patiente au stade IIBP était enceinte à 8 SA (semaines d'aménorrhée). Elle a été traitée par chirurgie première (ACHE avec sacrifice de la grossesse) suivie de radiochimiothérapie concomitante.

#### **IV- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Le caractère spécifique des complications après traitement pour un cancer gynécologique a conduit à la réalisation d'un glossaire dit « Franco Italien » qui permet de comparer les complications entre les différentes méthodes thérapeutiques.

Ces complications sont codées selon ce glossaire en fonction de l'organe lésé, selon un grade de 1 à 4 :

- Grade1 : complications mineurs : préjudice presque négligeable, gêne fonctionnelle discrète.
- Grade2 : complications modérées altérant l'activité normale de façon continue ou passagère.
- Grade3 : complications sévères : altération tissulaire ou organique grave et permanente nécessitant une hospitalisation (transfusion ou chirurgie : fistule, occlusion).
- Grade4 : complications létales.

Il faut souligner que l'amélioration des techniques de traitement, une meilleure connaissance en radiothérapie des doses critiques aux organes sains, l'adaptation des doses de radiothérapie, les associations radio-chirurgicales raisonnables (non maximalistes), ont entraîné une chute significative du taux de complications et de leur gravité. Les taux de

complications sévères de Grade 3, qui atteignaient 17% par an jusqu'en 1977, est tombé à 4% en 1988 et à 2% voire moins depuis 1989 (101).

Les principales complications en fonction de la thérapeutique sont :

### ***A- Les complications chirurgicales :***

#### **1- Les complications peropératoires :**

Elles sont représentées par : des hémorragies nécessitant la transfusion dans 15% des cas, des plaies vésicales, urétérales ou digestives dans 2 à 3 % des cas et des complications thrombo-emboliques (15).

Dans notre série, les complications vasculaires étaient prédominantes, elles ont représenté 15,11% de l'ensemble des complications chirurgicales. Le mécanisme le plus fréquent de l'hémorragie était le décollement vésico-utérin .Il peut être expliqué par le degré de sclérose consécutive à la radiothérapie préopératoire chez la plupart des malades et également par le délai entre la radiothérapie et la chirurgie supérieur à 8 semaines dans 12,79% des cas, ce qui favorise la fibrose.

Les complications urinaires peropératoires ont représenté 4,66% de l'ensemble des complications chirurgicales dans notre série .Il s'agit de 4 cas de plaies vésicales et 3 cas de plaies urétérales.

#### **2- Les complications postopératoires :**

##### ***a – Les complications urinaires :***

Se sont essentiellement les troubles fonctionnels urinaires à type de dysurie, parfois les sténoses urétérales, les fistules vésicales ou urétérales secondaires. Elles s'observent surtout quand le traitement a été radio-



chirurgical. Leur taux diffère selon les études et dépend étroitement de la radicalité de l'acte chirurgical. Selon LEBLANC (77), ces complications se rencontrent dans 15% des exérèses distales et dans moins de 3% pour les formes proximales. Pour CASTAIGNE (26), les complications urinaires représentent 6 à 22% dans les exentérations pelviennes.

✎ *Les fistules urétéro-vaginales :*

Elles peuvent être précoces, dues au traumatisme opératoire méconnu, ou le plus souvent tardives, secondaires à une nécrose de la portion juxta-vésicale de l'uretère. Leur fréquence dépend directement de l'étendue de l'exérèse. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'on pousse loin l'exérèse des paramètres à la face postérieure de la vessie, et d'autant moins fréquentes si la chirurgie est exclusive. Selon WINTER (134), ces fistules représentent 2% des complications urinaires. Pour GERBAULET(53) elles représentent 1 à 3% .

Dans notre série, aucun cas de fistule urétéro-vaginale n'a été retrouvé.

✎ *Les fistules vésico-vaginales*

Elles sont relativement rares. Selon GERBAULET (53), elles représentent 0,5 à 4% , DARGENT (39) donne un taux de 3,2% alors que QUERLEU (105) retrouve 0,8% de fistules urinaires après hystérectomie élargie proximale contre 7,7% après chirurgie élargie distale.

Les facteurs de risque des fistules vésico-vaginales sont les mêmes que pour les fistules urétéro-vaginales : l'étendue de l'exérèse et l'expérience de l'opérateur (39,53, 101).

Dans notre série, on a retrouvé 2 cas de fistules vésico-vaginales ce qui a représenté 1,16% de l'ensemble des complications.

✎ *Les complications fonctionnelles urinaires :*

Les troubles de la fonction de la miction sont très divers en nature, fréquence, gravité et évolution.

En phase postopératoire immédiate, une rétention due à un spasme du sphincter strié de l'uretère et à une atonie du détrusor, est fréquente mais rapidement et spontanément résolutive. A long terme un syndrome d'urgence mictionnelle et/ou un syndrome d'incontinence urinaire d'effort peuvent se développer.

La chirurgie radicale peut également entraîner des sténoses urétérales postopératoires et d'autres perturbations fonctionnelles à type d'atonie ou de dilatation. Or, elles sont le plus souvent asymptomatiques et doivent être recherchées systématiquement par l'urographie intraveineuse 3 mois après l'intervention.

Dans notre série aucun cas de troubles fonctionnels urinaires n'a été retrouvé.

✎ *Les dyskinésies vésico-urétrales :*

Les dysfonctionnements vésicaux sont secondaires à la section des filets nerveux du détrusor. Cette dénervation est souvent associée à l'hypertonie consécutive qui porte à la fois sur le détrusor et sur la musculature lisse de l'urètre. Elles sont fréquentes et d'expressions cliniques multiformes. Elles ont l'avantage d'être dans la plupart des cas spontanément résolutive et le plus souvent un drainage vésical correct permet un retour à la fonction normale.

Dans notre série, aucun cas de dyskinésie vésico-urétérale n'a été retrouvé.

☞ *Les urétérohydronéphroses (UHN) :*

Elles sont rares .Elles apparaissent surtout au troisième mois et peuvent être uni ou bilatérales. Il peut s'agir d'une urétérohydronéphrose vraie et réversible sans avoir recours à la chirurgie, comme il peut s'agir d'une urétérohydronéphrose persistante ou s'aggravant à 2 urographies intraveineuses à 3 mois d'intervalle ou plus et rendant dans ce cas la chirurgie indispensable. BERNARD rapporte 4 cas d'urétérohydronéphrose dont deux ont nécessité une réimplantation urétéro-vésicale (15).

Dans notre série, aucun cas d'urétérohydronéphrose n'a été retrouvé.

Les autres complications fonctionnelles urinaires retrouvées dans notre série étaient représentées par : un cas de péritonite urinaire et un cas d'éviscération associée à une brèche de la paroi postérieure de la vessie.

***b- Les complications infectieuses :***

Elles sont représentées essentiellement par les infections urinaires. Les cystites constituent les principales complications infectieuses et sont pratiquement inévitables lorsqu'une sonde vésicale est installée pendant une durée de plus de 48 heures .PIGNEUX (101) rapporte un taux de cystites plus élevé après une radiothérapie (9% contre 3% ), pour WINTER (134) : une infection des voies urinaires survient chez 5 à 10% des patientes après hystérectomie totale.

Dans notre étude, on a retrouvé 3 cas d'infections pariétales ce qui correspond à 1,74% de l'ensemble des complications chirurgicales et un cas d'infection urinaire soit 0,58% .

***c – Les complications digestives :***

Elles sont tardives (sténose, fistule, occlusion).Elles sont généralement rares après un traitement chirurgical, mais elles augmentent si une radiothérapie postopératoire est administrée (53).

Leur fréquence varie selon les publications et selon le type de chirurgie. Pour CASTAIGNE (26), les complications postopératoires les plus fréquentes dans les exentérations pelviennes sont digestives, sous la forme de fistules (dans 12 à 32% des cas) ou d'occlusions intestinales (dans 5 à 12 % des cas). Pour DURAND (44) les complications digestives majeurs représentent 0,7% de l'ensemble des complications

Dans notre série, aucune complication digestive n'a été retrouvée.

***d – Les lymphocèles***

Les lymphocèles, recherchées systématiquement, peuvent être relativement fréquentes. Elles apparaissent chez 20% des malades au maximum (WINTER 134). La majorité des lymphocèles sont asymptomatiques et détectées uniquement par des études d'imagerie telles que la TDM durant le suivi .Ces lymphocèles sont plus fréquentes en cas d'envahissement ganglionnaire et/ou de radiothérapie postopératoire (53,134).

Dans la littérature, PIGNEUX (101) rapporte un taux de 2% , KOCHBATI (71) sur une série de 45 femmes a trouvé un seul cas de lymphocèle soit 2, 22%, alors que DURAND (44) a trouvé 25 cas de lymphocèle (8,02%) sur une série de 312 patientes.

Dans notre série, aucun cas de lymphocèle n'a été retrouvé.

***e – Autres complications :***

Dans notre étude, elles ont représenté 1,16% (2cas) de l'ensemble des complications. Il s'agit d'une fistule recto vaginale dans un cas et un syndrome pseudo occlusif associé à des douleurs des membres inférieurs dans l'autre cas.

***f – mortalité post opératoire :***

Les causes de mortalité sont les complications thrombo emboliques, suivies par les infections et les hémorragies. La mortalité des hystérectomies élargies n'est pas nulle mais dans les séries actuelles, elle est inférieure à 1%. Celle des exentérations pelviennes est plus importante : elle est de 0,3% selon GERBAULET (53), de 0,4% pour DURAND(44) et de moins de 10% selon CASTAIGNE (26).

**B- Les complications post radiques :**

Les complications de la radiothérapie peuvent être dues à la radiothérapie externe ou à la curiethérapie. Ces complications sont liées à la dose administrée, au volume irradié et au mode d'administration.

D'après DURAND (44), les complications de la radiothérapie sont plus rares, plus tardives, mais plus difficiles à traiter et plus invalidantes que les séquelles de la chirurgie exclusive. Le taux de complications sévères (invalidantes nécessitant souvent un traitement chirurgical et/ou laissant

des séquelles importantes) ne doit pas dépasser 2 à 3 % dans les stades précoces et 5 à 8% pour les cancers avancés (44,53).

Les complications précoces de la radiothérapie externe sont généralement peu importantes : asthénie, nausées et parfois vomissements, diarrhées et signes de rectite, cystites radiques, réactions cutanées et troubles hématologiques. La plupart de ces complications peuvent être traitées de façon symptomatique.

Le risque de complications après une application rigoureuse de curiethérapie est faible. Néanmoins des signes de rectite et plus rarement de cystite peuvent parfois se développer.

Les complications tardives de la radiothérapie représentent le facteur limitant de ce traitement. Elles peuvent atteindre différents organes :

- Peau et tissu sous cutané : fibrose ou sclérose sous cutanée parfois accompagnée de télangiectasie.
- Fibrose pelvienne : pouvant aller jusqu'au pelvis gelé.
- Vagin : atrésie ou symphyse vaginale. La nécrose vaginale est exceptionnelle.
- Vessie : cystite radique, hématuries d'importance variable et parfois dysurie, voire incontinence, rarement fistule vésicale le plus souvent vésico-vaginale.
- Rectum : c'est le segment intestinal le plus exposé après curiethérapie car sa dose de tolérance est limitée. La sévérité des rectites tardives est très variable allant de quelques traces de sang dans les selles ou d'épisodes diarrhéiques intermittents à un syndrome rectal intense avec

ténesmes, faux besoins, rectorragies et émissions glaireuses. Une sténose rectale peut s'installer et évoluer vers une fistule recto-vaginale.

- Sigmoïde : Sigmoidite radique, si surdosage : sténose avec douleurs et troubles sub-occlusifs.

- Le grêle : iléites aiguës, grêle radique, des sténoses ou fistules peuvent se développer et entraîner un syndrome d'occlusion ou de péritonite.

- Les complications osseuses : sont exceptionnelles.

- Les sténoses urétérales : post radiques sont rares.

Dans notre série, les complications post radiques ont représenté 7,58%. il s'agit de fibrose post radique dans 7 cas, de dermatite post radique dans 4 cas, 1 cas de méatite et 1 cas de brûlure du tiers inférieur du vagin par le dispositif de curiethérapie.

### ***C- les complications de l'association radio-chirurgicale :***

Après un traitement radio-chirurgical, le taux de complications modérées ou sévères (grade 3 et 4) est de 3 à 6% . La majorité de ces complications sont urinaires (64%) et digestives (25%). Les complications vasculaires et gynécologiques sont rares (94,101).

L'irradiation postopératoire a un effet sur la morbidité. L'incidence des lymphoedèmes et surtout des complications digestives est plus importante après radiothérapie postopératoire qu'après traitement chirurgical seul (53). D'après ATLAN (5) la radiothérapie pelvienne postopératoire augmente

significativement le taux de complications post radiques de grade 3 et 4 à 10 ans (22% ).

## **VII – EVOLUTION ET SURVEILLANCE**

La surveillance a pour objectif de dépister précocement les récurrences locorégionales, les métastases, et les complications du traitement. Elle vise également à apprécier et à améliorer éventuellement la qualité de vie des patientes tout en leur assurant une prise en charge psychologique (14).

Cette surveillance doit être régulière, elle est surtout clinique mais aussi biologique et radiologique.

### ✎ Les modalités de surveillance post thérapeutique des CIN :

Les modalités de surveillance post thérapeutique des lésions CIN doivent tenir compte de la sensibilité imparfaite du frottis et de la colposcopie postopératoires, et du risque d'abandon de la surveillance (qui augmente avec le recul postopératoire de 7 à 11% à 6 mois à plus de 20% après 2 ans. (14)

Habituellement, une surveillance régulière peut être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois. L'examen clinique est indispensable et doit être très minutieux. Compte tenu de la sensibilité imparfaite de la cytologie, cette surveillance devrait associer la colposcopie au frottis, avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique (3,64)



Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à un an avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle (3,64)

✎ Les modalités de surveillance post thérapeutique des cancers invasifs :

• Le rythme :

- tous les 3 mois la première année.
- tous les 6 mois pendant 3 ans.
- puis annuelle.

• les modalités :

- interrogatoire minutieux afin de prendre en charge la patiente sur le plan psychologique, apprécier sa qualité de vie notamment en ce qui concerne la vie sexuelle (109).
- examen gynécologique, test de Schiller ou frottis du fond vaginal sur la cicatrice annuellement et réalisation des touchers pelviens afin d'apprécier la souplesse des parois et des paramètres.
- Examen clinique général : abdominal (palpation du foie et des fosses lombaires), ganglionnaire (ganglions inguinaux, de Troisier), examen pleuro pulmonaire ...
- Des examens paracliniques complémentaires (échographie, TDM, UIV) seront proposés en cas de signes d'appel.
- Enfin, il faut être attentif aux signes urinaires et pratiquer au moindre doute, une UIV et des échographies rénales (3,101).

- particularités :
  - valeur très limitée des frottis après radiochimiothérapie (diagnostic différentiel difficile entre cellules dystrophiques et cellules tumorales).
  - hormonothérapie substitutive de la ménopause tout à fait possible.

### **1- les récives :**

Les récives peuvent être pelviennes ou vaginales. Ces dernières se manifestent surtout par des leucorrhées ou des saignements vaginaux. L'examen clinique permet de mettre en évidence la reprise évolutive du processus néoplasique au niveau du vagin. La confirmation diagnostique est apportée par la biopsie.

Le diagnostic des récives pelviennes est facile lorsque la récive atteint le vagin ou lorsqu'il existe un envahissement vésical ou rectal ou encore une compression urétérale, vasculaire ou nerveuse. Par contre, dans le cas d'une induration pelvienne, il est difficile par le seul examen clinique de faire la part entre une réaction fibreuse post radique et une véritable infiltration néoplasique, d'où l'intérêt de la TDM abdomino pelvienne et de l'IRM qui permettent de visualiser la masse intra pelvienne et les adénopathies si elles existent. Cependant, seul l'examen histologique confirme la récive.

Dans la littérature, le risque de récive est observé avec des fréquences de 6 à 50% selon les séries (66).

Selon FOTIO (49) les facteurs de risque de récurrence du cancer du col sont : le stade clinique, le volume de la tumeur, l'envahissement lymphatique et parfois, l'aspect histologique adénomateux. Dans les stades précoces traités chirurgicalement (I,IIA) ; l'envahissement lymphatique et la présence de cellules cancéreuses aux marges de la pièce opératoire sont fortement prédictifs d'une récurrence.

L'analyse de la littérature montre que le cancer du col utérin de la femme jeune soit doté d'une fréquence élevée de récurrences et de métastases à distance (2,9). Selon ACHARKI (2) la survenue de récurrences locorégionales a été plus fréquente chez les femmes de moins de 30 ans avec 35,7% contre 17% pour les femmes de plus de 30 ans.

Selon le stade clinique, le taux de récurrences locorégionales et de métastases est plus élevé chez les femmes ayant un stade avancé (100,132).

**Tableau n°21** : pourcentage des récurrences locorégionales et des métastases en fonction du stade(100).

<b>stade clinique</b>	<b>récurrences locorégionales</b>	<b>récurrences locorégionales+ métastases,</b>
I	4%	11%
II	4%	23%
III	50%	33%
IV	67%	---

Selon le type histologique, les taux de récurrences et en particulier en topographie pelvienne, sont significativement plus élevés pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes (28,6% versus 13,3% ). Le délai moyen d'apparition d'une récurrence est de 6 mois+/-3 pour les adénocarcinomes et de 10 mois +/-2 pour les carcinomes épidermoïdes (42, 87,112).

Tableau n°22 : fréquence et type des récurrences selon le type histologique(87)

<b>Type</b>	<b>Adénocarcinome n=49</b>	<b>Carcinome épidermoïde N=89</b>
récurrences pelviennes	14(28,6% )	13 (13,3% )
centro pelvienne	7	8
latéro pelvienne	7	5

Les autres facteurs de risque sont analysés sur les pièces d'hystérectomie ou de lymphadénectomie. Les tumeurs volumineuses, l'envahissement stromal profond et vasculaire sont fortement corrélés au risque de rechute (85,118).

La prise en charge thérapeutique des récurrences est difficile. Elle dépend avant tout de la localisation de la récurrence et du traitement antérieur (118).

Les récurrences pelviennes et lombo-aortiques peuvent être traitées par radiothérapie (irradiation externe et/ou curiethérapie) si la récurrence survient en territoire non irradié. Ce traitement peut avoir un but curatif pour une

récidive limitée ou un but palliatif, antalgique et décompressif pour une récidive massive (53).

Une chirurgie lourde, type exentération pelvienne est indiquée chez des patientes initialement traitées par radiothérapie. Elle est réalisable pour une récidive centro pelvienne mobile chez une malade en bon état général, et qui ne présente pas de métastases à distance (53,66).

Les récurrences avec atteinte de la paroi pelvienne latérale, chez des patientes n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie, sont mieux traitées avec une radiochimiothérapie concomitante (53 ,66).

Le traitement des récurrences vaginales doit tenir compte du volume de la récidive et d'une irradiation antérieure. On propose soit :

- Une curiethérapie vaginale de rattrapage

ou

- Une colpectomie subtotale ou totale.

Dans notre série, on a retrouvé 8 cas de récurrences. Il s'agissait de 5 cas de récidive vaginale, 2 cas de récidive centro pelvienne et 1 cas de récidive latéro pelvienne.

La durée moyenne d'apparition de ces récurrences était de 12 mois.

Le type histologique a été un carcinome épidermoïde dans 6 cas et un adénocarcinome dans 2 cas.

Le stade clinique initial était : IIB dans 6 cas, IIA dans 1 cas et IB dans 1 cas.

Le traitement a consisté en une reprise chirurgicale dans 5 cas et une association radio-chirurgicale dans 3 cas.

## **2 – Les métastases :**

Les métastases peuvent être ganglionnaires ou viscérales. Au niveau des ganglions, il faut particulièrement rechercher les métastases lombo-aortiques dont la détection indique un curage ganglionnaire dans les stades IB et IIA, et une irradiation lombo-aortique. Le taux d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique varie de 8% pour les stades IB à 30% pour les stades III.

Les métastases viscérales intéressent le poumon, le foie, le péritoine, le tube digestif, l'os et le cerveau. Les sites métastatiques osseux les plus fréquents sont la colonne vertébrale surtout lombaire (48% des cas) et le bassin (49,53).

Contrairement aux récurrences, le taux de métastases reste équivalent entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (12,2 % contre 11,2%) (87).

Le pronostic des métastases est très sombre. Dans un certain nombre de cas, le traitement est avant tout symptomatique, pouvant comporter une irradiation à visée antalgique.

Dans notre étude, aucun cas de métastases n'a été retrouvé.

## **VIII – RACEURS PRONOSTIQUES :**

### ***A- Les facteurs épidémiologiques et cliniques :***

#### **1- L'âge :**

L'analyse de la littérature révèle des contradictions quant à la valeur pronostique de l'âge. Certains auteurs trouvent que le jeune âge est un

facteur de pronostic favorable, probablement en raison de la fréquence des formes précoces. Selon PIGNEUX (101), la survie globale à 5 et 10 ans chez la femme de plus de 40 ans est de 68 % et 57 % contre 75 % et 73% pour les femmes de moins de 40 ans.

D'autres auteurs, ont constaté un caractère péjoratif lié au jeune âge. Pour SINESTRO et al. les femmes de 40 ans et moins ont une survie globale à 5 ans de 38% au lieu de 50% dans le groupe des femmes plus âgées. Selon ACHARKI, la survie globale à 5 ans a été meilleure chez les femmes âgées de 31 à 35 ans : 45,2% contre 32% chez les femmes âgées de moins de 30 ans (2,95).

Un troisième groupe d'auteurs constate que l'âge ne pourrait avoir d'influence sur le pronostic de la maladie (2).

## **2 – La taille tumorale :**

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 (132), 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 (95).

Le volume tumoral influence également la survie : WINTER (134) 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 (51).

### **3- Le stade clinique :**

Le stade clinique est un excellent facteur pronostique. Il y'a une bonne corrélation entre le stade clinique et le volume tumoral d'une part et l'envahissement ganglionnaire d'autre part (53).

La différence de survie est plus significative quand il s'agit d'un stade avancé, selon WINTER (134) : le taux de survie à 5 ans des patientes au stade IB est de 91% contre 77% pour celles qui sont au stade IIB. D'après PIGNEUX (101) : à 5 ans la survie globale passe de 90% pour les stades I à 69% pour les stades II, à 41% pour les stades III et à 26% pour les stades IV.

## ***B – Les facteurs anatomopathologiques :***

### **1- Le type histologique :**

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.(42,112).

Ainsi MARTEL (87) 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 (52,87).

A l'opposé, GUILLIMOTONIA(57), 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 (57).

Quant au degré de différenciation histologique, certains auteurs (53, 101,118) 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 (118), la survie à 5 ans des tumeurs bien ou moyennement différenciées est de 94, celle des tumeurs peu différenciées est de 84% .

## **2- L'envahissement ganglionnaire :**

L'atteinte ganglionnaire avec le volume tumoral constituent les facteurs pronostiques essentiels des cancers du col utérin (77,132).

L'envahissement des ganglions pelviens et lombo-aortiques est de mauvais pronostic. Le risque de métastases paramétriales et para-aortiques est élevé chez les patientes présentant des ganglions pelviens positifs (53,77).

La fréquence de l'atteinte ganglionnaire dépend du stade et de la taille tumorale. Le taux d'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique est respectivement de 17% et 6% dans les tumeurs de stade IB, de 22% et de 12% dans les stades II et varie de 35 à 50% dans les stades III.(132,137).

La survie est également associée au nombre de ganglions lymphatiques et de groupes ganglionnaires atteints, ainsi qu'à la taille des métastases. Le taux de survie des patientes présentant un ganglion lymphatique positif est de 70% contre 37% pour les patientes présentant quatre ganglions lymphatiques positifs ou plus. Le taux de survie des patientes présentant des métastases microscopiques dans les ganglions lymphatiques est de 68%, contre moins de 40% chez les femmes possédant des ganglions volumineux (77, 132,137).

### ***C- Les facteurs biologiques :***

L'étude de certains facteurs biologiques montre que :

- l'existence d'une anémie est un facteur de mauvais pronostic.
- un taux élevé d'ACE et/ou de SCC avant le traitement n'a pas de valeur pronostique, par contre un taux positif après le traitement est un signe de persistance de la maladie.

- les indices de prolifération (T.pot, pourcentage des cellules en phase de synthèse) et des modifications des oncogènes (impact défavorable de l'hyperexpression de c-Myc et de la perte de mutation CHa-ras) (53,95).

Dans notre étude, cinq facteurs pronostiques ont été évalués : l'âge, le stade clinique, le volume tumoral, le type histologique et l'envahissement ganglionnaire. Or, vu le recul insuffisant et le suivi médiocre des patientes, on n'a pas pu établir la survie en fonction de ces différents éléments pronostiques.

## **IX- DEPISTAGE ET PREVENTION :**

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 (9, 67,116).

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 (35).

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 (3,21).

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 (35).

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 (35).

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 (3,67). 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 (12,16).

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 (12, 116).

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.

Le cancer du col utérin est la forme la plus facilement évitable parmi les plus graves cancers au monde. Voici les deux stratégies adoptées dans le but de le contrôler :

*La prévention primaire* ou le fait d'éviter que les femmes ne contractent la maladie, consiste surtout en l'éviction de la transmission de l'HPV. Il faudra des stratégies d'information, d'éducation et de communication qui sensibilisent aussi bien les femmes que les hommes au risque de contracter l'infection à HPV par le biais des rapports sexuels non protégés surtout avec de multiples partenaires. Il faudra également chercher à changer quelques comportements liés au style de vie : encourager l'utilisation des méthodes de barrière, déconseiller le tabagisme et aider les femmes à planifier le nombre de grossesses qu'elles désirent avoir (116).

La vaccination anti-HPV est une autre approche plus prometteuse de la prévention primaire qui est en cours d'évaluation.

La vaccination préventive est basée sur l'induction d'une immunité humorale avec production d'anticorps neutralisants. Selon CRUN (37), le vaccin offre une protection totale contre les deux types cancérigènes d'HPV les plus courants. Il pourrait ainsi prévenir 70% des cancers du col utérin ainsi qu'un nombre important de lésions cervicales précancéreuses et d'anomalies observées sur les frottis cervico vaginaux (37,38).

La vaccination thérapeutique est composée de la protéine oncogène HPV16E7 couplée à une protéine bactérienne qui joue le rôle de vecteur. Cette protéine bactérienne pourrait induire des réponses immunitaires spécifiques dirigées contre des cellules présentatrices d'antigènes et pouvant ainsi promouvoir une protection antivirale ou antitumorale. Administré à des souris porteuses de tumeurs, ce vaccin thérapeutique a provoqué une régression tumorale complète chez 100% des animaux.

En dépit de cette grande efficacité expérimentale, qui est très encourageante, la meilleure prophylaxie ainsi que la thérapeutique vaccinale la plus efficace chez l'homme ne sont pas encore totalement maîtrisés (119).

*La prévention secondaire* consiste à dépister les femmes avec des lésions précancéreuses et à les traiter. Le frottis cervico vaginal constitue la méthode de dépistage la plus courante. Toutefois, le dépistage n'est utile pour la prévention des décès imputables au cancer du col utérin que si des services de suivi médical appropriés sont disponibles (116).



**Conclusion**



**L**e 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 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 surveillance post thérapeutique est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement, et guetter une éventuelle récurrence. Elle est surtout clinique mais aussi paraclinique.

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.



**Résumés**

## **RESUME**

Notre travail a consisté en une étude rétrospective de 172 cas de cancer du col utérin, traités dans le Service de Gynécologie–Obstétrique A (l'aile8) du Centre Hospitalier IBN ROCHD de Casablanca durant une période de 5 ans ; entre Janvier 2000 et Décembre 2004.

La fréquence du cancer du col utérin était estimée à 30,85% des cancers gynéco- mammaires.

L'âge moyen de survenue était de 50,43 ans, les extrêmes d'âge se situaient entre 26 et 78ans.

Plus des deux tiers de nos malades (68,01%) ont débuté leur activité sexuelle avant l'âge de 20 ans et 16,27 % d'entre elles étaient mariées avant la puberté.

L'âge de la première grossesse était inférieur ou égal à 20 ans dans 45,31% des cas et 83,13 % des malades ont eu plus de trois enfants.

L'hémorragie génitale a constitué le principal signe révélateur de la maladie, elle a été retrouvée dans 91,64% des cas.

Le carcinome épidermoïde a été retrouvé de façon prédominante dans 91,86% des cas. L'adénocarcinome a représenté 7,56% des cas.

La classification utilisée pour déterminer les stades cliniques est celle de la FIGO, ainsi on a eu les résultats suivants : CIS (3,48% ), stade IA (3,48 %), stade IB (20,93% ), stade IIA(8,72% ), stade IIB(54,06% ), stade IIIA(2,32% ), stade IIIB(4,06% ), stade IV(2,95% ).

L'association radio-chirurgicale a représenté le protocole thérapeutique le plus utilisé .Elle a été employée chez 86,04% des malades.

L'adéno-colpohystérectomie élargie par voie abdominale avec lymphadénectomie a représenté le type de chirurgie le plus utilisé.

Les complications chirurgicales ont été retrouvées dans 25% des cas, elles étaient dominées par les complications hémorragiques .

Les complications radicales ont représenté 7,58% des cas.

Cinq facteurs pronostiques ont été évalués : l'âge, le volume tumoral, le stade clinique, le type histologique et l'atteinte ganglionnaire.

## **SUMMARY**

Our work consists of a retrospective study of 172 cases of cervix cancer, recruited to the service of Gynecology –Obstetrics A of hospital IBN ROCHD in Casablanca.

The cancer of the uterine cervix represented 30, 85% of the gynecological mammary cancers.

Average age of the disease is 50, 43 years. Patients's age was between 26 and 78 years.

45,31% of patients got married before 20 years old, and 83,13 % of them had more than tree child .

Metrorragy revealed the diagnosis in 91,64% of cases.

Epidermoid carcinoma represented 91,86% of uterine cervix cancers and adenocarcinoma 7,56%

The used classification is the FIGO,it gives us the follow results:CIS (3,48% ),stade IA (3,48% ), stade IB (20,93% ), stade IIA(8,72% ), stade IIB(54,06% ), stade IIIA(2,32% ), stade IIIB(4,06% ),stade IV(2,95% ).

The association radio-surgicale is the most used protocol of treatment.It was applicated for 86,04% of patients.

Surgicale complications were found in 25% of cases,they are essentially represented by hémorragic complications.

The complications of radiotherapie represent 7,58%.of cases.

Five prognosis factors had been analysated : : age, tumoral size, The stadium clinique, histological type and The nodal invasion

## ملخص

يتمثل عملنا هذا في دراسة إحصائية لـ: 172 حالة من الإصابة بسرطان عنق الرحم التي عولجت في مصلحة أمراض النساء والتوليد أ- (الجناح 08) بمستشفى ابن رشد بالدار البيضاء ما بين ريان 2000 و دجنبر 2004.

نسبة الإصابة بسرطان عنق الرحم هي % 30,85 من مجموع سرطان الجهاز التناسلي وسرطان الثدي .

متوسط العمر في دراستنا هو 50,43 بحيث تراوحت أعمار المريضات بين 26 و 78 سنة .

سن الزواج كان قبل 20 سنة بالنسبة لـ 68,01% من المريضات و% 16,07 منهن تزوجن قبل البلوغ.

سن الحمل الأول كان أقل من 20 سنة عند 45,31% و 83,13% أنجبن أكثر من ثلاثة أطفال.

العلامة الرئيسية لسرطان عنق الرحم هي النزيف الرحمي الذي سجلناه في 91,64% من الحالات .

الورم السرطاني السطحي كان مهيمنا بنسبة 91,86% أما الورم السرطاني الغدي فشكل 7,56%.

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

- 03,48% في مرحلة CIS، 03,48% في مرحلة IA، 20,93% في

مرحلة IB، 08,72% في مرحلة IIA، 54,06% في مرحلة IIB، 02,32% في

مرحلة IIIA، 04,06% في مرحلة IIIB، 02,95% في مرحلة IV

المزج بين الجراحة والأشعة شكل العلاج الأكثر استعمالا.

بلغت نسبة مضاعفات العلاج الجراحي 25 في حين بلغت مضاعفات العلاج

بالأشعة 7,58 .

العوامل المستقبلية المدروسة هي: السن، حجم السرطان، المرحلة المرضية،

نوع السرطان، والانتقال الغدي.



**Bibliographie**

---



**1- ABBARA A.**

Condylomes génitaux (ou verrues génitales).L'infection génitale à papillomavirus.

[http:// www.aly-abbara.com](http://www.aly-abbara.com)

**2- 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.

**3- AGENCE NATIONNALE D'ACREDITATION ET  
D'EVALUATION EN SANTE.**

Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus.

J Gynecol.Obstet. Biol.Reprod., 1999, 28,310-318.

**4- ALLIANCE POUR LA PREVENTION DU CANCER CERVICAL.**

Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles.

[http:// www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org)

**5- ATLAN D., TOUBOUL E., DENIAUD-ALEXANDRE., LEFRANC  
JP., GANASIA V.,BERNARD A. et al.**

Operable stage IB and II cancer of the uterine neck: retrospective comparison between preoperative uterovaginal curietherapy and initial surgery followed by radiotherapy.

Cancer. Radiother.,2002, 6(4), 217-237.

**6- BALADAUF JJ.,DREYFUS M.,GAO J., RITTER J., PHILIPPE E.**

La prise en charge des femmes enceintes avec un frottis cervical anormal. A propos de 146 cas.

J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod., 1996, 25, 582-587.

**7- BALABAUF JJ.,DREYFUS M.,RITTER J.,MONLUN E.,  
OBERT G.**

Role of the herpes virus simplex and cytomegalovirus as cofactors of papilloma virus dysplastic and cancerous lesions of the uterine cervix.

Chir.,1992,118(10),625-628.

---

- 8- BANZA K., KIZONDE J., UNGA M., MUIACH K., KABILA B.**  
Cancer du col de l'utérus : Problématique de la prise en charge. A propos de 40 cas observés à l'hôpital Sendwe de Lubumbashi (RDC).  
[www.caducee.net](http://www.caducee.net)
- 9- BARASSO R.**  
Cancer du col : quel dépistage avant 40 ans ?  
Reprod.Hum. Horm., 1995 , 8, 7,413-415.
- 10- BARASSO R.**  
Colposcopie et ménopause.  
Reprod. Hum. Horm., 1997, 10, 7, 471-474.
- 11- 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/>
- 12- BELNISON JL., 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
- 13- BENARD V., CHRISTIE R., EHEMAN., HERSCHEL., LAWSON W., DONALD K. et al.**  
Cervical screening in the national breast and cervical cancer early detection program, 1995-2001.  
Obstet. Gynecol., 2004, 103, 3 , 564-571
- 14- BERNARD P.**  
Les néoplasies intraépithéliales de haut grade du col utérin.  
<http://www.sante.ujf-grenoble.fr>
- 15- BERNARD P.**  
Cancers invasifs du col utérin.  
<http://www.sante.ujf-grenoble.fr>
-

- 16- 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.
- 17- BOBBIE S., COSTOUT MD.**  
Two cases of coincident carcinomas of the head and neck and the uterine cervix.  
Gynecol. Oncol.,2002,85,376-380.
- 18- 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.
- 19-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.
- 20- BOSZE P.**  
Traitement des Cancers micro-invasifs du col utérin.  
Traité de gynécologie 605-A-50,2002.éd.Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.
- 21- BRIDERON J-M. ,OHAYON.**  
Frottis cervico vaginal.  
[http:// www.esculape.com](http://www.esculape.com).
- 22- 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.
-

- 23- BRUN J-L., YOUNBI A., HOCHE 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.
- 24- CAREW M.**  
Rôle de l'acide folique dans la prévention des néoplasies du col :  
survol de la littérature.  
Mal. Chron. Can.,1996, 16, 3.
- 25- CARBONNE B.**  
Conséquences obstétricales de la conisation.  
La lettre du gynécologue, 1998, 229,19.
- 26- 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.
- 27- 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.
- 28- CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE  
CANCER :**  
GROUPE DEPISTAGE.  
Classification OMS histologique des tumeurs du col utérin.  
<http://screening-iarc.fr>.
- 29- CHAALI N.**  
Cancers du col utérin : stades localement avancés.  
Thèse Méd.Casablanca, 2003, 314.
- 30- CHA D.,KHOSROTEHRANI K., KIM Y., STROH H.,  
BIANCHI D., KIRBY L. et al.**  
Cervical cancer and microchimerism.  
Obstet.Gynecol.,2003,102, 4,774-781.
-

**31- CHAN P., SUNG HY., SAWAYA GF.**

Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old.  
Obstet.Gynecol., 2003,102, 4,565-573.

**32- CHARVOLIN JY., NOS C., MARGERIE VJ.**

Interêt de l'association radio chirurgicale dans la prise en charge des cancers du col utérin opérables.  
La lettre du gynécologue., 2000, 254, 29-32.

**33- CHEN S-W., LIANG J-A., YANG S., KO H.**

The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high dose-rate intracaviary brachytherapy.  
Radiother.Oncol., 2003, 67,(1),69-76.

**34-CHIRENJE Z.,RUSAKANIKO.,KIRUMBI.,NGWAILE E.,PULANI M., KAGGWA S. et al.**

Diagnostic et traitement du cancer du col utérin en Afrique orientale, centrale et australe : analyse de situation.  
Bull. of the world health organization,2001,79(2),127-132.

**35- CONFERENCE DE CONCENSUS SUR LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS.**

J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod., 1990, 19,5 bis,7-16.

**36- CONCENSUS GYNECO MAMMAIRE DU CHU DE CASABLANCA 2001.**

**37- CRUN C.**

Un vaccin contre le cancer du col de l'utérus.  
<http://www.saphirnet.info>

**38- DARDENE L.**

Un vaccin contre le cancer du col utérin.  
[www.lalibre.be](http://www.lalibre.be)

---

**39- DARGENT D.**

La chirurgie laparoscopique en gynécologie oncologique.  
J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod., 2000,29, 282-284.

**40- 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.

**41- DARGENT D., MARTIN X., SACHETONI A.**

Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients.  
Cancer. 2000, 88, 1877-1882.

**42- 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.

**43- DROUIN P., FORTIER M. ,KREPAT G., INHABER S.**

Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada.  
Société des gynécologues oncologues du Canada.  
<http://www.phasc.aspc.gc>

**44- 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.

**45- EL GNAOUI N., GAZZAZ B., KHYATTI M., BENCHAKROUN N., BENIDDER A, HASSAR M et al.**

Rôle des papillomavirus humains (HPV) dans le cancer du col de l'utérus au Maroc et facteurs associés.  
Journées Biologie et Santé de Casablanca (JBS 2004) ,15- 16  
Décembre 2004.

---

- 46- 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.
- 47- FIGNON A., MAYELO V., WURST C., MAGNIN G., TARIEL 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.
- 48- FOSSAT C.**  
Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin.  
Medscape Women Health. <http://www.gynweb.com>
- 49- FOTIOU S., RODOLAKIS A., HARIOT I.**  
Récurrence du cancer du col : facteurs de risque et traitement.  
Bull. Cancer. Radiother., 1994, 81,432-436.
- 50- FRAPPART L., FONTANIERE B., LUCAS E., SANKARANARAYANAN R.**  
Histopathologie du col utérin –Atlas Numérique.  
[http:// www.screening-iarc.fr](http://www.screening-iarc.fr).
- 51- 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.
- 52- GERBAULET A., MICHEL G., LARTIGAU E., CASTAIGNE D., HAIE-MEDER C., PRADE M. et al.**  
L'adénocarcinome du col utérin.  
Reprod. Hum .Horm., 1995, 8, 7,441-444.
-

**53- GERBAULET A., COEN V.**

Cancer du col utérin.

Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997.

<http://www.caducee.net>

**54- 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.

**55- GIRAUD J-R., POULAIN P., RENAUD GIONO A., BURTIN F., BURTIN JF,LEVEQUE J. et al.**

CIN3 et grossesse ; à propos de 16 observations et revue de la littérature.

J.Gynecol.Obstet. Biol.Reprod., 1997; 26,496-502.

**56- GRIGSBY P., PERES C., CLIFFORD K., ELBENDARYA.**

Lack of effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA treated with preoperative irradiation and surgery.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1996, 45(3), 645-651.

**57- GUILLEMOTONIA A., TRANBALOC P.**

Adénocarcinomes cervicaux vaginaux : problèmes diagnostiques.

Reprod. Hum. Horm., 1995, 8, 7,429-431.

**58- GUPTA S., SODOHANI P., LAL CHACHRA C.**

Rehydratation of air-dried cervical smears: a feasible alternative to conventional wet fixation.

Obstet. Gynecol., 2003, 102, 4, 761-764.

**59- 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.

---



- 60- HAN I., ORTON C., SHAMSA F., HART K., DEPPE G., CHUBA JP.**  
Combined low-dose-rate brachytherapy and external beam radiation for cervical cancer: experience over ten years.  
*Radiat. Oncol. Invest.*, 1999, 7, (5), 289-296.
- 61- HANDASSI I.**  
Le traitement chirurgical du cancer du col utérin.  
Thèse Méd. Casablanca., 2001, 79.
- 62- 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.
- 63- HOICHE C., MATHIEU C.**  
Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin.  
*Rev. Prat.*, 1990, 40, 26-30.
- 64- HOFFSTELTER S., TROUFLEAU P., WEBER B.**  
Néoplasies intraépithéliales et carcinome micro-invasif du col utérin.  
*Bull. Cancer. Radiother.*, 1994, 81, 473-445.
- 65- HOLOWATY P., MILLER AB, ROHAN T, et al.**  
Natural history of dysplasia of the uterine cervix.  
*J. Natl. Cancer. Inst.*, 1999, 91, 252-258.
- 66- 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.
- 67- JONDET M.**  
1989-1999/10 ans de dépistage du cancer du col utérin.  
*Reprod. Hum. Horm.*, 1999, (112), 8, 753-757.
-

**68- 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.

**69- KAPP K., POSCHAUKO J, TAUSS J.,BERGHOLD A.,PETRU E., WINTER R. et al.**

Analysis of the prognostic impact of tumor embolization before definitive radiotherapy for cervical carcinoma.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.,2005, 62(5), 1399-1404.

**70- KARRAM S.**

Les cancers du col utérin: à propos de 152 cas.

Thèse Méd.Casablanca, 2004, 255.

**71- KOCHBATI L.,BENAMAR C.,BENNA F.,HECHICHE M.,RAHAL K., BOUSSEN H.et al.**

Preoperative concurrent chemotherapy and radiation therapy in cervix cancer: preliminary results.

Tunis. Méd. 2005, 83, (3), 146-149.

**72- KODAIRA T., FUWA N., TOITA T., KUZUYA K.**

Comparison of prognostic value of MRI and FIGO stage among patients with cervical carcinoma treated with radiotherapy.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2003,56(3) ,769-777.

**73- KOUAM L., KAMDOM-MOYO J., DOH AS., NGASSA P.**

Stratégies thérapeutiques en cas de néoplasiesintraépithéliales 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.

**74- KOUTSKY LA.,HOLMES K.,CRITCHLOW CW.**

A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 to Papillomavirus.

N.Engl.J.Méd., 1992, 327, 1272-1278.

---

**75- LABRECQUE M.**

Cervical cancer screening among women without a cervix.  
JAMA, 2004, 291, 2990-2993.

**76- 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.

**77- LE BLANC E.,CASTELAIN B.,LANVIN D.**

Le traitement de l'envahissement ganglionnaire pelvien dans les  
cancers du col utérin aux stades précoces.  
Gynécol. Obstet. Fertil.2000, 28,526-536.

**78- 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.

**79- LE BOUEDEC G.,RABISHONG B.,CANIS M.,ACHARD J-  
L.,POMEL CH.,DAUPLAT J.**

Transposition ovarienne par coelioscopie avant curiethérapie dans les  
cancers du col utérin de la femme jeune.  
J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.,2000, 29, 564-570.

**80- 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.

**81- 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.

---

**82- 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.

**83- LETUR-KONIRSCH H.**

Fertilité féminine après irradiation.  
www.infogyn.web.

**84- LIMBERGAN EV., HAIE-MEDER C.**

Radiothérapie pour cancer du col cervical aux stades I et II.  
Cancer/Radiother. 1992, 79, 107-117.

**85- LOGSDON MD., EIFEL PJ.**

FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix : an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, 43(4), 763-775.

**86- 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.

**87- MARTEL P., CONNAN L., BONNET F., DELANNES M.,  
MIHURA J., ELGHAOU A.**

Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins).  
J. Gynecol. Obstet Biol. Reprod 2000, 29, 48-54.

**88- MARTY R., MONTEIL R.**

Un nouveau paradigme" pour le dépistage du cancer du col ? Frottis et nouvelles technologies.  
La Lettre du Gynécologue, 1998, 233.

---

- 89- 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.
- 90- MEIJER C., COX T.**  
HPV et dépistage : les recommandations d'EUROGYN 20003.  
<http://www.esculape.com>
- 91- 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.
- 92- MIGNOTTE H., BLANC-JOUVAND A., FONTANIERE B., LASSET CH.**  
Une expérience de dépistage de masse du cancer du col utérin dans trois communes contiguës de l'Est lyonnais : leçons pour l'avenir.  
La Lettre du Gynécologue, 1999, 245.
- 93- MILLER MC., SUNG H., SAWAYA F., KINNEY W., HIATT, KEARNEY A. et al.**  
Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer.  
Obstet. Gynecol., 2003, 101, 1, 29-37.
- 94- MORICE P., CAMATTE S., HAIE-MEDER C., CASTAIGNE D.**  
Cancer du col utérin : nouvelles options chirurgicales.  
Cancer/Radiother. 2003, 7, 1, 42-49.
- 95- MORICE P., HAIE-MEDER C.**  
Évaluation et traitement des cancers du col.  
Rev. Prat. 2001, 51, 1432-1438.
- 96- MOULD T., SHEPHERD JH.**  
Cancer volumineux du col utérin des stades I et II : un dilemme thérapeutique.  
Obstet. Gynecol. , 1997, 90, 978-982.
-

- 97- MUBIAYNI N., BOGARET E., DOMAN E.**  
Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin.  
Gynecol. Obstet. Fertil. 2002, 30, 210-217.
- 98- MUNOZ N., BOSCH F., DE SENJOS S.**  
Epidemiologic classification of HPV types associated with cervical cancer.  
N. Eng. J. Méd. 2003, 348, 518-527.
- 99- NOEL G., GENESTIE C., VOTADORO A.**  
Cancer du col utérin.  
Méd. d'Afrique noire, 1978, 25,3 ,157-158.
- 100- PANICI B., CUTILLO G., MANSCHI F., AMOROSO M.**  
Traitement du cancer du col utérin du stade III et IV.  
Eur. J. Cancer. 1998, 34,341-346.
- 101- 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.
- 102- POMEL C., DAUPLAT J., LE BOUDOUEC G., HAIE-MEDER C.**  
La coeliochirurgie dans les cancers invasifs du col utérin.  
J. gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1997, 26 ,590-596.
- 103- PORCU G., CRAVELLO L., ERCOLE C., BOUBLI L.**  
Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical.  
Reprod. Hum. Horm., 1999, (12), 2, 144-147.
- 104- PREVILLE X., LADANT D., TIMERN B.**  
Cancer du col de l'utérus : vers un vaccin thérapeutique.  
[www.caducee.net](http://www.caducee.net)
-

**105- QUERLEU D., LEBLANC E.**

Évolution des idées dans le traitement chirurgical des cancers du col utérin localisés.

La Lettre du Gynécologue 2001, 260,36-42.

**106- QUERLEU D., LEBLANC E., CASTAIGNE B.**

Nouveaux schémas thérapeutiques concernant le cancer du col utérin.

J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 2000, 29, 254-257.

**107- RAYBAUD H.**

Cancer du col de l'utérus : dépistage du risque HPV.

Table ronde abbott diagnostic du 21 septembre 2000.

[http:// www.esculape.com](http://www.esculape.com).

**108- 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.

**109-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](http://www.fnclcc.fr)

**110- ROBYR R.**

Étude pilote de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région rurale camerounaise

Thèse Méd. Genève 2002, 10292.

**111- ROY M., PLANTE M.**

La trachelectomie vaginale élargie pour cancer invasif du col utérin.

J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 2000, 29, 279-281.

**112- SAHRAOUI S., BOURAS N., ACHARKI A., TAOUFIK J.**

Adénocarcinome du col utérin:étude rétrospective de 83 cas.

Gynecol. Obstet. Fertil. 2002, 30, 291-298.

---

**113- SAKSOUK FA.**

Cervix cancer

[http:// www.emedecine.com](http://www.emedecine.com)

**114- SALVAT J., SCHIFFERLI P....-Y., ANNANI P.**

Carcinome adénoïde kystique de l'endocol (ou cylindrome du col utérin) traitement laparoscopico-vaginal exclusif.

J. Gynecol.Obst. Biol.Reprod.,2001, 30,180-182.

**115- SCHWARTZ D.**

Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide.

Thèse Méd. Genève, 2002, 10250.

**116- SHERRIS J., WELLS E., TSU V., BISCHOP A.**

Prévention du cancer du col.

Reprod. Health. Matters. 1995, 6, 60-71.

**117- SKEGG D.**

Oral contraceptive studies show a need for caution with databases.

British.Méd.J.,2000,321,1171-1172.

**118- SMILEY L., BRUKE T., SILVA E., MORRIS M.**

Facteurs pronostiques des cancers du col chez les patients ayant des risques de récurrence faibles.

La Lettre du Gynécologue,1992, 164, 22.

**119- SPANO J-F.**

Le cancer du col utérin : un nouvel espoir grâce a un vaccin thérapeutique.

Bull.cancer. 2005, 92, 3.

**120- STRICKLAND J.,MACLEAN D.LANCOANDA J.,SAKANDE B.**

Le cancer du col utérin : aspects épidémiologiques.

Cahiers santé 1977, 7, 227-230.

---



**121- THIRY L., VIKAER R.**

Le tabagisme augmente les risques de cancer du col utérin.  
THS la Revue., 2001, 3, 11, 639-6641.

**122- THOMAS L.**

Évolution de la radiothérapie dans les cancers du col utérin localisés.  
La Lettre du Gynécologue 2001, 260, 21-24.

**123- THOMAS L., BARILLOT I.**

Radiothérapie des cancers du col de l'utérus. Volume tumoral  
macroscopique et volume cible anatomo clinique.  
Cancer/Radiother. 2001, 5, 629-642.

**124- TRANBALOC P.**

Épidémiologie des lésions cervicales pré néoplasiques et néoplasiques  
après la ménopause.  
Reprod. Hum. Horm., 1997,10, 7, 467-470.

**125- 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.

**126- VASANTHAN A., MITSUMORI M., PARK JH.,ZHI-FAN Z.**

Regional hyperthermia combined with radiotherapy for cervical  
cancers: a multi-institutional prospective randomized trial for the  
international atomic energy agency.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2005,61(1) ,145-153.

**127- VERGNE C.,JOURDAIN J-M.,LANSAC J.,LECOMPTE P.**

Dépistage du cancer du col utérin.  
Gynécol. Prat., 2000,83-96.

**128- VILLET R.**

Le traitement chirurgical des cancers du col utérin.  
Ed Vigot 1990.

---

- 129- WALKER P.,DEXEUS S.,DE PALO G.,BARRASSO R.**  
International terminologie of colposcopy:an updated report from the international federationfor cervical pathology and colposcopy.  
Obstet. Gynecol. 2003, 101,1, 175-177.
- 130- WALTER P.**  
Anatomie pathologique : cancer du col utérin.  
www.ulpmed.u-strasbg.fr
- 131- 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.
- 132- WERNER-WASSIKM.,SCHAMID C.,BORNSTEIN L.,BALL H.**  
Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma.  
Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys., 1995; 32(5), 1309-1317.
- 133- 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.
- 134- 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.
- 135- 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.
-

**136- XERCAVINS J., GIL-MORENO A.**

Prise en charge du cancer précoce du col utérin associé à une grossesse.

Traité de gynécologie 605-A-90,2002.éd Scientifiques et Médicales Elsevier SAS 2002.

**137- YALMAN D.,OZKOK S.,DURANSOY A.,CELIK O.**

Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer.

Eur. J. Gynecol. Oncol., 2003, 24(3-4), 309-314.

**138- YOKOYAMA M., NAKAO Y., IWASAKA T., PATER A.**

Retinoic acid and interferon-alpha effects on cell growth and differentiation in cervical carcinoma cell lines.

Obstet. Gynecol. 2001, 98, 2, 332-340.

**139- 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.

**140- 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.

---