



Année 2022

Thèse N°175/22

LE CARCINOME ÉPIDERMOÏDE IN SITU DU COL UTERIN: TRAITEMENT ET ÉVOLUTION

Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 20 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/04/2022

PAR

Mme. Asmae SAMIH

Née le 16 novembre 1996 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Précurseur de cancer – Dépistage – Diagnostic – Conisation – Évolution

JURY

M. BOUKAIDI LAGHZAOUÏ OMAR PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Gynécologie Obstétrique

M. BAZINE AZIZ

Professeur agrégé d'Oncologie Médicale-Cancérologie

M. LAOUTID JAOUAD.....

Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation

M. HASBI SAMIR.....

Professeur agrégé de Chirurgie Viscérale

M. BELHAMIDI MOHAMED SAÏD MEMBRE ASSOCIÉ

Professeur assistant de Chirurgie Viscérale

JUGES

PLAN

INTRODUCTION	9
RAPPELS	12
I. ANATOMIE	13
1) Configuration de l'utérus et du col de l'utérus :	13
2) Rapports :	15
3) Les moyens de fixité :	16
4) Vascularisation :	18
5) Innervation :	19
6) Drainage lymphatique :	19
II. HISTOLOGIE :	21
1) L'Exocol :	21
2) L'Endocol :	23
3) La jonction pavimento-cylindrique :	24
4) Modifications normales des épithéliums du col de l'utérus au cours de la période de reproduction :	25
III. ETIOPATHOGENIE DU CARCINOME IN SITU ET DES LESIONS PRECANCEREUSES :	27
1) HPV :	27
a. Structure d'HPV :	27
b. Classification :	28
c. Mécanisme de l'oncogenèse :	29
d. Cycle viral :	31
e. Transmission d'HPV :	32
2) Historique de la terminologie et la classification :	33
3) Histoire naturelle du cancer du col utérin :	37
4) Clairance versus persistance de l'HPV :	38
IV. CARACTERISTIQUES CYTOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	40
1) Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade :	41
a. Cytologie :	41
b. Histologie :	43
2) Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade :	45
a. Cytologie :	45
b. Histologie :	47
3) Atypies cellulaires de signification indéterminée :	50
MATERIELS ET METHODES	52
I. MATERIELS :	53
1) Type d'étude :	53
2) Critères d'inclusion :	53

3) Critères d'exclusion :	53
II. METHODES :	54
1) Recueil et saisie des informations :	54
2) Analyse statistique :	54
III. CONSIDERATION ETHIQUES :	55
RESULTATS	56
I. CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	57
1) Fréquence :	57
2) Age des patientes :	58
3) Origine géographique :	59
II. FACTEURS DE RISQUE :	61
1) Âge du début de l'activité génitale :	61
2) Partenaires multiples :	62
3) Multiparité :	62
4) Infections génitales à répétition :	63
5) Contraception hormonale :	64
6) Tabagisme :	64
7) Profession et niveau socio-économique et intellectuel :	65
III. ÉTUDE CLINIQUE :	68
1) Les antécédents personnels gynéco-obstétricaux :	68
a. Âge des ménarches :	68
b. Gestité et parité :	69
c. Moyen de contraception :	69
2) Les antécédents personnels médicaux :	70
3) Les antécédents personnels chirurgicaux :	70
4) Les antécédents familiaux :	70
5) Circonstances de découverte :	71
6) L'examen clinique :	72
a. Speculum :	72
b. L'examen des seins :	75
IV. MOYENS DE DIAGNOSTIC DU CARCINOME IN SITU DU COL UTERIN :	76
1) Le frottis cervico-vaginal :	76
2) Typage HPV :	79
3) Moyens visuels : colposcopie.....	79
4) La biopsie cervicale à l'aveugle :	80
5) La biopsie cervicale dirigée :	80
6) L'étude histologique de la pièce de biopsie :	80
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CIS :	81

1) Moyens thérapeutiques :	81
2) Indications thérapeutiques :	81
3) Etude histologique de la pièce de résection :	82
4) Les limites d'exérèse :	83
VI. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES :	84
1) Complications immédiates :	84
2) Complications tardives :	84
VII. SUIVI ET EVOLUTION POST OPERATOIRES :	84
1) Suivi des malades :	84
a. Les modalités du suivi :	84
b. Les moyens du suivi :	84
c. L'adhérence au suivi :	84
2) Evolution post opératoire :	85
a. Récidives :	85
b. Métastases :	85
c. Décès :	85
VIII. PRONOSTIC OBSTETRICAL :	86
DISCUSSION.....	87
I. PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE :	88
1) Fréquence des lésions précancéreuses du col de l'utérus :	88
2) Situation au Maroc :	89
3) Age au moment de diagnostic :	90
4) Apport du dépistage :	91
5) Facteurs de risque :	92
a. Les facteurs infectieux :	92
i. Le Papillomavirus humain HPV :	92
ii. Chlamydia Trachomatis :	97
iii. L'Herpès Simplex type 2 :	98
iv. Virus de l'immunodéficience humaine :	99
b. La contraception orale :	100
c. Le tabagisme :	101
d. Le niveau socio-économique :	102
e. Autres facteurs de risque :	103
II. DEPISTAGE DES CARCINOMES EPIDERMOIDES IN SITU DU COL UTERIN :	105
1) Le frottis cervico-utérin :	106
a. Indication :	106
b. Conditions préalables à la réalisation d'un FCU :	107
c. Technique :	107

d.	Qualité du prélèvement :.....	111
e.	Interprétation du frottis :.....	112
2)	Test HPV :.....	113
3)	Marqueurs biologiques :.....	115
4)	Dépistage du cancer du col utérin au Maroc : (annexe 2).....	117
III.	DIAGNOSTIC DES CIS :.....	119
1)	Les circonstances de découverte :.....	119
2)	La colposcopie :.....	119
a.	Définition :.....	119
b.	Objectifs et indication :.....	121
c.	Conditions de réalisation :.....	121
d.	Déroulement de la colposcopie :.....	122
3)	La biopsie cervicale :.....	124
IV.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :.....	126
1)	But du traitement :.....	126
2)	Les moyens thérapeutiques :.....	126
a.	Méthodes destructrices :.....	127
b.	Méthodes d'exérèse :.....	128
c.	Traitements médicaux :.....	133
3)	Indications thérapeutiques :.....	133
a.	Indications thérapeutiques des lésions de bas grade (CIN 1) :.....	133
b.	Indications thérapeutiques des lésions de haut grade (CIN 2/3) :.....	135
c.	La prise en charge du carcinome épidermoïde in situ du col utérin :.....	136
d.	Indications thérapeutiques dans notre étude :.....	137
4)	Concordance histologique entre les résultats des biopsies et ceux des pièces d'exérèse :.....	138
V.	COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES :.....	139
1)	Complications immédiates :.....	139
a.	Les hémorragies :.....	139
b.	Les infections :.....	139
c.	Les douleurs peropératoires :.....	139
2)	Complications tardives :.....	140
a.	Les sténoses post-thérapeutiques :.....	140
b.	Complications obstétricales :.....	140
VI.	MODALITES DE SURVEILLANCE ET EVOLUTION POST THERAPEUTIQUE :.....	142
1)	Intérêt de surveillance :.....	142
2)	Modalités de surveillance :.....	142
VII.	PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN :.....	145
1)	La prévention primaire :.....	145
a.	Le rôle de la sensibilisation :.....	145

b. Prévention de l'infection par le Papillomavirus humain :	145
c. La vaccination prophylactique :	145
2) La prévention secondaire :	147
CONCLUSION.....	148
RECOMMANDATIONS	151
RÉSUMÉS	153
ANNEXES	160
BIBLIOGRAPHIE	166

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AGUS : atypical glandular cells of undetermined significance : atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ARN : acide ribonucléique

ASC-H : atypical cells of undetermined significance high grade not excluded : atypies cellulaires ne permettant pas d'exclure le diagnostic de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade

ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance : atypies cellulaires de signification indéterminée

ATCD : antécédent

CAD : conisation à l'anse diathermique

CCU : cancer du col utérin

CD4 : cluster of differentiation 4

CHU : centre hospitalier universitaire

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer.

CIS : carcinome in situ

CO : contraceptif oral

DIU : dispositif intra-utérin

FCU : frottis cervico-utérin

FCV : frottis cervico-vaginal

HAS : haute autorité de santé

HIV / VIH : virus d'immunodéficience humaine

HLA : human leucocyte antigen: antigène des leucocytes humains

HPV : papillomavirus humain

HPV-HR : papillomavirus humain– haut risque oncogène

HSIL / HGSIL / LIEHG : high grade squamous intraepithelial lesion : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade

IARC : the International Agency for Research on Cancer : centre international de recherche sur le cancer

INCa : institut national de cancer

IVA : l'inspection visuelle après application d'acide acétique

JPC : jonction pavimento–cylindrique

KIR : immunoglobuline–like–receptor

LLETZ : large loop excision of the transformation zone : résection à l'anse diathermique

LSIL / LGSIL / LIEBG : low grade squamous intraepithelial lesion : lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade

OMS : organisation mondiale de la santé

ONG : organisations non gouvernementales

PCR : polymérase–chaîne–réaction

PNDPCSCU : programme national de détection précoce et de traitement des cancers du sein et du col de l'utérus

pRB : protéine du rétinoblastome

SFCPCV : société française de colposcopie et de pathologie cervico–vaginale

TAG : transformation atypique grade...

USA : united–states of America

VHS–2 : virus de l'herpès simplex type 2

VLP : virus–like–particules

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus représente un danger réel pour les femmes à travers le monde mais surtout dans les pays en voie de développement. En effet, c'est le 4^{ème} cancer chez la femme en terme de fréquence à l'échelle mondiale, après le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon.¹

Avec plus de 3300 nouveaux cas et près de 2500 décès chaque année, le cancer du col de l'utérus se situe au deuxième rang des cancers féminins chez les femmes marocaines, survenant en majorité vers l'âge de 50 ans et plus. ²

Ce cancer est directement en rapport avec l'infection à l'HPV, en particulier l'HPV 16 et 18. Etant le principal facteur de risque, associé à d'autres cofacteurs nécessaires à la progression de l'infection vers le cancer ; on cite parmi ces cofacteurs l'utilisation à long terme de contraceptifs hormonaux, la parité élevée, le tabagisme et la co-infection avec le VIH, le Chlamydia trachomatis et le virus de l'herpès simplex de type 2 .³

Le CCU évolue lentement et le plus souvent sans symptômes d'où l'intérêt du dépistage des lésions précancéreuses afin de permettre un traitement assurant la guérison de la maladie à un stade précoce avec un très faible taux de récidence.

De ce fait, un programme national marocain de lutte contre le CCU basé sur la pratique de l'inspection visuelle après application d'acide acétique a été mis en place en 2010, permettant un dépistage et éventuellement un traitement immédiat des lésions précancéreuses. Toutefois, ce programme n'a pas été implémenté dans toutes les régions du pays. Le CCU est de ce fait diagnostiqué tardivement à un stade avancé de la maladie.²

Le type histologique le plus fréquent des CCU est le carcinome épidermoïde (autour de 80%) et plus rarement l'adénocarcinome (entre 10 et 20%). Le carcinome in

situ est l'équivalent d'un cancer au stade initial de son développement, restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans franchissement de la membrane basale (cancer non invasif).⁴

Lors de cette étude rétrospective, notre objectif sera non seulement d'étudier le profil épidémiologique et diagnostique, mais aussi de détailler les différentes modalités thérapeutiques et évolutives du carcinome épidermoïde in situ du col de l'utérus au sein du service de gynécologie et d'obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

RAPPELS

I. ANATOMIE

L'utérus est un organe sous-péritonéal, impair et médian. Il se situe dans le petit bassin entre la vessie en avant et le rectum en arrière, Il est composé du corps en haut et du col en bas et de l'isthme constituant la zone de transition entre ces deux régions.⁵

1) Configuration de l'utérus et du col de l'utérus :

L'utérus constitue l'organe de la gestation ; il a une forme d'un cône aplati d'avant en arrière et dont le sommet regarde vers le bas. Chez la nullipare il mesure 8 cm de longueur. Il contient 3 parties : le corps, l'isthme et le col : ⁶

- La 1ère partie est située sous l'abouchement des trompes.
- La 2ème partie est une zone de rétrécissement située entre le col et le corps.
Elle s'allonge pendant la grossesse prenant le nom du segment inférieur.
- La 3ème partie qui est le col de l'utérus est incluse dans le vagin.

En dehors de la grossesse, l'utérus est habituellement antéversé et antéfléchi.

L'utérus est recouvert de péritoine se réfléchissant en avant sur le dôme de la vessie (cul de sac vésico-utérin), en arrière sur le rectum (cul de sac recto-utérin) et latéralement sur la paroi pelvienne. Ces replis latéraux forment les ligaments larges de l'uterus.⁶

Le fundus de l'utérus est convexe dans le sens antéropostérieur, rectiligne de manière transverse chez la nullipare et convexe chez la multipare. Les cornes utérines prolongent le fundus et se continuent avec les trompes donnant insertion aux ligaments ronds et propres de l'ovaire. ⁶

Le col utérin constitue la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il a une forme cylindrique ou conique, mesurant de 3 à 4 cm de long et 2.5 à 3.5 cm de diamètre. Sa taille et sa forme varient en fonction de plusieurs paramètres comme l'âge, la parité et le statut hormonal de la femme. Il est maintenue par les ligaments utérosacrés et larges qui s'étirent entre les parties latérales et postérieure du col et les parois de l'os pelvien.^{7,8}

Le col est un peu enflé à sa partie moyenne, se divisant en deux portions à travers l'insertion vaginale :

- 1) La portion sus-vaginale, prolongeant le corps, appelée endocol.
- 2) La portion vaginale appelée exocol, visible au spéculum et accessible à l'examen clinique par le toucher vaginal. Celle-ci est percée à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col donnant accès au canal cervical. L'aspect en est variable : L'orifice est punctiforme chez la nullipare ; il s'allonge transversalement chez la primipare avec une lèvre antérieure, une lèvre postérieure et deux incisures latérales. Chez la multipare, le canal cervical présente l'aspect d'une fente large et irrégulière. ^{7,8}

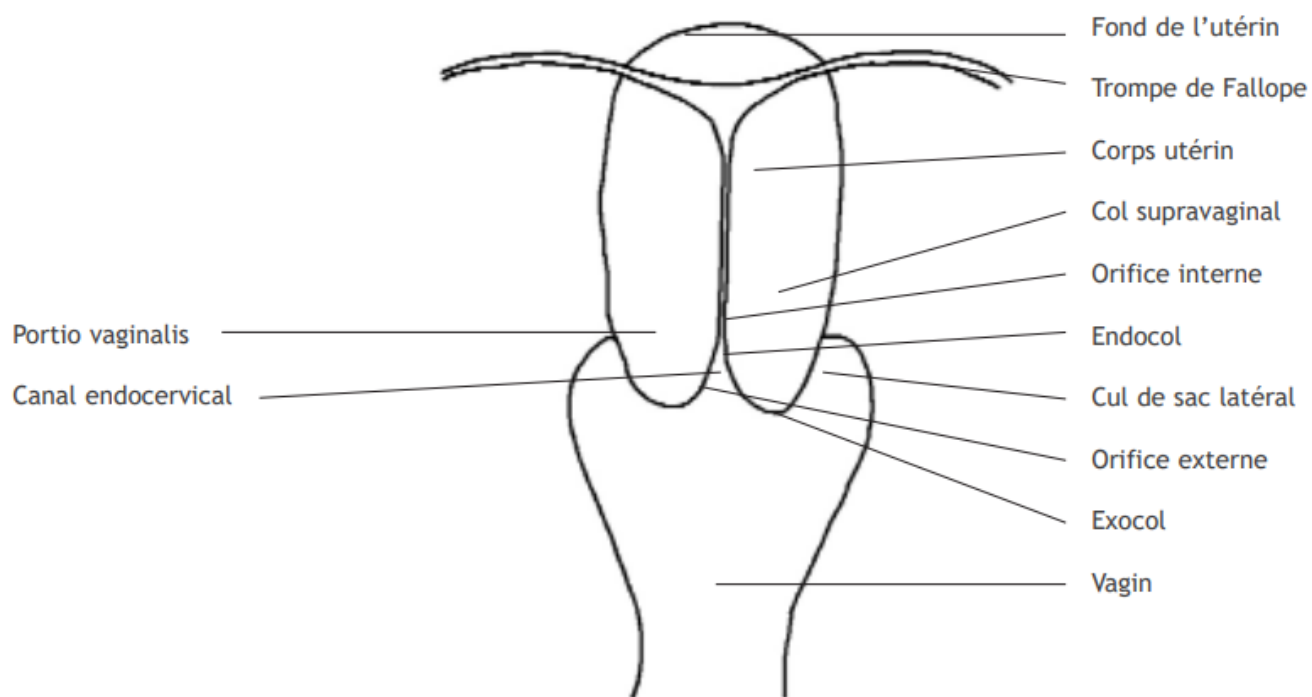


Figure 1 : Vue schématique d'anatomie générale du col utérin.⁷

2) Rapports :

Le col utérin répond : ⁹

- En avant : à la vessie par l'intermédiaire du fascia vésico-utérin.
- En arrière : aux anses intestinales et au rectum, par l'intermédiaire du péritoine.
- Latéralement : paramètres (ligaments larges), artères utérines et uretères.
- En haut : au corps de l'utérus.
- En bas : à la paroi vaginale.

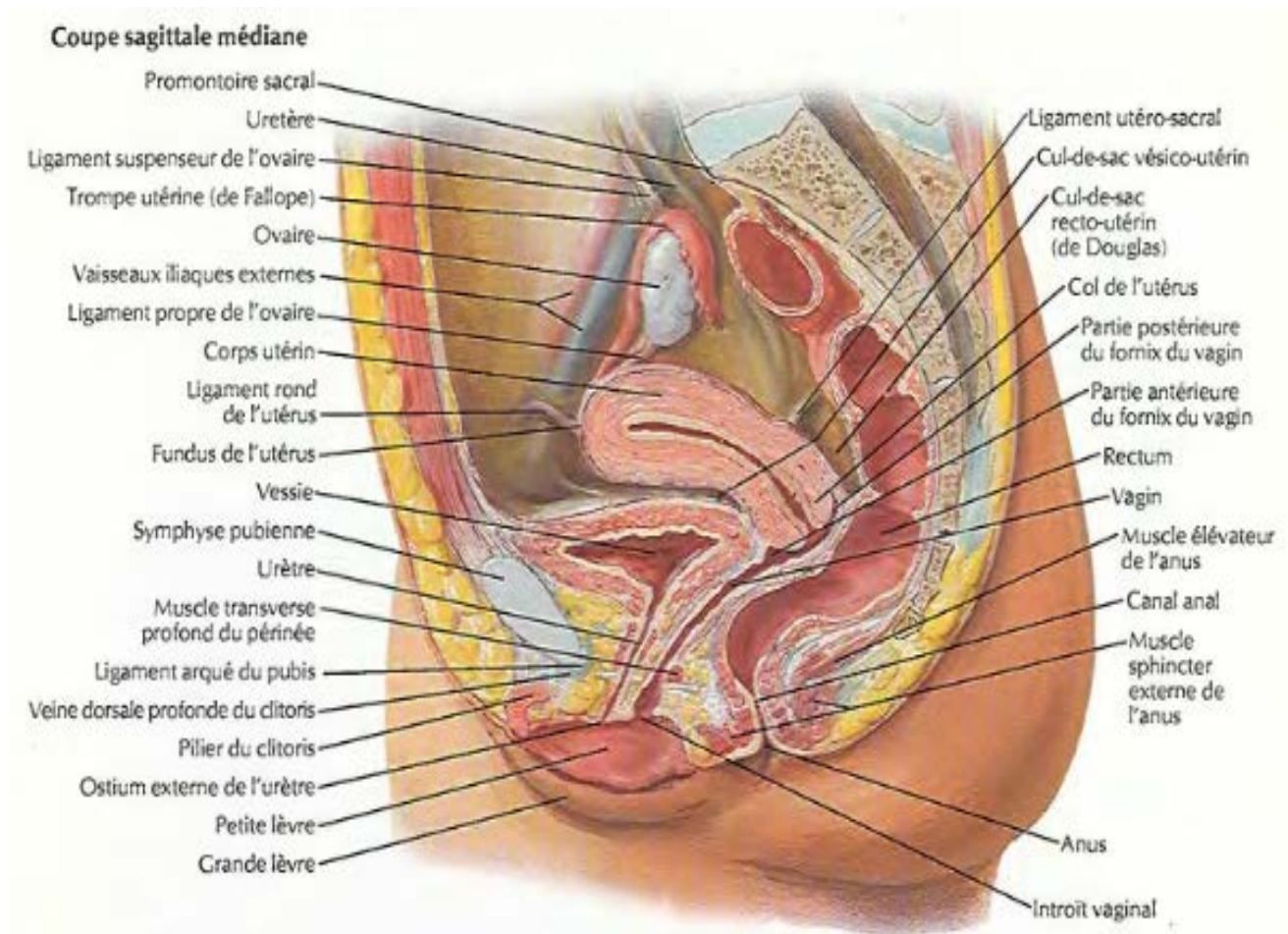


Figure 2 : vue de profil représentant les rapports anatomiques du col de l'utérus. ⁹

3) Les moyens de fixité :

Les moyens de suspension de l'utérus représentent l'équivalent de plicatures du péritoine (constituant le ligament large) et de trois ligaments fibreux : les ligaments utéro-sacrés, les ligaments ronds ainsi que les ligaments cardinaux ou ligaments de Mackenrodt qui vont du col jusqu'aux culs-de-sac vaginaux externes.¹⁰

Le ligament large présente à sa partie haute le mésosalpinx et le mésovarium ; son bord libre est antérieur et contient les trompes. Son segment qui s'étend du pavillon tubaire et du pôle supérieur de l'ovaire à la paroi latérale du pelvis est appelé ligament suspenseur de l'ovaire (ligament lombo-ovarien). En arrière, le ligament large se continue vers le Douglas.¹⁰

Les paramètres :¹¹

Ce sont des formations organisées autour des vaisseaux utérins contribuant dans le maintien de l'utérus, on en distingue :

– Le paramètre latéral :¹¹

Sous forme d'une lame porte-vaisseau oblique d'arrière en avant et de dehors en dedans et qui :

- prend naissance du tronc ombilico-utérin et se termine au contact du col utérin.
- contient une expansion à mi-chemin vers la vessie, appelée pilier externe de vessie, contenant les vaisseaux de la corne vésicale.
- contient une expansion postérieure vers le rectum, appelée ligament recto-utérin.

– Le paramètre antérieur :¹¹

Formé de deux éléments :

- Le pilier externe de vessie, expansion à mi-longueur du paramètre latéral comportant les vaisseaux de la corne vésicale.
- Le pilier interne de vessie, s'étale de la jonction cervico-vaginale jusqu'à l'entrée vésicale de l'uretère qui est la portion génito-vésicale de la lame sacro-recto-génito-vésico-pubienne de Delbet.

– Le paramètre postérieur :¹¹

Il comprend deux éléments intimement liés : Le ligament recto-utérin qui est l'expansion postérieure du paramètre latéral et La portion recto-génitale des lames de Delbet.

4) Vascularisation :

Les artères qui vascularisent l'utérus et le col proviennent des artères iliaques internes ainsi que de leurs branches utérines, vaginales et cervicales. Les branches cervicales cheminent sur toute la longueur du col en position 3 heures et 9 heures. En ce qui concerne La vascularisation veineuse, elle suit parallèlement celle des artères et les veines se drainent dans le plexus veineux hypogastrique.⁷

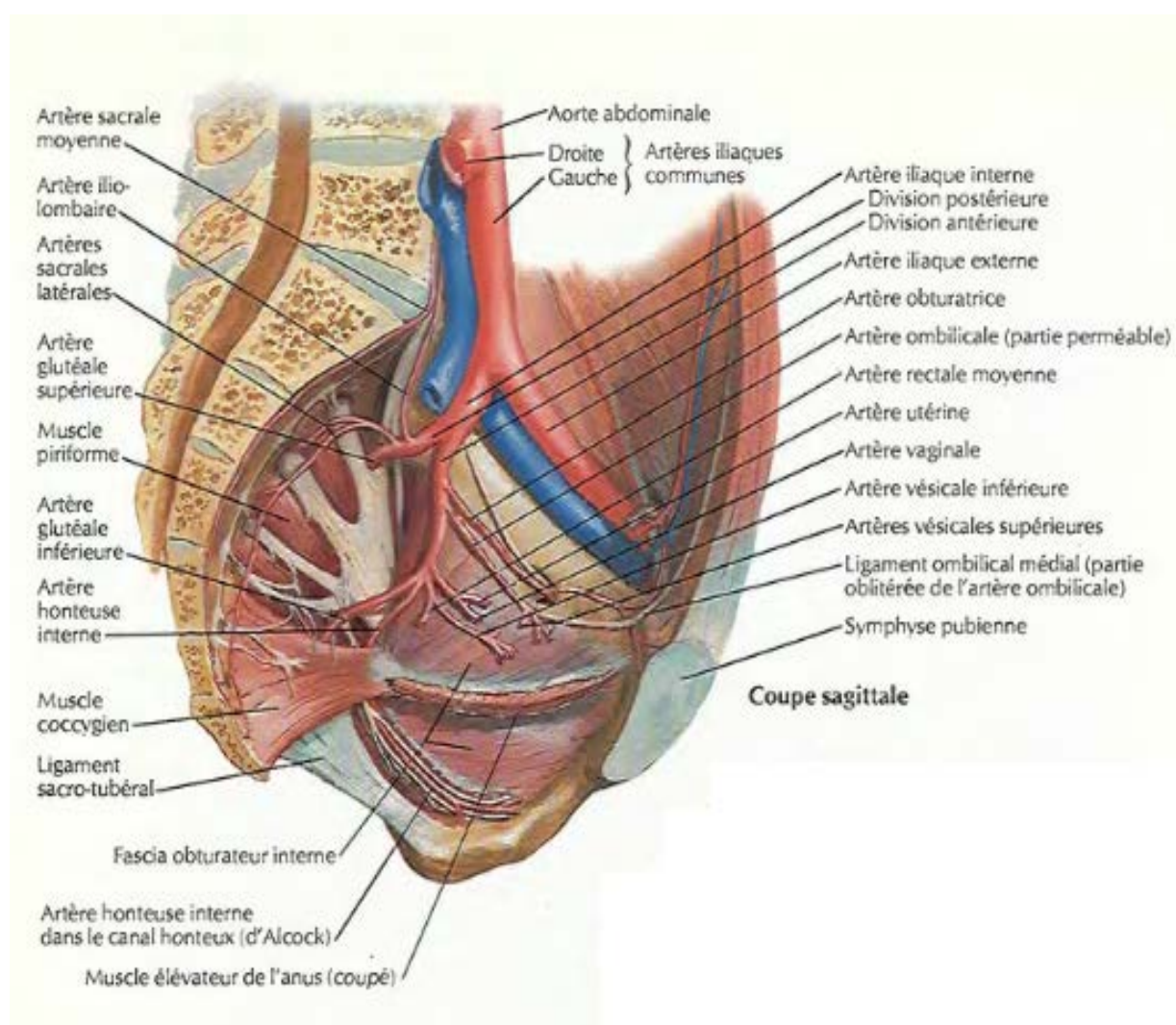


Figure 3 : coupe sagittale du pelvis féminin objectivant la vascularisation de cette région.⁹

5) Innervation :

Le réseau nerveux assurant l'innervation du col provient du plexus hypogastrique. L'endocol possède des terminaisons nerveuses sensibles étendues. Par contre, celles-ci sont moins nombreuses au niveau de l'exocol, ce qui permettra à ce niveau, des biopsies ou des traitements par électrocoagulation ou cryothérapie sans recours à l'anesthésie locale préalable. Il faut également noter l'abondance de fibres sympathiques et parasympathiques au niveau de l'endocol, qui sont parfois à l'origine d'une réaction vasovagale au cours de la dilatation ou de curetage de l'endocol.⁷

6) Drainage lymphatique :

À partir de l'utérus, L'extension lymphatique peut avoir plusieurs origines : ¹²

- la progression le long des vaisseaux utérins vers les ganglions du paramètre, les chaînes iliaques externes et obturatrices et/ou les ganglions hypogastriques.
- la propagation en arrière le long des ligaments utéro-sacrés vers les chaînes ganglionnaires de la concavité sacrée.

Le drainage lymphatique se fait vers les chaînes iliaques externes et internes, ensuite vers les chaînes iliaques primitives et lombo-aortiques. ¹²

A noter que les ganglions des chaînes iliaques primitives voire lombo-aortiques, peuvent être envahis sans atteinte des autres relais. ¹²

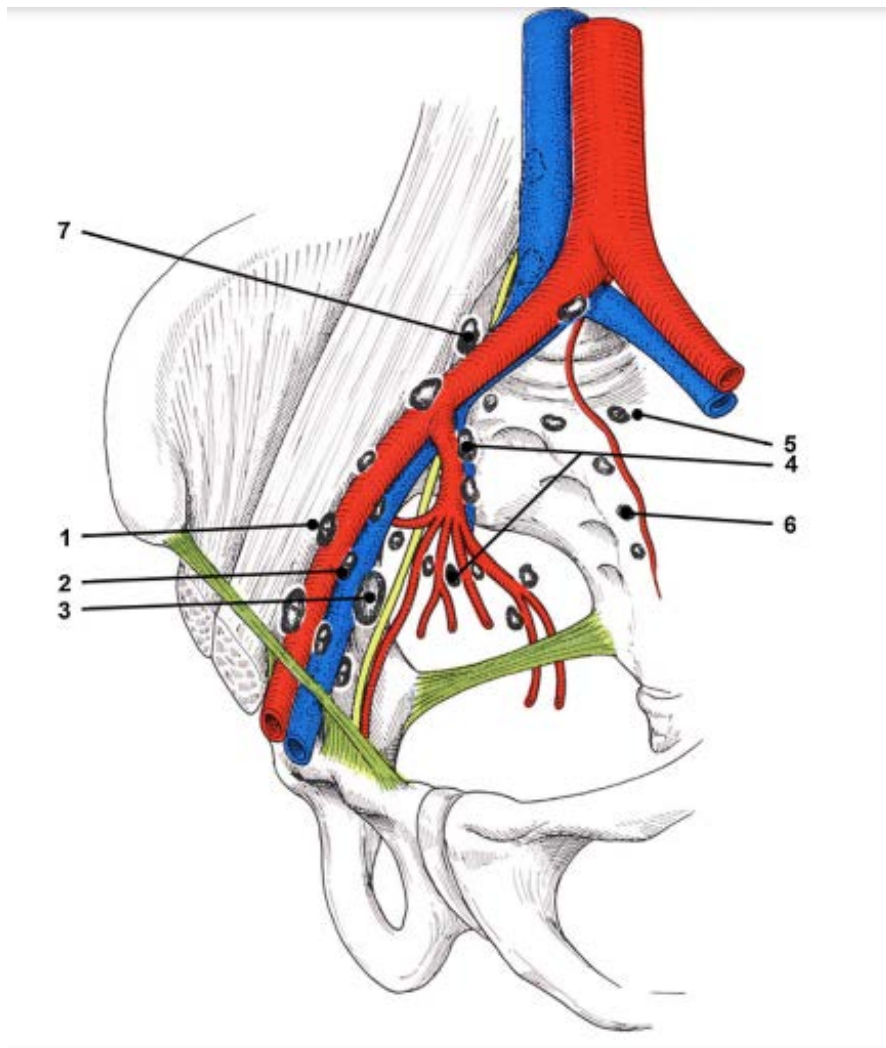


Figure 4 : Ganglions iliopelviens.¹³

- 1 : ganglion iliaque externe (chaîne latérale) ;
- 2 : ganglion iliaque externe (chaîne intermédiaire) ;
- 3 : ganglion iliaque externe (chaîne médiale) ;
- 4 : ganglions iliaques internes ;
- 5 : ganglions du promontoire ;
- 6 : ganglion sacré ;
- 7 : ganglion iliaque commun.

II. HISTOLOGIE :

Le col de l'utérus est recouvert de deux types d'épithélium : un épithélium pavimenteux (ou épithélium malpighien) et un épithélium cylindrique (ou épithélium glandulaire). Entre ces deux d'épithéliums, se trouve la zone de jonction ou zone de transition.

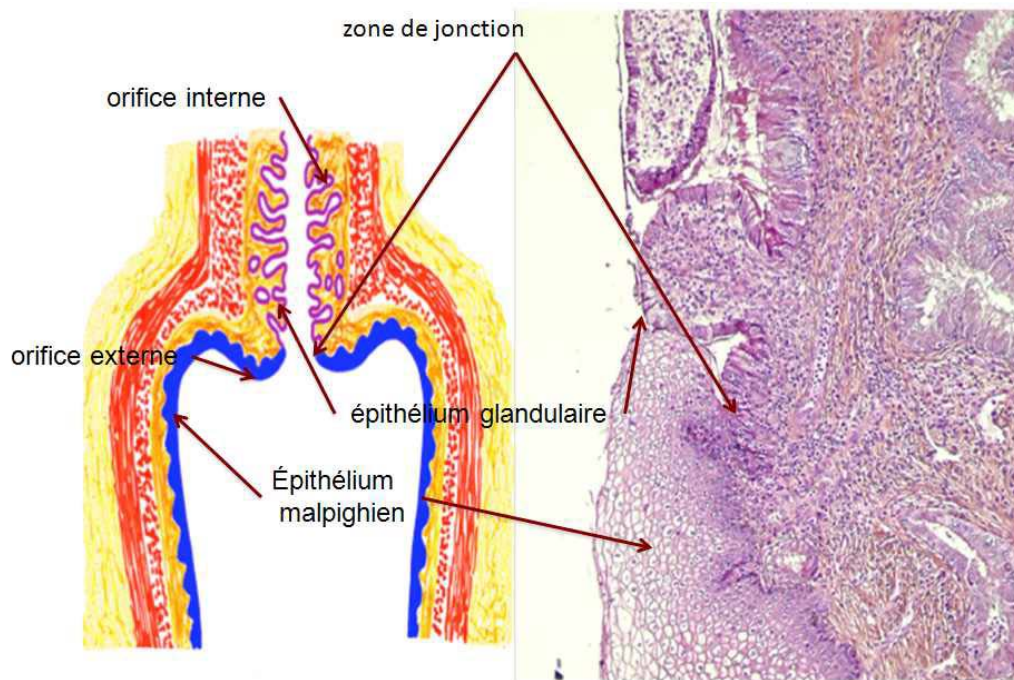


Figure 5 : Anatomo-histologie du col utérin, macroscopique (à gauche) et microscopique (à droite).

1) L'Exocol :

Un exocol normal est tapissé par un épithélium malpighien ou pavimenteux chargé en glycogène, c'est un revêtement protecteur pluristratifié, non kératinisant et solide formant une continuation avec le revêtement vaginal. A l'examen visuel, il a une couleur rose pâle.^{14,15}

L'épithélium malpighien mature se compose d'une trentaine de couches cellulaires qui reposent sur une membrane basale, subdivisées selon trois domaines en : couche basale, couche intermédiaire et couche superficielle :¹⁶

- La couche inférieure (ou couche basale) est constituée d'une assise unique de cellules basales, rondes dotées d'un noyau volumineux de couleur sombre à la coloration et d'un cytoplasme peu abondant. Cette couche inférieure repose sur la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma sous-jacent.⁷

- La couche intermédiaire comporte des cellules plus volumineuses, avec un cytoplasme abondant et clair.⁷

- La couche superficielle, appelée également zone de kératinisation intra épithéliale de DIERKS, est constituée de 6 à 8 assises. Leur membrane est épaisse, leur noyau est homogène et petit, leur cytoplasme est occupé par du glycogène prend une coloration foncé au contact du lugol.¹⁷

Les cellules basales se divisent et mûrissent pour constituer les couches de cellules parabasales. La progression de la différenciation et de la maturation de ces cellules, provoque la création de couches intermédiaires, formant ainsi un motif en mosaïque. Lorsque cette maturation atteint un stade plus avancé, les cellules des couches superficielles deviennent de plus en plus aplaties vers la surface.⁷

In fine, on peut conclure qu'en allant de la couche basale vers la couche superficielle, la taille des cellules augmente alors que celle du noyau diminue. Le cytoplasme des cellules des couches intermédiaires et superficielles est très riche en glycogène, par conséquent, il fixe une couleur brun acajou ou noire après coloration de lames histologiques avec le Lugol.⁷

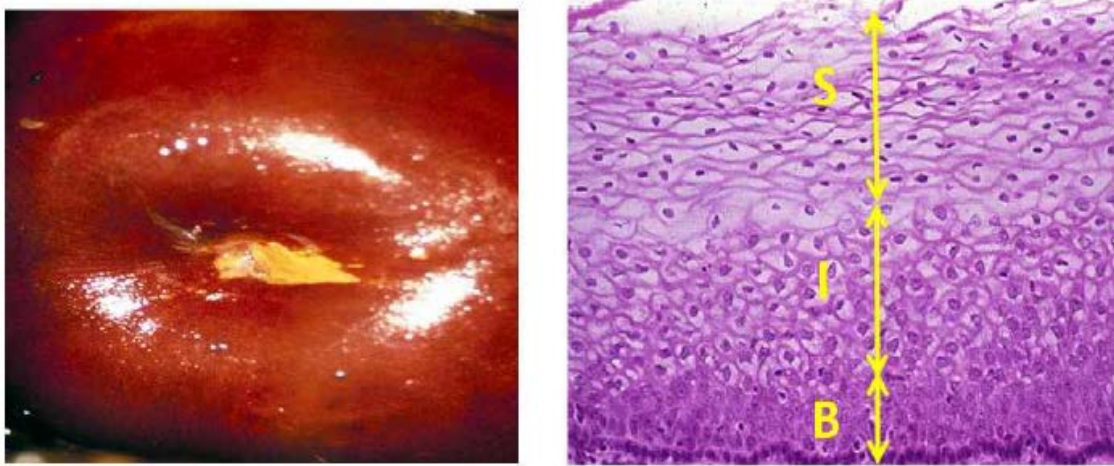


Figure 6 : Epithélium malpighien mature.¹⁶

A gauche : image macroscopique d'une coloration au Lugol.

A droite : coupe histologique montrant les couches cellulaires basales (B), intermédiaire (I) et superficielle (S).

2) L'Endocol :

Il est tapissé d'une muqueuse glandulaire uni stratifiée, qui ne contient qu'une seule couche de cellules hautes cylindriques muco-sécrétantes lubrifiant le col et le vagin. Leur aspect est similaire à celui des cellules de la couche basale de l'épithélium malpighien.^{7,16,17}

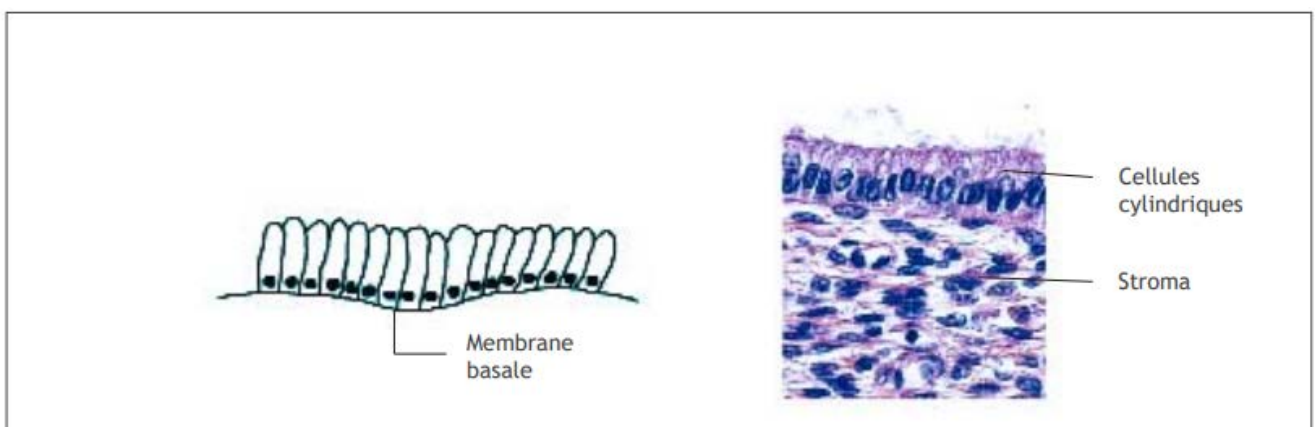


Figure 7 : Epithélium cylindrique (x 40).¹⁸

L'épithélium cylindrique projette de nombreuses crêtes longitudinales, qui donnent naissance aux projections papillaires. Il s'invagine aussi dans le stroma cervical, formant ainsi des cryptes endocervicales. Étant donné cette architecture complexe, faite de projections papillaires et de cryptes, l'épithélium cylindrique prend un aspect granuleux à l'examen visuel.⁷

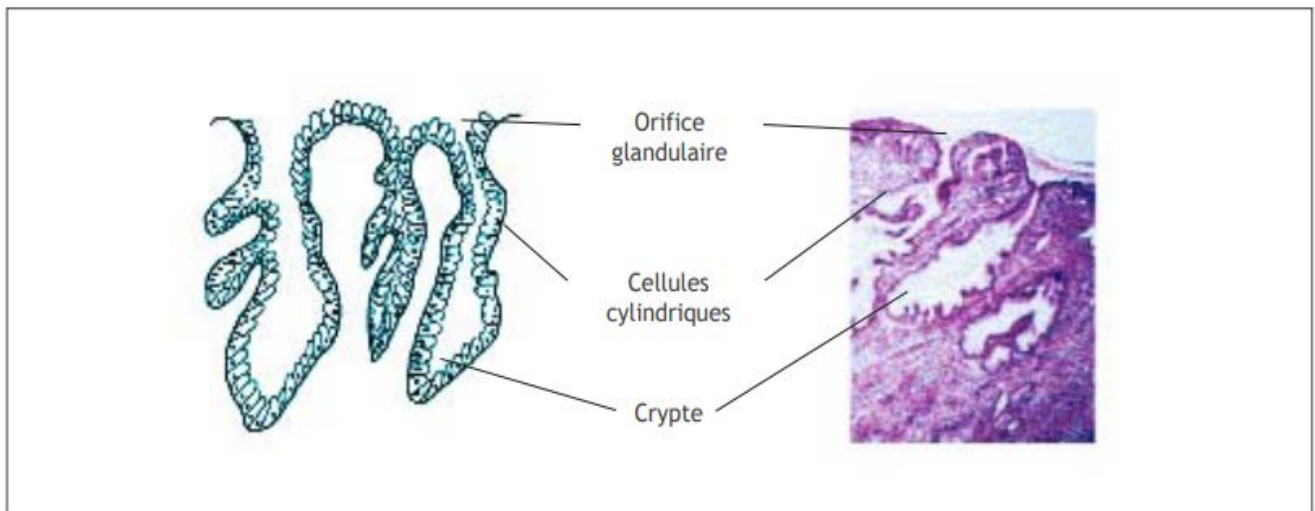


Figure 8 : Les cryptes de l'épithélium cylindrique (x 10).¹⁸

A sa limite supérieure, il fusionne avec l'épithélium endométrial du corps de l'utérus ; et à sa limite inférieure, où il rencontre l'épithélium pavimenteux de l'exocol, se trouve la jonction pavimento-cylindrique. Les cellules cylindriques ne produisent pas de glycogène. En conséquence, elles ne changent pas de couleur après application de lugol.⁷

3) La jonction pavimento-cylindrique :

La jonction pavimento-cylindrique (JPC) est la zone où se rencontrent ces deux types d'épithélium. Elle prend la forme d'une ligne étroite nette, caractérisée par une dénivellation vu la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique.⁷

Par rapport à l'orifice externe, sa localisation varie en fonction de plusieurs paramètres tels que : l'âge de la femme, sa situation hormonale, les antécédents de traumatismes provoqués par l'accouchement et la prise ou non d'une contraception orale (Figure 9).⁷

Les cellules de la zone de remaniement sont en particulier sensibles à l'infection par l'HPV. Par conséquent, c'est dans cette zone que se développe la majorité des carcinomes cellulaires épidermoïdes.¹⁴

4) Modifications normales des épithéliums du col de l'utérus au cours de la période de reproduction :

L'ectropion ou ectopie est défini par l'existence d'épithélium cylindrique endocervical éversé sur l'exocol. Ce phénomène se traduit par l'apparition d'une large zone rougeâtre qui entoure l'orifice externe. Ensuite, quand il est exposé à l'acidité vaginale, l'épithélium cylindrique étant plus fragile, sera progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux plus solide.^{14,18}

On appelle ce processus physiologique normal de remplacement, métaplasie pavimenteuse ; qui est à l'origine d'une nouvelle JPC. La région de taille variable localisée entre la JPC initiale et la nouvelle JPC est dite zone de remaniement.¹⁴

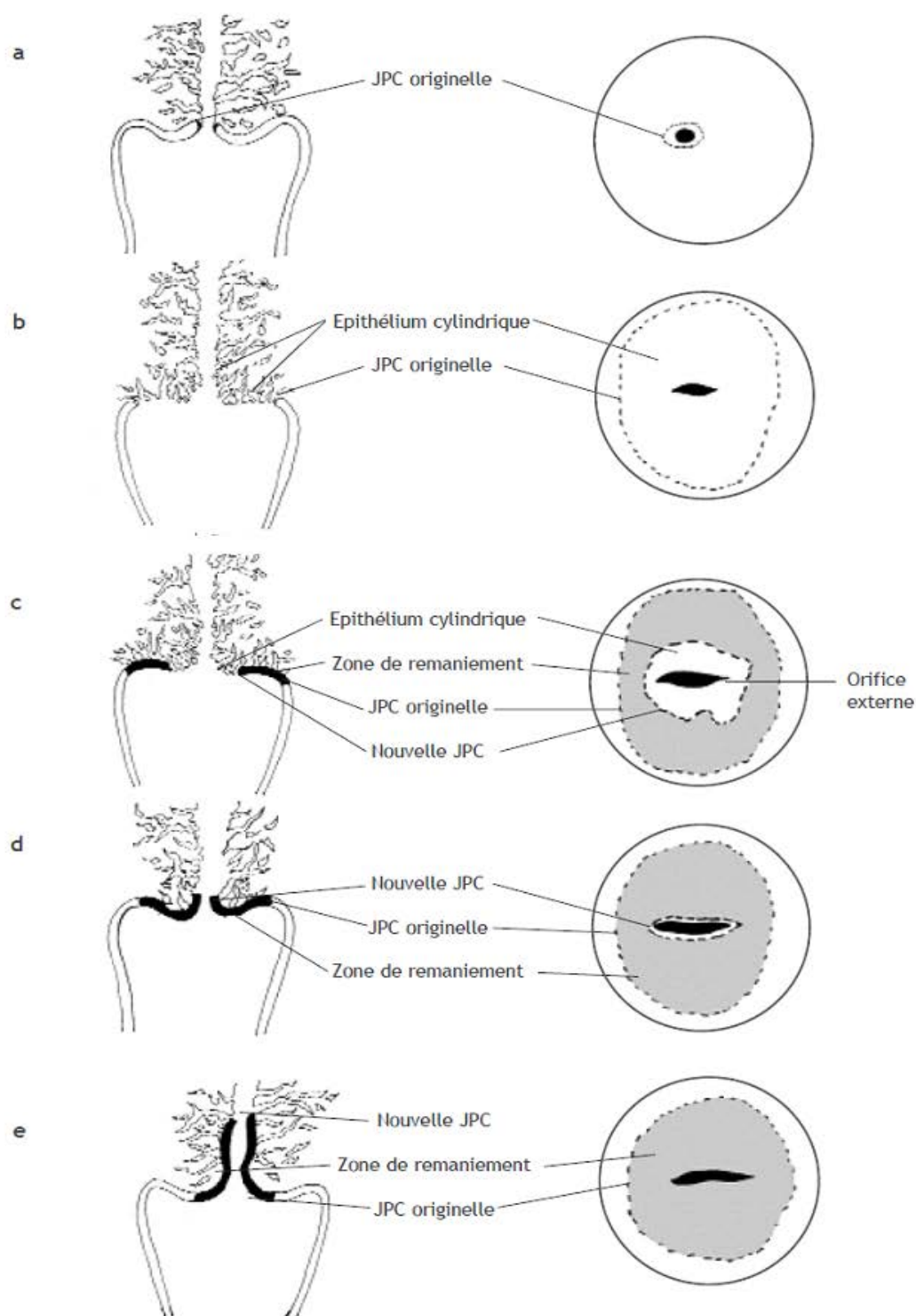


Figure 9 : La localisation de la jonction pavimento-cylindrique (JPC) et de la zone de remaniement.¹⁸

(a) avant la ménopause ; (b) après la puberté et au tout début de la période de reproduction ; (c) chez la femme d'une trentaine d'années ; (d) chez la femme en péri-ménopause ; (e) chez la femme en post-ménopause.

III. ETIOPATHOGENIE DU CARCINOME IN SITU ET DES LESIONS PRECANCEREUSES :

1) HPV :

Les papillomavirus constituent une vaste famille de plus de 200 petits virus à ADN, pouvant infecter l'homme ainsi que de nombreux mammifères, avec une spécificité d'espèce étroite. Leur tropisme est strictement épithélial et on distingue, les papillomavirus à tropisme muqueux et les papillomavirus à tropisme cutané. Ils provoquent des tumeurs bénignes et malignes chez l'homme et chez l'animal, et représentent le premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN, qui a été découvert en 1920.¹⁹

a. Structure d'HPV :

L'HPV est un petit virus non enveloppé à ADN. Il appartient à la famille des Papillomaviridae infectant les cellules de la peau ou des muqueuses.²⁰

Il est constitué d'un ADN double brin d'environ 8000 paires de bases de long, enveloppées dans une protéine composée de deux molécules (L1 et L2). Son génome code pour ces deux protéines ainsi que pour au moins six protéines dites précoces (E1, E2, E4-E7) qui sont nécessaires à la réplication de l'ADN du virus et à l'assemblage des particules virales nouvellement construites dans les cellules infectées.³

Les deux ensembles de gènes sont séparés par une zone régulatrice (URR) d'environ 1000 paires de bases ; cette région ne permettant pas de coder pour les protéines, mais, contient des éléments indispensables à la régulation de l'expression des gènes, de la réplication du génome et de son emballage en particules virales.³

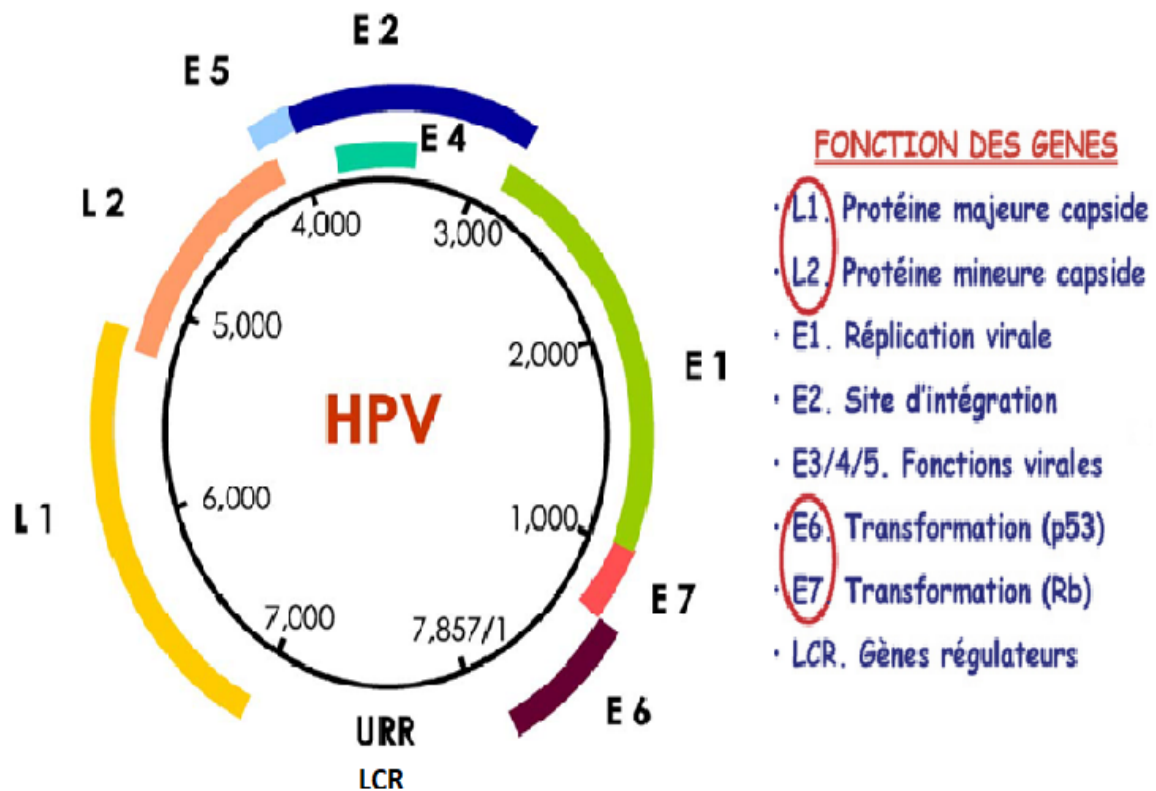


Figure 10 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain et la fonction de ses gènes. ^{3,21}

b. Classification :

On retrouve plus de 200 génotypes d'HPV à tropisme tissulaire variable. Pour ceux à tropisme génital, on distingue deux groupes d'HPV : un groupe d'HPV à bas risque, dont les plus fréquents sont HPV 6 et 11 responsables de la majorité des verrues génitales, encore appelées condylomes, et un groupe d'HPV à haut risque ou oncogènes dont les types 16 et 18 sont les plus fréquents. ^{14,16}

Les HPV à haut risque sont très fortement liés aux lésions précancéreuses et au cancer du col utérin. En effet, 70% des CCU sont causés par les deux types d'HPV 16 et 18. ^{14,16}

Le tableau suivant énumère les différents types d'HPV selon leur risque oncogène. Les HPV ano-génitaux non représentés dans le tableau sont considérés à risque indéterminé d'après Muñoz et al.²²

Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Tableau 1 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.²²

c. Mécanisme de l'oncogenèse :

Les protéines E6 et E7 des types d'HPV à haut risque sont les principaux médiateurs de la cancérogenèse en raison de leurs interactions avec diverses cibles cellulaires. De ce fait, ces deux protéines virales (E6 et E7) sont actuellement qualifiées d'oncoprotéines.^{23,24}

La protéine E7 des HPV haut risque lie avec une forte affinité la protéine p105Rb et facilite sa dégradation via le protéasome. Ces interactions de la protéine E7 avec d'autres protéines permettent de libérer les facteurs de transcription E2F/DP qui vont stimuler l'entrée en phase S du cycle cellulaire.²³

D'une part, La protéine E6 des HPV haut risque, en association avec la protéine E6AP, permet d'activer la télomérase en augmentant l'expression de la sous-unité catalytique de cette enzyme (hTERT : human telomerase reverse transcriptase).

D'autre part, cette même protéine va lier avec une forte affinité la protéine p53 en vue de favoriser son hydrolyse dans le protéasome. ²³

En conclusion, le potentiel oncogène des protéines E6 et E7 est principalement dû à leur capacité de lier les protéines suppresseurs de tumeurs, p53 et p105Rb respectivement, et de les dégrader. En conséquence, on n'aura pas d'arrêt du cycle cellulaire, ensuite, il y'aura un échappement à l'apoptose, ce qui va engendrer donc une immortalisation et une prolifération accrue des cellules. Tout cela prédispose à l'infection chronique à l'HPV et aux différentes transformations cellulaires.^{23,24}

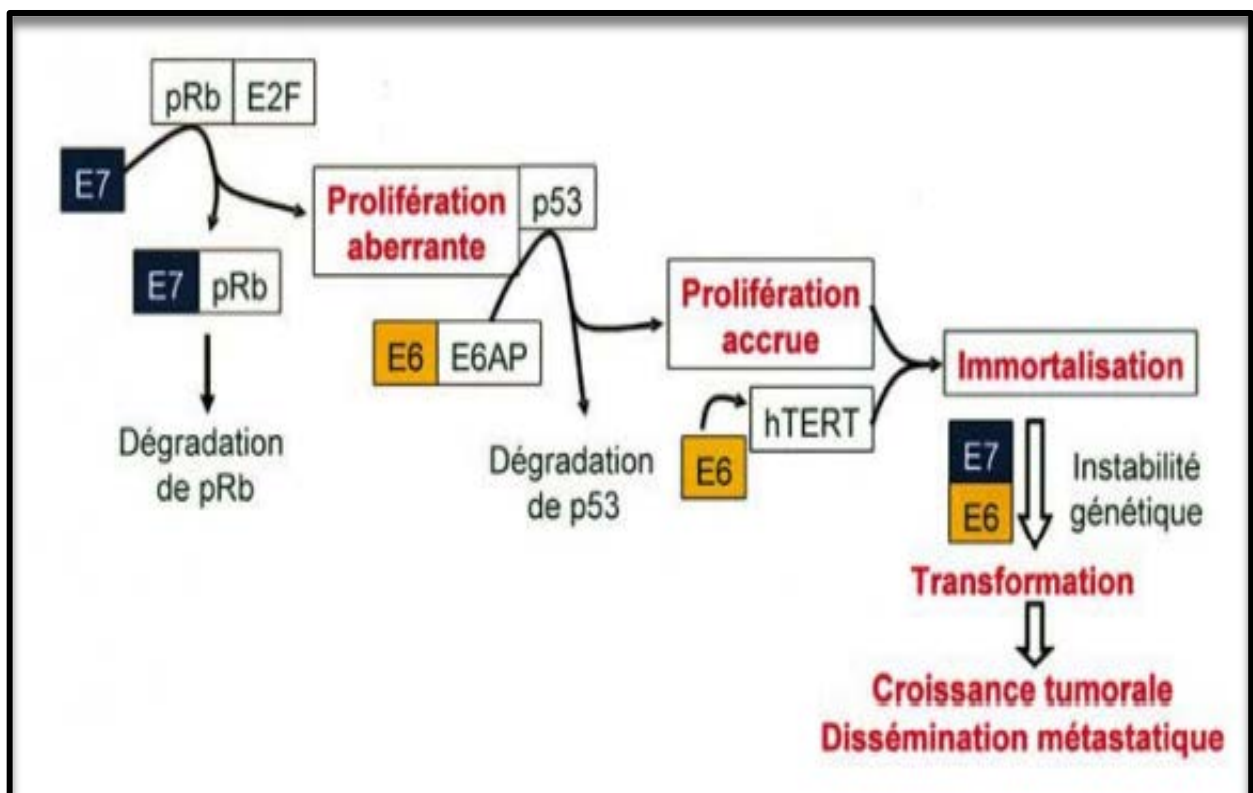


Figure 11 : les principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV à haut risque.²³

L'expression continue des protéines E6 et E7 est fondamentale afin de pouvoir maintenir le phénotype malin. C'est la raison pour laquelle des vaccins thérapeutiques, utilisant comme antigènes ces protéines précoces, ont été développés

et testés dans différents essais cliniques. Ils visent l'induction de la production de lymphocytes T cytotoxiques, capables de détruire les cellules tumorales infectées.²⁴

d. Cycle viral :

Les papillomavirus pénètrent les épithéliums cutanés ou muqueux et engendrent des microlésions en infectant les cellules basales, là où siège le renouvellement permanent de l'épithélium.²¹

Après la fixation virale aux récepteurs cellulaires, on aura une internalisation du virus. Ensuite, l'ADN viral (dans sa forme épisomale) entame le processus de réplication au même titre que le génome cellulaire.²¹

Les protéines précoces E6, E7 s'expriment dans les couches basales et intermédiaires et les gènes E1, E4 dans les couches intermédiaires. Quant aux protéines tardives de la capside (L1 et L2), elles ne s'expriment que dans les couches supérieures des kératinocytes, étant plus différenciées. Puis il y aura une réplication virale qui précède la libération de nouveaux virions infectieux. ²¹

Bref, c'est donc à cette région-là ; au niveau des couches les plus kératinisées que les particules s'assemblent pour donner des fragments viraux, qui seront libérés par les kératinocytes morts au niveau de la lumière ou du mucus superficiel. Par conséquent, ces virus peuvent se propager au niveau du même ou d'autres épithéliums sains du même individu, ainsi, ils peuvent être transmis à une autre personne par simple contact direct. ²¹

La Figure 12 schématise le cycle viral de l'HPV ; allant de la pénétration du virus jusqu'à l'installation de lésions précancéreuses.

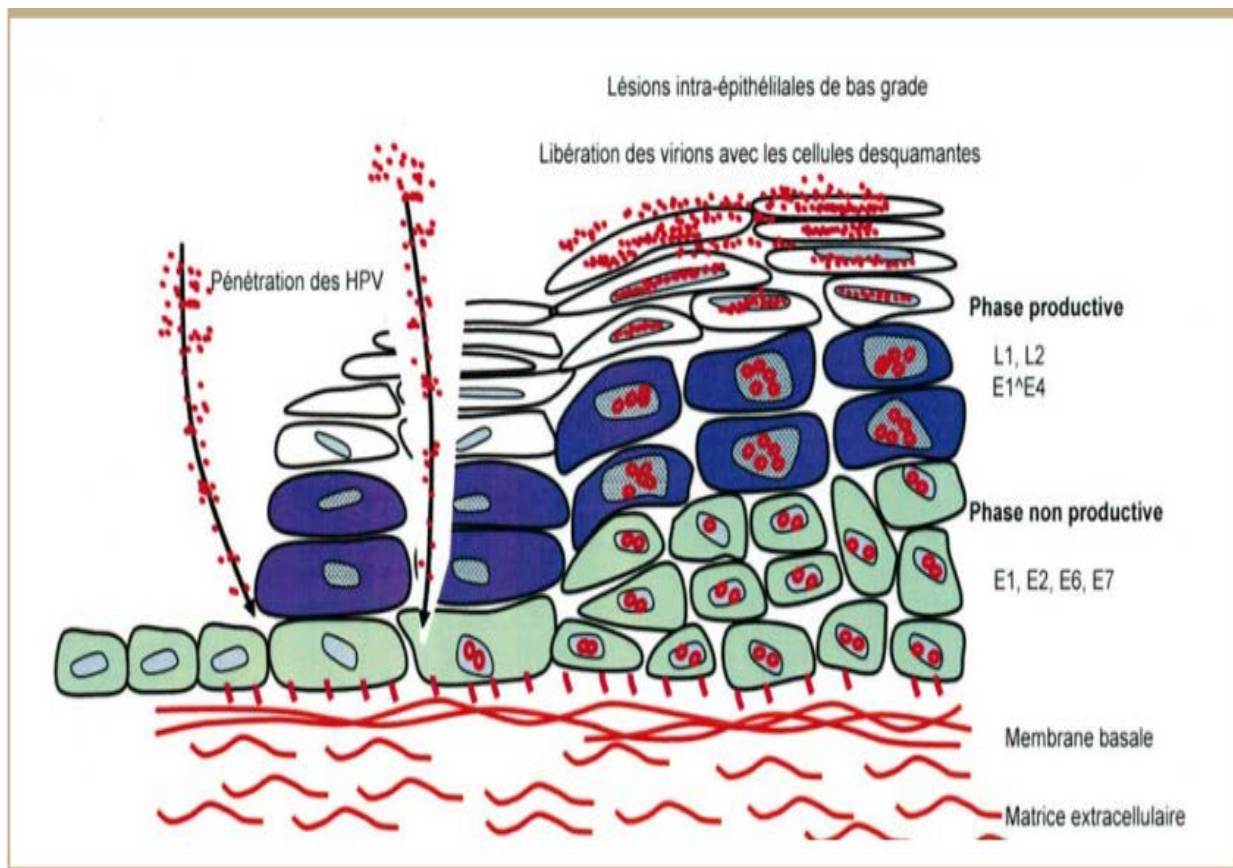


Figure 12 : cycle cellulaire des papillomavirus humains.²³

e. Transmission d'HPV :

L'infection au papillomavirus est une infection très répandue, on suppose que 80% de la population féminine y sera atteinte.¹⁶

De ce fait, elle est considérée comme l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. En effet, presque toutes les femmes et tous les hommes sont infectés par l'HPV dès le début de leur activité sexuelle. Ainsi, le nombre de nouveaux cas par an des infections génitales à l'HPV dans le monde est estimé à 30 millions nouveaux cas par an.^{14,25,26}

Le virus se transmet aisément lors des contacts sexuels même en l'absence de pénétration, et l'utilisation de préservatifs confère une diminution du risque de

transmission du papillomavirus mais sans pouvoir l'annuler ; étant donné qu'ils ne permettent qu'une protection partielle, de l'ordre de 70 %.^{25,27}

Les durées d'incubation sont en général d'environ trois mois ; en revanche, elles peuvent aller jusqu'à 10 ans, ce qui va rendre l'identification de la période d'exposition si difficile.²⁵

2) Historique de la terminologie et la classification :

Les lésions précurseurs du cancer infiltrant du col utérin prennent naissance généralement au niveau de la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires. Les papillomavirus provoquent sur cette zone un remaniement permanent des lésions condylomateuses, pures, ou associées à des transformations malignes du revêtement. Pour caractériser cette dernière, nombreuses sont les classifications histologiques qui ont été proposées depuis 50 ans.²⁸

Initialement, quatre groupes lésionnels ont été retenus par l'OMS : La dysplasie légère, modérée, sévère, et le carcinome in situ. Le développement de la dysplasie et du carcinome in situ est un continuum lésionnel, pouvant aller de l'atypie cytologique légère à sévère, avec une perte progressive de la stratification épithéliale, une augmentation des changements nucléaires et un accroissement du nombre de mitoses atypiques.^{15,25}

Ultérieurement, Richart a introduit le terme de néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN), en vue de réduire ces lésions en trois grades, de 1 à 3, en fonction de leur sévérité :²⁸

- La CIN1 correspondant aux dysplasies légères ; dont les anomalies sont cantonnées au tiers inférieur du revêtement.

- La CIN 2 qui correspond aux dysplasies modérées et n'intéresse que la moitié ou, au maximum, les deux tiers de la hauteur de l'épithélium.
- La CIN3 regroupe les dysplasies sévères et le carcinome in situ. Dans cette catégorie, la totalité du revêtement est désorganisée.²⁸

On a longtemps retenu le concept de continuum lésionnel ; ce dernier signifie la progression de la CIN 1 vers la CIN 3, ensuite vers le cancer invasif. En revanche, le taux très élevé de régression spontanée des CIN 1 remet en question leur potentiel d'agressivité et leur rôle de précurseur.²⁸

En conséquence, à côté du concept de progression continue, le modèle qui domine actuellement est celui de deux groupes au potentiel d'évolution précis : les lésions intraépithéliales de bas grade et les lésions intraépithéliales de haut grade. Ces dernières, à l'inverse des précédentes, sont monoclonales, contenant des anomalies épithéliales importantes, des mitoses anormales, et sont souvent aneuploïdes.²⁸

Le Système de Bethesda (Tableau 3) est un modèle de réponse qui existe depuis 1988 aux États-Unis et a été réactualisé en 2001. Il est utilisable quelle que soit la technique de prélèvement du frottis. Il permet également de décrire des atypies cellulaires de signification indéterminée (ou ASC-US), et des atypies cellulaires ne permettant pas d'exclure le diagnostic de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (ou ASC-H).²⁹

En conclusion, c'est la persistance d'un papillomavirus humain oncogène qui conditionne leur potentiel d'agressivité. En s'intégrant au génome de la cellule hôte, le virus va provoquer des modifications des protéines du cycle cellulaire. Leur mise en

évidence par immunohistochimie nous permet une aide significative au diagnostic de lésion de haut grade en cas de morphologie ambiguë.²⁸

Catégorie du virus HPV	Dysplasie, CIS (Reagan,1953)	Lésion histologique (Richart,1990)	Lésion malpighienne intraépithéliale	SIL Squamous Intraepithelial Lesion (US)
Faible risque	–	Condylome acuminé	LMIEBG	LGSIL
Faible risque	–	Papillome épidermoïde	LMIEBG	LGSIL
Faible et haut risque	–	Condylome plan	LMIEBG	LGSIL
Faible et haut risque	Dysplasie légère	CIN 1	LMIEBG	LGSIL
Haut risque	Dysplasie modérée	CIN 2	LMIEHG	HGSIL
Haut risque	Dysplasie sévère	CIN 3	LMIEHG	HGSIL
Haut risque	Carcinome in situ	CIN 3	LMIEHG	HGSIL

Tableau 2 : Terminologie des lésions précancéreuse du col utérin.²⁸

Qualité du prélèvement

Satisfaisant pour évaluation

Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

Interprétation / Résultats**Pas de lésion intraépithéliale ou de cellule suspecte de malignité**

- Microorganismes (*Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex)
- Autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin)
- Cellules glandulaires bénignes après une hystérectomie
- Atrophie

Anomalies des cellules malpighiennes

- Atypies cellulaires

atypies cellulaires malpighiennes : de signification indéterminée (ASC-US*)

atypies cellulaires malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H*)

- Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL*), y compris koilocytes / dysplasie légère / CIN 1*
- Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL*), y compris dysplasies modérée et sévère, CIS* / CIN 2* et CIN 3*. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision)
- Carcinome malpighien

Anomalies des cellules glandulaires

- Atypies endocervicales, endométriales, ou glandulaires
- Atypies glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie
- Adénocarcinome endocervical *in situ*
- Adénocarcinome : endocervical, endométrial, extra-utérin, ou d'origine non précisée
- Autres néoplasies malignes (préciser).

Autre : cellules endométriales (chez une femme âgée de plus de 40 ans)

Examen automatisé (préciser la technique utilisée et les résultats)**Recherche de l'ADN du papillomavirus**

(préciser la technique utilisée et les résultats)

Tableau 3 : le système de Bethesda 2001.²⁹

3) Histoire naturelle du cancer du col utérin :

La majorité des CCU sont dus à une infection persistante par l'un des types d'HPV oncogènes, dont 90% sont des carcinomes cellulaires épidermoïdes qui prennent naissance au niveau de la zone de remaniement de l'exocol ; les 10 % qui restent sont des adénocarcinomes se développant au niveau de la couche cylindrique glandulaire de l'endocol.¹⁴

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col utérin est fortement liée à l'infection au papillomavirus, cette dernière commence d'abord par une période d'incubation qui varie entre 1 et 6 mois. Ensuite, la réponse immunitaire va intervenir, en but de faire disparaître 90% des infections à HPV en une durée de 12 à 18 mois. Dans le cas où l'infection au papillomavirus oncogène persiste, il y aura un risque d'évolution vers les néoplasies intra épithéliales : CIN 1, CIN 2 ou vers les CIN 3 (ne pouvant être dissociées du carcinome épidermoïde in situ), et enfin vers le carcinome infiltrant après une évolution de 10 à 15 ans environ. La CIN 1 et 2 sont considérées comme des stades facultatifs, par contre, la CIN 3 est une étape si fondamentale à l'apparition du cancer invasif.^{16,26}

En revanche, l'histoire naturelle de l'adénocarcinome est peu connue, mais ayant toujours comme facteur principal, la persistance de l'infection par l'HPV à haut risque. Elle ne sollicite qu'une lésion qui va précéder l'envahissement ; il s'agit de l'adénocarcinome in situ qui est considéré déjà comme lésion cancéreuse.²⁶

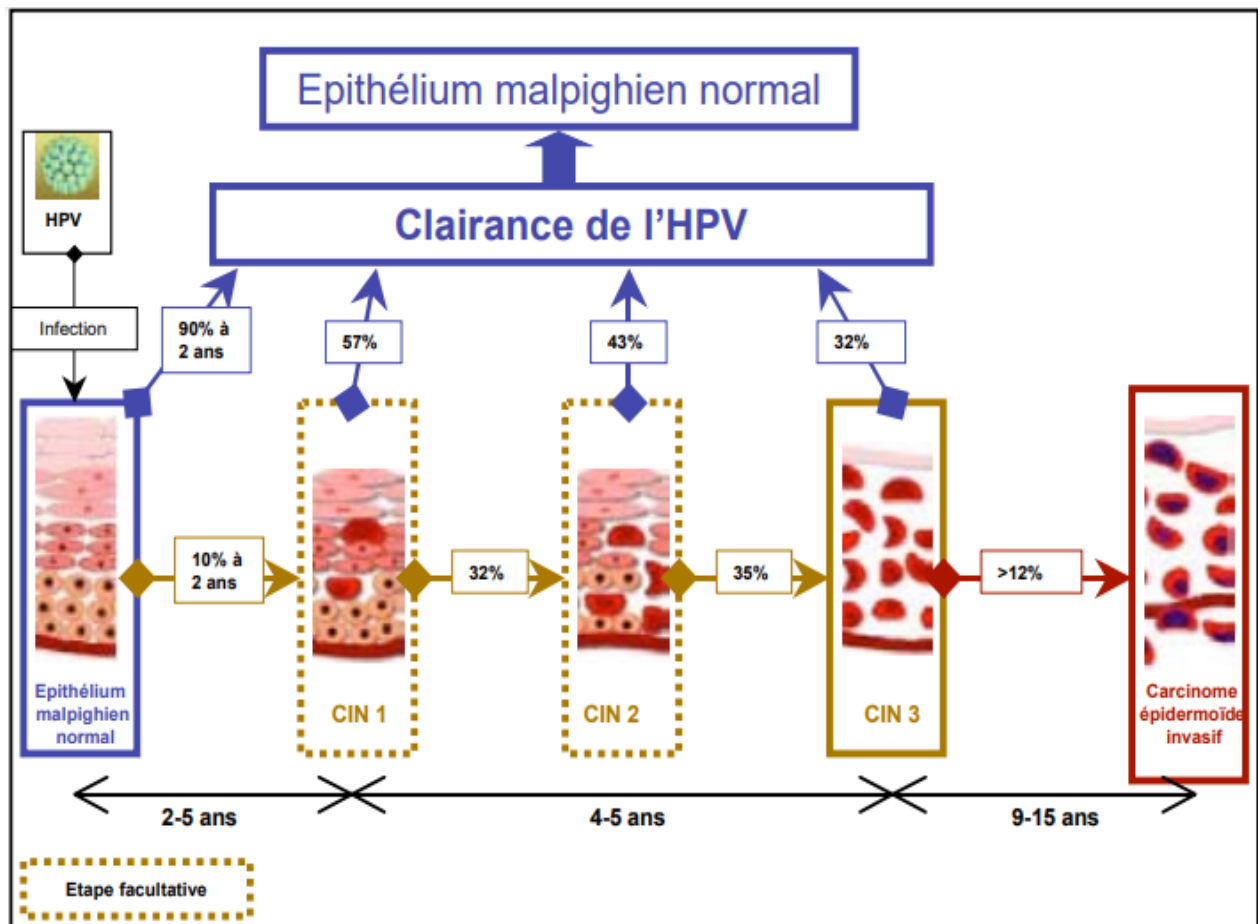


Figure 13 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus.²⁶

4) Clairance versus persistance de l'HPV :

La clairance virale signifie l'élimination du virus par le système immunitaire. Cette élimination est accompagnée par la régression des lésions éventuellement présentes (en dehors des lésions cancéreuses invasives).²⁶

Elle est attestée par la non-détection de l'ADN viral par les différents tests actuellement disponibles. En revanche, les connaissances actuelles ne nous permettent pas d'affirmer avec certitude que le virus a complètement disparu ou qu'il existe toujours dans un état latent indétectable.³⁰

Des études longitudinales étaient réalisées chez des étudiantes, et ont conclu que les infections HPV étaient généralement éliminées en 1 à 2 ans. La clairance de

l'infection au papillomavirus est environ deux fois plus rapide pour les HPV à bas risque que pour les HPV à haut risque.³¹

Le tableau suivant nous indique les différentes probabilités de clairance et de persistance du papillomavirus selon le degré de sévérité de la dysplasie ; ainsi que le risque de progression vers une CIN supérieure ou vers un cancer invasif.

Lésion	Clairance	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1 (dysplasie légère)	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2 (dysplasie modérée)	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3 (dysplasie sévère, CIS)	32 %	<56 %	–	>12 %

Tableau 4 : Probabilités moyennes de régression, de persistance et d'évolution
des CIN.²⁶

Les infections au papillomavirus humain sont en général transitoires. Cependant, plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer sur la clairance virale, d'accroître la persistance du virus tels que les facteurs liés à l'hôte (constitutifs comme la prédisposition génétique ou acquise tels l'âge, l'immunodépression, la contraception orale, le tabagisme) ou des facteurs viraux (selon le génotype, les variants, la charge virale, l'intégration...).

²¹

L'infection par des HPV à haut risque semble persister plus longtemps que celle par des HPV considérés comme à faible risque oncogénique.³²

Ainsi, l'infection par l'HPV 16 présente le plus fort taux de persistance. D'autre part, la co-infection par divers types d'HPV joue un rôle dans l'augmentation de la durée de l'infection.³²

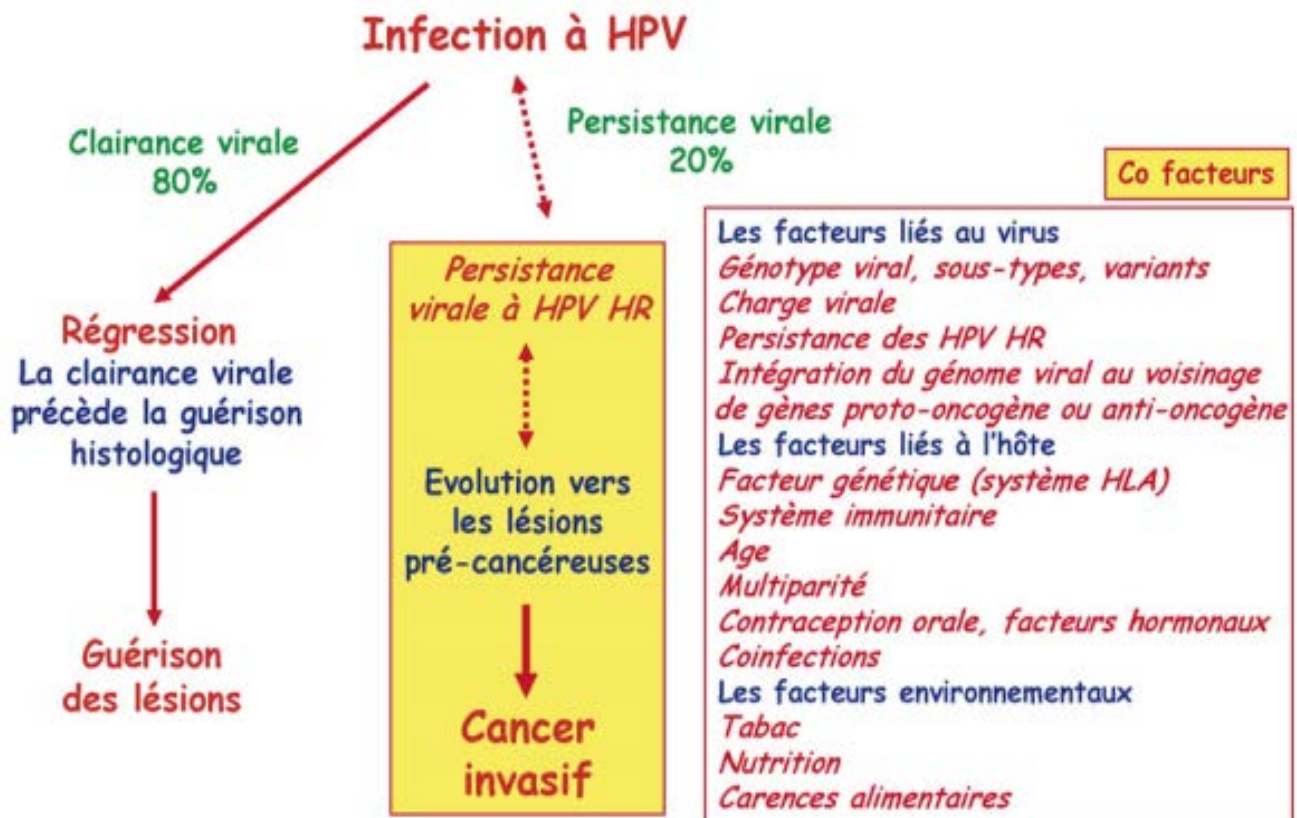


Figure 14 : clairance versus persistance du papillomavirus et les cofacteurs intervenant.²¹

IV. CARACTERISTIQUES CYTOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :

Par rapport à un épithélium normal, une CIN présente des perturbations architecturales, caractérisées essentiellement par un trouble de la différenciation, lié à des anomalies cytologiques. L'intensité et la topographie de ces anomalies au niveau de l'épithélium constituent les deux critères majeurs pour classer les CIN.²⁸

- Dans la CIN 1, les anomalies sont cantonnées aux couches les plus profondes, à savoir le tiers inférieur du revêtement épithélial.^{7,28}
- Dans la CIN 2, elles occupent la moitié ou, au maximum, les deux tiers de la hauteur de l'épithélium. ^{7,28 33,34}
- La quasi-totalité voire la totalité du revêtement est désorganisée en cas de CIN 3.^{7,28}

Les stigmates histologiques de l'infection à HPV sont retrouvés généralement au sein de l'épithélium transformé. Les koïlocytes sont des cellules atypiques avec une cavitation périnucléaire ou un halo dans le cytoplasme indiquant les changements cytopathiques dûs à l'infection par l'HPV. La koïlocytose se voit très fréquemment dans la CIN 1 et s'observe volontiers à la surface d'une CIN 2, tandis qu'elle est rarement visualisée dans la CIN 3.^{28,35}

1) Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade :

a. Cytologie :

Les modifications cellulaires concernent les cellules superficielles et intermédiaires. Au cours des diverses étapes de la réplication virale, la cellule malpighienne de l'hôte va subir plusieurs types de modifications²⁵ :

- **Modifications nucléaires** : il s'agit de la dyskaryose caractérisée essentiellement par l'augmentation du volume nucléaire (jusqu'à trois fois la normale), la densification chromatinienne (ou hyperchromatisme) et l'irrégularité des contours, avec ou sans binucléations ou multinucléations.^{25,36}
- **Modifications cytoplasmiques** : qui se schématisent par un halo clair périnucléaire et une densification cytoplasmique périphérique définissant les koïlocytes. ^{25,36} (Figure 15)

- **Modifications nucléaires et cytoplasmiques caractérisant la parakératose** : qui regroupent la pycnose, l'allongement, l'hyperchromatisme, l'irrégularité nucléaire avec densification et éosinophilie du cytoplasme et augmentation du rapport nucléocytoplasmique. La parakératose atypique n'est pas spécifique d'une lésion intraépithéliale de bas grade, elle peut s'observer dans une lésion de grade plus élevé ou un carcinome malpighien invasif kératinisant. ²⁵

Pour faire le diagnostic de lésion intraépithéliale de bas grade, deux des trois critères sont impératifs. ²⁵

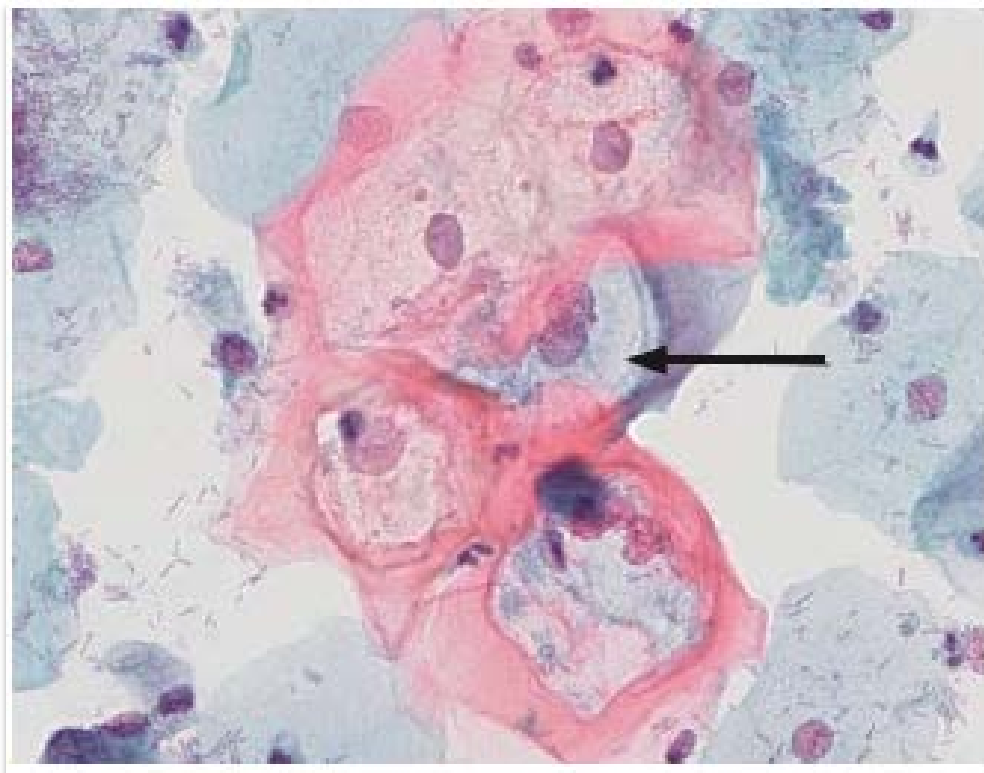


Figure 15 : Aspect cytologique d'une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.²⁹

Les cellules superficielles ont un noyau augmenté de volume et un halo périnucléaire, correspondant à une koilocytose (Pap x 400).

b. Histologie :

L'épithélium malpighien du col utérin est pluristratifié. La couche basale unicellulaire repose sur la membrane basale et entre en liaison avec les couches parabasale, intermédiaire et superficielle. Dans les CIN 1, les modifications cytonucléaires (dyskaryose, koilocytose, parakératose) intéressent les couches superficielles et intermédiaires ; associées à une légère hyperplasie des cellules basales et parabasales, sans perte de maturation.²⁵ (Figure 16)

L'immunomarquage par la p16INK4a des lésions induites par les HPV oncogènes (HPV à Haut risque) objective un marquage basal diffus nucléaire et cytoplasmique dans 95% des cas. En revanche, il peut être focal ou négatif (quand il s'agit d'une lésion induite par des HPV non oncogènes).²⁵ (Figure 17)

L'index de prolifération (Ki-67 ou Mib 1) demeure faible avec un marquage des cellules basales/supra-basales et d'un faible taux de cellules intermédiaires et superficielles (généralement moins de 30 %).²⁵

De nombreuses études ont démontré une excellente valeur prédictive négative de l'immunomarquage par p16INK4a pour le risque de progression ou de persistance des CIN1.³⁷

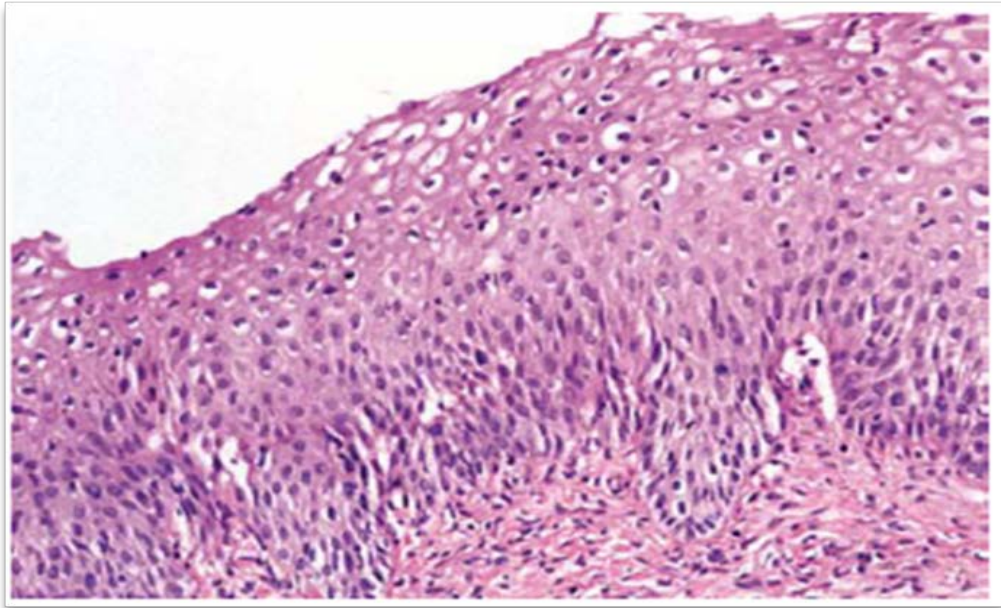


Figure 16 : Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1).²⁹

Les couches basales de l'épithélium sont hyperplasiques et légèrement désorganisées. Les couches superficielles contiennent des koïlocytes (Héatoxyline éosine x 100).

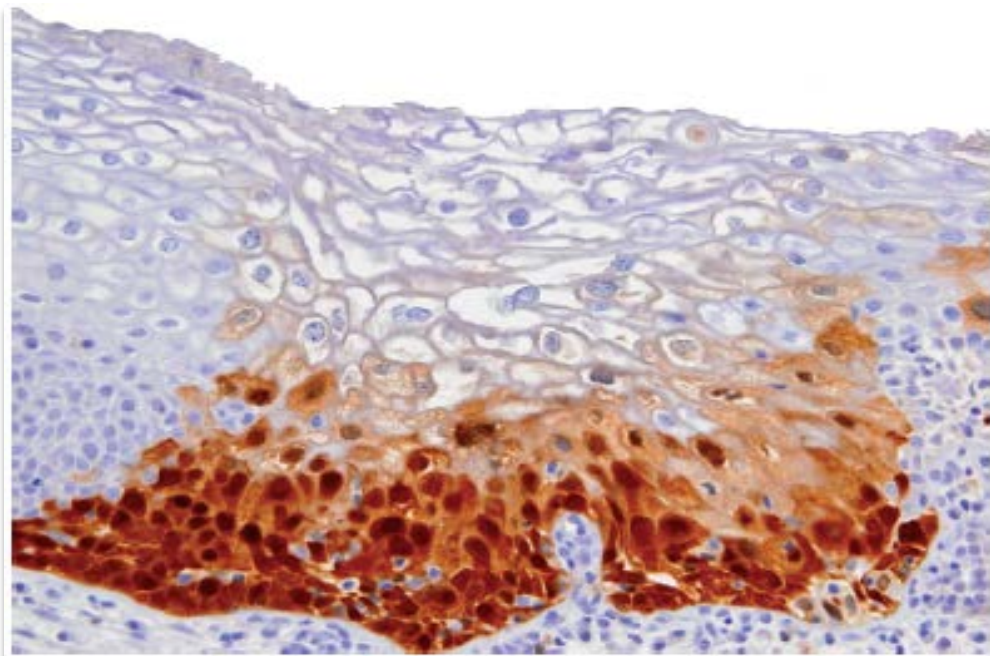


Figure 17 : Néoplasie intra-épithéliale du col de grade 1 (CIN1) avec koïlocytes.²⁵

Immunohistochimie de p16INK4a × 400. Marquage diffus basal.

2) Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade :

a. Cytologie :

Les cellules atypiques basales ou parabasales ont un aspect immature, autrement dit de taille plus petite que celles d'une LIEBG et présentent un rapport nucléocytoplasmique et une densité nucléaire élevés. Les noyaux sont augmentés de taille, hyperchromatiques avec des contours irréguliers de la membrane nucléaire. Le cytoplasme est réduit, pâle ou dense, orangéophile dans les cellules dyskératosiques atypiques dérivant de la parakératose atypique. ²⁵ (Figure 18)

Les cellules atypiques peuvent être de taille très petite, souvent isolées ou colligées en amas syncytiaux. Leur ressemblance avec des cellules métaplasiques immatures, glandulaires dystrophiques ou atrophiques est parfois responsable d'un diagnostic faux négatif ou faux positif. ²⁵

L'immunomarquage de p16INK4a et de Ki-67 sur lame cytologique peut aider au diagnostic. Le double marquage avec p16INK4a et Ki-67 (CINtec Plus®) a une sensibilité équivalente et une spécificité supérieure à celles du test HPV dans le dépistage des LIEHG. ²⁵ (Figure 19)

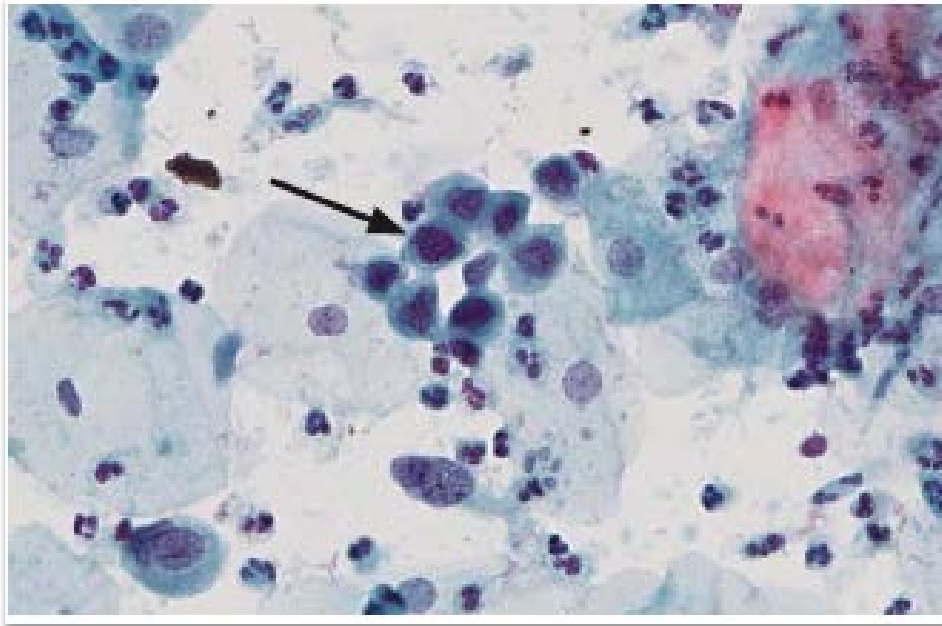


Figure 18: Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.²⁹

Les cellules basales présentent des atypies nucléaires importantes (Pap x 400).

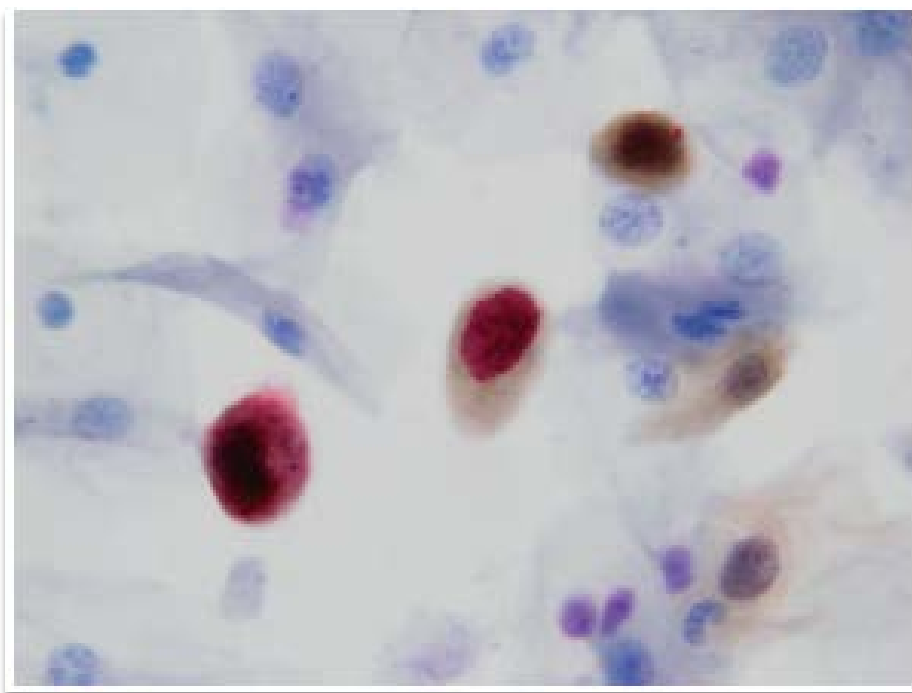


Figure 19 : Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade.²⁵ CINtecPlus© :
double marquage de p16 (brun) et Ki-67 (rouge) × 1000

b. Histologie :

Les LIEHG se caractérisent principalement par la perte de maturation du revêtement, avec des cellules parabasales/basales atypiques occupant les deux tiers de l'épaisseur épithéliale dans les CIN 2 (Figure 20) , la quasi-totalité de l'épaisseur (cas de dysplasie sévère : Figure 21) ou la totalité de l'épaisseur de l'épithélium dans le cas des CIN 3 (Figure 22).³⁸

Ces cellules se distinguent par : ²⁵

- Un aspect syncytial dans les couches basales et parabasales.
- Des koïlocytes rares ou absents et à petit halo clair.
- Un rapport nucléocytoplasmique élevé des cellules superficielles.
- Des mitoses fréquentes jusqu'aux deux tiers dans les CIN 2, et sur la quasi-totalité voire toute l'épaisseur dans les CIN 3.

Vu qu'une proportion non négligeable des lésions CIN 2 régresse spontanément, sa classification parmi les lésions intra-épithéliales de haut grade reste controversée. ²⁵ Pour le diagnostic histopathologique des CIN 2 et CIN 3, il existe une variabilité inter-observateur modérée entre les pathologistes, avec des erreurs de surnombre et de sous-nombre qui ne sont pas rares. A titre d'exemple, la métaplasie immature, l'atrophie et les processus réparateurs peuvent être interprétés à tort comme des CIN 2 et des CIN 3 alors qu'ils sont sans risque d'évolution vers un cancer.³⁸

L'immunomarquage de p16INK4a des LIEHG est positif. Le signal, en même temps cytoplasmique et nucléaire, est diffus et intense sur au moins les deux tiers du revêtement malpighien à partir de la basale.²⁵ Ce marquage spécifique se voit donc très utile pour le diagnostic différentiel.³⁹

Les marqueurs de prolifération (Ki-67 et Mib 1) existent dans plus de 30% des cellules en cas de CIN 2 et dans plus de 50% en cas de CIN 3 avec un marquage présent dans toutes les couches du revêtement.²⁵

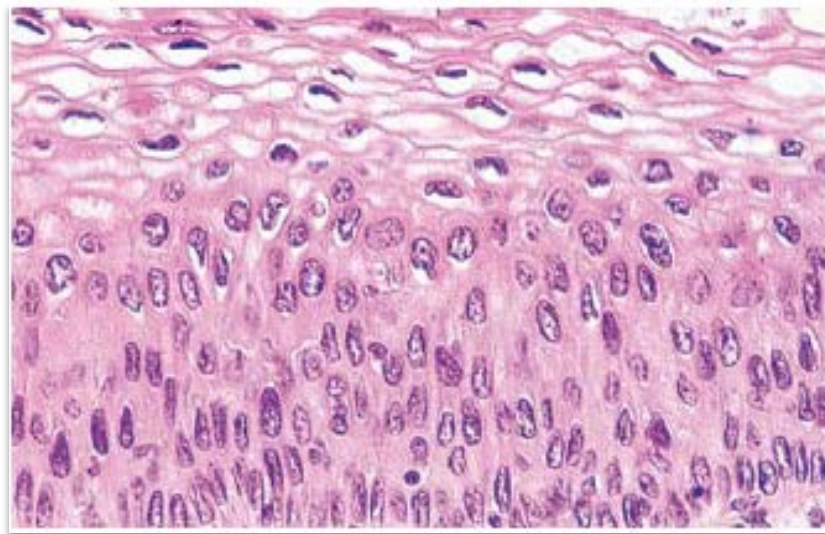


Figure 20 : Néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 (CIN2).²⁹

Les couches basales anormales remontent jusqu'aux deux tiers de la hauteur de l'épithélium et les couches superficielles contiennent des koïlocytes

(Hématoxyline éosine x 200).

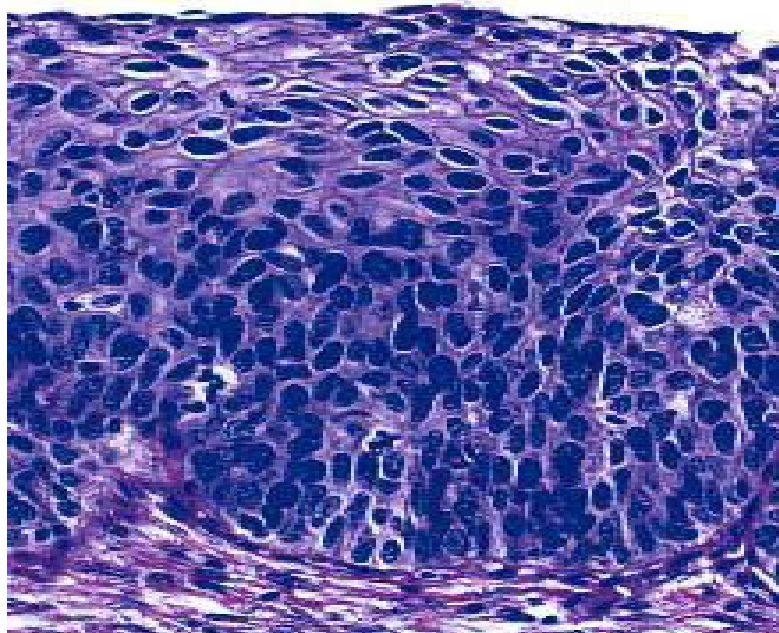


Figure 21 : Histologie d'une dysplasie sévère (CIN 3).

Toute la hauteur de l'épithélium est désorganisée et comporte des atypies cellulaires (J.W. SELLORS)

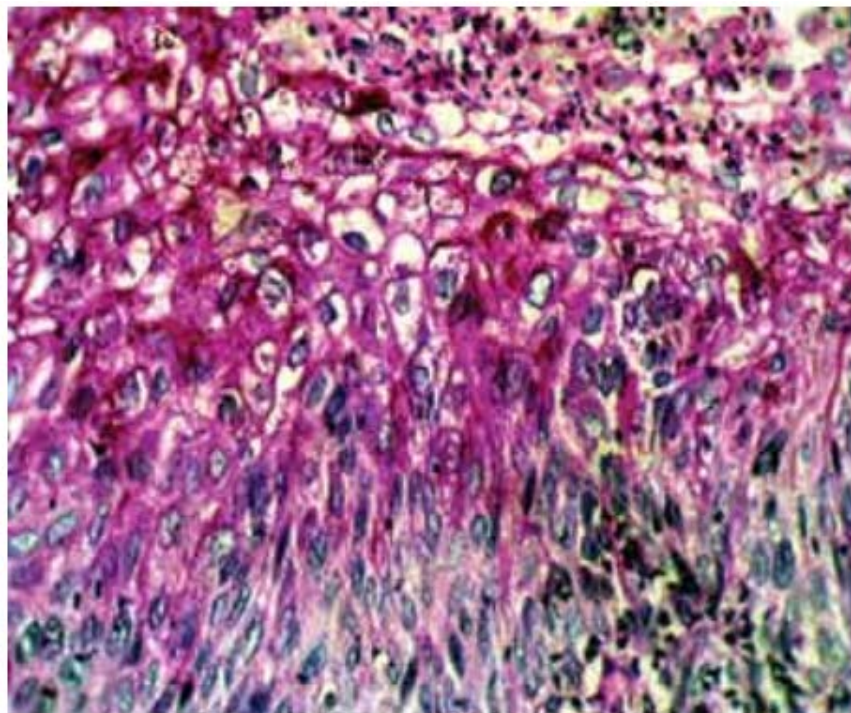


Figure 22 : histologie d'un carcinome épidermoïde in situ du col de l'utérus
(CIN 3).⁴⁰

3) Atypies cellulaires de signification indéterminée :

Selon la classification de Bethesda 2001, la catégorie englobant les atypies cellulaires de signification indéterminée rapporte l'existence d'un doute diagnostique.

Elle comporte trois sous-catégories comme suit : ²⁵

- ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) : Ce sont des atypies de signification indéterminée. La recherche d'HPV oncogènes par capture d'hybrides constitue l'une des options de triage des ASC-US actuellement recommandées. ²⁵ (Figure 23)
- ASC-H (atypical cells of undetermined significance, high grade not excluded) : Il s'agit d'atypies cellulaires de signification indéterminée annonçant la présence de cellules immatures plus ou moins atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade. ²⁵ (Figure 24)
- AGC (atypical glandular cells) : il s'agit d'atypies des cellules glandulaires d'origine endocervicale ou endométriale, avec la mention sans certitude en faveur d'une néoplasie ou non. ²⁵

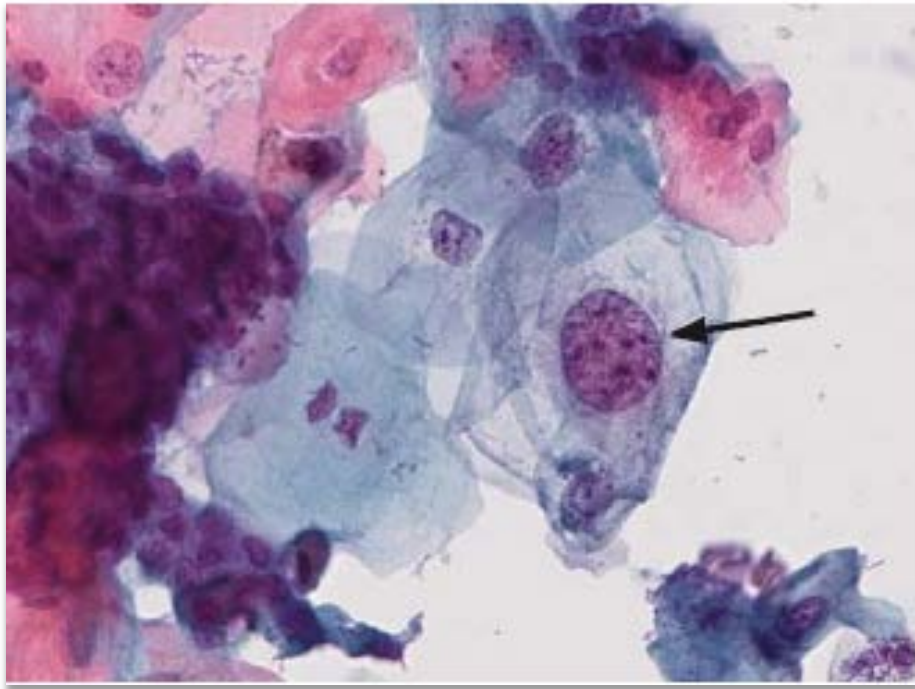


Figure 23 : Atypie malpighienne de signification indéterminée (ASC-US) ²⁹

Les cellules superficielles ont un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté (Pap x 400).

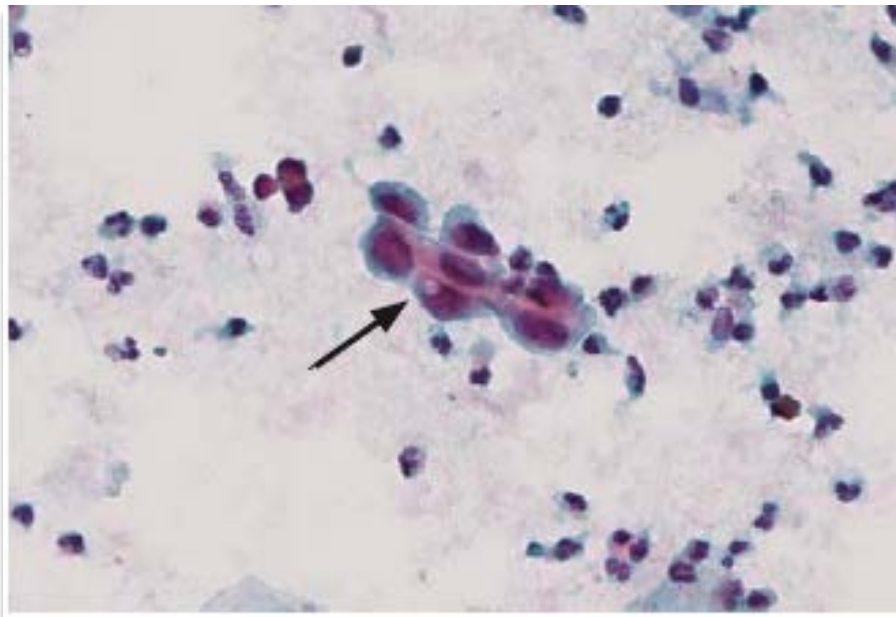


Figure 24 : Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne de haut grade (ASC-H). ²⁹

Les cellules basales ont un noyau hyperchromatique sans autre critère de malignité (Pap x 400).

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS :

1) Type d'étude :

Notre travail est sous forme d'une étude analytique descriptive rétrospective ayant porté sur 20 cas de patientes présentant un carcinome épidermoïde in situ du col utérin , prises en charge au sein du service de Gynécologie Obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, tout au long d'une période de 5 ans étendue du 1er Janvier 2017 au 31 Décembre 2021, avec comme objectif l'analyse des différentes données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives du carcinome épidermoïde in situ du col de l'utérus chez ces patientes.

2) Critères d'inclusion :

On a inclus toutes patientes dont les résultats de la biopsie sont revenus en faveur d'un carcinome épidermoïde in situ du col de l'utérus, y compris celles ayant un frottis cervico vaginal initial revenant en faveur d'une lésion cervicale intra-épithéliale de bas grade.

3) Critères d'exclusion :

Néanmoins, les patientes présentant les critères ci-dessous, ont été exclues de l'étude :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- toute biopsie revenant en faveur d'un CIS indifférencié.
- Un cancer du col avancé.

II. METHODES :

1) Recueil et saisie des informations :

Nous avons fait appel dans notre étude à une recherche exhaustive dans les dossiers des malades y compris les différents comptes rendus, opératoires ou encore anatomopathologiques ; ce qui nous a permis d'établir la fiche d'exploitation suivante : (voir Annexe 1).

Cette fiche a été éditée en vue de recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre globalement aux objectifs de notre étude. Ainsi, elle nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2016.

Les résultats des FCV sont établis selon la classification de Bethesda 2001.

Les résultats de la colposcopie sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : Transformation atypique de grade 1, a ou b (TAG1a, TAG1b), ou transformation atypique de grade 2, a ou b ou c (TAG2a, TAG2b, TAG2c).

Les résultats de l'étude histologique de la biopsie cervicale et de la pièce opératoire sont exprimés selon la classification de l'OMS.

2) Analyse statistique :

L'analyse statistique s'est déroulée en deux étapes :

- **Une analyse descriptive :** Toutes les variables ont été décrites à travers l'utilisation des outils de statistique descriptive :

- o Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne.
- o Les variables qualitatives ont été décrites en termes de pourcentage.

• **Une analyse uni-variée** : Qui consistait à chercher une association potentiellement significative entre les différents paramètres qualitatifs comparés.

La recherche d'une corrélation entre les différents paramètres qualitatifs a été effectuée par le test de Khi-deux de Pearson, celui-ci consiste à calculer le coefficient de corrélation P.

Le seuil de signification a été fixé à 5% : le test est significatif si $P \leq 0,05$.

Le codage et le traitement des données ont été réalisés sur le Logiciel Excel.

III. CONSIDERATION ETHIQUES :

L'étude a répondu conformément aux recommandations éthiques, selon la déclaration d'Helsinki, vu que les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

1) Fréquence :

De l'année 2017 à 2021, 20 cas de carcinomes épidermoïdes in situ du col utérin ont été pris en charge dans notre formation.

Le nombre de patientes recrutées variait d'une année à l'autre, avec un maximum en 2021 (6 cas) et un minimum en 2017 (2 cas).

On remarque dans notre étude que le nombre des patientes était en croissance au fil des années, le pourcentage des femmes atteintes avait passé de 10% en 2017 à 30 % en 2021.

Année	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de cas	2	3	5	4	6
Pourcentage %	10	15	25	20	30

Tableau 5 : Nombre de patientes par année de recrutement.

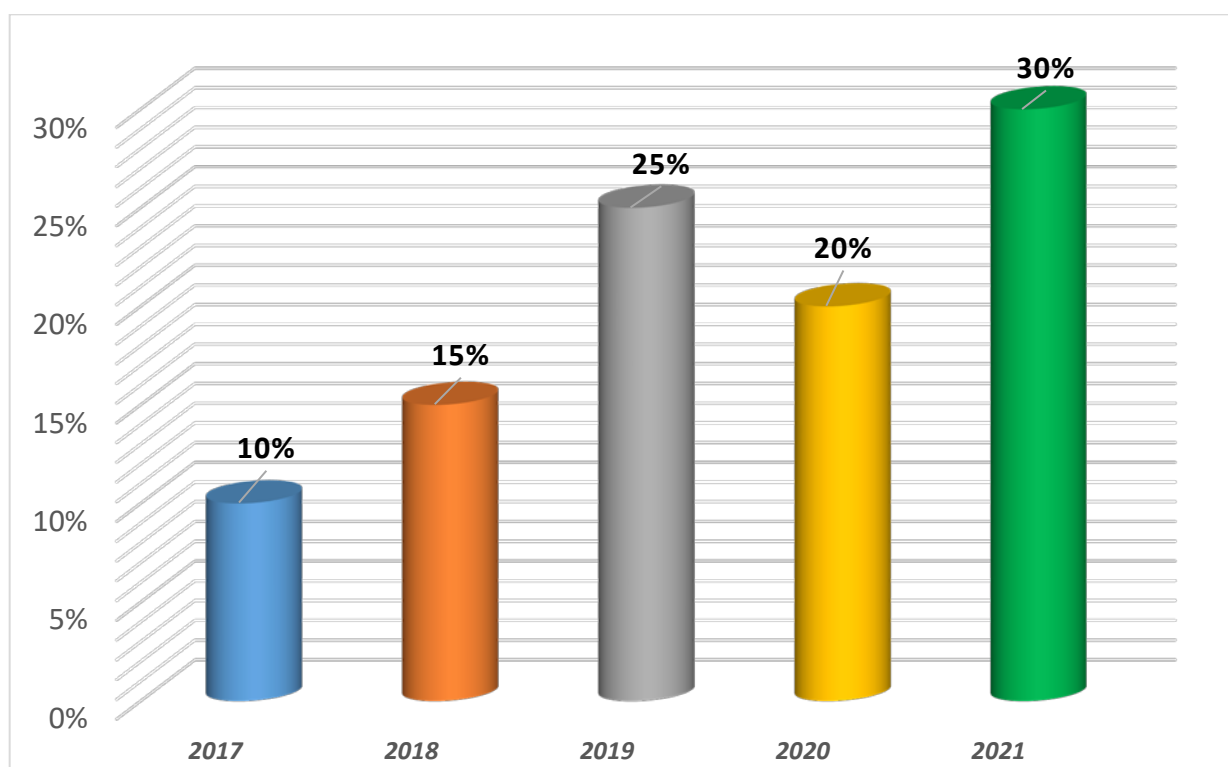


Figure 25 : Répartition des patientes selon les années d'étude.

2) Age des patientes :

La moyenne d'âge de nos patientes était de 31 ans, avec des extrêmes d'âge de 25 et 45 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 29 et 34 ans avec un total de 8 cas, soit 40 % de l'ensemble des cas.

Tranche d'âge	25-29 ans	29-34 ans	35-39 ans	40-45 ans
Nombre de patientes	5	8	4	3
Pourcentage %	25	40	20	15

Tableau 6 : Nombre de patientes par tranche d'âge.

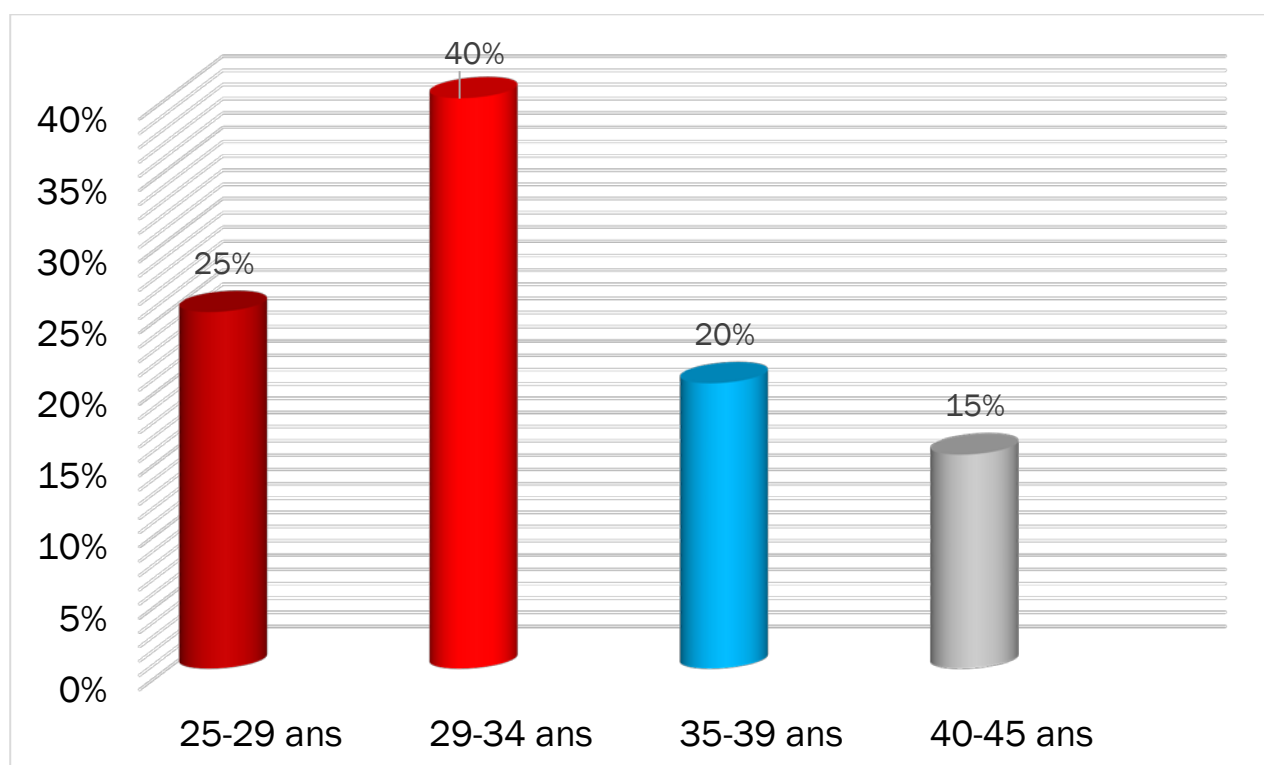


Figure 26 : Répartition des patients selon l'âge.

3) Origine géographique :

Le lieu de résidence est précisé pour toutes les patientes.

Dans notre série, il paraît que la majorité de nos patientes habitaient en milieu urbain, avec un pourcentage de 90 %, soit 18 patientes au total.

Origine	Urbaine	Rurale	Total
Nombre de cas	18	2	20
Pourcentage %	90	10	100

Tableau 7 : Répartition des patientes selon leurs origines géographiques.

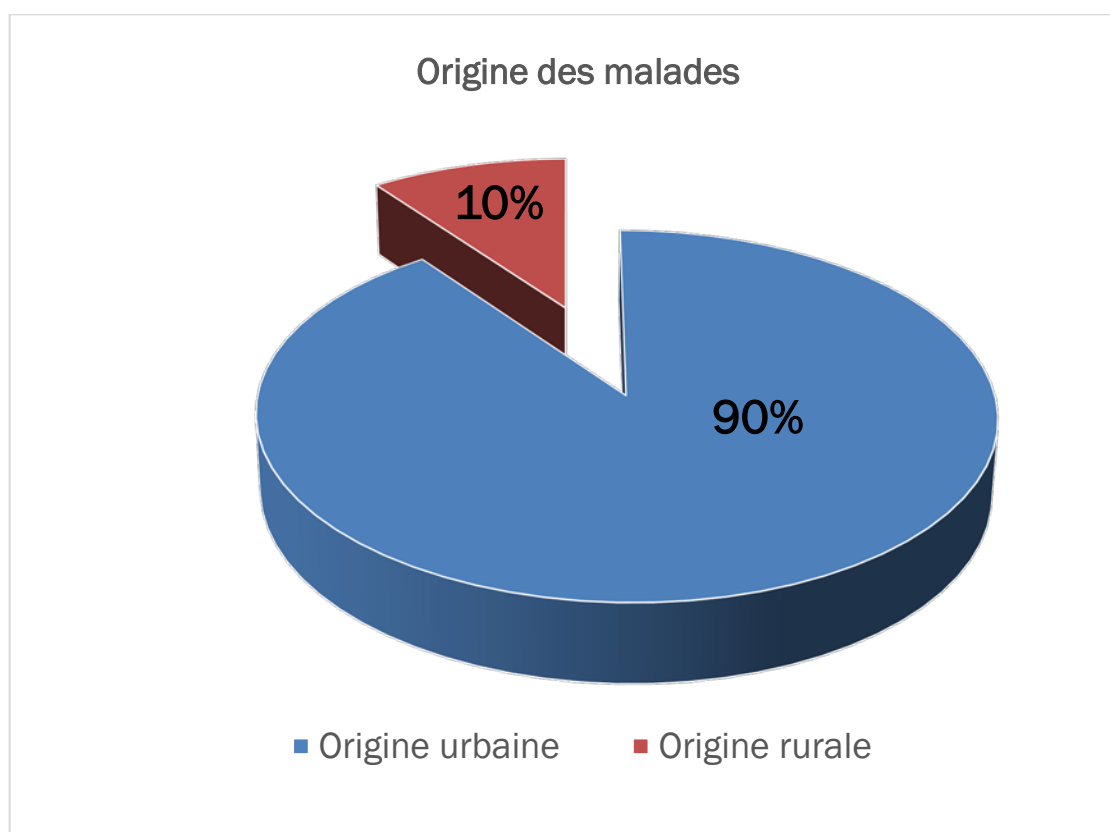


Figure 27 : Répartition des patientes selon l'origine géographique.

II. FACTEURS DE RISQUE :

1) Âge du début de l'activité génitale :

L'âge du début de l'activité génitale dans notre contexte de culture musulmane, représente généralement l'âge lors du premier mariage.

L'âge du début de l'activité génitale	Nombre de cas	Pourcentage %
18-22	5	25
23-27	11	55
28-32	4	20

Tableau 9. Répartition des malades en fonction de l'âge du début de l'activité sexuelle.

Dans notre étude, l'âge du début de l'activité génitale varie d'une patiente à l'autre. L'âge moyen est de 25 ans avec des extrêmes de 18 et 32 ans.

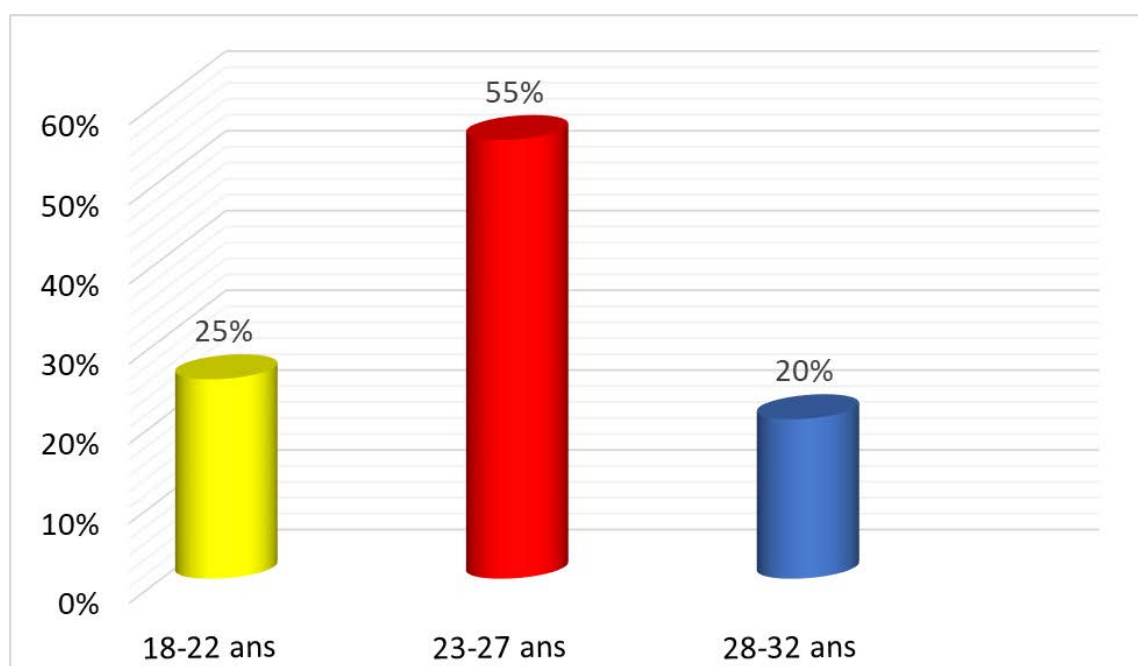


Figure 29 : Répartition des malades en fonction de l'âge du début de l'activité sexuelle.

2) Partenaires multiples :

C'est un facteur si difficile à préciser et tabou dans notre contexte, il n'a été identifié que chez un seul cas, soit 5% des patientes étudiées.

3) Multiparité :

La multiparité, soit 3 paires et plus était notée chez 6 malades, ce qui est équivalent à 30% des cas. Aucune patiente nullipare n'a été identifiée dans notre série, tandis que 60% de nos patientes étaient des paucipares.

Parité	Nombre de cas	Pourcentage %
Nullipare	0	0
Primipare	2	10
Paucipare	12	60
Multipare	6	30
Total	20	100

Tableau 10 : Répartition des patientes en fonction de la parité.

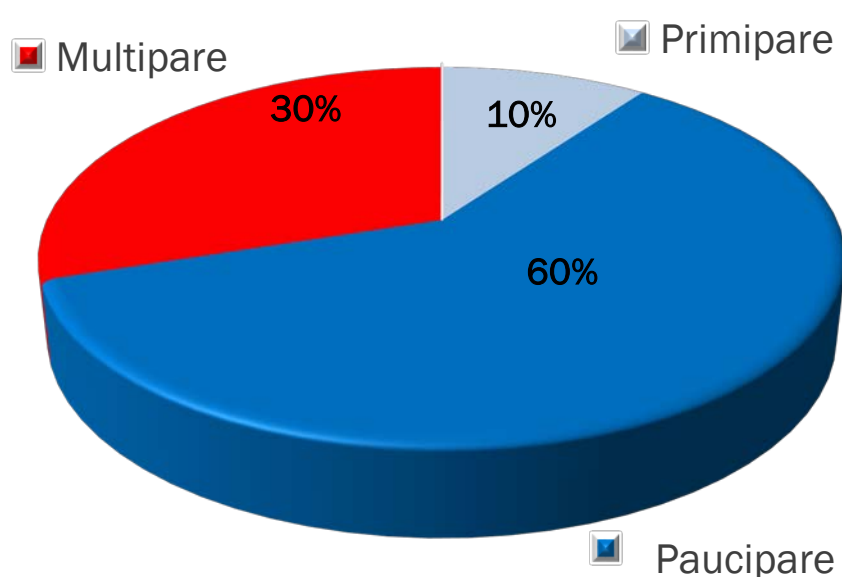


Figure 30 : Répartition des patientes en fonction de la parité.

4) Infections génitales à répétition :

Dans notre étude, toutes nos patientes ont rapporté la notion d'infection cervico-vaginale à répétition, soit 100% des cas. Pour aller encore plus loin, on s'est acharné à préciser quel type de germe impliqué dans l'infection cervico-vaginale chez chaque patiente. Le tableau présenté ci-dessous en résume ceci.

Infection cervico-vaginale		Nombre de cas	Pourcentage %
Microbienne		6	30
Virale	Herpes	7	35
	condylome	3	15
Mycosique		4	20

Tableau 11 : Répartition des malades en fonction du type d'infection cervico-vaginale à répétition.

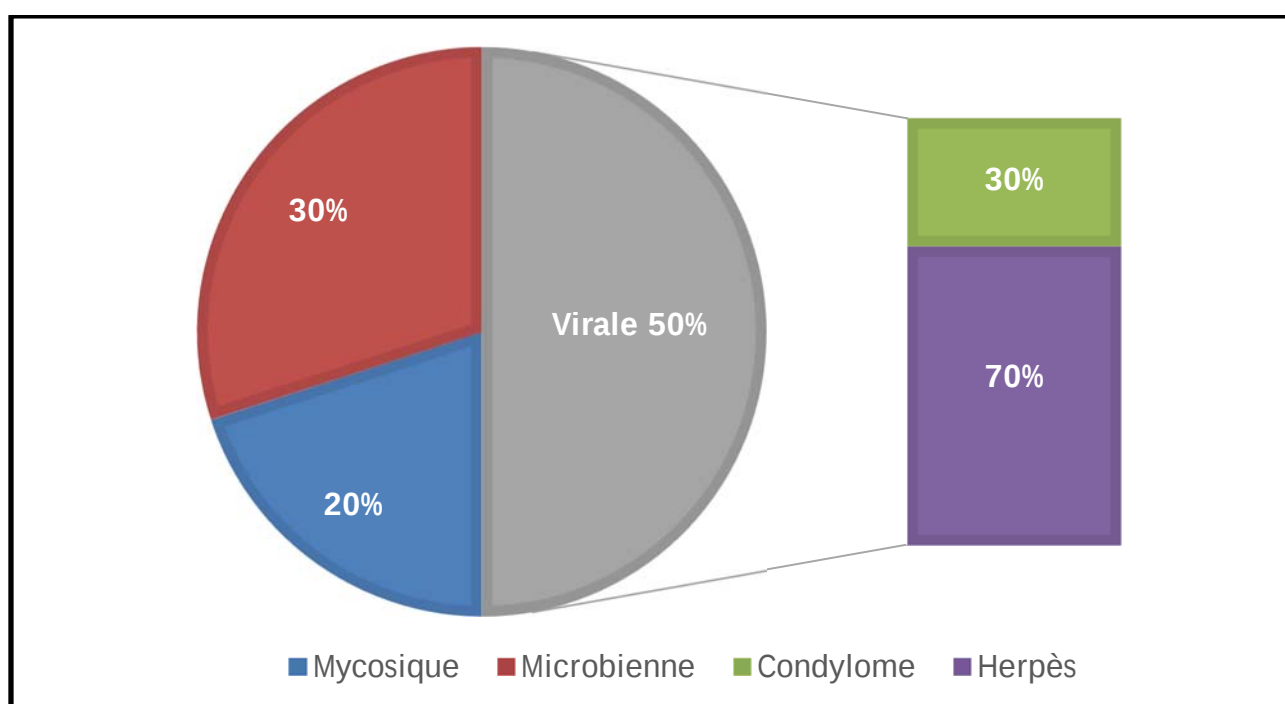


Figure 31 : Répartition des malades selon le type d'infection cervico-vaginale à répétition.

En ce qui concerne les infections génitales hautes, on a noté la présence des antécédents de salpingite chez 2 patientes, soit 10% des cas.

5) Contraception hormonale :

L'utilisation de contraception hormonale par voie orale au long cours a été noté chez 4 patientes, ce qui est équivalent à 20% des cas de notre série.

6) Tabagisme :

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes en général.

Dans notre série, le tabagisme actif a été déclaré par une seule patiente ce qui a présenté 5% de la série d'étude. Par ailleurs, la notion de tabagisme passif a été retrouvée chez dix patientes, soit 50% des cas de notre série.

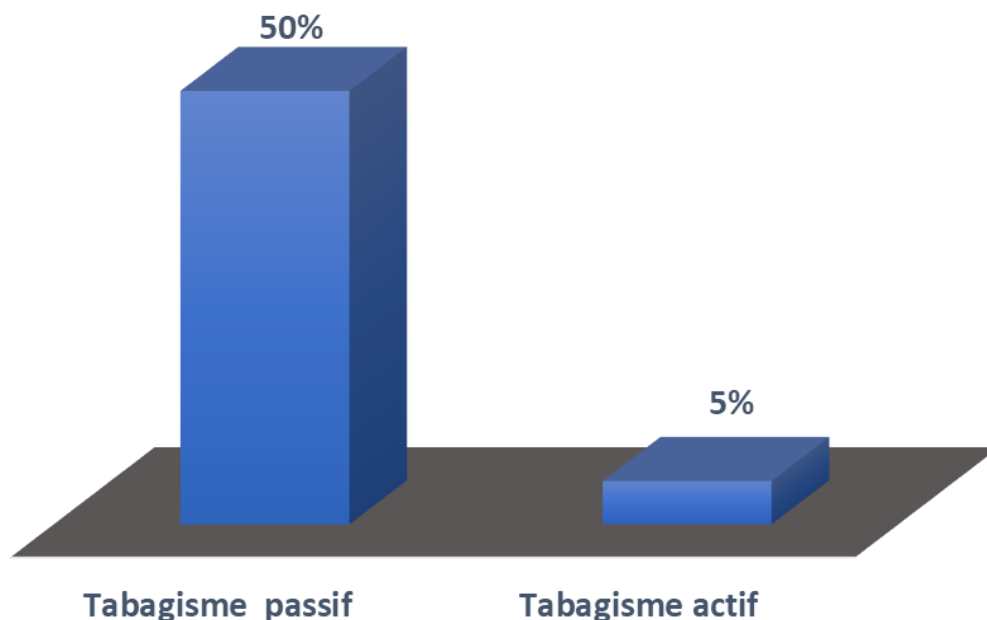


Figure 32 : Pourcentages de tabagiques en fonction du type de tabagisme.

7) Profession et niveau socio-économique et intellectuel :

Le travail du mari peut refléter le niveau socioéconomique de nos patientes. Ainsi, on a réparti nos patientes selon les fonctions de leurs maris.

Profession du mari	Nombre de cas	Pourcentage %
Militaire vivant dans la même ville	4	20
Militaire ne vivant pas dans la même ville	6	30
Représentant de société	2	10
Transporteur national	1	5
Instituteur	1	5
Infirmier	1	5
Autres	5	25

Tableau 8 : Répartition des patientes selon les professions de leurs maris.

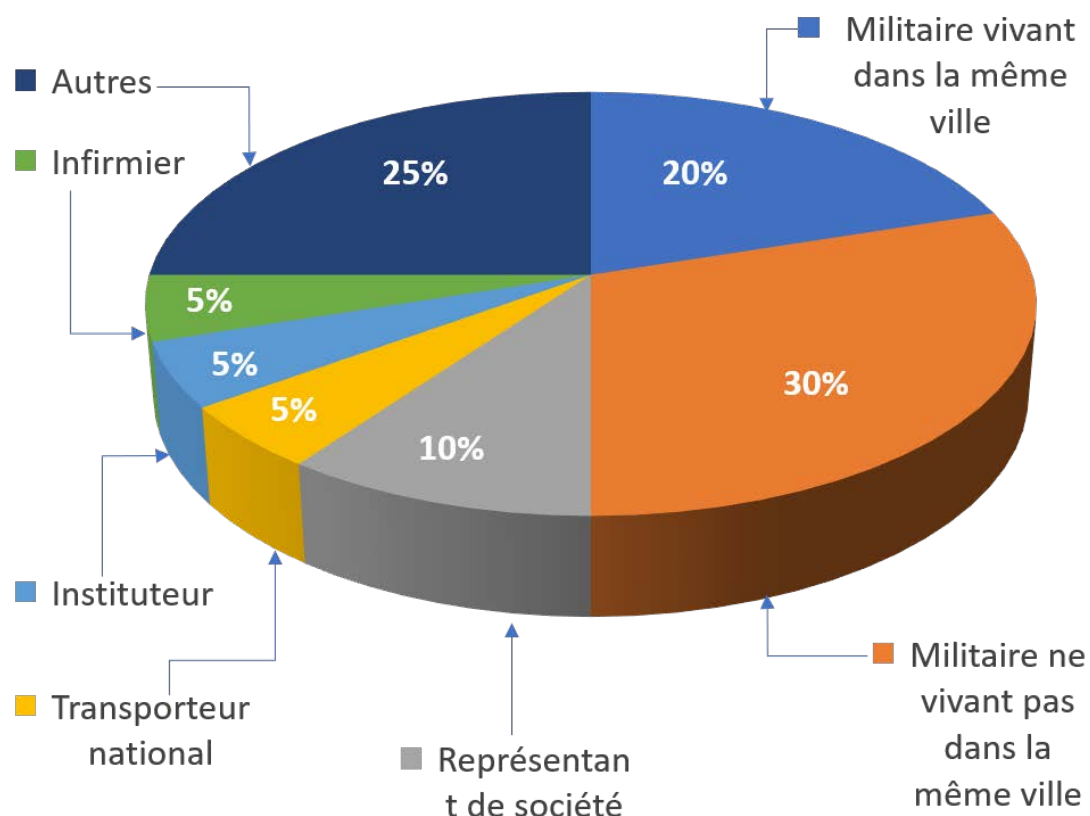


Figure 28 : Répartition des patientes selon les professions de leurs maris.

La majorité des malades étaient issues d'un niveau socioéconomique moyen, soit 90% des cas.

Niveau socio-économique	Nombre de cas	Pourcentage %
Bas	2	10
Moyen	18	90
Haut	0	0

Tableau 12 : Répartition des patientes selon leur niveau socioéconomique.

Quant au niveau intellectuel, d'une part, seulement une seule patiente a un niveau des études supérieurs, représentant ainsi 5% des cas de notre série. D'autre part, 75% de nos patientes n'ont pas pu dépasser le niveau primaire.

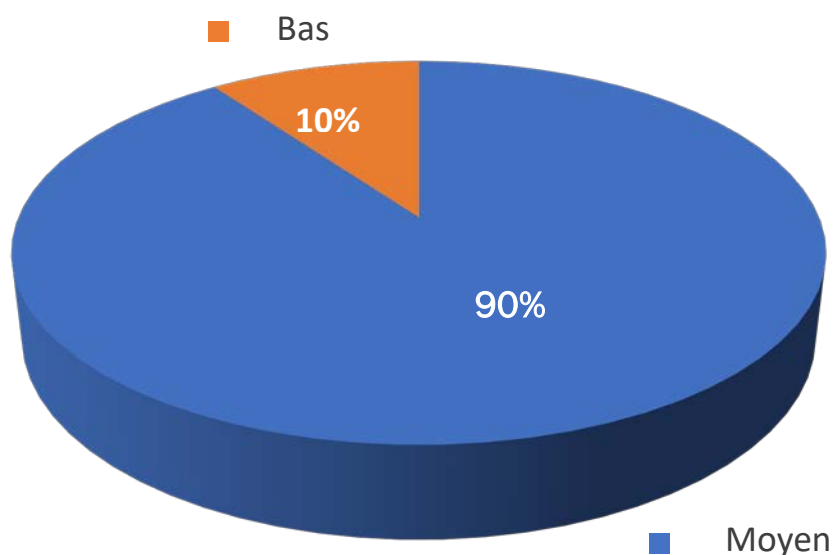


Figure 33 : Répartition des patientes selon leur niveau socioéconomique.

Niveau intellectuel	Nombre de cas	Pourcentage %
Primaire	15	75
Secondaire	4	20
Supérieur	1	5

Tableau 13. Répartition des patientes selon leur niveau intellectuel.

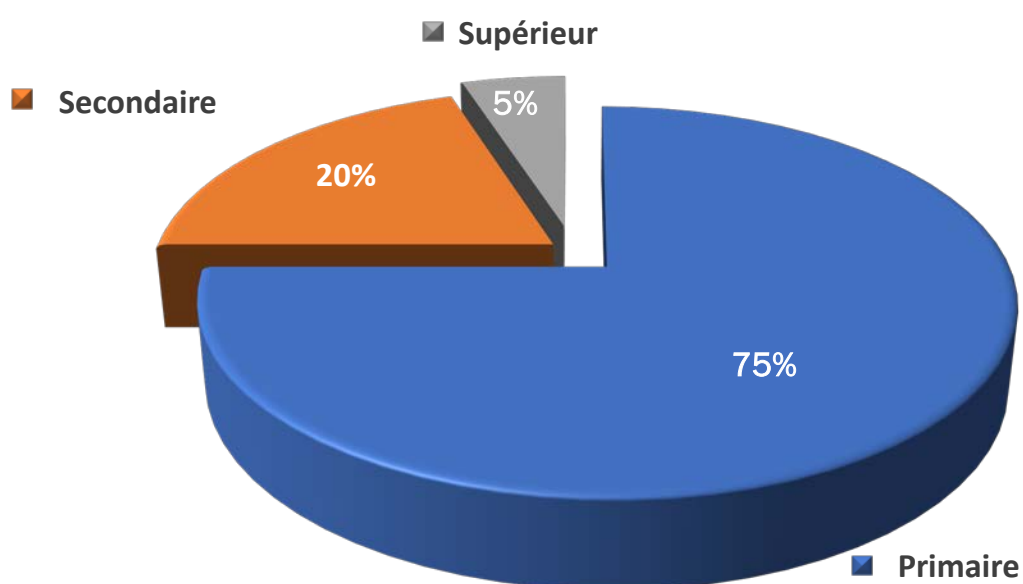


Figure 34 : Répartition des patientes selon leur niveau intellectuel.

III. ÉTUDE CLINIQUE :

1) Les antécédents personnels gynéco-obstétricaux :

a. Âge des ménarches :

La moyenne d'âge des ménarches de nos malades est de douze ans, avec des extrêmes de 9 et 17 ans.

Âge des ménarches	Nombre de cas	Pourcentage %
9-10 ans	5	25
11-13	12	60
14-17	3	15

Tableau 14. Répartition des patientes selon l'âge des ménarches.

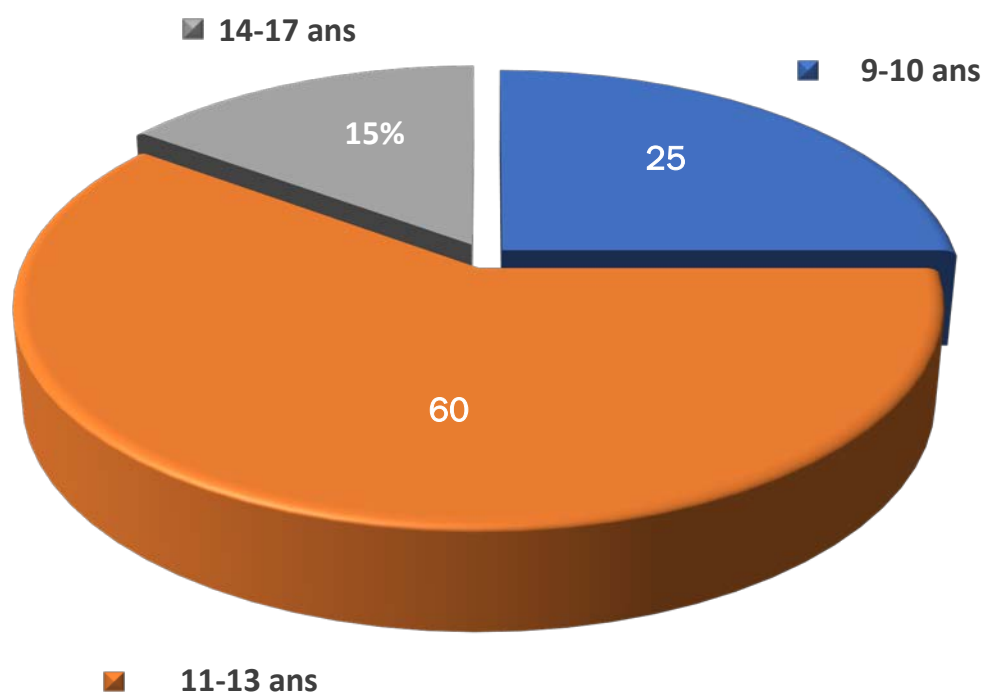


Figure 35 : Répartition des patientes selon l'âge des ménarches.

b. Gestité et parité :

Aucune de nos patientes n'est nulligeste. Par contre, les paucigestes constituent la majorité des patientes de notre étude.

La parité a été déjà étudiée dans la partie des facteurs de risque.

Gestité	Nombre de cas	Pourcentage %
Nulligeste	0	0
Primigeste	2	10
Paucigeste	12	60
Multigeste	6	30
Total	20	100

Tableau 15 : Répartition des patientes selon la gestité.

c. Moyen de contraception :**▪ La contraception orale :**

Comme déjà cité auparavant, on note quatre patientes qui utilisent les contraceptifs oraux, soit 20 % de notre population étudiée.

▪ Les préservatifs :

Aucune de nos patientes n'utilisent cette méthode comme moyen de contraception.

▪ Le dispositif intra-utérin :

On note l'utilisation du DIU chez une seule patiente, ce qui représente 5% des cas de notre série.

Par contre, 75 % de nos patientes n'utilisent aucun moyen contraceptif.

2) Les antécédents personnels médicaux :

Dans notre série : on note l'absence d'antécédents médicaux dans 90 % des cas, soit dans 18 observations.

Les 10 % des patientes, soit 2 cas avaient des antécédents médicaux type :

- Diabète : chez une patiente, désignant ainsi 5 % des cas de notre série.
- Lupus : chez une patiente, ce qui représente 5 % de notre population.

3) Les antécédents personnels chirurgicaux :

Un antécédent chirurgical a été noté dans 20 % des cas, il s'agissait d'une chirurgie de type de césarienne dans 15 % des cas, à savoir :

- o Utérus cicatriciel : chez une patiente.
- o Utérus doublement cicatriciel : chez deux patientes.
- o Cholécystectomie : chez une patiente.

4) Les antécédents familiaux :

Un antécédent familial a été mentionné dans 25 % des cas, soit sur 5 observations. On note l'absence d'antécédent familial de cancer du col utérin chez toutes les femmes de notre série. Par ailleurs, les autres antécédents familiaux mentionnés sont :

- ✓ Cancer du sein : chez la sœur d'une patiente, soit 5 %.
- ✓ Diabète : chez les mères de 3 patientes, soit 15 %.
- ✓ Lupus : chez la mère d'une patiente, soit 5 %.

5) Circonstances de découverte :

Dans notre série, la découverte d'un carcinome in situ du col utérin était faite soit :

- A l'occasion d'un dépistage systématique par FCV chez des patientes asymptomatiques, (9 cas)
- A l'occasion d'un suivi cytologique pour FCV anormal ou pour CIN, chez des patientes asymptomatiques, (5 cas)
- A l'occasion de signes cliniques d'appel (6 cas) :

⇒ Saignement génital : chez 2 patientes, soit 10 % des cas.

⇒ Leucorrhées : chez 3 patientes, soit 15 % des cas.

⇒ Algies pelviennes : chez une patiente, soit 5% des cas.

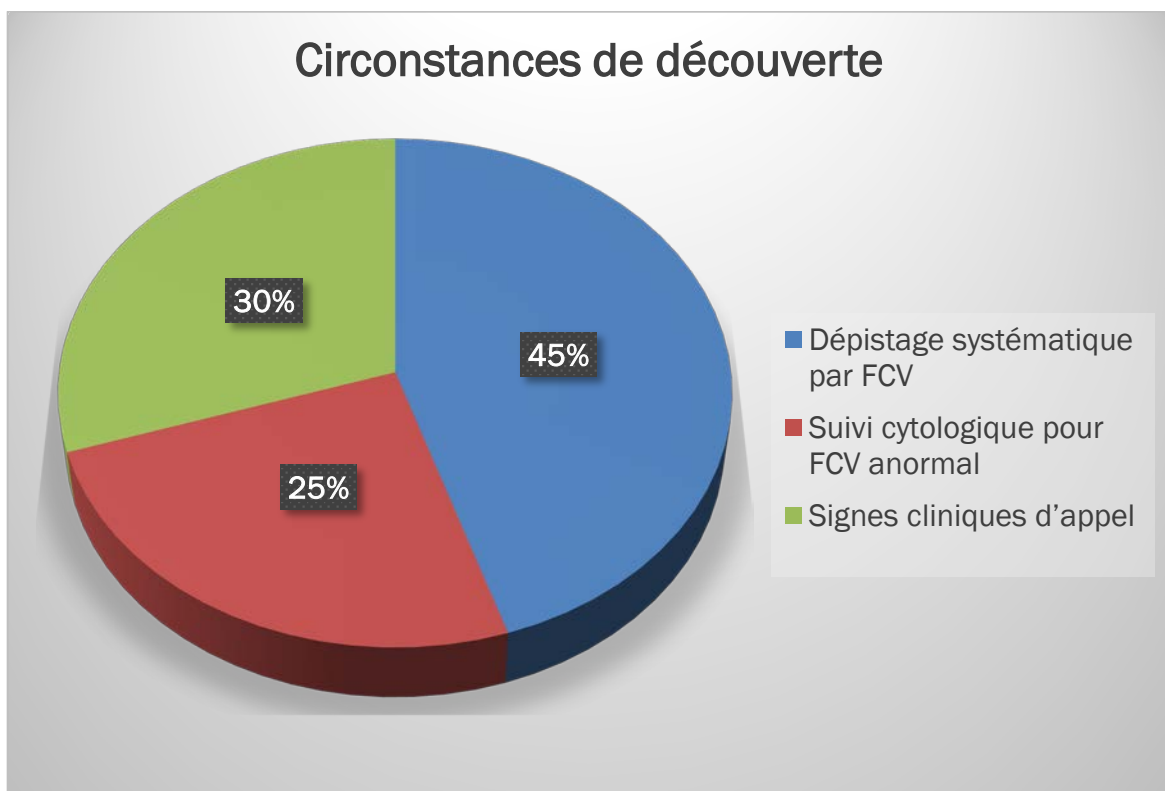


Figure 36 : Circonstances de découverte des CIS.

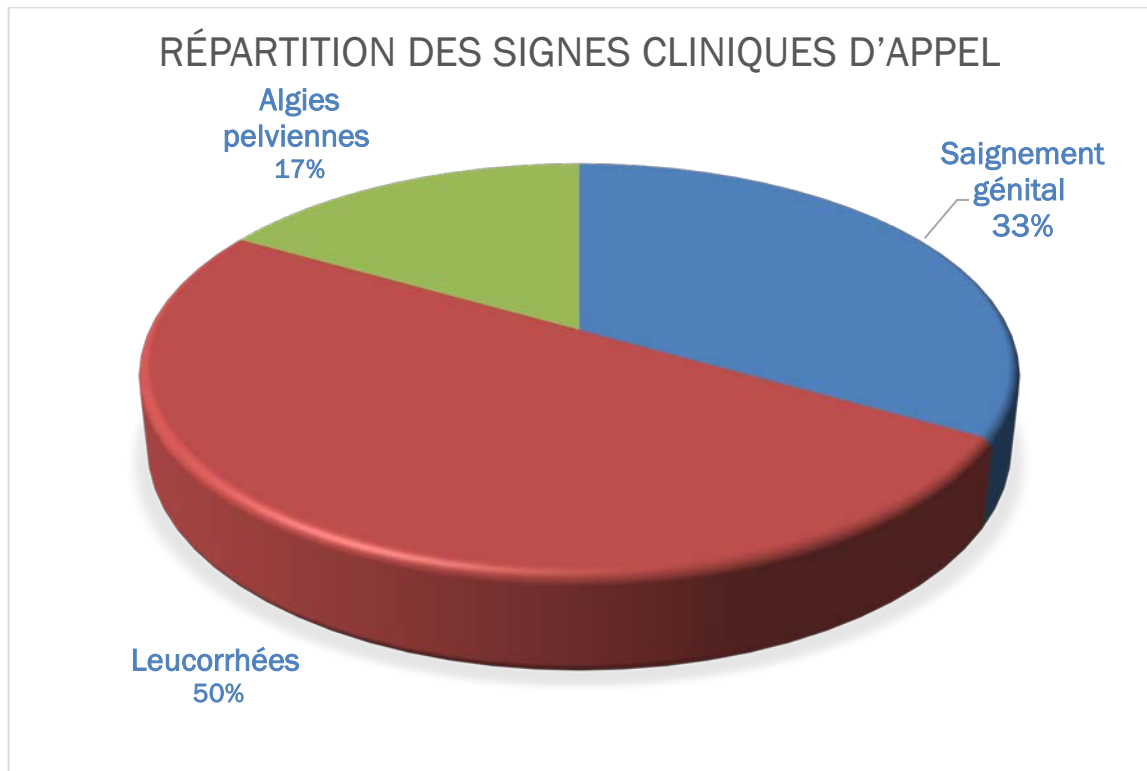


Figure 37 : Répartition des patientes symptomatiques selon les signes cliniques d'appel.

6) L'examen clinique :

a. Speculum :

o Aspect du col :

⇒ Aspect inflammatoire / ulcéré du col :

Les patientes qui avaient à l'examen un aspect inflammatoire du col étaient au nombre de 6, soit 30 % des cas.

Une seule patiente présentait à l'examen un col ulcéré, soit 5 % des cas de notre série.

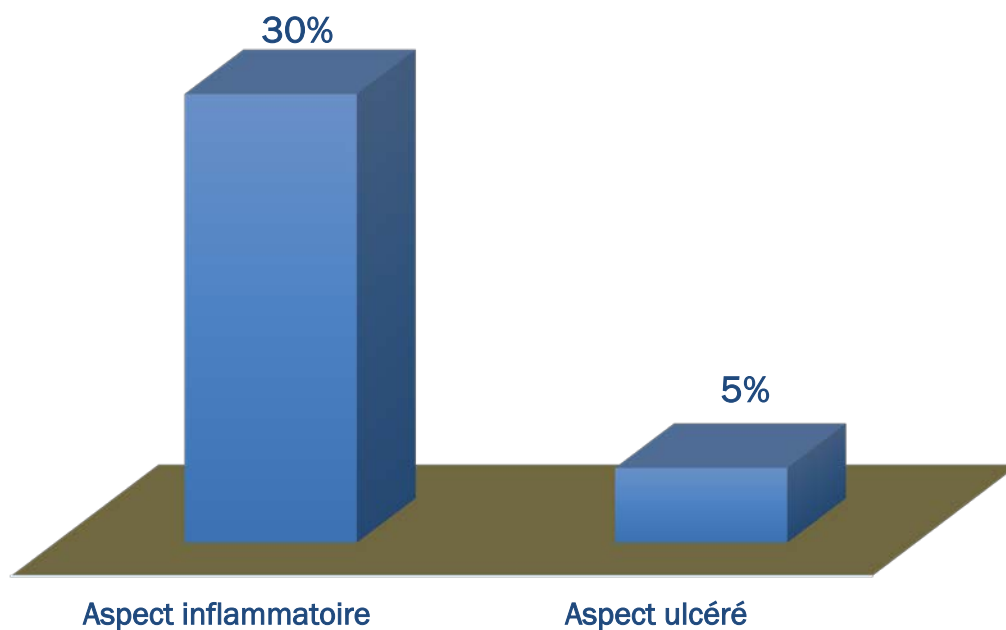


Figure 38 : aspect du col à travers l'examen au speculum.

⇒ Orifice du col :

La majorité de nos patientes présentaient à l'examen clinique un orifice circulaire (14 cas), alors que les autres patientes (6 cas) présentaient un orifice horizontal.

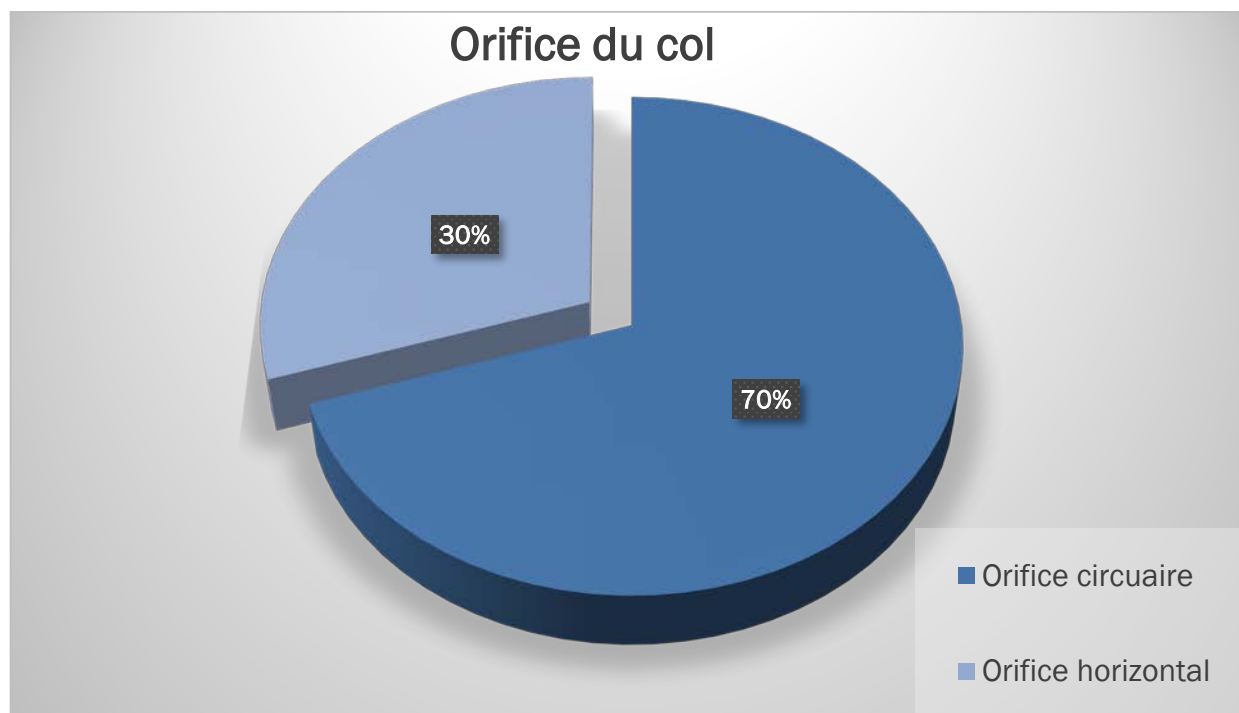


Figure 39 : Répartition des patientes selon le type d'orifice du col.

⇒ **Ligne de jonction :**

À l'examen, la ligne de jonction était visible chez la quasi-totalité des patientes (19 cas).

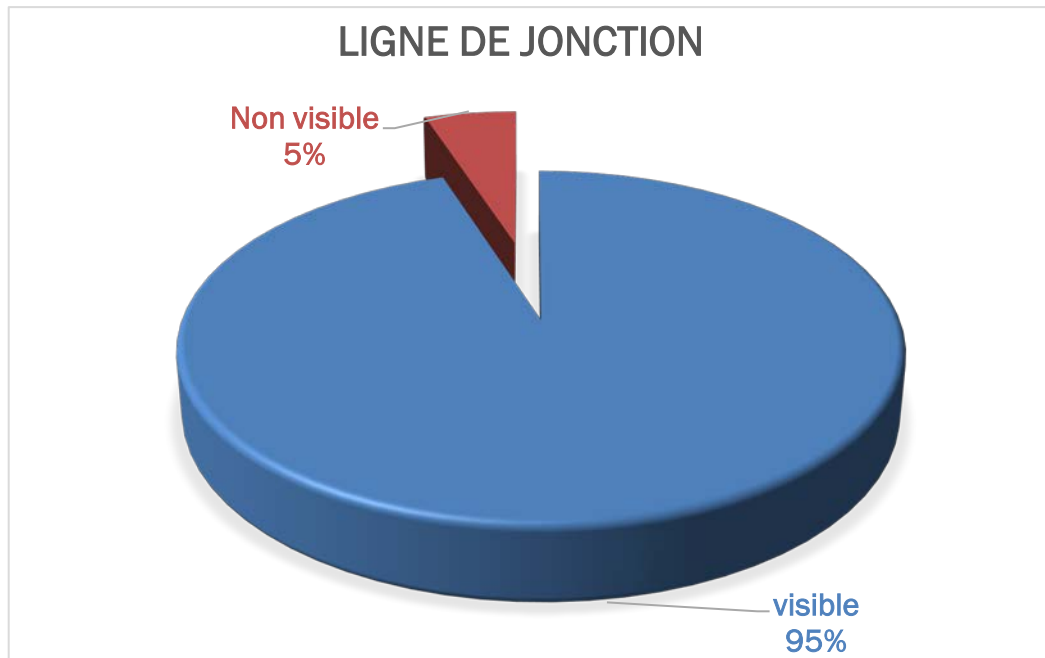


Figure 40 : Répartition des patientes selon la visibilité de la ligne de jonction.

⇒ **Présence de polypes / œufs de Naboth :**

L'examen a révélé la présence de polypes Chez deux de nos patientes, soit 10% des cas. Quant aux kystes de Naboth, ils ont été détectés chez trois de nos malades, soit 15 % de notre population étudiée.

o **Saignement :**

Lors de l'examen du col, deux patientes ont eu un saignement spontané, contre trois patientes ayant eu un saignement provoqué.

o **Leucorrhées :**

Trois de nos patientes ont eu des leucorrhées pathologiques lors de l'examen du col, soit 15 % des cas étudiés. Ainsi, elles ont bénéficié d'un prélèvement revenant

en faveur d'une candidose vaginale, qui a été correctement traitée chez toutes ces trois femmes.

o **Aspect de la cavité vaginale :**

Les patientes qui avaient un aspect rose de la cavité vaginale sont au nombre de 12 femmes, représentant ainsi 60 % des cas, contre 8 patientes qui avaient un aspect pâle de la cavité vaginale.

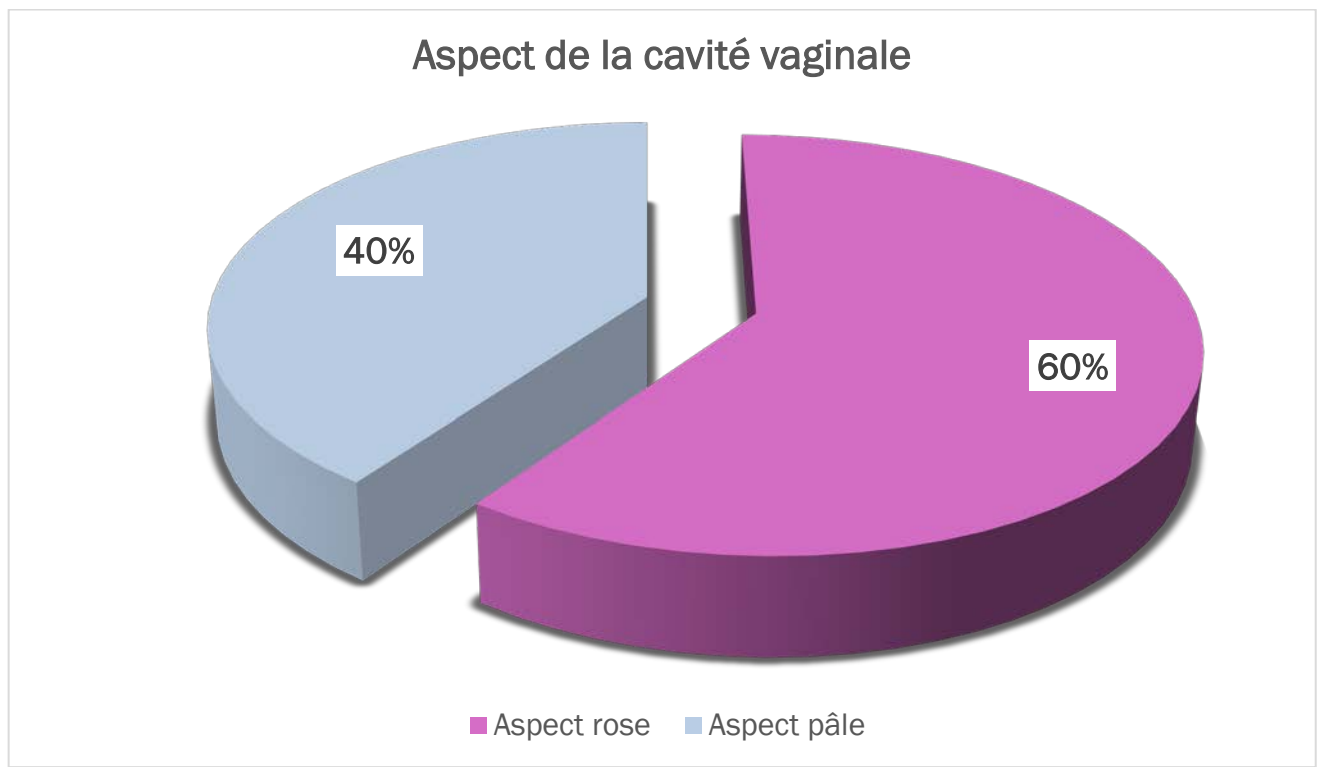


Figure 41 : Répartition des patientes selon l'aspect de la cavité vaginale.

b. L'examen des seins :

L'examen des seins a révélé chez deux patientes des seins mastosiques, ce qui représente 10 % des cas de notre série. Par ailleurs, l'examen n'a rien signalé d'anormal pour le reste des patientes.

IV. MOYENS DE DIAGNOSTIC DU CARCINOME IN SITU DU COL UTERIN :

1) Le frottis cervico-vaginal :

Le FCV a été réalisé chez toutes les patientes soit par un gynécologue, soit par un technicien de laboratoire.

En revanche, la technique de réalisation des FCV (en mode conventionnel ou en milieu liquide) n'a pas été précisée chez nos patientes.

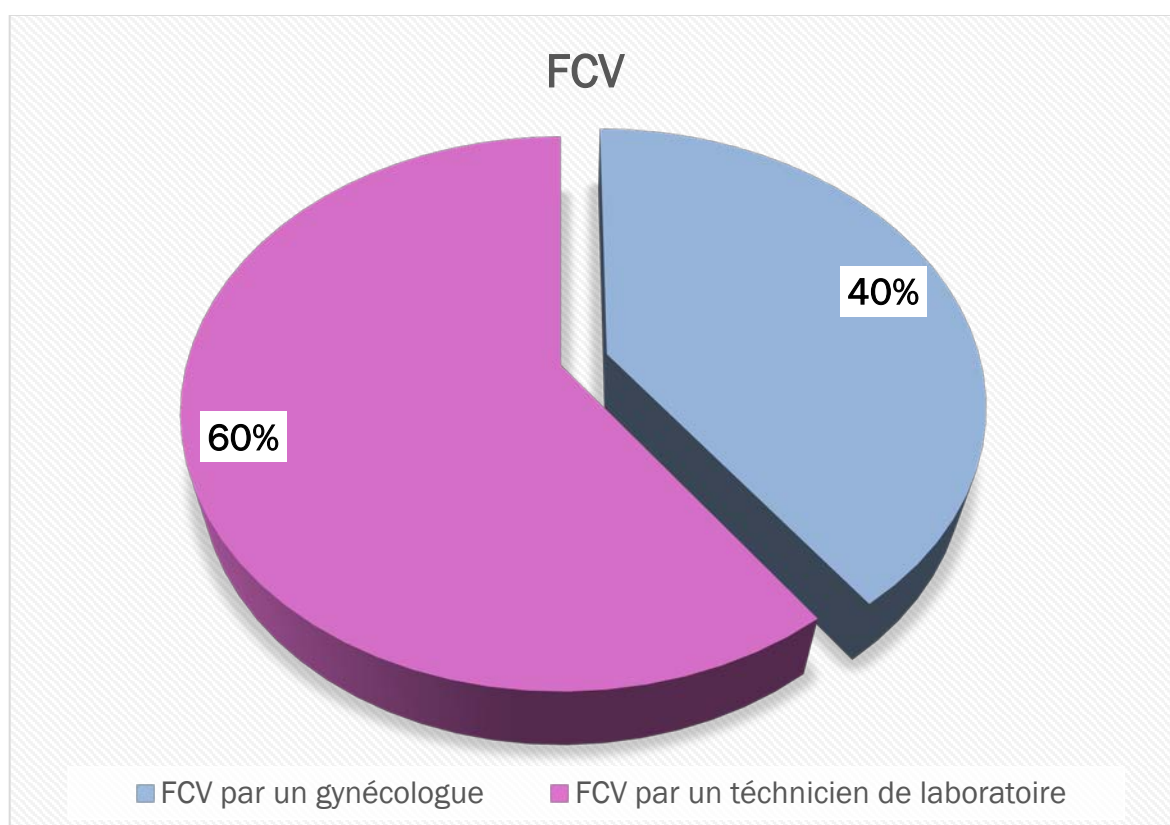


Figure 42 : Répartition des patientes selon le réalisateur du FCV.

o **Résultats des frottis cervico-vaginaux initiaux :**

Les résultats des FCV se répartissent en :

Résultat du FCV	Nombre de cas	Pourcentage %
LIEBG	5	25
LIEHG	15	75
Total	20	100

Tableau 16 : Répartition des patientes selon les résultats des FCV initiaux.

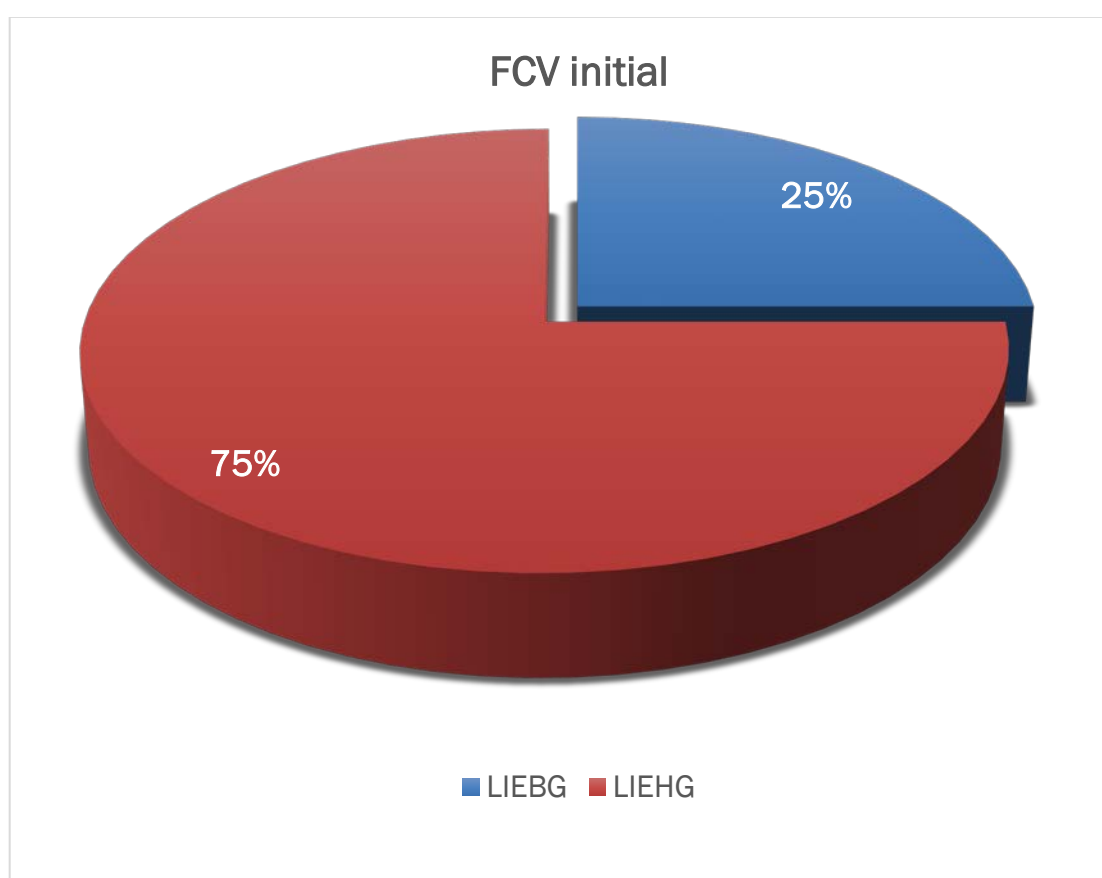


Figure 43 : Répartition des patientes selon les anomalies cytologiques du FCV initial.

Un suivi a été réalisé pour les patientes qui avaient présenté des lésions intra-épithéliales de bas grade sur les frottis cervico-vaginaux initiaux.

Par conséquent, dans le cadre de ce suivi, un FCV a été refait après six mois chez ces patientes dont les résultats sont revenus en faveur d'une évolution vers des lésions intra-épithéliales de haut grade chez quatre patientes et vers des anomalies des cellules malpighiennes de signification indéterminée chez une patiente.

Bref, le schéma suivant résume les anomalies cytologiques trouvées sur le FCV final chez toutes nos patientes :

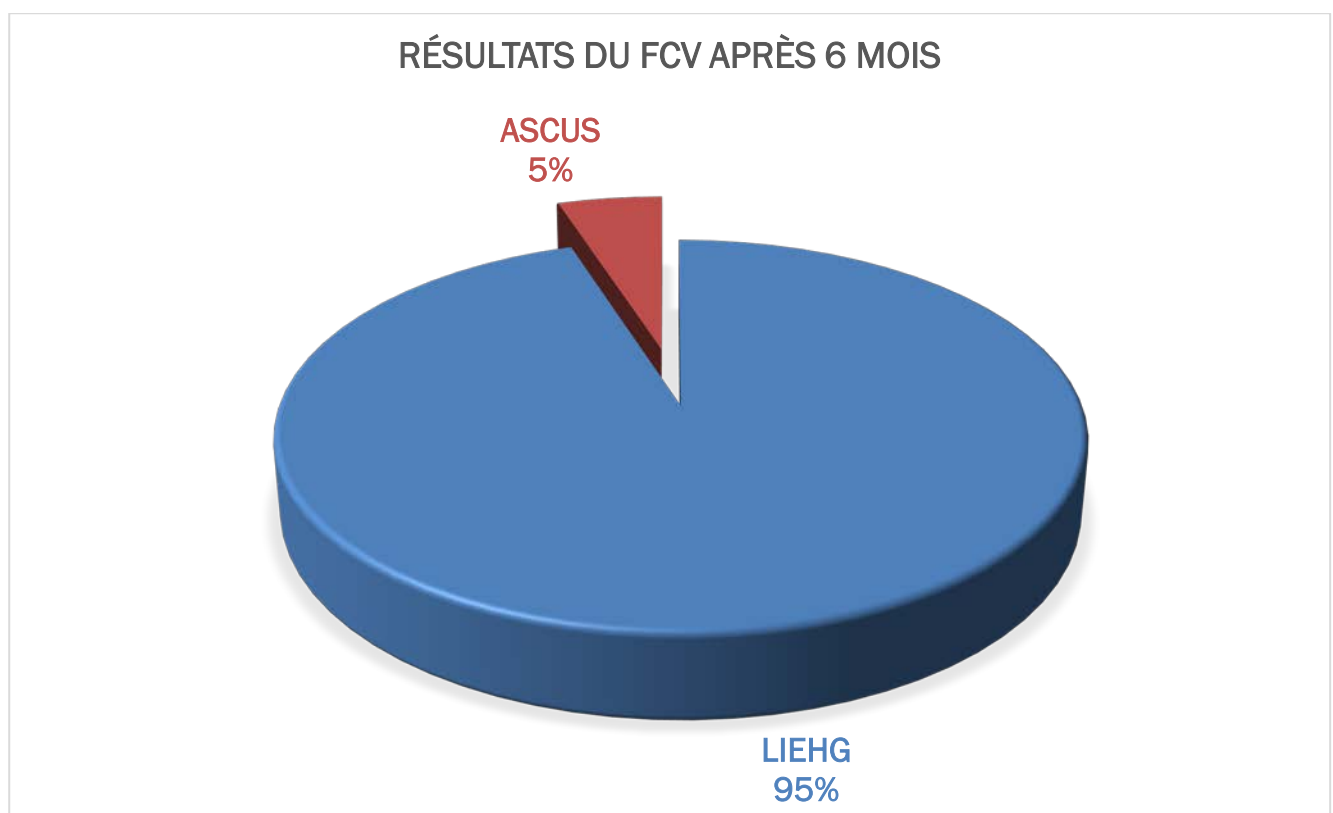


Figure 44 : résultats du FCV après 6 mois d'évolution.

Les lésions type ASC-US représentaient 5 % des cas, alors que les HSIL représentaient 95 % des cas.

2) Typage HPV :

Le typage HPV n'a été réalisé chez aucune patiente.

3) Moyens visuels : colposcopie

La colposcopie permet de repérer les anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie.

Dans notre série, la colposcopie a été réalisée pour 20 patientes, soit 100 % des cas. Les résultats sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : transformation atypique de grade 1 (TAG1), ou transformation atypique de grade 2 (TAG2).

À noter que trois de nos patientes ont présenté une vascularisation anarchique cervicale saignant au contact, soit 15 % des cas.

Résultat colposcopique	Nombre de cas	Pourcentage %
TAG 1	3	15
TAG 2	17	85
Total	20	100

Tableau 17 : Répartition des patientes selon le résultat colposcopique.

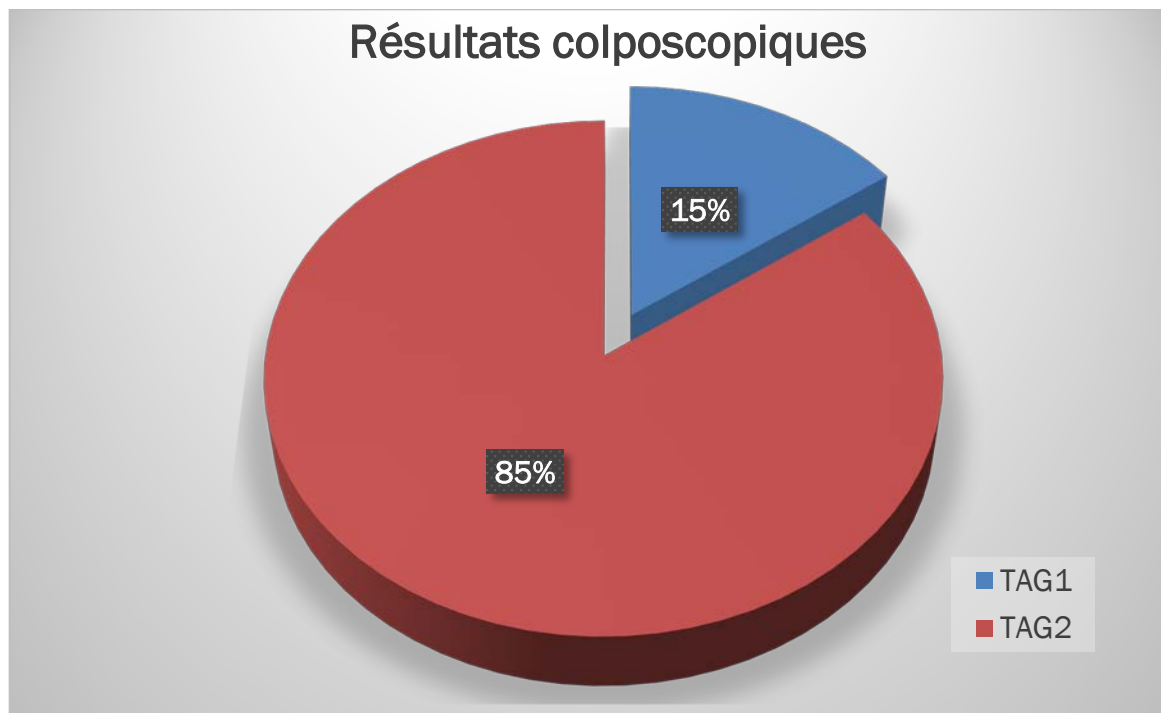


Figure 45 : Répartition des résultats colposcopiques selon la classification de la SFCPCV.

4) La biopsie cervicale à l'aveugle :

Aucune de nos patientes n'avait bénéficié d'une biopsie cervicale à l'aveugle.

5) La biopsie cervicale dirigée :

La biopsie cervicale dirigée a été réalisée pour toutes nos patientes, soit 100 % des cas. Il s'agit d'une biopsie dirigée par le lugol au cours de la colposcopie.

6) L'étude histologique de la pièce de biopsie :

90% des pièces de biopsies ont été analysées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, alors que les 10% restantes ont été analysées dans des laboratoires ailleurs.

Les résultats de l'histologie étaient anormaux dans tous les cas, revenant en faveur d'un seul type histologique chez toutes les patientes ; il s'agit du **carcinome épidermoïde in situ bien différencié du col utérin**.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CIS :

1) Moyens thérapeutiques :

Dans notre série, seul le traitement par résection a été envisagé chez nos patientes. Le traitement conservateur a été le traitement de référence pour la majorité de nos patientes. En effet, il a été réalisé chez 18 patientes, soit dans 90 % des cas ; dont 16 patientes ont bénéficié d'une conisation, tandis que 2 patientes ont subi une amputation cervicale.

Le traitement radical a été envisagé chez 2 patientes, soit dans 10 % des cas de notre étude ; ces patientes ont subi une hystérectomie simple. Aucune de nos patientes n'a eu comme traitement une hystérectomie totale élargie, une radiothérapie et / ou une chimiothérapie.

2) Indications thérapeutiques :

Le traitement a été choisi selon les circonstances et les indications posées chez chaque patiente, le tableau suivant résume ceci :

Moyen thérapeutique	Indication	Nombre de cas	Pourcentage %
Conisation	Patiente jeune désirant une grossesse	16	80
Amputation cervicale	Patientes ayant une lésion étendue à la colposcopie	2	10
Hystérectomie simple	Âge > 40 ans. Utérus myomateux métrorragies invalidantes	2	10

Tableau 18 : Répartition des patientes selon la méthode et l'indication thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des CIS.

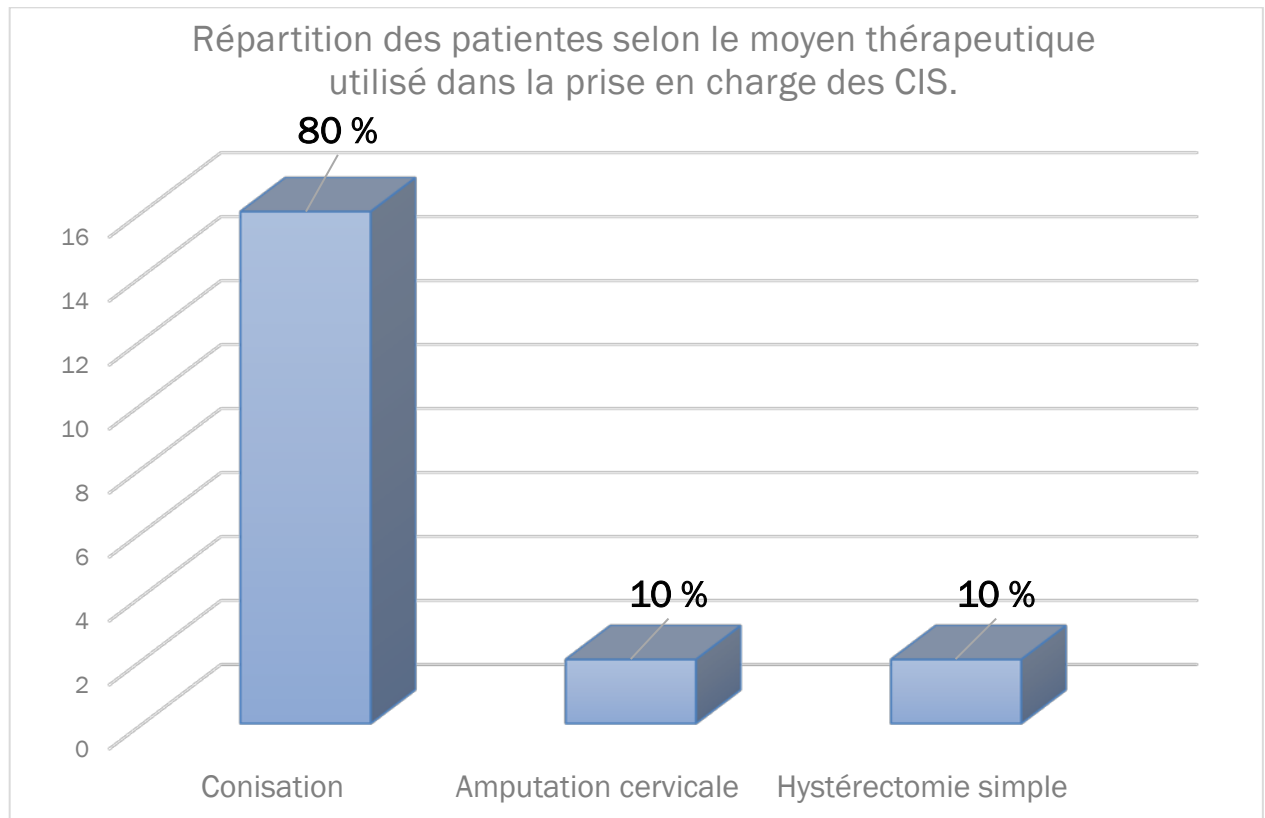


Figure 46 : Répartition des patientes selon le moyen thérapeutique utilisé dans la prise en charge des CIS.

3) Etude histologique de la pièce de résection :

Le tableau suivant résume les différents résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce de résection :

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage %
CIS	19	95
Carcinome micro-invasif	1	5

Tableau 19 : Répartition des malades en fonction des résultats anatomopathologiques de la pièce d'exérèse.

En comparant les résultats de la biopsie avec ceux de la pièce de conisation, on a remarqué qu'ils étaient concordants dans 95 % des cas (19 cas), et ils sont discordants dans 5 % des cas (1 cas). Dans ce cas de discordance, la biopsie sous-estimait la lésion.

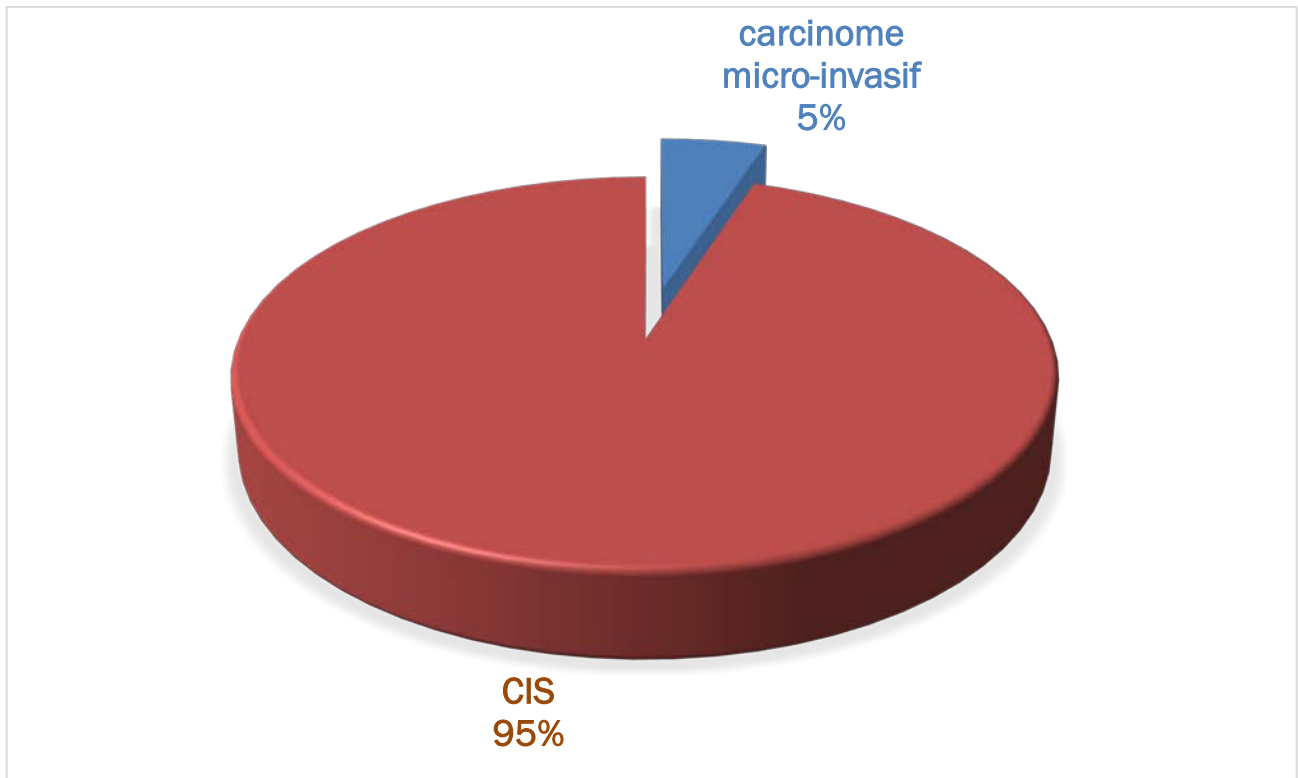


Figure 47 : Répartition des patientes selon les résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce de résection.

4) Les limites d'exérèse :

Les limites d'exérèse chirurgicale étaient précisées sur tous les comptes rendus anatomopathologiques. De ce fait, chez toutes les patientes traitées, l'exérèse réalisée est passée en zone saine.

VI. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES :

1) Complications immédiates :

Dans notre série, il n'a pas été rapporté sur les dossiers médicaux une notion de complication immédiate à type d'hémorragie post-opératoire, de douleur, d'infection ou autre complication immédiate.

2) Complications tardives :

Dans notre série, on note comme complication tardive post-opératoire la survenue d'une sténose cervicale chez 3 de nos patientes, soit 15 % des cas. En conséquence, elles ont bénéficié d'un traitement fait d'hystéroscopie et de bougirage.

VII. SUIVI ET EVOLUTION POST OPERATOIRES :

1) Suivi des malades :

a. Les modalités du suivi :

Dans notre série, le rythme du suivi était fixé initialement à 3 mois puis tous les 6 mois.

b. Les moyens du suivi :

Nos patientes ont été surveillées par le couple FCV + colposcopie à 3 mois de l'intervention, puis par FCV tous les 6 mois et par colposcopie si l'indication s'impose.

c. L'adhérence au suivi :

Dans notre série, on peut répartir nos patientes selon leurs adhésions au suivi en :

- ✓ Bonne adhérence au suivi : respect strict du rythme de surveillance conseillé par le médecin : 18 patientes.

- ✓ Adhérence partielle au suivi : un seul contrôle effectué ensuite les patientes sont perdues de vue : 1 patiente.
- ✓ Perdues de vue : aucun contrôle n'est effectué : 1 patiente.

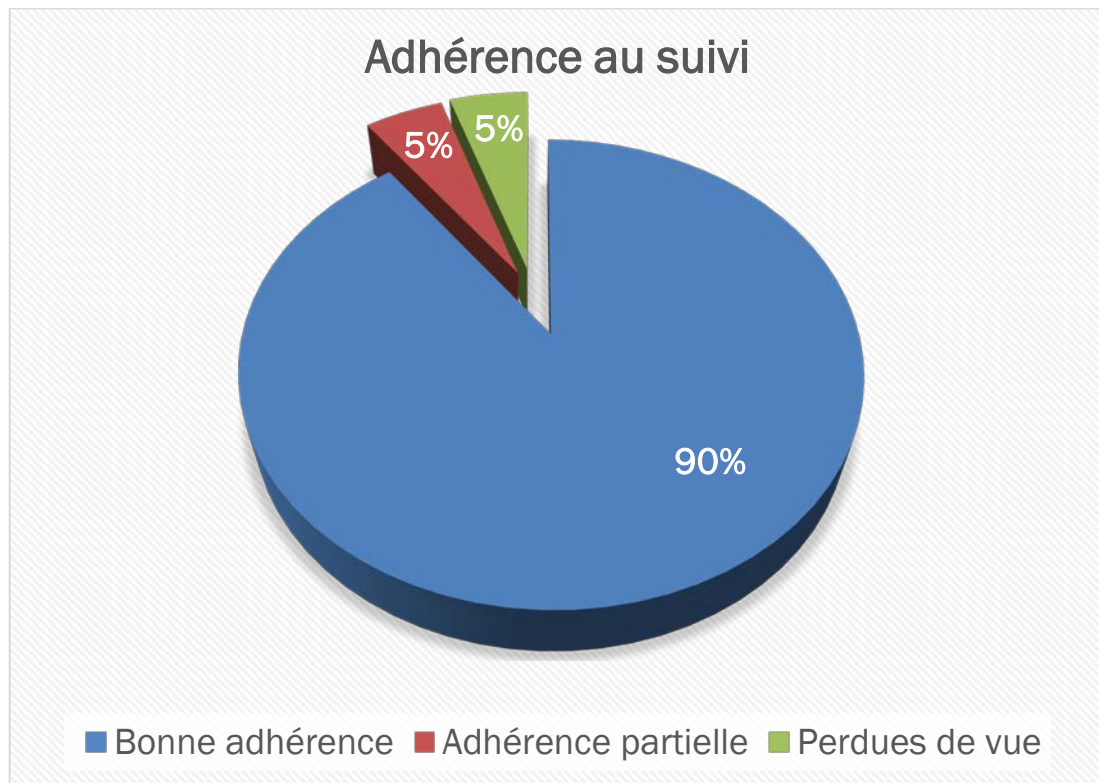


Figure 48 : Répartition des patientes en fonction de leur degré d'adhérence au suivi.

2) Evolution post opératoire :

a. Récidives :

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a eu une récurrence après être prise en charge.

b. Métastases :

Quant aux métastases, aucune patiente n'a présenté des signes révélateurs de métastases à distance.

c. Décès :

Dans le cadre du suivi post opératoire de nos malades, un cas de décès a été noté dont la cause était en relation avec un accident de la voie publique.

VIII. PRONOSTIC OBSTETRICAL :

Pendant la période d'étude de nos patientes, parmi les 18 patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 8 patientes ont pu avoir au moins une grossesse après cette prise en charge thérapeutique, soit 44,4 % des cas.

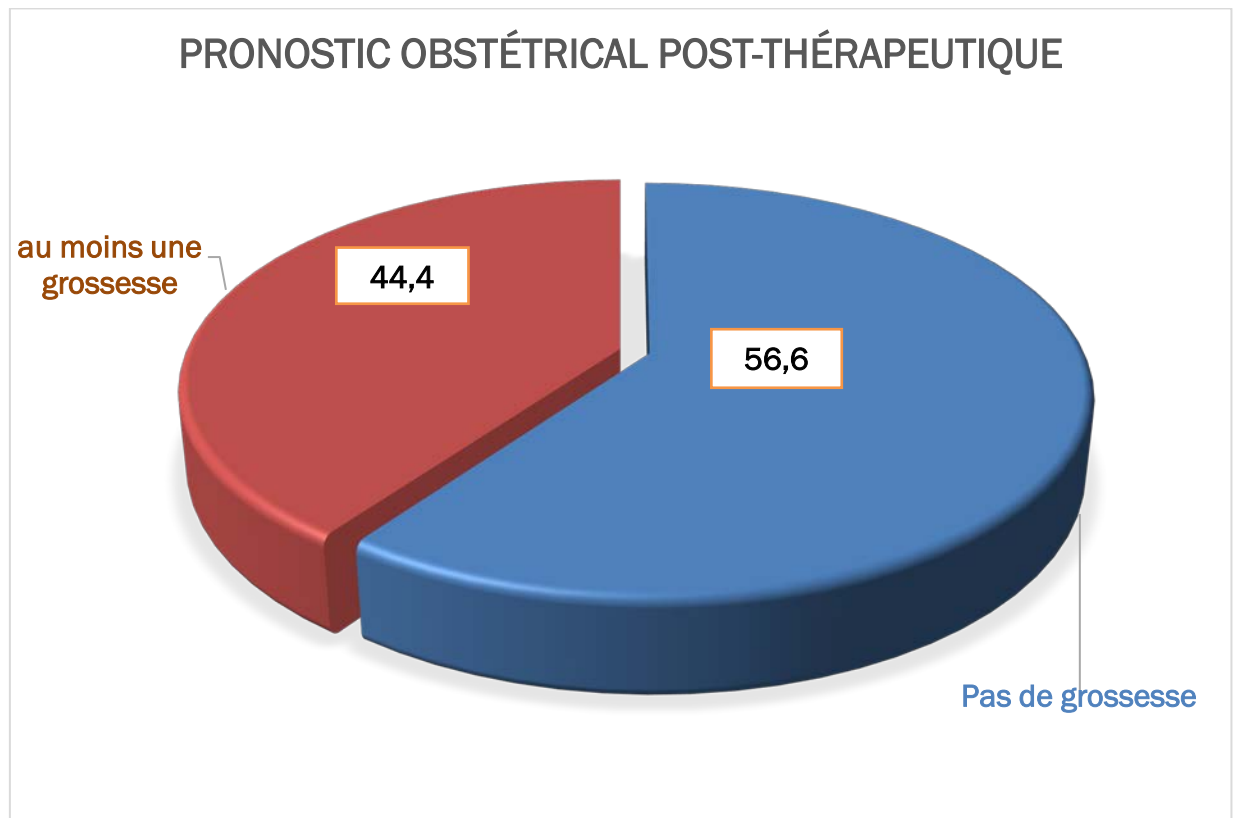


Figure 49 : Pourcentage de grossesse post traitement conservateur.

DISCUSSION

I. PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE :

1) Fréquence des lésions précancéreuses du col de l'utérus :

L'épidémiologie du cancer du col de l'utérus a été largement étudiée. En revanche, celle des précurseurs présumés de la maladie est peu précisée, notamment pour les dysplasies cervicales et le carcinome in situ.⁴¹

En effet, les lésions précancéreuses ou néoplasies cervicales intra-épithéliales sont asymptomatiques.⁴² Par conséquent, leur incidence et leur prévalence sont moins connues à cause de la reproductibilité imparfaite des critères de définition et des variations inter observateurs en ce qui concerne les modalités de leur diagnostic.^{43,44}

Les données épidémiologiques récentes remarquent une augmentation de l'incidence et de la prévalence des CIN, en particulier celles de haut grade, contre une diminution de la moyenne d'âge des patientes porteuses de ces lésions.^{45,46}

L'incidence annuelle est de 5 nouveaux cas pour 1 000 femmes de moins de 40 ans et la prévalence varie de 29 à 65 pour 1 000 .⁴⁷

La prévalence des CIN est appréciée dans la littérature de manière variable. ⁴⁸ D'ailleurs, on constate que les taux les plus bas, de l'ordre de 0,6 %, ont été notés dans les populations islamiques ⁴⁹ ; en contrepartie, une prévalence de 20 % de CIN a été observée en Inde ⁵⁰, ce qui désigne le taux le plus élevé dans la littérature. En Afrique du sud , on note une prévalence comparable à celle du Congo de l'ordre de 2,63 % ⁵¹ et au Kenya 4,3 % ⁵², alors que des taux de 15,6 % et de 11,7 % de CIN ont respectivement été décrits au Zimbabwe et en Côte d'Ivoire ^{53,54}.

Néanmoins, la comparaison de ces chiffres de prévalence devrait tenir compte de facteurs en général méconnus ou non superposables tels : le taux de couverture

de la population à risque, les circonstances de recrutement des patientes (par dépistage occasionnel ou organisé), la technique de prélèvement, ainsi que l'usage d'une terminologie non unifiée.^{48,55}

Une étude de cohorte transversale a été réalisée à l'aide d'une base de données colposcopiques, concluant que sur 614 adolescentes, 48 avaient une CIN 3 ; soit 8% des adolescentes évaluées présentaient une dysplasie sévère ou un carcinome in situ du col de l'utérus.⁵⁶

Rarement diagnostiqué dans le passé ; le carcinome in situ ,selon Devesa, a maintenant un taux d'incidence deux à trois fois plus élevé que celui du cancer invasif et a également une répartition d'âge beaucoup plus jeune.⁵⁷

D'ailleurs, une étude coréenne visant à décrire les changements d'incidence du carcinome in situ et celle du carcinome invasif chez les femmes coréennes diagnostiquées entre 1993 et 2009 ; dont les résultats ont montré une tendance à la hausse du CIS, associée à une tendance à la baisse du carcinome invasif, ce qui suggère le rôle important du dépistage du cancer du col de l'utérus.⁵⁸

Dans la même étude coréenne, au total, ils y'avaient 62 300 cas de CIS qui ont été diagnostiqués de 1993 à 2009, avec un taux d'incidence total des CIS atteignant 12,2 pour 100 000 femmes.⁵⁸

2) Situation au Maroc :

Certaines études ont pu suggérer des estimations de l'incidence de cancer du col utérin au Maroc.

Dans ce contexte, une étude publiée dans le registre des cancers de la région du grand Casablanca pour l'année 2004, indiquant que le cancer du col représente une incidence brute de 12,83% ⁵⁹. Dans la même région, et exactement au CHU Ibn

Rochd à Casablanca, une série a été faite en 2006, montrant une Incidence de CCU de 30.85%.⁶⁰

Cette fois-ci, dans la région de Rabat, selon les données du registre des cancers de Rabat, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein .D'ailleurs, il représente 11,4% des cancers féminins, avec une incidence standardisée sur la population marocaine de 11,3 et sur la population mondiale de 13,0 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes.⁶¹

En revanche, à l'échelle nationale, l'incidence et la prévalence des néoplasies intra-épithéliales n'a pas été étudiée.

Dans notre série, l'étude montre qu'uniquement 20 cas de carcinome épidermoïde in situ ont été pris en charge dans notre formation, sur une période de 5 ans étendue entre 2017 et 2021.

Ceci ne reflète pas la réalité, ces chiffres de cas de CIS auraient été plus élevés, vu qu'il s'agissait non seulement des cas de patientes asymptomatiques ayant réalisé un dépistage individuel mais aussi des femmes qui consultent devant des signes cliniques d'appel. En conséquence, l'incidence réelle des carcinomes épidermoïdes in situ ne pourrait être connue en l'absence de dépistage organisé.

3) Age au moment de diagnostic :

L'âge moyen de survenue des lésions cervicales intra-épithéliales s'élève en fonction de leurs sévérités. En effet, on remarque un pic de survenue des CIN 3 entre 25 et 29 ans⁶². En revanche, la moyenne d'âge pour les patientes présentant un cancer invasif est de 51 ans, celui-ci survient en moyenne huit ans plus tard que le carcinome micro-invasif⁶³.

On a également constaté récemment au Royaume-Uni que l'incidence du carcinome in situ du col de l'utérus est fortement liée à l'âge. Ainsi, les taux d'incidence les plus élevés entre 2016 et 2018 se situent dans le groupe d'âge des 25 à 29 ans. ⁶⁴

Au centre-sud du Maroc et exactement dans la région des Rhamnas, une campagne de dépistage de masse des lésions cervicales intra-épithéliales a été réalisée par M.-A. Benhmidoune et son équipe (Service d'oncologie hématologie, CHU Mohamed VI de Marrakech), intéressant 861 patientes dont les âges variaient entre 17 et 82 ans. Cette étude a conclué que la tranche d'âge de 30 à 50 ans était la plus touchée par les lésions cervicales intra-épithéliales (de bas grade et de haut grade), alors qu'aucun cas n'a été retrouvé aux âges extrêmes (moins de 20 ans et plus de 60 ans). ⁶⁵

Bref, en excluant les résultats mentionnés par Varghese et al. en Inde, où les CIN ont surtout été observées chez des femmes âgées ; l'âge jeune, vers les trentaines, a été l'âge prédisposant aux CIN le plus rapporté dans la littérature ^{48,50}.

C'est le cas pareil dans notre étude, où l'âge moyen de diagnostic des carcinomes épidermoïdes in situ était 31 ans, avec des extrêmes de 25 et 45 ans. D'ailleurs, il a été décrit que l'âge de survenue du carcinome in situ a diminué de presque 7 ans, passant de 44 à 37 ans. ⁶⁶ Ça pourrait être en rapport avec le système de dépistage organisé qui est de plus en plus appliqué dans de nombreux pays, spécialement dans les pays développés.

4) Apport du dépistage :

Dans les pays qui bénéficient d'un programme de dépistage systématique, tels le Canada, les Etats Unis d'Amérique, la Corée du sud et les pays scandinaves, on

remarque une faible proportion de cancers invasifs du col et une augmentation significative de la fréquence des lésions précancéreuses ^{67,68}.

Prenant l'exemple des Etats Unis d'Amérique : Avant l'année 1970, la majorité des cas du cancer du col (75% à 80% environ) était diagnostiqué à un stade invasif ; par contre, de nos jours et grâce à l'instauration des programmes de dépistage 78% des lésions sont des carcinomes in situ ⁶⁹.

5) Facteurs de risque :

Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées en vue de saisir les principaux facteurs de risque incriminés dans la formation des lésions cervicales intra-épithéliales, ou encore du cancer du col utérin. Ce dernier est considéré en fait comme une maladie multifactorielle, dont l'histoire de sa genèse incrimine un facteur essentiel ; qui est l'infection au papillomavirus humain. Ce facteur, s'associe à d'autres cofacteurs qui sont nécessaires à la progression de l'infection vers le cancer.

a. Les facteurs infectieux :

Les infections génitales à répétition forment un lit pour les dommages cellulaires au niveau du col de l'utérus. Plusieurs agents infectieux sont incriminés dans la genèse des lésions cervicales se progressant ainsi vers le cancer du col utérin. Parmi ces agents on cite : l'Herpès Simplex type II, le Chlamydia Trachomatis et le Papillomavirus Humain (HPV), ce dernier étant le chef de file de ces facteurs.

i. Le Papillomavirus humain HPV :

Le cancer du col utérin est actuellement défini par l'ensemble des principales autorités médicales comme le premier cancer induit par un virus, identifié chez la femme.⁷⁰

En effet, l'infection à HPV est très fréquente, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes sexuellement actifs. D'ailleurs, une incidence cumulée de l'infection à HPV de l'ordre de 82 % a été observée dans une cohorte de 60 adolescentes américaines, âgées de 14 à 17 ans, suivies tous les 3 mois sur une période de 2 ans.⁷¹

Seule l'infection persistante du papillomavirus est impliquée dans le maintien, le développement ou dans la progression des lésions précancéreuses.^{72,73}

La prévalence des génotypes impliqués dans le cancer du col varie selon des régions géographiques. À titre d'exemple, l'HPV 16 est retrouvé dans 70% des cancers du col en Europe et en Asie du sud-ouest tandis que l'HPV 18 est détecté dans 32% des cas en Amérique du nord et en Afrique.⁷⁴⁻⁷⁶

Au Maroc, El GNAOUI et son équipe de l'Institut Pasteur ont réalisé une étude cas- témoins, dans le but de bien identifier le rôle fondamental de l'HPV dans la genèse du CCU ; cette étude a intéressé 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). D'une part, la recherche d'ADN par technique d'hybridation in situ, a prouvé que 76 % des patientes sont HPV positives, contre 15 % des sujets témoins. D'autre part, le typage de l'HPV a démontré que chez les patientes atteintes de cancer du col ; 63 % sont HPV 16/18 positives, 16 % sont HPV 33/31 positives et 21 % sont HPV indéterminés.⁷⁷

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une recherche d'ADN viral ou d'un typage d'HPV. En revanche, 15 % des cas présentent des lésions cutanées, sous forme de condylomes, évocatrices des infections à HPV de bas risque, d'où la forte probabilité de co-infection avec d'autres types d'HPV.

Grosso modo, actuellement, grâce à des travaux médicaux de biologie moléculaire, il est bien établi que le papillomavirus humain est le facteur pathogène principal des CIN et du cancer du col utérin. Or, lui seul n'est pas suffisant vu que plusieurs femmes sont porteuses d'HPV, cependant, elles ne développent pas un cancer du col, ce qui laisse penser que d'autres cofacteurs, intervenant en même temps que l'HPV, influencent le risque de développer cette maladie. D'où l'intérêt de bien contrôler ces facteurs de risque sans oublier le rôle important que joue le dépistage systématique de l'HPV.^{3,78}

Au contraire de plusieurs chercheurs, pour Meisels et Fortin, le comportement sexuel à savoir : L'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'histoire des maladies sexuellement transmissibles et autres caractéristiques de la vie sexuelle sont liés au risque de contracter l'HPV. Par conséquent, ils ne sont pas considérés comme des facteurs de progression de l'infection à HPV vers le cancer du col utérin.⁷⁹ C'est pour cela qu'on va s'acharner à détailler certains paramètres communs, relatifs à la sexualité, ayant été détectés chez plusieurs femmes atteintes de CCU dont :

- l'âge précoce de début de l'activité génitale ou l'âge précoce des premiers rapports sexuels,
- l'âge précoce de la première grossesse,
- La multiparité.
- La multiplicité des partenaires,

En effet, l'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue initialement par Rigoni Stern en 1842, puis elle a été mise en évidence ultérieurement pour les néoplasies cervicales intraépithéliales.^{80,81}

➤ **L'âge précoce des premiers rapports sexuels / âge précoce de la première grossesse :**

Le col utérin de l'adolescente est plus exposé aux risques d'infections vu :

- L'immunodépression cellulaire et humorale localisée au niveau du col chez l'adolescente.
- L'éversion physiologique de la muqueuse glandulaire qui est un épithélium ne contenant qu'une seule couche cellulaire.^{82,83}

Tous ces caractéristiques s'associent pour rendre le col plus exposé aux brèches et aux microtraumatismes subis lors des coïts et pendant l'accouchement ; permettant ainsi l'entrée du virus. Tout cela facilite les transformations malignes des cellules du col utérin qui se caractérisent par un renouvellement cellulaire très rapide.⁸⁴

En revanche, plusieurs études ont montré que l'âge de début de l'activité génitale n'influence ni la positivité de l'HPV ni le risque de cancer du col utérin.^{85,86}

Par ailleurs, une étude mexicaine a prouvé que les femmes qui ont eu leurs premiers rapports sexuels avant l'âge de 15 ans avaient un risque deux fois plus élevé que celles qui ont commencé leur activité génitale après l'âge de 19 ans.⁸⁷

Dans notre série, ce facteur a été identifié en se basant sur l'âge du premier mariage. Alors nous avons supposé que 25% des cas ont eu leurs premiers rapports sexuels entre 18 et 22 ans.

➤ **La multiparité :**

Dans le cadre d'évaluer les facteurs de risque liés aux CIN, une étude de cohorte a été faite comprenant 614 adolescentes, ce qui a permis de démontrer que la multiparité était fortement associée à un risque accru de CIN 3.⁵⁶

En effet, il a été identifié que la grande multiparité intervient en elle-même en raison de l'éversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse.^{81,88,89}

D'ailleurs, certaines études ont montré que 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.^{84,90}

Des études cas-témoins au nombre de 8 sur le cancer invasif du col utérin et au nombre de 2 sur le carcinome in situ (CIS) provenant des 4 continents ont pu prouver que : Par rapport à des nullipares, les multipares (celles qui ont eu 3 ou 4 enfants) avaient 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin, alors que les grandes multipares (5 enfants ou plus) avaient 3,8 fois plus de risque.⁷⁴

L'étude rétrospective réalisée par S. Kessabi au CHU Ibn Sina de Rabat portant sur 53 cas de CIN a démontré que 45,4% des patientes étaient des grandes multipares, 28,5% étaient des multipares alors que 20,7% seulement étaient des paucipares.⁹¹

Loin de ces études prouvant le rôle de multiparité dans la persistance de l'HPV ou dans la genèse des CIN, une étude a été faite dans 14 régions du monde et a montré qu'il n'existe aucun lien établi entre la positivité d'HPV et la multiparité ou l'âge précoce pour la première grossesse menée à terme.⁹²

Ainsi, une étude a été réalisée à Madagascar, en vue de chercher les différents facteurs de risque du CCU, dont les résultats ont supposé que : Même si la multiparité a été reconnue par plusieurs auteurs, elle pourrait ne pas être un facteur de risque chez la femme malgache.⁹³

Cela rejoint notre série, car à l'inverse des autres études, seulement 30 % de nos patientes étaient des multipares, 60 % étaient des paucipares et 10 % étaient des primipares, alors qu'aucune grande multipare n'a été identifiée parmi nos cas.

➤ **La multiplicité des partenaires :**

Au Maroc, certaines études ont pu identifier ce facteur chez les femmes marocaines atteintes de CCU.^{88,89}

D'ailleurs, Toutes les études de cohorte ont montré que le nombre élevé de partenaires sexuels est le facteur principal de l'infection à HPV, qu'il s'agisse aussi bien du nombre de partenaires chez la femme ou chez l'homme.^{14,83}

En effet, le comportement sexuel des maris semble décisif, puisqu'il joue un rôle majeur dans l'étiopathogénie du cancer du col de l'utérus, en augmentant le risque de dysplasie cervicale et de carcinome in situ chez leurs conjointes.⁷

Dans le même contexte, une étude auprès des étudiants américains a établi que : si le partenaire masculin était plus âgé d'au moins 1,5 an que la femme, le risque de détection de l'ADN d'HPV était 2 fois plus élevé pour cette femme.⁹⁶ Les partenaires masculins plus âgés auraient probablement plus de risque de transmettre l'infection à HPV à leurs partenaires, étant donné qu'ils ont eu plus de partenaires sexuels.

In fine, le facteur le plus essentiel dans la vie sexuelle influençant significativement la positivité de l'HPV reste le nombre de partenaire sexuel que ce soit chez la femme ou chez l'homme.

ii. **Chlamydia Trachomatis :**

Dans le cadre des études épidémiologiques, il est très difficile de différencier entre les facteurs de risque de persistance de l'infection à HPV et les facteurs de risque de développer une lésion de type CIN. En effet, la co-infection avec le Chlamydia trachomatis est considéré comme un facteur de risque de progression de l'infection persistante d'HPV à une lésion CIN 2 ou CIN 3.⁹⁷

En effet, dans l'étude cas-témoins réalisée par El GNAOUI, la recherche des anticorps de Chlamydia Trachomatis chez les patientes atteintes de CCU a été de l'ordre de 31 % comparée à 11 % chez les témoins.⁷⁷

En outre, une nouvelle recherche scandinave a indiqué que les femmes infectées par le Chlamydia Trachomatis pourraient être six fois plus prédisposées à contracter un cancer du col utérin que les femmes non infectées.⁸³

iii. L'Herpès Simplex type 2 :

Quant à l'Herpès Simplex type 2, elle est considérée comme une infection virale sexuellement transmissible qui joue un rôle promoteur dans le développement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, spécialement quand cette infection est associée à celle de l'HPV.

Nombreuses sont les études qui ont prouvé que les femmes attrapant l'HPV et co-infectées par l'Herpès Simplex 2 (VHS-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas co-infectées.^{74,98,99}

Une analyse groupée de 7 études cas-témoins, cherchant l'effet de l'infection par le VHS-2 dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin a démontré que parmi les femmes positives à l'HPV, celles qui étaient co-infectées par le VHS-2 avaient un risque multiplié par trois de développer un cancer du col utérin après correction pour d'éventuels facteurs de confusion.⁷⁴

En parallèle, nous incriminons ce facteur dans la genèse des carcinomes épidermoïdes in situ du col utérin, étant donné que l'infection par le VHS-2 a été l'infection cervico vaginale la plus fréquente chez nos patientes, soit 35% des cas.

En conclusion dans notre étude les infections cervico-vaginale à répétition étaient fréquentes, notamment chez 100 % de nos cas. D'ailleurs, 35 % de femmes

présentaient des infections microbiennes (le germe en cause n'a pas été indiqué), 50% avaient des infections virales (Herpès Simplex type 2 et condylomes), tandis que 20 % présentaient des infections mycosiques. Tous ces résultats justifient que la co-infection par l'HPV et certaines IST ou d'autres infections cervico-vaginales joue un rôle essentiel, que ce soit direct ou indirect (en considérant que ces infections à répétition ne présentent que le reflet du comportement sexuel des patientes et/ou de leurs conjoints) dans la genèse des CIS.

iv. Virus de l'immunodéficience humaine :

Beaucoup d'études ont incriminé le VIH comme facteur de risque de cancer invasif du col. En effet, le risque était multiplié par 20 pour une étude italienne et par 5 pour une étude américaine.¹⁰⁰

Quant aux lésions de CIN, elles sont plus fréquentes également chez les femmes infectées par le VIH.²⁹ Nombreuses sont les études qui ont justifié la relation entre l'infection à VIH et les CIN. Ainsi, elles 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.^{76,100,101}

En ce qui concerne les CIS, une autre étude a montré 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 VIH un rôle non négligeable parmi les facteurs de genèse des CIS.^{70,101}

Dans notre étude, malheureusement on n'a pas eu de données concernant la positivité du VIH chez nos patientes.

b. La contraception orale :

Il paraît que les œstro-progestatifs et la dépomédroxyprogesterone, après correction des facteurs sexuels, augmentent le risque chez les femmes qui les utilisent depuis plus de 5 ans.^{102,103}

Or, les méthodes de barrière baissent ce risque. En effet, la contraception par un diaphragme ou des préservatifs est associée à une diminution nette du risque de CIN, grâce d'une part au rôle protecteur contre les maladies sexuellement transmissibles dont l'HPV : dans ce sens-là, Une méta-analyse de 20 études a laissé penser que l'utilisation du préservatif conférait une protection partielle contre les infections à HPV. D'autre part c'est relatif au pouvoir antiviral de certaines substances spermicides fréquemment associées à l'utilisation des diaphragmes et des préservatifs.^{104,105}

L'analyse des données groupées à partir de 10 études cas-témoins des patientes atteintes de CCU 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.⁷⁴

Ces résultats rejoignent ceux d'une étude réalisée par l'IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER) et reposant sur le suivi de près de 1900 femmes en 8 pays dont le Maroc. Cette étude a montré que les femmes HPV positives pourraient avoir un risque 3 fois plus élevé de développer le CCU si elles ont utilisé la pilule pendant 5 ans ou plus et un risque 4 fois plus élevé après 10 ans d'utilisation.

Or, pour Muñoz et Jacquard, la plupart des études n'a pas pu justifier un lien entre la prise d'un contraceptif oral (CO) et la détection de l'ADN d'HPV.⁸³

Cela concorde avec notre étude qui n'a pas pu identifier un lien entre la contraception orale et le développement des CIN. En effet, seulement 20 % de nos patientes sont sous des contraceptifs hormonaux à long terme, 5 % utilisant le DIU contre 75% sans aucun moyen de contraception.

Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par le fait que les utilisatrices de la contraception œstro-progestative sont davantage suivies sur le plan gynécologique comparées aux autres, donc elles subissent davantage de dépistage par FCV. Ainsi, un facteur de risque est contrebalancé par un facteur protecteur.¹⁰⁶

c. Le tabagisme :

Fumer, que ce soit de façon directe (tabagisme actif) ou indirecte (tabagisme passif), semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et du CCU. En effet, le tabagisme fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifiés comme pouvant affecter le risque de genèse du cancer du col de l'utérus.^{74,103}

Certaines études ont mis en évidence que le tabagisme passif joue un rôle considérable dans l'apparition des lésions cervicales intra-épithéliales. Ces dernières sont dans un tiers des cas, des lésions de haut grade.^{74,107,108}

Ceci concorde avec nos résultats, puisqu'il s'avère que la moitié de nos patientes présentent dans les antécédents toxiques un tabagisme passif, tandis que seulement 5 % des cas sont des tabagiques actives.

D'ailleurs, la consommation de tabac est présumée faciliter l'infection à HPV en induisant une immunodépression locale, à travers la réduction du nombre de cellules de Langerhans et de lymphocytes CD4, ce qui va favoriser la réplication virale.¹⁰⁹

La plus grande étude reposait sur une analyse compilée des études sur la prévalence d'HPV menée par le CIRC dans la population générale. Dix mille cinq cents femmes provenant de 11 pays différents ont été incluses. Après avoir ajusté l'âge et du nombre de partenaires sexuels, un lien entre la détection de l'ADN d'HPV et les personnes actuellement fumeuses a été établi. en outre, le risque d'être HPV positif augmentait avec l'intensité du tabagisme.^{110,111} En effet, le tabagisme modéré multiplie par 3 le risque d'apparition des lésions de haut grade, tandis que le tabagisme intense (plus d'un paquet par jour) le multiplie par 4.^{103,108}

En collaboration avec une dizaine de gynécologues à Bruxelles, L.Thirry a fait une étude 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 ; cette analyse a pu montrer que chez les femmes porteuses d'HPV 16 ,18 ou 33, la prévalence des lésions de bas grade était semblable chez les fumeuses et les non fumeuses, tandis que les lésions de haut grade sont trois fois plus fréquentes chez les fumeuses. De surcroit, dans cette même étude, le suivi de certaines patientes a laissé penser que le tabac semble empêcher la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi.^{103,107}

d. Le niveau socio-économique :

Il a été décrit que les femmes caractérisées par un taux relativement bas du statut socio-économique, tel que mesuré par l'éducation, la profession du mari, le coût de la location de la maison et l'utilisation d'un hôpital de charité, tendent à développer une dysplasie ou un carcinome in situ plus fréquemment que les femmes de statut supérieur.¹¹²

Une étude menée par B.Nkegoum, intéressant 946 femmes camerounaises présentant des CIN, a montré que 64% des lésions précancéreuses sont observées chez des femmes de bas niveau socioéconomique, contre 9% seulement chez des femmes dont le niveau socioéconomique est élevé.¹¹³

En outre, le niveau intellectuel pourrait jouer un rôle important dans la prévalence des CIN. En effet, dans la ville de Parakou au Bénin et dans le cadre d'une enquête menée chez 1057 patientes, en vue de chercher les facteurs de risques des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, il s'est avéré que le niveau d'instruction avait un impact significatif dans la survenue de ces lésions. ¹¹⁴

En ce qui concerne notre série, 10 % de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique, 90 % de moyen niveau socio-économique alors qu'aucune de nos patientes n'était de haut niveau socio-économique. Quant au niveau intellectuel, seulement 5% des cas ont un niveau des études supérieurs, tandis que 75% de nos patientes n'ont pas pu dépasser le niveau primaire.

En effet cela peut être expliqué par le fait que les femmes de bas à moyen niveau socio-économique ont des revenus limités, ce qui s'associe souvent à un accès restreint aux services de santé, une mauvaise alimentation, une hygiène génitale défectueuse, un niveau éducationnel bas et une connaissance limitée de problèmes de santé.

e. Autres facteurs de risque :

➤ Le statut immunitaire :

L'immunodéficience innée (déficits congénitaux) ou acquise (VIH, hémodialyse, traitement anti rejet de greffe, traitement par immunosuppresseur ou corticothérapie, chimiothérapie), sont impliquées dans l'évolution maligne de l'infection à HPV. Selon

les études, le risque de cancer du col chez les patients VIH positifs est environ dix fois plus élevé que dans la population générale.¹¹⁵

➤ **Les facteurs diététiques :**

Dans le cadre de la recherche de l'influence des éléments nutritionnels sur les lésions précancéreuses et cancéreuses, une analyse a conclu que les preuves épidémiologiques actuellement disponibles reliant la nutrition au CCU n'étaient pas convaincantes. Or, la consommation élevée de légumes, d'acide folique, de vitamine A et d'antioxydants serait associée à un effet protecteur possible ou probable contre les néoplasies cervicales.^{116,117}

D'autre part, autres nutriments, à base d'isomères d'acides gras, tels la viande rouge, les produit du porc de mauvaise qualité, le fromage à pâte dure et molle ont été significativement identifiés comme sources de risque de cancer du col.¹¹⁸

➤ **Les facteurs génétiques :**

Les recherches sont toujours en cours d'identifier les facteurs prédisposant à l'acquisition et à la persistance de l'infection à HPV et ceux prédisposant à la progression de l'infection à HPV vers un cancer. Des études sur la famille ont suggéré que le fait d'avoir une mère ou une soeur atteinte d'un cancer du col de l'utérus augmentait le risque. un rapport récent a conclu que la présence du gène HLA-DRB1 avait un effet protecteur vis-à-vis du cancer du col de l'utérus.^{119,120}

Par contre, le polymorphisme des antigènes HLA de classe I et II, Tap 1, Tap 2 et le killer immunoglobuline-like receptor (KIR) peuvent être parmi les facteurs de prédisposition au développement de dysplasies cervicales et de cancers.¹²¹

II. DEPISTAGE DES CARCINOMES EPIDERMOIDES IN SITU DU COL UTERIN :

Les lésions précancéreuses sont généralement asymptomatiques. Le seul moyen permettant d'éviter leur évolution vers le cancer reste leur dépistage précocément, permettant ainsi leur traitement. En effet, le dépistage a permis de réduire de façon significative la mortalité par le cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col de l'utérus répond à tous les critères d'une maladie qui se prête au dépistage en raison de : son évolution lente, l'existence des tests de dépistage et de diagnostic acceptables et à faible coût, des stratégies disponibles de traitements pour les lésions précancéreuses et les cancers localisés, afin de pouvoir les traiter efficacement et prévenir donc toutes les complications et séquelles à cause d'un retard de diagnostic.

Le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin repose essentiellement sur le frottis cervico-utérin à partir de l'âge de 25 ans et jusqu'à 65 ans. En revanche, depuis Juillet 2019, la Haute Autorité de Santé recommande en première intention un test HPV afin de détecter d'abord la présence d'un HPV-Hr sur le prélèvement cervical chez toute femme de plus de 30 ans.¹²²

Le dépistage peut se faire selon deux modalités : individuel ou organisé. Sachant qu'il a été prouvé qu'un dépistage organisé est plus efficace, plus efficient et plus équitable qu'un dépistage individuel.¹²³

1) Le frottis cervico-utérin :

Les lésions précancéreuses sont généralement asymptomatiques. Le seul moyen d'éviter leur évolution vers le cancer reste leur dépistage et leur traitement. D'ailleurs, la pratique courante du frottis a permis de réduire de façon significative la mortalité par le cancer du col de l'utérus.

Il s'agit d'un examen simple qui dure moins de cinq minutes (aucune préparation préalable n'est nécessaire), indolore et à faible cout. C'est l'examen le plus effectué dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin. Il consiste à prélever des cellules au niveau du col de l'utérus par un professionnel de santé, que ce soit un gynécologue, un médecin généraliste, un médecin biologiste ou une sage-femme. Le prélèvement est par la suite examiné au microscope dans un laboratoire de cytologie par un anatomopathologiste.^{123,124}

a. Indication :

En France, on recommande la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les 3 ans (après 2 FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle) à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans chez les femmes asymptomatiques ayant eu une activité sexuelle, qu'elles soient vaccinées ou non contre le Papillomavirus.^{122,125}

La spécificité du frottis à détecter une lésion de haut grade est bonne (1 à 5 % de faux positifs seulement), tandis que sa sensibilité reste imparfaite (10 à 30 % de faux négatifs).^{126,127} Dans le but de compenser en quelque sorte ce défaut de sensibilité, il faut que cet examen soit répété tous les trois ans ,compte tenu de l'évolution habituellement lente des lésions.¹²³

Tout FCU positif, avec un examen anormal doit faire l'objectif des autres investigations diagnostiques (colposcopie et/ou biopsie cervicale dirigée pour permettre une analyse histologique).¹²³

b. Conditions préalables à la réalisation d'un FCU :

Un mauvais prélèvement peut conduire à un résultat faux négatif. Ainsi, pour éviter certaines erreurs empêchant l'interprétation correcte du frottis cervico-utérin, certaines conditions doivent être respectées à la lettre :

- Le frottis doit être réalisé en dehors de la période des règles ou de saignement, et 48heures à distance des rapports sexuels.¹²⁴
- Il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis ou d'utiliser un lubrifiant.¹²⁸
- Le col doit être parfaitement exposé à l'aide d'un spéculum.¹²⁸
- Le frottis ne doit pas être réalisé après une toilette vaginale, ou après la mise en place d'ovules ou de crèmes locales, ou bien en cas d'infection cervico-vaginale (il faut attendre dans ce cas un mois après le traitement de l'infection pour faire le frottis).¹²⁴
- Chez la femme ménopausée, un traitement par les œstrogènes de 4 à 5 jours peut être nécessaire au préalable, en raison de l'atrophie.¹²⁹

c. Technique :

Le prélèvement du frottis doit englober la totalité de la zone de transformation y compris l'orifice cervical externe et l'endocol. L'instrument utilisé doit être conforme aux conditions anatomiques, notamment à la situation exo ou endocervicale de la jonction pavimento-cylindrique.¹²⁴

Le frottis cervico-utérin peut être réalisé selon deux techniques :¹³⁰

➤ **Frottis conventionnel** : (Figure 50)

Cette technique est dite de Papanicolaou, elle se déroule en 2 temps :

– En 1^{er} temps : le prélèvement de l'exocol et de la jonction exo-endocervicale s'effectue à l'aide d'une spatule d'Ayre. Le matériel cellulaire recueilli à l'extrémité de la spatule est par la suite étalé sur une première lame de verre de façon uniforme. La fixation se fait immédiatement à l'aide d'un spray projeté perpendiculairement à la lame, cela doit être fait à une vingtaine de centimètres de distance pour éviter le décollement des cellules.¹³⁰

– En 2^{ème} temps : le prélèvement de l'endocol à l'aide d'une cytobrosse type Cervex Brush® ou encore appelée spatule d'Ayre modifiée, qui est introduite dans le premier centimètre du canal endocervical. Puis, à l'aide d'un mouvement de va-et-vient à l'intérieur de l'endocol, on recueille les cellules glandulaires ainsi que le mucus endocervical. L'étalement du suc s'effectue sur une deuxième lame et doit être régulier, linéaire et continu en réalisant une couche mince de cellules, sans les écraser. La fixation doit également être faite immédiatement.¹³⁰

Les performances du frottis conventionnel ont été évaluées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 1998. Par ailleurs, quand le seuil de détection est une LSIL, la sensibilité se situe entre 32 % et 73 %, et la spécificité entre 40 % et 83 %. Et lorsque le seuil de détection est une HSIL, la sensibilité oscille entre 32 % et 98 %, et la spécificité entre 57 % et 82 %.¹³⁰

➤ **Frottis en milieu liquide** : (Figure 51)

Il s'agit d'un prélèvement qui met en suspension les cellules dans un liquide de conservation. Ce frottis est réalisé soit par l'usage combiné d'une spatule avec une

brosse endocervicale, ou comme dans le frottis conventionnel en utilisant une brosse en plastique qui prélèvent la jonction squamo-cylindrique et l'endocol. Puis, le matériel prélevé est immédiatement rincé dans un flacon contenant un fixateur pour être acheminé au laboratoire. Le clinicien peut aussi utiliser une brosse sécable qui sera gardée dans le flacon.

Deux modalités techniques utilisant des automates sont les plus utilisées actuellement : procédé ThinPrep® (filtration et collection des cellules sous vide sur une membrane) et procédé Prepstain® (la centrifugation et sédimentation à travers un gradient de densité). L'étalement en couche mince issu de ces techniques subit un nettoyage permettant une expulsion d'une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies.¹³⁰

Le frottis en milieu liquide est d'un coût plus élevé. En revanche, il est préférable car l'interprétation microscopique est facilitée par l'étalement uniforme des cellules épithéliales dans une couche mince. En plus, des investigations supplémentaires peuvent être réalisées sur le reliquat de liquide après l'examen cytologique, tel le dépistage des types de papillomavirus humains à haut risque afin de trier les femmes dont les résultats de Pap sont équivoques.¹³¹

D'après l'analyse de l'ANAES en 2002, la sensibilité du frottis en milieu liquide est généralement supérieure à celle du frottis conventionnel. Or, la différence n'est pas significative. Concernant la spécificité de cet examen, les données ne nous permettent pas d'aboutir à une conclusion.¹³⁰

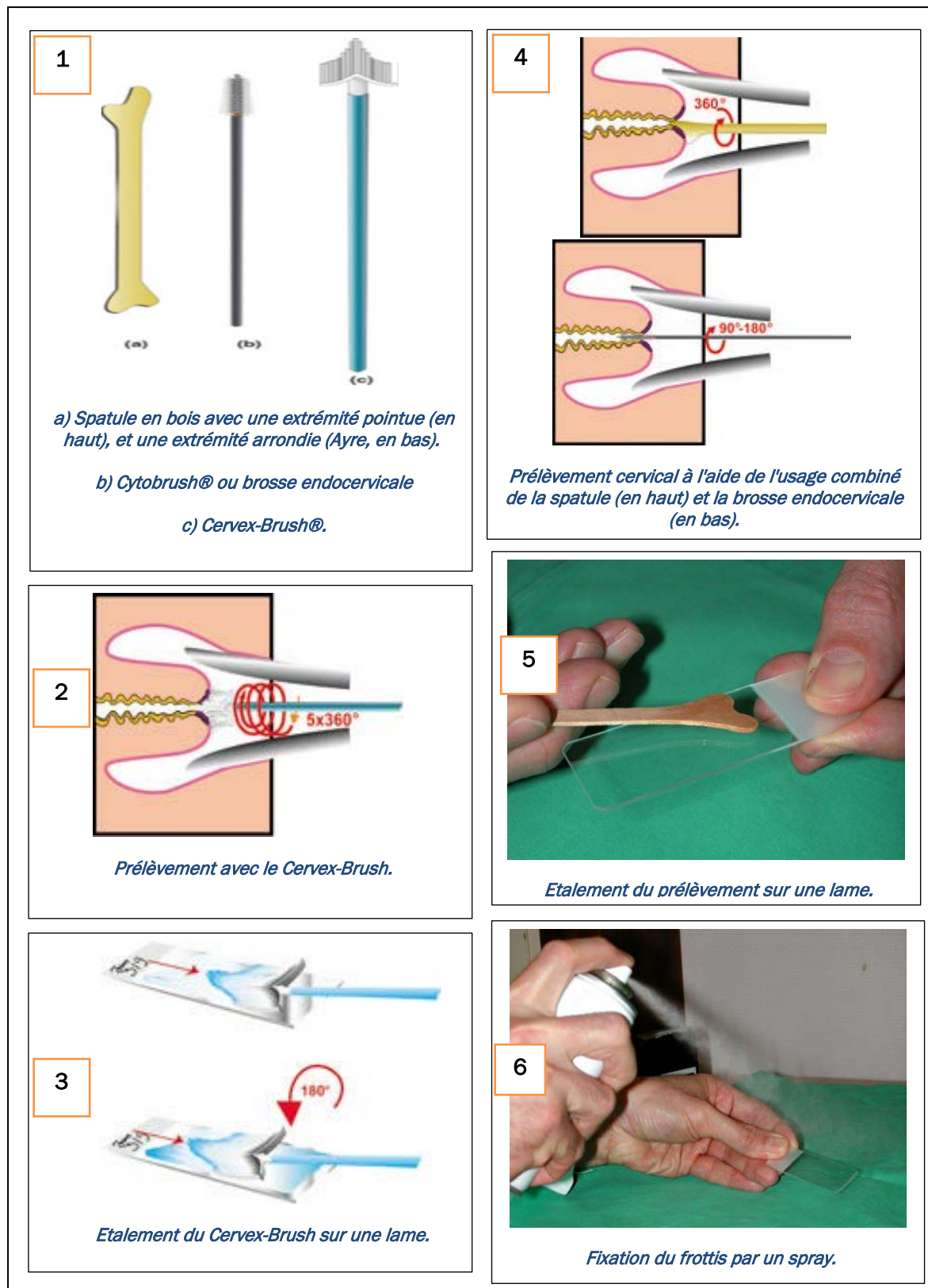


Figure 50 : Matériels et étapes du frottis conventionnel .^{132,133}

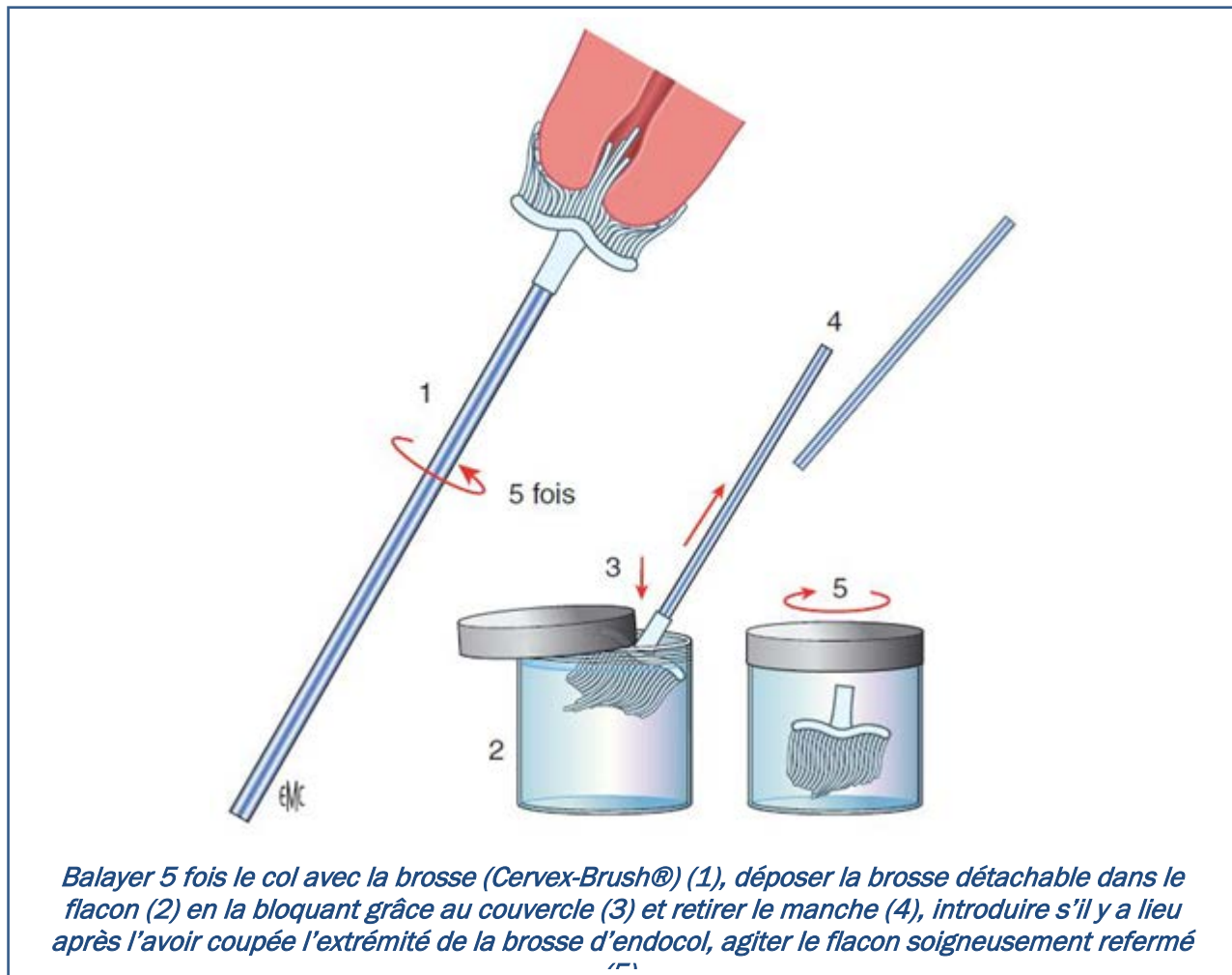


Figure 51 : Technique du frottis en milieu liquide.¹³⁴

d. Qualité du prélèvement :

La qualité du prélèvement est primordiale afin de détecter les cellules anormales au microscope. D'ailleurs, un à deux tiers des faux négatifs de la cytologie cervicale sont dus à un mauvais prélèvement. Les causes majeures qui empêchent l'interprétation des frottis sont : La pauci-cellularité essentiellement, la présence d'hématies ou de cellules inflammatoires ou un défaut de fixation.¹³⁰

La présence de cellules endocervicales constitue le témoin d'une bonne représentativité de la jonction squamo-cylindrique permettant ainsi de détecter une éventuelle lésion de l'épithélium cylindrique endocervical. Cependant, leur absence ne correspond plus à un critère qui rend le frottis non interprétable dans le système

de Bethesda 2001, en revanche, elle doit être mentionnée dans le compte rendu pour que le clinicien puisse décider de refaire le prélèvement ou non, selon la situation anatomique de la jonction pavimento-cylindrique.¹³⁰

Tout frottis doit être obligatoirement accompagné de renseignements cliniques facilitant l'interprétation de l'histologiste¹²⁸ :

- La date du prélèvement ;
- Le nom et le prénom de la patiente ;
- La date de naissance ou l'âge de la patiente ;
- La date des dernières règles (indiquer si la femme est enceinte ou ménopausée) ;
- Le motif de l'examen (dépistage, contrôle) ;
- Les éventuels antécédents gynécologiques et thérapeutiques (traitement du col, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) ;
- Le type de contraception utilisée (contraception hormonale, DIU).

e. Interprétation du frottis :

Des efforts importants ont été fournis ces 20 dernières années pour uniformiser les conclusions des comptes rendus de l'examen cytologique, quelle que soit la technique du FCU utilisée. De ce fait, la HAS recommande le système de Bethesda actualisé en 2001 (voir Tableau 3). Celui-ci offre un compte rendu cytologique renseignant tout d'abord sur l'état de la qualité du prélèvement, puis sur la classification des anomalies cytologiques. Enfin, Le compte rendu est adressé au prescripteur et le double à la patiente.

Dans notre série, toutes les patientes ont réalisé un FCU dont les résultats sont revenus en faveur de LIEHG dans 75 % des cas et de LIEBG dans 25 % des cas. Ensuite, après 6 mois, le frottis a été refait dans le cadre du suivi des lésions de bas grade, il a objectivé que les lésions ont évolué pour finalement avoir dans la totalité de nos patientes 95 % des cas de LIEHG et 5 % des cas d'ASCUS.

2) Test HPV :

Le test HPV est une méthode de détection par biologie moléculaire des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque de cancer du col de l'utérus, à partir d'un prélèvement cervico-utérin en milieu liquide.^{128,135} Il est habituellement réalisé sur le même prélèvement du frottis cervical, avec des conditions de transport adaptées pour la biologie moléculaire. Il existe différentes techniques du typage d'HPV ; la capture d'hybrides HCII (Hybrid Capture 2) et la PCR sont les plus utilisées.¹³⁶

L'objectif de sa réalisation est d'identifier les infections à HPV, associées au risque de développement d'une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse.¹²²

Des études internationales ont objectivé une meilleure sensibilité du test HPV par rapport au test cytologique dans le dépistage primaire des lésions précancéreuses. Sa sensibilité est pratiquement la même que celle d'un test combiné (frottis+test HPV), celle-ci étant supérieure à la sensibilité du frottis seul de 30 à 35 %.¹²⁷

De plus, ce test permet d'affirmer qu'en cas de négativité, le risque d'avoir une infection à papillomavirus humain est très faible, grâce à sa forte valeur prédictive négative (> 95 %).¹²³ D'ailleurs, lors du suivi longitudinal des cohortes, le taux de lésions précancéreuses à six ans demeure aux alentours de zéro (0,25 pour 10 000) pour les groupes aux HPV négatifs au départ alors qu'il est quatre fois plus élevé pour les groupes aux frottis négatifs au départ. De ce fait, un test HPV négatif assure une

garantie de protection contre la survenue de CIN3 sur le long terme (au moins six ans), ainsi, il autorise un espacement davantage du rythme du dépistage en toute sécurité.¹²⁷

En revanche, la spécificité du test HPV reste faible ; il ne permet pas de différencier une infection transitoire d'une infection persistante.¹³⁶

L'auto-prélèvement vaginal (APV) par écouvillon ou par prélèvement urinaire est une alternative au test HPV effectué par un professionnel de santé, avec une sensibilité comparable. Ceci pourra améliorer la participation au dépistage de certaines femmes en situation de précarité et/ou éloignées du système de soins.¹²³

L'actualisation des recommandations de la HAS en Juillet 2019 concerne :

- o Pour les femmes âgées de 25 à 30 ans (deux frottis à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers revient normal).¹²²
- o Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans : le test HPV remplace l'examen cytologique en dépistage primaire. Après réalisation d'un examen cytologique à un rythme triennal entre 25 et 30 ans, le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal. Enfin, si le résultat est négatif, le test HPV doit se faire au rythme de 5 ans. ¹²²

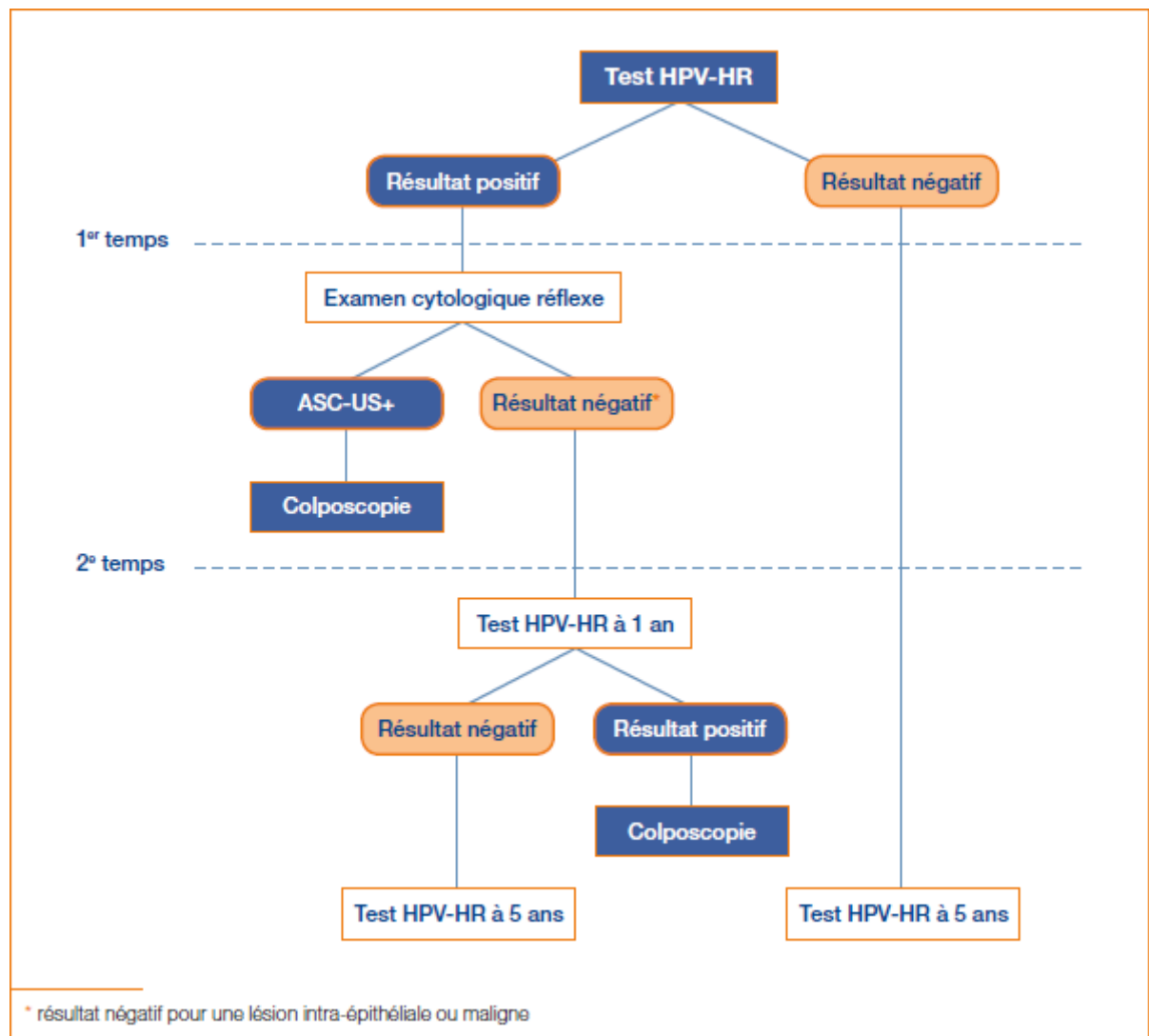


Figure 52 : Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans dépistées par un test HPV. ¹²²

3) Marqueurs biologiques :

En pratique, les cytologistes rencontrent parfois des difficultés dans l'identification de cellules anormales, principalement « les atypies mineures ». Ceci a conduit à la recherche de marqueurs biologiques susceptibles de rendre l'approche cytologique plus sensible et spécifique, grâce à l'immunohistochimie et l'immunocytochimie. Parmi ces marqueurs, la protéine p16 et le Ki67 semblent les plus intéressants. ¹³⁷

La protéine p16 joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire. Son expression est alors strictement contrôlée dans les cellules normales. Cependant, elle est fortement surexprimée dans les cellules dysplasiques à cause de l'activité transformante de la protéine E7 qui inhibe la protéine suppressive de tumeur pRb.¹³⁷ La plupart des CIN1 ont une coloration p16-positif.¹³⁶ Normalement, la protéine p16 n'est pas détectable par les méthodes immunochimiques vu son expression à des taux faibles au niveau des cellules normales. Or, il se peut qu'elle soit exprimée et détectée de façon transitoire dans les cellules normales métaplasiques.¹³⁷

Quant au Ki67, elle assure un marquage au niveau des noyaux cellulaires, permettant ainsi de créer un index de prolifération. Celui-ci est élevé dans les lésions intra-épithéliales de haut grade. Cependant, à lui seul, il ne permet pas de différencier entre les lésions de haut grade et les modifications réactionnelles ou de régénération.¹²⁸

En conséquence, la double coloration de p16 et de Ki67 permet d'identifier les cellules réellement malignes, étant donné que pour les lésions de haut grade, la sensibilité de la double coloration est considérablement améliorée en comparaison avec le test HPV ou avec une seule coloration de p16, la spécificité en est la même.¹³⁶

Les données d'un vaste essai de dépistage italien proposent de diriger immédiatement les femmes HPV16/18+ vers une colposcopie, en association avec des tests p16 et Ki67 positifs à double coloration. Cela pourrait réduire le taux de faux positifs du test HPV, permettant ainsi un meilleur triage des femmes HPV-positives.¹³⁶

En ce qui concerne le carcinome épidermoïde in situ du col utérin, une étude a été faite récemment en 2019, analysant plusieurs marqueurs biologiques dans le CIS,

le cancer micro-invasif et invasif du col de l'utérus. Les résultats ont justifié que seuls p16 et Ki-67 étaient surexprimés dans le CIS, avec une augmentation marquée concomitante de l'ARN E6 et E7, tandis qu'il y a eu une augmentation très significative de l'expression de PDL1 et une diminution de Ki-67 dans le cancer micro-invasif par rapport au CIS, alors que p16 et E6/E7 sont restés stables. Au fur et à mesure que la lésion progressait vers le carcinome épidermoïde invasif, les ARN p16 et E6/E7 restaient fortement surexprimés avec une surexpression concomitante de l'importine- β et de Ki67. Par conséquent, les données suggèrent que PDL1 peut être un biomarqueur utile pour différencier le CIS du cancer micro-invasif, ainsi, la thérapie anti-PDL1 peut inhiber la progression du CIS vers le cancer invasif.¹³⁸

4) Dépistage du cancer du col utérin au Maroc : (annexe 2)

Chez nous, au Maroc, on ne bénéficiait d'aucun programme de dépistage organisé. Le dépistage était individuel avec de rares campagnes ponctuelles lancées par les organisations non gouvernementales (ONG), comme le cas du dépistage réalisé dans la région de Rhamnas.⁶⁵

En 2010, Le Programme National de Détection Précoce et de Traitement des Cancers du Sein et du Col de l'Utérus (PNDPCSCU) a été lancé au Maroc par le Ministère de la Santé, dont le but est la promotion du dépistage. L'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) a été choisie pour dépister les femmes âgées de 30 à 49 ans avec un intervalle de 3 ans. Le test est positif quand des zones blanches sont bien distinctes et denses avec ou sans marges vers la zone de jonction pavimento-cylindrique. Tandis que le cancer est suspecté lorsque des lésions ulcérées sont visibles, saignant ou suintant au toucher.²

L'IVA demeure une technique simple, facile à pratiquer par tout personnel de santé et à cout faible. Les résultats des tests sont disponibles immédiatement et la prise en charge de la patiente est en fonction des résultats de l'IVA.²

Cependant, même si ce programme a été lancé mais le nombre de femmes dépistées reste faible. En effet par exemple, durant la période 2011–2013, un programme pilote de dépistage du CCU a été mis en place dans la région de Meknès Tafilalt. L'IVA a été proposée à 308 197 femmes sexuellement actives, âgées entre 30 et 49 ans et consultant les centres de santé primaire. Parmi ces femmes, seules 6 % ont été dépistées et 8,8 % d'entre elles avaient un résultat d'IVA positif. ¹³⁹

III. DIAGNOSTIC DES CIS :

1) Les circonstances de découverte :

Les carcinomes in situ sont des lésions le plus souvent asymptomatiques et se développent lentement. Elles sont découvertes le plus souvent par le frottis cervico-vaginal de dépistage ou rarement à l'occasion de signes cliniques révélateurs de lésions prédisposantes à type de métrorragies spontanées ou post coïtales, leucorrhées, douleurs pelviennes ou cervicites à répétition.

Plusieurs études ont montré qu'au Maroc, la découverte est plutôt devant des signes cliniques ; telles l'étude de Dr Boukili (66 % des cas) et celle de Dr Kessabi (75,5 % des cas).^{47,140}

Dans notre étude, 70 % de nos patientes étaient asymptomatiques alors que seulement 30 % ont été amenées à consulter devant des métrorragies dans 10 % des cas, des leucorrhées dans 15 % des cas et des algies pelviennes dans 5 % des cas. Cela peut être expliqué par le dépistage par frottis proposé chez toutes les patientes qui viennent en consultation dans notre formation.

Nos résultats peuvent être comparables avec plusieurs études où la découverte des lésions précancéreuses était majoritairement fortuite ; c'est l'exemple de l'étude de El Gnaoui et al. lors des campagnes de dépistage.⁷⁷

2) La colposcopie :

a. Définition :

La colposcopie est une procédure clinique qui examine l'épithélium du col de l'utérus et de la zone anogénitale environnante à l'aide d'un instrument grossissant, pour but de détecter la présence d'une néoplasie cervicale et identifier les tissus anormaux pour une éventuelle biopsie.¹⁴¹ Elle a été introduite en 1925 par

Hinselmann.¹⁴² Puis, elle est améliorée grâce à l'utilisation de certaines solutions chimiques aidant à distinguer les tissus normaux des lésions anormales.¹⁴¹

Elle doit être réalisée par des agents de santé hautement qualifiés. Ce n'est pas un outil approprié pour le dépistage ni une étape indispensable entre le dépistage et le traitement.¹⁴³ Elle requiert un matériel obligatoire à sa réalisation. Il s'agit d'un colposcope, ou d'un système d'imagerie numérique spécialement conçu pour cet examen.^{143,144} Le colposcope est un microscope binoculaire stéréoscopique doté d'une source lumineuse puissante permettant de grossir et éclairer l'épithélium de surface et le stroma de tissu conjonctif sous-jacent. Ainsi, il permet de visualiser les caractéristiques morphologiques des cellules épithéliales et les schémas vasculaires, ce qui facilite la reconnaissance clinique de la pathologie. L'utilisation d'un filtre vert ou bleu sur les colposcopes réduit l'éclairage global mais bloque la transmission de la lumière rouge, de telle sorte que les vaisseaux sanguins apparaissent noirs et sont alors plus facilement discernables.¹⁴¹

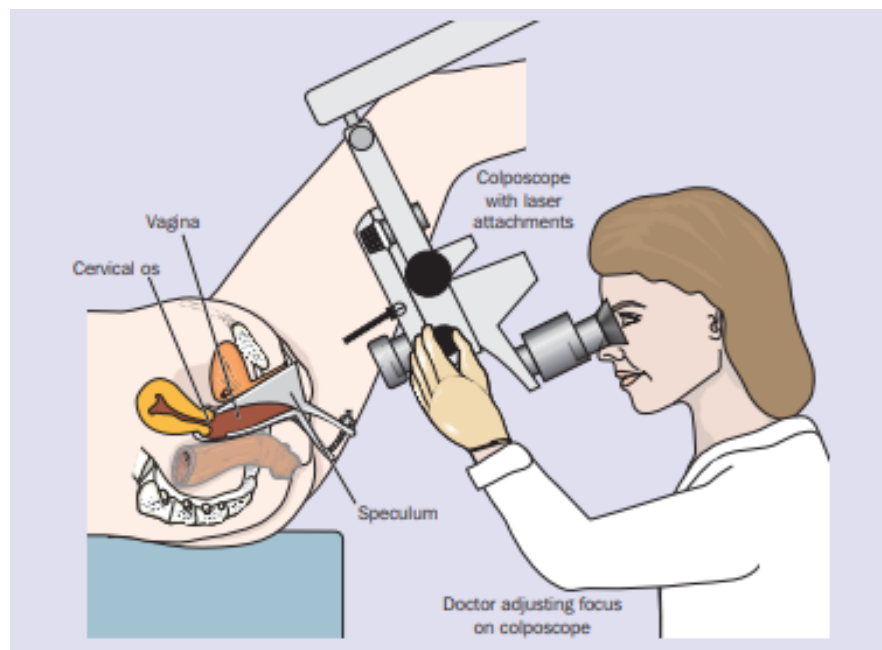


Figure 53 : examination au colposcope.¹⁴⁵

b. Objectifs et indication :

La colposcopie a pour but de repérer des zones transformées par une infection à HPV qui apparaissent différentes (acidophiles et iodonégatives) des zones saines (non acidophiles et iodo positives) au niveau de la muqueuse cervicale et d'en préciser la topographie. Ainsi, elle permet de guider les biopsies sur les zones les plus suspectes. Le degré de sévérité des lésions est apprécié grâce aux critères colposcopiques apparus sous acide acétique et lugol et les lésions sont classées en transformation atypique de grade 1 (TAG 1) et de grade 2 (TAG 2) selon les classifications de la SFCPCV et internationale.¹⁴⁶

Elle est réalisée chez toute patiente chez qui un test de dépistage s'avère positif (le plus souvent une cytologie anormale du col lors du frottis cervico-utérin) pour vérifier la présence, l'étendue et le type de lésions précancéreuses ou cancéreuses. En plus, elle sert à guider les biopsies de toutes les zones anormales observées permettant d'aboutir à un diagnostic et de déterminer le traitement le plus adéquat.¹⁴³

c. Conditions de réalisation :

Chez la femme jeune en période d'activité génitale, la colposcopie devrait être réalisée idéalement en première phase du cycle vu que le col est ouvert grâce à l'imprégnation oestrogénique. D'ailleurs, elle est faite sans programmation chez plusieurs femmes sous contraception hormonale. Ce n'est donc qu'en cas de difficultés que la femme sera invitée à la refaire selon les recommandations.¹⁴⁷ Par contre, chez la femme ménopausée, l'examen colposcopique doit être effectué après une préparation aux œstrogènes par voie locale ou générale.¹⁴⁷

Pour que l'examen soit satisfaisant, la jonction squamo-cylindrique et la zone de transformation doivent être identifiées.¹⁴⁸

Un examen colposcopique complet doit inclure la documentation de la visibilité du col, de la jonction pavimento-cylindrique, de la présence d'un blanchiment acétylique, de la présence d'une ou de plusieurs lésions, de la visibilité de ces lésions, de leur taille, de leur emplacement, des modifications vasculaires, des autres caractéristiques de la ou des lésions, et de l'impression colposcopique. Les critères minimaux de déclaration incluent les quatre premiers critères associés à l'impression colposcopique.¹⁴⁴

d. Déroulement de la colposcopie :

La colposcopie passe par trois temps successifs détaillés comme suit :¹⁴⁷

- **Examen sans préparation :** Il permet de visualiser d'éventuelles leucorrhées, leur caractère, de rechercher la présence de sang et de déterminer la qualité de la glaire. Puis, le nettoyage du col de ses sécrétions se fait à l'aide d'une pissette de sérum physiologique pour éviter un essuyage traumatisant. Normalement, le col est rose uniforme.¹⁴⁷ Lorsque l'épithélium de recouvrement est très épais, il prend une couleur plus ou moins blanche. Or, quand cet épithélium est très mince voire absent, il apparaît rouge centré le plus souvent par l'orifice externe, vu que le stroma sous-jacent est mieux visible.¹²⁸

Cette étape reste le meilleur moment pour visualiser le mieux les vaisseaux, analyser leur disposition, leur trajet et leur calibre ; d'où l'intérêt de l'interposition du filtre vert avant la fin de l'examen sans préparation. Les anomalies sont plus évidentes en début d'expérience.¹⁴⁷

- **Examen après application d'acide acétique à 3–5% :** après une attente de 30 secondes à 1 minute. Cette étape constitue probablement le temps le plus important de la colposcopie.¹⁴⁷ L'acide acétique est responsable de la

déshydratation des cellules, de la coagulation des protéines cellulaires et de l'élimination du mucus. Lorsqu'on l'applique sur un épithélium contenant des quantités importantes de protéines cellulaires, la coagulation sera maximale et masquera la couleur rouge du stroma. C'est **une réaction acidophile** se manifestant par un blanchiment notable de l'épithélium comparé à la couleur rosâtre habituelle du col normal. Cet effet, généralement visible à l'œil nu, dépend des taux de protéines cellulaires présentes dans l'épithélium.³³ De ce fait, quand on badigeonne un épithélium normal d'acide acétique, il n'y aura pas de blanchiment et l'épithélium malpighien va pâlir à peine. L'épithélium cylindrique devient facilement décelable composé de papilles coalescentes arrondies en petits « grains de raisin », parfois allongées en « doigts de gant », translucides.¹⁴⁷ Les CIN et les cancers invasifs se caractérisent par de nombreuses cellules indifférenciées et présentent alors de fortes quantités de protéines nucléaires, si bien que la coagulation est maximale et empêche la lumière de passer à travers l'épithélium. Dès lors, l'épithélium apparaît nettement blanc car le réseau vasculaire sous-épithélial est masqué. Par ailleurs, la réaction acidophile est limitée à la zone de remaniement, à côté de la jonction pavimento-cylindrique en cas de CIN alors que dans le cas d'un cancer, la totalité du col est souvent affectée.³³

- **Examen après application de solution de Lugol** : c'est le test de Schiller. L'iode étant glycophile, l'application de solution iodo-iodurée de Lugol colore en brun-acajou l'épithélium malpighien normal étant donné qu'il est constitué dans ses couches superficielles de cellules différenciées et matures riches en glycogène. Du coup, il n'y aura pas de coloration si les cellules sont indifférenciées ou immatures. C'est le cas des zones affectées par une CIN ou un cancer invasif

dites iodo-négatives, et apparaissent sous l'aspect de régions jaunes moutardées ou safran, épaisses.^{33,147}

Concernant notre série, la colposcopie a été en faveur de TAG1 chez 15 % des patientes et de TAG2 chez 85 % des patientes selon la terminologie de la SFCPCV.

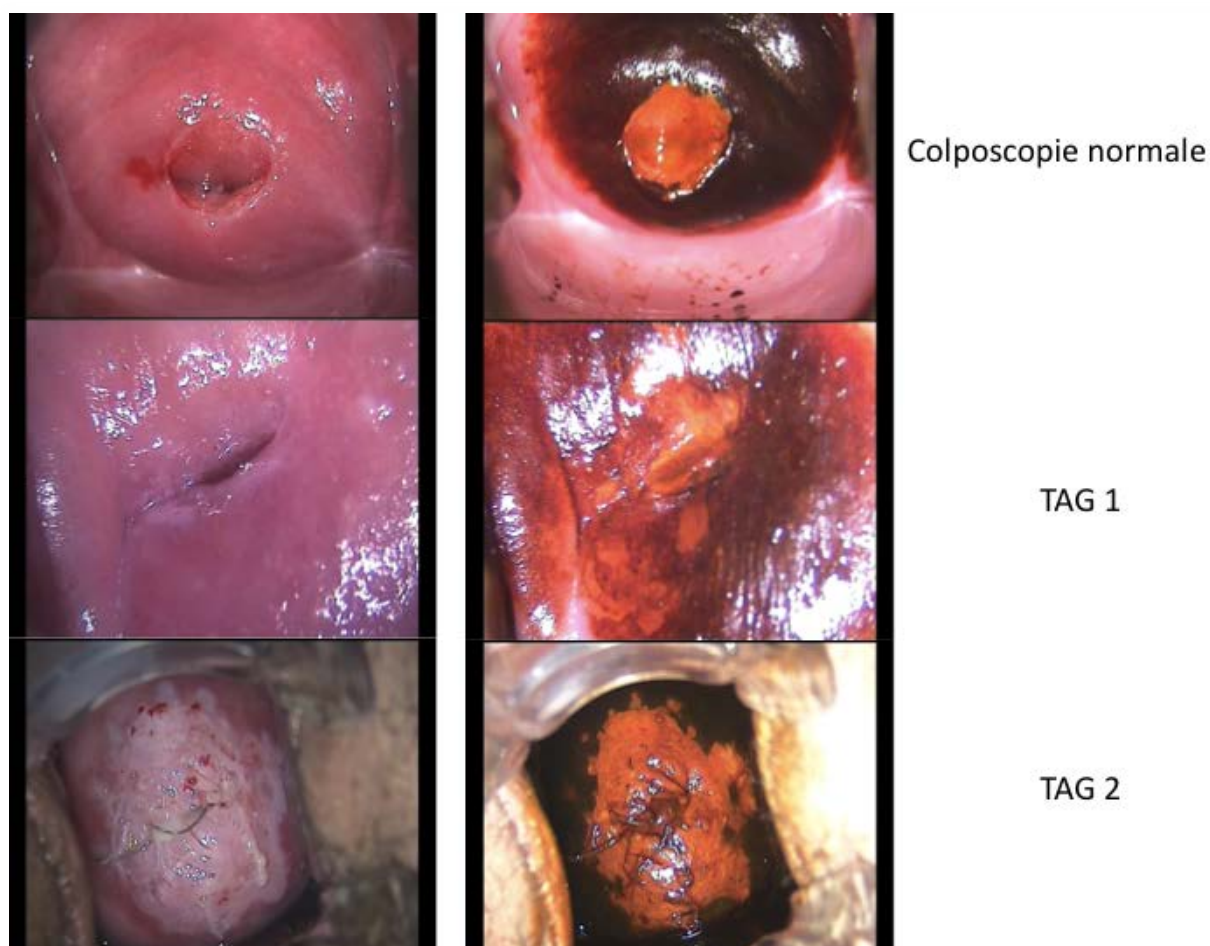


Figure 54 : Exemples d'images colposcopiques d'un col normal (en haut), d'un col comportant une zone TAG1 (au centre) et d'un col comportant une lésion TAG2 (en bas).

3) La biopsie cervicale :

La biopsie dirigée sous contrôle colposcopique constitue l'examen de référence du diagnostic des lésions précancéreuses. Elle complète l'examen colposcopique pour aboutir finalement à un diagnostic histologique.¹⁴⁹

Le prélèvement s'effectue à l'aide d'une pince à biopsie spéciale, par un personnel formé.¹⁴³ Il doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent, afin de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma.¹⁵⁰ Dans l'intention d'améliorer la précision de la colposcopie, au moins deux fragments biopsiques doivent être prélevés.¹⁴⁸ En plus, le matériel doit être interprétable, c'est-à-dire il ne doit pas présenter de signes de thermo coagulation et doit être fixé rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.¹⁵⁰

L'objectif de la biopsie consiste à déterminer la sévérité des modifications cellulaires au niveau du col et éliminer la présence d'un cancer. Ensuite, les biopsies sont classées en différents stades : normal, de bas grade (dysplasies légères), néoplasie cervicale intra-épithéliale de haut grade (dysplasies modérées, sévère et CIS), voire un cancer invasif ; dont le traitement diffère selon la sévérité.¹⁴³

Le spécimen peut être orienté sur du papier et mis dans un flacon séparé, étiqueté et contenant du formol tamponné à 10%.¹⁴¹

In fine, les résultats du frottis cytologique, de l'évaluation histologique et de l'impression colposcopique conditionnent collectivement la prise en charge appropriée de la pathologie cervicale.¹⁴¹

Dans notre contexte, la biopsie demeure le seul examen permettant la confirmation du diagnostic des CIS. D'ailleurs, l'étude histologique est revenue en faveur d'un seul type histologique chez toutes les patientes ; il s'agit du **carcinome épidermoïde in situ bien différencié du col utérin**.

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1) But du traitement :

Les cancers cervicaux sont majoritairement précédés d'une longue période de cancer pré-invasif. Ce stade se manifeste à un niveau microscopique par un spectre continu d'évènements allant de l'atypie cellulaire aux différents degrés variés de la dysplasie. Celle-ci évolue vers le carcinome in situ, qui en dehors de son traitement dégénère en cancer invasif.¹⁷

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales sont des lésions asymptomatiques, leur traitement se justifie uniquement que pour éviter leur évolution vers le cancer invasif. En effet, les lésions de bas grade (CIN1) régressent spontanément dans plus de 60 % des cas en 2 ans et ne justifient donc pas un traitement immédiat.^{151,152} Tandis que les lésions de haut grade (CIN2 et CIN3) ont un taux de régression spontanée plus faible et un potentiel de progression vers un cancer infiltrant plus important ; ce qui prouve l'intérêt du traitement adéquat de ces lésions.¹⁵³

2) Les moyens thérapeutiques :

Les méthodes de traitement des lésions précancéreuses du col utérin ont évolué depuis 30 ans : L'hystérectomie radicale a fait place à l'hystérectomie simple, ensuite à la trachélectomie et enfin à la conisation et aux méthodes destructrices.¹⁵⁴ Il est possible de traiter les lésions précancéreuses en ambulatoire, à l'aide de techniques non invasives, comme la cryothérapie ou la résection à l'anse diathermique ou la vaporisation au laser.²⁵ En revanche, pour les lésions qui ne peuvent pas être traitées par ces méthodes, on a recours à la conisation à froid ou à l'hystérectomie ; nécessitant ainsi une hospitalisation.²⁵

On distingue trois types de méthodes thérapeutiques : Méthodes destructrices, exérèses et traitements médicaux.

a. Méthodes destructrices :

Ces méthodes ont l'avantage de traiter en ambulatoire, cependant, l'absence de pièce opératoire constitue un grand inconvénient face à ces méthodes.

- **L'électrocoagulation** : cette technique repose sur la coagulation des tissus par le passage d'un courant de haute fréquence. C'est une méthode économique et accessible puisque l'appareil est disponible dans la plupart des blocs opératoires pour les actes de chirurgie classique. ²⁵
- **La cryothérapie** : cette technique se base sur une cryonécrose des tissus qui est obtenue lorsque la température des cellules se situe entre -20 et -40°C. Les grandes lésions peuvent nécessiter plusieurs applications contiguës de la cryode. Cette méthode a un faible coût et un faible risque d'hémorragie peropératoire. En revanche, elle présente comme inconvénients ; l'absence de contrôle de la profondeur de la destruction et la difficulté d'application des cryodes en cas de remaniement cicatriciel ou de lésion jonctionnelle. ²⁵
- **La vaporisation au laser** : il s'agit d'une destruction tissulaire obtenue à l'aide d'un faisceau lumineux monochromatique infrarouge, unidirectionnel et de forte densité d'énergie. La majorité des vaporisations sont réalisées sous anesthésie locale. Cette méthode permet un contrôle parfait de la profondeur mais le coût du matériel et de maintenance constitue le principal inconvénient du traitement au laser. ²⁵

b. Méthodes d'exérèse :

L'avantage le plus important de ces méthodes est de fournir la pièce opératoire dont l'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic établi par biopsie, d'éviter la sous-estimation des lésions méconnues et permettre ainsi le traitement adéquat de la maladie.

➤ La conisation :

La conisation est l'exérèse d'une partie du col correspondant à un cône dont la base est exocervicale passant au large de la lésion et le sommet est endocervical passant à distance de la jonction pavimentocylindrique. L'exérèse est en fonction de la taille de la lésion évaluée colposcopiquement juste avant le geste. ¹⁵⁴

Ils existent plusieurs types de conisations :

-La conisation au bistouri froid :

Appelée aussi conisation chirurgicale, cette technique a l'avantage d'éviter les artefacts thermiques qui peuvent gêner l'interprétation anatomopathologique, elle garantit ainsi la qualité de l'analyse histologique. Elle est faite sous anesthésie générale mais elle peut être parfaitement réalisée sous anesthésie locale. ^{25,154} C'est une technique ancienne et efficace mais elle reste très agressive.

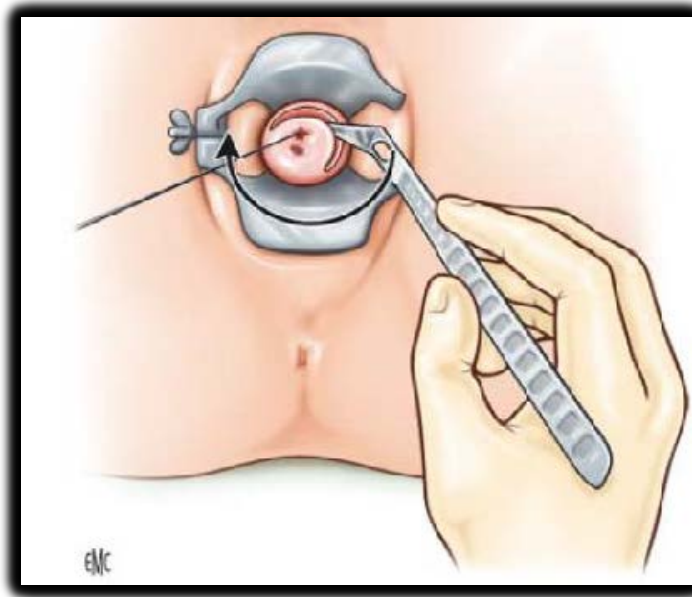


Figure 55 : schéma expliquant la conisation au bistouri froid.

Après exposition du col à l'aide d'un spéculum court, un ou deux points de traction sont placés à 12 et 6 heures, au sein de la zone qui va être retirée. Puis, la conisation est réalisée à l'aide d'une incision circulaire du col de l'utérus.¹⁵⁵

La fréquence des hémorragies secondaires est estimée entre 2 et 15%. Ces hémorragies sont généralement traitées par un simple méchage, une électrocoagulation ou une suture hémostatique élective.¹⁵⁶ Pour limiter ce risque hémorragique, on préconise la ligature préventive des artères cervico-vaginales et l'infiltration du tissu cervical par une solution vasoconstrictive. L'hémostase définitive est réalisée par la suture cervicale, soit à l'aide de points de Sturmdorf, soit à l'aide d'un surjet de la muqueuse exo-cervicale au voisinage du néo-orifice. Or, ces points induisent des cicatrices rétractiles qui peuvent gêner la surveillance ultérieurement, de ce fait, ils sont remplacés par d'autres points moins invaginant : les points de Sturmdorf modifiés.^{156,157}

Le volume de résection est habituellement important, en raison de l'utilisation d'un bistouri et en particulier de la configuration de la lame utilisée.^{158,159}

-La conisation au laser :

Elle est apparue il y'a environ 30 ans comme une alternative valable à la conisation au bistouri froid ; en raison de sa précision et de la qualité de l'hémostase obtenue sans suture cervicale.^{25,160} Le geste est réalisé sous guidage colposcopique direct permettant de faire une exérèse parfaitement adaptée non seulement à la taille et à la topographie de la lésion, mais aussi à la zone de transformation et à la morphologie cervicale (« résection sur mesure »).¹⁵⁵

Le faisceau laser permet une section précise avec une faible diffusion thermique ne gênant pas l'interprétation histologique par la suite. Ainsi, cette technique assure une bonne qualité de cicatrisation qui est obtenue entre 3 et 4 semaines.¹⁶¹ La profondeur des conisations au laser peut varier entre 15 et 35 mm. L'effet du faisceau laser assure généralement une hémostase suffisante, ainsi raccourcit-il le geste opératoire dont la durée moyenne varie entre 9 et 17 minutes.¹⁶²

-La conisation à l'anse diathermique :

Appelée aussi LLETZ (large loop excision of the transformation zone) par les Anglo-Saxons. Elle est utilisée par la majorité des gynécologues-obstétriciens français : 84,9%.¹⁶³ Les anses sont de très fins fils métalliques qui permettent d'inciser la lésion en totalité.¹⁴³ C'est une méthode de faible coût, simple, rapide et réalisée en général sous anesthésie locale en consultation externe ou dans une unité de chirurgie ambulatoire,^{25,164} sous contrôle colposcopique direct et en utilisant des anses de tailles différentes, ou de taille adaptable, ce qui permet une exérèse parfaitement adaptée à la taille et à la topographie de la lésion, et une section avec des altérations thermiques très réduites grâce à un courant de haute fréquence.¹⁶⁵

La résection à l'anse est réalisée en exposant le col à l'aide d'un spéculum doué d'un dispositif d'extraction de la fumée pour ne pas perturber la vision de l'opérateur. Après visualisation colposcopique des limites internes et externes de la zone de transformation, la résection est réalisée en section pure, sous contrôle colposcopique direct, en un seul mouvement de vitesse constante, idéalement latéral. L'opérateur commence donc sur le bord latéral, en dehors de la limite externe de la zone de transformation, en s'enfonçant directement dans le tissu cervical de la profondeur voulue, c'est-à-dire adaptée à la position de la limite interne de la zone de transformation. L'anse est ensuite déplacée latéralement en gardant la même position en profondeur dans le tissu cervical. Ce n'est qu'arrivé en dehors de la limite latérale externe contralatérale de la zone de transformation que le mouvement latéral est stoppé et l'anse retirée.^{165,166}

Si la lésion est étendue, la résection en plusieurs étapes est possible : La zone centrale est à réséquer en emportant la limite interne de la zone de transformation, par la suite, les résections complémentaires sont réalisées en périphérie.¹⁶⁶

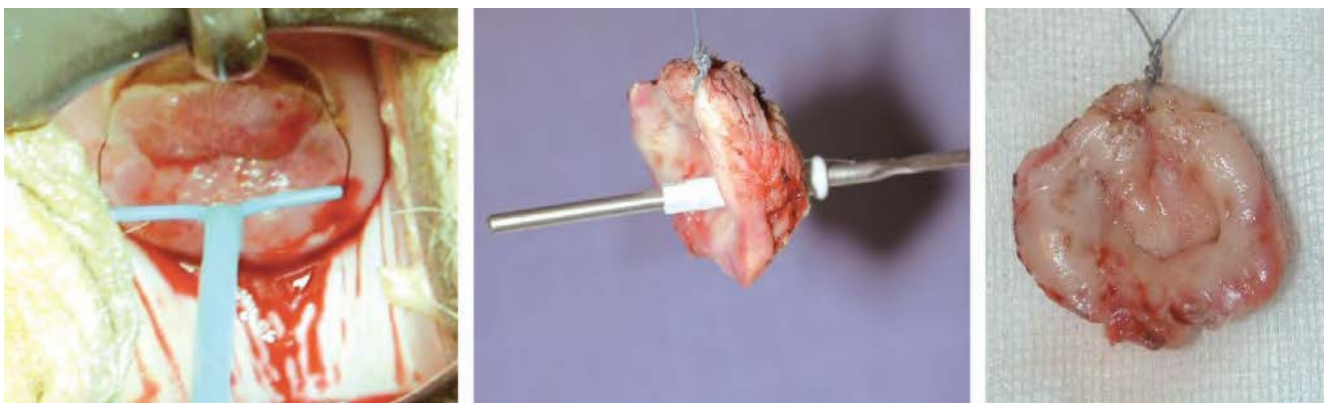


Figure 56 : Conisation à l'anse diathermique.¹²⁹

A gauche : Prélèvement. Au milieu : Pièce de conisation de profil. A droite : Pièce de conisation de face.

➤ **Amputation du col :**

Appelée aussi trachélectomie. Cette opération consiste à réaliser une colpotrachélectomie élargie au paramètre proximal, tout en préservant la branche ascendante de l'artère utérine. Elle peut être réalisée par trois voies d'abord : La voie vaginale, consistant en l'identification et la dissection des uretères et des artères utérines, les paramètres sont coupés et ligaturés à 1,5 ou 2 cm du col, puis la branche cervico-vaginal de l'artère utérine est ligaturée et l'isthme utérin est localisé, le col est sectionné environ 8 à 10 mm en dessous de l'isthme; la voie abdominale, effectuée de la même façon que l'hystérectomie élargie, tout en préservant l'artère utérine et le corps utérin, et la voie laparoscopique.^{167,168}

Il s'agit d'une technique décrite par professeur Dargent permettant de préserver la fertilité chez les patientes. En revanche, une grossesse après trachélectomie élargie est à haut risque de fausses couches et de prématurité. Ainsi, la césarienne sera impérative en raison du cerclage isthmique associé à la trachélectomie.¹²⁹

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 neuroendocrinien à petites cellules.¹⁶⁹

➤ **Hystérectomie :**

Il s'agit d'une intervention chirurgicale lourde, parfois associée à de graves complications (infections, hémorragies, lésions des organes de voisinage), et qui ne peut donc être utilisée pour traiter des lésions précancéreuses, sauf en cas d'existence des autres raisons justifiant l'ablation de l'utérus.²⁵ Elle comporte un risque de sous-traitement en cas de lésions microinvasives ou invasives méconnues initialement et ne garantit ni l'absence de récurrences vaginales ni la survenue d'un cancer du vagin

dont le diagnostic peut s'avérer plus difficile, particulièrement au niveau des deux extrémités de la tranche vaginale.^{170,171}

c. Traitements médicaux :

Ce sont des traitements adjuvants destinés à traiter l'infection HPV associée aux CIN. Ils sont proposés afin de réduire les récurrences ou en cas de lésions étendues au vagin. Parmi ces traitements, on cite : l'acide trichloracétique à 85 %, les interférons (alpha, bêta et gamma), le 5-fluorouracile, les suppléments vitaminiques, le Cidofovir, l'acide 5-aminolévulinique et la vaccination anti- HPV. ²⁵

3) Indications thérapeutiques :

L'indication thérapeutique pour les néoplasies intra-épithéliales du col utérin doit tenir compte de plusieurs éléments tels que l'âge de la patiente, la parité, le désir de la grossesse, le degré de sévérité de la lésion et la qualité de la surveillance ultérieure.

a. Indications thérapeutiques des lésions de bas grade (CIN 1) :

Les CIN 1 ont un potentiel évolutif faible mais totalement imprévisible. Les options thérapeutiques doivent tenir compte de l'imprécision de leur diagnostic et de l'imprévisibilité de leur évolution. Deux modalités de leur traitement sont reconnues :

➤ Expectative :

Cette attitude se base sur la grande probabilité de guérison spontanée. Ainsi, elle évite le traitement et les séquelles thérapeutiques. Cependant, elle nécessite des contrôles cytologiques (malgré leur sensibilité imparfaite) et des colposcopies répétées. ²⁵

En cas d'abandon de la surveillance, elle expose à la progression des lésions, voire au développement d'un cancer. En effet, selon l'ANAES, le taux des patientes

totallement perdues de vue ou ne se soumettant pas à l'ensemble des examens de surveillance dépasse 20 % au bout de 2 ans.¹⁷²

Par conséquent, les critères de sélection des patientes et les modalités de leur surveillance doivent être stricts : ^{25,172}

- o La surveillance doit intéresser uniquement les patientes avec une exploration cyto-colpo-histologique concordante en faveur de la CIN de bas grade et une colposcopie satisfaisante.
- o En cas de régression, une réévaluation cyto-colposcopique annuelle pendant 1 ou 2 ans doit précéder la surveillance cytologique habituellement faite dans le cadre du dépistage du cancer cervical.
- o En cas de persistance, une réévaluation cyto-colpo-histologique tous les 6 mois est recommandée.
- o En cas d'aggravation d'un des éléments de l'exploration cyto-colpo-histologique ou lorsque les lésions persistent après 18 à 24 mois, un traitement est indiqué.

➤ **Traitement immédiat :**

celui-ci permet d'une part de réduire le risque de progression d'une lésion vers un cancer, mais il représente un surtraitement inutile chez les 25 à 50 % de patientes dont les lésions auraient régressé spontanément.²⁵ D'autre part, il permet de rassurer les patientes angoissées, mais ne dispense en aucun cas de la surveillance post-thérapeutique.

Pour le traitement des CIN de bas grade, les méthodes de destruction ne sont indiquées que lorsque la colposcopie est satisfaisante et que les examens

cytologiques, colposcopiques et histologiques préthérapeutiques ne présentent aucun aspect en faveur d'une lésion plus sévère^{25,160,164}. Or, les méthodes d'exérèse ont l'avantage de fournir une pièce opératoire dont l'analyse anatomopathologique permet de confirmer le caractère complet de l'exérèse et de découvrir les rares cas de cancers invasifs ou micro invasifs qui auraient été méconnus lors du bilan initial.²⁵

b. Indications thérapeutiques des lésions de haut grade (CIN 2/3) :

Les CIN 2 et 3 sont considérées comme d'authentiques précurseurs du cancer, donc leur traitement est toujours la règle. Dans 2 à 8% des cas, un petit foyer invasif ou micro-invasif existe mais passe inaperçu aux examens préopératoires.²⁵

L'exérèse est recommandée pour traiter ces lésions. Les dimensions dépendent de la taille et de la situation de la lésion sur le col. La conisation est habituellement indiquée, dont la hauteur 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.¹⁷² L'hystérectomie est proposée en cas de lésions gynécologiques associées, ou comme traitement de deuxième intention. En traitement de première intention, elle semble à la fois excessive et inadaptée.^{25,48}

Quant aux méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie), elles peuvent être proposées chez une femme désirant une grossesse et qui acceptera un suivi régulier, pour les lésions dont les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical et totalement visibles à la colposcopie.¹⁷²

c. La prise en charge du carcinome épidermoïde in situ du col utérin :

Il y'a longtemps, le carcinome in situ (CIS) était traité très agressivement par une hystérectomie le plus souvent, tandis que les dysplasies considérées comme moins importantes n'étaient pas traitées ou étaient traitées par biopsie per-colposcopique et par cryochirurgie.¹⁷³

De nos jours et à condition que le diagnostic du carcinome épidermoïde in situ soit certain, les indications de son traitement sont comme suit : ¹²⁹

■ **Chez la femme jeune nullipare**, la vaporisation au laser ou la cryothérapie peut être proposée si la lésion de type CIN III est de petite taille, de siège uniquement exocervical, totalement visible et si la patiente accepte une surveillance régulière (INCa, 2017) ;

■ **Chez la jeune femme désirant conserver ses chances de procréation**, on peut se contenter d'une exérèse locale sous la forme d'une conisation faite à l'anse diathermique, sous colposcopie ou au laser. Il faut que le pathologiste précise que la résection est passée en tissu sain. Il est nécessaire que la patiente soit suivie régulièrement (un frottis à 6 mois puis tous les ans) ;

■ **Chez la femme multipare**, si les lésions sont étendues ou pas totalement enlevées par la conisation (cône non in sano), une hystérectomie enlevant éventuellement une collerette vaginale mais conservant les ovaires peut être proposée ;

■ **Chez la femme ménopausée** ou celle qui ne va pas adhérer au suivi, une hystérectomie peut être indiquée.

d. Indications thérapeutiques dans notre étude :

Les patientes sujettes de notre étude sont des patientes chez qui on a procédé à un traitement chirurgical qu'il soit conservateur ou radical. Les méthodes destructrices n'étaient pas de mise. Ainsi, le traitement conservateur a été le traitement de référence dans notre étude. En effet, 80 % des patientes ont bénéficié d'une conisation à l'anse diathermique qui est une méthode à la fois plus simple, réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale et sous contrôle colposcopique direct. Ce sont des patientes jeunes désirant une grossesse ; or, 10 % de nos patientes ont subi une amputation cervicale en raison d'une lésion étendue à la colposcopie, tandis que l'hystérectomie totale a été indiquée chez 10 % des patientes dont l'indication a été posée devant l'ensemble des critères suivants : l'Âge supérieur à 40 ans, l'utérus myomateux et l'existence de métrorragies invalidantes.

Le tableau suivant compare le pourcentage de patientes ayant bénéficié de la conisation à l'anse diathermique dans diverses études :

Etude	Pourcentage de conisations à l'anse diathermique
Mathevet et al. ¹⁷⁴	34 %
Traore. ¹⁷⁵	54,9 %
Einaudi et al. ¹⁶³	84,9 %
Notre étude	90 %

Tableau 20 : comparaison des pourcentages de conisations à l'anse diathermique dans diverses études.

4) Concordance histologique entre les résultats des biopsies et ceux des pièces d'exérèse :

Dans la littérature, la concordance entre le résultat de la biopsie dirigée par la colposcopie et celui de la conisation est de l'ordre de 70 %. D'ailleurs, dans une étude menée par S. Boonlikit et al. en 2006 et portant sur 352 patientes, la concordance était de 66,2 %¹⁷⁶. Ainsi, dans une autre étude menée par J.Starzewski et al. en 2003, intéressant 104 patientes, la concordance a été observée dans 64,5% des cas.¹⁷⁷ Tandis que l'étude fait par D. EL Bahja en 2011 a montré un taux de concordance atteignant 79,3 %, pour un effectif de 329 patientes.¹⁷⁸ Or, dans notre étude le pourcentage de concordance est de 95 %, ce qui nous a permis de conclure que la biopsie cervicale guidée par la colposcopie semble être performante pour évaluer les lésions précancéreuses du col utérin, mais elle reste imparfaite étant donné qu'elle peut sous-estimer certaines lésions potentiellement graves. D'ailleurs, ce grand pourcentage de concordance peut être aussi en relation avec la petite taille de notre échantillon.

Etude	Année	Effectif	Concordance entre les résultats de la biopsie et ceux de la pièce de résection
J.Starzewski et al ¹⁷⁷	2003	104	64,5 %
S. Boonlikit et al ¹⁷⁶	2006	352	66,2 %
D.EL Bahja ¹⁷⁸	2011	329	79,3 %
Dr. Boukili ¹⁴⁰	2015	24	58 %
Notre étude	2021	20	95 %

Tableau 21 : Récapitulatif de la concordance entre les résultats des biopsies cervicales dirigées par colposcopie et ceux des pièces de résection dans les différentes études.

V. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES :

1) Complications immédiates :

a. Les hémorragies :

Les saignements sont en général de faible abondance. Ils sont en rapport avec la phase de cicatrisation qui dure entre 4 et 10 jours, correspondant souvent à la chute d'escarres et nécessitant rarement un traitement particulier. ¹⁵⁵

Les hémorragies per- et postopératoires sévères sont plus rares pour les conisations au laser (1,7 %) et les conisations à l'anse diathermique (1,3 %) tandis qu'elles sont plus fréquentes pour les conisations au bistouri froid (4,6 %) et à l'hystérectomie. ^{25,155,179}

b. Les infections :

Dans la littérature, les complications infectieuses sont particulièrement observées avec les traitements destructeurs. ¹⁵⁵ D'ailleurs, les infections pelviennes sont exceptionnelles après une vaporisation au laser. À l'inverse, des infections pelviennes parfois sévères ont été notées après électrocoagulation ou cryothérapie, en raison de la nécrose tissulaire entraînée par ce type de traitement. ¹⁸⁰

c. Les douleurs peropératoires :

Elles sont surtout décrites fréquemment lors des conisations au laser sous anesthésie locale. (106).

Dans notre série, aucune notion de complications per- ou post-opératoires immédiates à type d'hémorragie, d'infection ou de douleur n'a été notée chez nos patientes.

2) Complications tardives :

a. Les sténoses post-thérapeutiques :

Les sténoses cervicales peuvent entraîner des troubles menstruels, une infertilité, avoir des répercussions sur le déroulement de l'accouchement et gêner la surveillance post thérapeutique^{180,181}. Dans la littérature, les taux de sténoses post CAD varient entre 5 % et 15 %¹⁸². D'ailleurs, l'étude réalisée par Baldauf à propos de 277 patientes traitées par une CAD a montré que les sténoses ont compliqué 4,3 % des cas¹⁸¹. Quant à notre série, on a noté 15 % des cas de sténose cervicale post-conisation à l'anse diathermique, qui ont bénéficié d'une hystéroscopie et de bougirage comme traitement.

b. Complications obstétricales :

Les conséquences obstétricales du traitement des CIN méritent d'être bien analysées étant donné que les femmes porteuses de ces lésions sont de plus en plus jeunes et sont alors désireuses de grossesses ultérieures. (166).

➤ Accouchement prématuré et rupture prématurée de membranes :

Dans la littérature, le taux d'accouchement prématuré chez les patientes conisées varie selon les études entre 6,5 % et 25,5 %, avec un risque relatif compris entre 1,4 et 7,0¹⁸³. Alors que le taux de ruptures prématurées des membranes varie entre 3,5 et 6,3% avec un risque relatif compris entre 1,17 et 10,5¹⁸⁴. Ainsi, la profondeur de l'exérèse est désignée comme un facteur directement corrélé au risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes¹⁸³. En plus, le délai entre la conisation et la survenue de la grossesse compte. Pour cela, plusieurs auteurs conseillent un délai minimal de deux à trois mois afin de minimiser ce risque.¹⁸⁴

Certains auteurs préconisent le cerclage du col pour prévenir la prématurité, tandis que d'autres auteurs déclarent son inefficacité même en cas de raccourcissement du col mesuré par échographie endovaginale. À l'inverse, ils affirment que le respect des recommandations concernant les indications thérapeutiques des CIN constitue la vraie mesure de prévention de ces conséquences obstétricales.¹⁸³

➤ **Mortalité périnatale :**

La mortalité périnatale observée en cas de grossesse post-conisation est de l'ordre de 0,8% pour Sjoborg et al.¹⁸⁵ et de 1,2% pour Werner et al. De ce fait, elle n'est pas significativement augmentée par rapport à la population témoin.

Durant la période d'étude de nos patientes étalée sur 5 ans, et parmi les patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 44,4 % ont pu avoir au moins une grossesse. Ainsi on ne peut pas parler d'infertilité pour les autres patientes tant que la période de suivi n'était pas la même chez tous les cas.

VI. MODALITES DE SURVEILLANCE ET EVOLUTION POST THERAPEUTIQUE :

1) Intérêt de surveillance :

La surveillance post-thérapeutique du carcinome épidermoïde in situ demeure obligatoire étant donné le risque d'échec thérapeutique et celui de récurrence. D'ailleurs, une étude de cohorte suédoise récente a jugé qu'à 25 ans le risque relatif de cancer invasif après traitement d'une lésion CIN 3 (dysplasie sévère ou CIS) est de 2,34 pour le col et de 6,82 pour le vagin.¹⁸⁶

On cite parmi les facteurs de risque des récurrences : L'âge supérieur à 50 ans, la présence d'atypies cytologiques en postopératoire, la persistance d'HPV, la charge virale d'HPV avant et/ou après le traitement, le tabagisme, l'infection HIV, la positivité du curetage endocervical après la chirurgie, ainsi que les limites de la résection initiale¹⁸⁷. En effet, le risque est de 1,5 à 3 % si les limites étaient saines et de 25 % si le passage est non in sano¹⁷⁹. Toutefois, même si les méthodes thérapeutiques diffèrent, le taux de récurrence reste le même¹⁸⁶. Dans notre série, les limites de résection étaient toutes saines, sans aucun cas de récurrence noté durant toute la période d'étude.

2) Modalités de surveillance :

Un premier contrôle doit se faire entre trois et six mois associant un frottis et un test HPV, même si à trois mois on s'exposera à un fort taux de faux positifs. En cas de positivité de l'un ou des deux tests, une colposcopie s'impose. Des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical sont à faire selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction pavimentocylindrique.¹⁸⁶ En effet, La combinaison cytologie-test HPV a une sensibilité proche de 100 % pour la détection des récurrences

et également une valeur prédictive négative de 100 %. Cela veut dire que les femmes présentant des frottis et des tests HPV négatifs après le traitement peuvent passer dans une catégorie de femmes à bas risque et rejoindre donc la population générale.¹⁸⁷

Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle pendant 20 ans. À l'inverse, en cas d'anomalies, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie devrait dépendre de leur sévérité et de leur situation sur le col.¹⁸⁶

La réalisation d'une hystérectomie chez une patiente porteuse d'une lésion CIN impose une surveillance selon un protocole identique à celui d'une conisation en raison d'un risque potentiel de récurrence, seul le siège de celle-ci change ; la récurrence devient alors vaginale.¹⁸⁶ Parfois, une nouvelle exérèse peut être indiquée en cas d'exérèse incomplète d'une lésion micro-invasive ou en cas d'exérèse endocervicale incomplète d'une lésion CIN quand une sténose post-thérapeutique empêche la surveillance cytologique et colposcopique.¹⁷²

Le suivi actuellement proposé par l'ANAES en France est basé sur l'utilisation conjointe de la colposcopie et de la cytologie au premier contrôle entre trois et six mois, ensuite par cytologie seule sur une période de dix ans.¹⁸⁷

La stratégie de surveillance post-thérapeutique des CIS adoptée par notre service se base sur un contrôle par cytologie et colposcopie à 6 mois puis à 1 an, ensuite par cytologie tous les ans.

Notre étude a montré que 90 % des patientes ont adhéré à un suivi post-thérapeutique régulier allant de 1 à 5 ans, alors que, 5 % sont perdues de vue et 5 % ont adhéré partiellement au suivi en effectuant seulement un seul contrôle. In fine, on

pourrait se prononcer que L'évolution était marquée par une guérison chez toutes les patientes suivies pour le moment. Ceci rejoint les données de la littérature concernant les taux de guérison qui sont en général supérieurs à 90 %.

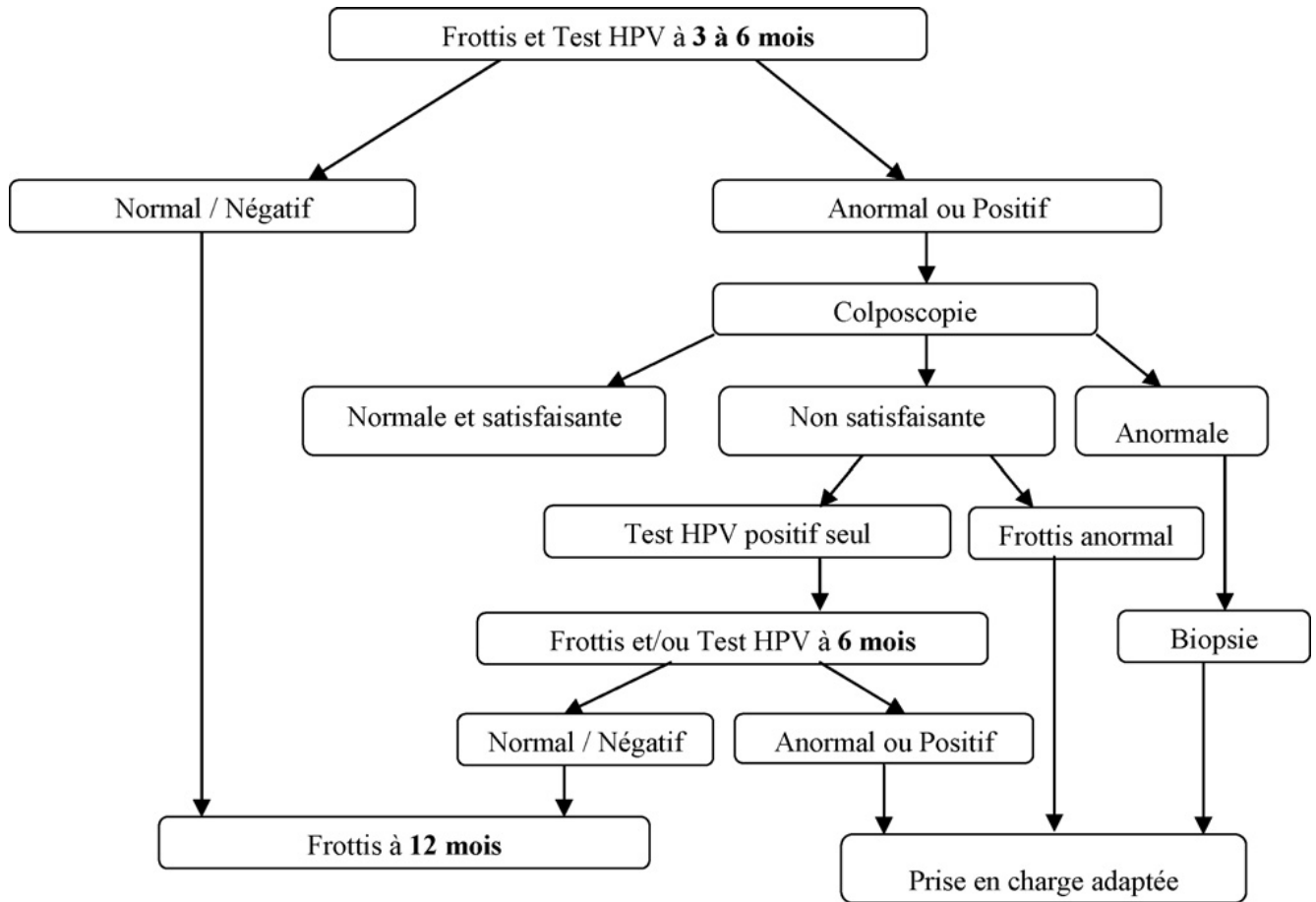


Figure 57 : Arbre décisionnel de surveillance post-thérapeutique des lésions de haut grade (Carcinome épidermoïde in situ inclus). ¹⁸⁶

VII. PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN :

La prévention du cancer du col utérin s'organise en deux niveaux : La prévention primaire et la prévention secondaire.

1) La prévention primaire :

a. Le rôle de la sensibilisation :

La sensibilisation s'adresse aussi bien aux femmes qu'aux hommes, elle doit faire partie intégrante de tous les programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus. Elle vise à faire comprendre aux femmes, ainsi qu'à leur entourage et à la communauté en général, que le cancer du col peut être prévenu d'une part par les vaccins contre l'HPV et d'autre part par le dépistage régulier des CIN et leur traitement.

b. Prévention de l'infection par le Papillomavirus humain :

L'infection à HPV étant une IST, peut être prévenu ou au moins minimisée grâce à l'utilisation des préservatifs, la limitation du nombre des partenaires sexuels et le fait de retarder l'âge du premier rapport sexuel. En outre, si cette infection est survenue, il faut lutter contre les facteurs de risque de sa persistance tels que : Le tabagisme, l'HIV et la multiparité.

c. La vaccination prophylactique :

L'étiologie virale du CCU a fortement encouragé la recherche de stratégies prophylactiques permettant de prévenir les infections par l'HPV afin d'empêcher le développement des lésions précancéreuses associées. Les vaccins anti-HPV ont été introduits au Maroc en 2008 : ils sont recommandés aux jeunes filles âgées de 11 à 25 ans, idéalement avant le début d'une activité sexuelle. ²

Toutefois, il n'existe pas de programme de vaccination financé par l'État. Le prix d'une dose est d'environ 400 dirhams marocains, alors que le prix dans des pays similaires au Maroc est de l'ordre de 90 dirhams marocains. En 2015, le Gardasil-9v a été recommandé par l'Agence européenne de médecine. Il est destiné à remplacer à terme le Gardasil-4v et censé augmenter la protection contre 90 % des CCU. ¹⁸⁸

La vaccination prophylactique utilise des particules virales non-infectantes (VLP) issues de la protéine majeure de capsid L1 induisant la production d'anticorps neutralisants. ¹⁸⁹ Or, le mécanisme de protection n'est pas complètement élucidé. ²⁵ Trois vaccins prophylactiques contre certains génotypes de papillomavirus sont actuellement commercialisés :

- Cervarix®, bivalent : Dirigé contre les HPV de génotypes 16 et 18 et développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline depuis 2007. ¹⁹⁰
- Gardasil®, quadrivalent : Dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe depuis 2006. ¹⁹⁰
- Gardasil®, neuf valent : Dirigé contre quatre génotypes d'HPV du vaccin Gardasil quadrivalent (6, 11, 16 et 18) et cinq nouveaux génotypes (31, 33, 45, 52 et 58). Ce vaccin a été autorisé depuis 2015. ¹⁹¹

Ces vaccins possèdent une efficacité proche de 100% pour la prévention des infections persistantes et des CIN liés aux types d'HPV ciblés par chaque vaccin avec une bonne tolérance. ^{190,192}

Le schéma de la primo vaccination comporte trois doses de 0,5 ml administrées à t₀, puis à 1 mois (bivalent) ou 2 mois (quadrivalent) et ensuite à 6 mois tout en respectant les précautions suivantes :¹⁹³

- Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (deltoïde ou région antérolatérale supérieure de la cuisse).
- Les trois doses doivent être administrées en moins de 1 an. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.
- Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première, et la troisième dose au moins 3 mois après la deuxième.
- Chez la femme enceinte : en raison de l'incertitude sur le risque fœtal au cours de la grossesse, on évite au maximum cette prise vaccinale au cours de la grossesse.
- En cas d'administration concomitante du vaccin contre le papillomavirus humain avec un autre vaccin (en dehors du vaccin contre l'hépatite B), une interaction peut être possible.
- Chez les personnes immunodéprimées, qui sont à haut risque d'infection évolutive à papillomavirus humain, l'immunogénicité est méconnue.

2) La prévention secondaire :

Elle est basée sur le dépistage, le diagnostic et le traitement adéquat des lésions précancéreuses, ce qui était bien détaillé dans notre travail.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, on peut conclure que le carcinome épidermoïde in situ du col utérin représente un précurseur direct du cancer invasif du col de l'utérus. Ce cancer est le 2^{ème} cancer gynécologique en termes d'incidence et de mortalité, d'où le rôle important du dépistage précoce et du traitement des lésions précancéreuses.

Le dépistage, n'étant pas organisé à l'échelle nationale, est toujours laissé soit à l'initiative personnelle de la patiente soit à l'acharnement de son médecin traitant. Ainsi, plusieurs patientes ne fréquentent-elles les structures de soins que devant des signes cliniques alarmants, ce qui retarde encore plus la prise en charge thérapeutique.

Malgré sa sensibilité imparfaite, le test de dépistage idéal reste le frottis cervico-vaginal ; qui en cas de positivité doit être complété par une colposcopie avec biopsie dirigée pour poser le diagnostic des CIS. Or, le test HPV a une meilleure valeur prédictive négative d'où l'intérêt du couplage frottis-test HPV, mais le coût et le manque de disponibilité de ces moyens partout dans le pays pourraient faire privilégier d'autres alternatives comme l'inspection visuelle après application d'acide acétique.

La connaissance des complications engendrées par les différents moyens de traitement impose une reconsidération de la nécessité de celui-ci. Ainsi, le respect des recommandations concernant les indications thérapeutiques demeure impératif. Par conséquent, le choix du traitement doit se faire en fonction de l'âge de la patiente, son désir de grossesse, l'étendue de la lésion, son potentiel évolutif et surtout le risque d'en avoir initialement sous-évalué la sévérité. Comme le cas dans notre étude, la tendance actuelle opte pour un traitement par résection à l'anse diathermique. Cette dernière, étant une méthode simple à faible coût et permettant une exérèse parfaitement adaptée à la taille et à la topographie de la lésion.

Malgré un traitement bien conduit, les femmes traitées pour un CIS ou n'importe quelle lésion de haut grade du col utérin garderaient toujours un risque plus élevé que la population générale de développer ultérieurement un cancer invasif du col utérin, d'où l'intérêt d'un suivi tellement régulier, étroit et prolongé.

Le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des CIS ne sont que des moyens de prévention secondaire. En conséquence, la prévention primaire par la vaccination anti-HPV demeure le meilleur choix de prévention. Toutefois, les vaccins sont actuellement disponibles au Maroc, mais malheureusement non encore financé par l'état.

RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail on peut recommander :

- D'organiser des campagnes de sensibilisation sur l'intérêt du dépistage du CCU avec diffusion de l'information à l'ensemble de la population ; à travers la médiatisation de ce fléau comme le cas du cancer du sein.
- L'éducation des femmes afin d'agir sur les facteurs de risque tel que, la multiplicité des partenaires sexuels, l'âge précoce du mariage, la multiparité et le tabagisme.
- De rendre la lutte contre le cancer du col utérin parmi les priorités de la politique sanitaire nationale.
- La nécessité et l'urgence de renforcer et étendre le programme de dépistage à tout l'ensemble du pays dans un cadre organisé.
- De préconiser le dépistage systématique chez toutes les femmes en âge de procréer, surtout celles âgées entre 35 et 50 ans.
- La formation continue et la sensibilisation du personnel médical pour élargir la pratique du dépistage systématique du CCU chez toute patiente à l'occasion de sa visite en structure sanitaire.
- La création de centres de dépistage du CCU et leur répartition sur l'ensemble du territoire national. Ces centres doivent être liés étroitement aux services de prises en charges des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.
- La mise en disponibilité d'un matériel peu coûteux à la réalisation des frottis dans tous les centres de santé.
- L'adoption de la stratégie de prévention primaire du CCU par le financement de la vaccination chez les jeunes filles entre 11 et 25 ans avant leurs mariages.

RÉSUMÉS

Résumé

A l'échelle nationale, le cancer du col utérin représente un véritable problème de santé publique. En effet, il s'agit du deuxième cancer chez la femme, juste derrière le cancer du sein, avec près de 2000 nouveaux cas chaque année au Maroc. Par ailleurs, il se manifeste à travers le carcinome épidermoïde qui demeure sa forme histologique la plus répandue. Aussi, le carcinome épidermoïde in situ (CIS) du col utérin est un précurseur du cancer du col utérin. Or, ce dernier ne se développant qu'après une évolution de 10 à 15 ans environ, il est urgent et primordial de procéder au dépistage précoce et au traitement adéquat des lésions précancéreuses en général et du CIS en particulier.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail sous la forme d'une étude analytique descriptive et rétrospective ayant portée sur 20 cas de patientes présentant un CIS du col utérin. Ces patientes ont été prises en charge au long d'une période de 5 ans qui s'est étendue du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2021 au sein du « Service de Gynécologie Obstétrique » de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail à Meknès.

L'objectif de cette étude est non seulement d'établir et d'analyser le profil épidémiologique et diagnostique, mais également de détailler les différentes modalités thérapeutiques et évolutives du carcinome épidermoïde in situ du col de l'utérus au sein de l'établissement.

La moyenne d'âge des patientes était de 31 ans avec des extrêmes de 25 et 45 ans. La moitié des patientes étaient des tabagiques passives alors que 90% de la totalité des cas avaient un niveau socio-économique moyen et 75% avaient un niveau d'étude ne dépassant pas le primaire. En outre, toutes les patientes avaient des antécédents d'infections cervico-vaginales à répétition.

La découverte du CIS chez ces patientes était fortuite dans 70% des cas qui étaient asymptomatiques tandis que 30% des patientes étaient symptomatiques. Ces dernières présentaient une symptomatologie de métrorragies dans 10% des cas, de leucorrhées dans 15% des cas et de douleurs pelviennes dans 5% des cas.

L'étude cytologique par frottis cervico-vaginal (FCV) avait initialement identifié des lésions intra-épithéliales de haut grade (LIEHG) dans 75% des cas ainsi que des lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG) dans 25% des cas. Postérieurement, et dans le cadre du suivi, le FCV a été refait chez les patientes présentant des LIEBG ; et a conduit aux résultats suivants : 95% de LIEHG et 5% de lésions de type ASC-US (anomalies des cellules malpighiennes de signification inconnue).

Ainsi, toutes les patientes ont bénéficié d'une colposcopie dont la classification colposcopique a mis en évidence 15% des TAG1 et 85 % des TAG2. En outre, l'étude histologique sur biopsie colpoguidée a permis d'identifier, dans 100% des cas, un carcinome épidermoïde in situ bien différencié du col utérin.

Le traitement conservateur par conisation à l'anse diathermique a été le traitement de choix dans 80% des cas d'une part ; d'autre part 10% des patientes ont bénéficié d'une amputation cervicale ; alors qu'une hystérectomie a été réalisée chez les 10% qui restent. Les résultats des études anatomopathologiques finales ont dévoilé une concordance avec les résultats des biopsies dans 95% des cas et une sous-estimation de la lésion dans 5% des cas.

In fine, cette étude a permis de tirer diverses conclusions précises aussi bien sur les facteurs de risque de la pathologie étudiée que sur les éléments diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs.

Abstract

Cervical cancer represents a major public health problem on a national level. Indeed, it is the second cancer affecting women, just behind breast cancer, with nearly 2000 new cases each year in Morocco. Moreover, it manifests itself through squamous cell carcinoma, which remains its most common histological form. Also, squamous cell carcinoma in situ (CIS) of the cervix is a precursor to cervical cancer. Given that the latter is developed after an evolution of about 10 to 15 years, it is urgent and essential to carry out early screening and to start adequate treatment of precancerous lesions in general and CIS in particular.

In this respect, the current work was conducted in the form of a descriptive and retrospective analytical study having focused on 20 cases of patients presenting a CIS of the cervix. These patients were taken care of during a period of 5 years from January 1, 2017 to December 31, 2021 within the “Obstetrics Gynecology Service” at Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

The aim of this study is not only to establish and analyze the epidemiological and diagnostic profile, but also to detail the different therapeutic and evolutionary forms of squamous cell carcinoma in situ of the cervix within the Hospital.

The patients' age was scattered between 25 and 45 years with a mean value of 31 years. Half of the patients were passive smokers while 90% of them had an average socio-economic level and 75% had a level of study not exceeding primary school. Moreover, all patients had a history of recurrent cervico-vaginal infections.

The diagnosis of CIS in these patients was fortuitous for 70% who were asymptomatic while 30% of the patients were symptomatic. The latter presented symptoms of

metrorrhagia in 10% of the cases, leucorrhoea in 15% of the cases and pelvic pain in 5% of the cases.

The pap smear cytological study initially identified high-grade intraepithelial lesions (HSIL) in 75% of the cases and low-grade intraepithelial lesions (LSIL) in 25% of the cases. Subsequently, and as part of the follow-up, the pap smear test was reconducted for patients presenting HSIL. It led to the following results: 95% LSIL and 5% atypical squamous cell of unknowned significance (ASC-US).

Thus, all the patients benefited from a colposcopy whose colposcopic French classification revealed 15% of TAG1 and 85% of TAG2. In addition, the histological study on a colpo-guided biopsy made it possible to identify, in 100% of the cases, a well-differentiated squamous cell carcinoma in situ of the cervix.

On the one hand, conservative treatment by large loop excision of the transformation zone was the treatment of choice for 80% of patients; on the other hand, 10% of patients benefited from a cervical amputation whereas a hysterectomy was performed for the remaining 10%. The results of the final anatomopathological studies revealed a good correlation with the results of the biopsies in 95% of the cases and an underestimation of the lesion in 5% of the cases.

Ultimately, this study allowed to draw various and precise conclusions on both the risk factors of the pathology studied as well as the diagnostic, the therapeutic and the evolutionary aspects.

ملخص

على المستوى الوطني، يمثل سرطان عنق الرحم معضلة صحية عامة. في الواقع، إنه ثاني سرطان يصيب النساء بعد سرطان الثدي، حيث يتم تشخيص ما يقارب من 2000 حالة جديدة كل عام في المغرب. وعادة ما يتجلى من خلال سرطان الخلايا الحرشفية الذي يظل الشكل النسيجي الأكثر شيوعاً. كما أن سرطان الخلايا الحرشفية الموضعي لعنق الرحم هو مقدمة لسرطان عنق الرحم. ومع أن هذا الأخير لا يتطور إلا بعد حوالي 10 إلى 15 عامًا، فكان من الضرورة بما كان إجراء الكشف المبكر وتقديم العلاج المناسب للآفات السرطانية بشكل عام ولسرطان الخلايا الحرشفية الموضعي بشكل خاص.

ويندرج هذا العمل في ذات السياق على شكل دراسة تحليلية وصفية ذات أثر رجعي حيث ركزت على 20 حالة من المرضى الذين أصيبوا بسرطان الخلايا الحرشفية الموضعي لعنق الرحم. وتمت رعاية هؤلاء المرضى على مدى 5 سنوات امتدت من 1 يناير 2017 إلى 31 ديسمبر 2021 في "مصلحة أمراض النساء والتوليد" في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

ويبقى الهدف الأساس من هذه الدراسة ليس فقط إنشاء وتحليل الملف الوبائي والتشخيصي، ولكن أيضاً تفصيل الطرق العلاجية والتطورية المختلفة لسرطان الخلايا الحرشفية في موقع عنق الرحم.

كان متوسط عمر المرضى 31 عامًا وكانت الأعمار تتراوح كلها بين 25 و45 عامًا. وكان نصف المرضى أيضا من المدخنين السلبيين بينما كانت 90٪ من جميع الحالات تنتمي إلى مستوى اجتماعي واقتصادي متوسط، أما 75٪ فكان مستواهم الدراسي لا يتجاوز المرحلة الابتدائية. وبالإضافة إلى ذلك، كان لدى جميع المرضى تاريخ من التهابات عنق الرحم المتكررة.

كان تشخيص سرطان الخلايا الحرشفية الموضعي عند هؤلاء المرضى مصادفة في 70٪ من الحالات التي كانت بدون أعراض، بينما كان 30٪ من المرضى مصحوبين بأعراض. وأظهر الصنف الأخير أعراض النزيف الرحمي في 10٪ من الحالات، و إفرازات مهبلية في 15٪ من الحالات وآلام الحوض في 5٪ من الحالات.

حددت الدراسة الخلوية بواسطة اختبار لطاخة عنق الرحم والمهبل في البداية آفة حرشفية مرتفعة الدرجة داخل الطبقة الظهارية (HSIL) في 75٪ من الحالات، وآفة حرشفية منخفضة الدرجة داخل الطبقة الظهارية (LSIL) في 25٪ من الحالات. وفي وقت لاحق في إطار متابعة الحالة الصحية للمرضى، تمت إعادة اختبار لطاخة عنق الرحم من جديد عند المرضى ذوي LSIL؛ وأدى هذا الفحص إلى النتائج التالية: 95٪ LSIL و 5٪ خلايا حرشفية شاذة ليست لها دلالة محددة (ASC-US).

وهكذا، استفاد جميع المرضى من التنظير المهبلي الذي أظهر 15% من TAG1 و 85% من TAG2 حسب تصنيف التنظير المهبلي الفرنسي. بالإضافة إلى ذلك، أتاحت الدراسة النسيجية لخزعة بواسطة التنظير المهبلي الكشف عن سرطان متباين بشكل جيد للخلايا الحرشفية في عنق الرحم عند 100% من الحالات.

من ناحية كان العلاج التحفظي عن طريق المعالجة المخروطية بحلقة الإنفاذ الحراري هو العلاج المفضل في 80% من الحالات؛ من ناحية أخرى استفاد 10% من المرضى من بتر عنق الرحم؛ بينما تم إجراء استئصال الرحم في الـ 10% من الحالات المتبقية. وأظهرت نتائج الدراسات التشريحية المرضية النهائية تطابقاً مع نتائج الخزعات في 95% من الحالات وتقليلاً من شأن الآفة في 5% من الحالات.

في النهاية، مكّنت هذه الدراسة من استخلاص استنتاجات متنوعة ودقيقة حول عوامل الخطر للمرض المدروس و كذا العناصر التشخيصية والعلاجية والتطورية.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

IDENTITE :

Age :

Origine des malades :

☐ Rural

☐ Urbain

Niveau intellectuel :

☐ Primaire

☐ Secondaire

☐ Supérieur

Niveau socio-économique :

☐ Bas

☐ Moyen

☐ Supérieur

Travail du mari :

☐ Militaire vivant dans la même ville

☐ Militaire ne vivant pas dans la même ville

☐ Représentant de société

☐ Transporteur national

☐ Instituteur

☐ Infirmier

☐ Autres

ANTECEDENTS :

✓ ATCD PERSONNELS GYNECO-OBSTETRIQUES :

Age des ménarches :

Age du début de l'activité génitale :

Gestité :

☐ 1

☐ 2

☐ 3 et plus

Parité :

☐ 1

☐ 2

☐ 3 et plus

Contraception :

☐ orale

☐ Préservative

☐ DIU

Infection cervico-vaginale :

☐ Microbienne

☐ Virale

☐ Mycosique

Infection génitale haute :

☐ OUI

☐ Salpingite☐ Endométrite☐ Autre☐ NON✓ ATCD MEDICAUX :✓ ATCD CHIRURGICAUX :✓ ATCD TOXIQUES :Tabagisme : ☐ OUI :☐ Actif☐ Passif☐ NONAlcoolisme : ☐ OUI☐ NON✓ ATCD FAMILIAUX :☐ Cancer du sein☐ Cancer du col☐ Autres :**MOTIF DE CONSULTATION/CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :**☐ Saignement génital☐ Leucorrhées☐ Algies pelviennes☐ Examen systématique / découverte fortuite FCV

EXAMEN CLINIQUE :**1. Spéculum :****a. Examen du col :**

- Aspect : ☐ Col inflammatoire ☐ Col ulcéré
- Orifice : ☐ Circulaire ☐ Horizontal
- Ligne de jonction : ☐ Visible ☐ Non visible
- Présence de polypes : ☐ OUI ☐ NON
- Œufs de Naboth : ☐ OUI ☐ NON
- Saignement : ☐ Spontané ☐ Provoqué
- Leucorrhées : ☐ OUI
- ☐ Prélèvement ☐ Traitement
- ☐ NON

Autres :

b. Examen de la cavité vaginale :

- ☐ Rose ☐ Pâle

2. Examen des seins :**DIAGNOSTIC :**

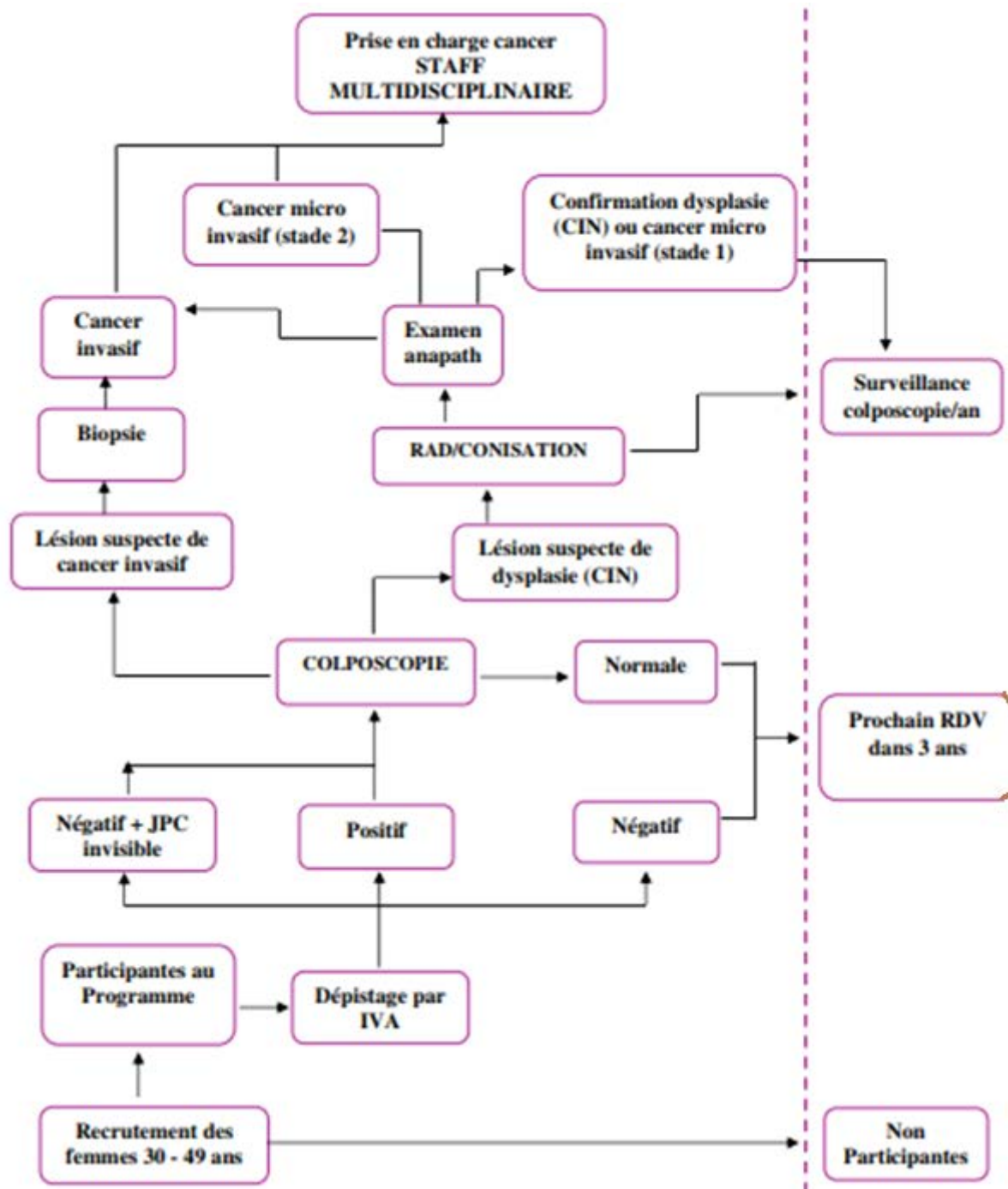
- ✓ FCV :
- ✓ Colposcopie :
- ✓ Biopsie :

ETUDE HISTOLOGIQUE DE LA BIOPSIE :

- ☐ Réalisée dans le laboratoire d'HMMI ☐ Réalisée dans un laboratoire ailleurs
- ☐ Type histologique :

TRAITEMENT :✓ **Chirurgie conservatrice :**☐ Conisation☐ Amputation cervicale✓ **Chirurgie radicale :**☐ Hystérectomie☐ Hystérectomie totale élargie**ETUDE ANATOMIE-PATHOLOGIQUE DE LA PIECE DE RESECTION :**➤ **Résultat de l'anatomie-pathologique :**➤ **Limites de résection :**☐ In sano☐ Non in sano**COMPLICATIONS POST-OPERATOIRE :**☐ Immédiates☐ Tardives**SURVEILLANCE :**✓ **FCV :**✓ **Colposcopie :**✓ **Biopsie :****EVOLUTION POST-OPERATOIRE :**☐ Normale☐ Récidives☐ Décès**PRONOSTIC OBSTETRICAL :**☐ Grossesse☐ Accouchement

Annexe 2 : Algorithme de la détection précoce du cancer du col utérin au Maroc²



IVA : Inspection visuelle à l'acide acétique ; JPC : Jonction pavimento-cylindrique ; CIN :

Néoplasie intraépithéliale cervicale ; RAD : Résection à l'anse diathermique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–e203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6
2. Belglaiia E, Mougin C. Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(11):1008–1022. doi:10.1016/j.bulcan.2019.08.020
3. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24:S1–S10. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.115
4. Duport N. Pathologie cervico-utérine: dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses // Cervico-uterine pathology: screening and surveillance of precancerous and cancerous lesions. :43.
5. KAMINA P. *Anatomie Gynécologique et Obstétricale*. Maloine; 2e éd. édition (1 janvier 1974).
6. Delmas V. *ANATOMIE GENERALE*. MASSON.
7. Sankaranarayanan R, Wesley RS, International Agency for Research on Cancer. *A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2003.
8. Utérus: définition – anatomie et fonctions. Accessed December 5, 2021. https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/uterus.html
9. Frank HN. *Netter Atlas of Human Anatomy 7th Ed 2018*. Elsevier; 2018.
10. Alain Bouchet, J.Cuilleret. *Anatomie Topographique Descriptive et Fonctionnelle*. Masson.; 2001.
11. Foucher F, Morcel K, D'Halluin F, et al. *Traitement Chirurgical Du Cancer Du Col Utérin Par Laparotomie*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) , Techniques chirurgicales–Gynécologie,41–730,.; 2007.
12. 90–20.pdf. Accessed December 8, 2021. https://cdim.fmp-usmba.ac.ma/mediatheque/e_theses/90-20.pdf
13. Wolfram–Gabel R. Anatomie du système lymphatique pelvien. *Cancer/Radiothérapie*. 2013;17(5–6):549–552. doi:10.1016/j.canrad.2013.05.010
14. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. *Programmes de dépistage: guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et*

- effets nocifs*. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe; 2020. Accessed December 5, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330852>
15. Dallenbach-Hellweg G, Knebel Doeberitz M von, Trunk MJ. *Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uteri: With 4 Tables*. 2. ed. Springer; 2006.
 16. Nazac A. Imagerie polarimétrique pour le diagnostic de néoplasies intra épithéliales du col utérin: étude de conisations et de lames histologiques de tissus conjonctifs. :139.
 17. Fané A. Corrélation entre le diagnostic histologique et le résultat du dépistage du cancer du col de l'utérus par les méthodes visuelles iva / ivl dans le district de bamako. Published online 2018. Accessed December 11, 2021. <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2031>
 18. colpochapterfr01.pdf. Accessed December 17, 2021. <https://screening.iarc.fr/doc/colpochapterfr01.pdf>
 19. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2010;13(1):5–19. doi:10.1684/mtp.2010.0275
 20. Abounouh K, Aitraise I, Benabou A, et al. Virus-associated human cancers in Moroccan population: From epidemiology to prospective research. *Infect Genet Evol*. 2019;75:103990. doi:10.1016/j.meegid.2019.103990
 21. Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008;36(4):430–440. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.02.008
 22. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *Rev Francoph Lab*. 2008;2008(405):23–25. doi:10.1016/S1773-035X(08)74274-6
 23. Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod AZ. HPV et cancers: mécanismes de l'oncogenèse. *Rev Francoph Lab*. 2008;2008(405):35–42. doi:10.1016/S1773-035X(08)74276-X
 24. Boulet G, Horvath C, Broeck DV, Sahebali S, Bogers J. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(11):2006–2011. doi:10.1016/j.biocel.2007.07.004
 25. Baldauf JJ, Averous G, Baulon E, et al. Néoplasies intraépithéliales du col. *EMC – Gynécologie*. 2013;8(2):1–21. doi:10.1016/S0246-1064(12)54837-1
 26. Duport DN. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. :33.

27. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2645–2654. doi:10.1056/NEJMoa053284
28. Tranbaloc P. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008;36(6):650–655. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.03.016
29. Bergeron C. HVP et cancer: classification des lésions. *Rev Francoph Lab*. 2008;2008(405):43–50. doi:10.1016/S1773-035X(08)74277-1
30. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24:S42–S51. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.018
31. Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, et al. The Role of Sexual Behavior and Human Papillomavirus Persistence in Predicting Repeated Infections with New Human Papillomavirus Types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):2055–2065. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0394
32. Trottier H, Mahmud S, Prado JCM, et al. Type-Specific Duration of Human Papillomavirus Infection: Implications for Human Papillomavirus Screening and Vaccination. *J Infect Dis*. 2008;197(10):1436–1447. doi:10.1086/587698
33. Sankaranarayanan R, Wesley RS, International Agency for Research on Cancer. *A practical manual on visual screening for cervical neoplasia*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2003.
34. Tranbaloc P. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008;36(6):650–655. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.03.016
35. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. Accessed March 21, 2022. <https://screening.iarc.fr/colpo.php>
36. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices de l'OMS: utilisation de la cryothérapie pour le traitement de la néoplasie cervicale intraépithéliale*. Organisation mondiale de la Santé; 2014. Accessed March 21, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148822>
37. Hariri J, ?ster A. The Negative Predictive Value of p16INK4a to Assess the Outcome of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in the Uterine Cervix: *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(3):223–228. doi:10.1097/01.pgp.0000236942.51840.56
38. Organization WH. IARC handbooks of cancer prevention. Volume 10: Cervix cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev Vol 10 Cervix Cancer Screen*. Published online 2005. Accessed March 21, 2022. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20063099485>

39. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. 2001;92(2):276–284. doi:10.1002/ijc.1174
40. Vega JRG, Cruz RSA, Rodríguez SG, Cabrero IA. Carcinoma epidermoide in situ con extensión glandular originado en un pólipo endocervical de tipo mucosecretor. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Published online 2007:4.
41. Harris RW, Brinton LA, Cowdell RH, et al. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1980;42(3):359–369. doi:10.1038/bjc.1980.246
42. DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN AUX PREFECTURES DE RABAT ET SKHIRAT TEMARA : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES – PDF Téléchargement Gratuit. Accessed December 17, 2021. <https://docplayer.fr/29527193-Depistage-du-cancer-du-col-uterin-aux-prefectures-de-rabat-et-skhirat-temara-etat-des-lieux-et-perspectives.html>
43. Selvaggi SM. Implications of Low Diagnostic Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Diagnoses. *JAMA*. 2001;285(11):1506. doi:10.1001/jama.285.11.1506
44. Stoler MH. Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations Realistic Estimates From the ASCUS–LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001;285(11):1500. doi:10.1001/jama.285.11.1500
45. Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, et al. Increased Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Young Women in the Mitte District, Berlin, Germany. *Acta Cytol*. 1999;43(2):195–200. doi:10.1159/000330976
46. Sigurdsson K. Trends in cervical intra–epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(6):486–492.
47. Kessabi S. *Prevention du cancer du col uterin : Depistage et prise en charge des neoplasies intra–epitheliales du col uterin*. Thesis. 2009. Accessed February 18, 2022. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/732>
48. N'Golet A, Koutoupot BR, Lubuélé L, Moukassa D, Etoke SE. Les néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN) à Brazzaville, Congo. Analyse de situation. *Ann Pathol*. 2004;24(4):324–328. doi:10.1016/S0242–6498(04)93979–X
49. Jamal A, Al–Maghrabi JA. Profile of Pap smear cytology in the Western region of Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2003;24(11):1225–1229.
50. Varghese C, Amma NS, Chitrathara K, et al. Risk factors for cervical dysplasia in Kerala, India. *Bull World Health Organ*. 1999;77(3):281–283.

51. Lancaster EJ, Banach L, Lekalakala T, Mandiwana I. Carcinoma of the uterine cervix: results of Ka-Ngwane screening programme and comparison between the results obtained from urban and other unscreened rural communities. *East Afr Med J*. 1999;76(2):101–104.
52. Claeys P, De Vuyst H, Mzenge G, Sande J, Dhondt V, Temmerman M. Integration of cervical screening in family planning clinics. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2003;81(1):103–108. doi:10.1016/s0020-7292(03)00038-9
53. La Ruche G, Ramon R, Mensah-Ado I, et al. Squamous intraepithelial lesions of the cervix, invasive cervical carcinoma, and immunosuppression induced by human immunodeficiency virus in Africa. Dyscer-CI Group. *Cancer*. 1998;82(12):2401–2408.
54. Thistle PJ, Chirenje ZM. Cervical cancer screening in a rural population of Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 1997;43(9):246–251.
55. N'Golet A. Unified terminology for pathology of the cervix. *Bull World Health Organ*. 2000;78(1):146–146.
56. Clements AE, Raker CA, Cooper AS, Boardman LA. Prevalence and patient characteristics associated with CIN 3 in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(2):128.e1–128.e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.09.008
57. Devesa SS. Descriptive epidemiology of cancer of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*. 1984;63(5):605–612.
58. Oh CM, Jung KW, Won YJ, et al. Trends in the Incidence of In Situ and Invasive Cervical Cancer by Age Group and Histological Type in Korea from 1993 to 2009. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e72012. doi:10.1371/journal.pone.0072012
59. Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca 2004. Accessed February 18, 2022. <https://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casabla/>
60. EL AARJI N. LES CANCERS DU COL UTERIN (A propos de 172 cas). Published online 2006.
61. Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. *ecancermedicalscience*. 2013;7:338. doi:10.3332/ecancer.2013.338
62. Schiffman MH. Recent Progress in Defining the Epidemiology of Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1992;84(6):394–398. doi:10.1093/jnci/84.6.394
63. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1990;75(1):131–133.

64. In situ cervical carcinoma incidence statistics. Cancer Research UK. Published July 31, 2015. Accessed March 25, 2022. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/incidence-in-situ>
65. Masson E. Le dépistage du cancer du col de l'utérus au Maroc : à travers une campagne de dépistage de masse réalisée dans la région des Rhamnas. EM-Consulte. Accessed March 25, 2022. <https://www.em-consulte.com/article/195346/le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-au-maroc->
66. Blanc B. *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Springer Science & Business Media; 2005.
67. Boo YK, Kim WC, Lee HY, Leem JH, Lee MH, Leem JS. Incidence trends in invasive uterine cervix cancer and carcinoma in situ in Incheon, South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(8):1985–1988.
68. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–2917. doi:10.1002/ijc.25516
69. *Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States, 1988–1992*. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 1996.
70. F. LAMONTAGNE, R. PIGNET, J. PILLONET, A. LAPORATE. Cancer du col utérin inaugural du SIDA chez la femme. 1998.
71. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A Longitudinal Study of Genital Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Closely Followed Adolescent Women. *J Infect Dis*. 2005;191(2):182–192. doi:10.1086/426867
72. MEIJER, C. et COX, T. HPV et dépistage: les recommandations d'EUROGYN 20003.
73. Monsonego J. Prévention du cancer du col utérin (II): vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux. *Presse Médicale*. 2007;36(4, Part 2):640–666. doi:10.1016/j.lpm.2007.02.004
74. Alliance for Cervical Cancer Prevention. Accessed March 26, 2022. <https://www.alliance-cxca.org/>
75. 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).
76. STRICKLAND J.,MACLEAN D.LANCOANDA J.,SAKANDE B. Le cancer du col utérin : aspects épidémiologiques.

77. N. ELGNAOUI, B. GAZZAZ, M. KHYATI, N. BENCHAKROUN, A. BENIDDER, M. HASSAR ET AL. Rôle des papillomavirus humains (HPV) dans le cancer du col utérin au Maroc et facteurs associés. December 2004.
78. Masson E. Lésions tumorales bénignes associées aux papillomavirus humains. EM-Consulte. Accessed March 26, 2022. <https://www.em-consulte.com/article/26184/lesions-tumorales-benignes-associees-aux-papilloma>
79. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976;20(6):505–509.
80. Etiology of Cervical Cancer: Current Concepts : Obstetrical & Gynecological Survey. Accessed March 26, 2022. https://journals.lww.com/obgynsurvey/Citation/1995/02000/Etiology_of_Cervical_Cancer__Current_Concepts.27.aspx
81. Cox JT. 1 Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillière Clin Obstet Gynaecol.* 1995;9(1):1–37. doi:10.1016/S0950-3552(05)80357-8
82. Baldauf JJ, Fender M, Youssef Azer Akladios C, Velten M. Le dépistage précoce du cancer du col est-il justifié ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2011;39(6):358–363. doi:10.1016/j.gyobfe.2011.04.005
83. Muñoz N, Jacquard AC. Quelles données épidémiologiques sont nécessaires pour la mise en place de la vaccination contre le papillomavirus humain? *Presse Médicale.* 2008;37(10):1377–1390. doi:10.1016/j.lpm.2008.04.008
84. J. SHERNIS, E. WELLS, V. TSU, A. BISHOP. Prévention du cancer du col. *Reproduction Health Mathers.* 1995,.
85. Veluire, M., & Raulic, P. Épidémiologie de l'infection par HPV chez les femmes commençant tardivement leur vie sexuelle. *La Lettre du gynécologue*, (362), 18–19.2011.
86. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, et al. Sexual Behavior, Condom Use, and Human Papillomavirus: Pooled Analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):326–333. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0577
87. Ms CI, R TC, M AD. [Risk factors for cervico-uterine cancer in women in Zacatecas]. *Salud Publica Mex.* 1998;40(4):330–338.
88. Brémond A. Facteurs de risque de cancer du col utérin. In : Blanc B. Histoire naturelle du cancer du col utérin. Paris : Arnette, 1993:59–65.

89. Crum CP, Nuovo GJ. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of papillomavirus-related neoplasia. In : Genital papillomavirus and related neoplasms. New York : Raven Press, 1991:64–87.
90. 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.
91. Mlle Souad KESSABI. Prévention du cancer du col utérin : Dépistage et Prise en Charge des néoplasies intra-épithéliales du col utérin. FMP Rabat ANNEE: 2009 THESE N°: 37.
92. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2006;15(11):2148–2153. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0556
93. Ariane, K. D. F. FACTEURS DE RISQUES DU CANCER DU COL DE L'UTERUS CHEZ LES FEMMES MALGACHES.
94. Chaouki N, Bosch FX, Muñoz N, et al. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer.* 1998;75(4):546–554. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19980209)75:4<546::aid-ijc9>3.0.co;2-t
95. Bruni, L. B. R. L., Barrionuevo-Rosas, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., ... & de Sanjosé, S. Human papillomavirus and related diseases report. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 2019.
96. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce, A, Black CM, Papp JR et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004; 189(1):46–50.
97. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/42–51. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.018
98. A. GERBAULET, V. COEN ; Cancer du col utérin. *Cancers : évaluation, traitement et surveillance.* Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.
99. J-J. BALDAUF, M.DREYFUS, J. RITTER, E. MONTUN, G. OBERT. Role of the herpes virus simplex and cytomegalovirus as cofactors of papillomavirus dysplastic and cancerous lesions of the uterine cervix. *Chirurgie* ; 1992, 118 (10) : 625–628.
100. 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.

101. 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.
102. SKEGG D. Oral contraceptive studies show a need for caution with databases. *British.Méd.J.*,2000,321,1171-1172.
103. FOSSAT C. Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin. *Medscape Women Health*.
104. Coker AL, Sanders LC, Bond SM, Gerasimova T, Pirisi L. Hormonal and barriere methods of contraception, oncogenic human papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development. *J Women's Health* 2001 ; 10.
105. Le M, La K. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2002;29(11). doi:10.1097/00007435-200211000-00018
106. S. KARRAM. Les cancers du col utérins : à propos de 152 cas. Thèse en médecine, fmp de Casablanca, 2004 ; N°255.
107. L. THIRRY, R. VIKAR. Le tabagisme augmente le risque de cancer du col utérin. *TSH la Revue*, 2001, 3, 11 : 639-641.
108. C. HOCHÉ, C. MATHIEU. Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin. *Revue du Praticien* ; 1990, 40 : 26-30.
109. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest* 1995;39(1):34-8.
110. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF et al. Smoking and Human Papillomavirus (HPV) infection:a pooled analysis of the International Agency for Research HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol* 2008; 37(3):536-46.
111. D. Riethmuller, J.P. Schaal, C. Mougin. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain.
112. Thomas DB. AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF CARCINOMA IN SITU AND SQUAMOUS DYSPLASIA OF THE UTERINE CERVIX1. *Am J Epidemiol.* 1973;98(1):10-28. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a121528
113. B. NKEGOM, E. BELLEY-PRISO, A. MBAKOP, E. GWET BELL. Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise : Aspects cytologiques et épidémiologiques de 946

cas. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2001 ; 29 : 15–20. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés S1297958900000242/FLA.

114. René-Xavier P. FACTEURS ASSOCIÉS AUX LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS DANS LA VILLE DE PARAKOU AU BÉNIN. Accessed March 31, 2022. <https://core.ac.uk/reader/236413310>

115. Berrébi A, Badiou W, Duclusaud A. Fréquence, persistance et récurrence des lésions à HPV du col utérin chez les patientes séropositives pour le VIH. Gynécol Obstet Fertil. 2008 May; 36: 521–4.

116. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. Int J Cancer 2005;117:629–37.

117. Mahmood I Shafi Kay Welton. Colposcopy and cervical intraepithelial neoplasia Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, Volume 17, Issue 6, June 2007, Pages 173–180.

118. A. Kwaśniewska, J. Charzewska, A. Tukendorf, and M. Semczuk, "Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection," Nutr. Cancer, vol. 30, no. 1, pp. 39–45, 1998.

119. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus Persistence and progression. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;35–40.

120. Franceschi S, Castellsagué X, et al. Prevalence and determinants of human Papillomavirus genital infection in men. Br J Cancer 2002;86:705–11.

121. Christine Clavela, Véronique Dalsteina, Philippe Birembaut. Howley PM, Lowy, Dr. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fifth ed, Fields virology, 2, Fifth ed. Wolters Kluwer: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 2299–354.

122. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Haute Autorité de Santé. Accessed December 25, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67

123. Woronoff AS, Molinié F, Trétarre B. Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Cancer (Paris). 2019;106(3):253–261. doi:10.1016/j.bulcan.2018.11.013

124. these139–19.pdf. Accessed December 3, 2021. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2019/these139–19.pdf>

125. Baldauf et al. – 2013 – Néoplasies intraépithéliales du col.pdf. Accessed December 16, 2020. <https://moscow.sci-hub.se/5294/fd3b7251dc455e5fa0aca4fd0393f436/baldauf2013.pdf#view=FitH>
126. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008587. doi:10.1002/14651858.CD008587.pub2
127. Monsonego J. Test HPV et dépistage du cancer du col utérin. Preuves, résistances et pratiques nouvelles. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012;40(5):269–272. doi:10.1016/j.gyobfe.2012.02.014
128. Khaoula – POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE.pdf. Accessed December 16, 2020. http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/13-16.pdf
129. Le grand livre de gynécologie 2019.pdf. Google Docs. Accessed December 2, 2021. https://drive.google.com/file/d/1AvqrRx_xi2RxjefKBy02S8SeYdXmxX8y/view?usp=embed_facebook
130. Bergeron C. Frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus. *EMC – Traité Médecine AKOS*. 2007;2(2):1–7. doi:10.1016/S1634-6939(07)35158-2
131. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):167–177. doi:10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3
132. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology*: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Cytopathology*. 2007;18(3):133–139. doi:10.1111/j.1365-2303.2007.00464.x
133. Benziane Quartini O. *Intérêt de la colposcopie dans le dépistage des néoplasies intra épithéliales du col utérin*. Thesis. 2008. Accessed April 13, 2022. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1415>
134. Boutet G. Examen gynécologique. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), gynécologie, 43–A–10, 2010.
135. Yu Y, Ma J, Zhao W, Li Z, Ding S. MSCI: A multistate dataset for colposcopy image classification of cervical cancer screening. *Int J Med Inf*. 2021;146:104352. doi:10.1016/j.ijmedinf.2020.104352
136. Fan Y, Meng Y, Yang S, et al. Screening of Cervical Cancer with Self-Collected Cervical Samples and Next-Generation Sequencing. *Dis Markers*. 2018;2018:4826547. doi:10.1155/2018/4826547

137. Dachez R. Intérêt des nouveaux marqueurs dans la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2008;37(1):S152–S154. doi:10.1016/j.jgyn.2007.11.023
138. Nicol AF, de Andrade CV, Gomes SC, et al. The distribution of novel biomarkers in carcinoma-in-situ, microinvasive, and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Ann Diagn Pathol.* 2019;38:115–122. doi:10.1016/j.anndiagpath.2018.12.001
139. Selmouni F, Sauvaget C, Belakhel L, Lucas E, Khouchoua M, Sankaranarayanan R. Organization and evaluation of a pilot cervical cancer screening program in Morocco. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:25–8. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.044.
140. Mlle. BOUKILI KHAOULA. LES LÉSIONS DE HAUT GRADE DU COL UTÉRIN , thèse pour l'obtention du doctorat , faculté de médecine et de pharmacie de Fes.2016.
141. Ferris DG. COLPOSCOPY. *Prim Care Clin Off Pract.* 1997;24(2):241–267. doi:10.1016/S0095-4543(05)70392-4
142. Monsonego J. Colposcopie : apport du test HPV en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2004;32(1):62–74. doi:10.1016/j.gyobfe.2003.10.025
143. Organisation mondiale de la santé – 2017 – La lutte contre le cancer du col de l'utérus guid.pdf. Accessed December 14, 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254713/9789242548952-fre.pdf;jsessionid=73796A0834DE37F6F22E3846E0E5AB84?sequence=1>
144. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):223–229. doi:10.1097/LGT.0000000000000338
145. Peate I. Cervical cancer 2: colposcopy, treatment and patient education. *Br J Nurs.* 1999;8(12):805–809. doi:10.12968/bjon.1999.8.12.6576.
146. J. Bornstein, J. Bentley, P. Bösze, F. Girardi, H. Haefner, M. Menton, M. Perrotta,, W. Prendiville, P. Russell, M. Sideri, B. Strander, S. Tatti, A. Torne, and P.Walker. colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet. Gynecol.*, 120(1):166–72, 2012.
147. Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P. Colposcopie. *EMC – Gynécologie.* 2011;6(1):1–13. doi:10.1016/S0246-1064(11)43087-5
148. Bentley J. Prise en charge colposcopique des résultats cytologiques et histologiques anormaux en ce qui concerne le col utérin. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(12):S171–S188. doi:10.1016/j.jogc.2016.09.028

149. Carcopino X, Muszynski C, Mergui JL, Gondry J, Boubli L. La CIN 2 mérite-t-elle la même prise en charge que la CIN 3? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2011;39(2):94–99. doi:10.1016/j.gyobfe.2010.11.001
150. Bernard P. Cancers invasifs du col utérin. Alpesmed [En ligne]. 2002 Sept [15 pages].
151. Leveque J, Bergeron C, Boulanger JC. Prevention of cervical cancer. Method and organization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37(suppl1):S112–S113.
152. Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(suppl1):S114–S120.
153. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186–92.
154. J.-C. BOULANGER, J. GONDY, P. NAEPELS; Conisations. Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), techniques chirurgicales – gynécologie ; 41–685, 1998 ; 12 p.
155. Carcopino X, Mergui J. -L., Prendiville W, Taranger-Charpin C, Boubli L. Traitement des néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus : laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales– Gynécologie, 41–685, 2011.
156. Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD001421.
157. Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Haemostasis after cold- knife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture versus electro-cauterization. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:343–7.
158. Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ, et al. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:158–64.
159. Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:14–8.
160. E. SABBAH-BRIFFAUT, P. COLLINET, R. SABBAH, F. BOWAN, J.-L. LEROY ; Prise en charge des lésions malpighiennes intra-épithéliales de type CIN 2 et CIN 3 par vaporisation au laser : étude rétrospective sur 52 cas. *J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.* 2006 ; 35 (cahier 1) : 785–789.
161. Martel P, Bonnet F, Farnarier J, el Ghaoui A. Utilization of CO2 lasers in continuous or pulsed mode for conizations: apropos of 230 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:537–46.

162. Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database SystRev* 2010(6):CD001318.
163. Einaudi L, Boubli L, Carcopino X. Comment les traitements d'exérèse des CIN sont-ils réalisés en France ? Une enquête nationale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2015;44(5):403–410. doi:10.1016/j.jgyn.2014.11.002
164. J.-W. SELLORS, R. SANKANARYANAN ; Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales ; Chapitre 13 : Traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales par résection à l'anse diathermique (RAD).
165. Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. *Best Pract Res* 2005;19:779–92.
166. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone: a practical guide to LLETZ. New York: Springer-Verlag; 1993.
167. S. Fotiou and A. Rodolakis. Récurrence du cancer du col : facteurs de risque et traitement, EMC – Gynécologie, vol. 1, no. 1, pp. 1–5, 2006.
168. RAMANI, S. W. et SANKARANARAYANAN, Rengaswamy. Guide pratique pour le dépistage visuel des néoplasies cervicales. Iarc, 2004.
169. J. Moutquin,. Séance plénière du 26 mai 2000, *Infection*, pp. 279–281, 2016.
170. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *Br Med J* 2007;335:1077.
171. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113 e1–5.
172. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES). Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002.
173. Millongo FT, Akotianga M, Lankoande L. Dépistage du cancer du col utérin dans un district sanitaire (Burkina Faso). VII^e congrès de la SAGO et II^e congrès de la SOMAGO. Bamako 2003.
174. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):214–218. doi:10.1016/S0301-2115(02)00245-2

175. Traore TFDM. PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DU COL UTERIN PAR LA RESECTION A L'ANSE DIATHERMIQUE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE YALGADO OUEDRAOGO : BILAN DE HUIT MOIS D'ACTIVITE. *J SAGO Gynécologie – Obstétrique Santé Reprod.* 2017;18(1). Accessed April 14, 2022. <http://www.jsago.org/index.php/jsago/article/view/7>
176. Boonlikit S, Asavapiriyant P, Junghuttakarnsatit P, Tuipae S., Supakrapongkul W. Correlation between colposcopically directed biopsy and large loop excision of the transformation zone and influence of age on the outcome. *J Med Assoc Thai* 2006;89:299–305.
177. Van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman, RH, et al. Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytol* 1998;42:33–49.
178. D.ELbahja. Evaluation de la prise en charge des dysplasies cervicales chez 396 patientes traitées par conisation. Faculté de médecine de Nancy. Thèse N°\3741–2011.
179. J.–L. BRUN, A. YOUNI, C. HOCKÉ ; Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation : évaluation à travers 3 techniques opératoires. *J. gynécol. Obstét. Biol. Reprod.* 2002 ; 31 : 558–564.
180. G. PORCU ; Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical. EMC ; gynécologie, 2005 : 739–A–25.
181. J.–J. BALDAUF, M. DREYFUS, J.–P. WERTZ, C. CUÉMIN ; Conséquences et traitement des sténoses cervicales survenue après une conisation au laser ou une résection à l'anse diathermique. *J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.* 1997 ; 26 : 64–70.
182. Brun JL, Riethmuller D. Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2007;36(7):631–641. doi:10.1016/j.jgyn.2007.06.005
183. Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Akladios CY. Prévention des conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique, est-ce possible? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014;43(1):19–25. doi:10.1016/j.jgyn.2013.08.015
184. J.–J. Baldauf, E. Baulon, V.Thoma, A.–S.Woronoff, C.Y.Akladios. Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42, 534—540.

185. Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:423—8.].
186. J. L. MERGUI, J. LEVEQUE. Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin? *Gynécologie obstétrique et fertilité* 36 (2008) 441–447.
187. J.-L. MERGUI, V. POLENA, E. DAVID-MONTEFIORE, S. UZAN ; Recommandations pour la surveillance des patientes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin. *J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.* (2008) 37S, S121–S130.
188. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E,, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy,immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised,double-blind trial. *Lancet* 2017;390:2143–59.
189. J. Monsonégo. Prévention du cancer du col utérin: enjeux et perspectives de la vaccination anti-papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 189–201.
190. J.-Ch. Boulanger. Vaccination anti-HPV. *La Revue Sage-femme*. Volume 6, n° 4, 2007. Centre de Gynécologie et d'Obstétrique, CHU Amiens.
191. Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(8):1047–1049. doi:10.1586/14760584.2015.1051470
192. The Future 2 Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
193. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Haute Autorité de Santé. Juin 2013.



أطروحة رقم 22/175

سنة 2022

سرطان الخلايا الحرشفية الموضعي لعنق الرحم: العلاج والتطور

تجربة بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 20 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/04/29

من طرف

السيدة أسماء سامح

المزداة في 16 نونبر 1996 بالرشيدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

مقدمة السرطان - فحص - تشخيص - استئصال مخروطي - تطور

اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد عمر بوقايد لغزاوي أستاذ في أمراض النساء والتوليد
أعضاء	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في علم الأورام والسرطان
	السيد جواد لوتيد أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش
	السيد سمير حسبي أستاذ مبرز في الجراحة الحشوية
عضو مشارك	السيد محمد سعيد بلحامدي أستاذ مبرز في الجراحة الحشوية