

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°:181

CANCER DU COL UTERIN :
EXPERIENCE DE L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE EN 2008
A PROPOS DE 573 CAS :
CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES,
ANATOMOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Jihane KHALIL IBRAHIM

Née le 28 Juin 1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Cancer du col utérin – Papillomavirus humain – Radiothérapie –
Radio-chimiothérapie concomitante.

JURY

Mr. N. BENJAAFAR
Professeur de Radiothérapie

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

Mr. H. SIFAT
Professeur de Radiothérapie

Mr. A. JALIL
Professeur d'Oncologie Chirurgicale

Mr. M. N. BOUJIDA
Professeur de Radiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقراً باسم ربك الذي خلق ﴿1﴾ خلق الإنسان من علق ﴿2﴾

اقراً وربك الأكرم ﴿3﴾ الذي علم بالقلم ﴿4﴾

علم الإنسان ما لم يعلم ﴿5﴾

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENS Aid Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

49. Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed
51. Pr. AOUNI Mohamed
52. Pr. BENAMEUR Mohamed*
53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
54. Pr. CHAD Bouziane
55. Pr. CHKOFF Rachid
56. Pr. KHARBACH Aïcha
57. Pr. MANSOURI Fatima
58. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
59. Pr. SEDRATI Omar*
60. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

61. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
62. Pr. ATMANI Mohamed*
63. Pr. AZZOUZI Abderrahim
64. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
65. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
66. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
67. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
68. Pr. BENSOUDA Yahia
69. Pr. BERRAHO Amina
70. Pr. BEZZAD Rachid
71. Pr. CHABRAOUI Layachi
72. Pr. CHANA El Houssaine*
73. Pr. CHERRAH Yahia
74. Pr. CHOKAIRI Omar
75. Pr. FAJRI Ahmed*
76. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
77. Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

78. Pr. NEJMI Maati
79. Pr. OUAALINE Mohammed*
80. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH
81. Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

82. Pr. AHALLAT Mohamed
83. Pr. BENOUDA Amina
84. Pr. BENSOUADA Adil
85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
86. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
87. Pr. CHRAIBI Chafiq
88. Pr. DAOUDI Rajae
89. Pr. DEHAYNI Mohamed*
90. Pr. EL HADDOURY Mohamed
91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
92. Pr. FELLAT Rokaya
93. Pr. GHAFIR Driss*
94. Pr. JIDDANE Mohamed
95. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
96. Pr. TAGHY Ahmed
97. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

98. Pr. AGNAOU Lahcen
99. Pr. AL BAROUDI Saad
100. Pr. BENCHERIFA Fatiha
101. Pr. BENJAAFAR Noureddine
102. Pr. BENJELLOUN Samir
103. Pr. BEN RAIS Nozha
104. Pr. CAOUI Malika
105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
107. Pr. EL AOUDAD Rajae
108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
109. Pr. EL HASSANI My Rachid
110. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
112. Pr. ERROUGANI Abdelkader
113. Pr. ESSAKALI Malika
114. Pr. ETTAYEBI Fouad

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

115. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
116. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
117. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
118. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
119. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
120. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
121. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
122. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
124. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

125. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
126. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
127. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
128. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
129. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
132. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
134. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
135. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
136. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
137. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
138. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
140. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
141. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
144. Pr. BENAZZOUI Mustapha	Gastro-Entérologie
145. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
146. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
150. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique

151. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
152. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
155. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
157. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
161. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
162. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
166. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
170. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
172. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
177. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
178. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
179. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
180. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
181. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
182. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
184. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
185. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
186. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale

188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
189. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
190. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
191. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
192. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
196. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
197. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
198. Pr. BOUGTABAbdesslam	Chirurgie Générale
199. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
201. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
202. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
204. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
207. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
208. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
211. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
214. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
216. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
217. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
218. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

- | | |
|-------------------------------|------------------------|
| 222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 223. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 225. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 227. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 228. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 229. Pr. BENCHEKROUN Nabih | Ophtalmologie |
| 230. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 232. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 233. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 234. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 237. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |
| 238. Pr. LACHKAR Azzouz | Urologie |
| 239. Pr. LAHLOU Abdou | Traumatologie Orthopédie |
| 240. Pr. MAFTAH Mohamed* | Neurochirurgie |
| 241. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 243. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 244. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre 2001

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 245. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 246. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 247. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 248. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 249. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 250. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 251. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 252. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 253. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 254. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 255. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 256. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 257. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |

259. Pr. BOUHOUC Rachida	Cardiologie
260. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
261. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
262. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
263. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
266. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
268. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
270. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
272. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
273. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
274. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
276. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
277. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
279. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
280. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
281. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
282. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
283. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
284. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
285. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
286. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
287. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
288. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
290. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie

298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
312. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
313. Pr. IKEN Ali	Urologie
314. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
317. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
318. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
321. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
323. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
324. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
327. Pr. RHOUE Hakima	Néphrologie
328. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
329. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
330. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
331. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
333. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
335. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
336. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
338. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
339. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
340. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
341. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
342. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
343. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
346. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
347. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
348. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
349. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
350. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
351. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
352. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
353. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
354. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
355. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
356. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
357. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
358. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
362. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
363. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie

368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najja	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie

442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie

Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophthalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha Chimie Analytique	
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**



يا من ذكره شرف للذاكرين،
ويا من شكره فوز للشاكرين... إلهي

أحمدك وأشكرك على نفسك وآلائك العظيمة..
عمدا يليق بجلال وجهك وعظيم سلطانك.
أهل الثناء والحمد وكلنا لك عبد.
ربي فضلك علي عظيم ورحمتك بي أعظم..
فلا تكلني إلى نفسي طرفة عين
وصل اللهم وسلم على الرحمة المهداة سيدنا محمد
وعلى آله وصحبه وسلم.

إلى

أبي الحنون ...

إلى الصدر الرحب والقلب العطوف

إلى من أحمل اسمه بكل افتخار

إلى من تعب لئرتاح وأعطى لئرتقى

إلى من كان دعائه سرناحمي وحنانه بلسم جرامي

أغلى الأعبة ... أبي .

هني كلمات وفاء وعرفان تتنمي خجلا لعظيم فعالك
وكبير عطائك .

إليك أبي أهدي ثمرة من ثمار غرسك .

أمد الله عمرك، وألبسك ثوب الصحة والعافية ورزقني برك
عباد طاعة .

﴿وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيرا﴾

إلى أُمِّي الغالية

ينبض القلب محبة وودا وتذوب الكلمات
حياءاً وخجلاً أمام عظمة غالية وقبة عالية.

أُمِّي الحبيبة ...

أغتني هذه المناسبة لأعبرك عن مدى اعترافي بالجميل
لما قدمته لي من حب وعطف وتربية وتوجيه ودعاء.
حفظك الله وأمد في عمرك بالصالحات ومتعني ببرك ورد جزء
من جميلك ... فأنت زهرة الحياة ونورها
﴿وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيراً﴾

إلى زوجي العزيز

بدر

بكل الحب... إلى رفيق دربي

توأم روحي وبهجة قلبي.

أهبطني بكل بكل رعاية... وساعدتني بكل عناية

شجعتني ولم تدخر جهدا في مد يد العون لي.

حفظك ربي ورعاك وسدد جميع خطاك

وبلفك كل مناك.

واسلم لقلبي كان قلبك قلبا له...

إلى من رافقتني دعواتها وخفقاتها في كل لحظة إلى جدتي الغالية
حفظك الله وجزاك عني خير الجزاء .

إلى روح جدي محمد و جدتي زهرة: اللهم اغفر لنا ولهما واجمعنا في
الجنة بهما .

إلى جدتي الحاجة صفية حفظها الله ورعاها .

إلى والدي : ثورية و عبد الوهاب مد الله في أعماركما وحفظكما
وزادكما قريبا منه ونورا .

إلى حبيبتي ، إلى من تقاسمت معها كل شيء ،
إلى سندي وقوتي في هذه الحياة بعد الله .. أختي شيرين : شكرا لكل
ما بذلته لأجلي، حفظك الله ووفئك لما يحبه ويرضاه .

إلى زهرتي حديقة قلبي اللتين تفوحان طفولة ونقاء .. نادين و
جود: حفظكما الله وأصلحكما وأنبتكما نباتا حسنا .

إلى إخوتي: هشام , عادل , أسامة و رضى بارك الله فيكم ورعاكم .

إلى جميع خالاتي وأخوالي وعائلة الهاشمي الكبيرة

إلى عائلتي قديرة و بنسعيد .

إلى من تحلت بالأخاء و الوفاء... صديقات طفولتي سناء،
نوال و سلوى

إلى من جمعنا بهم قسوة الحياة فأهالولها بصبرهم وثباتهم
وتضامنهم تجربة زادتنا قوة ومعرفة بلطف الله وقدرته
وجميل تربيته. إلى الأطباء الداخليين المحترمين : دتمم لي
إخوة... وفقكم الله وسدد خطاكم.

إلى من جمعنا بهم الحب في الله إخوانتي وأخواتي أعضاء جمعية
عدن: دتمم شعلة تضيء بنورها دروب الحياة.. حفظكم الله
وزادكم هدى وتقى وعطاء.

إلى إخوانتي الأطباء الداخليين والمقيمين بمصلحة طب العلاج
بالاشعة مع شكر خاص لصديقتي الدكتورة سارة بلفقيه
فقد أصبحت في ظرف سنة واحدة صديقة مقربة الى قلبي،
الدكتورة سناء المجادي بارك الله فيك والدكتور عفيف على
العون الذي قدموه لي للإبحار لهذا البحث.

إلى صديقات الطفولة والدراسة والجوار.

إلى جميع أساتذتي من الابتدائي إلى الجامعي.

إلى جميع مرضى السرطان شفاكم الله.





*A Mon Maître, Rapporteur et Président de thèse
Monsieur le Professeur BENJAAFAR NOUREDDINE
Professeur de Radiothérapie
Chef du service de Radiothérapie*

*Je vous remercie vivement, chère Maître, d'avoir veillé
à la réalisation de cette thèse.*

*Vous m'avez guidé tout au long de son élaboration
avec bienveillance, patience et disponibilité.*

*Ce travail n'aurait pu se faire sans vos précieuses
directives et vos judicieux conseils.*

*Vous m'avez aussi accordé un grand honneur
en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Cher Maître, J'ai eu le privilège de profiter
de votre enseignement, de votre savoir et de votre
savoir faire lors de mon cursus d'internat et de résidanat.*

*Vos qualités humaines et vos compétences
professionnelles sont exemplaires.*

*Je vous prie, Professeur, de trouver dans ce travail,
le témoignage de ma grande gratitude et de mon profond respect.*



*A notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le professeur HASSAN SIFAT
Professeur De RADIOTHERAPIE*

*J'ai le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres
du jury de ce travail de thèse.*

*Cher Maître, Vous m'avez toujours impressionné
par vos qualités professionnelles, scientifiques et humaines.*

*Vous avez toujours tenu à nous faire profiter
de votre savoir.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de ma profonde
gratitude et de ma grande admiration.*





A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur BOUJIDA MOHAMED NAJIB
Professeur de RADIOLOGIE

*Votre présence parmi ce jury constitue
pour moi un grand honneur.*

*Votre compétence, votre sérieux et votre rigueur sont
pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Veillez croire, chère Maître, en ma profonde
estime et ma haute considération.*





A mon Maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur ABDELOUAHED JALIL

Professeur de chirurgie

Qui m'a fait l'honneur en siégeant parmi le jury de cette thèse.

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger
ce travail signe une grande courtoisie.*

*Veillez trouver dans ces lignes le témoignage de ma gratitude
et de mon profond respect.*



A Mon Maître

Monsieur le professeur TAIB EL KEBDANI

Vous avez assisté mes premiers pas d'interne au service.

*J'ai le privilège de travailler sous votre direction, je profite
tous les jours de votre enseignement.*

*Votre compétence, votre sérieux et votre rigueur sont pour
nous un exemple à suivre.*

*C'est pour moi l'occasion de vous témoigner de ma grande
gratitude et mon profond respect.*

Merci pour tout Monsieur...





A Mon Maître

*Monsieur le professeur
KHALID EL HASSOUNI*

*Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques
lignes de mon admiration à la valeur de votre compétence,
votre rigueur ainsi que votre gentillesse.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma grande
gratitude et mon profond respect.*



A Mon Maître Dr. Bekkali Hanaa

*Je tiens à vous remercier pour votre engagement
et votre contribution à notre formation.*

*Votre bonté, votre gentillesse, vos compétences
et vos remarquables qualités humaines et professionnelles n'ont
cessé de susciter ma grande admiration.*

*Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage
de ma reconnaissance et l'assurance
de mes sentiments respectueux.*



Sommaire

INTRODUCTION	1
Patientes et methodes	7
I. SELECTION DES PATIENTES :	8
II.METHODES :	8
III..CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :	8
Résultats	11
I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES (Tableau récapitulatif n°1) :	12
A. AGE (Tableau n°1) :	12
B.Statut MÉNOPAUSAL (Diagramme n°1)	12
C. Etat matrimonial (Tableau n°2) :	12
D.Age de la menarche (Tableau n°3) :	13
E.Facteurs de risque :	13
II.CARACTERISTIQUES DIAGNOSTIQUE.....	17
A.Delai diagnostique.....	17
B.Signes cliniques :	17
C.Examen clinique :	18
D.Etude anatomopathologique	25
E.Bilan d’extension :	26
1.Tomodensitométrie abdominopelvienne (TDM AP) ou Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM P) :	26
2. Radiographie du thorax :	29
3. TDM thoracique :	30
4. Bilan endoscopique :	30
5. Bilan Biologique :	33
III.CLASSIFICATION (Diagramme n°7, Tableau n°27) :	35

IV.TRAITEMENT	37
A. Moyens therapeutiques:	37
1. Chirurgie	37
2. Radiothérapie.....	38
3. Chimiothérapie	42
B. Modalites therapeutiques	43
1.Chirurgie exclusive :	43
2.Association radio-chirurgicale	44
3.Radiothérapie	50
4.Les modalités thérapeutiques en fonction du stade clinique.....	52
5.Chimiothérapie	53
6.Traitements palliatifs	55
V.COMPLICATIONS ET TOXICITES DES TRAITEMENTS	57
A. Complications opératoires	57
B- Toxicités liées à la radiothérapie	57
B.Toxicités liées à la chimiothérapie	58
VI.RESULTATS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTION :	61
A. Reponses aux traitements :	61
1. Recul médian :.....	61
2. Réponse aux traitements :.....	61
3. Contrôle à 3 mois :	61
4. Rechutes à 3 ans :.....	62
5. Survie des patientes :	68
B.Facteurs pronostiques	71
1. Analyse uni-variée	71
2. En analyse multi variée :.....	76

DISCUSSION	77
I.PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE.....	78
A.Incidence Et Mortalite	78
1. Incidence.....	78
2. Mortalite	79
3. Apport du depistage sur l'incidence et la mortalité du C.C.U.....	81
4. Situation au MAROC.....	81
B. Age au moment du diagnostic	82
C.Facteurs de risque	83
E. Prevention et depistage.....	92
1. La prévention primaire.....	92
2. La prévention secondaire : depistage	95
III. ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE :	100
A. Aspects macroscopiques	100
B. Aspects microscopiques :	100
1- Carcinome épidermoïde :.....	101
2- Adénocarcinome :.....	103
3-Carcinome adénosquameux :.....	104
4. Tumeurs rares :	105
5. Dans notre série :	105
IV. DIAGNOSTIC POSITIF:.....	107
A.Les signes révélateurs:	107
B.Examen clinique :	108
C.Diagnostic histologique	109
1. Frottis cervico-vaginal	109
2. Colposcopie :.....	111

3. Biopsie :	112
4. Conisation :	113
D.Examens paracliniques.....	113
1. Bilan radiologique	113
a/ Tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne.....	113
b/Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne	114
c/IRM fonctionnelle	119
d/Tomographie par émission de positrons (TEP) :.....	124
e/Radiographie pulmonaire standard	129
f/TDM thoracique	129
g/Echographie abdomino-pelvienne :	129
2. Bilan endoscopique	130
a/La cystoscopie	130
b/La rectoscopie	130
3. Curage ganglionnaire diagnostique	131
a/Numération formule sanguine.....	131
b/Fonction rénale	131
c/ Marqueurs tumoraux.....	131
IV. CLASSIFICATION.....	132
1.Classification Figo	132
2. Classification TNM	133
V. MODALITES THERAPEUTIQUES	134
A- But du traitement	134
B- Moyens thérapeutiques	134
1.La chirurgie	134
2. Radiothérapie.....	146

C. Stratégie thérapeutique	178
D. Complications des traitements :	183
1. Complications de la chirurgie	183
2. Complications de la radiothérapie exclusive	184
3. Complications des associations radio-chirurgicales	185
4. Complications de la RCC :	186
E. Evolution et surveillance	187
F. FACTEURS PRONOSTIQUES	193
VIII- SURVEILLANCE:	200
A. Surveillance au cours du traitement :	200
1- En cas de RCC :	200
2- En cas de curiethérapie :	200
B. Suivi post-therapeutique :	201
1- Objectifs :	201
2- Fréquence :	201
3- Dans notre série :	201
Conclusion	202
Bibliographie	203
Résumés	204
Annexes	208
Bibliographie	212



Introduction

Le cancer du col utérin constitue un problème majeur de santé publique.

En termes d'incidence, il représente le troisième cancer chez la femme au niveau mondial, avec près de 500 000 nouveaux cas chaque année.

La première place des cancers féminins étant attribuée au cancer du sein, qui touche chaque année deux fois plus de femmes que le cancer du col utérin. En termes de mortalité, le cancer du col de l'utérus est le troisième cancer le plus meurtrier avec un peu plus de 270 000 décès tous les ans. A titre de comparaison, les cancers qui font le plus de victimes sont, en première position, le cancer du sein avec près de 411 000 décès chaque année suivi du cancer des poumons qui tue plus de 331 000 femmes.

Au Maroc, il est le deuxième en terme d'incidence et de mortalité après le cancer du sein.[2]

Le cancer du col de l'utérus a un véritable impact psychologique et émotionnel puisqu'il touche principalement des femmes jeunes.

L'âge médian au moment du diagnostic est de 51 ans, il est inférieur à l'âge médian de découverte de l'ensemble des cancers de la femme et de l'homme qui est de 66,5 ans. De même, plus de la moitié des décès par ce cancer surviennent avant l'âge de 65 ans. Le cancer du col de l'utérus est donc le cancer de la femme jeune.[4]

Il est important de souligner qu'il existe de nombreuses inégalités entre les pays industrialisés et ceux en voie de développement. En effet, le risque de développer un cancer du col utérin est supérieur à 4% dans les pays en développement alors qu'il est inférieur à 1% dans les pays développés. De plus, sur les 500 000 cas incidents chaque année, plus de 80% d'entre eux surviennent dans les pays en voie de développement ; il en va de même pour les décès dont plus de 95% ont lieu dans ces pays.

Ces inégalités entre pays en développement et pays développés peuvent s'expliquer par plusieurs points. Tout d'abord, à partir des années 1950, certains pays industrialisés ont mis en place une technique de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-vaginal (FCV). Cette méthode a été mise au point en 1948 par le docteur Georgios Papanicolaou. En effet, de par son évolution lente (environ 10 à 20 ans), le cancer du col de l'utérus constitue une maladie relativement facile à prévenir, ce qui justifie son dépistage [9,10,11]. Ainsi, la mise en place de programmes de dépistage du cancer du col, dans de nombreux pays, notamment aux Etats-Unis, au Canada et dans certains pays d'Europe du Nord, a permis d'obtenir des résultats encourageants, puisqu'on a constaté une baisse de l'incidence et de la mortalité de ce cancer allant jusqu'à 80%. [5,6]

Cependant, en 2010, dans les pays les plus touchés par ce cancer et notamment le Maroc, le dépistage par frottis cervico-vaginal reste inaccessible pour la majorité des femmes.

De nombreux freins au développement de ces techniques de dépistage existent dans les pays en voie de développement. Ils sont tout d'abord d'ordre politique, économique et organisationnel. En effet, dans ces pays, peu de ressources sont disponibles et il est donc difficile d'organiser des infrastructures de santé correctes permettant de recevoir les femmes. Par ailleurs, des obstacles d'ordre individuel et communautaire sont tout aussi présents dans ces pays à faibles ressources. Tout d'abord peu de femmes se sentent concernées par le cancer du col de l'utérus. De plus dans ces populations, les comportements, les croyances et les préjugés empêchent les gens de parler ouvertement de la maladie, tout d'abord parce qu'elle touche l'appareil génital féminin qui reste le plus souvent, dans ces populations dont

notre population, un sujet encore tabou. Ensuite, beaucoup de femmes n'osent pas toujours parler des symptômes qui touchent à leur intimité -quand elles les connaissent- surtout à des agents de santé. Enfin, de nombreuses femmes ont tendance à penser que ce cancer est incurable, en effet, s'il n'est pas pris en charge à temps, son issue est presque toujours fatale, et donc par peur d'apprendre une mauvaise nouvelle, elles ne font pas la démarche de consulter. L'OMS ainsi que de nombreuses associations, tentent de remédier à ce problème de santé publique dans ces pays [12].

Le CCU est une maladie d'origine infectieuse sexuellement transmissible [7,8]. En effet en 2008 le virologue allemand Harald Zur Hausen reçoit, pour sa découverte majeure dans le domaine de la cancérologie, le prix Nobel de médecine. Grâce à ses travaux sur les virus oncogènes, il est parvenu à mettre en évidence, l'existence d'un lien entre le développement du cancer du col de l'utérus et une infection préalable par un virus : le papillomavirus humain. L'origine étymologique du mot papillomavirus provient du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec *-ome*, désignant le caractère tumoral.

L'association entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par le virus HPV est l'une des plus fortes jamais décrite. En effet, elle est 5 fois plus forte que le risque de développer un cancer du foie chez les individus infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), et 50 fois plus forte que le risque de développer un cancer du poumon chez les fumeurs.

Le carcinome épidermoïde constitue l'entité histologique la plus fréquente, il présente 80 à 90% des cancers invasifs du col. Les autres types histologiques retrouvés sont majoritairement des adénocarcinomes.

Dans les formes infra cliniques ou endocervicales exclusives, le diagnostic est obtenu par une cytologie cervicale, qui doit nécessairement être complétée par une biopsie dirigée. Pour les lésions macroscopiquement visibles ou évoluées, le diagnostic se fait sur des fragments biopsiques prélevés lors d'un examen gynécologique. La réalisation complémentaire d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou d'une imagerie par tomodensitométrie abdomino-pelvienne (TDM) permet de préciser l'extension locorégionale de la lésion, qui est indispensable pour décider la meilleure stratégie thérapeutique.

Le bilan nécessaire pour une classification précise de la tumeur comporte, en parallèle à l'examen gynécologique, une IRM abdomino-pelvienne ou à défaut une TDM abdomino-pelvienne, et selon les possibilités techniques une tomographie par émission de positons(TEP) qui est intéressante pour la détection des métastases ganglionnaires pelviennes et lomboaortiques, et qui ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique.

Le stade tumoral est rapporté selon les critères de la classification de la FIGO dans la plupart des centres et non sur la classification TNM de l'UICC(Union Internationale Contre le Cancer) de 2000[13].La classification de la FIGO a été actualisée en 2009 et corrigée en 2010 [14,15] et fait suite à la version précédente datant de 2000.Toute lésion macroscopique étant considérée au moins comme de stade IB. Le pronostic de ces tumeurs est conditionné par le stade tumoral, le diamètre maximal de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, et l'étalement du traitement par radiothérapie qui ne doit pas excéder 55 jours [16].D'autres facteurs comme l'hypoxie tumorale et la concentration d'hémoglobine jouent également un rôle important [17,18] .

Ces dix dernières années, de très nombreuses évolutions diagnostiques et thérapeutiques ont permis d'améliorer la prise en charge de ces cancers. Le traitement du cancer du col utérin microinvasif (stade IA1 et IA2) repose de manière standard sur la chirurgie par conisation ou hystérectomie, parfois associé à une lymphadénectomie en cas d'embolies vasculaires [19,20].

Les cancers de stades IB1 (sans envahissement ganglionnaire après vérification chirurgicale) sont traités par trois options à résultats thérapeutiques égaux : une radiothérapie exclusive, une chirurgie ou une association radiochirurgicale [21].

Les cancers de stades IB2, IIA, IIB, III et IVA sont traités de manière standard par irradiation pelvienne et lombo-aortique (en cas d'envahissement macroscopique) de 45 Gy avec une chimiothérapie en concomitant, suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale. Cette stratégie a permis d'observer une amélioration significative des taux de contrôle local et de survie globale. La chirurgie de clôture par hystérectomie est optionnelle en cas de résidu tumoral six semaines après la fin de la curiethérapie [22].

Les tumeurs de stade IVB et les récurrences sont essentiellement traitées par une chimiothérapie palliative.

Notre étude est une analyse rétrospective qui a porté sur 573 patientes atteintes d'un CCU et suivies à l'institut national d'oncologie de Rabat.

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



Patientes et méthodes

I. SELECTION DES PATIENTES :

Notre étude est une analyse rétrospective ayant porté sur 650 cas de cancer du col utérin pris en charge en service de radiothérapie de l'institut nationale d'oncologie (INO) de Rabat, durant une période d'un an allant du 1^{er} janvier 2008 au 31 Décembre 2008.

Les données analysées ont été extraites à partir du registre situé à l'unité d'épidémiologie de l'institut et qui est enregistré dans une data base sous forme d'un fichier Excel qui nous a permis d'avoir les numéros de dossiers exploités.

Dans une première étape nous avons défini des critères d'exclusion notamment les erreurs d'enregistrement, les patientes n'ayant pas le diagnostic de CCU, les patientes perdues de vue immédiatement après l'ouverture du dossier. Finalement le nombre inclus dans notre étude était de 573 dossiers.

II. METHODES :

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

III. .CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Age :

Nous avons analysé la médiane d'âge et ses extrêmes.

La répartition des patientes a été faite selon des tranches d'âge de 10 ans

2. Age de la ménarche

3. Etat matrimonial

4. Statut ménopausal

5. Facteurs de risque :

- a. Premier rapport sexuel
- b. Contraception orale
- c. Infections génitales à répétition
- d. Tabagisme
- e. Nombre de gestes et de parités
- f. Autres facteurs de risques

L'infection par l'HPV, le nombre de partenaires sexuels et l'âge de la première grossesse n'ont pas été précisés dans les dossiers cliniques.

A. Délai diagnostique

Nous avons calculé le délai médian en mois, ainsi que ses extrêmes.

B. Délai thérapeutique :

C. Signes clinique

D. Examen clinique

E. Etude anatomopathologique

F. Bilan d'extension

- 1. TDM abdominopelvienne ou IRM pelvienne
- 2. Radiographie du thorax
- 3. Bilan endoscopique

G. Bilan biologique

A. Classification

B. Traitement :

1. Moyens :
 - a. Chirurgie
 - b. Radiothérapie
 - c. Chimiothérapie
2. Les modalités thérapeutiques
 - a. Chirurgie exclusive
 - b. Association radio-chirurgical
 - c. Radiothérapie exclusive
 - d. Association radio-chimiothérapie
 - e. Traitements palliatifs



Résultats

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES (Tableau récapitulatif n°1) :

A. AGE (Tableau n°1) :

L'âge médian est de 50 ans, avec des extrêmes entre 25 et 85 ans.

Les tranches d'âge les plus touchées sont :

-entre 45 et 54 ans qui représente 29,5%

Tableau n°1 : Âge des patientes selon des tranches d'âge de 10 ans.

	Nombre	de	Pourcentage (%)
Âge			
Médiane d'âge	50ans		-
Extrêmes d'âge	25-85 ans		-
Intervalles d'âge			
15-24 ans	0		0
25-34 ans	49		9.7
35-44 ans	124		24.6
45-54 ans	142		28.3
55-64 ans	112		22.3
65-74 ans	47		9.3
>75 ans	29		5.8
Total	503		100

B. Statut MÉNOPAUSAL (Diagramme n°1)

Nos patientes sont ménopausées dans 53.7% des cas et sont en activité génitale dans 46.3% des cas.

C. Etat matrimonial (Tableau n°2) :

La majorité des patientes recrutées dans cette étude et qui représentent 334 patientes sont mariées (66.4%) et seulement 7 patientes sont célibataires (1.4%).

Tableau n°2 : Etat matrimonial des patientes

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Célibataire	7	1.4
Mariée	213	42.3
Veuve	38	7.5
Divorcée	33	6.5
NP	212	42.3
Total	503	100

D. Age de la ménarche (Tableau n°3) :

La ménarche était avant 12 ans chez 79 patientes (15.7%) et après 12 ans chez 48 patientes (9.5%).

Tableau n°3 : Age de la ménarche

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Avant 12 ans	79	15.7
Après 12 ans	48	9.5
NP	376	74.8
Total	503	100

E. Facteurs de risque :

a.Age du premier rapport sexuel (Tableau n°4) :

Il a été précisé chez 289 malades en se référant à l'âge du mariage (57.4%). Il était avant 20 ans chez 256 patientes (50.9%), et après 20 ans chez 33 patientes (6.5%).

Tableau n°4 : Âge du 1^{er} mariage

	Nombre	de	Pourcentage (%)
<20ans	256		50.9
>20ans	33		6.5
NP	214		42.6
Total	503		100

b. Contraception orale (CO) (Tableau n°5) :

La notion de prise de contraception orale a été rapportée chez 89 patientes soit 17.6%.

Tableau n°5 : Notion de prise de CO

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Non	57	6.3
Oui	52	11.3
NP	394	82.4
Total	503	100

c. Infections génitales à répétition (IGR) (Tableau n°6) :

La notion d'IGR a été précisée dans seulement 213 cas, dont 68 patientes avaient cette notion (13.5%)

Tableau n°6 : Infections génitales à répétition

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Oui	68	13.5
Non	145	28.8
NP	290	57.7
Total	503	100

d.Tabagisme :

Deux patientes (0.4%) étaient fumeuses.

e. Nombre de gestes et de parités :

e.1 Nombre de gestes :

La majorité de nos patientes soit un nombre de 427 (84.9%) étaient des grandes multigestes (Plus de 4 gestes).

e.2- Nombre de parités :

La majorité de nos patientes soit un nombre de 407 (81%) étaient des grandes multipares (plus de 4 parités).

Tableau récapitulatif n°1 : Caractéristiques démographiques.

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Âge		
Médiane d'âge	50 ans	-
Extrêmes d'âge	25-85 ans	-
Intervalles d'âge		
15-24 ans	0	0
25-34 ans	49	9.7
35-44 ans	124	24.9
45-54 ans	142	28.3
55-64 ans	112	21.12
65-74 ans	47	2.3
>75 ans	29	5.7
Statut ménopausal		
Ménopausée	270	53.7
Non ménopausée	233	46.3
Etat matrimonial		
Célibataire	7	1.4
Mariée	213	42.3
Veuve	38	7.5
Divorcée	33	6.5
NP	212	42.3
Âge du 1^{er} mariage		
<20ans	79	50.9
>20ans	48	6.5
NP	376	42.6
Nombre de gestes		
0	18	3.6
<4	40	7.9
>4	427	84.9
NP	18	3.6
Nombre de parités		
0	18	3.6
<4	50	9.8
>4	407	81
NP	18	3.6
Notion de prise de CO		
Non	57	6.3
Oui	52	11.3
NP	394	82.4
Infections génitales à répétition		
Oui	68	13.5
Non	145	28.8
NP	290	57.7

II. CARACTERISTIQUES DIAGNOSTIQUE

A. Délai diagnostique

Il est étudié chez 503 patientes (96%).

Le délai médian est de 6 mois avec un minimum d'un mois et un maximum de 37 mois.

Tableau n°7 : Délai diagnostique		
Délai médian	6 mois	
Extrêmes	1-37mois	-
NP	22 cas	3.4%

B. Signes cliniques :

L'hémorragie génitale a représenté le motif majeur de consultation. Elle a été retrouvée chez 479 malades (95%). Elle était soit isolée soit associée à d'autres signes.

La découverte fortuite a été retrouvée chez 5 malades (1.7%) lors d'une consultation systématique.

Tableau n°8 : Signes révélateurs

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Métrorragies isolées	132	26.3
Métrorragies+leucorrhées	95	18.9
Métrorragies+leucorrhées+douleurs pelviennes	86	17.07
Métrorragies+ douleurs pelviennes	65	13.03
Métrorragies+autres signes	93	18.4
Leucorrhées+douleurs pelviennes	10	2.1
Leucorrhées	5	0.9
Douleurs pelviennes	3	0.7
Découverte fortuite	6	1.3
Non précisés	7	1.3
Total	503	100

C. Examen clinique :

1. Examen de l'état général (Diagramme n°2) :

L'état général des malades a été précisé chez toutes nos malades.

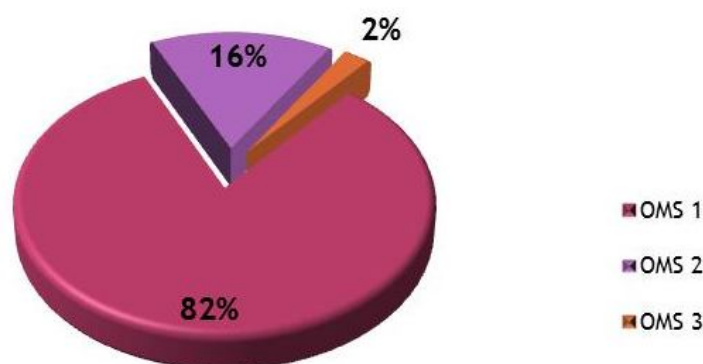


Diagramme N°2: Etat général à l'admission

2. Examen gynécologique :

Il a été effectué sous anesthésie générale chez 18 patientes (3,53%) Il a comporté :

- ✧ l'inspection de la vulve et du périnée.
- ✧ l'examen au spéculum.
- ✧ les touchers pelviens : vaginal (TV) et rectal (TR).

Nous avons pu analyser les données suivantes :

a. Taille tumorale (Diagramme n°3) :

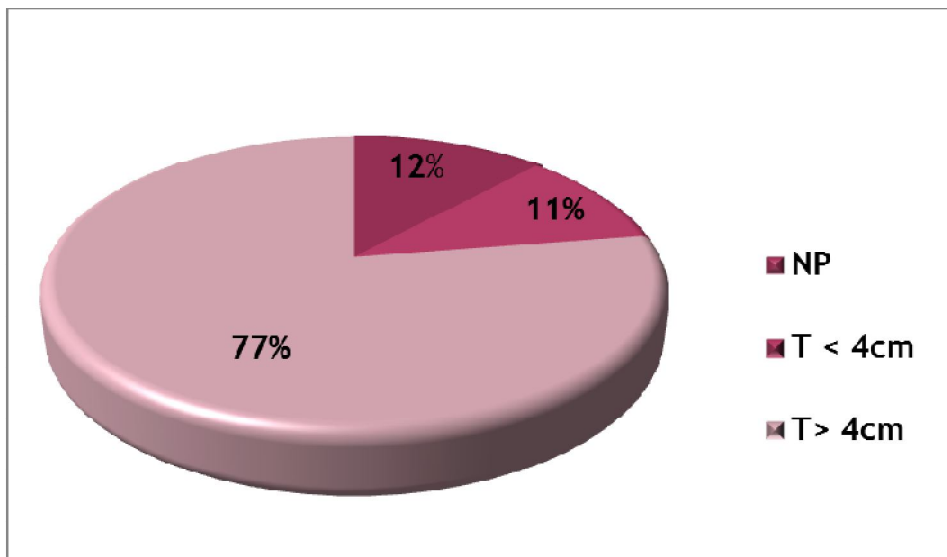


Diagramme N°3 : Taille tumorale à l'examen clinique

b. Caractère de la tumeur :

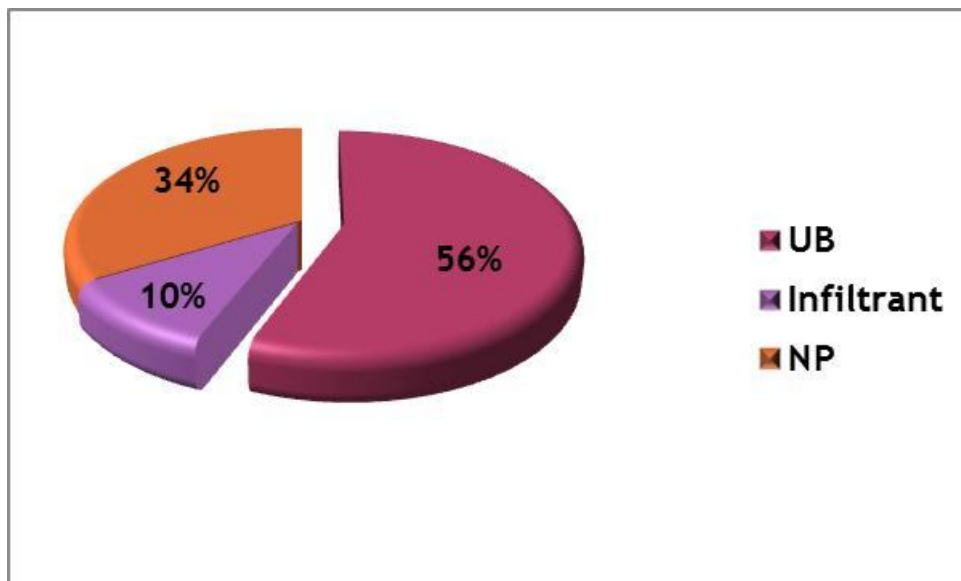


Diagramme N°4: Caractère de la tumeur à l'examen clinique

c. Etat du vagin :

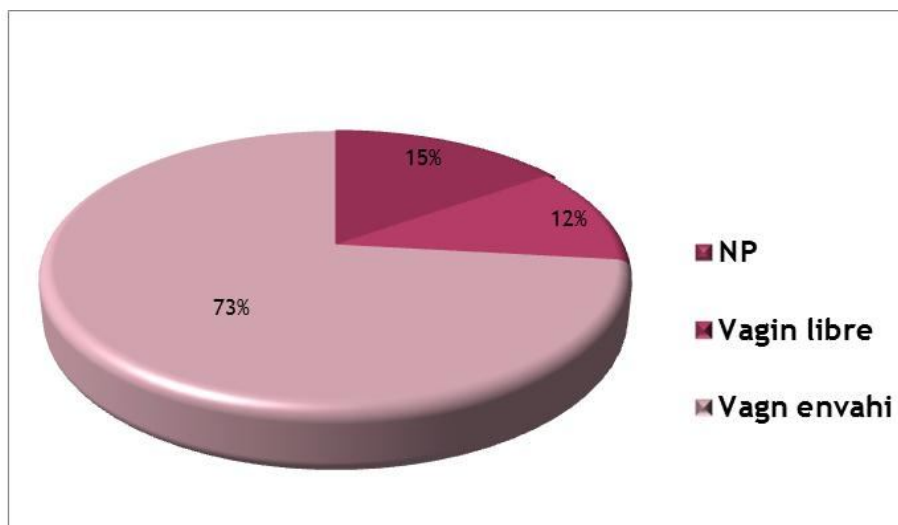


Diagramme N°5 : Etat du vagin à l'examen clinique

Tableau n°8 : Envahissement du vagin à l'examen clinique

	Nombre de	Pourcentage
Libre	58	11.5
2/3 supérieurs	361	71.8
1/3 inférieurs	7	1.4
Total	503	100

d. Etat des paramètres :

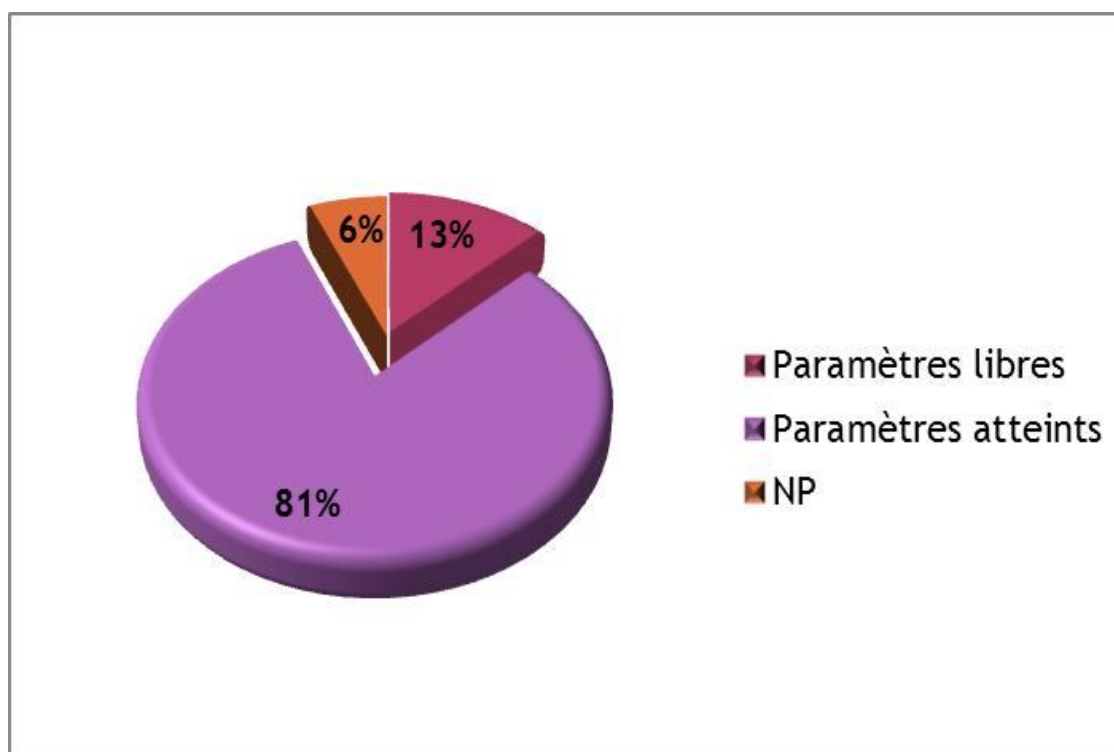


Diagramme N°6 : Etat des paramètres à l'examen clinique

Tableau n°9 : Etat des paramètres à l'examen clinique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Non atteints	63	12.6
Atteinte proximale	72	14.7
Atteinte distale	102	20.3
Atteinte à la paroi	233	46.3
NP	33	6.1
Total	503	100

e. Aires ganglionnaires :

Tableau n°10 : Adénopathies présentes à l'examen clinique

	<i>ADP présentes</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
N0	500	99.45
ADP Inguinal unilatéral	2	0.4
ADP Inguinal bilatéral	1	0.15
ADP sus claviculaire	0	0

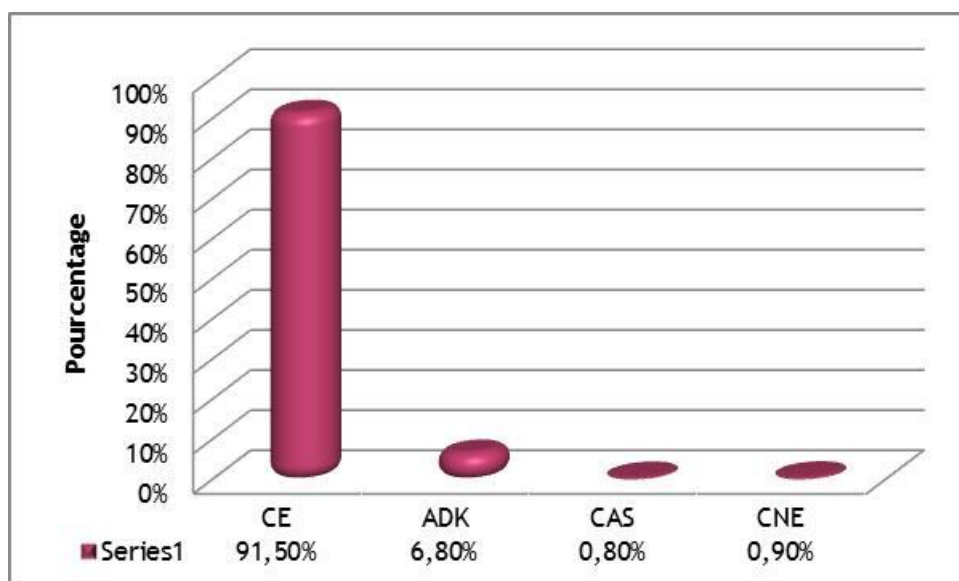
Tableau récapitulatif n°2 : Caractéristiques de l'examen clinique des carcinomes invasifs

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Etat général		
OMS 1	412	82
OMS 2	79	15.7
OMS 3	12	2.3
Examen sous AG		
Oui	18	3.5
No	473	94.03
NP	12	2.47
Taille de la tumeur		
<4cm	54	10.7
>4cm	389	77.4
NP	60	11.9
Caractère de la tumeur		
UB	282	56.1
Infiltrant	52	10.3
NP	169	33.6
Envahissement du vagin		
Non	58	11.5
2/3 supérieurs	361	71.8
1/3 inférieurs	7	1.3
NP	77	15.3
Etat des paramètres		
Non atteints	63	12.6
Atteinte proximale	72	14.7
Atteinte distale	102	20.3
Atteinte à la paroi	233	46.3
NP	33	6.1
Aires ganglionnaires		
N0	500	99.45
Inguinal unilatéral	2	0.4
Inguinal bilatéral	1	0.15
Susclaviculaire	0	0

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Etat général		
OMS 1	412	82
OMS 2	79	15.7
OMS 3	12	2.3
Examen sous AG		
OUI	18	3.5
NON	473	94.03
NP	12	2.47
Taille de la tumeur		
<4cm	54	10.7
>4cm	389	77.4
NP	60	11.9
Caractère de la tumeur		
UB	282	56.1
Infiltrant	52	10.3
NP	169	33.6
Envahissement du vagin		
Non	58	11.5
2/3 su	361	71.8
1/3 inf	7	1.3
NP	77	15.3
Etat des paramètres		
Non atteints	63	12.6
Atteinte proximale	72	14.7
Atteinte distale	102	20.3
Atteinte à la paroi	233	46.3
NP	30	6.1
Aires ganglionnaires		
N0	500	99.45
Inguinal unilatéral	2	0.4
Inguinal bilatéral	1	0.15
Susclaviculaire	0	0

D. Etude anatomopathologique

Elle a été déterminée par la biopsie du col, qui a été réalisée chez toutes nos malades.



Histogramme N°2: Fréquence des types histologiques

Tableau n°15 : Caractéristiques anatomopathologiques de la biopsie.

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Type histologique		
CE	460	91.5
ADK	34	6.8
Carcinome AS	4	0.8
Lésions de HPV		
Oui	0	0
NP	503	100
Emboles vasculaires		
NP	503	100

E. Bilan d'extension :

1. Tomodensitométrie abdominopelvienne (TDM AP) ou Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM P) :

Elles ont été réalisées chez 451 patientes (89,7%), dont 435 (86.6%) avaient bénéficié d'une TDM AP et seulement 16 patientes avaient bénéficié d'une IRM pelvienne (3%).

Nous avons pu en extraire les informations suivantes :

a. Taille de la tumeur :

Tableau n°12 : Taille tumorale au bilan radiologique.

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
< 4 cm	12	2.7
> 4 cm	48	11.3
NP	391	75.7
Total	451	89,7

b. Atteinte vaginale :

Tableau n°13 : Envahissement du vagin au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Oui	63	14
Non	19	4.1
NP	369	71,6
Total	451	89,7

c. Atteinte du corps utérin :

Tableau n°14: Atteinte du corps de l'utérus au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Oui	16	3.5
Non	67	14.9
NP	368	71,3
Total	451	89,7

d Atteinte des paramètres :

Tableau n°15 : Atteinte des paramètres au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Non atteints	56	12,4
Atteints	140	27.8
NP	255	49.5
Total	451	89,7

e. Atteinte des ganglions pelviens

Tableau n°16: Atteinte ganglionnaire au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Iliaque externe	78	15,5
Iliaque interne	58	11,8
Iliaque primitif	33	6,6
Lombo-aortique	40	8,7
Inguinal	2	0,3
NP	240	53,2

f. Atteinte de la vessie et du rectum :

Tableau n°17 : L'atteinte de la vessie et du rectum

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Vessie		
Oui	34	6.7
Non	405	80.6
NP	12	2.4
Total	451	89.7
Rectum		
Oui	15	3
Non	424	84.3
NP	12	2.4
Total	451	89.7

g. Urétérohydronéphrose (UHN) :

Tableau n°18 : UHN au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Oui	66	13.1
Non	384	76.4
NP	1	0.2
Total	451	89.7

h. Position des reins :

Le rein a été ectopique dans 2 cas (0.4%).

Tableau n°19 : Position anormale des reins au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Oui	2	0.4
Non	449	89.3
Total	451	89.7

k. Lésions hépatiques :

Elles ont été trouvées dans 13 cas (2.3%).

Tableau n°20 : Lésions hépatiques au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Oui	12	2.5
Non	425	84.6
NP	14	2.6
Total	451	89.7

2. Radiographie du thorax :

Elle a été effectuée chez patientes 416 (82.7%) dont patientes 399 (79.3%) avaient des radiographies pulmonaires normales et patientes 17 (3.2%) avaient des lésions pulmonaires. Ces lésions étaient des nodules dans 11 cas (2.2%), épanchement pleural dans 2 cas (0.5%) et autres dans 3 cas (0.7%).

Tableau n°21 : Radiographie thoracique

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Faite	416	82.7
Non faite	87	17.3
Normale	399	79.3
Lésions pulmonaires :	22	3.4
-Nodules	11	2.2
-Epanchement pleural	2	0.5
-Autres	3	0.7
Total	503	100

3. TDM thoracique :

Elle a été indiquée en cas de lésions suspectes au niveau de la radiographie standard dans 11 cas (2.2%). Elle avait objectivé 3 cas de métastases pulmonaires (0.6%).

4. Bilan endoscopique :

Il a été pratiqué pour confirmer une atteinte d'un organe creux suspecte au bilan radiologique.

a. Cystoscopie :

Elle a été effectuée chez 35 patientes (7%) dont 8 patientes (1.5%) avaient une cystoscopie anormale confirmant l'atteinte vésicale.

b. Rectoscopie :

Elle a été réalisée chez 13 patientes (2.4%) dont une seule patiente (0.2%) avait une rectoscopie anormale confirmant l'envahissement rectal.

Tableau n°22 : Bilan endoscopique

Rectoscopie		
	Nombre de patientes	Pourcentage %
Faite	13	2.4
Normale	12	2.2
Anormale	1	0.2
NF	490	97.6
Total	503	100
Cystoscopie		
Faite	35	7
Normale	27	5.5
Anormale	8	1.5
NF	468	93
Total	503	100
	Nombre de patientes	Pourcentage %
TDM AP	435	86.6
IRM P	16	3
Non fait	52	11
Taille tumorale		
<4cm	12	2.7
>4cm	48	11.3
NP	391	75.7
Envahissement du vagin		
oui	63	14
non	19	4.1
NP	369	71.6
Atteinte de l'utérus		
Oui	16	3.5
Non	67	14.9
NP	369	71.6
Atteinte des paramètres		
Non atteint	56	12.4
Atteint	67	27.8

NP	368	49.5
Atteinte ganglionnaire		
Iliaque externe	78	15.5
Iliaque interne	58	11.8
Iliaque primitive	33	6.6
Iliaque présacré	2	0.1
Lomboaortique	40	8.4
NP	4	7
		0.8
Vessie		
Oui	34	6.7
Non	405	80.6
NP	12	2.4
Rectum		
Oui	15	6.7
Non	405	80.6
NP	12	2.4
Position anormale des reins		
Oui	2	0.4
Non	449	89.3
Radiographie thoracique		
Faite	416	82.7
Non faite	87	17.3
Normale	399	79.3
L*pulmonaires	22	3.4
Nodules	11	2.2
Autres	2	0.5
	3	0.7
TDM thoracique		
Faite	11	2.2
Non faite	489	97.8
Métastases pulmonaires	3	0.6
Rectoscopie		
Faite	13	2.3
Normal	12	2.1
Anormal	1	0.2
Cystoscopie		
Faite	35	7
Normal	8	1.5
Anormal	13	2.3

4. Bilan Biologique :

a. Taux d'hémoglobine :

La mesure du taux d'hémoglobine a été mentionnée chez 353 patientes (70.1%) dont 38.7% avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl, et 31.4% avaient une anémie.

Parmi les patientes anémiques, 79(12.5%) ont nécessité une transfusion de culots globulaires.

Tableau n°23 : Taux d'hémoglobine

	Nombre de patientes	'Pourcentage
Normale	195	38.7
Anémie	158	31.4
Grade 1	93	18.5
Grade 2	57	11.4
Grade 3	8	1.5
NP	150	29.9
Total	503	100

Tableau n°24 : Taux d'Hémoglobine

	Nombre de patients	Pourcentage
Normale	195	38.7
Anémie	158	31.4
Grade 1	93	18.5
Grade 2	57	11.4
Grade 3	8	1.5
NP	150	29.9
Total	503	100

b. Bilan rénal :

Vingt-huit patientes (5.5%) avaient une insuffisance rénale et 320 (63.5%) avaient une fonction rénale normale. La clairance de la créatinine a été précisée chez 87 patientes (17,2%).

Tableau n°25 : Bilan rénal

	Nombre de patients	Pourcentage
Insuffisance rénale	28	5.5
Normal	319	63.5
NP	104	31
Total	451	100

Tableau récapitulatif n°26 : Bilan biologique

	Nombre de patients	Pourcentage
Taux d'Hémoglobine		
Normal	195	38.7
Anémie	158	31.4
Grade 1	93	18.5
Grade 2	57	11.4
Grade3	8	1.5
NP	150	29.9
Transfusion de culots globulaires		
Faite	79	12.1
Bilan rénal		
Insuffisance rénale	28	5.5
Normal	319	63.5
NP	104	31
Total	503	100

III. CLASSIFICATION (Diagramme n°7, Tableau n°27) :

Les patientes ont été classées selon les critères de la FIGO 2000 en stade IA, IB1, IB2, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, et IVB dans 503 cas.

Le stade IIIB était le plus fréquent qui a représenté 39.2 % suivi du stade IIB qui a représenté 33.6 % des cas.

Diagramme n°7: Stades cliniques selon la FIGO.

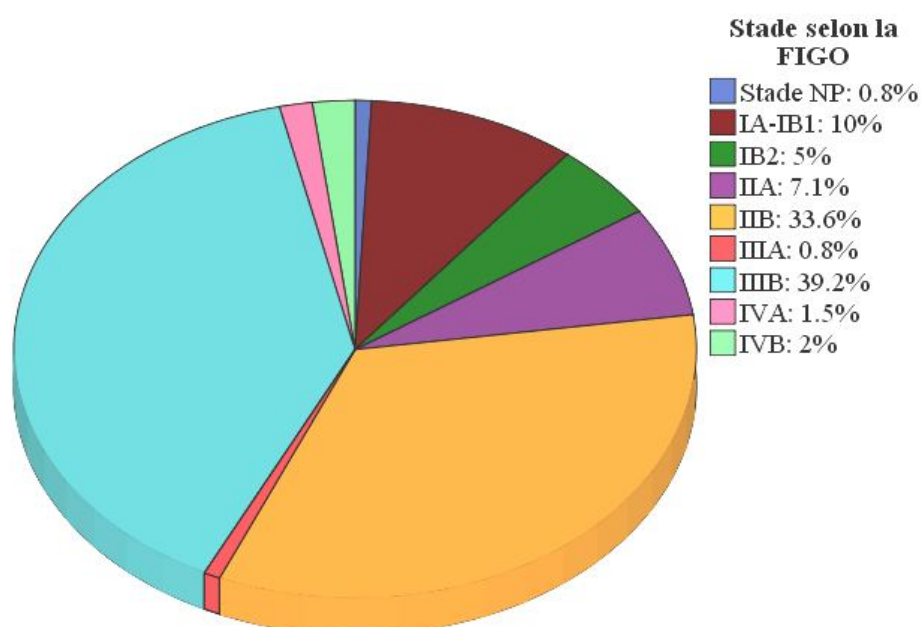


Tableau n°27 : Stades cliniques selon la FIGO

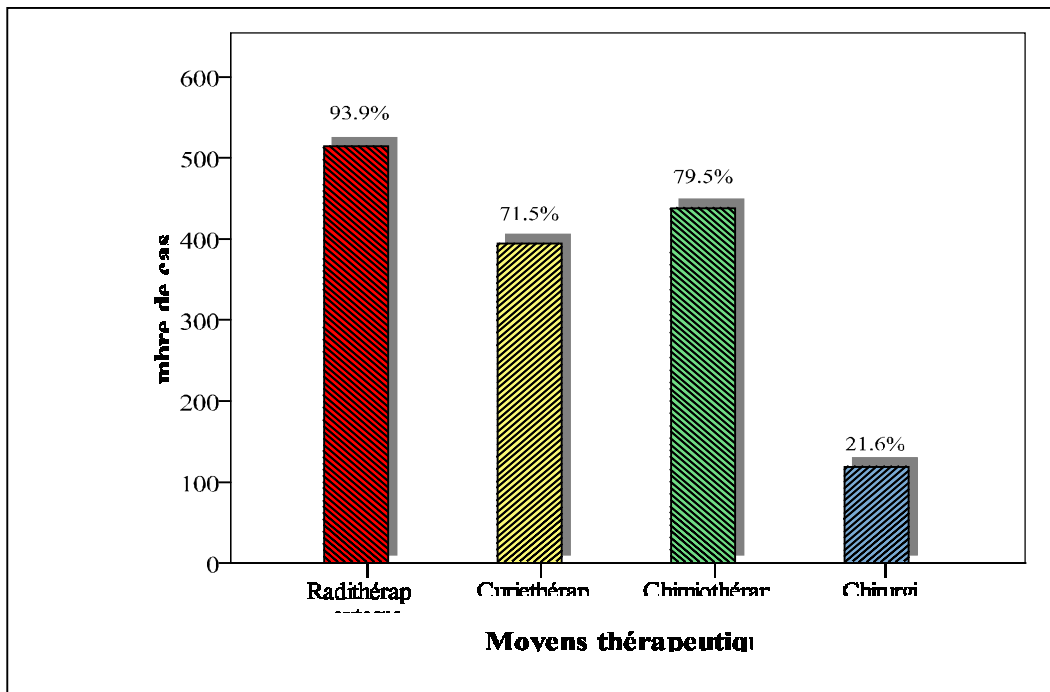
Stade	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Stade I		
IA	1	0.2
IB	66	13.1
IB1	34	6.6
IB2	33	6.5
Total	67	13.3
Stade II		
IIA	37	12.1
IIB	178	58.3
IIBp	87	28.5
IIBd	131	29.8
Total	271	70.4
Stade III		
IIIA	5	1.6
IIIB	189	61.9
Total	194	63.5
Stade IV		
IVA	11	3.6
IVB	12	3.9
Total	23	7.5
Stade non précisé		
NP	4	0.8
Total		
	503	100

IV. TRAITEMENT :

Seulement 440 patientes ont été traitées au sein de l'INO (87.2%). Les autres patientes ont été perdues de vue après leur première consultation et n'avaient reçu aucun traitement et elles ne sont jamais revenues. Ces patientes ont été exclues des résultats thérapeutiques.

A. Moyens thérapeutiques (Histogramme n°3) :

Histogramme n°3 : Fréquence des moyens thérapeutiques



1. Chirurgie (Tableau n°30) :

Elle a été réalisée chez 94 patientes (18.7%).

Le type d'intervention qui a été pratiqué dans la plupart des cas était la colpohystérectomie type WEIRTHEIM avec curage ganglionnaire pelvien dans 86 cas (17%).

Tableau n°30 : Types d'interventions chirurgicales

	Nombre de patientes	Pourcentage
		(%)
Colpohystérectomie totale+curage gg	86	17.2
Colpohystérectomie totale sans curage gg	5	0.9
Hystérectomie totale interannexielle	1	0.2
Colpectomie	1	0.2
NP	1	0.2
Total	94	18.7

2. Radiothérapie :

a. Radiothérapie externe :

Elle a constitué le traitement principal de nos patientes. Elle a été prescrite chez 478 patientes (95.02%).

Les caractéristiques du rayonnement, de l'énergie des faisceaux utilisés, de la dose totale, du fractionnement, le volume irradié et le nombre de champs utilisé vont être détaillées dans le Tableau n°31.

Tableau n°31 : Caractéristiques de la radiothérapie externe

	Nombre de patientes	Pourcentage %
Volume cible		
Pelvis	468	97.9
Pelvis et ADP lomboaortique	15	3.13
Total	478	95.02
Champs		
2 champs	466	97.48
4 champs	12	2.51
Total	478	95.02
Dose totale		
46 Gy (2Gy/fr)	441	92.25
50 Gy (2Gy/fr)	7	1.46
30 Gy (3Gy/fr)	9	0.7
20 Gy (2Gy/fr)	6	1.88
Total	478	95.0
Energie des faisceaux de photons		
25 MV 18 MV	478	100

b. Curiethérapie (Tableau n°32) :

Trois cent quarante six patientes (68.8%) avaient bénéficié d'une curiethérapie utérovaginale.

b.1. Curiethérapie bas débit de dose (LDR) :

Elle a été faite chez 289 patientes (60.4%).

L'isodose qui a été choisie varie entre 60 et 130 cGy/heure avec une médiane de 100 cGy/h.

La dose moyenne rectale (DMR) variait entre 51.8 Gy et 92.4 Gy avec une médiane de 62.8 Gy.

La dose moyenne vésicale (DMV) variait entre 50.6 Gy et 76.2 Gy avec une moyenne de 60.1 Gy.

b.2. Curiethérapie haut débit de dose (HDR) :

Elle a été pratiquée chez 55 patientes (11.5%).

Tableau n°32 : Caractéristiques de la curiethérapie		
	Nombre de patientes	Pourcentage %
Débit		
LDR	289	83,5
HDR	55	15.8
NP	2	0.57
Total	346	68.8
Doses de la curiethérapie LDR		
14	5	1.7
20	2	0.69
24	269	93.07
30	3	1.73
60	10	3.4
Total	289	60.4
Isodose choisie cGy/heure		
Médiane	100	-
Extrêmes	60-130	-
DMV (Gy)		
Médiane	59	-
Extrêmes	17.7-76.2	-
DMR (Gy)		
Médiane	62.5	-
Extrêmes	15-92.4	-
Dose et Nombre de fractions prescrites dans la curiethérapie HDR		
2 fr de 7 Gy	37	67.2
3 fr de 7 Gy	8	14.5
4 fr de 7 Gy	9	16.3
5 fr de 6 Gy	1	1.81
Total	55	11.5
Etalement depuis le début de la RTH jusqu'à la curiethérapie (jours)		
Durée médiane	68	-
Minimum	11	-
Maximum	175	-

3. Chimiothérapie (Tableau n°33) :

Elle a été instaurée chez 388 patientes (76.3%).

Son utilisation était très importante car elle a été introduite en concomitant à la RT (70.37%).

Tableau n°33 : Séquence d'administration de la chimiothérapie.

	Nombre de patientes	Pourcentage
Néo-adjuvante	18	3.6
Concomitante	354	70.3
Adjuvante	2	0.4
Palliative	10	2
Total	384	76.3

La chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante ne sont pas des attitudes de l'INO.

La chimiothérapie néo-adjuvante (pratiquée soit au centre d'Agadir soit au centre de Casablanca) en attente du rendez vous de radiothérapie à cause des longs délais d'attente.

La chimiothérapie adjuvante (pratiquée en postopératoire dans un centre privé à Casablanca chez une patiente et en post radiothérapie dans un centre privé à Rabat),

B. Modalités thérapeutiques (Tableau récapitulatif n°3) :

La majorité de nos malades qui représentent un nombre de 357 (70.9%) étaient à des stades localement avancés et ont bénéficié du traitement standard qui est la RCC.

1. Chirurgie exclusive :

Elle a été pratiquée chez 18 patientes (3.6%).

Les types d'interventions pratiquées étaient :

- ✧ Colpohystérectomie type WEIRTHEIM avec curage ganglionnaire pelvien dans 14 cas (2.8%).
- ✧ Colpohystérectomie sans curage ganglionnaire dans 4 cas (0.8%).

Les quatre patientes qui n'ont pas bénéficié du curage ont été opérées : deux au privé à Casablanca, une à Benimellal , une à Agadir.

Le type histologique était le CE dans les 18 cas.

La taille tumorale était supérieure à 4 cm dans 4 cas.

Le curage ganglionnaire était positif dans 4 cas.

La marge était tumorale dans 1 cas.

Les paramètres étaient envahis dans 2 cas.

Les embolies vasculaires étaient positives dans 4 cas.

L'atteinte stromale dépassait le 1/3 dans 6 cas.

Cependant, ces paramètres histologiques n'ont pas été précisés dans les comptes rendus anatomopathologiques dans la plupart des cas.

Les patientes qui ont été traitées par cette option thérapeutique sont particulièrement à des stades précoces IA, **IB1**, IB2, IIA (Tableau récapitulatif n°6).

2. Association radio-chirurgicale (Tableau n°38) :

a. Chirurgie suivie d'une RTH externe (Tableau n°34) :

Vingt quatre cas (4.7%) avaient bénéficié d'une chirurgie suivie d'une RTE.

Cette option thérapeutique a été effectuée chez 17 cas cas qui étaient classés IB1, IB2 (Tableau récapitulatif n°6).

la radiothérapie a été faite en raison de la présence de facteurs de mauvais pronostiques dans l'étude anatomopathologique des pièces opératoires :

- ✧ Une taille > 4 cm dans 7 cas.
- ✧ Une atteinte stromale > un tiers dans 16 cas

Présence d'embolies vasculaires dans 5 cas.

- ✧ Paramètres envahis dans 4 cas.
- ✧ Le curage était positif dans 3 cas
- ✧ Le type histologique était un ADK dans 4 cas et CE dans les autres cas.

Tableau n°34 : Intervention chirurgicale en cas chirurgie + RTH externe

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Colpohystérectomie totale+curage	24	4.7
Colpohystérectomie totale sans curage	0	0

c. Chirurgie suivie d'une curiethérapie (Tableau n°35) :

Quatre patientes classées stade IB1 et une patiente classée stade IB2 ont bénéficié d'une Colpohystérectomie totale + curage suivie d'une curiethérapie de barrage.

Tableau n°35 : Intervention chirurgicale en cas chirurgie + curiethérapie

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Colpohystérectomie totale+curage	5	1

Le type histologique a été la CE dans 4 cas et l'ADK dans 1 cas.

Ces patientes n'avaient aucun facteur de risque de récurrence dans leurs pièces opératoires.

d. Chirurgie suivie d'une RCC (Tableau n°36) :

Cette option thérapeutique a été effectuée chez 33 patientes. Les patientes étaient classées dans la majorité des cas des stades IB1 et IB2 (26 cas). La chirurgie a été suivie de la RCC en raison de la présence dans la pièce opératoire, d'un des facteurs de mauvais pronostics suivants :

- ✧ Curage ganglionnaire positif dans 19 cas, insuffisant dans 7 cas ou non fait dans 3 cas.
- ✧ Limites tumorales dans 7 cas.
- ✧ Paramètres envahis dans 9 cas ou dont l'atteinte n'a pas été précisée dans 8 cas.

Ces facteurs de mauvais pronostics sont soit isolés ou associés.

Tableau n°36 : Intervention chirurgicale en cas de chirurgie + RCC

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Colpohystérectomie totale+curage	29	5.7
Colpohystérectomie totale sans curage	3	0.6
Hystérectomie totale interannexielle	1	0.2
Colpectomie	0	0

Les patientes qui n'ont pas bénéficié d'un curage ganglionnaire, et ceux qui ont bénéficié d'une hystérectomie inter-annexielle et de la colpectomie, n'ont pas été opérées à l'INO.

e. Curiethérapie suivie d'une chirurgie (Tableau n°37) :

Cette option a été réalisée chez 3 patientes classées stade IB1 dans 2 cas et stade IIBp dans 1 cas.

Tableau n°37: Intervention chirurgicale en cas curiethérapie + chirurgie

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Colpohystérectomie totale+curage	3	0.6
NP	1	0.2

Il n'y avait pas de facteurs de mauvais pronostiques dans leurs pièces opératoires, de ce fait, elles n'avaient pas besoin d'une radiothérapie ou d'une RCC en adjuvant.

f. Curiethérapie suivie d'une chirurgie suivie d'une RTE :

Parmi les patientes qui avaient bénéficié d'une curiethérapie utérovaginale première (60 Gy suivie d'une chirurgie), une patiente (stades IB1) avaient nécessité un traitement adjuvant par radiothérapie.

Le type histologique était le CE

Elle avait comme facteurs de mauvais pronostiques : un curage insuffisant (un seul ganglion) et des embolies vasculaires positifs.

g. Curiethérapie suivie d'une chirurgie suivie d'une RCC :

Il s'agit d'une seule patiente classée stade IIA. Elle avait bénéficié d'une curiethérapie utérovaginale première à une dose de 60 Gy suivie d'une colpohystérectomie totale avec curage ganglionnaire puis d'une RCC.

Cette patiente avait comme facteur pronostique l'atteinte ganglionnaire au curage et des embolies vasculaires positifs nécessitant un traitement en adjuvant à base d'une RCC.

h. RCC suivie d'une chirurgie :

Dix patientes avaient bénéficié d'une RCC suivie d'une chirurgie. Les stades qui avaient bénéficié de cette option sont les IB1, IB2, IIA, IIBp, IIBd et IIIB. Ces patientes n'avaient pas bien répondu à la RCC.

Le type histologique a été le CE dans 7 cas, et l'ADK dans 2 cas.

Le résidu tumoral a été trouvé dans 4 cas, tandis qu'il n'a pas été précisé dans 4 cas.

Tableau n°38 : Association radio-chirurgicale

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Chirurgie suivie d'une RTE	24	4.7
Chirurgie suivie d'une curiethérapie	5	1
RCC +Curiethérapie suivie d'une chirurgie	33	6.5
Curiethérapie suivie d'une chirurgie suivie d'une RTE	3	0.6
Curiethérapie suivie d'une chirurgie suivie d'une RCC	1	0.1
RTE suivie d'une chirurgie de rattrapage	0	0
RCC suivie d'une chirurgie de rattrapage.	10	2

Tableau récapitulatif n°3 des différentes stratégies chirurgicales utilisées dans notre série

	Nombre de patient	Pourcentage %
Chirurgie exclusive	18	3.6
Colpohysterctomie totale + curage	14	2.8
Colpohysterctomie totale sans curage	4	0.8
Association radio chirurgicale		
Chirurgie + RTH externe	24	4.7
Colpohysterctomie totale + curage	24	4.7
Colpohysterctomie totale sans curage	0	0
Chirurgie + curiethérapie	5	1
Colpohysterctomie totale + curage	5	1
Colpohysterctomie totale sans curage	0	0
Chirurgie + RCC	33	7.8
Colpohysterctomie totale + curage	29	5.7
Colpohysterctomie totale sans curage	3	0.6
Hystérectomie totale interannexielle	1	0.2
Colpectomie	0	0
Curiethérapie + chirurgie	4	0.8
Colpohysterectomie totale +curage	3	0.6
Colpohysterctomie totale sans curage	1	0.2
Curiethérapie + chirurgie + RCC	1	0.2
Colpohysterectomie totale +curage	1	0.2
Colpohysterctomie totale sans curage	0	0
RTH + chirurgie	0	0
Colpohysterectomie totale +curage	0	0
Colpohysterctomie totale sans curage	0	0
RCC+ chirurgie	10	2
Colpohysterectomie totale +curage	7	1.4
Colpohysterctomie totale sans curage	3	0.6
Total		
Colpohysterectomie totale +curage	85	16.9
Colpohysterctomie totale sans curage	11	2.2
Autres	3	0.6

3. Radiothérapie (Tableau n°39) :

a. Radiothérapie externe exclusive :

Cinquante sept patientes avaient bénéficié d'une radiothérapie exclusive.

Les patientes sont particulièrement classées à des stades localement avancés (stades IIB et IIIB dans 36 cas).

Dans 17 cas, la clairance de la créatinine était inférieure à 50ml/min empêchant la prescription de la CMT en concomitant. Dans 11 cas, le stade était IB1 ne nécessitant pas une chimiothérapie oncomitante. Dans les autres cas, la raison pour laquelle la chimiothérapie n'était pas donnée, n'a pas été précisée

b. Radio-chimiothérapie concomitante :

Exclusive, elle a été instaurée chez 310 (61.6%) patientes. La majorité de ces patientes avaient des stades localement avancés (IB2, IIA, IIBp, IIBd, IIIA, IIIB et IVA) dans 305 cas.

Tableau n°39 : Radiothérapie externe.

	Nombre de	Pourcenta
Radiothérapie exclusive	57	11.3
RCC seule	310	61.6
Total	367	72.9

La radiothérapie externe et la RCC ont été suivies d'un complément :

- ✧ Sur les paramètres, lorsque ceux-ci sont envahis au moins jusqu'à leur partie distale dans 289 cas à une dose de 9 Gy en 3 séances de 3Gy.
- ✧ Sur les ADP pelviennes dans seulement 125 cas à une dose de 15 Gy en 5 fractions.
- ✧ Sur les ADP L.Ao à une dose de 10 (fraction de 2 Gy) à 10.8 Gy (fraction de 1.8 Gy) dans 25 cas.

Puis d'un complément par une curiethérapie utérovaginale dans 277 cas (55.1%).

Dans le cas où la curiethérapie n'était pas faisable le complément a été réalisé par 4 champs à une dose de 24 Gy. Ce complément a été réalisé dans 28 cas.

Dans les autres cas, 35 patientes ont été PDV avant de recevoir leur complément par curiethérapie.

c. Curiethérapie (Tableau n°40) :

Elle a été effectuée chez 345 patientes (68.5%), dont :

- ✧ 277 cas (55.1%) en complément à une radiothérapie externe.
- ✧ 53 cas (12%) en complément à une radiothérapie externe en postopératoire.
- ✧ Six cas (1.2%) en pré-opératoire,
- ✧ Quatre (0.8%) en complément à une radiothérapie externe en préopératoire.
- ✧ Cinq (1 %) en postopératoire

Tableau n°40 : Quand la curiethérapie?

	Nombre de patientes	Pourcentage
En complément à la RTE.	277	55
En complément à la RTE préopératoire.	4	0.8
En postopératoire.	5	1
En complément à la RTE postopératoire	53	10.5
En préopératoire.	6	1.2
Total	345	68.5

4. Les modalités thérapeutiques en fonction du stade clinique (Tableau récapitulatif n°4) :

Le tableau récapitulatif n°6, récapitule les différentes indications thérapeutiques des différents stades. Notre série contient essentiellement les stades IIB et les stades IIIB qui représentait 72.8% des cas. Ces deux stades sont essentiellement traités par l'association radio-chimiothérapie concomitante.

Tableau récapitulatif n°4 : Schémas thérapeutiques en fonction du stade clinique.

Stades selon la classification de la FIGO												
	I A	I B1	I B2	II A	II Bp	II Bd	II IA	III B	IV A	IV B	NP	TOTAL
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Chirurgie												
Chirurgie seule	1	10	2	2	1			2				18
Association radio chirurgicale												
Chirurgie + RTH		12	5	3	32	2						24
Chirurgie + curiethérapie		4	1									5
Chirurgie + RCC		22	4	1	3	1		2				33
Curiethérapie + chirurgie		2		1								3
Curiethérapie + chirurgie + RTE		1										1
Curiethérapie + chirurgie + RCC		1										1
RTH + chirurgie				0								0
RCC + chirurgie		1	1	2	4	1		1				10
Radio thérapie												
Radiothérapie								8	8	27	14	57
RTH + CTM								1	2	7		10
RCC						50	95	165				310
Total												503

5. Chimiothérapie (Tableau n°41) :

a. Chimiothérapie en concomitant à la RTH (Tableau n°41) :

Elle a été utilisée dans 354 cas (70.37%). La drogue utilisée était la cisplatine dans 354 cas (70.37%). Le nombre de cures étaient le plus souvent entre 4 et 5 cures dans 289 cas (57.5%).

Tableau n°42 : Chimiothérapie concomitante à la RTH.		
	Nombre de patientes	Pourcentage
Drogues utilisées		
CDDP CDDP+5FU	354	70.3
	2	0.4
Nombre de cures		
1-3 cures	49	9.7
4-5 cures	289	57.4
6-8 cures	12	2.4
NP	4	0.8

Le nombre de cures de CDDP avait atteint 6 à 8 cures en cas de complément par 4 champs.

b. Chimiothérapie néo-adjuvante (Tableau n°42) :

Elle a été instaurée chez 18 patientes (3.6%). Dans 14 cas, la chimiothérapie néo-adjuvante était à base de cisplatine associée ou non à d'autres drogues

La chimiothérapie néo-adjuvante était une attitude pratiquée par les centres de Casablanca, d'Agadir, de Marrakech.

c. Chimiothérapie adjuvante (Tableau n°42) :

Elle a été instaurée chez 2 patientes (0.4%).

Une en postopératoire au privé à casa (Stade IB1). Cette patiente, avait comme facteur pronostique dans la pièce opératoire une taille tumorale supérieure à 4 cm et une atteinte ganglionnaire au curage. Elle a été adressée à notre centre pour bénéficier d'une RCC mais la patiente a été PDV après son admission au centre. L'autre (stade IIA), en adjuvant à une RT exclusive (INO), au privé à Rabat.

Tableau n° 42 : CT néo adjuvante et adjuvante

	Nombre de patient	Pourcentage
CMT néo adjuvante n=18		
Drogues		
CDDP	3	0.6
CDDP+5FU	11	2.2
CDDP+Ciclophosphamide	1	0.2
Carboplatine	1	0.2
Carboplatine+5FU	1	0.2
5FU	1	0.2
Nombre de cures		
1-2 cures	6	1.2
3-4 cures	12	2.4
CMT adjuvante n=2		
Drogues		
CDDP	1	0.2
CDDP+ Ciclophosphamide	1	0.2
Nombre de cures		
4 cures	2	0.4

6. Traitements palliatifs (Tableau n°43et 44) :

Ils ont été instaurés chez 41 patientes, 27 patientes (5.4%) ont eu une RT palliative, 10 patientes (2%) ont eu une RT et une chimiothérapie palliative et 4 patientes ont eu une chimiothérapie palliative. Dans 10 cas (2.4%) la CMT était à base de cisplatine.

Tableau 43 : traitements palliatifs

	Nombre de patient	Pourcentage %
Radiothérapie	27	5.4
RTH +CMT	10	2
Chimiothérapie	4	0.8
Total	41	8.2

Tableau n° 44 : CT palliative n=14

	Nombre de patientes	Pourcentage %
Drogue		
Cisplatine	8	1.6
Carboplatine	4	0.8
CDDP+5FU	2	0.4
Nombre de cures		
2-3 cures	11	2.2
5-6 cures	3	0.6

Tableau récapitulatif des différentes options thérapeutiques réalisées dans notre série

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Chirurgie exclusive		
	18	3.8
Association radio chirurgicale		
Chirurgie suivie d'une RTE	24	4.7
Chirurgie d'une curiethérapie	5	1
Chirurgie suivie d'une RCC	33	6.5
Curiethérapie suivie d'une chirurgie suivie d'une RTE	3	0.6
Curiethérapie suivie d'une chirurgie suivie d'une RCC	1	0.1
RTE suivie d'une chirurgie de rattrapage.	0	0
RCC suivie d'une chirurgie de rattrapage.	10	2
Total	76	15
Radiothérapie		
Radiothérapie exclusive	57	11.3
RCC	310	61.6
TOTAL	367	72.9
Traitements palliatifs		
Radiothérapie	27	5.4
RTH+chimiothérapie	10	2
Chimiothérapie	4	0.8
Total	41	8.1
TOTAL	503	100

V. COMPLICATIONS ET TOXICITES DES TRAITEMENTS

A. Complications opératoires :

Elles n'ont pas été notées dans aucun dossier.

B- Toxicités liées à la radiothérapie :

1. Toxicités aiguës :

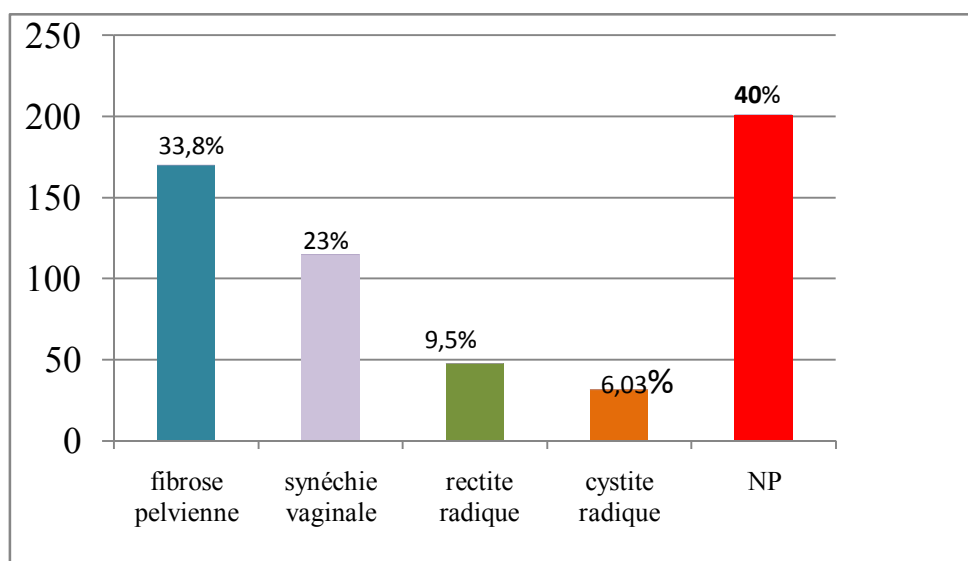
Les toxicités aiguës de la radiothérapie n'ont pas été identifiées dans notre série. Actuellement et à grâce à un nouveau système établi au sein de notre formation, qui permet un suivi hebdomadaire des patients, ces informations peuvent être extraite facilement du dossier médical.

2. Complications tardives (Tableau n°45, Histogramme n°8) :

Tableau n°45 : Complications tardives de la RTH

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Fibrose pelvienne	170	33.8
Synéchie vaginale Rectite radique	115 48	23 9.5
Cystite radique	32	6.03
NP	201	40

Histogramme n°8 : complications tardives de la RT



B. Toxicités liées à la chimiothérapie (Histogramme n°9, Tableau n°46:

1. Toxicités hématologiques :

a. Anémie :

La survenue de l'anémie a été marquée chez 102 cas (20.4%) :

- ✧ Anémie grade 1 dans 22 cas (4.4%)
- ✧ Anémie grade 2 dans 19 cas (3.8%)
- ✧ Anémie grade 3 dans 61 cas (12.2%).
- ✧ Cette toxicité n'a pas été précisée dans 289 cas.

b. Neutropénie :

Elle a été notée dans 45 cas :

- ✧ Neutropénie grade 1 dans 24 cas (4.7%).
- ✧ Neutropénie grade 2 dans 20 cas (4%).
- ✧ Neutropénie grade 3 un seul cas (0.2%).

c. Thrombopénie :

La survenue de la thrombopénie n'a été notée dans aucun cas.

2. Toxicité rénale :

Nous avons noté huit cas d'insuffisance rénale.

d. Autres toxicités :

Les toxicités digestives (nausées, vomissements) n'ont pas été notées dans les dossiers médicaux.

Histogramme n°9 : Toxicités de la chimiothérapie

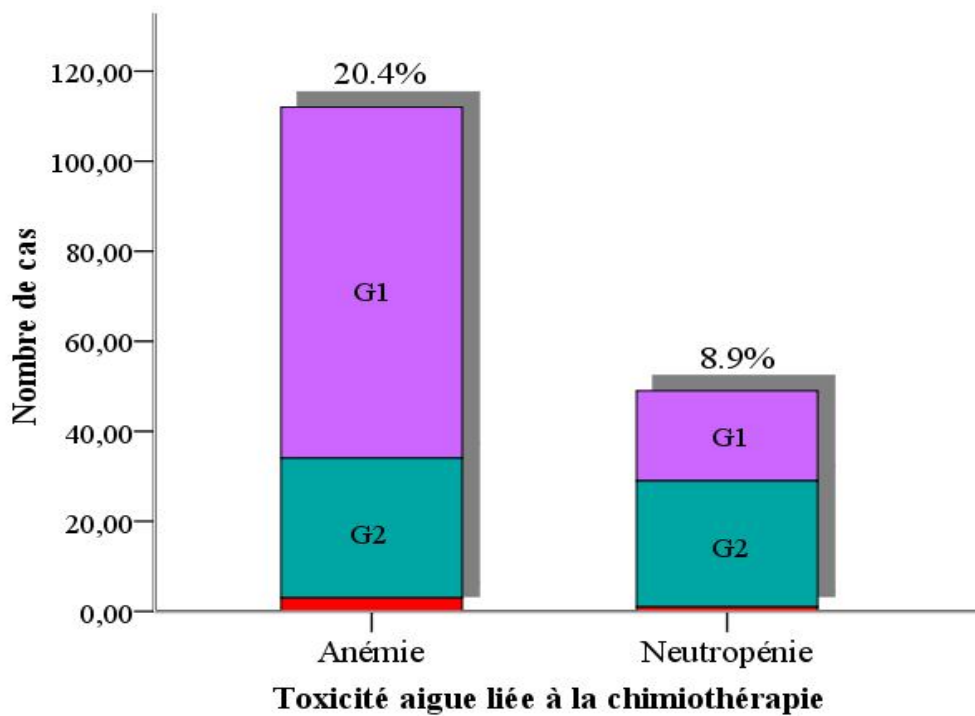


Tableau n°46 : Toxicité aiguë de la CT

	Nombre de patientes	Pourcentage
Anémie	112	20.4
G1	78	14.2
G2	31	5.6
G3	3	0.6
Taux d'hémoglobine normal	14	2.5
NP	296	53.8
Neutropénie	49	8.9
G1	20	3.6
G2	28	5.1
G3	1	0.2
Taux de globules blancs normal	14	2.5
NP	359	65.3
Thrombopénie	0	0
NP	422	76.7
Insuffisance rénale	1	0.2
Bilan rénal normal	15	2.7
NP	406	73.8

VI. RESULTATS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTION :

A. Reponses aux traitements :

1. Recul médian :

Il est de 30 mois avec des extrêmes de 1 à 59 mois.

2. Réponse aux traitements :

a. Chirurgie (n=94) :

- ✧ **Chirurgie R0** : dans 89 cas (94.7%).
- ✧ **Chirurgie R1** : dans 5 cas (5.3%).

b. Radiothérapie (n=42) :

- ✧ **Réponse complète** : 39 cas (97.9%).
- ✧ **Réponse partielle** : 3 cas (2.1%).
- ✧ **Mauvaise réponse** : 0 cas.

c. radio-chimiothérapie concomitante (n=354):

- ✧ **Réponse complète** : 343 cas (96.6%).
- ✧ **Réponse partielle** : 4 cas (1.6%).
- ✧ **Stabilisation** : 3 cas (0.8%).
- ✧ **Progression** : 4 cas (1%).

3. Contrôle à 3 mois :

Le suivi de nos patientes à trois mois a été effectué chez 403 patientes. Quarante malades (7.9%) ont été perdues de vue et n'ont pas été vues en consultation de suivi à 3 mois. Le suivi a été marqué par 21 cas de récurrences dont 7 sont locales et 14 métastatiques.

4. Rechutes à 3 ans :

Le nombre total de malades qui ont rechuté est de 107 (24.3%).

Le délai moyen d'apparition était de 21 mois avec des délais qui allaient de 4 mois à 36 mois.

a. Rechutes locales à 3 ans :

Le nombre de patientes qui ont rechuté localement à 3 ans est de 55 (12.3%).

Le nombre de patientes qui ont rechuté localement et à 3 ans est de 12 (2.7%).

b. Rechutes métastatiques à 3 ans :

Le nombre de rechutes métastatiques est un peu plus réduit que les rechutes locales. Il est de 65 cas (14.7%) dont 12 (2.7%) ont rechutés même localement.

c. Les caractéristiques des rechutes :

➤ **Stade initial (Tableau n°47):**

Ces malades sont répartis selon les stades comme suit :

La plupart des malades qui ont rechuté localement étaient à des stades avancés, stade IIB dans 28 cas, et IIIB dans 47 des cas.

Tableau n°47: récidives locorégionales et métastatiques en fonction du stade clinique et des modalités thérapeutiques

		Chirurgie	Radio-chirurgie	RT	RCC	Total
		N	N	N	N	N
IA	RL	0	-	-	-	0
	RL et M	-	-	-	-	-
	RM	-	-	-	-	-
IB1	RL	1	-	-	1	2
	RL et M	-	1	-	-	1
	RM	-	2	-	-	2
IB2	RL	1	-	-	1	3
	RL et M	-	-	-	-	-
	RM	-	-	-	1	1
IIA	RL	-	1	1	2	4
	RL et M	-	-	-	1	1
	RM	-	-	-	1	1
IIB	RL	-	2	1	9	12
	RL et M	-	-	-	4	4
	RM	1	1	-	-	-
IIIA	RL	-	-	-	2	2
	RL et M	-	-	-	4	4
	RM	1	1	-	-	-
IIIB	RL	-	1	4	31	36
	RL et M	-	-	1	4	5
	RM	1	-	3	16	20
IVA	RL	-	-	-	1	1
	RL et M	-	-	-	-	-
	RM	-	1	1	-	-
Total	RL	2	3	5	45	55
	RL et M	-	2	1	9	12
	RM	2	4	7	52	65

RL : Rechute locale.

RL et M : Rechute locale et métastatique.

RM : Rechute métastatique.

➤ **Taille tumorale (Tableau n°48) :**

Dans la grande majorité des cas, ces patientes avaient des tumeurs volumineuses (Supérieure à 4 cm).

Tableau n°48 : récidives locorégionales et métastatiques en fonction de la taille tumorale

	< 4 cm	4-6 cm	>6cm	NP	Total
	N	N	N	N	N
RL	2	18	20	15	55
RL et LM	-	3	4	5	12
RM	5	25	25	10	65

➤ **Type histologique (Tableau n°49) :**

Le type histologique était dans la plupart des cas un CE :

Tableau n°49 : récidives locorégionales et métastatiques en fonction du type histologique

	CE	ADK	CAS	TOTAL
	%	%	%	%
RL	9.7	0.7	0.4	10.9
RL et M	2.2	0.2	-	2.4
RM	12.1	0.8	-	12.9

➤ **Étalement de la RT et la curiethérapie (Tableau n°50) :**

L'étalement de la RT et la curiethérapie était > de 60 jours pour plus de 3/4 de nos malades qui ont rechuté que ça soit localement ou métastatiquement :

Tableau n°50 : récidives locorégionales et métastatique en fonction de l'étalement RTE et curiethérapie

	<60j	60-100	>100
	N	N	N
RL	8	12	35
RL et M	1	3	8
RM	5	40	20

Tableau n°51 : récurrences locorégionales et métastatiques en fonction du taux d'hémoglobine

	<12g/dl	>12g/dl
	n	n
RL	35	15
RL et M	8	4
RM	27	23

- **Nombre de cures de chimiothérapie en concomitant à la RT (Tableau n°52) :**

Le nombre de cures de chimiothérapie était insuffisant dans presque tous les cas de RM :

Tableau n°52 : récurrences locorégionales et métastatiques en fonction du nombre de cures de CMT

	1-3 cures	4-5 cures
RL	19	20
RL et M	9	-
RM	45	3

- **Taux d'hémoglobine (Tableau n°53) :**

Tableau n°53 : récurrences locorégionales et métastatiques en fonction du taux d'hémoglobine		
	<12g/dl	>12g/dl
	n	n
RL	35	15
RL et M	8	4
RM	27	23

- **Facteurs de mauvais pronostic dans la pièce opératoire :**

La présence des facteurs de risque de récurrence locale n'était pas constamment précisée dans le compte rendu anatomopathologique des pièces opératoires. Nous avons pu relever quelques uns présentés dans le tableau qui suit.

Tableau n°54 : les résultats anatomopathologiques des pièces opératoires

		Chir Seule	Chir + RCC	Curie + Chir	RCC+ Chir	Total
Type histologique	CE	3	1	0	0	4
	ADK	2	1	0	2	3
	CAS	0	0	1	0	1
Taille tumorale	Résidu (-)	-	-	1	3	4
	<4cm	0	-	0	0	-
	>4cm	0	1	0	0	1
	NP	2	2	0	0	4
Curage gg	Suffisant	1	0	1	0	2
	Insuffisant	1	2	0	0	5
	Négatif	1	2	1	0	4
	Positif	1	0	0	0	1
	NP	0	1	0	0	1
	NF	0	1	0	2	3
Marges	Tumorales	0	1	0	0	1
	Indemnes	2	1	0	2	5
	NP	0	2	0	0	2
Paramètres	Indemnes	1	1	0	0	2
	Envahis	0	1	0	0	1
	NP	1	1	1	1	4
Stroma cervicale	>1/3	1	1	0	1	3
	<1/3	1	0	0	0	1
	Non atteint	0	0	0	0	0
	NP	0	2	1	1	5
Emboles vasculaires	Positifs	0	0	0	1	1
	Négatifs	1	0	0	0	1
	NP	1	2	1	1	5
	Total	1	3	1	2	7

➤ **Dose insuffisante de radiothérapie :**

Vingt et une patientes qui ont rechuté n'avaient pas bénéficié de complément de radiothérapie (ni curiethérapie, ni complément 4 champs) :

RL : 12 patientes.

RL et M : 2 patiente.

RM : 7 patientes.

Les autres malades qui n'avaient pas terminé leur traitement par RT (PDV) et qui sont en nombre de 45, n'ont pas pu être joint, de ce fait, nous n'avons pas pu savoir leur évolution.

En conclusion :

Un stade clinique avancé, une taille tumorale dépassant 4 cm, une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl en cours de la RT, un étalement entre radiothérapie et curiethérapie très long, une dose reçue insuffisante de radiothérapie, semblent être les facteurs expliquant la survenue de ces récurrences surtout locales.

☒ Un nombre insuffisant de cures de chimiothérapie en concomitant à la RT en plus d'une taille tumorale importante et d'un stade clinique avancé, semblent être des facteurs expliquant la survenue des récurrences métastatiques.

c. Décès :

Le nombre de patientes décédées à 3 ans était de 91 :

- ✧ 31 avaient des rechutes locales.
- ✧ 7 avaient des rechutes métastatiques et locales.
- ✧ 12 avaient des rechutes métastatiques.
- ✧ 41 de cause inconnue.

5. Survie des patientes :

a. Survie sans rechute locale (Courbe n°1) :

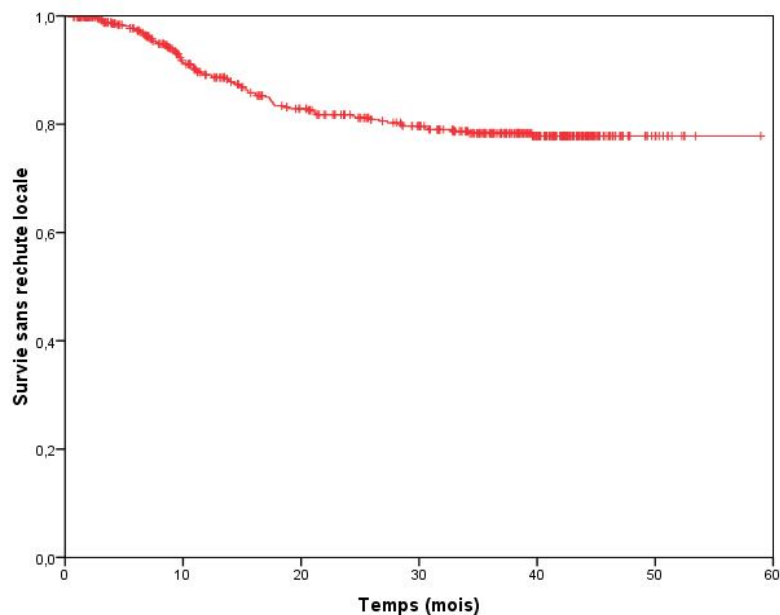
La survie sans rechute locale à 3 ans de nos malades est de 80.2%.

La survie sans rechute locale selon les modalités thérapeutiques (Courbe n°2) est de :

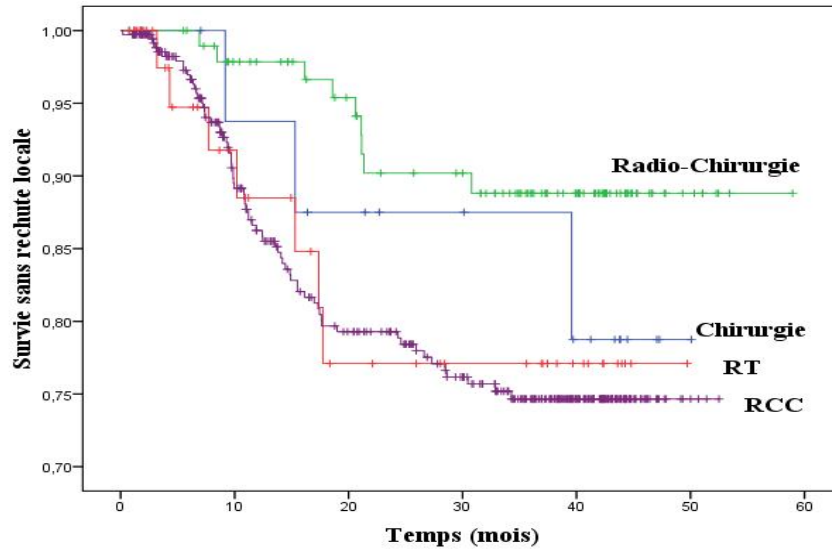
- ✧ **En cas de chirurgie exclusive : 79.7%.**
- ✧ **En cas de radio-chirurgie : 89.8%.**
- ✧ **En cas de radiothérapie : 78.8%.**
- ✧ **En cas de radio-chimiothérapie concomitante : 78.7%.**

Le taux augmenté de rechutes locales chez les patientes traitées par RT et par RCC est expliqué par le stade avancé (IIB et IIIB) et le volume tumoral important des patientes qui ont été traitées par ces 2 modalités thérapeutiques.

Courbe n°1 : Survie sans rechute locale à 3 ans des CCU de notre série



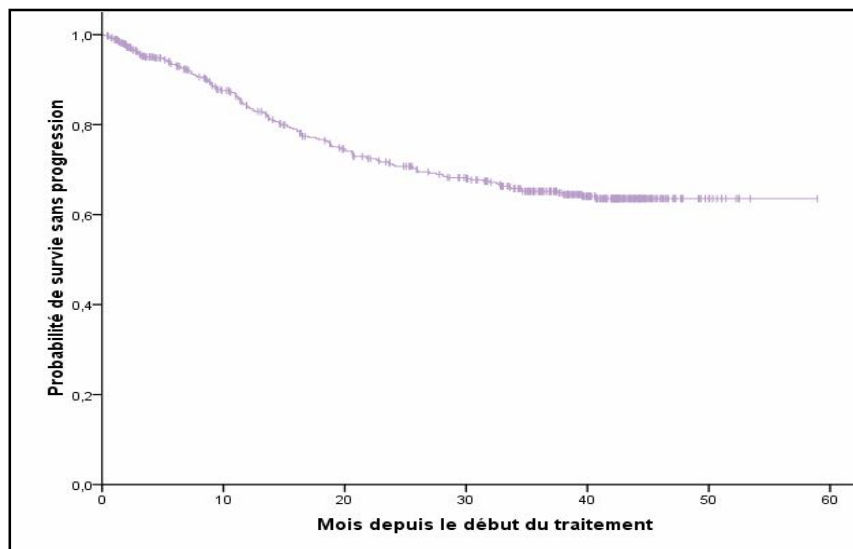
Courbe n°2 : Survie sans rechute locale à 3 ans selon les modalités thérapeutiques des CCU de notre série changer l'intervalle



b. Survie sans progression à 3 ans (Courbe n°3) :

La probabilité de SSP de nos malades à 3 ans est de 68.7%.

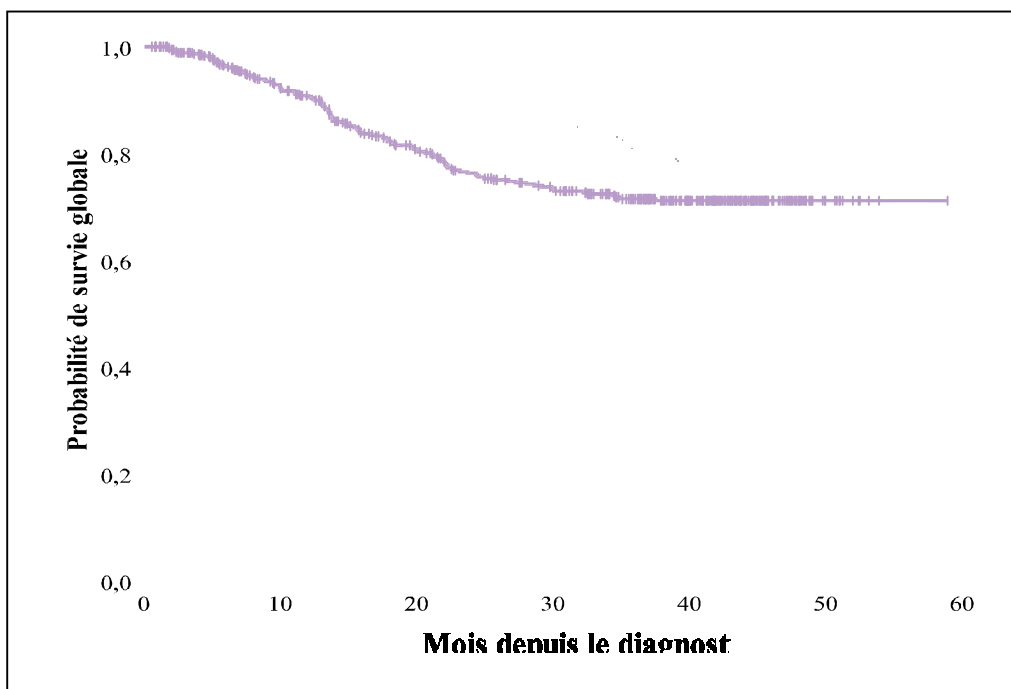
Courbe n°3 : Survie sans progression à 3 ans des CCU de notre série



c. Survie globale des patientes à 3 ans (Courbe n°4) :

Le taux de SG de nos patientes à 3 ans est de 74.3%.

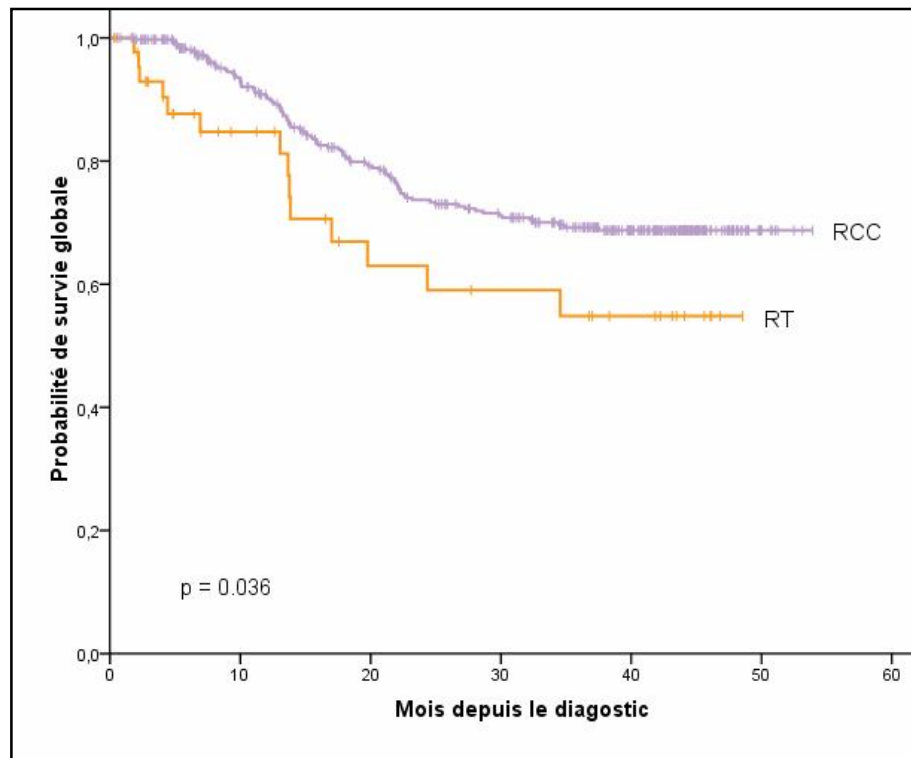
Courbe n°4 : Survie globale à 3 ans desCCU de notre série



d. Effet de la RCC sur la survie globale (Courbe n°5) :

L'association en concomitant de la chimiothérapie à la radiothérapie améliore la survie globale de 57% à 79% avec un p significatif à 0.031.

Courbe n°5 : SG de la RCC versus RT seule



B. Facteurs pronostiques :

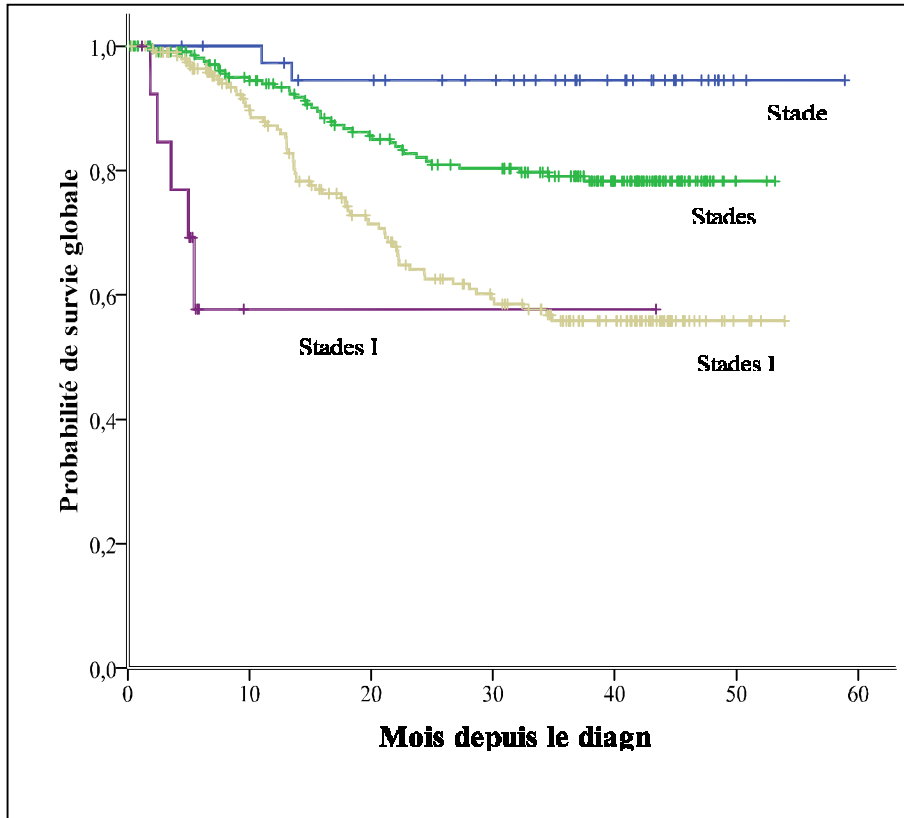
1. Analyse uni-variée :

On a identifié 4 facteurs pronostiques suivants :

a. Le stade selon la FIGO (Courbe n°6) :

La probabilité de SG à 3ans diminue quand le stade clinique avance. Cette probabilité de survie est pour les stades I, II, III et IV de 95.6%, 81%, 58% et 57.6% respectivement ($p < 0.001$).

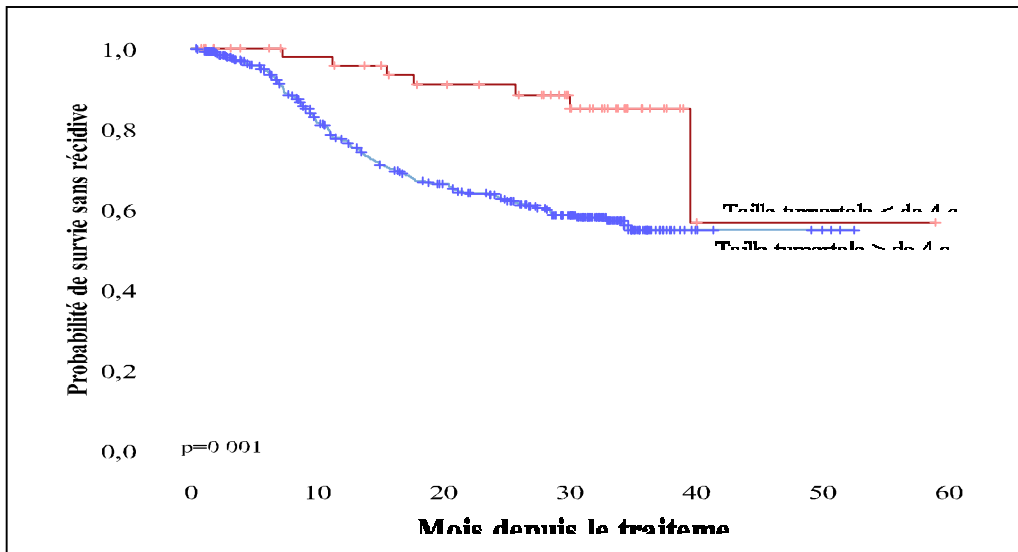
Courbe n°6 : SG selon le stade de la FIGO des CCU de notre série



b. Taille tumorale (Courbe n°7) :

En analyse univariée la SSP est de 57.2% en cas de taille tumorale > 4cm et de 84.6% en cas de taille tumoral <4cm avec un $p = 0.001$ très significatif.

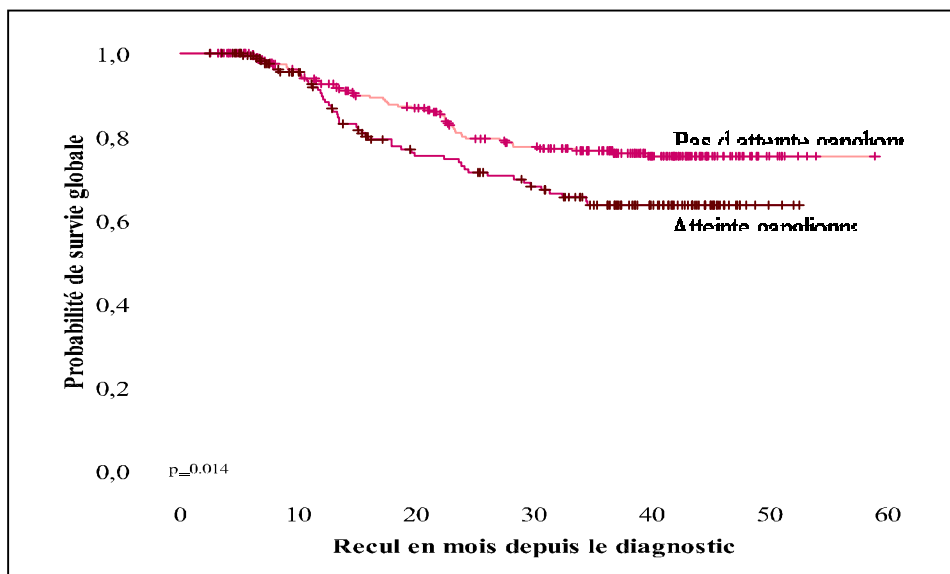
Courbe n°7 : SSP selon la taille tumorale des CCU de notre série



c. Atteinte ganglionnaire au bilan radiologique (Courbe n°8) :

En cas d'atteinte ganglionnaire pelvien et/ou lomboaortique, la probabilité de survie globale à 3 ans est de 62.5% et augmente à 77.7% en cas d'absence d'ADP avec un p significatif à 0.012.

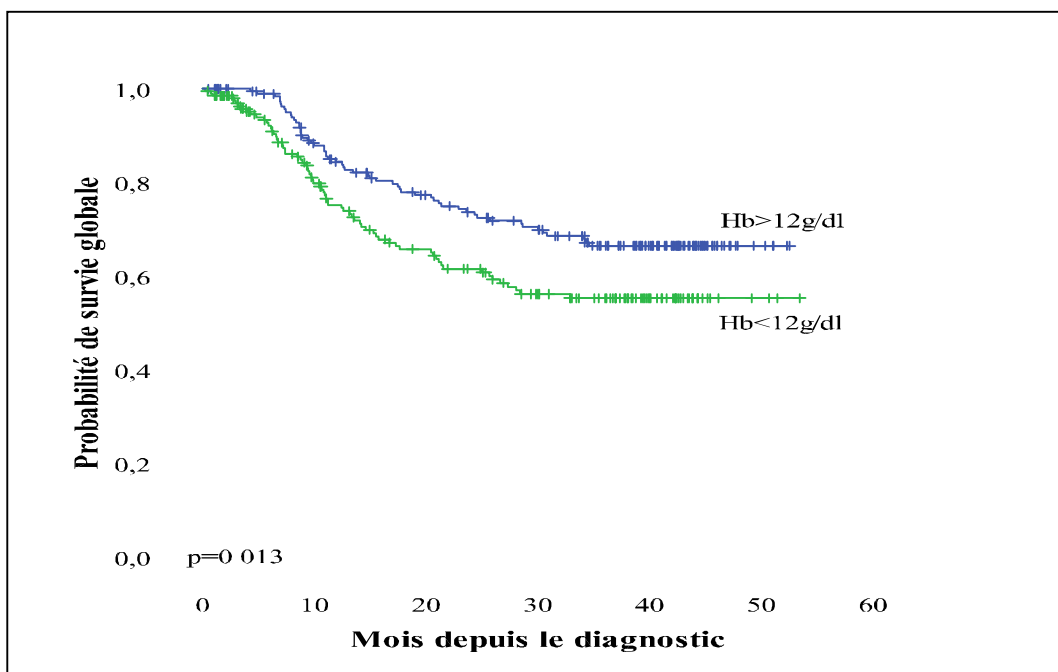
Courbe n°8 : SG selon l'atteinte ganglionnaire pelvien et/ou lomboaortique



d. L'anémie (Courbe n°9) :

En cas d'un taux hémoglobine inférieure à 12 g/dl le taux de SG à 3ans est de 56% et s'améliore à 68% en cas d'un taux supérieur à 12 g/dl avec un p significatif ($p=0.013$).

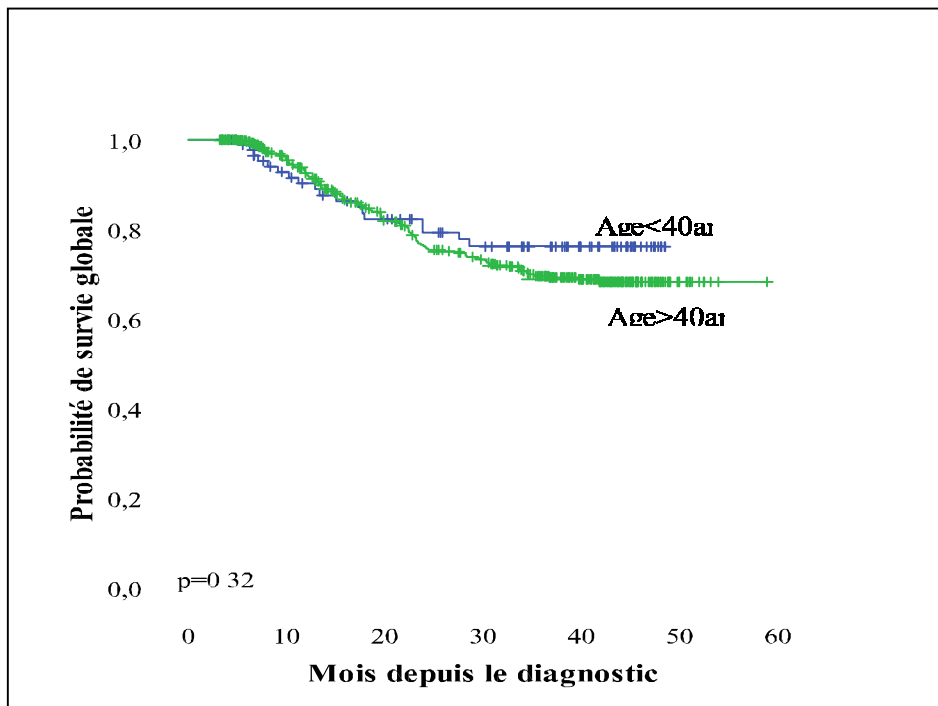
Courbe n°9 : SG en fonction du taux d'hémoglobine des patientes



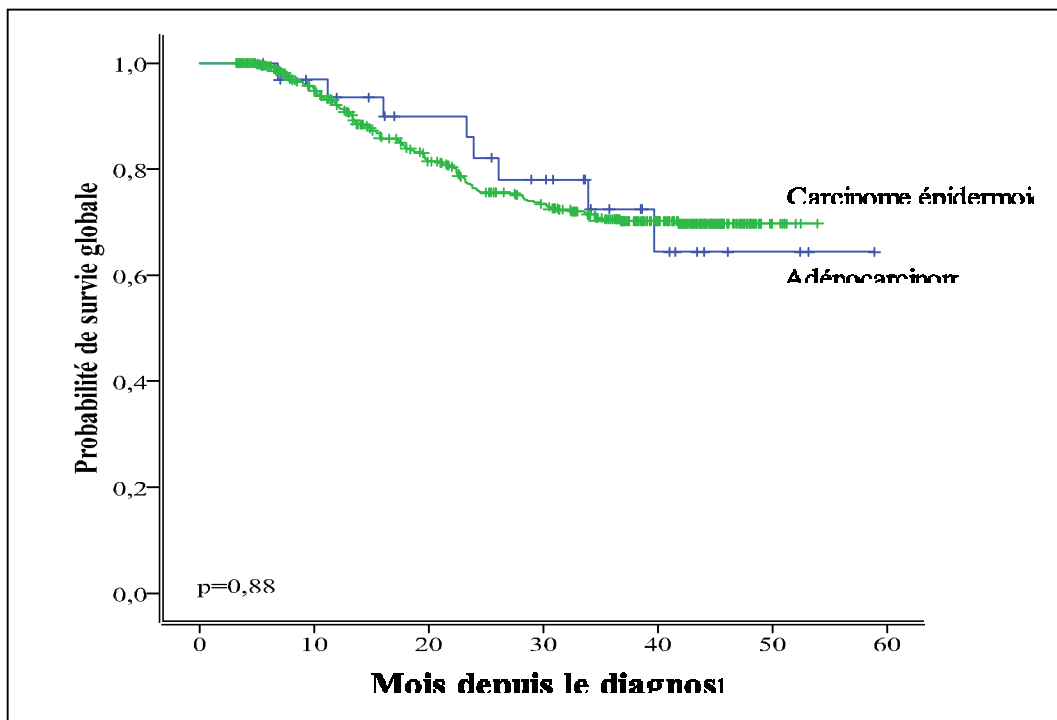
e. Autres (Courbes n°10 et 11) :

Dans notre série, nous concluons que l'âge jeune des patientes (<40ans) et le type histologique ne sont pas des facteurs pronostiques avec des p non significatifs.

Courbe n°10 : SG en fonction de l'âge des patientes



Courbe n°11 : SG en fonction du type histologique des CCU de notre série



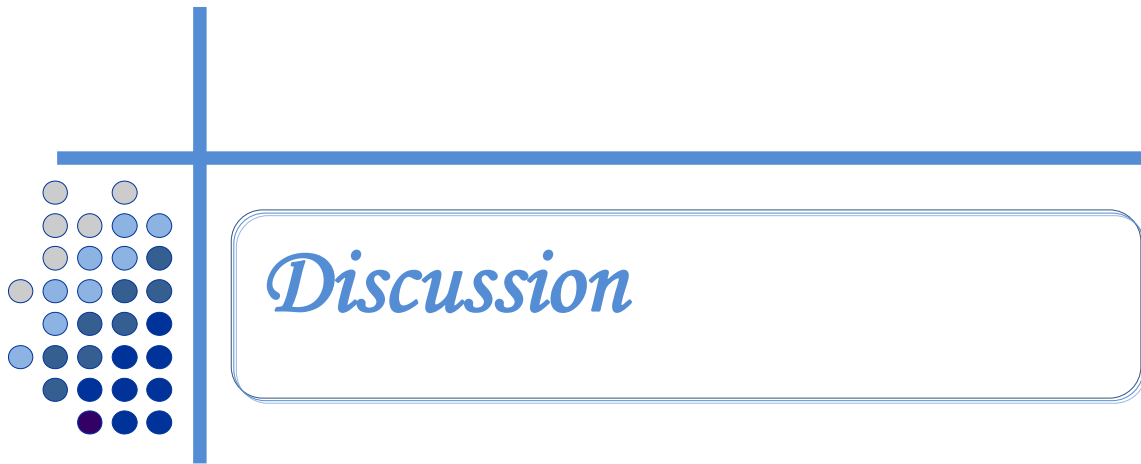
2. En analyse multi variée :

On a identifié 2 facteurs qui sont :

a. Le stade selon la FIGO :

Avec un $p= 0.005$ très significatif.

b. L'anémie en cas d'une hémoglobine inférieure à 12g/dl :



Discussion

I.PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

A.Incidence Et Mortalite

1. Incidence

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est en termes de fréquence le deuxième cancer féminin avec environ 530.232 nouveau cas et 275 008 décès annuels [1].

Il se situe au deuxième rang dans les pays en développement, où il représente 20 à 30% de l'ensemble des cancers avec 453.531 nouveaux cas par an [34,1], tandis qu'il est classé 10^{ème} des cancers de la femme dans les pays développés, en 2008 l'incidence est estimée à 76.701 nouveaux cas par an[1].

Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés en Amérique latine, aux Caraïbes, en Asie et en Afrique subsaharienne (278,279). L'Inde enregistre à elle seule 90.000 nouveau cas par année soit 16% du total mondial (278).

Dans les pays industrialisés, l'incidence du cancer du col utérin est par contre très basse .Elle a beaucoup diminué depuis plus de trente ans en raison de l'introduction et de l'application de programmes de dépistage systématique (280).Les taux d'incidence les plus bas se trouvent aux USA, en Australie, en Europe de l'ouest et au Canada(278.279).

Cette différence d'incidence entre les pays développés et ceux en voie de développement s'explique par plusieurs raisons dont la plus importante est le dépistage. En effet, si celui-ci a été instauré depuis plus de 50ans dans les pays développés, son accès reste toujours difficile dans les pays en voie de développement [6,7,9].

La figure N°1 illustre les résultats en termes d'incidence à l'échelle continentale.

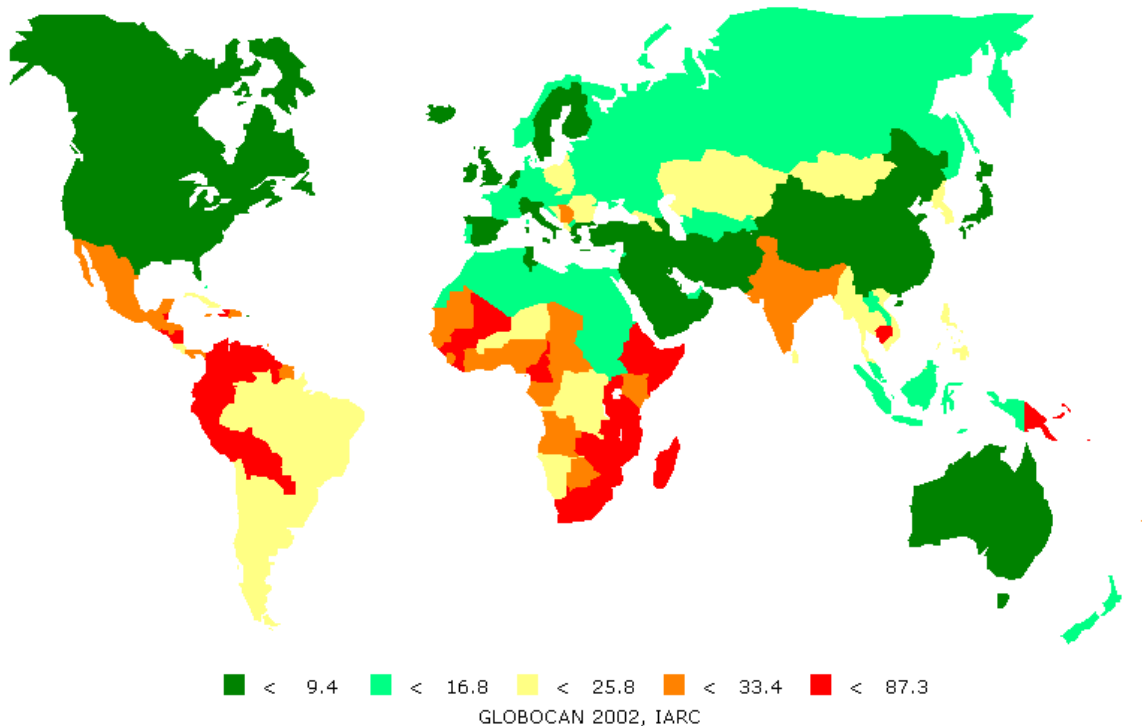


Figure N°1: Incidence mondiale du cancer du col de l'utérus.

Taux standardisés d'incidence mondiale du cancer du col de l'utérus pour 100000 personnes. D'après les données du CIRC, 2002.

2. Mortalite

Selon l'OMS [34] la mortalité liée au CCU est estimée à 23,1% en Afrique, 8,4% en Asie, 8,1% en Amérique et 5% en Europe.

Dans le Monde le cancer du col utérin est responsable de plus de 275.000 décès par an dont 85% dans les pays en voie de développement (26). Cette mortalité est estimée en 2008 à 242.077 décès [1].

Dans les pays industrialisés, le taux de mortalité a marqué une chute spectaculaire grâce aux programmes de dépistage. En 2008 la mortalité est estimée à 32.931 décès. [1]

La figure N°2 illustre les résultats en termes de mortalité à l'échelle continentale.

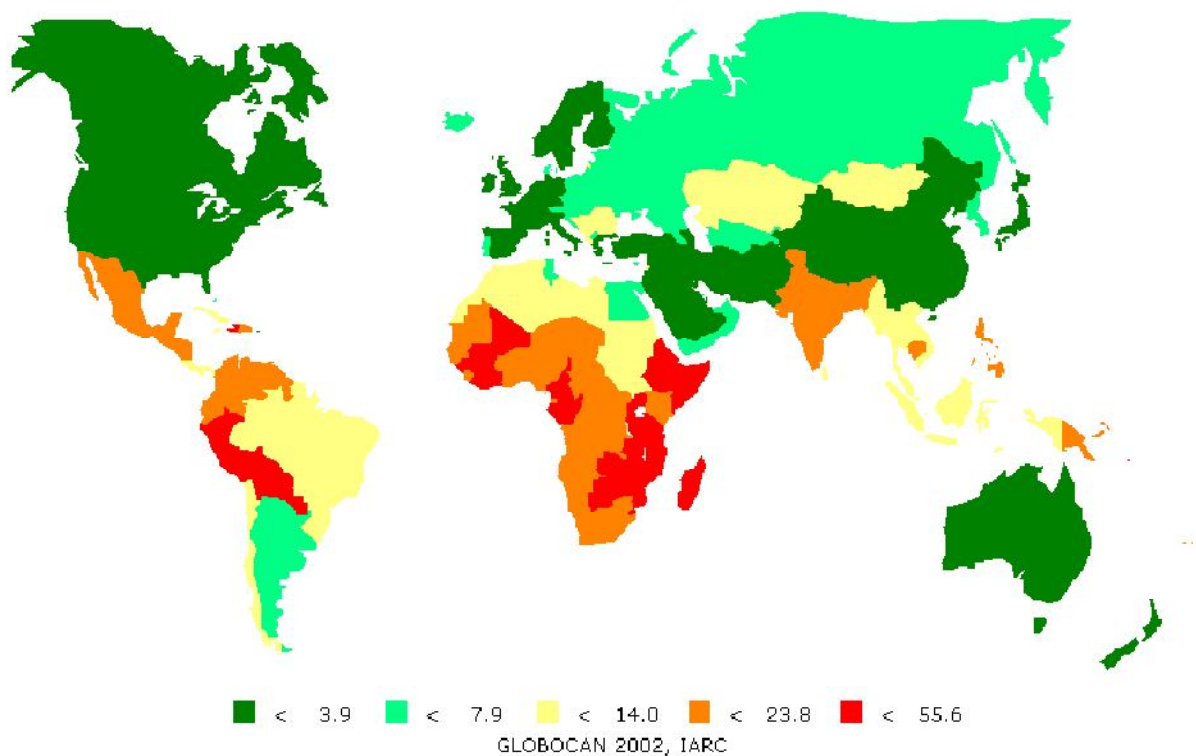


Figure N°2 Mortalité mondiale par cancer du col de l'utérus.

Taux standardisés de mortalité par cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes dans le monde. D'après les données du CIRC, 2002.

3. Apport du dépistage sur l'incidence et la mortalité du C.C.U

Comme nous venons de le voir, il existe donc des inégalités en terme d'incidence et de mortalité entre les pays développés et ceux en voie de développement dues essentiellement à l'existence, ou l'absence, des programmes de dépistage.

Ainsi, en Europe et grâce à la généralisation du dépistage, l'incidence diminue progressivement (30000 nouveaux cas par an)[27].

En France l'incidence a diminué de 22,37 à 10, 3 par 100.000 en 20 ans [28, 29,68].En Suisse on dénombre 400 nouveau cas par année (278.282) et moins de 5 pour 100.000 en Finlande où l'application d'un programme de dépistage national a permis de baisser l'incidence de 65% (278).

Aux USA, la Société Américaine de Cancer estime une diminution d'incidence de 32.6 par 100000 en 1940 à 8.3 par 100000 en 2008(23).

Enfin, au Canada l'incidence du cancer du col utérin est passée de 21,6 pour 100.000 en 1969 à 10,4 pour 100.000 en 1990[34].

Nous constatons qu'en 2010, alors que la prévention secondaire par le dépistage contribue à une diminution spectaculaire du taux d'incidence dans les pays développés, les programmes de dépistage restent inaccessibles dans les pays en voie de développement, ce qui expliquerait en partie les différences du taux d'incidence entre ces deux populations.

4. Situation au MAROC

Dans notre pays, le CCU vient au 2^{ème} rang dans les cancers chez la femme toutes localisations confondues [2], et en 2^{ème} place après le cancer du sein dans les cancers gynéco-mammaires [46]

L'incidence du CCU est estimée à 15,4 nouveaux cas pour 100.000 par an selon le registre de Rabat 2005 et à 13,5 nouveaux cas pour 100000 selon le registre de Casablanca de 2004.

B. Age au moment du diagnostic

Le CCU est un cancer de la femme jeune. En effet, la répartition en fonction de l'âge de l'incidence des cancers invasifs du col utérin, montre une croissance à partir de 20 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est de 51 ans, il est inférieur à l'âge médian de découverte de l'ensemble des cancers de la femme et de l'homme qui est de 66,5 ans. De même, plus de la moitié des décès par ce cancer surviennent avant l'âge de 65 ans. [30]

L'incidence des cancers invasifs chez la femme de 20 à 30 ans a noté une nette augmentation dans quelques pays, avec environ 15% de cancers invasifs chez la femme de moins de 35 ans [29,35] alors que 85% des cas des carcinomes in situ sont détectés chez des femmes de moins de 45 ans [29,35, 53].

Dans notre étude, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 50 ans. La tranche d'âge entre 43 et 51 ans était la plus touchée dans 31.5% des cas suivie de la tranche d'âge entre 32 et 42 ans dans 24.8%.

Tableau N°1 : MOYENNE D'AGE DU CCU

AUTEURS	VILLES	ANNEE	AGE MOYEN
Baladauf	Strasbourg	2003	45-55 ans
Barrasso	Paris	1995	55 ans
Bernard	Atlanta	2004	49 ans
Carram	Casablanca	2004	49 .9 ans
Pigneux	Bordeaux	2001	53 ans
INO	Rabat	2006	51 ans
Notre étude	Rabat	2008	50 ans

C. Facteurs de risque

Le cancer du col est considéré comme une maladie sexuellement transmissible.
(24.31)

Les principaux facteurs de risques du cancer du col utérin sont les suivants :

1. Humain Papillomavirus(HPV)

L'infection à l'HPV est actuellement le FDR le plus important [47-51]. La genèse du CCU est liée à l'infection persistante par le virus de l'HPV [52-54]. L'association causale entre les HPV HR et le cancer du col a été bien établie par le centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui classent les HPV 16 et 18 comme agents carcinogènes [32] [67] [99,52,54]

A l'heure actuelle, 118 génotypes de papillomavirus humains ont pu être identifiés sur un peu plus de 200 au total, dont environ 40 d'entre eux sont connus pour infecter les muqueuses génitales. [51,56,64,65,66,67,69,18].

Dans une méta-analyse, regroupant les données de 11 études cas-témoins qui se sont déroulées dans 9 pays, le CIRC a comparé la prévalence de l'HPV dans les frottis ou les biopsies de 1 918 femmes ayant un carcinome malpighien, à celle observée dans les frottis ou biopsies de 1 928 femmes témoins. L'ADN des HPV est retrouvé dans 99,7% des cas, ce qui a permis d'arriver à la conclusion que l'infection à HPV est une des causes nécessaires au développement du cancer du col de l'utérus [10] [99]. Les résultats de cette méta-analyse montrent que le risque de développer un cancer malpighien est associé à l'infection par l'HPV.

Une revue des données mondiales indique que parmi les HPV à haut risque, les types 16 et 18 sont responsables d'environ 60 à 80% des cancers du col de l'utérus, de 40 à 60% des lésions de haut grade (CIN2/3) et de 15 à 30% des lésions de bas grade (CIN1) selon les zones géographiques [21-37]. D'après une méta-analyse, regroupant plus de 40 études, portant sur 3 000 cas de cancer du col, les types d'HPV 16 et 18 seraient présents dans plus de 70% des cas (figure 3)

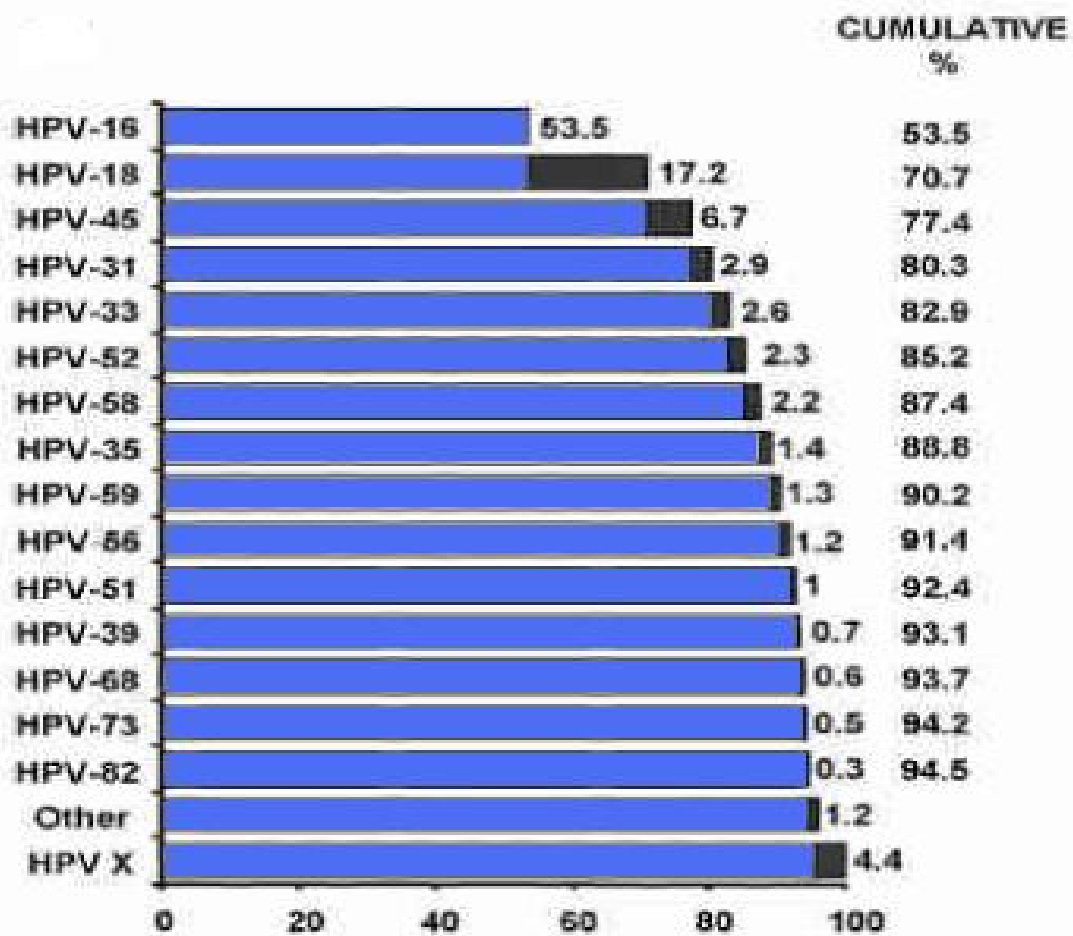


Figure 3. Cancers cervicaux attribuables au plus fréquent type d'HPV dans le monde. *Pourcentages des cas de cancer cervical attribuables aux types les plus fréquents d'HPV dans le monde. D'après Munoz et al. 2004 et Clifford et al. 2004.*

L'HPV 16 est retrouvé fréquemment associé aux carcinomes épidermoïdes alors que l'HPV 18 est plus fréquemment associé à l'adénocarcinome. Leur valeur pronostique n'a pas été démontrée. Il n'y a donc pas d'intérêt à les typer en dehors de protocoles de recherche.

AU MAROC :

A l'INO , une étude cas témoin multicentrique [56] a démontré que 92% des CCU étaient HPV positif ce qui correspond aussi aux travaux de recherche réalisés au centre de l'institut Catalan d'Oncologie qui a retrouvé un taux de 94,7% des CCU à HPV positif au Maroc, dont 58,7% correspondant au type 16 et 18% au type 18 [57].

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

Le typage de l'HPV a montré que 63% des patientes avec cancer du col sont HPV 16/18 positives, 16% sont HPV 33/31 et 21 % HPV X indéterminés [58].

Dans notre étude, la recherche de l'HPV n'a pas été réalisée.

Autres infections génitales :

Certaines affections virales sexuellement transmissibles jouent un rôle promoteur dans la pathogenèse du cancer du col utérin. Il semble que les femmes qui sont à la fois infectées par l'HPV et un agent sexuellement transmissibles comme la Chlamydia Trachomatis et le virus de l'Herpes Simplex2 (VHS-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas co-infectées [47,37,36,53].

En effet, une nouvelle recherche scandinave indique que les femmes infectées par le Chlamydia Trachomatis pourraient être six fois plus enclines à contracter un cancer cervical que les femmes non infectées [107].

Une analyse groupée de 7 études cas-témoins examinant l'effet de l'infection par le VHS-2 dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin a montré que parmi les femmes positives à l'HPV, le VHS-2 était associé à une multiplication par trois de risque de développer un cancer du col utérin [73].

2- Les comportements sexuels :

L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue depuis RIGONI STERN en 1842 [35,55]. Certains critères communs relatifs à la sexualité sont retrouvés chez la majorité des femmes atteintes du CCU :

- ✧ Age précoce des premiers rapports sexuels (moins de 16 ans chez certains auteurs ou moins de 20 chez d'autres). [61.62.63.65]
- ✧ Multiplicité des partenaires. [62 ,66]

Selon GIRAUD, le risque de cancer du col et de dysplasie cervicale augmente lorsque l'âge au premier rapport sexuel s'abaisse et que le nombre des partenaires sexuels augmente. Le jeune âge aux premiers rapports peut intervenir de plusieurs façons :

- ✧ L'épithélium métaplasique de la zone de transformation du col est sensible aux agressions.
- ✧ Une plus longue vie sexuelle entraîne un plus grand nombre de partenaires, donc plus de risque d'infections génitales.
- ✧ Le temps d'exposition à l'agent cancérigène est plus long [59,76].

Ceci rejoint les résultats donnés par la VECCHIA en 1986 qui a démontré que les femmes ayant commencé leur activité sexuelle avant 23 ans et avec au moins 2 partenaires sexuels ont trois fois plus de risque de cancer in situ (CIS) et de cancer invasif [78,77].

Certains auteurs font intervenir également le nombre élevé de rapports sexuels par semaine comme facteur d'aggravation de risque d'atteinte par l'HPV et donc de cancer cervical [82].

Le comportement sexuel du conjoint semble décisif. Certaines études ont permis de constater une relation linéaire entre les comportements sexuels masculins et les taux d'infection par l'HPV chez des femmes atteintes d'un cancer du col utérin [116]. Il semble que les femmes dont les conjoints ont plusieurs partenaires sexuelles ont plus de risque de développer un cancer du col utérin.

Dans notre série, l'âge au moment des premières relations sexuelles était connu pour 289 de nos patientes, il était inférieur à 20 ans dans 50.9% des cas. Par contre, nous n'avons pas d'idée sur la multiplicité des partenaires sexuels.

3. Vie productive :

- ✧ Age précoce de la première grossesse.
- ✧ Multiparité.

En effet, pendant la grossesse l'éversion de l'épithélium cylindrique fait apparaître de l'épithélium métaplasique immature très sujet à des transformations cellulaires [73,55].

Les données groupées de 8 études cas-témoins sur le cancer invasif du col utérin et de 2 études sur le cancer in situ (CIS) provenant des 4 continents semblent montrer que : par rapport à des nullipares, celles qui ont eu 3 ou 4 enfants (les multipares) ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin. Les grandes multipares (5 enfants ou plus) avaient 3,8 fois plus de risque [73].

La parité est donc un facteur de risque indépendant chez les femmes HPV positives. Ce facteur agit en activant la progression de la dysplasie vers le cancer [83,116].

Dans notre série, la majorité de nos malades étaient de grandes multipares et représentaient 81% de l'ensemble des patientes.

4. Contraception Orale

Elle est aussi considérée comme un facteur potentiel du développement du cancer du col utérin. Une C.O débutée à un âge précoce ou depuis plus de 05ans est corrélée à un risque plus élevé de CCU [63,69,84].

L'analyse de données groupées à partir de 10 études cas-témoins de patientes atteintes de cancer du col invasif ou d'un CIS laisse penser que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux pourrait augmenter le risque du cancer du col jusqu' à 4 fois chez les femmes ayant une infection à HPV [73].

Ces résultats concordent avec ceux d'une étude réalisée par l'INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) et reposant sur le suivi de près de 1900 femmes en Taïlande, Philippines, Maroc, Brésil, Pérou, Paraguay, Columbia et en Espagne : les femmes HPV positives pourraient avoir un risque 3 fois plus élevé de développer le cancer si elles ont utilisé la pilule pendant 5 ans ou plus et 4 fois plus après 10 ans d'utilisation.

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

Dans notre série, la contraception orale était utilisée chez 17.7% des patientes.

5. Tabagisme

Le tabagisme actif et passif semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et au cancer. Il fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifiés comme pouvant affecter le risque de cancer du col de l'utérus [73,48].

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

L'équipe de J.BRISSON a réalisé une étude cas-témoins portant sur 247 patientes souffrant de cancer cervical et 137 témoins, les résultats de cette étude ainsi que l'analyse des données de la littérature mettent clairement en évidence une augmentation significative du risque de développer cette pathologie chez les fumeuses. Cette augmentation varie d'un facteur 2 à 5 selon les études [83, 85].

Il existerait un effet dose, le tabagisme modéré multipliant par 3 le risque de dysplasie de haut grade, le tabagisme important (plus d'un paquet par jour) le multipliant par 4 [48,49].

La durée d'exposition au tabac intervient en augmentant le risque relatif du cancer du col de 1,5 pour une durée de 3 à 39 ans jusqu'à 2,6 pour une durée de plus de 40 ans (49).

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes. Ainsi, dans notre étude, seulement deux patientes étaient des fumeuses.

6. Conditions socio-économiques(CSE)

Un niveau socio économique (NSE) faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé y compris le cancer du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes issues d'un niveau socio économique faible ont souvent des revenus limites, une mauvaise alimentation, une hygiène défectueuse, une éducation insuffisante et une connaissance presque nulle des problèmes de santé et des comportements préventifs (86,26, 110).

Une étude américaine portant sur 750590 femmes, qui ont bénéficié d'un test Pap pour la première fois, montre que plus de la moitié sont issues de minorités sociales et ethniques. Les femmes noires et hispaniques ont représenté 14,4 % et 19,3% de la population étudiée (26,113).

Ces résultats concordent avec ceux des recherches réalisées par BENARD et al. entre 1991 et 1998 et qui montrent que l'incidence des lésions de haut grade est plus importante chez les américaines d'origine indienne ou alaskienne et que l'âge chez elles était inférieur à 30 ans dans 26,7% des cas (38,26).

NOEL et SAKSOUK rapportent également des différences raciales aux Etats-Unis : l'incidence chez les noires étant plus importantes que chez les blanches et représente 72% (81,113).

De plus dans ces populations, à bas NSE, les comportements, les croyances et les préjugés empêchent les gens de parler ouvertement de la maladie, tout d'abord parce qu'elle touche l'appareil génital féminin qui reste le plus souvent, dans ces populations, un sujet encore tabou(53).

Dans notre contexte, la plupart des patientes sont issues de milieux défavorables.

7. Statut immunitaire

Le risque de cancer est plus élevé chez les femmes dont le système immunitaire est défaillant à cause du virus d'immunodéficience humaine VIH ou par des médicaments immunosuppresseurs ou par une greffe d'organe (85,86).

Beaucoup d'études ont montré un risque plus important de cancer invasif du col chez les femmes séropositives au VIH : risque multiplié par 20 pour une étude italienne et par 5 pour une étude américaine (85).

Dans notre série, nous n'avons eu aucun cas avec un déficit immunitaire.

8. Facteurs nutritionnels :

Beaucoup de travaux se sont consacrés à l'étude de l'influence de divers facteurs nutritionnels tels que les folates, la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes sur l'épithélium cervical (45,120N).

Il semblerait qu'un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le CCU, grâce aux micronutriments fournis (vitamine C, E, Folates...) (89).

Cet effet protecteur est exercé durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées (45).

9. Facteurs génétiques :

Les études sur les facteurs génétiques impliqués dans le cancer du col utérin restent très rares. La survenue de cancer du col chez plusieurs femmes de la même famille faisait parler de notion de maladie familiale. Il est actuellement reconnu qu'il existe une prédisposition génétique pour les patientes présentant la mutation BRCA1 (44).

E. Prévention et dépistage

1. La prévention primaire

La prévention primaire du cancer du col a pour but d'éviter les infections par les papillomavirus. Elle contribue ainsi à réduire la mortalité et la morbidité dues au cancer du col de l'utérus. Actuellement pour prévenir ce cancer, deux moyens de prévention primaire sont disponibles et complémentaires : le préservatif qui permet de réduire l'incidence de toutes les IST et la vaccination prophylactique contre les HPV.

a/Le préservatif

Bien que les préservatifs n'offrent qu'une protection partielle contre la transmission du HPV, le virus pouvant être présent sur des zones non protégées par le préservatif (la vulve et le périnée), son utilisation correcte et régulière présente des avantages certains [41] [40] [39][67].

En effet, l'utilisation du préservatif contribue à réduire le risque de développer des maladies liées à l'infection par les HPV en diminuant la quantité de virus transmis.

A ce stade, il est important de rappeler que l'utilisation du préservatif protège contre les autres IST et notamment contre l'infection à VIH, dont on sait qu'elle favorise l'infection par des types d'HPV à haut risque et l'évolution vers les lésions de haut grade.

b/La vaccination prophylactique

A ce jour, il n'existe pas de molécules antivirales permettant de contrôler ce virus comme c'est le cas pour le virus de l'hépatite B et C, de l'herpès ou de la grippe. De plus, bien que le dépistage par FCV ait permis de prévenir un grand nombre de cancer du col de l'utérus depuis plus de 50 ans, la baisse d'incidence a tendance à stagner ces dernières années.

Le développement, il y a une trentaine d'années, du vaccin contre l'infection par le VHB responsable du cancer du foie, a fait germer l'idée que le cancer du col de l'utérus pouvait également être prévenu par un vaccin. Il aura fallu plus de 25 ans de recherches et le travail de quatre équipes aux Etats-Unis et en Australie pour mettre au point un tel vaccin. Richard Reichman, Robert Rose et William Bonnez, de l'Université de Rochester aux Etats-Unis, ont débuté leurs travaux sur le HPV au début des années 1980.

Depuis, plusieurs essais cliniques portant sur le vaccin contre les infections à papillomavirus ont été réalisés. Les deux leaders mondiaux de la vaccination, le laboratoire GSK et le laboratoire Merck and Co. Inc aux Etats-Unis ou Sanofi Pasteur MSD en Europe, proposent deux produits différents. Le premier, Gardasil a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européen en septembre 2006. Ce vaccin utilise les pseudo-particules des HPV 6, 11, 16 et 18, elles sont associées dans la formule à un adjuvant : l'aluminium qui « boosterait » la réaction immunitaire. Ce vaccin s'administre selon un schéma vaccinal de 3 doses (M0, M2 et M6), tout comme c'est le cas à quelques différences près pour le vaccin de GSK, Cervarix (M0, M1, M6). Ce dernier a obtenu son AMM européenne le 20 septembre 2007. Il ne contient que les pseudo-particules virales HPV 16 et 18 et présente dans sa formule un adjuvant original, le ASO4 qui possède la propriété de stimuler l'immunité humorale.(92,93)

En France, depuis le 9 mars 2007, le Comité Technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF), recommandent la vaccination généralisée des jeunes filles de 14 ans contre les HPV [122]. Ce même avis recommande de proposer également la vaccination aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas encore eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Une revue des études conduites sur les vaccins anti-HPV, parue dans *l'International Journal of Gynecological Cancer* en octobre 2009, permet de conclure que le vaccin bivalent et le quadrivalent ont permis de réduire significativement les lésions du col, de la vulve et du vagin et des régions anogénitales avec une efficacité de 93% (IC95% : 87–96) et de 62% (IC95% : 27–70) respectivement si on se base sur la

population en intention de traiter, sans tenir compte du statut HPV des participants lors de l'inclusion dans l'étude [87].(La population en intention de traiter représente la population générale qui va être vaccinée).

Au Maroc, depuis Janvier 2008, le vaccin quadrivalent est disponible sur le marché.

Sans aucun doute, la plus grande barrière à l'introduction d'une vaccination anti-HPV dans les pays en voie de développement est représentée par son prix. Une réduction substantielle du prix de ces vaccins sera donc nécessaire pour faciliter leur utilisation dans les pays où l'impact du cancer du col est le plus important.

2. La prévention secondaire : dépistage

Comme il est connu, l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus est caractérisée par son évolution lente (en général 10 à 20 ans), ce qui fait de ce cancer une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage. Le dépistage est une action de santé publique conduite sur une population à risque, désignée par le terme de population-cible. Le but du dépistage n'est pas de diagnostiquer une maladie mais d'identifier les individus ayant une forte probabilité de la contracter ou de la développer.

2.1. Technique de dépistage

Il existe différentes techniques en matière de dépistage du cancer du col utérin, mais c'est avec la cytologie que l'on possède l'expérience la plus complète et la plus longue. La cytologie cervicale est en effet utilisée dans de nombreux pays depuis les années 1950. Aux USA, au Canada et dans certains pays nordiques, les programmes de dépistage ont obtenu une baisse de l'incidence et de la mortalité encourageante, allant jusqu'à 80%.

Un bon test de dépistage doit être précis, reproductible, de bon marché, facile à réaliser et interpréter, et doit surtout être sans danger. L'examen cytologique qui répond à tous ces critères est le frottis cervico-vaginal (FCV). La technique de référence est la technique par étalement ou conventionnelle : dite méthode de Papanicolaou. Il s'agit d'un test de dépistage rapide (moins de 5 minutes), indolore et qui peut être réalisé en ambulatoire dans n'importe quelle salle d'examen. La méthode de Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince). La précision des tests cytologiques dépend de la qualité du prélèvement et de la fixation des cellules cervicales, de la préparation et de l'interprétation des frottis. Lorsqu'elle est réalisée dans de bonnes conditions, la cytologie conventionnelle permet de détecter jusqu'à 84% [91] des lésions précancéreuses et cancéreuses avec une spécificité de 98% [109].

Actuellement, on assiste à l'émergence de nouvelles techniques de dépistage, dont la cytologie du col utérin en couche mince (thin-layer cytologie of the cervix). Cette technique comme l'avait déjà mentionné l'ANAES en 1998 est une innovation technologique qui permet des performances diagnostiques au moins équivalentes à celles du frottis conventionnel, voire supérieures. Son principal avantage sera la possibilité de faire des études supplémentaires, en particulier la recherche de l'ADN de l'HPV (86).

2.2. Réalisation du frottis

Dans la majorité des cas, les frottis sont réalisés par des gynécologues. Cependant et du fait la désertification médicale des gynécologues dans certaines régions, les médecins généralistes sont amenés à effectuer eux-mêmes les frottis de dépistage.

2.3. Interprétation des FCV

Les prélèvements cervicaux sont interprétés dans une structure d'anatomocytologie (ACP) qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. L'interprétation des FCV par les anatomocytologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 [122]. En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (frottis cervico-utérin de contrôle, test HPV, biopsie, colposcopie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique) souvent accompagnés d'un examen histologique.

2.4. Recommandations de dépistage

Le frottis doit être proposé systématiquement à toutes les femmes ayant ou ayant eu une activité sexuelle et qui sont âgées de 25 à 65 ans. Au delà de 65 ans, le dépistage peut cesser si les femmes ont été régulièrement surveillées et si leurs deux derniers frottis de dépistage ont été normaux (35).

Un frottis tous les trois ans correspond au rythme optimal de dépistage. Le frottis annuel n'offre pas de bénéfice appréciable supplémentaire. Cependant le premier frottis doit être répété un an plus tard avant de passer au rythme triennal (35).

Ces recommandations s'appuient sur des publications successives de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) qui est devenue en janvier 2005 la Haute Autorité de Santé (HAS) [90] [127].

Deux types de programmes de dépistage sont appliqués en matière de prévention du cancer du col de l'utérus : le dépistage opportuniste et le dépistage organisé.

Le dépistage opportuniste ou individuel, reste le principal. Il est effectué à la demande de la femme elle-même ou d'après la suggestion d'un médecin [90].

Le dépistage organisé est effectué dans le cadre d'un système qui vise à identifier la population-cible et à inviter tous les membres à participer au programme.

2.5. Cancer du col de l'utérus et dépistage

Le dépistage du cancer du col utérin a prouvé son efficacité dans toutes les circonstances, qu'il soit organisé ou non. Ainsi, dans les pays où il existe un dépistage de masse organisé, les taux de mortalité par cancer du col utérin ont baissé de 50 à 80 %. Alors que dans les pays en développement, l'incidence remarquablement plus élevée est expliquée par le manque de programmes efficaces de dépistage destinés à détecter et à traiter les lésions précancéreuses (26).

D'autres approches de dépistage alternatives améliorées, notamment celles se basant sur l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique ou au lugol (IVA, IVL) sont en train d'être examinées et étudiées. Ces approches s'avéreront peut être plus utiles et particulièrement mieux adaptées aux pays ayant des difficultés économiques (116).

Au MAROC :

Une étude a porté sur la description de l'état des lieux de dépistage du CCU à la préfecture de Rabat. Les entretiens ont révélé, que dans le secteur privé, le dépistage du CCU se fait par la réalisation systématique des FCV. Alors qu'au niveau du secteur public, le dépistage est réalisé lors des campagnes mobiles. Il est devenu systématique depuis 2007 au niveau du centre National de santé reproductive à la maternité des Orangers et chez les femmes hospitalisées à la maternité Souissi.

Les principaux freins à l'adhésion des femmes au dépistage sont l'ignorance des femmes de ce test ainsi que le manque des moyens financiers (96).

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

- ✧ L'amélioration de la sensibilisation des femmes.
- ✧ La sensibilisation de tout le personnel médical des facteurs de risque du cancer du col utérin et des moyens de dépistage.
- ✧ La sensibilisation des étudiants en médecine et leur implication directe dans la pratique des frottis cervico vaginaux durant leurs stages de formation.
- ✧ La diffusion de l'information à l'ensemble de la population à travers les medias.
- ✧ La création de centres de dépistage du cancer du col utérin et leur répartition sur l'ensemble du territoire national.
- ✧ La réduction des coûts des frottis cervico vaginaux.
- ✧ La disponibilité du matériel peu coûteux à la réalisation des frottis dans tous les centres de santé.

III. ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE :

A. Aspects macroscopiques :

1- Cancer in situ et micro- invasif :

Ils ne présentent généralement pas d'aspect caractéristique (44).

2- Cancer invasif :

Les premiers stades de l'invasion ne sont décelés qu'à l'examen microscopique (44). Les stades avancés peuvent simuler l'une des formes suivantes :

- ✧ Bourgeonnante ou exophytique : caractérisée par la prolifération de végétations blanc grisâtres en superficie, très friables réalisant un aspect en chou-fleur.
- ✧ Infiltrante ou endophytique : indurations et ulcérations à bords déchiquetés.
- ✧ La forme mixte ou ulcérobourgeonnante : c'est l'aboutissement de la combinaison des deux formes précédentes, elle se caractérise par un caractère végétant et ulcéré.

Dans notre série nous avons une prédominance de la forme mixte dans 56.1% des cas

B. Aspects microscopiques :

L'histologie malpighienne (épidermoïde ou spinocellulaire) représente entre 85 et 90% des cancers du col utérin .Les adénocarcinomes ne concernent que 8 à 12% des cas .Les autres formes histologiques comme les sarcomes, les mélanomes, les cancers à cellules claires sont rares (53).

1- Carcinome épidermoïde :

a- Carcinome in situ :

Pour les carcinomes épidermoïdes in situ du col utérin, l'épithélium est désorganisé sur toute sa hauteur dans la zone de jonction. Les cellules malignes occupent l'épithélium sur une certaine surface mais ne franchissent pas la membrane basale (44).

Depuis les années 70, une augmentation significative du nombre de cancers in situ chez les femmes de moins de 40 ans a été mise en évidence dans les pays où le dépistage est organisé. (10).

Dans notre série on n'a regroupé aucun cas de CIS. Ceci peut être expliqué par l'absence de dépistage de masse organisé dans notre pays.

b - Carcinome micro-invasif :

Dans le carcinome micro-invasif, il existe une rupture de la membrane basale et une invasion stromale par les cellules malignes.

Le potentiel métastatique de la lésion est encore limité, il augmente avec l'étendue de la lésion, La profondeur de l'invasion et l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques. (94).

L'étude anatomopathologique d'une pièce de conisation est nécessaire et suffisante pour établir le diagnostic de carcinome épidermoïde micro-invasif (95).

Le carcinome épidermoïde micro-invasif touche essentiellement la femme jeune, d'âge moyen de 35 ans, en période d'activité génitale (94).

Les facteurs pronostiques des carcinomes micro-invasifs sont : l'extension aux paramètres, l'atteinte ganglionnaire et les embols lympho-vasculaires (95).

Dans notre série, le carcinome microinvasif a représenté 0.2% de l'ensemble des cas.

c - Carcinome invasif :

Il représente l'immense majorité des cas (85-90%).

Le carcinome épidermoïde est classé de façon classique en 3 grades selon le degré de différenciation liée à la kératinisation, au pléomorphisme nucléaire et à l'activité mitotique (44) :

Grade I : épithélioma différencié à maturation kératosique.

Grade II : épithélioma intermédiaire sans maturation kératosique.

Grade III : épithélioma indifférencié à cellules Fusiformes.

On distingue différents sous-groupes (97) : kératinisants, non kératinisants, verruqueux ,condylomateux, à cellules basales, papillaire, à cellules transitionnelles, et lympho-épithélial.

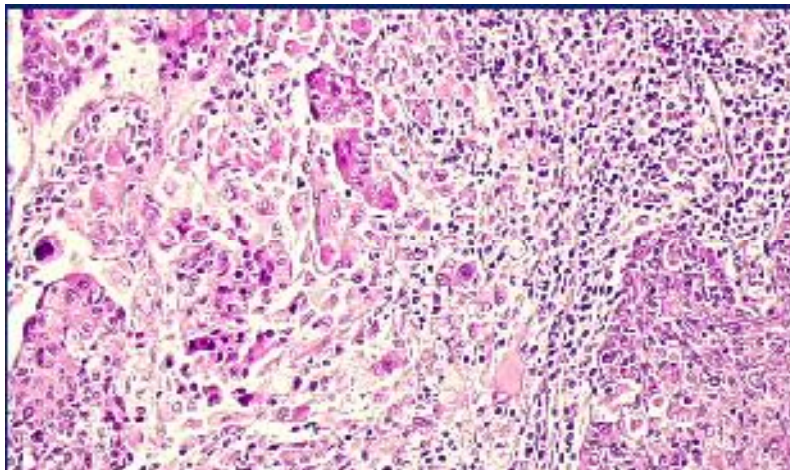


Figure 4 : Aspect microscopique du CE du Col utérin (53)

2- Adénocarcinome :

a- Adénocarcinome in situ :

L'adénocarcinome in situ du col utérin fut décrit pour la première fois en 1953 par FRIEDAL et MC KAY. Il s'agit d'une lésion cancéreuse débutante développée à partir des glandes endocervicales. Cette lésion est souvent associée à une néoplasie malpighienne intraépithéliale du col utérin.

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

Le diagnostic précoce de l'adénocarcinome in situ est très difficile à cause de l'absence de signes cliniques. (42,11).

b- Adénocarcinome micro-invasif :

L'adénocarcinome micro-invasif est défini par une infiltration du stroma < 5mm. La distinction entre adénocarcinome in situ et adénocarcinome micro-invasif est difficile. (131)

c- Adénocarcinome invasif :

Depuis quelques années, la prévalence des adénocarcinomes infiltrants du col semble augmentée surtout chez la femme jeune de moins de 35 ans (114). Il représente environ 15 à 20% des tumeurs cervicales utérines.

L'adénocarcinome peut avoir plusieurs aspects morphologiques : exophytique, en barillet, plat glandulaire, non visible (43). Sur le plan histologique, il existe plusieurs formes :

L'adénocarcinome endocervical, l'adénocarcinome endométrioïde, l'adénocarcinome à cellules claires ou mésonéphroïde, l'adénoacanthome, l'adénocarcinome mixte .

Le taux d'incidence des adénocarcinomes varie d'une publication à l'autre . Ils représentent actuellement 15 à 20% des cancers du col, alors qu'il y'a 20 ans leur fréquence n'était estimée qu'à 5%.

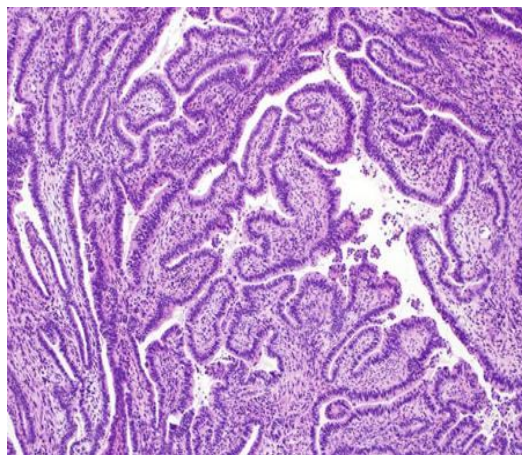


Figure n°5 : Aspect microscopique d'un ADK de l'endocol

3-Carcinome adénoquameux :

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

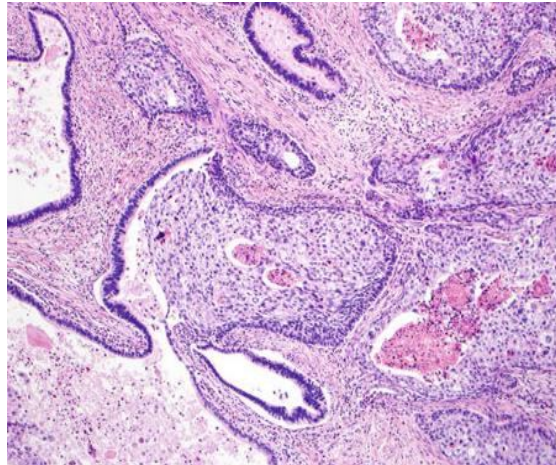


Figure n° 6 : Aspect microscopique d'un CAS du col utérin.

Dans notre série le CAS ne représentait que 0.8% des cas.

4. Tumeurs rares :

Il s'agit des tumeurs neuroendocrines (carcinoides, carcinoides atypiques, carcinoides à petites cellules, neuroendocrines à grandes cellules), les mélanomes, les sarcomes, les tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives (carcinosarcomes, adénosarcomes), les autres tumeurs épithéliales (Carcinome adénoquameux, carcinome à cellules vitreuses, carcinome adénoïde kystique, carcinome adénoïde basal, tumeur carcinoïde, carcinome à petites cellules, carcinome indifférencié).

Dans notre série, les tumeurs rares ont représenté 0.9% des cas.

5. Dans notre série :

Dans notre série le carcinome épidermoïde invasif a représenté 91,50 % des cas alors que l'adénocarcinome a représenté 6,8% des cas. Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature :

INO à Rabat en 2006 : sur une série de 646 malades, 94% avaient des carcinomes épidermoïdes, L'adénocarcinome n'a été retrouvé que chez 5.5% des cas et le CAS dans 0.5% des cas.

YOMI (139) à Yaoundé (Cameroun) : sur une série de 111 malades, 96 avaient des carcinomes épidermoïdes et 4% des adénocarcinomes.

A Bordeaux : sur 1390 malades suivies entre 1974 et 1994 PIGNEUX (101N) a retrouvé : 3,95% de cancers micro-invasif, 84,74% de Carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés, 7,41% d'adénocarcinome.

IV. DIAGNOSTIC POSITIF:

A. Les signes révélateurs:

1. Cancer in situ :

Les lésions préinvasives sont asymptomatiques .Elles sont, le plus souvent, de découverte fortuite à l'occasion d'un frottis cervico-vaginal.

2. Cancer invasif :

a / Les métrorragies :

C'est le maître symptôme du cancer du col utérin. Typiquement c'est une perte de sang rouge, indolore, en dehors des règles, pas très abondante et dont le caractère pathognomonique est d'être provoquée. Les métrorragies surviennent en général après les rapports sexuels ou la toilette intime. Elles peuvent être spontanées en dehors de tout traumatisme ou être brutales et considérables si l'ulcération néoplasique a érodé un vaisseau cervical (44,279).

b/ Les leucorrhées :

Elles constituent le deuxième principal symptôme du cancer du col utérin ; elles sont le plus souvent purulentes, nauséabondes et parfois striées de sang (44).

c/ Autres signes :

D'autres symptômes peuvent survenir, surtout dans les formes avancées, comme les douleurs pelviennes, les troubles urinaires, les troubles rectaux ainsi qu'un œdème ou une thrombose des membres inférieurs.

Une minorité des malades reste asymptomatique, même dans certaines formes avancées (44).

d/Dans notre série

Les signes révélateurs majeurs étaient essentiellement représentés par des métrorragies dans 95% des cas, suivies des leucorrhées dans 38.9 %des cas et des douleurs pelviennes dans 33.8% des cas.

Ces résultats rejoignent ceux de l'étude réalisée à l'INO en 2006 où les métrorragies ont constitué le maitre symptôme dans 95% des cas, les leucorrhées au second rang avec 50.2% des cas et enfin les douleurs pelviennes avec 46% des cas.

B. Examen clinique :

1. Cancer in situ :

Les lésions sont inapparentes à l'examen gynécologique.

2. Cancer invasif :

a/Examen général

Il faut préciser l'état général des patientes en déterminant leur PS, ou OMS, la coloration de conjonctives et leur poids.

b/Examen gynécologique

➤ **Inspection :**

Permet de voir l'état de la vulve et du périnée.

➤ **Examen au spéculum :**

Il fait partie de la routine de l'examen gynécologique. Il permet de visualiser le col, de préciser les caractères macroscopiques de la lésion (aspect, taille, siège) et de réaliser des biopsies.

➤ **Touchers pelviens**

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

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

Le toucher rectal : permet d'apprécier l'invasion des paramètres (44).

➤ **Toucher combiné rectal et vaginal**

Le toucher combiné permet d'évaluer l'extension postéro-latérale le long des ligaments utéro-sacrés et d'apprécier la cloison recto-vaginale.

➤ **Examen sous anesthésie générale : non systématique**

Il est indiqué en cas de difficulté à réaliser un bon examen gynécologique, notamment chez les patientes obèses, ou si l'appréciation du volume tumoral et de l'extension paramétriale est difficile, à cause de la douleur par exemple.

Dans notre série, l'examen sous AG a été réalisé chez 18 patientes (3.53%).

C. Diagnostic histologique

1. Frottis cervico-vaginal

C'est un examen simple et indolore, qui fait normalement partie de l'examen gynécologique et permet de cercler les lésions prénéoplasiques. Il consiste à racler des cellules du col utérin, à les colorer et les fixer sur un porte objet en verre, pour enfin les faire évaluer par un cytologiste qualifié (28, 26,54).

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

Le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels, en dehors des menstruations et en l'absence de toute thérapeutique locale ou d'infection. (9,50)

Il existe actuellement deux techniques de frottis :

- ✧ La technique conventionnelle .
- ✧ La technique en couche mince.

Le frottis en couche mince est d'un coût plus élevé mais il permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de l'HPV (54).

En termes d'efficacité, les premières études ont montré que les deux techniques étaient équivalentes. Les études récentes rapportent la supériorité du frottis en couche mince. (115)

L'interprétation du frottis doit être faite par un cytologiste entraîné. La classification de PAPANICOLAOU est actuellement abandonnée car obsolète. La classification des anomalies cytologiques et la formulation des résultats font appel au système de BETHESDA .Celui-ci permet de classer les anomalies malpighiennes en corrélation avec les lésions histologiques (54).

Pour les adénocarcinomes, le frottis cervico-vaginal n'évoque le diagnostic que dans 45 à 65% des cas (43).

Dans notre série, seules 15 malades ont bénéficié d'un frottis cervico-vaginal, ce qui représente 2.9%de l'échantillon étudié.

2. Colposcopie :

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

L'examen colposcopique comporte trois étapes :

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

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

En France et selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, il est recommandé de faire une colposcopie après une cytologie anormale. Si la colposcopie est considérée comme normale avec jonction pavimento-cylindrique parfaitement vue, on propose un nouveau frottis après un intervalle de 3 à 6 mois.

Au cours de cette surveillance, une nouvelle positivité de la cytologie évoquant une lésion de haut grade impose une conisation même si la colposcopie est normale.

Si la jonction pavimento-cylindrique est invisible, elle impose une nouvelle cytologie et une éventuelle conisation (54).

Aux USA, la colposcopie est réservée aux cas où la cytologie révèle une lésion de haut grade. Pour les lésions de bas grade, on préconise la répétition des frottis (54.43).

Dans notre série, la colposcopie a été réalisée chez six malades.

3. Biopsie :

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

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

Les principales causes de sous estimation des résultats par la biopsie (5 à 30%) sont : la situation endocervicale des lésions dans les colposcopies non concluantes et le risque d'erreur du clinicien qui ne fait pas porter la biopsie sur la lésion la plus sévère (78).

Dans notre contexte, la biopsie est le seul examen qui permet de poser et de confirmer le diagnostic. Elle a été réalisée chez toutes les malades.

4. Conisation :

La conisation est une technique chirurgicale qui consiste à l'ablation d'un fragment du col de l'utérus en forme de cône.

Elle représente le traitement de référence des lésions intra-épithéliales du col utérin. Elle traite aussi certains carcinomes micro-invasifs. La tendance actuelle est de réaliser plus des miniconisations que de réelles conisations. En effet, l'exérèse doit toujours s'adapter à la taille de la lésion évaluée par colposcopie et ne doit pas être plus importante que nécessaire afin d'éviter les séquelles cervicales.

La conisation est réalisée aussi dans un but diagnostique en cas de discordance cyto-histologique, lorsque la ligne de jonction pavimento-cylindrique pénètre à l'intérieur du canal cervical, ou ne peut être suivie en colposcopie.

Dans notre série aucune conisation n'a été réalisée.

D. Examens paracliniques

1. Bilan radiologique

a/ Tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne

La tomodensitométrie (TDM) fournit des informations essentiellement morphologiques concernant le volume tumoral de la lésion primitive, l'extension au corps utérin, l'envahissement des ganglions pelviens et lombo-aortiques, l'envahissement des organes pelviens, le retentissement sur le haut appareil urinaire, l'évaluation de l'étage abdominal en évaluant l'état des reins, et la présence ou non de métastases hépatiques.

Le taux d'exactitude diagnostique de la TDM est estimé de 63 à 69 % [151]. Cependant, la TDM trouve ses limites dans l'évaluation de l'extension paramatériale (102-104), sa fiabilité étant estimée à 72% (44).

Avant l'étude histologique des ganglions lymphatiques, les tomographies révèlent la taille et la texture (pleine ou nécrosée) des lymphatiques pelviens et lombo-aortiques. Elle a une fiabilité de 76%.

Les études évaluant l'apport de la TDM dans le bilan d'extension des cancers du col sont anciennes (105-106), les tumeurs localisées au col sont peu visibles. Les lésions avancées sont les mieux définies, elles peuvent néanmoins être surestimées du fait de l'extension paramétriale (107-108).

Dans notre contexte, la TDM AP reste l'outil d'évaluation de l'extension locorégionale le plus utilisé, dans notre étude il a été réalisé dans 86.6% des cas étudiés.

b/Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne

Elle visualise bien la tumeur primitive, donne ses mensurations tridimensionnelles, les dimensions de l'endocol et de l'exocol, voire l'envahissement en profondeur dans l'endocol et l'endomètre (103,113,120). Elle étudie également l'extension paramétriale (avec une performance au moins identique à l'examen clinique sous anesthésie générale)(110) et l'état des cloisons vésico et recto vaginale.

Une récente méta-analyse réalisée par Bipat *et al.* comparant les valeurs respectives du scanner et de l'IRM, en particulier pour l'extension paramétriale, vésicale, rectale ou ganglionnaire, a démontré la supériorité de l'IRM [141]. Cette supériorité avait été précédemment suggérée par une étude coût-efficacité

comparant un groupe de patientes ayant bénéficié en première intention d'une IRM pelvienne par rapport à un groupe bénéficiant d'autres examens (scanner, opacifications diverses, examen clinique sous AG, voire IRM en seconde intention) [142].

Par rapport à la classification clinique et à la TDM, l'IRM présente une supériorité nette dans sa capacité à effectuer des mesures plus précises de taille et surtout à évaluer l'envahissement paramétrial ainsi que l'extension locoregionale de la maladie.(151.164)

L'IRM apparaît donc comme la technique d'imagerie de référence, car elle permet à la fois de reconnaître la tumeur, d'évaluer ses rapports avec les structures adjacentes et de pouvoir dans le même temps effectuer un bilan d'extension ganglionnaire pelvien et lombo-aortique.

La précision diagnostique de l'IRM pour la détermination du volume tumoral est de 85 à 95 % contre 65% pour l'examen clinique.

L'atteinte paramétriale est évaluée avec une fiabilité de 90% contre 72% pour la TDM.

La fiabilité de l'IRM dans l'évaluation de l'extension vaginale est de 70 à 100% mais de spécificité plus faible.

En ce qui concerne l'extension ganglionnaire, la fiabilité de l'IRM est globalement supérieure à celle de la TDM (81% contre 72%). Toutefois, l'IRM différencie mieux les structures vasculaires, les anses digestives et les ovaires (113, 123).

L'anatomie du col s'apprécie au mieux sur une coupe en pondération T2 réalisée dans le plan sagittal, et encore mieux après injection du Gadolinium en intravaginale. On visualise de dedans en dehors :

- ✧ un hyper-signal central correspondant au canal endocervical et au mucus.
- ✧ une zone adjacente en isosignal correspondant à la muqueuse cervicale.
- ✧ une zone en hyposignal franc, correspondant au stroma fibreux.
- ✧ une zone externe en isosignal correspondant au muscle externe qui est en continuité avec le myomètre externe du corps utérin.

Apport de l'IRM dans le bilan locorégional

L'appréciation de l'extension tumorale loco-régionale est réalisée pour chaque structure ou organe adjacent à la lésion tumorale cervicale.

L'extension au vagin

Est suspectée devant une infiltration de la paroi vaginale avec perte du liseré en hyposignal ou la mise en évidence d'un prolongement tumoral dans la cavité vaginale. L'extension au vagin est difficile à distinguer d'une saillie tumorale endovaginale dans les cancers exubérants, ce qui rappelle le rôle important de l'examen clinique et de l'importance de confronter ses données à ceux de l'imagerie. Le balisage du vagin à l'aide de gel échographique (sonovaginographie) proposé pour l'étude de l'endométriose vaginale peut permettre une amélioration de l'efficacité diagnostique de l'IRM [144].

● L'extension aux paramètres

Est un élément essentiel du bilan préthérapeutique des cancers du col. Les séquences en turbo ou fast-spin-écho T2 sont supérieures aux séquences pondérées T1, T1 et gadolinium avec ou sans saturation de graisse [144]. L'atteinte paramétriale

est suspectée lorsque la zone d'hyposignal n'est plus visible, elle peut être affirmée devant une irrégularité des contours, un engainement des vaisseaux ou une asymétrie tumorale . L'atteinte du paramètre est évaluée en IRM avec une sensibilité allant de 53 à 92 %, une spécificité de 82 à 93 % [143].



Figure N°7 : Coupe axiale oblique perpendiculaire au col pondérée T2 montrant un respect des régions paramétriales. (143)

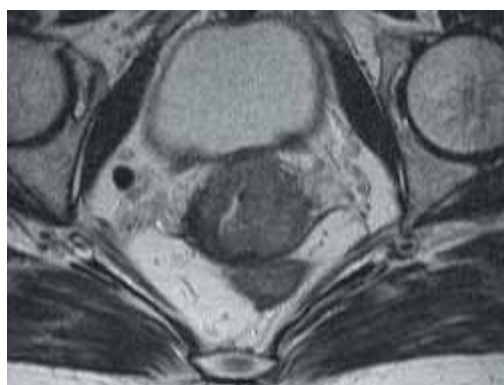


Figure N°8 : Coupe axiale pondérée T2 montrant une lésion cervicale invasive détruisant totalement l'anneau fibreux du col en avant et à gauche en rapport avec une extension paramétriale, classée stade IIB.(144)

➤ ***L'atteinte de l'appareil urinaire***

Est parfaitement étudiée par l'IRM. Une infiltration de l'uretère peut être individualisée surtout s'il existe une dilatation d'amont entraînant un contraste favorable entre l'urine endoluminale en hypersignal et l'infiltration tumorale qui est en hyposignal.

➤ ***L'atteinte de la paroi vésicale***

Se traduit par une perte du liseré en hyposignal correspondant à la musculature vésicale, un épaissement pariétal et une prise de contraste en masse ou nodulaire visible sur les séquences dynamiques en T1 après injection de gadolinium. La sensibilité d'une interruption de l'hyposignal musculaire est de 83 % et sa spécificité de 100 % [145].

➤ ***L'atteinte du rectum,***

Très rare, repose également sur la mise en évidence d'une infiltration de sa paroi par le tissu tumoral. Pour la vessie comme pour le rectum, la valeur prédictive négative de l'IRM quant à une extension tumorale à ces deux organes est de 100 % lorsque l'hyposignal pariétal apparaît conservé [145].

➤ ***L'extension à distance***

Concerne essentiellement la recherche d'adénopathies pelviennes ou lombo-aortiques. L'IRM comme le scanner peut mettre en évidence le long des axes vasculaires les ganglions qui sont considérés comme pathologiques si supérieurs à 1 cm. La sensibilité de l'IRM dans la détection des adénopathies est de 50 à 65 % et sa spécificité de 95 à 96 % [144].

Dans notre série, l'IRM pelvienne n'a été réalisée que chez 16 patientes.

La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fournissent des informations essentiellement morphologiques concernant le volume tumoral, l'invasion de la graisse pericervicale pour l'IRM et l'exploration des ganglions pelviens et lombo-aortiques pour la TDM et l'IRM. Cependant, quelle que soit la résolution spatiale atteinte, les techniques radiologiques, purement morphologiques, trouvent leur limite dans la caractérisation de la nature des lésions mises en évidence.

En effet, les lésions malignes ne présentent pas de texture particulière en TDM. De ce fait, la malignité d'une lésion ne peut être affirmée que par son augmentation de volume au cours du temps. De même, lors du bilan d'extension, seule l'augmentation de taille et les modifications morphologiques d'un ganglion permettent d'indiquer son envahissement par le processus malin [160]

Une technique d'imagerie alternative basée sur la reconnaissance de caractères biochimiques ou moléculaires des cellules composant les tumeurs s'avère donc essentielle pour la caractérisation des lésions. Cette technique est celle de la tomographie par émission positons (TEP) également appelée *petscan* en anglais.

c/IRM fonctionnelle

Les avancées techniques ont permis l'utilisation courante de nouvelles séquences en IRM. Le gain obtenu avec ces nouvelles séquences concerne aussi bien l'analyse morphologique que l'analyse fonctionnelle des organes pelviens.

➤ **Imagerie de diffusion**

✓ *Principes*

La séquence de diffusion est une séquence complémentaire au protocole d'investigation classique des pathologies tumorales pelviennes. La théorie de cette séquence s'appuie sur l'augmentation de la cellularité dans les tissus malins [97].

Au moins deux acquisitions du volume anatomique sont réalisées avec une séquence dont on fait varier un facteur appelé « b » (s/mm²). Il reflète le degré de pondération de la diffusion. Le paramètre b utilisé par la plupart des équipes en imagerie pelvienne varie de 600 à 1000, permettant un excellent contraste tissulaire. Dans les tissus malins, à forte cellularité, il existe une réduction de la diffusion des molécules d'eau libre dans l'interstitium [97]. L'imagerie de diffusion procure deux types d'informations :

- ✧ une information subjective visuelle en rapport avec l'intensité du signal de la lésion étudiée ; en général, une lésion tumorale cellulaire présente un hypersignal fort en diffusion, comparativement au signal bas des organes pelviens non tumoraux ;
- ✧ une information quantitative obtenue par le calcul du coefficient apparent de diffusion (apparent diffusion coefficient). L'ADC permet une quantification de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus. En pathologie tumorale, il existe une diminution de l'ADC dans les lésions malignes comparativement aux tissus normaux, par augmentation de la densité cellulaire.

Les séquences de diffusion ont, de manière générale, une excellente résolution en contraste mais ont, en revanche, une résolution spatiale limitée [126]

Pour atténuer ce défaut de résolution spatiale, la séquence de diffusion doit s'interpréter à la lumière des séquences morphologiques classiques.

Cette interprétation peut se faire soit de façon comparative et séparée, soit par fusion d'images.

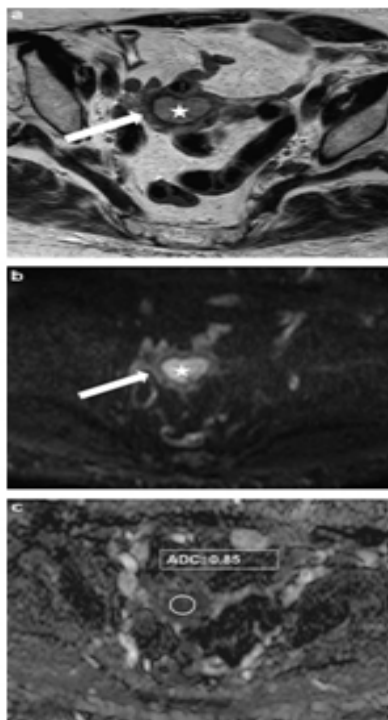


Figure: coupe axiale pondérée en T2 montrant une tumeur de l'endomètre en hyper-signal (étoile) au sein de l'utérus (flèche); b: la séquence en diffusion montre un hyper-signal tumoral intense; c: la cartographie apparent diffusion coefficient permet, en utilisant une région d'intérêt, d'obtenir une valeur objective du signal tumoral.

Indications : L'imagerie de diffusion peut être utile pour la détection tumorale des cancers utérins. Les séquences morphologiques classiques sont, en général, suffisantes pour les tumeurs de l'ordre du centimètre, mais la diffusion peut trouver son intérêt dans la détection des tumeurs de plus petite taille.

Dans le cancer du col utérin, en couplant l'imagerie de diffusion aux séquences pondérées T2, on observe un gain significatif en termes de précision diagnostique et de concordance inter-observateur [128]

Suivi post-thérapeutique dans le cancer du col utérin

Le suivi sous radiochimiothérapie des cancers du col utérin avec extension aux paramètres se fait, notamment, par l'examen clinique et l'IRM pelvienne. Les séquences de diffusion représentent une valeur ajoutée, grâce à l'évolution des valeurs de l'ADC mesurées au niveau de la tumeur. En effet, plusieurs auteurs ont montré qu'en cas de réponse aux traitements l'ADC augmentait et que l'importance des modifications d'ADC était corrélée à la réponse IRM et à la réponse clinique [129.130]. L'imagerie de diffusion doit donc faire partie du protocole IRM dans le suivi de l'évolution tumorale sous traitement.

➤ **Imagerie de perfusion**

✓ *Principes*

Pour l'étude du pelvis, l'imagerie de perfusion est basée sur l'utilisation du produit de contraste de l'IRM : les sels de gadolinium. Elle consiste à réaliser des séquences avec injection dynamique de sels de gadolinium, sur un mode d'acquisition 2D ou 3D, sur deux à cinq minutes et d'étudier la cinétique de rehaussement d'une tumeur utérine ou de la portion solide d'une tumeur ovarienne.

Il faut distinguer l'injection dynamique classique multiphasique, où en général, quatre acquisitions du volume sont réalisées dans le temps d'examen et la véritable imagerie de perfusion, où le rehaussement tumoral est étudié toutes les cinq secondes sur une période de deux minutes [132.138]

✓ *Indications*

L'injection de sels de gadolinium est particulièrement utile pour la caractérisation des masses annexielles complexes et dans le bilan d'extension lésionnel des cancers utérins.

Dans les cancers du col, la tumeur se rehausse précocement et l'injection de contraste permet d'évaluer au mieux la taille tumorale, critère faisant partie intégrante de la classification Figo révisée en 2009. Enfin, l'injection dynamique de sels de gadolinium peut aider à différencier la récurrence tumorale dans les cancers du col et les aspects post-thérapeutiques : en effet, une récurrence tumorale a tendance à se rehausser rapidement et intensément, alors que les remaniements fibrotiques post-thérapeutiques se rehaussent de façon peu intense et progressivement [186].

➤ ***Imagerie 3D***

✓ *Principes*

De plus en plus d'équipes s'intéressent à l'imagerie morphologique 3D et à ses applications sur l'imagerie du pelvis féminin [187.257]. Grâce aux techniques d'imagerie multiparallèle, il est désormais possible d'acquérir un volume en IRM. Le but est de travailler dans un volume proche de l'isotropie, comme en tomodensitométrie, tout en bénéficiant de la résolution en contraste de l'IRM. L'acquisition peut se faire en pondération T1 ou T2. Ce type de séquences présente

deux avantages principaux : la rapidité d'acquisition et surtout la capacité de reconstructions. Une séquence morphologique en 3D en pondération T2 peut être acquise en trois à quatre minutes selon la région à explorer. Le gain de temps est majeur en comparaison avec la réalisation de trois séquences dans les trois plans de l'espace (axial, coronal et sagittal), d'une durée de deux à trois minutes chacune. Les images peuvent ensuite être retravaillées dans tous les plans de l'espace, qu'ils soient stricts, obliques ou curvilignes [257]

L'IRM est une méthode d'imagerie morphologique et fonctionnelle permettant une très bonne caractérisation des structures normales ou pathologiques du pelvis féminin.

L'imagerie de diffusion et l'imagerie de perfusion doivent désormais s'ajouter aux protocoles d'acquisition classiques en cas de pathologie tumorale gynécologique, permettant un bilan d'extension locorégional et à distance. L'imagerie 3D est également prometteuse.

d/Tomographie par émission de positrons (TEP) :

La TEP-FDG a été évaluée dans le bilan d'extension tumoral des cancers du col. Elle utilise le fluorodesoxyglucose (18F-FDG), marqueur du métabolisme glucidique, qui constitue le radiopharmaceutique le plus utilisé à l'heure actuelle et celui qui a fait la preuve, depuis plus de 20 ans et au travers de très nombreuses études, de son impact majeur dans la prise en charge des affections néoplasiques. La TEP-FDG présente une sensibilité globale de 97 % pour la détection des tumeurs primitives qui présentent un hypermétabolisme franc et ceci quel que soit leur type histologique (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome) [147.148.154.159.161].

Cependant, comme la TDM, elle trouve ses limites dans son incapacité à détecter l'extension aux paramètres et aux organes de voisinage, et peut, dans certains cas, méconnaître la tumeur primitive, notamment, dans les petits cancers de stades IA et IB [154].

Par ailleurs, la forte accumulation du 18F-FDG dans la vessie et les fréquents artefacts de fixation digestifs peuvent gêner l'interprétation de la fixation du col.

En ce qui concerne l'extension ganglionnaire, Reinhardt et al. [157.156] ont comparé les performances de l'IRM et de la TEP-FDG chez 35 patientes atteintes de cancer de stade IB ou II selon la FIGO dont 11 ayant envahi les ganglions. Dans cette étude, les valeurs de sensibilité étaient de 91 % pour la TEP et 73 % pour l'IRM, la spécificité étant de 100 % pour la TEP et de 83 % pour l'IRM. La valeur prédictive positive de l'examen était de 90 % pour la TEP et 64 % pour l'IRM.

Le rôle de la TEP-FDG est cependant très débattu dans les cancers de petit stade. Dans une méta-analyse portant sur 15 études rétrospectives consacrées aux cancers du col utérins de petit stade, Havrilesky et al. [147] ont observé des valeurs de sensibilité de 79 % (65–90 %) pour la TEP-FDG et de 72 % (53–87 %) pour l'IRM et de spécificité de 99 % (96–99 %) pour la TEP-FDG et 96 % (92–98 %) pour l'IRM. Les relatives faibles valeurs de sensibilité de la TEP-FDG dans cette catégorie de patientes font que son rôle s'avère être limité pour les cancers de stade \leq IB1 [146.148].

Chez les patientes atteintes d'un cancer plus évolué (de stade \geq IB2 selon la FIGO), la TEP-FDG prend tout son intérêt du fait de la fréquence de l'extension extrapelvienne estimée de 15 à 30 % des cas. Bien que la lymphadenectomie demeure le *gold standard dans le staging*, de nombreux auteurs ont évalué les performances diagnostiques de la TEP-FDG par comparaison à celles de la TDM et de l'IRM dans les cancers évolués [152.155.158.161].

La plupart des auteurs s'accordent pour dire que dans les cancers évolués, elle pourrait remplacer la lymphadenectomie. Par exemple, Yildirim et al. [163] dans une étude concernant des cancers évolués classés IIB à IVA, ont retrouvé des adénopathies lombo-aortiques en TEP-FDG chez quatre patientes sur 16 avec des TDMs jugées normales.

Du fait de sa spécificité élevée, notamment pour le dépistage des adénopathies lombo-aortiques, la TEP-FDG peut guider l'acte chirurgical en déterminant la hauteur du curage dans les cancers les plus évolués ou guider la radiothérapie chez des patientes inopérables.

La lymphadenectomie para-aortique pourrait être réservée aux patientes atteintes de cancer de stade IB ou II dont la TEP est normale.

De plus, la TEP est plus performante que l'imagerie radiologique classique pour l'appréciation de l'extension plus à distance.

Elle permet, dans un même temps d'examen, la détection de métastases ganglionnaires sus-claviculaires dans 7,5 à 8 % des cas [146.148.154], induisant une modification de la prise en charge thérapeutique.

Bien qu'elle ait quelques limitations en rapport avec la taille des lésions, la TEP-FDG a une haute sensibilité et une haute spécificité pour la détection des lésions métastatique pulmonaires, hépatiques, médiastinales, osseuses, surrenaliennes, péritonéales, etc. [153] et ce, de manière plus performante que l'imagerie radiologique.

La TEP-FDG devrait donc être la technique de choix pour la détection des adénopathies lombo-aortiques et des métastases à distance dans les cancers du col évolués [153].

De nombreuses études se sont intéressées à l'impact pronostique de la TEP-FDG dans les cancers du col en utilisant, le plus souvent, la valeur maximale du *Standardized uptake value* (SUVmax) comme outil quantitatif [149].

Le SUVmax, représentatif de l'intensité de fixation du traceur, s'avérait être un facteur pronostique puissant en termes de survie et de prédiction de l'efficacité thérapeutique.

Plus que les valeurs absolues de SUVmax, l'intensité de fixation de la tumeur primitive et des adénopathies lors d'une TEP-FDG préthérapeutique devraient être prises en compte dans une approche multifactorielle incluant le stade selon la FIGO et le résultat du bilan d'extension. L'association de tous ces éléments constitue probablement le meilleur facteur pronostique.

En complément du 18F-FDG, l'imagerie de l'hypoxie présente un grand intérêt en radiothérapie et de nouveaux traceurs utilisés pour la TEP tentent de trouver leur place dans ce domaine dans le cadre de protocoles de recherche. L'hypoxie est un facteur de radiorésistance et, par conséquent, de mauvaise réponse thérapeutique.

Certaines équipes ont cherché à développer ce type de traceurs pouvant être utilisés comme facteurs pronostiques. Par exemple, Dehdashti et al. se sont intéressés au ^{60}Cu -diacetylbis(*N*(4)-methylthiosemicarbazone (^{60}Cu -ATSM). Dans un groupe de 38 femmes, la fixation initiale du ^{60}Cu -ATSM par la tumeur était inversement corrélée avec la survie sans progression ($p = 0,006$).

Dans cette étude, un rapport activité tumorale–activité du bruit de fond musculaire (T/M) supérieur à 3,5 permettait de discriminer au mieux les tumeurs qui allaient récidiver.

A l'avenir, cet examen permettrait peut être de moduler les doses de radiothérapie en fonction du degré d'oxygénation de la tumeur.

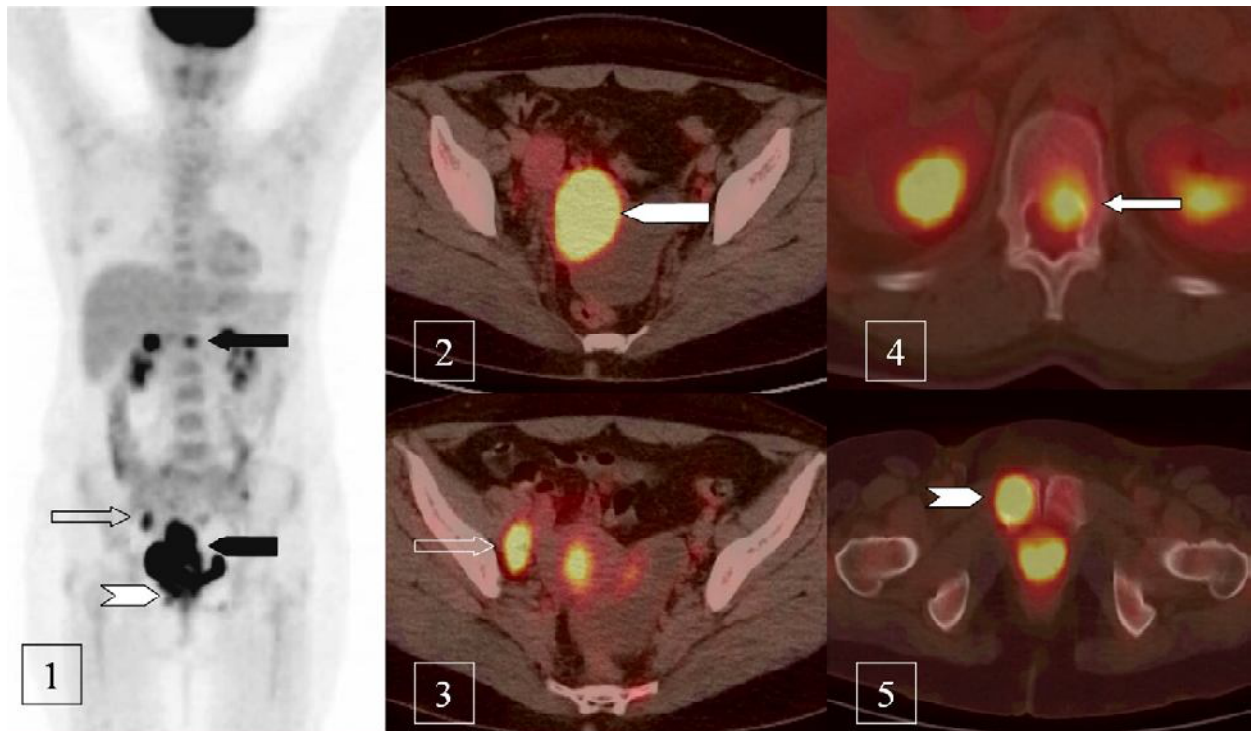


Figure N°9 : TEP-TDM au 18F-FDG : images MIP (1) et fusion TEP-TDM (2,3,4,5) dans le plan transverse. Foyers hyperfixants pathologiques du col utérin correspondant a la lésion primitive(2), iliaque externe droit correspondant a une adenopathie maligne (3), du corps vertébral de L1 (4) et de la partie droite du pubis (5) correspondant a des métastases osseuses.

Au Maroc, la TEP a été introduite depuis octobre 2010 dans un centre d'imagerie et de diagnostic. Cet examen n'est pas encore remboursé par l'AMO mais les discussions sont en cours à ce sujet.

Bientôt, le Maroc aura quatre autres PET-SCAN, deux à Rabat et deux autres à Casablanca.

e/Radiographie pulmonaire standard

Elle est réalisée à la recherche d'une localisation pulmonaire secondaire, mais elle est peu performante dans la détection des nodules de petite taille.

Dans notre série, elle a été réalisée chez toutes les malades, où elle s'est avérée normale.

f/TDM thoracique

Elle est effectuée en cas d'image suspecte sur la radiographie pulmonaire, elle est performante dans la détection des nodules de petites taille non visible sur la radiographie pulmonaire, elle permet de visualiser 20% des lésions non perçues par la radiographie standard. (124)

Dans notre série, cet examen a été réalisé chez 14 patientes, et était positif pour une localisation secondaire pulmonaire chez 4 patientes.

g/Echographie abdomino-pelvienne :

L'échographie pelvienne donne des renseignements sur le volume tumoral cervical et sur une éventuelle extension aux paramètres. Elle recherche également une pathologie utérine ou annexielle (53). Elle est cependant peu performante car elle surestime le volume tumoral. (84)

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

Au niveau de la cavité abdominale, l'échographie peut être utile dans le bilan d'extension à distance .Elle permet de rechercher des métastases hépatiques et notamment une éventuelle ascite. Elle est également utilisée pour la recherche d'adénopathies profondes mais reste moins sensible que la lymphographie ou la tomодensitométrie abdomino pelvienne (44,53).

Dans notre série, cet examen a été réalisé dans 12.4% des cas.

2. Bilan endoscopique

a/La cystoscopie

La cystoscopie s'avère inutile dans le bilan d'extension du cancer du col de stades II et III devant la normalité de la scanographie ou de l'échographie pelvienne. Associé à une biopsie vésicale, cette cystoscopie devient un outil diagnostique essentiel lorsque la scanographie ou l'échographie pelvienne montre ou laisse suspecter une atteinte vésicale (stade IV).

Cet examen a été réalisé dans 7% des cas et s'est avéré positif dans 1.5% des cas, confirmant l'atteinte vésicale.(165)

b/La rectoscopie

Elle n'a d'intérêt que s'il y'a une suspicion d'atteinte rectale au bilan radiologique et à l'examen clinique. Elle apprécie l'état de la muqueuse rectale et permet la biopsie des lésions suspectes.

Dans notre série cet examen a été réalisé chez 15 patientes (2.4%) dont une seule est revenue positive.

3. Curage ganglionnaire diagnostique

Il a un intérêt pronostique et d'adaptation des modalités thérapeutiques, mais sa morbidité est non négligeable d'où le développement des approches laparoscopiques puis des techniques du ganglion sentinelle.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié du curage ganglionnaire diagnostique.

4. Bilan biologique

a/Numération formule sanguine

Permet de mesurer le taux d'hémoglobine, le taux des globules blanc, et le taux des plaquettes.

Dans notre série, ce bilan biologique a été réalisé dans 70.1% des cas.

b/Fonction rénale

Elle comprend l'urémie, la créatinémie, ce qui nous permet de calculer la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft. Elle peut révéler, dans les stades avancés, une insuffisance rénale due à une obstruction urétérale.

Dans notre série, le bilan rénal a été effectué chez 348 patiente, la clairance de créatinine a été précisée chez 87 patiente.

c/Marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas indispensable pour le diagnostic ou pour l'évaluation de l'extension, il est surtout important pour la surveillance post thérapeutique. En fait, le dosage d'un marqueur (Squamous Cell Carcinoma pour les carcinomes épidermoïdes (SCC), CA-125 pour les adénocarcinomes) est recommandé dans le cadre du bilan initial pour obtenir une valeur de référence. Sa variation ultérieure étant l'un des éléments d'appréciation de l'efficacité du traitement et de l'évolution de la maladie pour les formes avancées (44,111).

Le marqueur (SCC) est positif dans 30 à 100% des cas de carcinomes invasifs du col utérin, en fonction du stade tumoral. En cas de récurrence, le taux est élevé chez 45 à 78% des malades. Il peut donc jouer un rôle de détection des récurrences. Il est utile en cas de carcinome épidermoïde ou adénosquameux, mais non pour les adénocarcinomes (53).

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

Le taux du marqueur CA19,9 est élevé chez environ 20% des malades qui présentent un carcinome épidermoïde du col utérin (53,112).

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

IV. CLASSIFICATION

1. Classification Figo (annexes 1-2)

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

La classification de la FIGO a été actualisée en 2009 et corrigée en 2010(4,5M) et fait suite à la version précédente datant de 2000(302,131).

Dans notre étude, la majorité de nos malades avaient un stade localement avancé avec un pourcentage qui atteignait 76.7%.Ce qui rejoint les données de la littérature concernant les pays en voie de développement, en effet à l'INO en 2006 , le pourcentage des tumeurs localement avancé a atteint 77.1% .

YOMI (139) au Cameroun, lors de l'analyse d'une population de 111 femmes atteintes de cancer du col utérin, a trouvé que les stades limités IA, IB et IIA représentent 31,5% alors que les stades avancés IIB, IIIA, IIIB et IV représentent 68,5% .

MARTEL (114) rapporte par contre la prédominance des stades localisés.

DURAND (35) également lors d'une étude portant sur 312 cas de cancer du col utérin a trouvé que 73,4% des malades étaient au stade IB, 9% étaient au stade IIA et 17,6% étaient au stade IIB.

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

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

Un des principaux reproches est qu'elle ne prend pas en considération un facteur pronostic essentiel qui est l'extension ganglionnaire au contrario à la classification TNM.

2. Classification TNM (annexe3)

Elle est donnée dans l'annexe 3, où T désigne la taille de la tumeur, N la présence de localisations ganglionnaires, et M la présence de métastases à distance.

V. MODALITES THERAPEUTIQUES

A- But du traitement :

Le but du traitement est double :

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

B- Moyens thérapeutiques :

1. La chirurgie :

A/Gestes d'exérèse :

A /1- Les interventions locales

✓ **La Conisation :**

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

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

Beaucoup d'études ont démontré que les différentes techniques de conisation avaient la même efficacité et comportent –à différents degrés – les mêmes complications : exérèse non in sono, hémorragie, sténose cervicale et récurrence (115, 125).

Dans notre série, aucune conisation n'a été réalisée.

- La trachélectomie (amputation du col) :

La technique de trachélectomie vaginale élargie a été mise au point par DARGENT en 1978. L'intervention comporte deux temps : le premier est une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique suivie d'une intervention élargie par voie basse comportant la cervicectomie avec colpectomie du tiers supérieur et ablation de la partie proximale des ligaments cardinaux (286, 132).

L'objectif de cette intervention est de traiter chirurgicalement de manière conservatrice des malades ayant un cancer invasif du col utérin tout en préservant l'utérus et sa vascularisation et en préservant ainsi leur fertilité .Cette chirurgie peut être pratiquée par voie basse associée à une lymphadénectomie coelioscopique, par voie abdominale ou bien par voie coelioscopique pure (132,133).

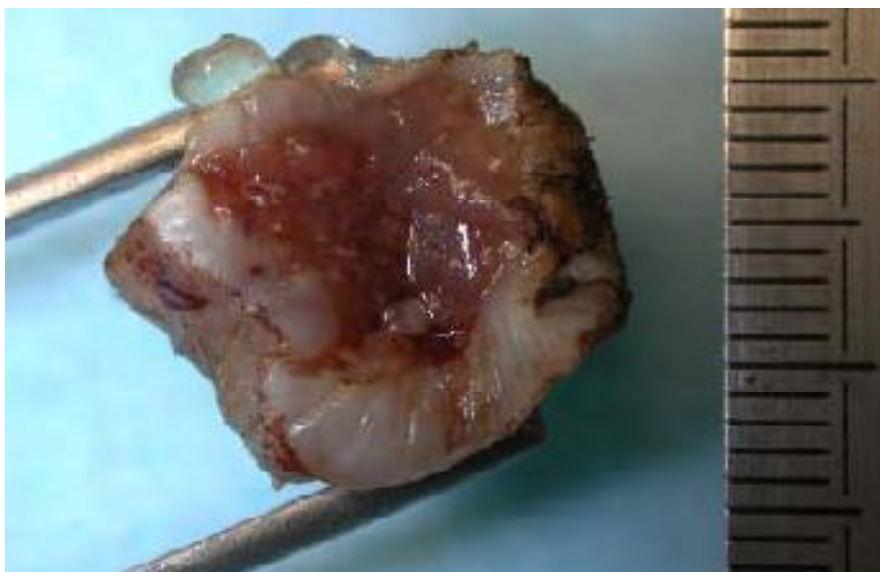


Figure N° 10 : Image de l'aspect macroscopique d'un cône utérin (134).

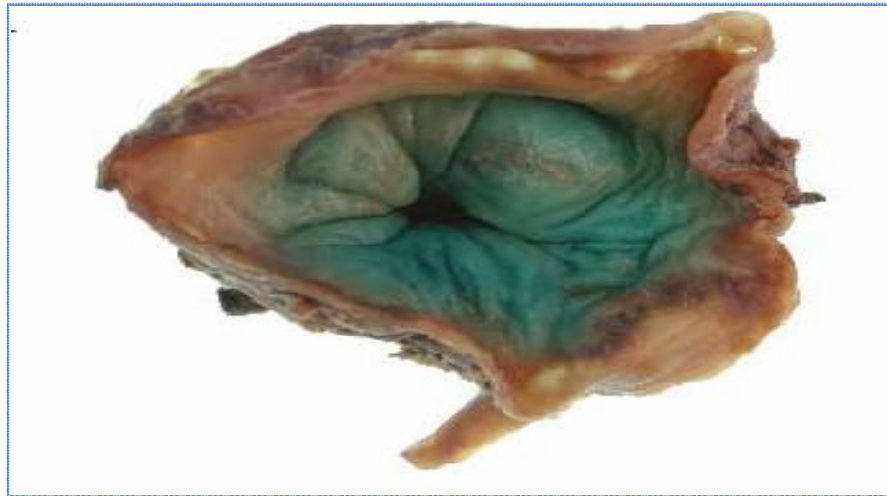


Figure N°11 : Image de trachélectomie-face vaginale avec massif cervical et collerette vaginale(134).

A/2- Adéno-colpohystérectomie élargie (ACHE) :

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

L'adéno-colpohystérectomie élargie est l'intervention de référence pour le cancer cervical invasif. Elle peut être exécutée par **voie vaginale** : c'est l'intervention de SCHAUTA, par **voie abdominale** : c'est l'intervention de WERTHEIM, par **voie coelioscopique** (135).

A/2-1 Par voie abdominale

En fonction de l'étendue de l'exérèse des paramètres, on décrit 5 types d'ACHE par voie abdominale (WERTHEIM) (44).

➤ **WERTHEIM de type I :**

Elle permet une exérèse cervicale complète, l'exérèse passe en dehors du fascia utérin, l'uretère est non disséqué, et les ligaments sont sectionnés le plus près de l'utérus.

➤ **WERTHEIM de type II ou vieux Wertheim (selon Novak)**

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

Une lymphadénectomie pelvienne accompagne habituellement l'hystérectomie.

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

➤ **WERTHEIM de type III ou vrai Wertheim (selon Novak)**

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

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

➤ **WERTHEIM de type IV ou Wertheim moderne:**

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

➤ **WERTHEIM de type V ou Exentération partielle:**

Elle associe à l'intervention précédente, une cystectomie trigonale avec réimplantation des uretères. Elle est réservée aux stades avancés.

A/2-2 Par voie vaginale : Colpohystérectomie de SCHAUTA :

La voie vaginale est à la fois peu traumatique et d'exécution rapide ; elle est la seule à assurer une incision vaginale strictement adaptée aux nécessités. Elle ne peut s'appliquer aux cas déjà irradiés (en principe), ni aux tumeurs de plus de 4 cm de diamètre. Le vagin est sectionné à la hauteur choisie, puis les piliers de la vessie, les artères utérines et les ligaments cardinaux contre la paroi pelvienne. La voie coelioscopique est la seule à pouvoir assurer la lymphadénectomie de manière non traumatique (135).

A/2-3 Par voie coelioscopique

L'introduction de la coelioscopie dans le traitement du cancer du col utérin date de plus de 15 ans. Elle est utilisée depuis 1986 pour la réalisation des lymphadénectomies pelviennes et depuis 1991 pour les lymphadénectomies para-aortiques (136).

Elle permet éviter une laparotomie dans les cancers de bas stade, de faible volume tumoral sans envahissement ganglionnaire.

Le risque principal étant l'essaimage des cellules carcinomateuses d'où l'intérêt de respecter les contre-indications notamment l'adénocarcinome et la carcinose péritonéale (137).

L'utilisation de la coelochirurgie dans la prise en charge des CCU n'est légitime que si les techniques opératoires de base sont parfaitement maîtrisées et intégrées dans des protocoles précis (162)

A/3- Exentération pelvienne :

L'exentération pelvienne ou pelvectomie est une intervention très lourde, elle peut être antérieure en réalisant une cystectomie ou postérieure en réalisant une résection rectale avec rétablissement de la continuité, et elle est dite totale quand elle associe une résection vésicale et rectale. Elle est toujours associée à une lymphadénectomie pelvienne (44).

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

On distingue deux types d'exentération pelvienne :

- ✧ les exentérations curatives ou radicales sont indiquées dans les stades avancés des cancers (primitifs) du col utérin et dans les récidives des cancers du col utérin traités initialement par radiothérapie.
- ✧ les exentérations palliatives sont destinées à améliorer la qualité de vie, essentiellement en cas de fistule urinaire ou digestive (135).

Cette chirurgie lourde présente des contre-indications : d'ordre général, anatomique et/ou psychologique et surtout carcinologique, qui sont la présence de métastases péritonéales, ganglionnaires à distance ou parenchymateuses (135,140).

La morbidité postopératoire de l'exentération pelvienne reste élevée.

Les complications postopératoires les plus fréquentes sont digestives (fistules et occlusions) et urinaires.

Le taux de morbidité est de 40 à 60 % alors que la mortalité est de 5 à 15% (132).

Dans notre série, aucune patiente n'avait bénéficié d'une exentération pelvienne.

B.Gestes associés

B /1 Lymphadénectomie

Malgré les développements des techniques d'imagerie et l'apport diagnostique carcinologique de la TEP, ces explorations sont grevées d'un taux très élevé de faux négatifs dans les cancers du col (90 % de faux négatifs selon Chou et al. [167]).

Aussi, le prélèvement chirurgical ganglionnaire reste indispensable pour déterminer le statut ganglionnaire des patientes atteintes d'un cancer du col utérin et la lymphadénectomie pelvienne complète fait partie de la prise en charge chirurgicale habituelle de ces cancers [170].

Afin de mieux connaître les techniques de prélèvement ganglionnaire dans les cancers du col utérin. Il est important, de différencier les cancers du col utérin débutants (de stades IA et IB1) et les cancers évolués (stade IB2 et au-dessus) car les prises en charge sont différentes et les approches de l'évaluation ganglionnaire n'ont pas les mêmes objectifs.

Cancers du col débutant :

Les territoires anatomiques devant être intéressés par ce prélèvement chirurgical sont :

- les territoires ganglionnaires iliaques externes et interiliaques.

L'intérêt de ce prélèvement ganglionnaire est essentiellement pronostique et d'adaptation des thérapeutiques. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien, la patiente doit bénéficier d'une chimioradiothérapie pelvienne ; alors qu'en l'absence d'atteinte ganglionnaire, il est souvent possible de se contenter d'une prise en charge chirurgicale exclusive .Nous détaillerons plus loin la prise en charge thérapeutique

Le standard actuel de la prise en charge de ces patientes est la réalisation d'un examen extemporané des ganglions pelviens suspects avec, en cas d'atteinte à l'examen extemporané, la poursuite des curages pelviens en territoires iliaque primitif et lomboaortique afin de déterminer le degré d'extension ganglionnaire de la tumeur cervicale et ainsi les volumes à irradier. Si les ganglions s'avèrent sains au cours de l'examen extemporané, le traitement classique consiste à réaliser un curage pelvien complet et une hystérectomie élargie.

La voie d'abord de cette chirurgie privilégiée de plus en plus la coelioscopie, dont la morbidité réduite permet d'améliorer la récupération postopératoire.

L'évolution actuelle de l'évaluation ganglionnaire dans les cas des cancers du col utérin débutants se fait vers la pratique de la technique du ganglion sentinelle [165.166.169].

Cancers du col évolué

Il s'agit de tumeurs au stade IB2 ou au-dessus. Ces tumeurs ont une agressivité tumorale plus importante et ne peuvent être traitées par une chirurgie exclusive. Le traitement de base de ces tumeurs repose sur la radiothérapie associée à une chimiothérapie de potentialisation [170](nous verrons le traitement plus loin) . La détermination des volumes d'irradiation bénéficie grandement de la connaissance du statut ganglionnaire à l'étage lombo-aortique. Dans ce domaine, l'apport des nouvelles techniques d'imagerie : scanographie abdominopelvienne, IRM abdominopelvienne, IRM de diffusion, TEP, est non négligeable. Cependant, si ces différences explorations d'imagerie ont permis d'améliorer la sensibilité de détection des métastases ganglionnaires en particulier des cancers pelviens, le nombre de faux négatifs reste non négligeable. Les études pratiquées dans plusieurs centres ont, en particulier, mis en évidence dans le cadre des cancers du col utérin avancé un taux de faux négatifs de 50 % par l'utilisation de la TEP pour la détermination du statut ganglionnaire à l'étage lombo-aortique [175]. Aussi, actuellement, les curages ganglionnaires et en particulier lombo-aortiques, restent le standard pour connaître le statut ganglionnaire dans le cadre des cancers du col utérin évolués avant la mise en place des thérapeutiques principales.

Le curage ganglionnaire dans ce territoire est plus difficile. Il consiste en l'exérèse d'une moyenne de 11 (+ ou - 4) ganglions, et intéresse les groupes pré et latéro-caves, pré et latéro-aortiques et inter aortico-caves (182.183). La limite supérieure du prélèvement ganglionnaire doit être la veine rénale gauche.

Le risque d'une métastase L.AO en absence de métastases ganglionnaires pelviennes est faible (moins de 3%)

L'approche laparoscopique a permis de largement réduire la morbidité de ces curages qui se font à l'occasion d'une hospitalisation brève de 24 à 48 heures avec peu de séquelles [168,172,176,178].

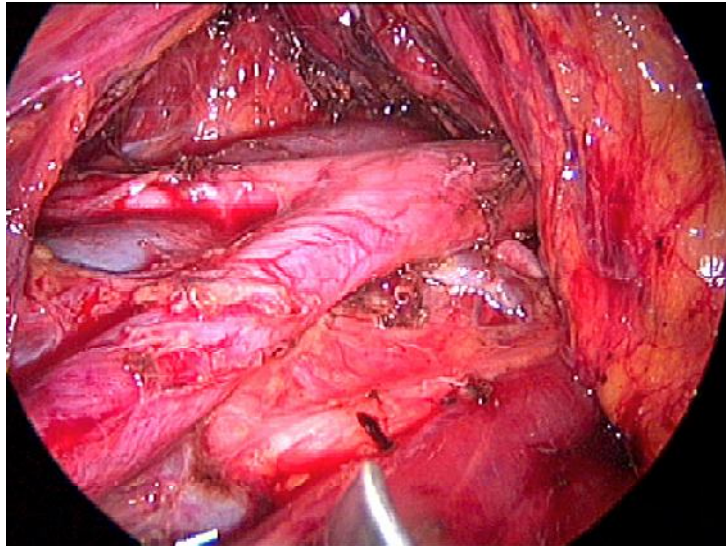


Figure N°12 : Aspect des vaisseaux lombo-aortiques (aorte, veine cave, vaisseaux iliaques primitifs.) après réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique par voie rétropéritonéale.(178)

Dans notre série

Le curage ganglionnaire pelvien a été réalisé chez 86 patientes (17.1%). Il n'était suffisant que dans 39 cas(7.7%)

Le curage ganglionnaire L.AO n'a été effectué chez aucune de nos patientes.

La détermination du statut ganglionnaire chez nos patientes s'est basée essentiellement sur les données de l'imagerie et plus particulièrement sur les données de la T.D.M abdomino- pelvienne.

B/2- Technique du ganglion sentinelle :

L'évolution actuelle de l'évaluation ganglionnaire dans les cancers du col utérin se fait vers la pratique de la technique du ganglion sentinelle [165.166.169].

Cette technique présente plusieurs avantages :

- ✧ La possibilité de cibler l'examen extemporané et d'optimiser ainsi une prise en charge peropératoire des patientes.
- ✧ La connaissance de micrométastases dans le ganglion sentinelle est un facteur pronostique qui a été reconnu par plusieurs études sur les cancers du col utérin [165.166.169.173]. Grâce à cette technique, ce facteur pronostique peut être déterminé et ainsi des thérapeutiques adaptées peuvent être préconisées en cas d'envahissement micrométastatique des ganglions sentinelles afin de réduire leur risque de rechute [173] ;
- ✧ Le dernier apport est celui de réduire la morbidité du geste opératoire en ne réalisant qu'un seul prélèvement de ganglion sentinelle sans curage pelvien complet [174].

La technique du ganglion sentinelle utilise actuellement trois méthodes de détection :

- ✧ La méthode colorimétrique est basée sur l'utilisation d'un colorant bleu lymphophile.
- ✧ La méthode isotopique consiste à utiliser un radio-isotope de type Technicium99m(Tc99m)
- ✧ La méthode combinée utilise à la fois les deux méthodes.



Figure N°13 : Identification d'un ganglion sentinelle pelvien droit (coloré en bleu) au contact de la veine iliaque externe droite.(165)

Plusieurs études ont été réalisées dans le but de valider cette technique, la méta-analyse de Van de Lande et al., incluant 842 patientes et 12 études, retrouve des sensibilités de 92%, 92% et 81% .Une étude française multicentrique représentée sous forme d'abstract à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2009 semble apporter d'excellents résultats, avec une sensibilité de 91.3% et une valeur prédictive négative de 98.1% (184.185). Actuellement, une étude multicentrique française a débuté depuis quelques mois, cette étude regroupe plus de 20 centres répartis à travers le territoire .Il s'agit d'une étude randomisée comparant deux groupes de patientes tirées au sort : un groupe de patientes bénéficiant du prélèvement du ganglion sentinelle isolément et un autre groupe ayant un prélèvement du ganglion sentinelle et un curage pelvien. Les résultats ne sont pas attendus avant 2012. L'objectif de cette étude est de valider la technique du ganglion sentinelle isolée pour la prise en charge des cancers du col utérin débutant.

Dans notre série, cette technique n'a été réalisée chez aucune patiente.

B/3- Transposition ovarienne :

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino pelvienne en dehors du champ d'irradiation.

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

Cette intervention peut également être réalisée par coelioscopie .Les indications dans ce cas sont restreintes aux tumeurs cervicales malpighiennes de taille inférieure à 2cm , sans embols vasculaires et sans envahissement ganglionnaire(186).

Son efficacité, de l'ordre de 75% des cas avec activité hormonale, est liée à la hauteur de la transposition et à l'âge de la malade (137).

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de ce geste.

2. Radiothérapie

a/Radiothérapie externe

a.1-Qualité des faisceaux

Elle est délivrée par des photons de haute énergie (18 à 25 MV), émis par des accélérateurs linéaires de particules (188)

L'emploi du COBALT est actuellement déconseillé (46)

Technique de radiothérapie 2D TECHNIQUE EN BOITE

On utilise 2 faisceaux antéro-postérieurs ayant pour limites :

- ✧ Limite supérieure : interlignes L5-S1 en cas de formes limitées sans envahissement ganglionnaire. Mi L4 en cas de formes plus évoluées et /ou d'envahissement ganglionnaire pelvien. D 12-L 1 en cas d'atteinte lombo-aortique.
- ✧ Limite inférieure : elle dépend de l'extension de la lésion, en particulier de l'atteinte vaginale. Elle est située à 2-3cm en dessous du vagin sain. Dans certains centres le vagin est visualisé sur la scopie après avoir mis en place un tampon imbibé de produit radio-opaque. Elle se situe au minimum sous les ischions.
- ✧ Limites latérales des faisceaux antéro-postérieurs : 1,5cm en dehors du détroit moyen.

On utilise 2 faisceaux latéraux ayant pour limites :

- Limites antéro-postérieures : mi symphyse pubienne en avant, mi sacrum ou bord postérieur du sacrum en arrière, en cas d'atteinte des ligaments utéro-sacrés.

Les caches sont ensuite dessinés sur les clichés radiologiques afin de protéger l'intestin grêle en haut, les têtes fémorales en bas sur les faisceaux antéro-postérieurs. Sur les faisceaux latéraux, un cache est dessiné en antérieur, dans la partie supérieure du faisceau afin d'épargner le grêle. Un cache centro-pelvien est positionné sur les faisceaux antéropostérieurs (à 40 Gy 45 Gy, selon les équipes), en regard de l'utérus et du vagin, pour cacher la zone qui sera ensuite traitée par curiethérapie.

Figure 1: Faisceau antérieur mi L4

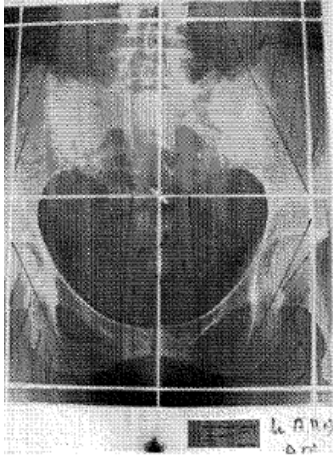


Figure 2 : Faisceau latéral



Figure N°13 :Clichés radiologiques Face et Profil d'une technique de radiothérapie en 2D réalisée chez une patiente du service

La Radiothérapie conformationnelle

Cette technique a permis l'optimisation de la radiothérapie des cancers du col utérin.

Elle permet de mieux couvrir le volume cible et de mieux épargner les organes à risque en diminuant le volume traité. En moyenne, elle permet de diminuer de 34 % le volume vésical et de 15 % le volume d'intestin grêle recevant 70 % de la dose prescrite. En revanche, le volume de rectum recevant au moins 70 % de la dose prescrite est augmenté, surtout lors de l'irradiation des lésions localement évoluées.

Elle permet de diminuer d'environ 10% les volumes de vessie et de rectum irradiés [191]. Elle nécessite la réalisation d'un scanner effectué en position de traitement, puis la délinéation sur les coupes scanographiques des différents volumes d'intérêts : GTV, CTV, vessie, rectum.. .

L'irradiation est généralement délivrée par 4 faisceaux . Le PTV et les caches sont ensuite générés par le système de dosimétrie.

➤ **Volumes cibles**

Volume cible macroscopique(GTV)

Il englobe tous les tissus où la tumeur est décelable à partir de l'examen clinique et des données de l'imagerie.

Volume cible anatomo-clinique (CTV)

Il comprend : le GTV, le col en totalité, l'utérus, les paramètres et les annexes. Certaines écoles recommandent l'inclusion de 2cm de vagin sain sous l'extension tumorale macroscopique (271.272), d'autres recommandent **inclusion** de 3cm (121)

Le volume cible anatomo-clinique ganglionnaire dépend du statut ganglionnaire :

- ✧ en l'absence d'atteinte ganglionnaire, seules les aires iliaques internes et externes sont incluses ;
- ✧ les aires iliaques primitives sont irradiées en cas d'atteinte des ganglions iliaques externes et/ou internes. En pratique, elles sont très souvent incluses dans les volumes irradiés ;
- ✧ les ganglions lombo-aortiques ne sont irradiés qu'en cas d'extension macroscopique car l'irradiation prophylactique reste aujourd'hui controversée suite aux essais thérapeutiques réalisés qui n'ont pas formellement démontré son utilité [271.272].

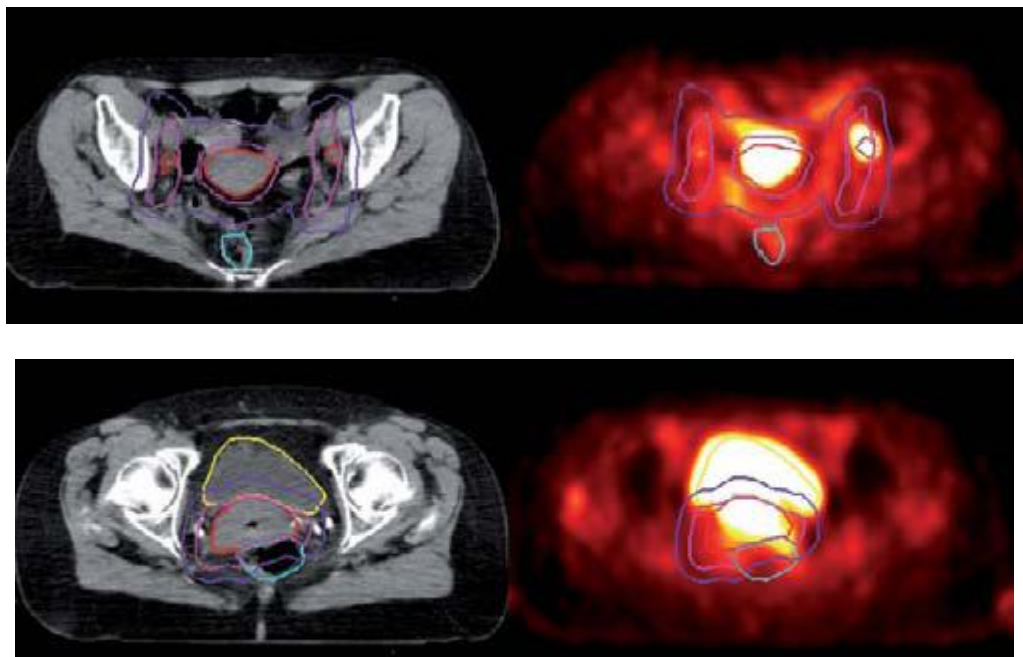


Figure N°14 : Volumes d'intérêts GTV-T et GTV-N en rouge, CTV en rose, PTV en bleu, vessie en jaune, rectum en bleu.

Volume cible prévisionnel (PTV)

Il tient compte des mouvements des organes, et des incertitudes de repositionnements de la patiente lors du traitement.

La marge « raisonnable » habituellement appliquée autour du volume cible anatomoclinique est de 10 mm, en sachant que, dans les cas les plus défavorables selon les mouvements de l'utérus, elle devrait atteindre jusqu'à 20 mm (271). Certaines écoles préconisent 5 à 10 mm de marge. Les systèmes de contention (fixe genoux et fixes pieds) ont été étudiés et semblent améliorer la qualité du repositionnement lors des irradiations pelviennes. Le système de contention permettait de réduire les incertitudes de repositionnement de l'ordre de 3 mm dans l'axe crânio-caudal.(121)

Une autre manière de réduire les marges pour tenir compte des incertitudes de positionnement repose sur la vérification en temps réel du repositionnement à chaque séance. Cette méthode permet de considérer qu'une marge de 3 à 5 mm est suffisante pour assurer la reproductibilité tout au long du traitement [276].

L'importance de la réplétion des organes à risque est également à prendre en compte lors de la définition du volume cible prévisionnel. (189)

Enfin, il faut noter que pendant les semaines de traitement, l'utérus va changer de position, voire d'orientation (passage de rétroflexion à l'antéflexion et inversement) et la tumeur changer de taille.(277)

La technique de radiothérapie guidée par l'image tridimensionnelle a incontestablement un intérêt majeur pour le choix des marges du volume cible prévisionnel lors de l'irradiation des cancers gynécologiques.(275)

La marge habituelle de 10 mm permet de couvrir correctement le volume tumoral macroscopique, mais il est indispensable de faire une évaluation des marges réelles nécessaires dans chaque centre en fonction des modalités techniques de la radiothérapie et des systèmes de contention.

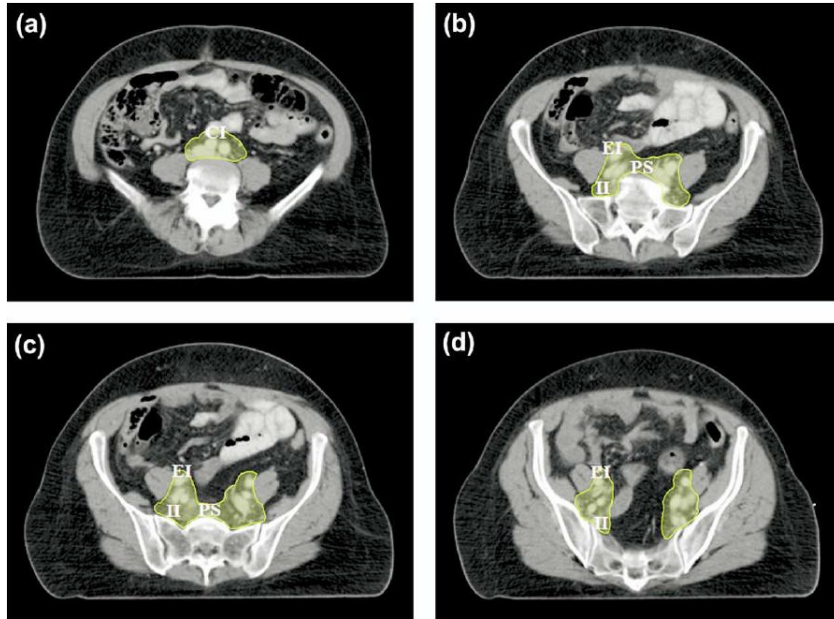


Figure N° 15 : Volumes cibles : Aires ganglionnaires Lombo-aortique, présacrés, iliaques primitifs, iliaques externes et iliaques internes.

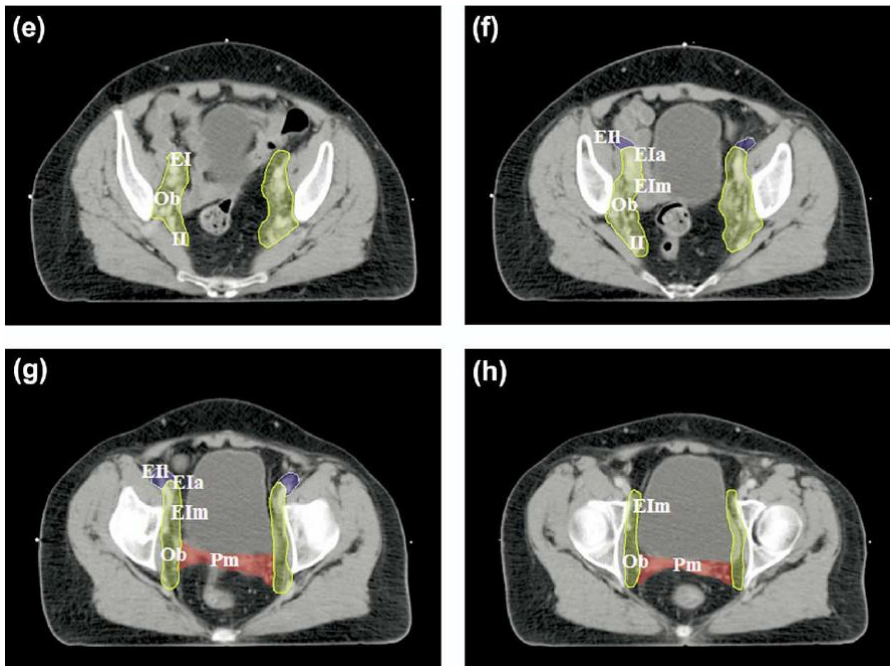


Figure N°16 :Volumes cibles : Aires ganglionnaires : Obturatrices, iliaques internes et iliaques externes.

➤ **Les organes à risque :**

Les recommandations de contourage de chaque organe sont les suivantes :

α/ Rectum :

Le rectum peut être délimité comme un organe plein ou un organe creux.

En pratique, les méthodes de délinéation sont différentes.

deux • Deux options principales existent : soit le rectum est contourné dans son unité anatomique, c'est-à-dire du canal anal à la jonction rectosigmoïdienne (critères proposés par le Radiation Therapy Oncology Group ou RTOG), soit il est défini en regard de l'organe cible irradié, soit 2 cm en dessous et au-dessus du volume cible anatomoclinique. Cette seconde approche est proposée par le Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales (GETUG) .(100)

β/Vessie

La vessie doit être contournée dans toutes les situations d'irradiation pelvienne. Sa délinéation est facilitée lorsque la vessie est pleine, lorsque celle-ci n'est pas le volume cible.(102)

γ/Intestin grêle

L'ensemble de la cavité intestinale doit être contournée, plutôt que les anses intestinales séparées (gain de temps, gain de reproductibilité).(103)

δ/Têtes fémorales

Le contourage à partir des coupes transverses scanographiques est généralement facile à réaliser. Il commence depuis les sommets des têtes fémorales jusqu'au petit trochanter.(118)

ξ/ Ovaires :

Le contourage via tomодensitométrie dosimétrique des ovaires est extrêmement intéressant en cas de transposition ovarienne pour évaluer la dose reçue par les ovaires transposés.

Au moment de la transposition chirurgicale, il est possible de placer un matériel de repérage qui sera utile à l'oncologue radiothérapeute pour le repérage de l'ovaire.(119)

➤ **Dose, étalement, fractionnement**

La dose délivrée sur la tumeur (T) varie de 46 à 50 Gy en 25 fractions avec des doses par fraction de 1,8 ou 2 Gy. Cette dose doit atteindre les 70 Gy si un complément par curiethérapie n'est pas envisageable. L'étalement se fait classiquement sur 5 semaines.

Une dose de 45 à 50 Gy à visée prophylactique est délivrée sur les ganglions pelviens, avec un étalement de 5 semaines.

Un complément de dose est délivré sur les ganglions pathologiques, pour obtenir une dose de 60 Gy.

➤ **Dosimétrie :**

Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation :

L'irradiation se fait par des photons de 10 à 25MV, les organes à risque étant protégés par des caches personnalisés (dessinés sur les clichés radiologiques) ou par des lames du collimateur. Le traitement se fait en général par quatre faisceaux

orthogonaux, en radiothérapie classique, les 2 tiers de la dose sont apportés par les faisceaux antérieur et postérieur et le tiers restant par les latéraux. En cas de traitement par deux faisceaux, ceux-ci sont également pondérés. En radiothérapie conformationnelle, les pondérations de chacun des 4 faisceaux étant déterminées en fonction des doses aux volumes à irradier et des contraintes de dose aux organes à risque à l'aide des histogrammes dose-volume (HDV). À noter que l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité se développe actuellement et permettrait de diminuer significativement les toxicités aiguës urinaires, digestives, et hématologiques .(204)

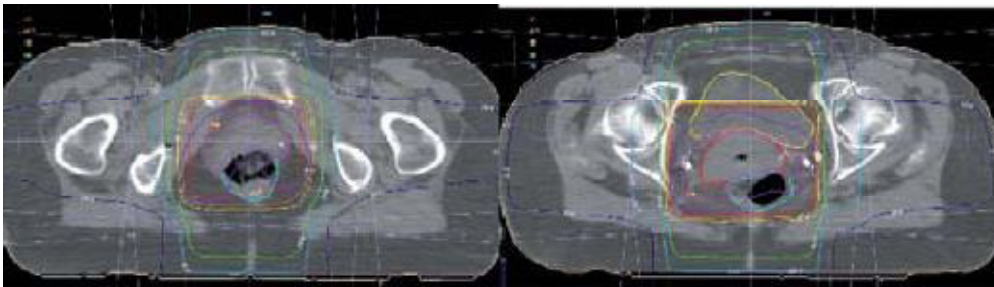


Figure N°17 : DOSIMETRIE

Représentation graphique des doses :

D'après les recommandations du rapport 62 de l'ICRU , la distribution de dose est acceptable si tout point du volume cible prévisionnel reçoit une dose comprise entre 95 et 107% de la dose prescrite. Il faudrait:

- ✧ Calculer et tracer de la distribution de dose résultante par TPS (isodose 95% et 107% de la dose prescrite), au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.
- ✧ Calculer des histogrammes dose-volume (HDV).

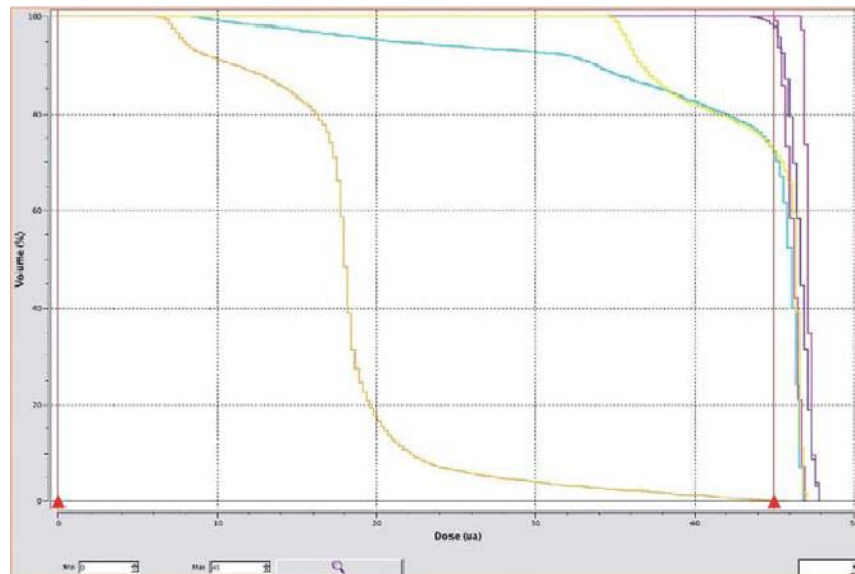


Figure N°18 :Histogramme dose-volume du volume cible anatomoclinique tumoral et ganglionnaire (CTVT et N) en rose, volume cible prévisionnel (PTV en violet, rectum en bleu, vessie en jaune, têtes fémorales en orange.

➤ **Validation et visa du plan de traitement :**

Elle est conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radio-physicien. Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

➤ **Positionnement :**

La patiente est en général installée en décubitus dorsal, bien alignée par les lasers, mains croisées sur la poitrine, avec cale-pied et billot sous les genoux, et si possible l'utilisation d'un matelas ou rarement d'un masque pelvien de contention. La vessie doit être pleine (pas de miction dans la demi heure précédant l'acquisition) et le rectum doit être vidé juste avant l'examen afin de les épargner mais ne sont pas réalisés en pratique (190)

En cas de radiothérapie conformationnelle, une injection de produit de contraste est souhaitable (si la fonction rénale le permet), de même qu'une opacification digestive avec un faible volume d'eau.

Cette simulation doit être la plus confortable et la plus reproductible possible pour avoir la même position lors du traitement.

Certaines équipes optent pour le traitement en procubitus, le ventre étant comprimé sur une plaque de positionnement (Belly board) afin de repousser les anses grêles vers le haut.

➤ **Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité**

La RCMI va permettre de créer des isodoses élevées de forme concave ajustées au plus près du volume cible. La modulation d'intensité se caractérise par une modification volontaire de la dose délivrée à travers le champ d'irradiation. Ainsi, en plus d'une modulation binaire (en tout ou rien) à deux dimensions réalisée à l'aide de caches, la modification de la dose délivrée en profondeur dans le plan perpendiculaire au faisceau va apporter une troisième dimension à la modulation, permettant ainsi de maîtriser avec précision la dose délivrée au patient lors de la superposition de chaque faisceau d'irradiation. (204)

L'étape de planification va permettre de simuler sur ordinateur le traitement prévu et de connaître la distribution de dose délivrée au patient. Pour la radiothérapie classique ou conformationnelle, le processus est appelé planification directe alors que la RCMI utilise principalement la planification inverse. Le système de calcul de dose détermine alors des paramètres de dose « profils de fluence ». C'est l'évolution des appareils de traitement qui permet de délivrer des « fluences modulées ».

On distingue deux principales méthodes utilisées en RCMI : la méthode segmentée, dite « Step and shoot », qui consiste en une irradiation par un faisceau modulé par une succession de petits champs irradiés à faibles doses entrecoupées par des déplacements de lames, la deuxième méthode est la méthode dynamique qui consiste en un mouvement continu des lames pendant l'irradiation.

La modulation d'intensité possède un potentiel supérieur à la radiothérapie conformationnelle standard dans sa capacité à épargner les organes à risque et à couvrir de façon plus efficace les volumes cibles.(205)

La dose aux organes à risques peut ainsi être diminuée, la dose à la tumeur peut être augmentée, la dose aux ganglions pelviens et lombo-aortiques peut être optimisée [205], le tout avec un bénéfice radiobiologique puisque la dose par fraction peut être diminuée aux organes à risques et éventuellement augmentée à la tumeur.

Cette technique nécessite une immobilisation aisée et reproductible en raison des forts gradients de doses ou un 'tracking' de la tumeur (c'est-à-dire une poursuite en temps réel de la position de la tumeur). L'immobilisation peut être réalisée par un système de compression abdominale, permettant de refouler vers le haut l'intestin grêle et de diminuer les mouvements du col [206.207].

La RCMI exige une 'délinéation' précise des organes cibles : col utérin et aires ganglionnaires.

Il existe peu de références concernant la 'délinéation' des organes cibles en RCMI. Taylor et al [208] proposent un modèle consistant à 'contourer' les vaisseaux pelviens en ajoutant une marge isotropique de 7 mm dans les 3 dimensions. Ainsi, ils couvriraient près de 99% des ganglions pelviens. Il n'existe pas de référence pour 'contourer' le col utérin en RCMI.

Les études dont l'objet est le traitement des cancers du col (RCMI du col utérin) par RCMI sont essentiellement des études dosimétriques [209.210]. Ces dernières retrouvent une supériorité de la RCMI sur la radiothérapie conformationnelle, en particulier une diminution d'environ 50% du volume de vessie, rectum et d'intestin recevant la dose de prescription 45- 50 Gy [219]. Cette technique permettrait également une escalade de dose sans augmenter les toxicités [220]. Cependant, le volume de tissu sain recevant des faibles doses, augmente et est proportionnel à l'index de masse corporel [209]. Ces études montrent que la RCMI diminuerait les toxicités dans le cancer du col, mais des essais préliminaires sont encore nécessaires pour adopter cette technique en routine.

Différentes équipes publient leurs résultats sur l'irradiation pelvienne par RCMI, en particulier ganglionnaire. L'avantage principal de la RCMI retrouvé par ces équipes est l'épargne du tube digestif [219]. La vessie et le rectum sont également moins irradiés.

L'irradiation lombo-aortique peut être réalisée à visée prophylactique, ce qui augmente la survie par rapport à l'irradiation pelvienne seule, mais augmente la toxicité [218].

La réalisation d'une radiochimiothérapie concomitante, couplée à une irradiation lombo-aortique par RCMI, pourrait augmenter la survie, sans majorer les toxicités. Gerszten et al ont réalisé une étude de faisabilité de radiochimiothérapie pelvienne et lombo-aortique en RCMI. Cette dernière montre des toxicités acceptables [219].

D'autres études donnent des conclusions similaires en terme de diminution de la dose aux organes critiques lors d'irradiations pelviennes et lombo-aortiques en RCMI [220].

La RCMI permettra probablement à l'avenir de diminuer les toxicités digestives et urinaires dues à l'association radiochimiothérapie

➤ **Curiethérapie**

La curiethérapie joue un rôle important dans le traitement des cancers du col utérin. Elle a pour but de stériliser la maladie microscopique au niveau du col, du tiers supérieur du vagin et des paramètres proximaux.

L'anatomie vaginale et utérine constitue une situation idéale puisqu'elle va permettre la mise en place de sources radioactives.

La curiethérapie permet de délivrer des doses qu'on ne peut jamais atteindre avec la radiothérapie externe.

Le taux de survie en rémission complète est significativement amélioré par l'utilisation systématique d'une curiethérapie utérovaginale de complément après irradiation externe pelvienne (192).

Une augmentation significative du taux de survie à cinq ans des patientes atteintes de CCU de stade II a été observée aux Etats Unis entre 1973 et 1983.

Cette amélioration était liée à une utilisation plus systématique de la curiethérapie au fil des années (192).

De même, Logsdon et Eifel(193) ont montré une augmentation significative du taux de survie sans récurrence à cinq ans chez 907 patientes traitées dans un but curatif lorsque la radiothérapie était systématiquement associée à une curiethérapie : 45% versus 24% lorsque la radiothérapie externe était utilisée seule.

La curiethérapie peut être délivrée seule avant ou après la chirurgie ou en association avec la radiothérapie externe.

➤ **Curiethérapie endocavitaire**

✓ *Application*

On utilise différents applicateurs pour la curiethérapie endocavitaire : des applicateurs personnalisés (applicateurs moulés de Chassagne et Pierquin) [194,195] ou des applicateurs standardisés (applicateurs de Fletcher, tandem and ring, anneau vaginal.. .) [195].

Si aucune étude n'a comparé l'efficacité de chacun de ces systèmes, la qualité technique des applications constitue un élément important pour le contrôle local. Corn et al. ont revu 128 radiographies de contrôle de curiethérapie de patientes atteintes de CCU de stade avancé. La qualité technique de l'application était le facteur le plus déterminant du contrôle local dans l'analyse multifactorielle, avec un taux de contrôle local à cinq ans de 68% en cas d'application idéale contre 34% en cas d'application inadéquate ($p=0.02$).

Les techniques peuvent également influencer sur l'incidence des complications.

Ainsi, Barillot et al. (197) a montré une augmentation des complications sévères vésicales et rectales avec l'utilisation des cylindres vaginaux comme applicateurs.

✓ *Débit de dose :*

Curiethérapie à bas débit de dose

Il s'agit d'une technique permettant une irradiation en continue, la dose est délivrée avec un débit moyen de 0.5Gy/h (198,199).

En curiethérapie à bas débit continu de type Césium, les longueurs des sources radioactives sont choisies en fonction de la taille du col utérin, de l'extension tumorale initiale, et des stocks de sources disponibles. En cas d'atteinte vaginale étendue, le Césium est remplacé par des fils d'Iridium coupés à la longueur désirée. La longueur de la source utérine dépend de l'extension tumorale endocervicale, et de la profondeur de la cavité utérine, déterminée lors de l'hystérométrie per-application.

Curiethérapie de débit pulsé (PDR)

Cette nouvelle technologie utilise le principe d'une source ponctuelle unique d'iridium192 ayant une activité maximale de un Curie . L'irradiation se fait par pulses, la source se déplace dans les cathéters pas à pas, avec une longueur de pas réglable et des temps d'arrêt programmables. Dans le cas où les temps d'arrêt de la source sont fixes, on obtient une dosimétrie proche de celle d'un fil d'iridium192 de même activité et de même longueur, si le pas est $>$ à 2,5 fois la taille de la source ponctuelle. La source miniaturisée se déplace pas à pas dans les différents cathéters, afin de réaliser la distribution de dose souhaitée. La durée des pulses est inférieure à une heure, laissant ainsi le temps au personnel soignant de réaliser les soins avec une radioprotection optimale. Le nombre de pulses dépend de la dose à délivrer, de l'activité de la source, et du volume d'irradiation.

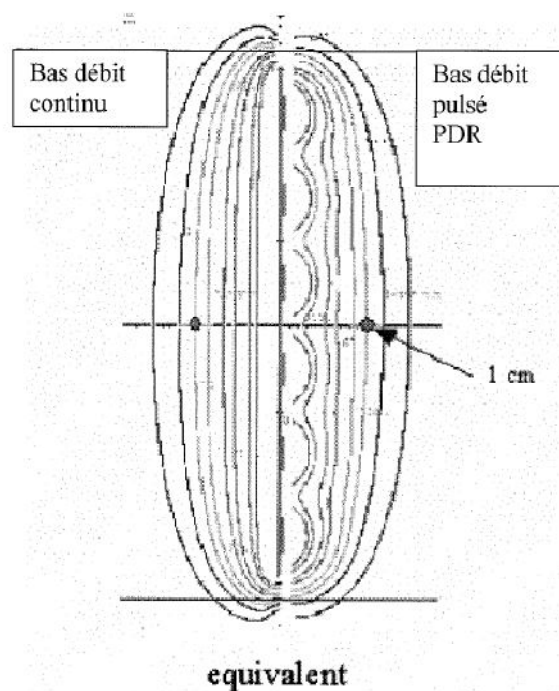


Figure 5 : Comparaison dosimétrique bas débit continu/bas débit pulsé

Curiethérapie haut débit de dose

Le traitement est fractionné, ne nécessitant pas d'hospitalisation mais un projecteur de sources radioactives.

La curiethérapie de haut débit de dose (de l'ordre de 2 ou 3 Gy par min) introduite en 1980 a modifié les modalités d'applications. De plus, l'utilisation de cette technologie de la source unique se déplaçant pas à pas a permis d'envisager le concept d'optimisation.

Ce type de traitement nécessite plusieurs séances, mais le meilleur schéma d'application reste à évaluer.

Deux études randomisées et une enquête rétrospective ont comparé curiethérapie utérovaginale haut débit et bas débit de dose en complément d'une radiothérapie externe pelvienne. Le taux de survie à 5 ans était comparable dans les deux études randomisées. Et le taux de contrôle tumoral local paraissait significativement plus élevé dans le groupe haut débit de dose dans l'essai de Shigematsu et al. Dans cette même étude, le taux de complications sévères radio-induites était également plus élevé dans le groupe haut débit de dose. Alors qu'il était plus élevé dans le groupe bas débit de dose dans l'essai de Patel et al.

L'enquête de Orton et al a reposé sur 17 068 patientes traitées par curiethérapie utérovaginale de haut débit de dose et 5666 patientes par curiethérapie de bas débit de dose. L'index thérapeutique semblait meilleur après curiethérapie haut débit de dose avec une réduction du taux de complications sévères et une meilleure survie. Cependant, les résultats de cette enquête correspondent à une comparaison historique non randomisée, source de biais qui ont

fait l'objet de nombreuses critiques. Il est probable que les techniques de stimulations virtuelle des irradiations par imagerie tomodensitométrique associée à l'IRM pelvienne et de la planification dosimétrique tridimensionnelle devraient permettre de mieux appréhender les risques dosimétriques des complications aux organes sains, d'améliorer la couverture des volumes cibles tumoraux et par conséquent d'augmenter l'index thérapeutique.

Comme pour la curithérapie utérovaginale préopératoire de bas débit de dose, l'augmentation du débit de dose de la curiethérapie utérovaginale de complément augmente le risque de complications digestives et vésicales. Dans une série de 1456 CCU traités par irradiation exclusive, Perez et al ont observé une augmentation du taux de complications rectales et vésicales lorsque le débit de dose sur l'isodose de référence de la curiethérapie utérovaginale à bas débit de dose était supérieur à 0,8Gy/h.

✓ *Prescription, dosimétrie*

La dosimétrie est réalisée soit sur des clichés orthogonaux de face et de profil, en décubitus dorsal, et après opacification du ballonnet de la sonde vésicale (dosimétrie 2D), soit sur des coupes transversales scanographiques ou sur des coupes IRM, afin de réaliser une dosimétrie 3D.

✓ *Dosimétrie 2D*

Pour la dosimétrie 2D, des sources fictives sont introduites dans les cathéters utérins et vaginaux. Les cathéters, ainsi que les différents points d'intérêts définis ci-dessous sont reconstruits par une méthode de reconstruction orthogonale.

Les points d'intérêts systématiquement relevés sont les points de repères suivants :

- ✧ du col (CA : col antérieur et CP : col postérieur), correspondant à 2 grains d'argent insérés au niveau de la lèvre antérieure et postérieure du col, lors de l'examen gynécologique per curiethérapie,
- ✧ du moule (MA : moule antérieur et MP moule postérieur), correspondant à 2 billes métalliques insérées sur la face antérieure et postérieure du moule lors de sa fabrication (au niveau des limites antérieures et postérieures du col),
- ✧ du col construit (CCA : col antérieur construit et CCP : col postérieur construit), situés à 1cm au-dessus des points MA et MP dans l'axe de la sonde utérine,
- ✧ de la vessie (point V), situé au centre de la paroi postérieure du ballonnet de la sonde vésicale), selon les recommandations du rapport 38 de l'ICRU [196].
- ✧ du rectum (point R), situé au milieu des sources vaginales, à 5mm en arrière de la paroi vaginale postérieure, conformément au rapport 38 de l'ICRU [196].

La dose prescrite varie en fonction de la stratégie thérapeutique choisie, en fonction des équipes de curiethérapie, et du type d'application. Elle doit réaliser un compromis entre la dose nécessaire pour permettre une efficacité optimale sur la tumeur, et la dose maximale tolérable par les organes critiques de voisinage.

Pendant longtemps le point de prescription a été le classique point A. Ce point correspondant au croisement des vaisseaux utérins avec l'urètre situé à 2cm au dessus de l'orifice cervical et 2 cm en dehors du canal cervical ; Le point B situé à 3cm en dehors du point A (système de Manchester) [210,211].

Ce seul point ne suffit cependant pas à définir un traitement et ne peut être directement corrélé au risque de complications.

Chassagne et Hariot en 1997 ont proposé une série de définitions avec des doses exprimées en plusieurs points relevés sur les clichés radiologiques. Les caractéristiques de l'application étaient ensuite rapportées conformément au rapport 38 de l'ICRU [212,213].



**Figure N°19 : Cliche radiologique face d'une application de curietherapie uv
chez une patiente suivie a l'ino**

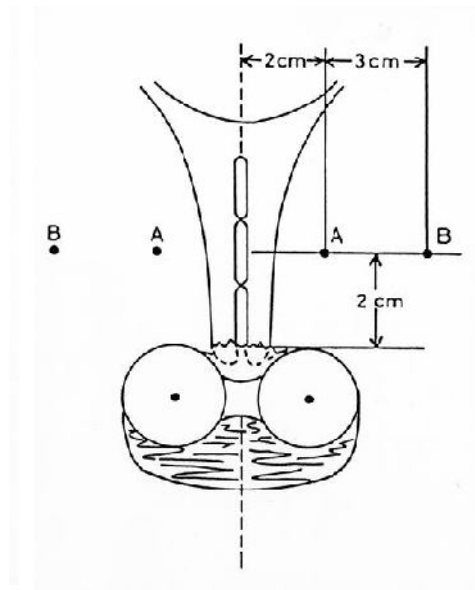


Figure N°20 : Schema montrant les point A et B selon le système de Manchester

▪ Les recommandations de l'ICRU 38 sont les suivantes :

- ✧ Description des applicateurs et du système employés.
- ✧ Description des sources.
- ✧ Délivrer une dose standard de 60Gy lorsque la curiethérapie est exclusive ou de compléter la dose à 60Gy lorsque la curiethérapie est associée à une RTE.
- ✧ Description du débit de Kerma total de référence dans l'air exprimé en cGy.m² qui permet d'estimer l'importance globale de l'irradiation effectuée (indépendant du radioélément, et proportionnel à la dose reçue par la patiente).
- ✧ Description des plans de calcul de la distribution de dose plans frontal oblique et sagittal oblique contenant les sources utérines.

- ✧ Description de la dose et du débit de dose aux points de référence : les points de la paroi pelvienne, les points du trapèze lymphatique (iliaques externes droits et gauches, les iliaques internes droit et gauches et les lomboaortiques), les organes critiques (point vésical au ballonnet vésical et point rectal).
- ✧ Description du volume de référence qui permet de comparer deux applications réalisées avec des applicateurs et des chargements différents dimensions isodose 60 Gy (D60Gy=HWT (Hauteur x largeur x Epaisseur)) et les dimensions de l'isodose 60Gy-dose de RTE (D60Gy-DRTE) et si possible en cm³. Ce rapport a l'avantage de permettre des comparaisons entre les différentes modalités techniques utilisées. Il permet de plus une approche plus rationnelle dans l'évaluation des complications.

La dose totale cumulée d'irradiation externe pelvienne et de curiethérapie utérovaginale recommandée est de 75Gy au point A de Manchester pour les cancers de stades IB1 et II de petit volume et de 85Gy pour les formes de gros volume [214].

Une dose cumulée au point A de Manchester de radiothérapie externe pelvienne et de curiethérapie utérovaginale supérieure à 85Gy [215], des doses cumulées aux points de référence rectal et vésical selon les recommandations du rapport 38 de l'ICRU [210] supérieur à 60Gy, l'augmentation du produit des 3 dimensions HWT (Hauteur x largeur x épaisseur) du volume d'irradiation par curiethérapie utérovaginale englobé dans l'isodose 60Gy [216,217] et l'utilisation de cylindres vaginaux en tant qu'applicateur de curiethérapie constituent des facteurs de risques de complications [200].

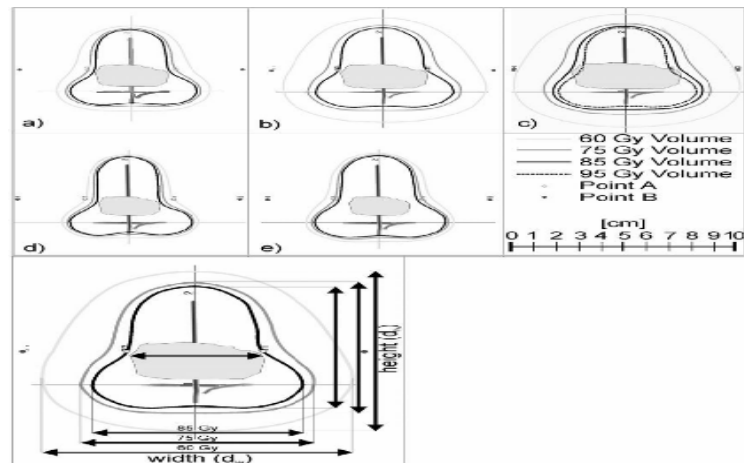


Figure N°21 :Distribution de dose dans les différents volumes en curiethérapie

✓ *Dosimétrie tridimensionnelle :*

L'introduction de l'imagerie 3D, de l'informatique, et l'utilisation d'applicateurs compatibles avec les examens scanner et IRM, ont permis l'avènement de la curiethérapie 3D, voire 4D. Cette nouvelle approche nécessite la définition des organes à risque et des volumes tumoraux. Un consensus sur la définition des volumes a été établi par le groupe Gyn GEC ESTRO (201.202) en se basant sur les données de l'examen clinique, du scanner et de l'IRM. Il est ainsi défini un CTV à haut risque de rechute locale (CTV HR), un CTV à risque intermédiaire de rechute locale (CTV RI).

Potter et al ont réalisé une étude d'escalade de doses et d'optimisation des volumes sur coupes IRM [203]. Les patientes incluses étaient des stades IB à IVA. La curiethérapie a été réalisée à la dose moyenne de 86 Gy +/- 16 Gy (dose au point A), sur la période 1998- 2000, puis à la dose de 90 Gy +/- 15 Gy (dose au point A), avec optimisation manuelle sur la période 200 1-2003. Leurs taux de contrôle local à 3 ans pour la période 1998-2000, et pour la période 2001-2003, sont respectivement de

100 % et 96 % pour les tumeurs de 2 à 5cm, et de 64 % et 86 % pour les tumeurs de plus de 5cm. La survie globale à 3 ans pour la période 1998-2000, et pour la période 2001-2003 est respectivement de 53 % et 64 %. Pour les tumeurs de plus 5cm, la survie globale est de 28 % et 58 % pour ces deux mêmes périodes. Les taux de complications tardives grade 3 et 4 sont de 10 % et 2 %, respectivement pour la première et la seconde période.

Ces excellents taux de réponse locale sont à rapprocher des taux publiés qui varient de 45 à 75% et confirment le rôle fondamental de la curiethérapie dans le traitement curatif des cancers du col.

La réalisation de curiethérapie 3D sur coupes scannographiques et au mieux sur IRM, avec optimisation, devrait permettre à l'avenir une amélioration du contrôle local et de la survie globale.

Actuellement, au sein de notre service cette technique est en cours d'utilisation.

HR CTV :

Il tient compte de la maladie macroscopique résiduelle.

Il faut délivrer une dose totale aussi élevée que possible afin d'éradiquer toute maladie macroscopique résiduelles en tenant compte des contraintes de doses au niveau des organes à risque (Dose : 80-90Gy).

IR CTV :

Il tient compte de la maladie macroscopique initiale et considère la maladie résiduelle microscopique au moment de la curiethérapie.

- **IR CTV** : HRCTV + 5 à 15 mm : zone avec un risque intermédiaire de récurrence : de la maladie microscopique potentiellement résiduelle en intégrant l'extension tumorale initiale

Il faut délivrer une dose appropriée (> 60Gy) pour éradiquer toute la maladie résiduelle microscopique en tenant compte des contraintes de doses au niveau des organes à risque.

a. Définition des volumes en fonction des stades :

▪ **Dans les tumeurs de stades limités (stade < IB2) :**

- **GTV** : La tumeur.
- **HR CTV** : GTV et col en totalité.
- **IR CTV** : CTV HR + 1cm autour les tissus adjacents : partie interne des paramètres, partie supérieure du vagin et le corps utérin adjacent.

▪ **Dans les tumeurs de stade avancé mais limité au col IB2 (RTH/CMT) :**

- **GTV** : La tumeur.
- **HR CTV** : GTV et col en totalité.
- **IR CTV** : CTV HR + 1cm autour les tissus adjacents : partie proximale des paramètres, tiers supérieure du vagin et le corps utérin adjacent.

▪ **Dans les tumeurs avancées (Stade II-IVA) :**

- **GTV** : La tumeur.
- **HR-CTV** : au moment de la curiethérapie : GTV + col + maladie résiduelle dans les tissus adjacents.
- **IR-CTV** : HR-CTV + extension initiale (paramètres, vagin, corps utérin, rectum, vessie).

Les limites de tolérance de la vessie sont particulièrement élevées, de l'ordre de 90Gy dans les 2cm³, alors que celles du rectum ne diffèrent pas fondamentalement des doses au point ICRU (au point R inférieure à 60-65Gy). Le sigmoïde fait l'objet d'études, car cet organe était méconnu avant l'imagerie.

Curiethérapie interstitielle

Pour la curiethérapie interstitielle, les vecteurs sont des aiguilles creuses dont l'extrémité est émoussée et obturée. Leur application se fait dans le vagin, les paramètres et les tissus para-vaginaux, en respectant les règles du système de Paris. Leur immobilisation est réalisée par différents systèmes.

La prise en charge des cancers du col utérin par radiothérapie et curiethérapie est limitée en termes de dose par la présence d'organes sensibles tels que l'intestin grêle, la vessie, le rectum et les têtes fémorales. La toxicité est encore aggravée par la chimiothérapie concomitante.

➤ **Chimiothérapie (CT)**

✓ *Chimiothérapie en phase métastatique :*

Monochimiothérapie

En monochimiothérapie : plus de 38 drogues ont été testées et sont actives dans le CCU : Isofosfamide, chlorambucil, Vindésine, Cisplatine, 5-Fluorouracil, Methotrexate, Doxorubicine, Irinotécan, Paclitaxel, Topotécan, Vinorelbine, Gemcitabine.

Le cisplatine (CDDP) est la drogue majeure qui a donné le plus de réponse objective.

Polychimiothérapie :

De nombreuses associations de drogues ont été évaluées et il ressort que les associations à base de CDDP sont supérieures aux associations sans CDDP . Plusieurs associations à base de CDDP ont été comparées au CDDP seul.

L'association de CDDP-Topotécan est la première association qui a montré un bénéfice en survie globale.

Plus tard, quatre associations ont été comparées : Paclitaxel-CDDP versus Topotécan-CDDP versus Vinorelbine-CDDP versus Gemcitabine-CDDP. Les résultats finaux de cet essai phase III ont été publiés récemment et sont en faveur de l'association Paclitaxel-CDDP avec un profil de toxicité meilleur.

✓ *La chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante :*

En 1996, la conférence de consensus sur le CCU concluait à une absence de bénéfice en faveur de l'adjonction d'une CT au traitement standard.

CT néoadjuvante :

Les huit essais randomisés de la CT néo-adjuvante n'ont pas montré de bénéfice malgré les résultats immédiats souvent positifs, en raison de l'augmentation des décès iatrogènes par majoration des effets secondaires de la radiothérapie.

CT adjuvante

Il y a peu d'études disponibles, dont une seule randomisée négative, ce qui ne permet pas de la recommander même pour les patients avec un envahissement ganglionnaire.

Si les stratégies de chimiothérapie néo adjuvantes et adjuvantes se sont avérées plus toxiques qu'efficaces, les associations concomitantes (radiochimiothérapie) ont démontré, dans les cancers du col à un stade avancé, leur supériorité sur la radiothérapie seule, avec un gain absolu en survie d'environ 10% [227.228]. Différents schémas de chimiothérapie ont été testés ; les schémas efficaces comportent tous un sel de platine.

Radiobiologie des associations radiochimiothérapie

Les buts sont d'agir sur les cellules cancéreuses à distance des volumes irradiés, de lutter ainsi contre la diffusion micrométastatique, d'améliorer le contrôle local et ainsi d'augmenter la survie.

En dehors des champs d'irradiation, la chimiothérapie agit par son mécanisme propre. Différents mécanismes expliquent la meilleure efficacité de l'association radiochimiothérapie :

- ✧ Modifications des lésions radio induites,
- ✧ Inhibitions des réparations,
- ✧ Synchronisation en phase radiosensible,
- ✧ Promotion de l'apoptose,
- ✧ Action sur les cellules hypoxiques,
- ✧ Réoxygénation,
- ✧ Action sur l'angiogénèse.

Dans le cas du cancer du col utérin, la drogue principalement utilisée est le Cisplatine.

Ce dernier produit au niveau des molécules d'ADN des adduits entre la molécule de platine et les bases guanines de l'ADN. Les adduits inter brins sont des lésions irréparables (5% des adduits), alors que les adduits intra brins sont réparables par la cellule.

L'association radiothérapie - Cisplatine conduit à des modifications des lésions radio induites les rendant irréparables [229].

Le second mécanisme est l'inhibition de la DNA-PK par le Cisplatine [230].

Le 5 fluoro-uracile est également souvent utilisé dans le traitement des cancers du col. Il agit en formant un complexe stable avec la thymidilate synthase conduisant à son inhibition, d'où la déplétion du pool de thymidine puis l'inhibition de la réparation de l'ADN.

Il en résulte une inhibition de la réparation des lésions radiques.

Ces mécanismes augmentent l'activité anti-tumorale mais majorent également les toxicités aiguës et tardives.

Le rationnel sur l'association radiochimiothérapie concomitante

Depuis 1999 et la publication de 4 essais randomisés [227.231.232.232] comparant la radiothérapie seule (comportant un premier temps de radiothérapie externe et un second de curiethérapie) ou associée à l'hydroxyurée et la radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine, la radiochimiothérapie avec cisplatine s'est imposée comme le standard thérapeutique pour les tumeurs du col utérin localement avancées. Le gain absolu en survie est d'environ 10%.

Une première méta-analyse, celle de Green, a été publiée en 2001 (35, 36IMRT) regroupant 19 essais thérapeutiques (17 publiés et 2 non publiés) incluant 4580 patientes randomisées entre radiochimiothérapie et un bras de référence. La chimiothérapie était le plus souvent à base de cisplatine. La survie sans progression

et la survie globale étaient augmentées respectivement de 16% et 12%. En parallèle, les toxicités aiguës de grade 3 et 4 ont été augmentées de manière significative, les toxicités tardives n'ont pu être établies par manque de données.

Ces résultats ont été confirmés par la mise à jour de 2005 [236] qui retrouve une survie globale augmentée de 10%, et une survie sans récurrence augmentée de 13%.

La méta-analyse de Lukka H [237] a étudié des radiochimiothérapies à base de cis platine et a permis de confirmer les résultats précédents.

Une dernière méta-analyse publiée en 2009 a objectivé un bénéfice absolu en survie à cinq ans de 6%(60-66%), en survie sans maladie à cinq ans de 8% (50-58%), en survie sans maladie locorégionale à cinq ans de 9% et un bénéfice en survie sans maladie métastatique de 7%. Cependant, ce bénéfice est réduit à 3% lorsque le cancer est de stade III ou IVA.

Tableau 4 : Revue de la littérature des essais de radiochimiothérapie

Étude	Stade	Traitement standard	Traitement expérimental	Taux de survie globale	p
Keys [22] GOC123	IB2	RT	RT + CDDP hebdomadaire	74% vs 83 %	0,008
Morris[23] Eifel[39] RTOG90-01	IB2-IVA	RTchamp élargi	RT + CDDP, 5-FU	41 % vs 67 %	<0,001
Rose [34] GOG 120	IIB-IVA	RT + HU	RT + CDDP hebdo RT + CDDP + 5-FU +HU	49,7%vs67 % 49,7%vs 64%	0,02
Whitney [25] GOC 85	IIB-IVA	RT + HU	RT + CDDP, 5-FU	52 % vs 62 %	0,018
Pearcey[40]	IA-IIA avec T > 5cm ou IIB	RT	RT + CDDP hebdo	62 vs 58%	NS

RT : radiothérapie ; HU : hydroxyurée ; CDDP : Cis platine ; 5-FU : 5 Fluoro-Uracile

En conclusion

La RCC utilisant une CT à base de CDDP améliore significativement la SSR et la SG dans les stades IB, IIA, IIB de mauvais pronostic (N+ pelvien, Taille supérieure à 4cm, et/ou envahissement microscopique des paramètres) et moins significativement dans les stades III et IV.

La RCC est devenue un standard thérapeutique pour les stades localisés et localement avancés.

La toxicité de la RCC est essentiellement hématologique et digestive, et reste supérieure à celle de la radiothérapie seule.

Une administration hebdomadaire de 40mg/m² de CDDP semble être le schéma le plus adéquat.

Perspectives d'avenir

Récemment, au congrès annuel de l'ASCO déroulé en 2009, des résultats identiques ont été présentés, avec une différence importante en faveur d'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine-cisplatine précédée d'une RCC (cisplatine et gemcitabine) par rapport à une RCC classique (sels de platine seule) [238]. Cependant, dans cette étude, il est difficile de faire la part entre l'effet propre de l'association de la gemcitabine plus la cisplatine concomitante à la radiothérapie et celui de la chimiothérapie adjuvante. Dans la méta-analyse, les toxicités aiguës sont essentiellement hématologiques et gastro-intestinales sévères, surtout avec le platine comme radiosensibilisant ($p = 0,000002$). La gemcitabine à faible dose est très radio-sensibilisante (100 mg/m² par semaine), et doit être évaluée dans d'autres essais cliniques, avec ou sans cisplatine afin de confirmer les résultats présentés au congrès de l'ASCO 2009 [238]. De même, l'association paclitaxel plus cisplatine est intéressante et peut augmenter l'efficacité de la RCC [268,269].

Ces nouvelles combinaisons doivent être comparées dans des essais de phase III au standard cisplatine-radiothérapie concomitante avant de changer nos pratiques. Parmi les thérapies ciblées, la voie la plus étudiée est celle de l'apoptose, et notamment la voie de la cyclo-oxygénase-2 (cox-2) [270]. Plusieurs études de phase II ont été publiées avec des résultats encourageants avec le célécoxib mais au dépend d'une toxicité hématologique et digestive importante [271,272]. Une autre voie intéressante est celle de la transmission du récepteur à l'épidermal growth factor (EGFR) avec des résultats pré-cliniques mettant en évidence une synergie des inhibiteurs de l'EGFR en agissant sur le cycle cellulaire (en G1) au niveau de l'apoptose et de la réparation de l'ADN [273].

C. Stratégie thérapeutique

Stade IA

La chirurgie est le traitement standard. La conisation est nécessaire pour le diagnostic et l'appréciation des facteurs histopronostiques (profondeur de l'invasion et emboles vasculaires).

En général, le risque d'envahissement ganglionnaire en cas de carcinome micro-invasif est très faible. Les patientes ayant le risque de récurrence le plus important sont celles avec présence d'emboles lympho-vasculaires [240]

- **les stades IA1** : avec invasion de moins de 3mm relèvent d'une conisation pour les tumeurs sans embole vasculaire et les patientes désireuses de grossesse.

L'hystérectomie simple extra-faciale est proposée dans les autres cas.

La lymphadénectomie est recommandée en cas d'emboles vasculaires.

En présence de 2 facteurs de risque intermédiaire de récurrence comme l'atteinte de plus 1/3 de l'épaisseur stromale du col utérin, une taille supérieure à 4cm, ou présence d'embolies vasculaires, une RT postopératoire s'impose (274-282).

En présence de facteur de haut risque comme : la positivité des marges, l'atteinte microscopique des paramètres, ou l'atteinte ganglionnaire, le standard est de faire une RCC complémentaire. (242,241,283,284)

Dans notre série, nous avons dix cas de stade IA selon la FIGO 2000, un seul cas a bénéficié d'une chirurgie seule à type d'hystérectomie élargie sans traitement adjuvant, deux cas ont bénéficié d'une hystérectomie simple extra-faciale suivie d'une RT exclusive, les sept cas restants ont bénéficié d'une hystérectomie élargie avec curage ganglionnaire suivie d'une RCC.

- **Les stades IA2** : avec invasion de 3 à 5mm sont traités par hystérectomie élargie de type II et lymphadénectomie en cas d'embolies vasculaires ou par hystérectomie radicale modifiée avec lymphadénectomie pelvienne ou une radiothérapie première. Une trachélectomie après curage ganglionnaire préalable peut être envisagée lorsque une préservation de la fertilité est désirée.

(286-287).

Les indications d'un traitement adjuvant sont les mêmes que celles sus cités pour les stades IA2.

Stades IB

- Stade IB1 :

Il n'existe actuellement pas de standard de prise en charge dans les carcinomes de stade IB1. Plusieurs options ayant montré une efficacité équivalente mais qui diffèrent par leur morbidité : chirurgie, radiothérapie et curiethérapie ou l'association radio-chirurgie.

Le traitement chirurgical standard consiste en une hystérectomie élargie avec curage ganglionnaire bilatéral.

Landoni et al. ont montré dans une étude randomisée que l'hystérectomie radicale type Piver III n'apporte pas de bénéfice en termes de survie et de récurrence en comparaison au type Piver II. De plus le type Piver III est à l'origine de plus de complications grade 3. Chez les jeunes patientes, on peut proposer une chirurgie conservatrice consistant en une trachélectomie radicale à condition qu'elles présentent des facteurs de bon pronostic, à savoir, une taille < 20 mm, absence d'embols vasculaires ou d'atteinte ganglionnaire. Plusieurs études ont rapporté un taux de récurrence comparable à l'hystérectomie radicale (4%) avec un taux de naissance encourageant.

La radiothérapie exclusive pour les stades IB1 permet des taux de guérison équivalents à ceux de l'hystérectomie radicale. Il s'agit d'une radiothérapie conventionnelle avec irradiation externe suivie de curiethérapie endocavitaire. Quarante à cinquante gray sont administrés pendant quatre à cinq semaines quotidiennement. L'irradiation externe précède en général la curiethérapie ; Les protocoles spécifiques de combinaisons radio-chirurgicales varient considérablement. Les décisions thérapeutiques pour chaque patient prennent en compte de multiples facteurs comme l'âge, l'état général, les caractéristiques de chaque tumeur afin d'optimiser les traitements en minimisant les effets secondaires.

La combinaison de la chirurgie à la radiothérapie augmente les taux et les types de complications par rapport à la morbidité de chacune des thérapeutiques isolées. Les doses d'irradiations doivent être moins importantes que dans la radiothérapie exclusive, et la chirurgie doit être plus limitée par rapport à la chirurgie exclusive.

En cas de chirurgie première, cette dernière doit être suivie de radiothérapie ou de radiochimiothérapie en cas de facteurs de mauvais pronostic (facteurs de risque intermédiaire, et facteurs de haut risque de récurrence). Toutefois, près de 80% de ces patientes auront des facteurs péjoratifs après chirurgie et auront une indication à la radiothérapie. Cette attitude donne lieu à de nombreuses controverses du fait de la morbidité importante qui est associée à la séquence chirurgie radicale et radiothérapie.

Une curiethérapie première suivie de chirurgie, 6 à 8 semaines après, permet d'optimiser le contrôle local et réduire ainsi le taux de récurrence. Le taux de morbidité de cette chirurgie, idéalement faite par laparoscopie, n'est pas accru. Néanmoins, il n'y a aucune étude de phase III démontrant de manière formelle la supériorité de la combinaison curiethérapie-chirurgie première sur la chirurgie exclusive pour ces stades.

Stade IB2-IVA :

Le traitement chirurgical exclusif dans ces stades n'est pas indiqué. En effet différentes études randomisées ont établi la RCC comme le standard thérapeutique des cancers du col localement avancés.

Cette modalité thérapeutique est supérieure à la radiothérapie exclusive en terme de contrôle local, taux de métastases, survie sans maladie et survie globale. Les toxicités digestives et hématologiques sont significativement majorées, mais les effets secondaires sont généralement réversibles sous traitement symptomatique. Les toxicités chroniques sont plus rares, et il n'y a pas d'augmentation des effets secondaires à long terme.

Le staging ganglionnaire par voie coelioscopique dans les cancers localement avancés avant RCC reste controversé, même si beaucoup d'équipes le réalisent en routine. Les études de faisabilité ont montré que la voie coelioscopique était réalisable par des chirurgiens entraînés avec une faible morbidité (13% dont une majorité de complications mineures comme les lymphocèles), une pertinence équivalente à la voie laparotomique (nombre de ganglions identiques). Mais le seul essai prospectif randomisé publié dans la littérature n'a pas montré de bénéfice à effectuer cette procédure.

Concernant la chirurgie pelvienne de clôture après la RCC, peu d'études ont été publiées jusqu'à aujourd'hui. Les taux de complications sont importants dans toutes les séries (entre 15 et 46%). Il s'agit pour la plupart de complications de grade 2 ou 3, urologiques ou intestinales. Les deux facteurs qui influencent la morbidité de ces procédures sont la radicalité de la chirurgie et l'existence ou non d'une maladie résiduelle locale à l'issue de la RCC. Dans la littérature, le taux de maladie résiduelle après RCC varie entre 52 et 76% et est corrélée à la survie. Ces résultats suggèrent une éventuelle place de la chirurgie de clôture après RCC.

Stade métastatique IVB

Le traitement est palliatif et peut comporter de la chimiothérapie, de la radiothérapie à visée symptomatique et différents soins de support non spécifiques.

D.Complications des traitements :

Les complications aiguës surviennent au cours ou au décours immédiat du traitement et leur durée d'observation est inférieure à 6 mois. Les complications tardives sont observées au-delà de 6 mois et constituent les véritables séquelles du traitement.

1. Complications de la chirurgie

Les complications aiguës :

Sont essentiellement les complications thromboemboliques et vésicales. Les séries rapportent 2.5% de plaies vésicales et 0.8% de plaies digestives comme complications péri-opératoires les plus fréquentes. (313)

Les iléus postopératoires sont fréquents, les occlusions vraies sont plus rares.

Les complications tardives :

- ✧ L'incontinence urinaire est décrite avec une fréquence de 10 à 70% dans la littérature (243).
- ✧ Les sténoses urétérales : doivent faire éliminer en premier lieu une récurrence tumorale
- ✧ Les complications vasculaires : lymphocèles et lymphoedèmes des membres inférieurs.
- ✧ Les complications infectieuses : elles sont représentées essentiellement par les infections urinaires (cystites) et sont pratiquement inévitables lorsqu'une sonde vésicale est installée pendant une durée de plus de 48 heures.

Les complications de la coeliochirurgie semblent peu fréquentes lorsque cette technique est réalisée par des équipes spécifiquement formées.

2. Complications de la radiothérapie exclusive

Les complications aiguës :

Il s'agit principalement d'effets digestifs, urinaires et muqueux qui se manifestent habituellement dès la dose de 15 à 20 Gy [244]

Digestives :

Diarrhées (environs 60%), ténésme rectale et douleurs pelviennes.

Urinaires :

Cystalgies (environ 25 et 30%), brûlures mictionnelles et pollakiurie.

Cutanées et muqueuses ;

Epithélite et mucite prédominant au niveau vulvo-vaginal, de la marge anale du pli inter-fessier et des régions inguinales [245]

Les complications tardives :

Elles sont rarement décrites ou mal évaluées, mais leur taux varie entre 10 et 15%.

Digestives :

Grêle radique avec un délai d'apparition de 6 mois à 2 ans.

Rectocolite radique avec un délai d'apparition allant de 6 à 30 mois.

Urinaires

Cystite radique apparaît généralement après deux ans : cystalgies, saignement, incontinence.

Vaginales

Saignement vaginal, sécheresse, sténose et mucite.

Vasculaires :

Lymphodème, lymphocèle.

3. Complications des associations radio-chirurgicales

Les associations de radiochirurgies sont pourvoyeuses de complications sévères, ainsi l'irradiation lombo-aortique post-opératoire augmente le risque de ces complications.

Perez et al. ont comparé l'association radiochirurgicale (irradiation externe-curiethérapie de bas débit de dose et chirurgie) à la radiothérapie exclusive dans le cadre d'un essai randomisé et d'une étude prospective non randomisée ont présenté la survenue des complications urinaires sévères (4,1% et 4,5%) avec toutefois un taux de complications digestives plus élevé de 7%.

La série de Calais et al qui comportait 66 patients traités par irradiation externe suivie de curiethérapie et de chirurgie montre également que les complications digestives sévères de cette association étaient deux fois plus nombreuses que les complications urinaires (3% versus 1,5%)

La stratégie de chirurgie suivie de radiothérapie est responsable d'une morbidité plus importante que celle décrite après la réalisation de stratégies d'irradiations préopératoires. L'analyse de ces séries a montré 9 à 12% de complications urinaires sévères, 4 à 15% de complications digestives sévères et des taux de lymphodèmes et de lymphocèles post-thérapeutiques supérieurs à 10%.

4. Complications de la RCC :

L'augmentation des toxicités aiguës est connue pour l'association radiochimiothérapie par rapport à la radiothérapie seule dans les cancers du col, avec un odds ratio variant de 2,22 pour la toxicité gastro-intestinale à 8,6 pour la toxicité sur les plaquettes [246.247]. Les toxicités les plus fréquentes sont hématologiques, gastro-intestinales, muqueuses et cutanées.

Une méta-analyse récente montre une augmentation de la toxicité digestive ($p=0.000002$) en cas de radiochimiothérapie concomitante utilisant un sel de platine par rapport à la radiothérapie seule (248). Il n'y a cependant pas de différence en cas de chimiothérapie sans sel de platine. Elle montre une augmentation du taux de neutropénie.

Cette méta-analyse ne montre pas de différence concernant les toxicités aiguës en termes d'anémie, de thrombopénie, de toxicité génito-urinaire et de toxicité cutanée.

Les toxicités tardives posent le problème de leur cotation, il faut utiliser une échelle commune d'où la proposition de l'échelle SOMA-LENT, fruit de la collaboration de groupes de travail de l'EORTC et du RTOG [249]. Cependant, elle est peu utilisée car trop complexe. Actuellement, l'échelle CTCAE v3 semble adaptée à l'évaluation des toxicités aiguës et tardives et utilisable en pratique courante.

L'enregistrement incomplet, le suivi insuffisant et l'utilisation d'échelles de cotations différentes, rendent les comparaisons entre les différents bras de traitements difficiles [35]. Deux essais [250.251] décrivent la toxicité tardive et ne retrouvent pas de différence significative entre les bras radiothérapie et les bras radiochimiothérapie. L'actualisation de l'essai GOG 120 [252] ne retrouve pas de différence significative en terme de toxicité tardive, entre les bras radiochimiothérapie, avec du cis platine et le bras avec de l'hydroxyurée.

Dans l'étude de Tseng, 36% des patientes ayant reçu une radiochimiothérapie, à base de platine ont une toxicité tardive de grade 3 ou 4 contre 11% des patientes ayant reçu une radiothérapie seule (240.242). Il semble donc impératif de suivre à long terme les patientes traitées afin de mieux connaître, détecter et si possible prévenir les toxicités à long terme.

E. Evolution et surveillance

La surveillance a pour objectif de dépister précocement les récurrences locorégionales, les métastases, et les complications du traitement. Elle vise également à apprécier et à améliorer éventuellement la qualité de vie des patientes tout en leur assurant une prise en charge psychologique (73).

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

Les modalités de surveillance post thérapeutique des CIN :

Les modalités de surveillance post thérapeutique des lésions CIN doivent tenir compte de la sensibilité imparfaite du frottis et de la colposcopie postopératoires, et du risque d'abandon de la surveillance (qui augmente avec le recul postopératoire de 7 à 11% à 6 mois à plus de 20% après 2 ans. (73)

Habituellement, une surveillance régulière peut être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois. L'examen clinique est indispensable et doit être très minutieux. Compte tenu de la sensibilité imparfaite de la cytologie, cette surveillance devrait associer la colposcopie au frottis, avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique (94)

Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à un an avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle (94)

Les modalités de surveillance post thérapeutique des cancers invasifs :

• Le rythme :

- 1^{er} contrôle : 4 à 6 semaines après la fin de traitement.
- 0-2 ans : tous les 3 mois.
- 3-5 ans : tous les 6 mois.
- Après 5 ans : tous les ans.

• les modalités :

-Un interrogatoire minutieux afin de prendre en charge la patiente sur le plan psychologique, apprécier sa qualité de vie notamment en ce qui concerne la vie sexuelle (111).

- ✧ Un examen gynécologique : réalisation des touchers pelviens afin d'apprécier la souplesse des parois et des paramètres.
- ✧ Un examen clinique général : abdominal (palpation du foie et des fosses lombaires), ganglionnaire (ganglions inguinaux, de Troisier), examen pleuro pulmonaire.
- ✧ Des examens paracliniques complémentaires : Radiographie pulmonaire annuelle, une IRM après un mois ou un PET scanner après 3mois permet d'apprécier la réponse au traitement, d'autres examens pourront être proposés en cas de signes d'appel.(222)

1. Les récurrences :

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

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

Dans la littérature, le risque de récurrence est observé avec des fréquences de 6 à 50% selon les séries (293).

Selon FOTIO (258) les facteurs de risque de récurrence du cancer du col sont : le stade clinique, le volume de la tumeur, l'envahissement lymphatique et parfois, l'aspect histologique adénomateux. Dans les stades précoces traités chirurgicalement (I,IIA) ; l'envahissement lymphatique et la présence de cellules cancéreuses aux marges de la pièce opératoire sont fortement prédictifs d'une récurrence.

L'analyse de la littérature montre que le cancer du col utérin de la femme jeune soit doté d'une fréquence élevée de récurrences et de métastases à distance (259.260). Selon ACHARKI (259) la survenue de récurrences locorégionales a été plus fréquente chez les femmes de moins de 30 ans avec 35,7% contre 17% pour les femmes de plus de 30 ans.

Selon le stade clinique, le taux de récurrences locorégionales et de métastases est plus élevé chez les femmes ayant un stade avancé (261,262) .

Selon le type histologique, les taux de récurrences et en particulier en topographie pelvienne, sont significativement plus élevés pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes (28,6% versus 13,3%). Le délai moyen d'apparition d'une récurrence est de 6 mois+/-3 pour les adénocarcinomes et de 10 mois +/-2 pour les carcinomes épidermoïdes (263, 264,265).

Les autres facteurs de risque sont analysés sur les pièces d'hystérectomie ou de lymphadénectomie. Les tumeurs volumineuses, l'envahissement stromal profond et vasculaire sont fortement corrélés au risque de rechute [266.267].

Dans une série de 386 patientes, Girinsky et collaborateurs ont montré une perte de taux de contrôle local et de survie globale de 1% par jour lorsque la durée totale du traitement dépassait 52 jours. La curiethérapie doit donc être effectuée le plus rapidement possible après fin de la radiothérapie externe ou même avant [274].

Evans et Bergsjø [289], en 1965, ont mis en évidence l'impact clinique de l'anémie chez des patientes traitées au Norwegian Radium Hospital [290]. Ils ont montré que sur les 880 patientes traitées pour un CCU entre 1940 et 1945, 25.5% l'ont été avec une concentration d'hémoglobine inférieure à 11g/dl, alors que seulement 18.8% des 490 patientes traitées de 1956 à 1958 étaient anémiques. Ils ont observé des différences significatives en terme de contrôle local et de survie, avec des reculs cliniques allant jusqu'à 18 ans.

Girinski et al. [291] ont montré dans une étude rétrospective de 386 patientes traitées à l'IGR entre 1973 et 1983, que l'anémie pendant la radiothérapie entraînait un risque relatif de récurrence locale de 1.6 et un risque de récurrence locale et métastatique de 1,8 alors que l'anémie avant la radiothérapie n'était pas un facteur significatif [291].

Dans notre série, les facteurs qui semblent être impliqués dans la survenue de rechutes locales sont : un stade avancé de la tumeur, une taille tumorale initiale importante, une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl en cours de la RT, un étalement entre radiothérapie et curiethérapie très long, une dose reçue insuffisante de radiothérapie

La prise en charge thérapeutique des récurrences est difficile. Elle dépend avant tout de la localisation de la récurrence et du traitement antérieur [292].

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

Une chirurgie lourde, type exentération pelvienne est indiquée chez des patientes initialement traitées par radiothérapie. Elle est réalisable pour une récurrence centro-pelvienne mobile chez une malade en bon état général, et qui ne présente pas de métastases à distance [293].

Les récurrences avec atteinte de la paroi pelvienne latérale, chez des patientes n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie, sont mieux traitées avec une radiochimiothérapie concomitante [293].

Le traitement des récurrences vaginales doit tenir compte du volume de la récurrence et d'une irradiation antérieure généralement, il est indiqué une colpectomie subtotale ou totale.

Dans notre série, le traitement des récurrences locales a consisté en une chirurgie dans 4 cas (colpohystérectomie totale) et une chimiothérapie palliative dans 7 cas.

Cinquante patientes ont été PDV et n'ont reçu aucun traitement dans notre Institut.

2. Les métastases :

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

Les métastases viscérales intéressent le poumon, le foie, le péritoine, le tube digestif, l'os et le cerveau. Les sites métastatiques osseux les plus fréquents sont la colonne vertébrale surtout lombaire (48% des cas) et le bassin (294.295).

Contrairement aux récurrences, le taux de métastases reste équivalent entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (12,2 % contre 11,2%) (296).

Tableau n°2 : Fréquence des métastases en fonction du siège

Siège	Fréquence
Poumon	21%
Ganglion LA, Métastases osseuses isolées	11%
Cavité abdominale	16%
Ganglion sus claviculaire	8%
Foie	7%
Ganglion inguinal,	4%
	3%

Selon Martel, contrairement aux récurrences locales, le taux de métastases reste équivalent entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (12,2% contre 11,2%) [264].

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

F. FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs épidémiologiques et cliniques :

1- L'âge :

L'analyse de la littérature révèle des contradictions quant à la valeur pronostique de l'âge. Certains auteurs trouvent que le jeune âge est un facteur de pronostic favorable, probablement en raison de la fréquence des formes précoces. Selon PIGNEUX (89), la survie globale à 5 et 10 ans chez la femme de plus de 40 ans et de 68 % et 57 % contre 75 % et 73% pour les femmes de moins de 40 ans.

D'autres auteurs, ont constaté un caractère péjoratif lié au jeune âge. Pour SINESTRO et al. les femmes de 40 ans et moins ont une survie globale à 5 ans de 38% au lieu de 50% dans le groupe des femmes plus âgées. Selon ACHARKI, la survie globale à 5 ans a été meilleure chez les femmes âgées de 31 à 35 ans : 45,2% contre 32% chez les femmes âgées de moins de 30 ans (259.298).

Un troisième groupe d'auteurs constate que l'âge ne pourrait avoir d'influence sur le pronostic de la maladie (259).

Dans notre étude, on n'a pas trouvé d'impact de l'âge sur la survie des patientes.

2 – La taille tumorale :

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

Selon WERNER-WASIK (262), les patientes avec tumeurs volumineuses (> 5cm), ont plus de risque de récurrence que les patientes porteuses de petites tumeurs (56% contre 22%).

D'après une étude réalisée à l'institut Gustave Roussy : le taux d'envahissement ganglionnaire était de 5% pour les tumeurs < 4cm contre 13% pour les tumeurs > 4cm (298).

Le volume tumoral influence également la survie : WINTER (134) rapporte que le taux de survie des patientes présentant des tumeurs de petite taille (<2,5cm) est de 91%, quel que soit le statut ganglionnaire. Chez les patientes présentant des tumeurs importantes, il est de 70%.

Le taux de métastases à distance est également plus élevé pour les tumeurs volumineuses (299).

Dans notre étude, en analyse univariée la SSP à 3 ans diminue significativement quand la taille augmente. Elle est de 57.2% en cas de taille tm de plus de 4cm et est de 84.6% en cas de taille tumorale<4cm.

3- Le stade clinique :

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

La différence de survie est plus significative quand il s'agit d'un stade avancé, selon WINTER (300) : le taux de survie à 5 ans des patientes au stade IB est de 91% contre 77% pour celles qui sont au stade IIB. D'après PIGNEUX (101N) : à 5 ans la survie globale passe de 90% pour les stades I à 69% pour les stades II, à 41% pour les stades III et à 26% pour les stades IV.

Selon Waggoner et Benedet [301.302]. Dans notre étude, l'analyse statistique de la survie globale à 3 ans en fonction du stade montre des résultats à peu près similaires.

Les facteurs anatomopathologiques :

1- Le type histologique :

Les données bibliographiques paraissent très divergentes .Les études comparant les pronostics des cancers glandulaires et des cancers épidermoïdes, donnent des résultats variables, mais le plus souvent les adénocarcinomes auraient un caractère plus péjoratif. (303.304).

Ainsi MARTEL (264) fait le constat d'une survie à 5 ans de 60% pour les adénocarcinomes de stade I et de 90% pour les carcinomes épidermoïdes du même stade. MOBERG et coll., de même que KJORSTAD et coll., rapportent également des études concluant au caractère péjoratif de l'adénocarcinome et suggèrent que les malades opérées auraient un risque plus élevé de récidives (264).

A l'opposé, GUILLIMOTONIA(305), après avoir comparé la survie de 101 patientes atteintes d'adénocarcinome à celle de 1138 patientes porteuses d'un carcinome épidermoïde et toutes traitées pendant la même période,rapporte qu'il n'a pas été trouvé de différence significative pour la survie globale libre de maladie . Il n'a pas été noté non plus un taux plus élevé de métastases à distance pour le groupe de malades ayant un adénocarcinome (306).

Quant au degré de différenciation histologique, certains auteurs (53, 101,267) considèrent le carcinome épidermoïde peu différencié ou indifférencié de très mauvais pronostic .Il aurait une moins bonne survie et une plus grande fréquence d'envahissement ganglionnaire. D'après SMILEY (267), la survie à 5 ans des tumeurs bien ou moyennement différenciées est de 94, celle des tumeurs peu différenciées est de 84%.

Dans notre série, le type histologique « carcinome épidermoïde ou adénocarcinome » n'a pas d'impact sur la survie globale.

2- L'envahissement ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire avec le volume tumoral constituent les facteurs pronostiques essentiels des cancers du col utérin (262).

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

La fréquence de l'atteinte ganglionnaire dépend du stade et de la taille tumorale. Le taux d'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique est respectivement de 17% et 6% dans les tumeurs de stade IB, de 22% et de 12% dans les stades II et varie de 35 à 50% dans les stades III. (262,306).

La survie est également associée au nombre de ganglions lymphatiques et de groupes ganglionnaires atteints, ainsi qu'à la taille des métastases. Le taux de survie des patientes présentant un ganglion lymphatique positif est de 70% contre 37% pour les patientes présentant quatre ganglions lymphatiques positifs ou plus. Le taux de survie des patientes présentant des métastases microscopiques dans les ganglions lymphatiques est de 68%, contre moins de 40% chez les femmes possédant des ganglions volumineux (262,306).

Dans notre étude, en cas d'atteinte ganglionnaire pelvien et/ou lomboaortique, la probabilité de survie globale à 3 ans est de 62.5% et augmente à 77.7% en cas d'absence d'ADP avec un p significatif à 0.012. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés lors de l'étude effectuée en 2006 à l'INO (63.6% vs 76.6% en fonction de l'atteinte ganglionnaire)

C- Les facteurs biologiques :

L'étude de certains facteurs biologiques montre que :

- l'existence d'une anémie est un facteur de mauvais pronostic. De nombreuses études rétrospectives ont montré le rôle péjoratif d'une concentration d'hémoglobine inférieure à 10g/dl sur le contrôle local du CCU et de survie, quand la radiothérapie était utilisée comme traitement. Ceci peut être expliqué par le fait que l'hypoxie tissulaire est un facteur de radiorésistance et l'anémie aggrave l'hypoxie. Le seuil limite au dessous duquel le pronostic est moins bon a été identifié à 12-12,5g/dl d'hémoglobine [307.308.309.312].

Il y a une corrélation entre le stade tumoral et la fréquence de cette anémie, définie par une concentration d'hémoglobine inférieure à 12 g/dl [238]. La fréquence de l'anémie varie en effet dans les séries publiées de 25 % en cas de cancer de stade I, à 33 % en cas de cancer de stade II et jusqu'à 40 % en cas de cancer de stade III. Il y a aussi une corrélation entre l'anémie et la survie des patientes et c'est l'un des facteurs pronostiques les plus importants après le stade et la taille tumorale. L'anémie est donc un facteur de pronostic défavorable, souvent lié au stade et à la taille tumorale, mais ce n'est pas un facteur indépendant.

Grogan et al. [310] ont montré que les patientes non anémiques en début de traitement et qui le devenaient durant la radiothérapie ont un pronostic aussi défavorable que les patientes initialement anémiques.

Les associations de radiothérapie et de chimiothérapie induisent des anémies plus fréquentes et plus profondes, ce qui probablement justifie de les prévenir et d'anticiper leur traitement [311.312].

Par ailleurs, on sait que l'oxygénation de ces tumeurs est directement liée à la concentration d'hémoglobine. La compensation de l'anémie par transfusion permet certainement de modifier le pronostic chez les patientes initialement anémiques ou celles le devenant en cours d'irradiation.

Après la publication des résultats de l'étude randomisée de Bush [313], mettant en évidence l'intérêt de la compensation de l'anémie par transfusion chez les patientes traitées par irradiation exclusive, la majorité des équipes s'est accordée pour transfuser systématiquement toute patiente ayant une concentration d'hémoglobine inférieure à 12g/dl avant l'irradiation.

Si sa compensation plutôt par transfusion est recommandée dans les Standards Options et Recommandations (SOR) de la Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer en dessous de 10g/dl, l'idée de mettre en place un traitement par érythropoïétine semblait logique. Cependant, aucune étude n'a montré de bénéfice en termes de survie de l'association de radiothérapie et d'érythropoïétine ; au contraire certaines études ont démontré un effet délétère de cette association du fait d'un risque accru de complications cardiovasculaires dans le bras érythropoïétine et d'une diminution non significative du taux de survie [314].

Dans notre étude, le taux d'hémoglobine semble être important. En cas d'un taux hémoglobine inférieure à 12g/dl le taux de SG à 3 ans est de 56% et s'améliore à 68% en cas d'un taux supérieur à 12g/dl, ce qui concorde aussi avec les résultats de l'étude effectuée en 2006(57% vs 69% en fonction du taux d'hémoglobine).

VIII- SURVEILLANCE:

La surveillance a pour objectif de dépister précocement les récurrences locorégionales, les métastases, et les complications du traitement. Elle vise également à apprécier et à améliorer éventuellement la qualité de vie des patientes tout en leur assurant une prise en charge psychologique [315].

A.Surveillance au cours du traitement :

La surveillance est hebdomadaire permettant de dépister les complications aiguës et les traiter. Actuellement, au sein de notre service nous disposons d'un poste dédié à la surveillance et qui assurée de 8h du matin à 18h.

1- En cas de RCC :

La surveillance au cours du traitement a pour objectif de dépister ses effets secondaires. Un interrogatoire et un examen clinique minutieux permettant de trouver des signes digestifs, urinaires, cutanéomuqueuses de toxicité aiguë liée à la radiothérapie. Une numération formule sanguine et un ionogramme, sont demandés une fois par semaine pour rechercher la toxicité hématologique liée à la chimiothérapie. Evaluer la fonction rénale par le dosage sanguin de l'urée et de la créatinine, ainsi que la mesure de sa clairance.(317)

La dose du CDDP doit être ajustée en fonction de cette clairance, une hyperhydratation doit être envisagée avant, pendant et après la cure de CT.

2- En cas de curiethérapie :

Il faut prévenir le risque thromboembolique par l'administration systématique d'une héparinothérapie prophylactique. Après la curiethérapie, la patiente doit poursuivre les irrigations vaginales à la Bétadine.

B. Suivi post-therapeutique :

1-Objectifs :

- ✧ Détecter les récurrences locales ou à distance.
- ✧ Détecter des effets indésirables liés au traitement. -Dépister un second cancer (vulve et vagin notamment).
- ✧ Organiser les soins de support nécessaires. -Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle. -Améliorer la qualité de vie y compris sexuelle.

2- Fréquence :

Une fois tous les 3 à 4 mois les 2 premières années, une fois tous les 6 mois les 3 années qui suivent, et une fois par an après les 5 ans [316-318].

3-Dans notre série :

Seules 198 malades parmi celles qui ont été traitées ont pu être suivies régulièrement pendant les 3 ans qui suivent leur traitement.

Les autres qui sont en nombre de 305 ont été perdues de vue, dont 201 patientes ont été PDV dans leur 1ère année de suivie.

Nous avons pu joindre 178 patientes.

Le nombre élevée des perdues de vue est dû au faible niveau socio-économique de nos patientes, donc ont souvent des revenus limités, un accès restreint à l'INO, et une connaissance limitée sur le pronostic de ce cancer. Ceci nécessite aux médecins traitants et de tous le personnel paramédical de multiplier les efforts à bien informer et éduquer les femmes sur le CCU et les risques encourus de ce cancer.



Conclusion

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

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

Le type histologique prédominant est le carcinome épidermoïde.

Malgré les efforts de dépistage, la proportion des formes localement avancées reste prédominante et représente près de 80% de l'ensemble des CCU. Le traitement optimal dépend du stade clinique, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. Le traitement, dans notre série, a reposé essentiellement sur la RCC du fait du stade clinique avancé des patientes.

Les principaux facteurs ayant un impact sur le contrôle local sont le stade clinique, le volume tumoral, l'anémie en cours de la RT et l'étalement très long entre la RT et la curiethérapie.

La surveillance post-thérapeutique est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement, et dépister une éventuelle récurrence, mais la majorité de nos patientes n'étaient pas fidèles à leur consultation de suivi et ceci est dû à leur faible niveau socio-économique, donc ont souvent des revenus limités, un accès restreint à l'Institut, et une connaissance limitée sur le pronostic de ce cancer. D'où la nécessité d'une bonne relation médecin traitant et patient, pour assurer une bonne compréhension de la maladie ainsi que de son profil évolutif.

Le dépistage reste le meilleur moyen pour améliorer le pronostic du cancer du col utérin.



RESUME

Titre: Cancer du col uterin : Experience de l'INO à propos de 573 cas: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques.

Auteur: KHALIL IBRAHIM jihane

Mots clefs: Cancer du col utérin, humain papillomavirus, Radiothérapie, Radiochimiothérapie concomitante.

Avec 500 000 nouveaux cas par an, le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent des cancers gynécologiques dans le monde. En termes d'incidence, il représente le second cancer chez la femme au niveau mondial, la première place des cancers féminins étant attribuée au cancer du sein. Notre étude a pour but de présenter notre expérience au sein de l'Institut National d'Oncologie (INO) à Rabat. Toutes les patientes colligées à l'INO entre janvier et décembre 2008 pour prise en charge d'un CCU invasif ont été incluses pour investigation de leurs caractéristiques démographiques, cliniques, diagnostiques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques (n=573). Les tests statistiques utilisés pour l'élaboration de ce travail sont Chi² test, la méthode de Kaplan-Maier, et le Logrank test. Les facteurs pronostiques ont été évalués par la régression de Cox. La médiane d'âge est de 50 ans. Le délai médian de diagnostic est de 6 mois. Le maître symptôme est les métrorragies dans 95% des cas. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde dans 91.5% des cas. Les patientes ont été classées selon les critères de la FIGO 2000. Le stade IIIB était le plus fréquent. Le traitement a reposé essentiellement sur une RCC dans 70.3 . Après un recul médian de 30 mois, les estimations de la SSP et de la SG à 3 ans sont de 68.7% et 74.3% respectivement. D'après nos résultats le CCU au Maroc survient chez des patientes relativement jeunes. Les résultats thérapeutiques à 3 ans concordent avec les données de la littérature.

SUMMARY

Title: Cervical cancer : Experience of the national institute of oncology in Rabat about 573 cases. Epidemiological and cilinical characteristics, diagnosis , treatment and prognosis.

Author Khalil Ibrahim jihane

Key words: Cervical cancer, humain papillomavirus, radiotherapy, radiochemotherapy.

Cervical cancer (CC) is the second cancer among women in Morocco. This is a public health problem. Pathogenesis is related to infection with HPV. The aim of our study was to present our experience in the National Oncology Institute (NIO) in Rabat. All patients admitted in the NIO between January and December 2008 for treatment of invasive CC were included for investigation of their demographic, clinical, diagnostic, histological, therapeutic and prognostic characteristics (n=573). Statistical tests used in the present work are Chi-square test, Kaplan-Meier test, and log-rank test. Prognostic factors were evaluated by Cox regression. ; The median age of patients was 50 years. The median time to diagnosis was 6 months. The main symptom was vaginal bleeding in 95% of cases. The most common histological type was squamous cell carcinoma in 91.5%. Patients were staged according to the criteria of FIGO 2000. Stage IIIB was the most frequent which represented 39.2% of the cases. The treatment was based mainly on CCR in 70.3% of the cases . After a median of 30 months, the progression free survival (PFS) and overall survival (OS) at 3 years were 68.7% and 74.3% respectively. Our results showed that CC in Morocco occurs in relatively young patients. Diagnosis is made mainly in advanced stages because of absence of screening policy. Treatment outcomes at 3 years were equivalents to the data collected from the literature.

ملخص

العنوان . سرطان عنق الرحم تجربة المعهد الوطني للأورام في الرباط عن 573 حالة : الميزات الوبائية و السريرية و التشخيصية والعلاجي

الكلمات الأساسية : سرطان عنق الرحم، فيروس الورم الحليمي البشري، العلاج الإشعاعي، العلاج المتزامن بين العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي .

الكاتب : جيهان خليل إبراهيم

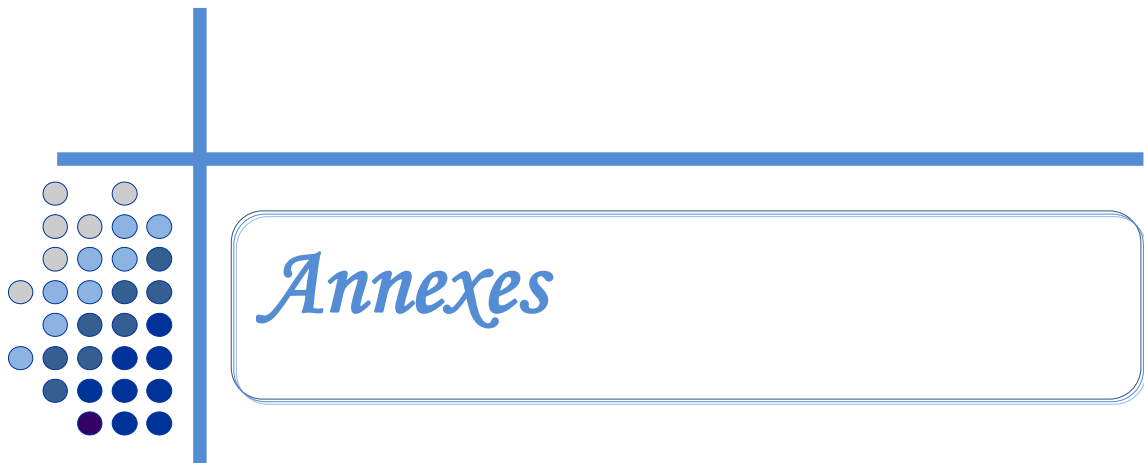
سرطان عنق الرحم هو ثاني أكثر أنواع السرطان بين النساء في المغرب. فهو يشكل مشكلة صحية عامة.

ترتبط الالية المرضية لهذا السرطان بالعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري. اهم عامل النذير هو الحالة المرضية، ويستند العلاج في المراحل المبكرة على ثلاث خيارات: العلاج الإشعاعي، الجراحة، و مزيج بين العلاج الإشعاعي مع العلاج الكيميائي. اما في المراحل المتقدمة من المرض فهو يعتمد اساسا على المزيج بين العلاج بالاشعة و العلاج الكيميائي.تهدف دراستنا لتقديم خبرتنا في المعهد الوطني للانكولوجيا.

شملت دراستنا 573 مريضة مصابة بسرطان عنق الرحم و التي تمت متابعتها بالمعهد في الفترة ما بين يناير و دجنبر 2008.

متوسط العمر 50 سنة. و كان متوسط الوقت اللازم للتشخيص هو 6 اشهر.العرض الرئيسي هو النزف المهبلي في 95% من الحالات. نوع السرطان المهيمن السرطان السطحي في 94% من الحالات.تم تصنيف المرضى وفقا لمعايير الاتحاد الدولي لطب النساء و التوليد 2000.كانت المرحلة تمثل معظم الحالات و ذلك بنسبة 39.2%،تليها المرحلة التي تمثل 33.6% من الحالات.استند علاج المريضات اساسا على المزيج بين العلاج بالأشعة و العلاج الكيميائي حيث مثل 70.3% من إجمالي العلاج.بعد متوسط 30 شهرا، تقديرات البقاء على قيد الحياة العامة و الخالية من التقدم كانت على التوالي 74.3% و 68.7%.تم تحديد 4 عوامل النذير عن طريق التحليل وحيد المتغيرات و هي المرحلة المرضية حجم الورم،اصابة العقد اللمفاوية و فقر الدم. تم تحديد عاملين النذير عن طريق التحليل متعدد المتغيرات و هي المرحلة المرضية و فقر الدم

سرطان عنق الرحم يحدث في المغرب عند النساء الشابات نسبيا. لعدم وجود سياسة الفرز يتم التشخيص في مراحل متقدمة. نتائج العلاج بعد ثلاث سنوات تتفق مع نتائج البيانات



Annexes

Annexe 1

Lésions précancéreuses du col de l'utérus : différentes terminologies employées pour le compte-rendu des résultats de la cytologie

Classification cytologique (employée pour le dépistage)	
Frottis	Système Bethesda
Classe I	Normal
Classe II	ASC-US ASC-H
Classe III	LIEBG
Classe III	LIEHG
Classe III	
Classe IV	
Classe V	Cancer invasif

-CIN: Néoplasie cervicale intraépithéliale.
 -LIEBG: Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade.
 -LIEHG: Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade.
 -ASC-US: Cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée.
 -ASC-H: Cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade.

Annexe 2

Tableau n°59 : Classification TNM et selon la FIGO 2000				
TNM		FIGO	Description	
Tx			Tumeur primitive non évaluable.	
T0			Pas de lésion du col.	
Tis		Stade 0	Cancer in situ.	
T1	T1a	Stade I	IA	Tumeur limitée au col de l'utérus non visible diagnostiquée par histologie
			IA1	Invasion du stroma minime.
	IA2		Invasion < 5 mm de profondeur ou 7 mm de largeur	
	T1b		IB	Tumeur visible
			IB1	Lésion clinique < ou = à 4 cm.
			IB2	Lésion clinique > à 4 cm.
T2	Stade II	Tumeur dépassant le col		
		IIA	Atteinte du vagin ne dépassant pas le 1/3 inférieur.	
		IIB	Atteinte du paramètre mais non la paroi pelvienne.	
T3	Stade III	IIIA	Extension au 1/3 inf. du vagin	
		IIIB	Atteinte du paramètre jusqu'à la paroi ou hydronéphrose	
T4		Stade IVA	Envahissement vessie, rectum ou au-delà du pelvis.	
N1			Adenopathies régionales métastatiques.	
M1		Stade IVB	Métastase à distance.	

Annexe 3

Classification TNM et selon la FIGO 2009						
TNM		FIGO		Description		
Tx				Tumeur primitive non évaluable.		
T0				Pas de lésion du col.		
Tis		Stade 0		Cancer in situ.		
T1	T1a	Stade I	IA	Tumeur limitée au col de l'utérus non visible diagnostiquée par histologie		
				T1a1	IA1	Invasion du stroma minimale.
				T1a2	IA2	Invasion < 5 mm de profondeur ou 7 mm de largeur
	T1b		IB	Tumeur visible		
				T1b1	IB1	Lésion clinique < ou = à 4 cm.
				T1b2	IB2	Lésion clinique > à 4 cm.
T2	Stade II	IIA	Tumeur dépassant le col			
			T2a	IIA1	Lésion clinique < ou = à 4 cm.	
			T2b	IIA2	Lésion clinique > à 4 cm.	
T3	Stade III	IIIB	Atteinte du paramètre mais non la paroi pelvienne.			
			T3a	IIIA	Extension au 1/3 inf. du vagin	
T3b		IIIB	Atteinte du paramètre jusqu'à la paroi ou hydronéphrose			
T4		Stade IVA		Envahissement vessie, rectum ou au-delà du pelvis.		
N1				Adénopathies régionales métastatiques.		
M1		Stade IVB		Métastase à distance.		



Bibliographie

- [1] **Ferlay J., SHIN HR., Bray F. et al.** GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
- [2] **TAZI MA., BENJAAFAR N.** : REGISTRE DU CANCER DU RABAT 2005. http://www.emro.who.int/ncd/pdf/cancer_registry_mor_rabat.pdf
- [3] **Boot H.J., Wallenburg I., De Melker H.E., Mangen M.M., et al.** Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine* 2007, vol. 25, p : 6245-6256.
- [4] **Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N., Meijer C.J.L.M., Shah K.V.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002, vol. 55, p : 244-265.
- [5] **-Bosch F.X., Manos M.M., Muñoz N. et al.** Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1995, vol. 87, p : 796-802.
- [6] **Aynaud O.** Les comportements sexuels des consultants d'un centre de dépistage anonyme et gratuit du VIH à Paris. *Contraception, Fertilité, Sexualité* 1997, vol. 25,p : 242-250.
- [7] **Baseman J.G., Koutsky L.A.** The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* 2005, vol. 32, Suppl 1, p : S16-24.
- [8] **Bergeron C., Cartier I., Guldner L., Lassalle M., Savignoni A., Asselain B.** Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical. Ile-de-France, enquête Crisap, 2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005, n°2,p : 5-6.
- [9] **Boot H.J., Wallenburg I., De Melker H.E., Mangen M.M., et al.** Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine* 2007, vo

- [10] **Bosch F.X., Manos M.M., Muñoz N. et al.** Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1995, vol. 87, p : 796-802.
- [11] **FIGNON A.,MAYELO V.,WURST C.,MAGNIN G.,TARIEL D ., BODY G., et al.** Adénocarcinome in situ de l'endocol : une entité histologique à connaître.J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod., 1995, 24, 369-373.
- [12] **Bozon M.** At what age do women and men have their first sexual intercourse? World comparison and recent trends. *Population and societies* 2003, n° 391, p : 1-4.
- [13] **13- Brisson M., Van de Velde N., De Wals P., Boily M.** Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association Journal* 2007, vol. 177, p : 464-468.
- [14] **Brisson M., Van de Velde N., De Wals P., Boily M.** The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007, vol. 25, p : 5399-5408.
- [15] **Brown D.R., Schroeder J.M., Bryan J.T., Stoler M.H., Fife K.H.** Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthyand immunosuppressed patients. *Journal of Clinical Microbiology* 1999, vol. 37,p : 3316-3322.
- [16] **Castellsagué X., De Sanjose S., Aguado T. et al.** HPV and cervical cancer in the World: 2007 Report. *Vaccine* 2007, vol. 25, p : C1-C230.

- [17] **Castellsague X., Munoz N. Chapter 3:** Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis. Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *Journal of the National Cancer Institute 2003*, vol. 2003, p : 20-28. Castle P.E., Giuliano A.R. Chapter 4: Genital Tract Infections, Cervical Inflammation, and Antioxidant Nutrients. Assessing Their Roles as Human Papillomavirus Cofactors. *Journal of the National Cancer Institute 2003*, vol. 2003, p : 29-34.
- [18] **BUSH RS., JENKIN RD., ALLT WE. et al.** Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer 1978*;37:3026–306.
- [19] **Clavel C., Masure M., Bory J. et al.** Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British Journal of Cancer 2001*, vol. 84, p : 1616-1623. dumas-00593167, version 1 - 13 May 2011
- [20] **Clifford G.M., Gallus S., Herrero R., et al.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet 2005*, vol.366, p : 991-998.
- [21] **Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S., Smith J.S., Gough G., Pimenta J.M.** Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2005*, vol. 14, p : 1157-1164.
- [22] **Clifford G.M., Smith J.S., Agudo T., Franceschi S.** Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer 2003*, vol. 89, p : 101-105. l. 25, p : 6245-6256.

- [23] **NATIONAL CANCER INSTITUTE.** SEER Fact Sheet Cervical Cancer
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. 2010.
- [24] **BOSCH FX., MANOS MM., MUNOZ N. et al.** Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995.
- [25] **ARBYN M., RAIFU AO., AUTIER P. et al.** Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18(10):1708-15..
- [26] **BLUMENTHAL P., DONNAY F., EDOUARD E., ISLAM M.** Prévention du Cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées. *Out look.*, 2000, 18, 1,345-353.
- [27] **POINTREAU Y., RUFFIER LA., DENISE F. et al.** Cervix cancer *Cancer/Radiothérapie* 14 Suppl. 1 (2010) S147–S153.
- [28] **BALABAUF JJ.,DREYFUS M.,RITTER J.,MONLUN E., OBERT G.** Role of the herpes virus simplex and cytomegalovirus as cofactors of papilloma virus dysplastic and cancerous lesions of the uterine cervix. *Chir.*,1992,118(10),625-628.
- [29] **BARASSO R.** Cancer du col : quel dépistage avant 40 ans ? *Reprod.Hum. Horm.*, 1995 , 8, 7,413 415.
- [30] **Allonier C., Dourgnon P., Rochereau T.** L'Enquête Santé Protection Sociale 2006, un panel pour l'analyse des politiques de santé, la santé publique et la recherche en économie de la santé. *Questions d'économie de la santé IRDES* 2008, n°131, p: 1-4.
- [31] **NGELANGEL C., MUNOZ N., BOSCH FX. et al.** Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998.
- [32] **Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N., Meijer C.J.L.M., Shah K.V.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002, vol. 55, p : 244-265.

- [33] **CHEN S-W., LIANG J-A., YANG S., KO H.**
The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high dose-rate intracaviary brachytherapy. *Radiother.Oncol.*, 2003, 67,(1), 69-76.
- [34] **CHIRENJE Z.,RUSAKANIKO.,KIRUMBI.,NGWAILE E.,PULANI M., KAGGWA S. et al.**
Diagnostic et traitement du cancer du col utérin en Afrique orientale, centrale et australe : analyse de situation. *Bull. of the world health organization*,2001,79(2),127-132.
- [35] **CONFERENCE DE CONCENSUS SUR LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS.** *J.Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1990, 19,5 bis,7-16.
- [36] **BALABAUF JJ.,DREYFUS M.,RITTER J.,MONLUN E., OBERT G.**Role of the herpes virus simplex and cytomegalovirus as cofactors of papilloma virus dysplastic and cancerous lesions of the uterine cervix.*Chir.*,1992,118(10),625-628.
- [37] **Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M., Muñoz N., Franceschi S.** Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2003, vol. 88, p : 63-73.
- [38] **BENARD V.,CHRISTIE R.,EHEMAN.,HERSCHEL.,LAWSON W., DONALD K.et al.**
Cervical screening in the national breast and cervical cancer early detection program, 1995-2001. *Obstet. Gynecol.*,2004, 103, 3 , 564-571
- [39] **Moscicki A., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. Chapter 5:** Updating the natural
- [40] **Monsonogo J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives**
de la vaccination antipapillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006, vol. 34, p : 189-201.
- [41] **Cox J.T. The development of cervical cancer and its precursors:** what is the role of human papillomavirus infection? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2006, vol. 18, Suppl 1 p : s5-s13.

- [42] **CESIL WRIGHT V., DUBUC-LISSOIR J, EHLEN T, PLANTE M.** Lignes directrices sur l'adénocarcinome in situ du col utérin:caractéristiques cliniques et revue du traitement. Int. J.SOGC,1999,77
- [43] **GUILLEMOTONIA A., TRANBALOC P.**
Adénocarcinomes cervicaux vaginaux : problèmes diagnostiques.
Reprod. Hum. Horm., 1995, 8, 7,429-431.
- [44] **BERNARD P.**
Cancers invasifs du col utérin.<http://www.sante.ujf-grenoble.fr>
- [45] **CAREW M.**
Rôle de l'acide folique dans la prévention des néoplasies du col : survol de la littérature. Mal. Chron. Can.,1996, 16, 3.
- [46] **MINISTERE DE LA SANTE.** —Situation sur les cancers au Maroc, 2007, p.4.
- [47] **BOSCH FX., LORINCZ A., MUNOZ N. et al.** The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. J Clin Path 2002.
- [48] **FOSSAT C.**
Les autres facteurs de risque du cancer du col uteri Medscape Women Health.
<http://www.gynweb.com>
- [49] **HOCHE C., MATHIEU C.**
Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin.
Rev.Prat.,1990, 40,26-30.
- [50] **JONDET M.**
1989-1999/10 ans de dépistage du cancer du col utérin.
Reprod. Hum.Horm.,1999,(112),8,753-757.
- [51] **FRANCO EL., SCHLECHT NF. et al (2003)** The epidemiology of cervical cancer.
Cancer J 9(5):348–359

- [52] **Dos SANTOS is., BERAL v.**
Socio-economic differences in reproductive behaviour. IARC Scientific Publications 138:285–308 (1997).
- [53] **Khan MJ., Castle PE., Lorincz AT. et al.** The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14):1072–9
- [54] **MEIJER C., COX T.** HPV et dépistage : les recommandations d'EUROGYN 2003. <http://www.esculape.com>
- [55] **Giraud J-R., Poulain P., Renaud giono A., Burtin F., BURTIN JF,LEVEQUE J. et al.**
CIN3 et grossesse ; à propos de 16 observations et revue de la littérature. *J.Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1997; 26,496-502.
- [56] **CHAOUKI N., BOSCH FX., MEIJER N., ELGUEDDARI BK. et al** —The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco, *Int.J.Cancer*, vol.75, 1998, p.546-554.
- [57] **OMS et INSTITUT CATALAN D'ONCOLOGIE.** —Human papillomavirus and cervical cancer in Morocco, 2007, p.28. www.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/MAR.pdf
- [58] **GUPTA S., SODOHANI P., LAL CHACHRA C.** Rehydration of air-dried cervical smears: a feasible alternative to conventional wet fixation. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 102, 4, 761-764.
- [59] **GIRAUD J-R., COIFFIC J., POULAIN P., KERISIT J.** Intérêt de la recherche des néoplasies intraépithéliales chez les femmes traitées pour annexite. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1997, 26,798-803.
- [60] **GIRAUD J-R., COIFFIC J., POULAIN P.** Intérêt de la recherche des néoplasies intraépithéliales chez les femmes traitées pour annexite. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1997, 26,798-803.

- [61] **ZHANG J., ROSE BR., THOMPSON CH., et al.** Associations between oncogenic human papillomaviruses and local invasive patterns in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995.
- [62] **CANCER EPIDEMIOLOGY.** Biomarkers & Prevention (2009; 18: 3490-3496)
- [63] **REEVES WC., BRINTON LA., GARCIA M. et al.** Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med* 1989.
- [64] **BERUMEN J., ORDONEZ RM., LAZCANO E. et al.** Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001.
- [65] **BRINTON L., AND FRAUMENI JF.** Epidemiology of uterine cervical cancer. *J. Chronic Dis*,1986.
- [66] **AGARWAL SS., SEHGAL A., SARDANA S. et al.** Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer* 1993.
- [67] **Muñoz N., Bosch F.X, De Sanjose S.J, et al.** Epidemiologic Classification of HumanPapillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 2003, vol. 348, p : 518-527.
- [68] **KAMAT A., KRAMER P., SOISSON A.** Superiority of electrocautery over the suture method for achieving cervical cone bed hemostasis. *Obstet. Gynecol.*, 2003,102, 4,726-730
- [69] **JONDET M.** 1989-1999/10 ans de dépistage du cancer du col utérin. *Reprod. Hum.Horm.*,1999,(112),8,753-757.

- [70] **Bosch F.X., Manos M.M., Muñoz N. et al.** Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1995, vol. 87, p : 796-802.
- [71] **Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S., Smith J.S., Gough G., Pimenta J.M.** Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005, vol. 14, p : 1157-1164.
- [72] **Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M., Muñoz N., Franceschi S.** Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2003, vol. 88, p : 63-73.
- [73] **ALLIANCE POUR LA PREVENTION DU CANCER CERVICAL.** Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles. [http:// www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org)
- [74] **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).
- [75] **KARRAM S.** Les cancers du col utérin: à propos de 152 cas. Thèse Méd.Casablanca, 2004, 255.
- [76] **NOEL G., GENESTIE C., VOTADORO A.**
Cancer du col utérin. Méd. d'Afrique noire, 1978, 25,3 ,157-158.
- [77] **MUBIAYNI N., BOGARET E., DOMAN E.**
Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. Gynecol. Obstet. Fertil.2002, 30, 210-217.
- [78] **KARRAM S.**
Les cancers du col utérin: à propos de 152 cas. Thèse Méd.Casablanca, 2004, 255.
- [79] **NOEL G., GENESTIE C., VOTADORO A.** Cancer du col utérin. Méd. d'Afrique noire, 1978, 25,3 ,157-158.

- [80] **KARRAM S.** Les cancers du col utérin: à propos de 152 cas. Thèse Méd.Casablanca, 2004, 255.
- [81] **NOEL G., GENESTIE C., VOTADORO A.** Cancer du col utérin. Méd. d'Afrique noire, 1978, 25,3 ,157-158.
- [82] **AGARWAL SS., SEHGAL A., SARDANA S. et al.** Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner.
- [83] **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.
- [84] **GERBAULET A., MICHEL G., LARTIGAU E. et al.** L'adénocarcinome du col utérin. Reprod.Hum.Horm., 1995, 8, 7,441-444.
- [85] **BONGAIN A., GALIBA E. et al.** Dysplasie cervicale chez la femme infectée par le VIH. Reprod.Hum.Horm., 1995, 8, 1-2, 73-79.
- [86] **FOSSAT C.** Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin.
Medscape Women Health. <http://www.gynweb.com>
- [87] **87Medeiros L.R., Rosa D.D., Da Rosa M.I., Bozzetti M.C., Zanini R.R.** Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009, vol. 19, p : 1166-1176.
- [88] **MEIJER C.,COX T.**
HPV et dépistage : les recommandations d'EUROGYN 20003.
<http://www.esculape.com>
- [89] **PIGNEUX J.** Vingt ans de cancer du col en Aquitaine : épidémiologie et traitement. Congrès de la société française d'oncologie gynécologique. Bordeaux,17 novembre 2000. La Lettre du Gynécologue 2001, 260, 25-30

- [90] **Duport N., Bloch J. Dépistage du cancer du col de l'utérus.** *In:* Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck G, Gautier A, eds. Baromètre cancer 2005. Editions Inpes. Inpes, Paris, 2006 : 128-36
- [91] **BELNISON JL.,PRETORIUS RG.,ZHANG WH.,WU LY., QIAO L., ELSON P.**
Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid.
Obstet. Gynecol., 2001, 98, 3, 441-444
- [92] **VILLA LL., COSTA RL. et al.** Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005
- [93] **THE FUTURE II STUDY GROUP:** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927.
- [94] **HOFFSTELTER S.,TROUFLEAU P.,WEBER B.**
Néoplasies intraépithéliales et carcinome micro-invasif du col utérin.
Bull.Cancer.Radiother., 1994,81,473-445.
- [95] **LE CRU F., HOFFMAN H.,MEZAN DE MALARTIC. , TAURELLE R.** Cancer micro-invasif du col utérin.
J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.,1997, 26, 662-670.
- [96] **DIOURI MK.** Dépistage du cancer du col uterin aux prefectures de rabat et skhirat temara : etat des lieux et perspectives Memoire presente pour l'obtention du diplome de maitrise en administration sanitaire et sante publique 2008.
- [97] **Qayyum A.** Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics* 2009;29:1797—810.
- [98] **98 ERGUI J-L., SANANES S., PAMBOU O., FOULQUES H.** Traitement des lésions intraépithéliales du col et du vagin. *Reprod. Hum .Horm.*1995, (8), 7,417-428.

- [99] **MIGNOTTE H.,BLANC-JOUVAND A.,FONTANIERE B.,LASSET CH.**
Une expérience de dépistage de masse du cancer du col utérin dans trois communes contiguës de l'Est lyonnais : leçons pour l'avenir.
La Lettre du Gynécologue, 1999, 245.
- [100] **Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 4-5, July 2010, Pages 373-375 E. Gross, C. Champetier, Y. Pointreau, A. Zaccariotto, T. Dubergé, C. Guerder, C. Ortholan, B. Chauvet**
- [101] **PIGNEUX J.**
Vingt ans de cancer du col en Aquitaine : épidémiologie et traitement.
Congrès de la société française d'oncologie gynécologique. Bordeaux,17 novembre 2000. La Lettre du Gynécologue 2001, 260, 25-30.
- [102] **Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 4-5, July 2010, Pages 350-353 É. Martin, Y. Pointreau, S. Roche-Forestier, I. Barillot**
- [103] **Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 4-5, July 2010, Pages 386-391 P. Sargos, N. Mamou, C. Dejean, B. Henriques de Figueiredo, A. Huchet, A. Italiano, G. Kantor**
- [104] **FOLLEN M., LEVENBACK CF., IYER RB. et al.** Imaging in cervical cancer. Cancer 2003;98:2028–38.
- [105] **KILCHESKI TS. ARGER PH. MUIHERN CB JR. et al.** Role of computed tomography in the presurgical evaluation of carcinoma of the cervix. J Comput Assist Tomogr 1981 ; 5 :378-83
- [106] **WALSH JW, GOPLERUD DR.** Prospective comparison between clinical and CT staging in primary cervical carcinoma. Am J Roentgenol 1981;137:997-1003.
- [107] **CHEN SS, KUMARI S, LEE L.** Contribution of abdominal computer tomography (CT) in the management of gynecologic cancer: correlated study of CT image and gross surgical pathology. Gynecol Oncol 1980 :10:162-72.

- [108] **PARKER LA, MCPHAIL AH, YANKABKAS BC, MAURO MA.** Computed tomography in the evaluation of clinical stage IB carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990 : 37 : 332-4.
- [109] **Ouvrage collectif. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France,** John Libbey Eurotext, Montrouge, 2006.
- [110] **HRICAK H., YU KK.** Radiology in invasive cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1101–8
- [111] **RESBEUT M.,FONDRINIER E.,FORVERS B., ASSELAIN B., HAIE- MEDER C.,PRADE M.,LARTIGAU E.**
Opération Standards Options Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin.
- [112] **LE BLANC E.,CASTELAIN B.,LANVIN D.**
Le traitement de l'envahissement ganglionnaire pelvien dans les cancers du col utérin aux stades précoces.*Gynécol. Obstet. Fertil.*2000, 28,526-536.
- [113] **-LIEN HH., BLOMLIE V., IVERSEN T. et al.** Clinical stage I carcinoma of the cervix. Value of MR imaging in determining invasion into the parametrium. *Acta Radiol* 1993;34:130–2.
- [114] **MARTEL P.,CONNAN L.,BONNET F.,DELANNES M., MIHURA J., ELGHAOUI A.**Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins).*J. Gynecol.ObstetBiol.Reprod* 2000, 29, 48-54.
- [115] **PORCU G.,CRAVELLO L., ERCOLE C., BOUBLI L.** Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical. *Reprod. H SCHWARTZ D.*Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide.Thèse Méd. Genève, 2002, 10250 um. *Horm.*, 1999, (12), 2, 144-147.

- [116] **SHERRIS J., WELLS E., TSU V., BISCHOP A.** Prévention du cancer du col. *Reprod. Health. Matters.* 1995, 6, 60-71.
- [117] **Skegg D.** Oral contraceptive studies show a need for caution with databases. *British.Méd.J.*,2000,321,1171-1172.
- [118] **Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 4-5, July 2010, Pages 354-358 P.** Blanchard, O. Chapet.
- [119] **Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 4-5, July 2010, Pages 363-368 Y.** Pointreau, I. Atean, C. Durdux
- [120] **JANUS CL., MENDELSON DS. et al.** Staging of cervical carcinoma: accuracy of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Clin Imaging* 1989;13:114–6.
- [121] **Small W Jr, Mundt AJ. RTOG Gynecologic Pelvic Atlas <http://www.rtog.org/atlas/contour.html>); Small W Jr, Mell LK, Anderson P et al (2008)** Consensus guidelines for the delineation of the clinical target volume for intensity modulated pelvic radiotherapy in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:428–434; Lim K, Small W, Portelance L et al (2010) Consensus guidelines for delineating of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for definitive treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 May 14 [Epub ahead of print])
- [122] **Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.** Avis relatif à la vaccination antipapillomavirus type 16 et 18. Décembre 2006.
- [123] **Novellas S., Fournol M., Marcotte-BLOCH C., Mondot L., Caramella T., Bongain A., CHEVALLIER P.** Évaluation en résonance magnétique des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus. *Feuillets de Radiologie* 2008, 48, n° 3,147-155
Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Mars 2007.

- [124] **Beigelman C., Jauffret E., Lenoir S.** Métastases intrathoraciques. EMC - Radiologie, Volume 1, Issue 2, April 2004, Pages 169-184
- [125] **Traore M., Dolo A., Darbois V.** Conisation du col utérin : répercussion sur la grossesse et l'accouchement. La Lettre du Gynécologue 1998, 229,16-19.
- [126] **Thomassin-Naggara I, Fournier LS, Roussel A, Marsault C, Bazot M.** Diffusion-weighted MR imaging of the female pelvis. J Radiol 2010;91:431—40.
- [127] **Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.Recommandations pour la pratique clinique.** Paris : Anaes, 2004.
- [128] **Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage Ia and Ib1 disease.** Radiology 2008;249:541—50.
- [129] **Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, Parkin DE.** Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. Gynecol Oncol 2008;111:213—20.
- [130] **Liu Y, Bai R, Sun H, Liu H, Zhao X, Li H.** Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. Clin Radiol 2009;64:1067—74.
- [131] **WEBB JC,KEY C., CLIFFORD R.,HARRIET O.** Population based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix
- [132] **Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod C, Rouzier R, Callard P, Bazot M.** Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors. J Magn Reson Imaging 2008;28:111—20.
- [133] **ROY M., PLANTE M.** La trachelectomie vaginale élargie pour cancer invasif du col utérin. J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 2000, 29, 279-281.
- [134] **Frappart L.,Fontaniere B.,LUCAS E., Sankaranarayanan R.** Histopathologie du col utérin –Atlas Numérique.[http:// www.screening-iarc.fr](http://www.screening-iarc.fr).

- [135] **Querleu D., Leblanc E., CASTAIGNE B.**
Nouveaux schémas thérapeutiques concernant le cancer du col utérin.
J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 2000, 29, 254-257.tet. Gynecol. 2001,97, 5, 701-706.
- [136] **Pomel C.,Dauplat J.,Le Boudouec G., HAIE-MEDER C.**La coeliochirurgie dans les cancers invasifs du col utérin. J. gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1997,26 ,590-596.
- [137] **Le Blanc E., QUERLEU D.**Rôle de la coelioscopie et nouveaux concepts dans le traitement des cancers du col aux stades I et II. Cancer radiothér. 2000 , 4, 113-121.
- [138] **Sala E, Rockall A, Rangarajan D, Kubik-Huch RA.** The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. Eur J Radiol 2010;76:367—85.
- [139] **YOMI J., MONKAM G.,TAGNI D.,DOH A.**
Traitement des cancers du col utérin:notre expérience à l'hôpital général de Yaoundé à propos d'une série de 111 malades.
Méd. d'Afrique Noire, 1996,43, (3) ,150-154.
- [140] **Houvenaeghel G.,Boutarelle M.,Moutardier V., Gonzague L.,Casabianca.**
Chirurgie des cancers avancés et récidives du col: quand ?comment ?pour quelles raisons ? E-Memoires. Acad.Natle.Chir.,2004, 3, (2) ,30-34.
- [141] **BIPAT S et al.** Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2003 ; 91 : 59-66.
- [142] **142. HRICAK H et al.** Invasive cervical carcinoma : role of M. imaging in pretreatment work-up-cost minimization and diagnostic efficacy analysis.
Radiology, 1996 ; 198 : 403-9.

- [143] **HRICAK H et al.** Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer : results of the Intergroup Study American College of Radiology Imaging Network 6651 Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol*, 2005 ; 23 : 9 329-37.
- [144] **TOGASHI K et al.** Cervical cancer. *J Magn Reson Imaging*, 1998 ; 8 : 391-7.
- [145] **ROCKALLAGet al.** Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA? *Gynecol Oncol*, 2006; 101: 244-9.
- [146] **Bjurberg M, Kjellein E, Ohlsson T, Ridderheim M, Brun E.** FDG–PET in cervical cancer: staging, re-staging and follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1385–91.
- [147] **Follen M, Levenback CF, Iyer RB, Grigsby PW, Boss EA, Delpassand ES, et al.** Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003;98:2028–38.
- [148] **148 Gold MA.** PET in cervical cancer–implications for ‘staging’, treatment planning, assessment of prognosis, and prediction of response. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:37–45.
- [149] **Grigsby PW.** The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging* 2008;8:146–55.
- [150] **Hope AJ, Saha P, Grigsby PW.** FDG–PET in carcinoma of the uterine cervix with endometrial extension. *Cancer* 2006;106:196–200.
- [151] **Kim SH, Choi BI, Han JK, Kim HD, Lee HP, Kang SB, et al.** Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:633–40.
- [152] **Lin WC, Hung YC, Yeh LS, Kao CH, Yen RF, Shen YY.** Usefulness of (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003;89:73–6.

- [153] **Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al.** The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106:29–34.
- [154] **Magne N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magne J, et al.** New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008;34:671–81.
- [155] **Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, Bernshaw D, McKenzie AF.** A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:263–71
- [156] **Park W, Park YJ, Huh SJ, Kim BG, Bae DS, Lee J, et al.** The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:260–4.
- [157] **Reinhardt MJ, Ehritt-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Hogerle S, Mix M, et al.** Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001;218:776–82.
- [158] **Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F.** Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17:41–5.
- [159] **Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL.** Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999;40: 1125–31.
- [160] **Viala J.** Imagerie du cancer du col de l'utérus. *Cancer Radiother* 2000;4:109–12.
- [161] **Wong TZ, Jones EL, Coleman E.** Positron emission tomography with 2-deoxy- 2-[(18)F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. *Mol Imaging Biol* 2004;6:55–62.

- [162] **162Yeh LS, Hung YC, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC.** Detecting para-aortic lymph nodemetastasis by positron emission tomography of 18F fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncol Rep* 2002;9:1289–92.
- [163] **163 Yildirim Y, Sehrali S, Avci ME, Yilmaz C, Ertopcu K, Tinar S, et al.** Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol Oncol* 2008;108:154–9.
- [164] **Reinhold C, Abe H, Maheshwari S, Mohamed A, Upegui D.** Magnetic resonance imaging of the cervix. *Cancer Imaging* 2007;7:69–76.
- [165] **Cancer/Radiothérapie, Volume 13, Issues 6-7, October 2009, Page 654**
B. Wakrim, Y. El Kholti, S. El Moudouni, W. Saghir, Z. Dahami, T. Hanich, N. Derhem, M. Khouchani, A. Tahri, I. Sarf
- [166] **Altgassen C, HertelH, Brandstadt A, Kohler C, DurstM, Schneider A.** Multicenter validation study of the sentinel lymph-node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943–51.
- [167] **Ayhan A, Celik H, Dursun P.** Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:53.
- [168] **168 Chou HH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Ma SY, et al.** Low value of (18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging f early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:123–8.
- [169] **Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P.** Technical development and results of the left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:87–92.
- [170] **Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A.** Sentinel lymph-nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:285–90.

- [171] **Hoskins WJ, Perez C, Young R. Gynecologic tumors.** In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberd SA, editors. *Cancer Principles and practice of Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1989. p. 1099–161.
- [172] **Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A.** Detection of pelvic lymph-node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 2004;93:107–11.
- [173] **Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al.** Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:304–11.
- [174] **Lécuru F, Robin F, Neji K, Darles C, De Bievres P, Vilde F, et al.** Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in an anatomical model: results of an experimental comparative trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:51–5.
- [175] **Marchiole P, Buenerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P.** Clinical significance of lymphovascular space involvement and lymph-node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol* 2005;97:727–32.
- [176] **Mathevet P, Lecuru F, Querleu D. Response to C. Levenback:** Has the time come for sentinel lymph-node biopsy alone in radical hysterectomy patients? *Gynecol Oncol* 2007;105:283–4 [*Gynecol Oncol* 2008;108:256; author reply
- [177] **Narayan K, Hick RJ, Jobling T, Bernshaw D, Mckenzie AF.** A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged locoregionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Cancer* 2001;11:263–71.
- [178] **Schlaerth JB, Spirtos NM, Carson LF, Boike G, Adamec T, Stonebraker B.** Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in women with cervical cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2002;85:81–8.

- [179] **179 Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, et al.** Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 2001;357:15–20.
- [180] **Vasilev SA, McGonigle KF.** Extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphnode dissection. *Gynecol Oncol* 1996;61:315–20.
- [181] **Wang HY, Sun JM, Lu HF, Shi DR, Ou ZL, Ren YL, et al.** Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph-nodes of patients with earlystage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:643–8
- [182] **DARGENT D., MAGNIN G. et al.** La chirurgie première dans le traitement du cancer cervico-utérin au stade I et au stade II « faible ». *Bull Cancer* 1980;67:42–7.
- [183] **SALL S., PINEDA AA., HELLER P. et al.** Surgical treatment of stages IB and IIA invasive carcinoma of the cervix by radical abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:442–6.
- [184] **Lecuru F. (2009)** Sentinel node biopsy provides a wealth of information following resection of early-stage cervical cancer. Abstract CRA5506. Asco 2009
- [185] **Gortzak-UZAN L., Jimenez W. et al.** Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard *Gynecol Oncol* 2010; 116: 28–32.
- [186] **Kinkel K, Ariche M, Tardivon A, Spatz A, Castaigne D, Lhomme C, et al.** Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1997;204:55—63.
- [187] **Sugimura H, Yamaguchi K, Furukoji E, Tamura S, Sakae T, Koga H, et al.** Comparison of conventional fast spin echo, singleshot two-dimensional and three-dimensional half-fourier RARE for T2-weighted female pelvic imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:349—55.

- [188] **JOHNS HE.** Optimization of energy and equipment. In: Kramer S, Suntharalingam N, Zininger GF, eds. High-energy photons and electrons: clinical applications in cancer management. New York: John Wiley, 1976.
- [189] **STROOM JC., OLOFSEN-VAN ACHT MJ. et al.** On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:499-506.
- [190] **Buchali A., Koswig S., Dinges S. et al.** Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 1999 ; 52 :29-34.
- [191] **Gerstner, N., et al.,** *The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer.* *Radiother Oncol*, 1999. 51(1): p. 71 -8.
- [192] **Komaki R., RICKNER T. et al.** Long-term results of treatment of cervical carcinoma in the united states in 1973.
- [193] **LOGSDON MD., EIFEL PJ. et al.** Squamous cell carcinoma of the cervix: analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43: 763-75
- [194] **Chassagne, D. and B. Pierquin,** *[Plesiocurietherapy of vaginal cancers by plastic mold with iridium 192 (non-radioactive preparation). (Preliminary note)].* *J Radio1 Electrol Med Nucl*, 1966. 47(1): p. 89-93.
- [195] **Gerbaulet, a., R. Potter, and C. haie-meder,** *Cervix carcinoma, in The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, R. Potter, et al., Editors. 2002, ESTRO: Brussels. p. 301-63.*
- [196] **ICRU, ICRU 38,** *Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology.* 1985, ICRU.
- [197] **Barillot I., HORIOT JC. et al.** Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas : baseline results to compare new strategies. *nt J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:189–200.

- [198] **-HAIE-MEDER C., BRETON C., DE CREVOISIER R. et al.** Curietherapy in uterine cervix cancers: what therapeutic trends? *Cancer Radiother* 2000; 4:133–9.
- [199] **Peiffert D., Mazon JJ., Guedea F. et al.** Brachytherapy in France in 2002: results of the ESTRO-PCBE questionnaire. *Cancer Radiother* 2007;11:146–9.
- [200] **Delcos L, Minicolostants** Dome cylinders, other additions and improvements of fletcher Suit afterloading system: indications and limitations of their use. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 :6:1195-206.
- [201] **Haie-Meder, C., et al.,** *Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (1): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV* *Radiother Oncol*, 2005. 74(3): p. 235-45.
- [202] **Potter, R., et al.,** *Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology.* *Radiother Oncol*, 2006. 78(1): p. 67-77.
- [203] **Potter, R., et al.,** *Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer.* *Radiother Oncol*, 2007.83(2): p. 148-55.
- [204] **Truc, G. and P. Aletti,** [Conformal 7.adiotherapy by modulation of intensity]. *Cancer Radiother*, 2004. 8 **Suppl 1: p. S 1-13.**
- [205] **Jhingran, A.,** Potential advantages of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies. *Semin Radiat Oncol*, 2006. 16(3): p. 144-51.
- [206] **Das, I.J., et al.,** Efficacy of a belly board device with CT-simulation in reducing small bowel volume within pelvic irradiation fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(1): p. 67-76.

- [207] **Ghosh, K., et al.**, Using a belly board device to reduce the small bowel volume within pelvic radiation fields in women with postoperatively treated cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2001.83(2): p. 271-5.
- [208] **Taylor, A., et al.**, Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biophys*, 2005. 63(5): p. 1604-12.
- [209] **Ahamad, A., et al.**, Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol Biophys*, 2005. 62(4): p. 117-24.
- [210] **TOD MC., MEREDITH WJ.** Treatment of cancer of the cervix uteri — a revised —Manchester method. *Br J Radiol* 1953;26:252–7.
- [211] **TOD MC., MEREDITH WJ.** Dosage system for use in treatment of carcinoma of the cervix. *Br J Radiol* 1938;11:809–23.
- [212] **International Commission On Radiological UNITS and Measurements I.** Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, ICRU Report 38. Bethesda, MD: ICRU; 1985.
- [213] **Visser Ag., Symonds RP.** Dose and volume specification for reporting gynaecological brachytherapy: time for a change. *Radiother Oncol* 2001;58:1–4.
- [214] **PEREZ CA., GRIGSBY PW. et al.** Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:307–17.
- [215] **-LANCIANO RM., WON M. et al.** Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix : a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667–76.

- [216] **ESCHE BA., CROOK JM., HORIOT JC.** Dosimetric methods in the optimization of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1183–92.
- [217] **Sinistrero G., Sismondi P. et al.** Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary. *Radiother Oncol* 1993;26:203–11.
- [218] **Van de Bunt, L., et al.,** Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006.64(1): p. 1 89-96.
- [219] **Heron, D.E., et al.,** Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms. *Gynecol Oncol*, 2008.
- [220] **D'Souza, W.D., et al.,** Feasibility of dose escalation using intensity-modulated radiotherapy in posthysterectomy cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61(4): p. 1062-70.
- [221] **Georg, P., et al.,** Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynaecological malignancies. *Radiother Oncol*, 2006. 80(1): p. 19-26.
- [222] **Kidd EA Siegel BA, Dehdashti F et al (2007)** The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 110:1738–1744; Mayr NA, Wang JZ, Lo SS et al (2010) Translating response during therapy into ultimate treatment outcome: a personalized 4-dimensional MRI tumor volumetric regression approach in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:719–727

- [223] **Rotman, M., et al.**, Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IL4 cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *Jama*, 1995. **274(5)**: p. 387-93.
- [224] **Gerszten, K., et al.**, Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 2006. 102(2): p. 182-8.
- [225] **Salama, J.K., et al.**, Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biophys*, 2006. 65(4): p. 1170-6.
- [226] **Portelance, L., et al.**, Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biophys*, 2001. 51(1): p. 261-6.
- [227] **Keys, H.M., et al.**, Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*, 1999. 340(15): p. 1154-61.
- [228] **Wong, L.C., et al.**, Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol*, 1999. 17(7): p. 2055-60.
- [229] **Carde, P. and F. Laval**, Effect of cis-dichlorodiammine platinum II and X rays on mammalian cell survival. *Int J Radiat Oncol Biophys*, 1981. 7(7): p. 929-33.
- [230] **Turchi, J.J., S.M. Patrick, and K.M. Henkels**, Mechanism of DNA-dependent protein kinase inhibition by cis-diamminedichloroplatinum(II)-damaged DNA. *Biochemistry*, 1997. 36(24): p. 7586-93.
- [231] **Pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.** *N Engl J Med*, 1999. 340(15): p. 1137-43.

- [232] **Whitney, C. W ., et al.**, Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1999. 17(5): p. 1339-48.
- [233] **Rose, P.G., et al.**, Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999.340(15): p. 1 144-53.
- [234] **Green, S.A., et al.**, Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2001.358(9284): p. 781-6.
- [235] **Green, S., et al.**, Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD002225.
- [236] **Green, S., et al.**, Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD002225.
- [237] **Lukka, H., et al.**, Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002. 14(3): p. 203-12.
- [238] **NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION.** Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer*
- [239] **PEREZ CA., GRIGSBY PW.** Adjuvant chemotherapy and irradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *PPGO Updates* 2008.
- [240] **OMS 2007.** La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
- [241] **PETERS WA., LIU PY. et al.** Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.

- [242] **WINTER R.** Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:433-6.
- [243] **Villa, L.L., et al.,** Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005. 6(5): p. 271-8.
- [244] **Lorvidhaya v., tonusin a., sukthomya W. et al.** Induction chemotherapy and irradiation in advanced carcinoma of the cervix. *Gan Kagaku Ryoho* 1995.
- [245] **Herold j., burton a., buxton J. et al.** A randomised, prospective, phase III clinical trial of primary bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in inoperable cancer of the cervix. *Ann Oncol* 2000.
- [246] **Green, S.A., et al.,** Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* Kirwan, J.M., et al., A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol*, 2003. 68(3): p. 217-26.
- [247] **Barillot, I., et al.,** [Complications of treatments of invasive cancers of the uterine cervix with intact uterus: results and prevention]. *Cancer Radiother*, 2000. 4(2): p. 147-58.
- [248] **Mornex, F., et al.,** [Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOM-LENT scale]. *Cancer Radiother*, 1997. 1(6): p. 622-68, 2001.358(9284): p. 781-6.
- [249] **Eifel, P.J., et al.,** Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*, 2004.22(5): p. 872-80.

- [250] **Pearcey, R., et al.,** Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol*, 2002.20(4): p. 966-72.
- [251] **Rose, P.G., et al.,** Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin or Cisplatin-Based Combination Chemotherapy or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2007.
- [252] **Barillot, I., et al.,** [Complications of treatments of invasive cancers of the uterine cervix with intact uterus: results and prevention]. *Cancer Radiother*, 2000. 4(2): p. 147-58.
- [253] **Tseng, C.J., et al.,** A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 1997. 66(1): p. 52-8.
- [254] **Thomas, G., et al.,** A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-FU in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1998.69(2): p. 137-45
- [255] **Green, S.A., et al.,** Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2001.358(9284): p. 781-6.
- [256] **Kirwan, J.M., et al.,** A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol*, 2003. 68(3): p. 217-26.
- [257] **Proscia N, Jaffe T, Neville A, Wang C, Dale B, Merkle E.** MRI of the pelvis in women: 3D versus 2D T2-weighted technique. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:254—9.

- [258] **Fotiou S., Rodolakis a.,Harriot I.** Récurrence du cancer du col : facteurs de risque et traitement. Bull. Cancer. Radiother., 1994, 81,432-436.
- [259] **ACHARKI A., SAHRAOUI S., BENIDER A., TAWFIK N. , JOUHADI H.,BOURAS N. et al.** Cancer du col utérin chez la femme jeune .Etude rétrospective de 337cas. Bull.cancer, 1997, 84, 4,33-378.
- [260] **BARASSO R.** Cancer du col : quel dépistage avant 40 ans ? Reprod.Hum. Horm., 2005 , 8, 7,413-415.
- [261] **PANICI B., CUTILLO G., MANSCHI F., AMOROSO M.** Traitement du cancer du col utérin du stade III et IV. Eur. J. Cancer. 2005, 34,341-346.
- [262] **Werner-Wassikm.,Schamid C.,Bornstein L.,BALL H.** Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys., 1995; 32(5), 1309-1317
- [263] **Davy L.,DODD T., LUKE C.,RODER M.** Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. Obstet. Gynecol., 2003, 101, 1,38-45.
- [264] **MARTEL P.,CONNAN L.,BONNET F.,DELANNES M., MIHURA J., ELGHAOUI A.** Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins). J. Gynecol.ObstetBiol.Reprod 2009, 29, 48-54.
- [265] **SAHRAOUI S., BOURAS N., ACHARKI A., TAOUFIK J.** Adénocarcinome du col utérin:étude rétrospective de 83 cas. Gynecol. Obstet. Fertil. 2003, 30, 291-298.
- [266] **Logsdon MD., EIFEL PJ.** FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix :an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.,1999, 43(4), 763-775.
- [267] **Smiley L., Bruke T., SILVA E., Morris M.** Facteurs pronostiques des cancers du col chez les patients ayant des risques de récidence faibles. La Lettre du Gynécologue,1992, 164, 22.
- [268] **Disilvestro PA., Walker JL., Morrison A. et al.** Radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in cervical carcinoma limited to the pelvis: a phase I/II study of the GynecologicOncology Group. Gynecol Oncol 006;103:1038–42.

- [269] **LEE MY., WU HG., KIM K. et al.** Concurrent radiotherapy with paclitaxel/carboplatin chemotherapy as a definitive treatment for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;104:95–9.
- [270] **Meric Jb., Rottey S., Olausen K. et al.** Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;59:51–64.
- [271] **Rotman M, Aziz H, Eifel PJ.** Irradiation of Pelvic and Para-Aortic Nodes in Carcinoma of the Cervix. *Semin Radiat Oncol* 1994;4:23-9.
- [272] **Rotman M, Choi K, Pajak T, Clery M, Marcial V, Grigsby PW, et al.** Prophylactic Extended Field Irradiation of the Para-Aortic Lymph Node Chain in Stage IIB and Selected Stage IB and IIA Carcinomas of the Cervix. 10-Yr Treatment Results of RTOG 79-20. *JAMA/Jama* 1995;274:387-93
- [273] **Milano G., MAGNÉ N.** AntiR-EGF et radiothérapie. *Cancer Radiother* 2004;8:380–2.
- [274] **GIRINSKY T., REY A. et al.** Overall treatment time in advanced cervical carcinoma. A critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993
- [275] **van de Bunt L, Jürgenliemk-Schulz IM, de Kort GA, Roesink JM, Tersteeg RJ, van der Heide UA.** Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: what margins do we need? *Radiother Oncol* 2008;88:233-40
- [276] **Stroom JC, Olofsen-van Acht MJ, Quint S, Seven M, de Hoog M, Creutzberg CL, et al.** On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:499-506.
- [277] **Huh SJ, Park W, Han Y.** **Interfractional variation in position of the uterus during radical radiotherapy for cervical cancer.** *Radiother Oncol* 2004;71:73-9.
- [278] **Robyr R.** Étude pilote de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région rurale camerounaise Thèse Méd. Genève 2002, 10292.

- [279] **Saksouk FA.** Cervix cancer [http:// www.emedecine.com](http://www.emedecine.com)
- [280] **Resbeut M.,Fondrinier E.,Forvers B., Asselain B., Haie- Meder C.,Prade M.,LARTIGAU E.** Opération Standards Options Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin. www.fnclcc.fr
- [281] **Sherris J., Wells E., Tsu V., Bishop A.** Prévention du cancer du col.
Reprod. Health. Matters. 1995, 6, 60-71.
- [282] **vergne C.,Jourdain J-M.,Lansac J.,Lecompte P.** Dépistage du cancer du col utérin.
Gynécol. Prat., 2000,83-96.
- [283] **STRICKLAND J.,MACLEAN D.LANCOANDA J.,SAKANDE B.** Le cancer du col utérin : aspects épidémiologiques.
- [284] **Xercavins J., GIL-Moreno A.** Prise en charge du cancer précoce du col utérin associé à une grossesse. Traité de gynécologie 605-A-90,2002.éd Scientifiques et Médicales Elsevier SAS 2002.
- [285] **Yalman D.,Ozkok S.,Duransoy A.,Celik O.** Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. Eur. J. Gynecol. Oncol., 2003, 24(3-4), 309-314. *hiers santé* 1977, 7, 227-230.
- [286] **Dargent D., Martin X. et al.** Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1877-82.
- [287] **KOLIOPOULOS G., SOTIRIADIS A. et al.** Conservative surgical methods for FIGO stage Ia2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93:469-73.
- [288] **Yokoyama M., Nakao Y., Iwasaka T., Pater A.**
Retinoic acid and interferon-alpha effects on cell growth and differentiation in cervical carcinoma cell lines. *Obstet. Gynecol.* 2001, 98, 2, 332-340.
- [289] **-Christopherson WM, GRAY LA, PARKER JE.** Microinvasive carcinoma of the uterine cervix.

- [290] **TRIMBLE EL.** Cervical cancer state-of-the-clinical-science meeting on pretreatment evaluation and prognostic factors, September 27–28, 2007: proceedings and recommendations. *Gynecol Oncol* 2009; (114): 145–150.
- [291] **GIRINSKI T., PEJOVIC-LENFANT MH. et al.** Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:37–42.
- [292] **SMILEY L., BRUKE T., SILVA E., MORRIS M.** Facteurs pronostiques des cancers du col chez les patients ayant des risques de récurrence faibles. *La Lettre du Gynécologue*, 1992, 164, 22.
- [293] **HOUVENAEGHEL G., BOUTARELLE M., et al.** Chirurgie des cancers avancés et récurrences du col: quand ? comment ? pour quelles raisons ? *E-Memoires. Acad. Natle. Chir.*, 2004, 3, (2), 30-34.
- [294] **WALBOOMERS JM. et al.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 189:12–19 (1999).
- [295] **KHAN MJ., CASTLE PE., LORINCZ AT. et al.** The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14):1072–9
- [296] **PANICI B., CUTILLO G. et al.** Traitement du cancer du col utérin du stade III et IV. *Eur. J. Cancer*. 1998, 34, 341-346.
- [297] **FAGUNDES H, PEREZ CA, GRIGSBY PW. LOCKETT M.A.** Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 197-204.
- [298] **MORICE P., HAIE-MEDER C.** Évaluation et traitement des cancers du col. *Rev. Prat.* 2005, 51, 1432-1438.

- [299] **GALLOCHER O., THOMAS L., STOKLE E.** Chirurgie première suivie de curiethérapie vaginale dans les cancers du col utérin de petit volume : une alternative à l'association de curiethérapie utéro-vaginale et de chirurgie.
Cancer/Radiother., 2007, 6 ,10-14.
- [300] **WINTER R., TAMUSSINO K.** Hystérectomie abdominale élargie dans le cancer du col utérin des stades I et II.
J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.,2004,23,671-680.
- [301] **STEVEN E. WAGGONER.** Cervical cancer
- [302] **BENEDET J., ODICINO F. et al.** Carcinoma of the cervix. J Epidemio Biostat 1998;3: 5–34.
- [303] **DAVY L.,DODD T., LUKE C.,RODER M.** Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival.
Obstet. Gynecol., 2005, 101, 1,38-45.
- [304] **SAHRAOUI S., BOURAS N., ACHARKI A., TAOUFIK J.** Adénocarcinome du col utérin:étude rétrospective de 83 cas.
Gynecol. Obstet. Fertil. 2002, 30, 291-298.
- [305] **GUILLEMOTONIA A., TRANBALOC P.** Adénocarcinomes cervicaux vaginaux : problèmes diagnostiques.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 8, 7,429-431
- [306] **YALMAN D.,OZKOK S.,DURANSOY A.,CELIK O.** Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. Eur. J. Gynecol. Oncol., 2003, 24(3-4), 309-314.
- [307] **DISCHE S.** Radiotherapy and anaemia - the clinical experience. Radiother Oncol 1991;20(suppl. 1):35–40.
- [308] **BUSH RS., JENKIN RD., ALLT WE. et al.** Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. Br J Cancer 1978;37:3026–306.
- [309] **THOMAS GM.** Raising hemoglobin: an opportunity for increasing survival? Oncology 2005;63 Suppl 2:19–28.

- [310] **GROGAN M., THOMAS GM., MELAMED I. et al.** The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 2009;86(8):1528–36.
- [311] **WINTER III WE., MAXWELL GL., TIAN C. et al.** Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;94 (2):495–501.
- [312] **OBERMAIR A., CHEUK R., HORWOOD K. et al.** Anemia before and during concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma: effect on progression-free survival. *Int J Gynecol Cancer* 2008;13(5):633–9.
- [313] **BUSH R.** The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2047–50.
- [314] **LE FUR E., ALBARGHACH MN., PRADIER O.** Érythropoïétine et radiothérapie *Cancer/Radiothérapie*, Volume 14, Issue 1, January 2010, Pages 81-86
- [315] **BODURKAŘBEVERS D., MORRIS M. et al.** Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2005;78:187–93.
- [316] **ANSINK A., DE BARROS LOPES A. et al.** Recurrent stage Ib cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;103:1156–8.
- [317] **ROSE PG., BUNDY BN., WATKINS EB. et al.** Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999
- [318] **Elit MD MSC I., fyles AW. et al.** Devries–Aboud phd, M. Fung-Kee-Fung mb bs and members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario’s Program in Evidence-Based Care; Follow-up for women after treatment for cervical cancer PRACTICE GUIDELINE SERIES

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 181

سنة : 2012

سرطان عنق الرحم :

تجربة المعهد الوطني للأورام عن 573 حالة:

الميزات الوبائية، السريرية، التشخيصية والعلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: جيهان خليل إبراهيم

المزادة في: 28 يونيو 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان عنق الرحم – فيروس الورم الحليمي البشري – العلاج الإشعاعي –
العلاج المتزامن بين العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد: نور الدين بنجعفر
أستاذ في العلاج بالأشعة
السيد: حسن صفات
أستاذ في العلاج بالأشعة
السيد: عبد الواحد جليل
أستاذ في جراحة الأورام السرطانية
السيد: محمد نجيب بوجيدة
أستاذ في طب الأشعة