



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N°007/16

LA PEC DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS MÉTASTATIQUE OU RÉCIDIVANT AU
SEIN DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE CHU HASSAN II DE FÈS
(ETUDE RÉTROSPECTIVE À PROPOS DE 85 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/01/2016

PAR

Mlle. DAHHOUKI SARA

Née le 15 Octobre 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du col utérin – Papillomavirus humain – Dépistage – Vaccination –
Chimiothérapie palliative – Survie

JURY

M. MELHOUF MY ABDELILAH	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. MELLAS NAWFEL.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
Mme. LE FATEMI HIND.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Anatomie Pathologie	
Mme. BOUBOU MERYEM.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

PLAN.....	0
INTRODUCTION.....	9
RAPPEL	13
I. Rappel anatomique	14
1. Les moyens de fixité	16
2. Vascularisation artérielle et veineuse	19
3. Le drainage lymphatique	21
II. Histologie d'un col normal.....	23
1. L'exocol	23
2. L'endocol	23
3. La zone de jonction	23
III. Etiopathogénie	26
1. HPV	26
2. Histoire naturelle du cancer du col utérin.....	28
3. Les lésions précancéreuses	28
MATERIEL ET METHODES	30
I. Type d'étude	31
II. Population cible	31
III. Collecte de données	31
IV. Objectifs de l'étude	32
RESULTATS	33
I. Taille de l'échantillon global	34
II. Profil épidémiologique	34
1. Age.....	34
2. Statut ménopausal	35

3. Age de premier rapport sexuel	35
4. Etat matrimonial.....	36
5. Infections génitales à répétition (IGR).....	37
6. PARITE	37
7. ÂGE DE LA MENARCHE.....	38
III. Caractéristiques diagnostiques	41
A. Délai diagnostique en mois	41
B. Signes révélateurs	41
C. EXAMEN CLINIQUE	43
1. Examen de l'état général	43
2. Examen gynécologique	44
3. Aires ganglionnaires	44
D. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	44
E. Bilan d'extension	45
a. Taille de la tumeur :.....	45
b. Atteinte de la vessie et du rectum	46
c. Urétérohydronéphrose (UHN)	46
d. Métastases à distance	47
IV. Bilan biologique	49
V. Traitement	50
A. les modalités thérapeutiques	50
1. Chimiothérapie palliative	50
2. Radiothérapie palliative	52
B. Toxicité de la chimiothérapie palliative	52
1. Toxicités hématologiques	52

2. Toxicité rénale	52
3. Les toxicités digestives.....	52
4. Mucite	53
5. Autres	53
VI. Evolution	54
1. 1 ^{ère} ligne	54
2. 2 ^{ème} ligne	54
3. 3 ^{ème} ligne	55
VII. La survie globale	55
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	57
A. Incidence	57
1. A l'échelle mondiale	57
a. Pays développés	57
b. pays en voie de développement	57
2. A l'échelle continentale.....	58
3. Situation au Maroc	58
B. Mortalité	59
1. A l'échelle mondiale	59
2. A l'échelle continentale.....	60
3. Au Maroc	60
C. Apport du dépistage sur l'incidence et la mortalité liée au CCU	61
D. L'âge au moment de diagnostic.....	61
E. Les facteurs de risque (FDR)	62
1. Les facteurs infectieux	62
2. la parité	63

3. Le comportement sexuel	63
4. Contraception orale (CO)	64
5. tabagisme	64
6. Le niveau socio économique	65
F. Dépistage et prévention	66
II. Etude clinique et paraclinique	70
A. Les symptômes	70
a. Les métrorragies	70
b. Les leucorrhées	70
c. Les douleurs pelviennes	70
d. Autres signes	70
B. Examen clinique	71
1. Examen de l'état général	71
2. Examen gynécologique	71
a. Spéculum	71
b. Les touchers pelviens	71
C. Etude Anatomopathologique	72
D. Bilan radiologique	73
a. Tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne :	73
b. Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne	73
c. Tomographie par émission de positons (TEP)	74
E. Bilan biologique	75
a. Fonction rénale	75
b. Numération formule sanguine	75
III. Moyens et stratégies thérapeutiques	76

A. Les modalités thérapeutiques	76
1. Chimiothérapie palliative	76
2. La thérapie ciblée	80
3. Immunothérapie	81
4. Radiothérapie hémostatique des cancers utérins	82
5. Soins palliatifs	83
B. Toxicité liée à la chimiothérapie	84
a. Nausées vomissements et diarrhées	84
b. Toxicité hématologique	85
c. Mucite	85
d. Toxicité rénale	86
e. Toxicité neurologique	86
f. Toxicité auditive	86
IV. Pronostic	87
Conclusion	89
Résumés	91
Bibliographie	94
Annexe	110

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique.
ADK	Adénocarcinome.
ADP	Adénopathie.
ARN	Acide ribonucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology.
CAS	Carcinome adénoquameux.
CCU	Cancer du col utérin.
CE	Carcinome épidermoïde.
CHU	Centre Hospitalier Universitaire.
CIN	Carcinome intra-néoplasique.
CIS	Carcinome in situ.
CO	Contraception orale.
CP	Cisplatine + Paclitaxel.
CPC	Carcinome à petites cellules.
CSE	Conditions socio-économiques.
CT	Cisplatine + topotécan.
CDDP	Cisplatine.
FCV	Frottis cervico-vaginal.
FDR	Facteur de risque.
FIGO	Fédération Internationale de Gynecologie Obstetrique.
FDG	Fluoro-désoxy glucose

HCD	Hypocondre droit
HGSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
HPV	Human Papilloma Virus.
GC	Gemcitabine + Cisplatine
IGR	Infection Génitale à Répétition
INO	Institut National d'Oncologie.
IRM	Imagerie par résonance magnétique.
IVA	L'inspection visuelle à l'acideacétique
IVD	Inspection Visuelle Directe
IVL	Inspection Visuelle au Lugol
LDH	Lactate Déshydrogénase
L.Ao	Lombo-aortique.
NFS	Numération Formule Sanguine
NP	Non précisé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PCR	Polymérase Chain Reaction.
PDV	Perdus de vue.
RTH	Radiothérapie.
RCC	Radiochimiothérapie concomitante.
SSP	Survie Sans Progression

TDM	Tomodensitométrie abdomino- pelvienne.
TEP	Tomographie par émission de positron.
UHN	Urétérohydronéphrose
VC	Vinorelbine +Cisplatine

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est le troisième cancer le plus fréquent mondialement chez la femme, et le septième au total, avec une estimation de 527.624 nouveaux cas en 2012, dont 90% dans les pays en développement. [1]

Il représente la 4ème cause de mortalité dans le monde après le cancer colorectal, du poumon et du sein, et la deuxième après le cancer du sein dans les pays en voie de développement. En 2012, l'estimation de la mortalité mondiale liée au CCU est de 266.000 décès [2].

Au Maroc, comme dans les autres pays en développement, le cancer du col utérin est le deuxième en matière d'incidence et de mortalité après le cancer du sein car il est le plus souvent découvert qu'à un stade avancé de la maladie. [2,3,4].

Le rôle du papillomavirus humain (HPV) dans la carcinogenèse s'est révélé de nature causale très forte, constante, spécifique et universelle et répond à une évidence biologique. Ainsi, d'autres facteurs interviennent comme des cofacteurs.[5]

Le cancer du col utérin est précédé par une phase précancéreuse. Le dépistage par pratique régulière du frottis cervico-vaginal ou par inspection visuelle à l'acide salicylique permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter à un stade précoce.

Les vaccins prophylactiques anti-HPV actuels (bivalent et trivalent) représenteraient un enjeu majeur dans la prévention primaire du cancer du col utérin. [6]

Le traitement dans les stades précoces est basé sur la chirurgie et la radiothérapie, dans les stades localement avancés le traitement est la radio-chimiothérapie concomitante. Cependant, la chimiothérapie reste le traitement de

référence dans les stades métastatiques ou dans les cancers du col utérin récidivants après la radiothérapie. [7,8,9]

Dans un but d'évaluer la prise en charge du cancer du col utérin métastatique ou récidivant, au sein du service d'oncologie médical du CHU Hassan II de Fès, nous avons réalisé une étude rétrospective incluant 85 cas, durant une période de 6 ans, allant de janvier 2009 au décembre 2014. Et ceci en évaluant les aspects épidémiologiques, anatomo-pathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie puis en les comparant avec les données de la littérature.

RAPPEL

I. appel anatomique:

L'utérus est l'organe central de la cavité pelvienne chez la femme, situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière. Il est formé d'un muscle épais, appelé myomètre. La cavité utérine est tapissée d'une muqueuse, appelée endomètre. L'angle formé entre l'axe du vagin et l'axe du col détermine l'antéversion ou la rétroversion utérine. La flexion utérine est déterminée par l'angle entre l'axe de la cavité utérine et l'axe du col.

L'orientation utérine la plus fréquente est l'antéversion et l'antéflexion. [10]

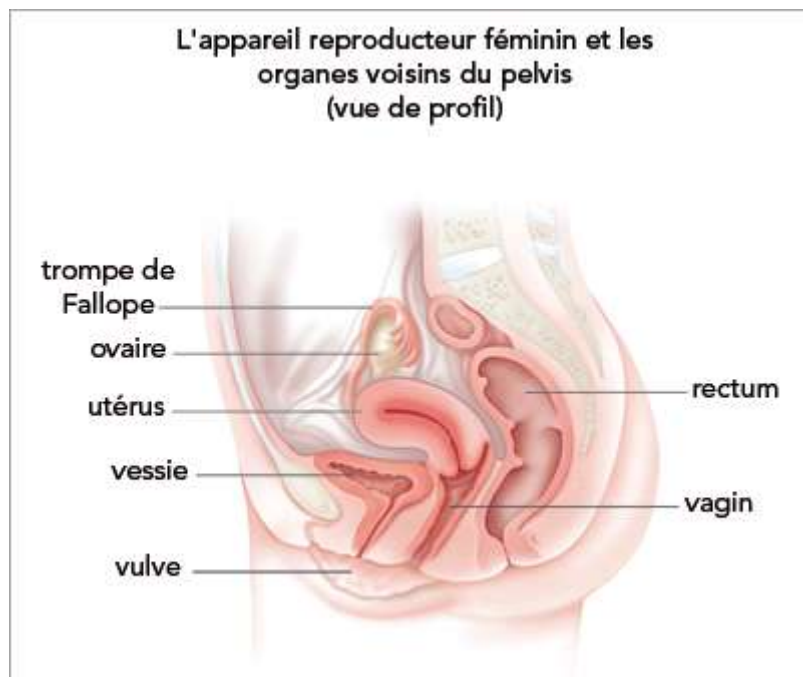


Figure 1 : L'appareil reproducteur féminin et les organes voisins du pelvis (vue de profil)

L'utérus est divisé en fond, corps et col. La région située au-dessus de l'insertion des trompes est appelée fond utérin. En dessous on parle de corps utérin. Latéralement, en regard de l'insertion des trompes sont situées les cornes utérines.

Le péritoine recouvre partiellement l'utérus au niveau de la face postérieure du corps et du fond utérin. Il forme en arrière le cul-de-sac de Douglas et en avant le cul-de-sac vésico-utérin. [10]

Le col utérin est moins mobile que le corps de l'utérus. Une portion fibromusculaire entoure le canal cervical qui est recouvert d'une muqueuse. Le canal cervical communique en haut avec la cavité utérine par l'orifice interne du col et en bas avec le vagin par l'orifice externe. La limite entre le corps utérin et le col est appelée l'isthme utérin. [10]

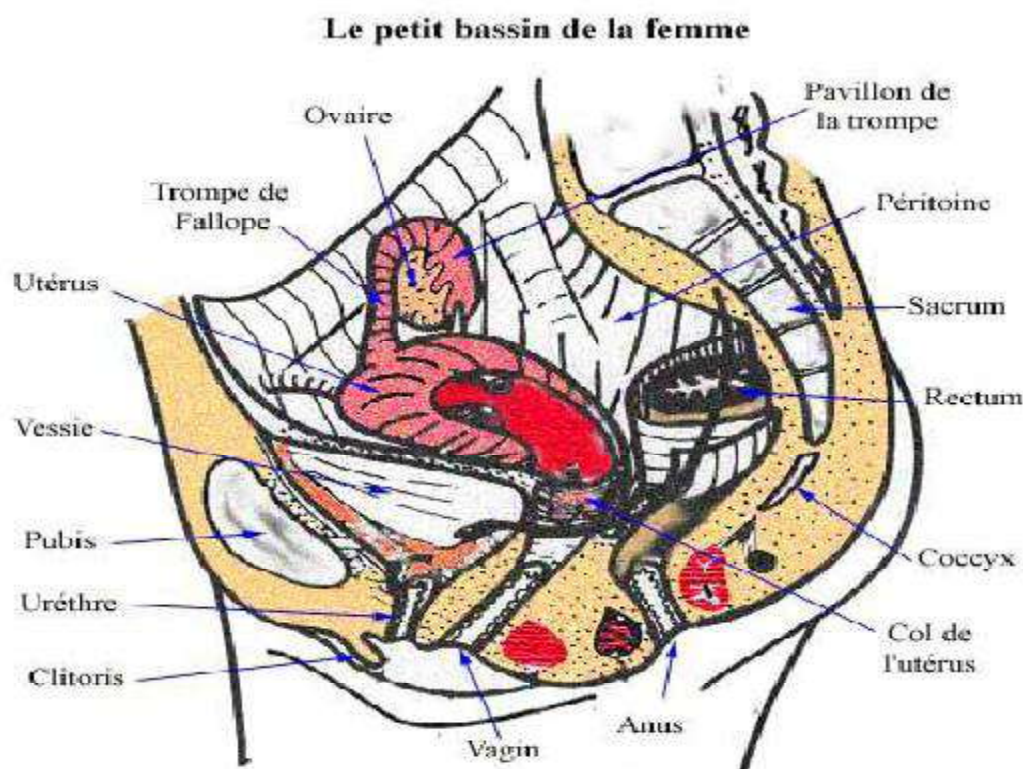


Figure 2 : vue de profil du pelvis chez la femme [11]

1. Les moyens de fixité :

Les moyens de suspension de l'utérus correspondent à des plicatures du péritoine qui forment le ligament large et à trois ligaments fibreux : les ligaments utéro-sacrés, les ligaments ronds, les ligaments cardinaux ou ligaments de Mackenrodt vont du col jusqu'aux culs-de-sac vaginaux externes. [10]

La partie haute du ligament large contient le mésosalpinx et le mésovarium.

Son bord libre est antérieur et contient les trompes. Le segment du ligament large qui s'étend du pavillon tubaire et du pôle supérieur de l'ovaire à la paroi latérale du pelvis est nommé ligament suspenseur de l'ovaire (ligament lombo-ovarien). En arrière le ligament large s'étend vers le Douglas. [10]

Les paramètres sont des formations organisées autour des vaisseaux utérins. Leur valeur fonctionnelle pour le maintien de l'utérus est considérable.

- Le paramètre latéral [12]: C'est une lame porte-vaisseau oblique de dehors en dedans et d'arrière en avant qui :
 - naît du tronc ombilico-utérin.
 - Se termine au contact du col utérin ;
 - Présente une expansion à mi-longueur vers la vessie, dénommée pilier externe de vessie, contenant les vaisseaux de la corne vésicale.
 - Présente une expansion postérieure vers le rectum, dénommée ligament recto-utérin.

- Le paramètre antérieur [12]:

Il comprend deux éléments :

- Le pilier externe de vessie, expansion à mi-longueur du paramètre latéral contenant les vaisseaux de la corne vésicale.

- Le pilier interne de vessie, tendu de la jonction cervico-vaginale jusqu'à l'entrée vésicale de l'uretère qui est la portion génitovésicale de la lame sacro-rectogénito-vésico-pubienne de Delbet.

– Le paramètre postérieur [12]:

Il comprend deux éléments intimement liés :

- Le ligament recto-utérin, expansion postérieure du paramètre latéral.
- La portion recto-génitale des lames de Delbet.

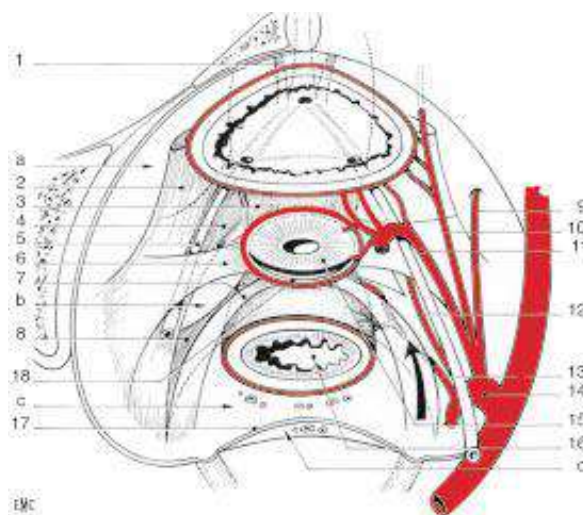
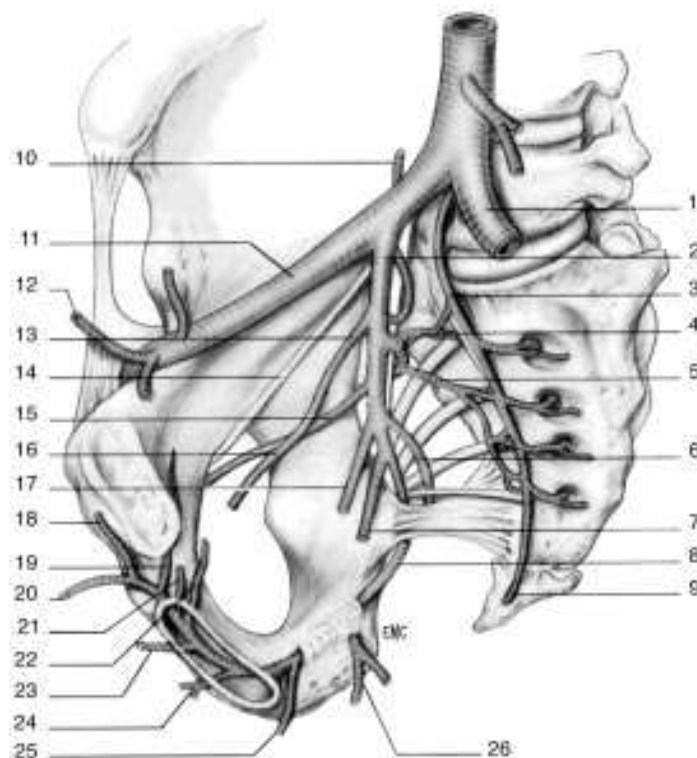


Figure 3 [14] : Diagramme schématisique des ligaments viscéraux pelviens (vue supérieure).

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| a : Espace paravésical ; | 8. ligament rectal latéral ; |
| b : espace pararectal ; | 9. artère obturatrice ; |
| c : espace rétrorectal ; | 10. artère ombilicale ; |
| d : espace présacral ; | 11. artère utérine ; |
| 1. ligament pubovésical ; | 12. artère vaginale ; |
| 2. ligament vésical latéral ; | 13. artère rectale moyenne ; |
| 3. ligament vésico-utérin ; | 14. artère iliaque interne ; |
| 4. paracervix ; | 15. col utérin ; |
| 5. uretère ; | 16. rectum ; |
| 6. paramètre ; | 17. fascia présacral ; |
| 7. ligament utérosacral ; | 18. fornix vaginal postérieur. |

2. Vascularisation artérielle et veineuse. figure 4

La vascularisation de l'utérus est assurée par une artère utérine droite et gauche provenant des artères iliaques internes. L'artère utérine chemine dans le ligament cardinal et aborde l'utérus à la jonction cervico-isthmique. Elle donne à ce niveau des branches cervicales et vaginales. Elle prend ensuite une direction ascendante en longeant la face externe de l'utérus dans le ligament large. Elle s'anastomose avec les branches terminales de l'artère ovarienne. Sur son trajet l'artère utérine, abandonne de nombreux vaisseaux à direction perpendiculaire, les artères arquées. Celles-ci pénètrent le myomètre et se terminent par des branches radiales qui vont jusqu'à l'endomètre. La vascularisation veineuse suit parallèlement celle des artères. [10]



- | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Artère iliaque commune ; | 14. nerf obturateur ; |
| 2. artère iliaque interne ; | 15. artère obturatrice ; |
| 3. artère sacrale médiane ; | 16. artère utérine ; |
| 4. artère glutéale supérieure ; | 17. artère vaginale ; |
| 5. artère sacrale latérale ; | 18. artère présymphysaire ; |
| 6. artère glutéale inférieure ; | 19. artère rétrosymphysaire ; |
| 7. artère rectale moyenne ; | 20. artère dorsale du clitoris ; |
| 8. artère pudendale moyenne ; | 21. Artère graisseuse ; |
| 9. glomus coccygien ; | 22. Artère vésicale antérieure ; |
| 10. artère iliolumbaire ; | 23. Artère profonde du clitoris ; |
| 11. artère iliaque externe ; | 24. Artère bulbo-urétrale ; |
| 12. artère épigastrique inférieure | 25. Artère périnéale ; |
| 13. artère ombilicale ; | 26. Artère rectale inférieure. |

Figure 4 : Artère hypogastrique : branches et distribution [14]

3. Le drainage lymphatique. figure 5

Le col de l'utérus a un riche réseau lymphatique, particulièrement abondant dans les couches musculaires. Le drainage cervical part du réseau collecteur péri-cervical et se jette dans trois pédicules principaux ; Le pédicule pré-urétéral, qui traverse le paramètre et atteint les ganglions iliaques externes (ganglion obturateur de Leveuf et Godard sous la veine), qui constituent le groupe médian situé au dessus du nerf obturateur et en dehors de l'artère ombilicale et contre la paroi pelvienne. Ils se drainent dans les ganglions situés au niveau de la bifurcation iliaque externe-iliaque interne. Le pédicule iliaque interne, en arrière de l'uretère, se jette dans les lymphatiques iliaques internes (hypogastriques). Le pédicule sacral se porte en arrière au sein des ligaments utérosacrés, se jette dans les lymphatiques sacraux et dans ceux du promontoire dans l'angle de la bifurcation aortique. On distingue également le groupe intermédiaire (entre artère et veine) et le groupe latéral (au dessus de la veine). Les ganglions pelviens se drainent ensuite vers les ganglions iliaques primitifs puis vers les ganglions lomboartiques. [13]

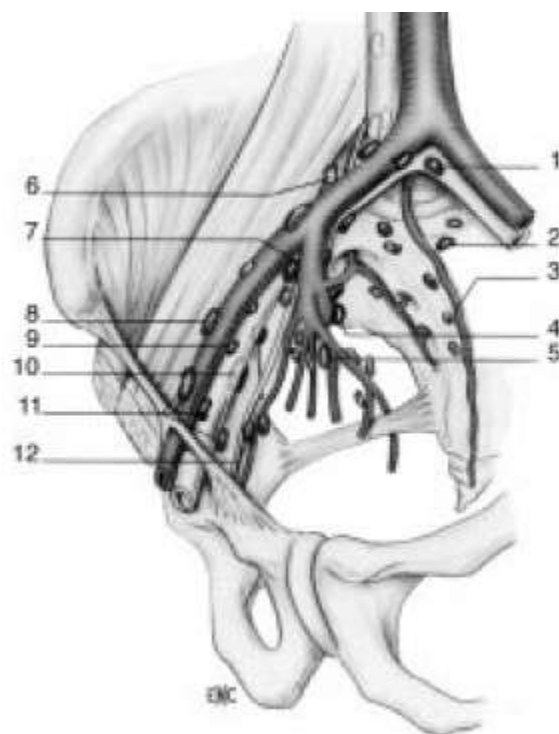


Figure 5: Lymphocentres du petit bassin(8). 1 Noeuds subaortiques; 2 Noeuds du promontaire ;3 Noeuds sacraux ; 4 Noeuds glutéaux supérieurs; 5 Noeuds glutéaux inférieurs ; 6 Noeuds iliaques communs intermédiaires dans la fosse iliolumbale; 7 Noeuds inter iliaques ; 8 Noeuds iliaques externes latéraux; 9 Noeuds iliaques externes intermédiaires; 10 Noeuds iliaques externes médiaux; 11 Noeuds rétro lacunaires ; 12 Noeuds obturateurs.

II. Histologie d'un col normal : [15]

La surface externe de la partie du col qui fait saillie dans le vagin est appelée l'exocol, et le revêtement de la lumière est appelé l'endocol.

1. L'exocol :

L'exocol est recouvert par un épithélium en continuité de celui de vagin. Comme l'épithélium pavimenteux du vagin, l'épithélium de l'exocol est pavimenteux stratifié (malpighien) non kératinisant, riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle.

2. L'endocol :

Il est revêtu d'un épithélium, unistratifié, cylindrique haut, mucosécrétant. Les coupes histologiques transversales et longitudinales permettent de mettre en évidence des glandes muqueuses endo-cervicales qui s'étendent jusqu'au chorion.

3. La zone de jonction :

La jonction exo-endocervicale est la ligne, importante en pathologie, où l'épithélium exocervical et endocervical se rencontrent.

Cette jonction est très mouvante, et c'est la partie la plus fragile du col qui s'infecte et s'ulcère facilement.

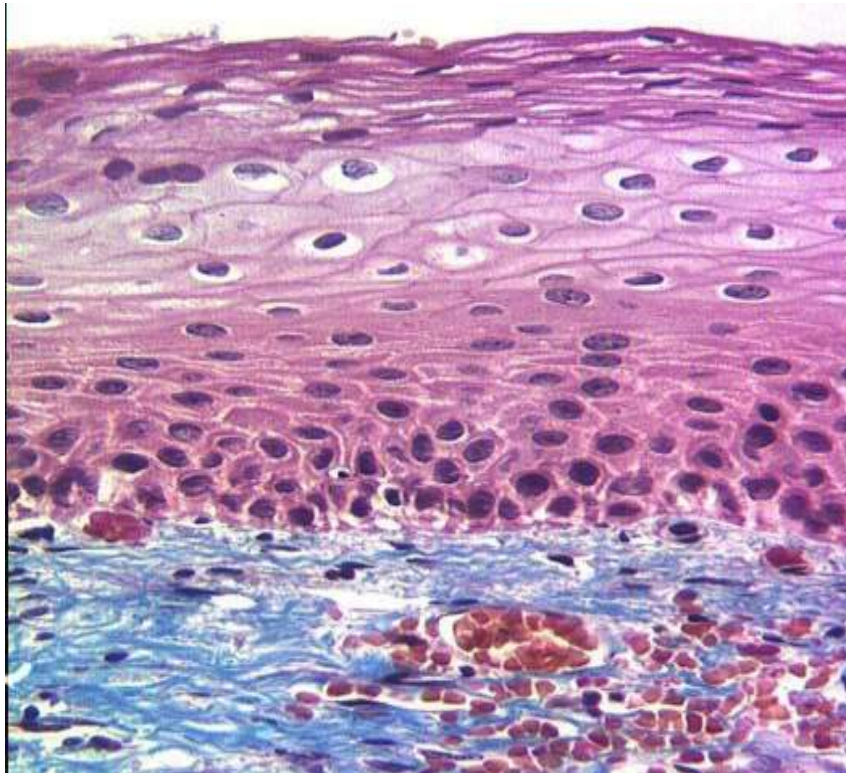


Figure 6: L'exocol, épithélium malpighien non kératinisant



Figure 7 :L'endocol : épithélium simple, cylindrique, mucosécrétant.

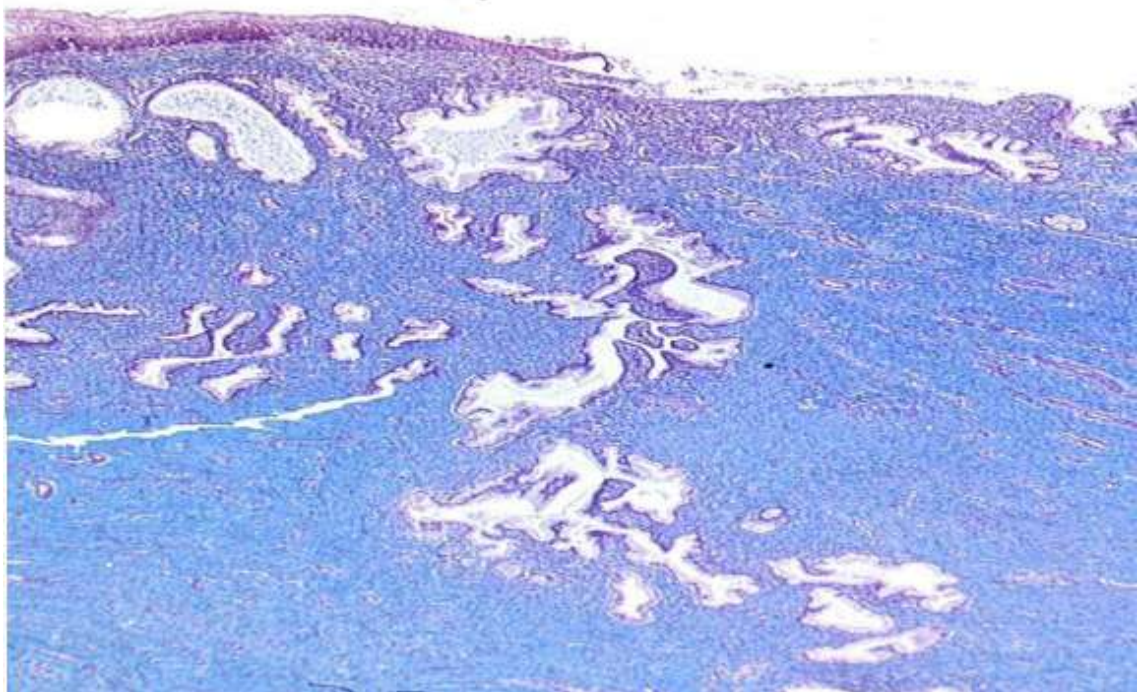


Figure 8 : Zone de jonction pavimento-cylindrique cervicale utérine

III. Etiopathogénie :

1. HPV :

Petits virus nus à ADN circulaire, les HPV sont caractérisés par leur tropisme pour les épithéliums malpighiens. Parmi la quarantaine de génotypes ciblant préférentiellement les muqueuses génitales, au moins 15 sont impliqués dans le développement du cancer du col. Deux génotypes, HPV 16 (figure) et HPV 18, sont à eux seuls imputés dans environ 70 % des cancers du col.

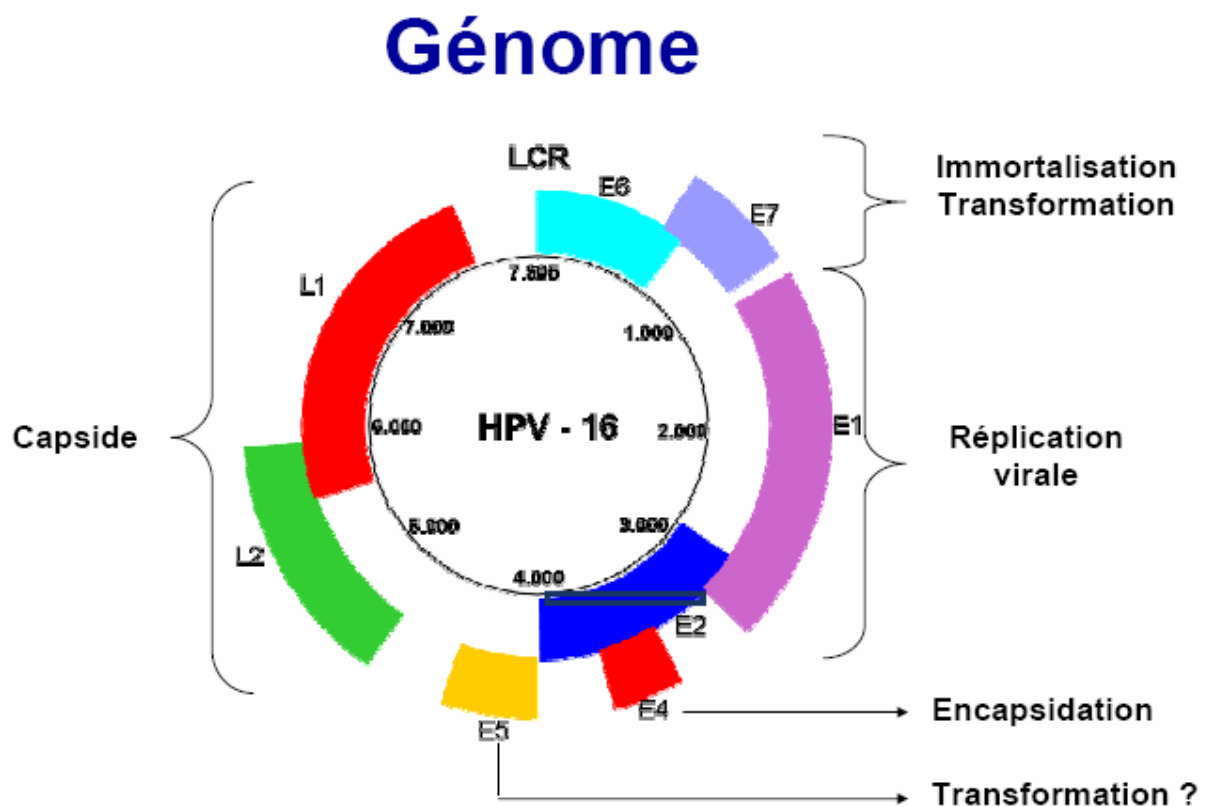


Figure 9 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16). [16]

Les infections du col utérin par un HPV sont très fréquentes mais le plus souvent transitoires et ce d'autant plus qu'elles sont contractées avant 30 ans. Parfois cependant, le virus établit une infection persistante et les lésions muqueuses vont évoluer vers des lésions dysplasiques de haut grade voir un cancer. [17]

La progression des lésions s'accompagne d'une perte du contrôle de l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7, généralement contemporaine d'une intégration du génome viral dans le génome cellulaire. Il faut garder à l'esprit que si les infections à HPV sont fréquentes — 70 % des femmes en auront au moins une au cours de leur vie — la survenue d'un cancer constitue un évènement rare, résultant non seulement de l'action des protéines E6 et E7, nécessaires à la transformation, mais également de facteurs liés à l'hôte et à l'environnement au sein desquels la qualité de la réponse immunitaire joue un rôle primordial. [17]

De sérieuses études épidémiologiques ont permis de montrer que les HPV oncogènes sont les principaux facteurs de risque indépendants du développement des lésions intra épithéliales de haut grade (HGSIL : high grade squamous intraepithelial lesion) et des cancers. [18]

Bosch et al.[19] sont les premiers à démontrer dans une étude épidémiologique à l'échelle mondiale que les cancers du col contenaient dans 95 % des cas de l'ADN d'HPV. Les échantillons négatifs ont été à nouveau testés et les résultats finaux ont confirmé la présence d'HPV dans 99,8 % des cas. Les facteurs de risque historiquement associés au cancer du col se sont en fait révélés être étroitement corrélés à la présence d'HPV. Le développement de ces lésions concerne en particulier les femmes infectées de façon chronique avec des HPV de type oncogène. Ces virus représentent donc les facteurs nécessaires, mais non suffisants, de la carcinogenèse cervicale. [18]

L'HPV 16 est retrouvé dans 50% des cas de cancer du col utérin, alors que l'HPV 18 est retrouvé dans 14 % des cas, l'HPV 45 dans 8%, l'HPV 31 dans 5 % et les autres types dans 23% des cas. [19]

2. Histoire naturelle du cancer du col utérin:

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus est le plus souvent un processus lent. Elle est étroitement liée à l'histoire de l'infection à HPV. L'évolution lente du cancer du col met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par l'HPV oncogène et comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (CIN), faisant suite à la persistance de l'infection par l'HPV dont certains sont des stades facultatifs (CIN1 et CIN2) et d'autres nécessaires (CIN3) à l'apparition d'un cancer invasif. Cette évolution est plus rapide si la dysplasie du col est associée à d'autres cofacteurs exogènes. [20]

La plupart des néoplasies intra épithéliales de bas grade (LSIL ou CIN1) régressent. Cette régression est de 61% à 12 mois, 50% à 8 mois et 91% à 36 mois (Mosciki. AB et al) [20]. Et seules 8,9% de ces lésions évoluent vers la néoplasie intra épithéliale de grade 2 ou 3 (CIN2, CIN3) après 39 mois de suivi [20]. C'est une raison de l'un des effets adverses du dépistage qui est la détection de lésions qui n'auraient jamais abouti à un cancer invasif chez une femme. Celle-ci subit non seulement l'angoisse d'un diagnostic positif, mais également un traitement conduisant à une morbidité qui n'aurait pas eu lieu en l'absence de dépistage. [20]

3. Les lésions précancéreuses :

Les dysplasies du col sont des lésions précurseurs du cancer épidermoïde invasif. Les lésions dysplasiques se caractérisent par une désorganisation de l'architecture de l'épithélium malpighien avec perte de la maturation, des atypies cylindriques et des mitoses. La membrane basale de l'épithélium est toujours respectée avec absence d'infiltration du chorion sous jacent. [21]

Les dysplasies ont été réparties par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en trois degrés : dysplasie légère, modérée et sévère et le carcinome in situ.

Ultérieurement, Richart a introduit le terme de néoplasie intra épithéliale cervicale (CIN) avec trois grades, de 1 à 3, selon la sévérité des lésions [22]:

- Dans la CIN1 : les anomalies sont cantonnées au tiers inférieur du revêtement.
- Dans la CIN 2, elles concernent la moitié ou, au maximum, les deux tiers de la hauteur de l'épithélium.
- Dans la CIN3 : La totalité du revêtement est désorganisé. [22]

La classification cytologique de Bethesda propose quant à elle deux groupes pathologiques : la lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade correspondant à CIN et aux condylomes, la lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade, correspondant à la CIN 2 et à la CIN 3. [22]

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive.

II. Population cible :

La population cible est constituée de toutes les patientes, présentant une tumeur du col utérin métastatique ou récidivant prises en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 6 ans s'étalant du Janvier 2009 au Décembre 2014.

III. Collecte de données :

Notre source de données était :

- Le registre hospitalier du service d'oncologie médicale de CHU Hassan II de Fès.
- Les dossiers médicaux du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès.
- Les registres des comptes rendus anatomo-pathologiques.
- Le système d'information « Hosix » pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles et anatomo-pathologiques réalisées.

Dans une première étape, nous avons éliminé tous les dossiers ne répondant pas aux critères de l'inclusion dans notre étude, notamment les erreurs d'enregistrement, les patientes n'ayant pas le diagnostic du CCU et les patientes qui ont été accueillies au service d'oncologie pour chimiothérapie concomitante à une radiothérapie. Finalement nous avons inclus dans notre analyse, 85 patientes colligées au service d'oncologie médicale CHU HASSAN II FES.

IV. Objectifs de l'étude :

- Déterminer la fréquence des tumeurs du col utérin métastatiques ou récidivantes.
- Décrire leurs aspects cliniques, para-cliniques et anatomo-pathologiques.
- Evaluer les moyens thérapeutiques.
- Evaluer les résultats du traitement.

RESULTATS

I. Taille de l'échantillon global :

Quatre-vingts cinq patientes de tout âge, ont été prises en charge au service d'Oncologie Médicale durant la période d'étude dont 55 patientes présentaient une récurrence locale, à distance ou locale et à distance alors que 30 patientes présentaient une tumeur du col utérin métastatique d'emblée.

II. Profil épidémiologique :

1. Age

La moyenne d'âge chez nos patientes était de 52 ans avec des extrêmes de 24 et 80 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 45 et 54 ans. (Figure 10)

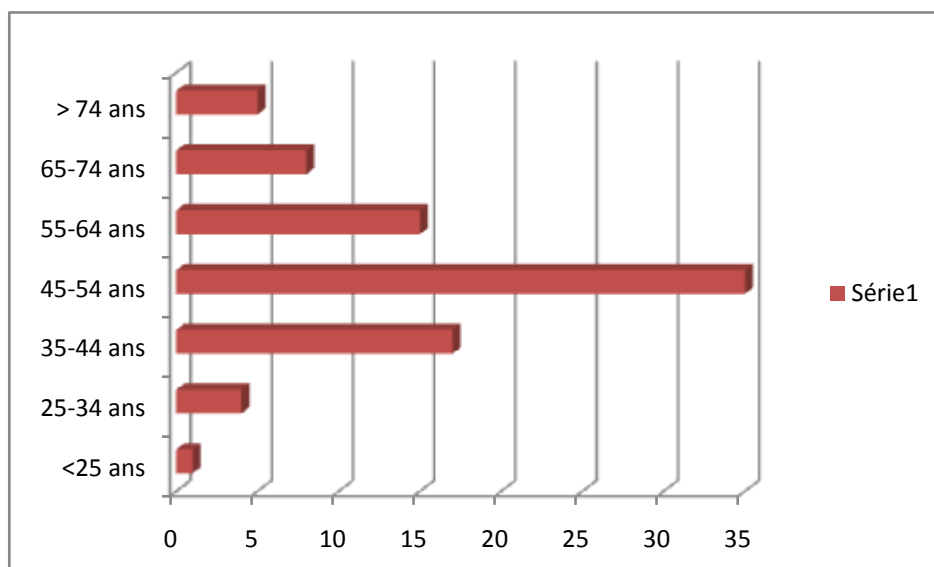


Figure 10 : Répartition des malades par tranche d'âge.

2. Statut ménopausal :

Nos patientes sont ménopausées dans 62.4% des cas et sont en activité génitale dans 37.6% des cas.

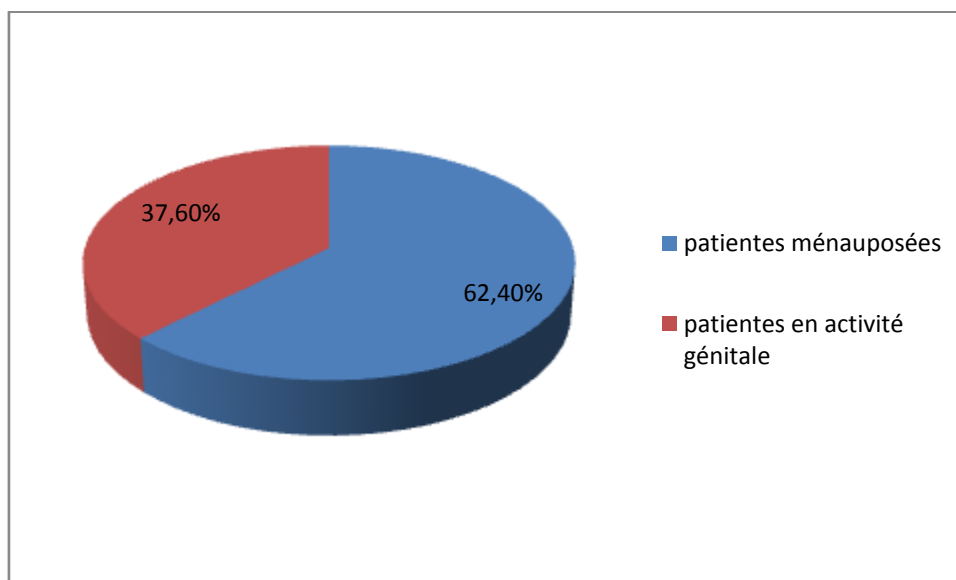


Figure 11 : Diagramme montrant le statut ménopausal

3. Age de premier rapport sexuel :

Il a été précisé chez nos malades en se référant à l'âge du mariage .Il était avant 20 ans chez 76 patientes (89.4%), et après 20 ans chez 9 patientes (10.6%).

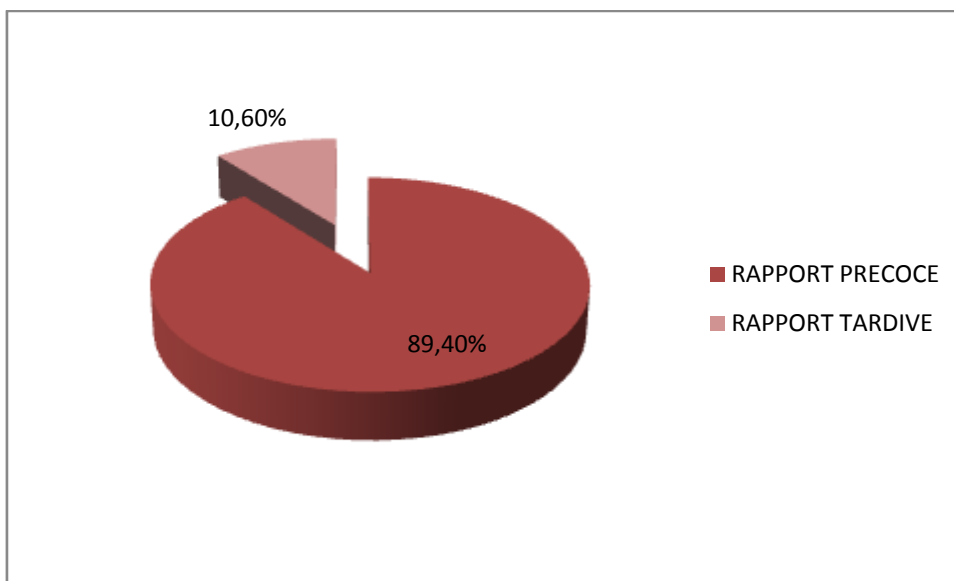


Figure 12 : Diagramme montrant la répartition des patientes selon la précocité du rapport sexuel

4. Etat matrimonial : (tableau n 1)

La majorité des patientes recrutées dans cette étude soit 82 sont mariées (96.5%) et seulement 3 patientes sont célibataires (3.5%).

Tableau 1 : Etat matrimonial des patientes

	Nombre des patientes	pourcentage
Célibataire	3	3,50%
Mariée	66	77,70%
Veuve	7	8,20%
Divorcée	9	10,60%

5. Infections génitales à répétition (IGR) (TABLEAU N 2)

La notion d'IGR a été précisée dans seulement 65 cas, dont 42 patientes avaient cette notion (49.4%).

Tableau 2 : Infection génitales chroniques ou à répétition

	Nombre de patientes	Pourcentage
OUI	42	49.4%
NON	23	27,1%
NP	20	23.5%
TOTAL	85	100%

6. PARITE :

La majorité de nos patientes soit un nombre de 61 (72%) étaient des grandes multipares (plus de 4 parités).

Tableau 3: nombre de parite

	Nombre de patientes	pourcentage
OUI	61	72%
NON	24	28%
TOTAL	85	100,00%

7. ÂGE DE LA MENARCHE (tableau n 4) :

La ménarche était avant 12 ans chez 41 patientes (48.2%) et après 12 ans chez 44 patientes (51.8%).

Tableau 4: Age de ménarche

	Nombre de patientes	pourcentage
avant 12 ans	44	51,80%
après 12 ans	41	48,20%
Total	85	100,00%

Tableau récapitulatif 1 : Caractéristiques des patientes.

Age		
Médiane d'âge	52 ans	
Extrême d'âge	24-80 ans	
Intervalle d'âge	Nombre des patientes	pourcentage
<25 ans	1	1,00%
25-34 ans	4	5%
35-44 ans	17	20%
45-54 ans	35	41,00%
55-64 ans	15	18,00%
65-74 ans	8	9,00%
> 74 ans	5	6,00%
Age de 1er rapport précoce		
Oui	76	89,40%
Non	9	10,60%
Total	85	100,00%
Statut ménopausal		
Ménopause	53	62.4%
activité génitale	32	47.6%
Total	85	100%
Infection génitale à répétition		
OUI	42	49.4%
NON	23	27,10%

NP	20	23.5%
TOTAL	85	100%
Etat matrimonial		
Célibataire	3	3,50%
Mariée	66	77,70%
Veuve	7	8,20%
Divorcée	9	10,60%
Multiparité		
OUI	61	72%
NON	24	28%
TOTAL	85	100,00%
Age de ménarche		
avant 12 ans	44	51,80%
après 12 ans	41	48,20%
Total	85	100,00%

III. Caractéristiques diagnostiques :

A. Délai diagnostic en mois (Tableau n 5) :

Le délai médian est de 8 mois avec un minimum d'un mois et un maximum de 72 mois.

Tableau 5 : délai diagnostic

délai diagnostic		
délai médiane	8 mois	-
Extrême	1 - 72 mois	-

B. Signes révélateurs : (figure n 13, tableau n 6) :

L'hémorragie génitale a représenté le motif majeur de consultation. Elle a été retrouvée chez 66 malades (78%). Elle était soit isolée soit associée à d'autres signes.

Les leucorrhées ont été trouvées dans 21 cas (25%).

Les douleurs pelviennes dans 16 cas (19%).

Les signes urinaires dans 3 cas (3%).

Les signes rectaux dans 4 cas (5%).

Les dyspareunies dans 2 cas (2%).

Les autres signes en rapport avec des métastases ; les douleurs osseuses chez 2 malade, la toux chez 1 malade, la douleur de l'HCDt chez une malade, troubles digestives chez une malade et une découverte fortuite lors de l'examen d'un prolapsus chez une malade.

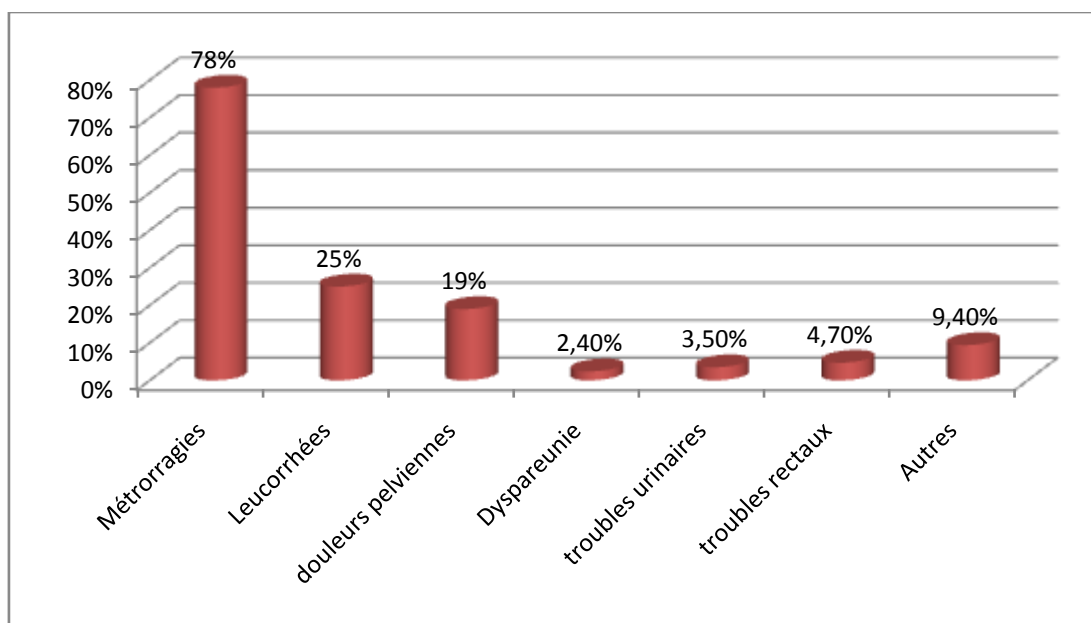


Figure n 13 : signes cliniques révélateurs

Tableau 6 : signes révélateurs

Signes révélateurs		
signes cliniques	nombres de cas	pourcentage
Métrorragies	66	78%
Leucorrhées	21	25%
douleurs pelviennes	16	19%
Dyspareunie	2	2,40%
troubles urinaires	3	3,50%
troubles rectaux	4	4,70%
Signes en rapport avec des métastases	6	9,40%

C. EXAMEN CLINIQUE :

1. Examen de l'état général (figure n°14, Tableau n°6) :

L'indice de performance OMS, de l'ensemble des patientes à l'admission, variait entre 0 et 2, 57 (67% des cas) étaient classées grade 0 de l'OMS.

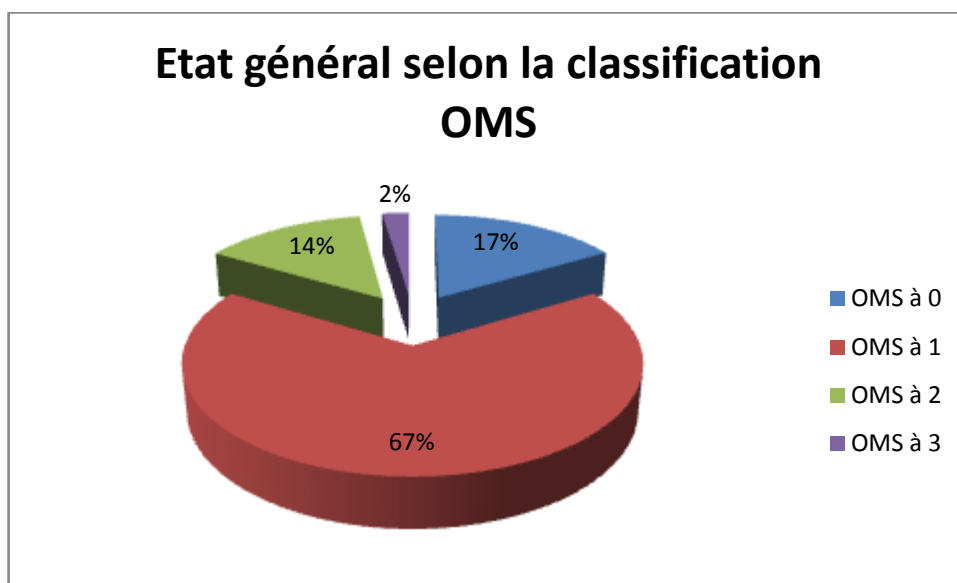


Figure n 14 : Etat générale selon la classification OMS

Tableau 7 : Etat générale selon la classification OMS

Etat général selon la classification OMS		
OMS à 0	14	17%
OMS à 1	57	67%
OMS à 2	12	14%
OMS à 3	2	2%

2. Examen gynécologique :

L'examen gynécologique était normal chez 9 malades (11% des cas) ; ce sont des malades qui présentaient des récidives à distance sans récidive locale. permet de préciser la taille, les caractères de la tumeur, l'état du vagin et de paramètres chez 76 patientes (patientes présentant des tumeurs utérines d'emblée métastatiques ou présentant des récidives locales).

3. Aires ganglionnaires :

L'examen clinique des aires ganglionnaires avait trouvé des ADP chez 23 patientes (27%) ; inguinales chez 18 patientes, sus-claviculaires chez 5 patientes.

D. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE (Tableau n 8, Figure n°15) :

Nous avons distingué 6 types histologiques des tumeurs du col utérin : Le carcinome épidermoïde (CE) dans 71 cas (85%), l'adénocarcinome (ADK) dans 8 cas (11%) le carcinome adénoquameux (CAS) dans 1 cas (1%) le sarcome dans 1 cas (1%) et le carcinome à petites cellules (CPC) dans 1 cas (1%).

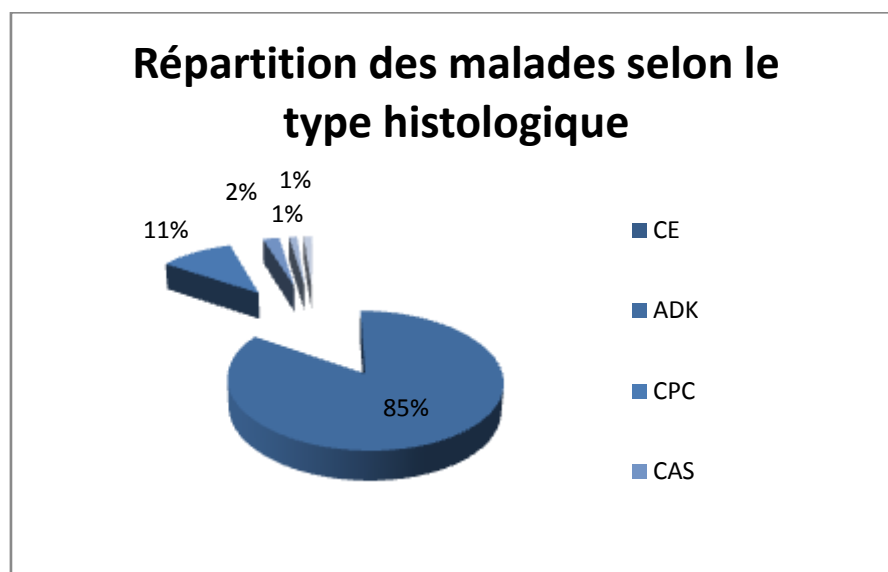


Figure 15 : Répartition des malades selon le type histologique.

Tableau 8 : Répartition des malades selon le type histologique.

type histologique		
CE	71	85%
ADK	9	11%
CPC	2	2%
CAS	1	1%
Sarcome	1	1%
Carcinome à cellules claires	1	1%
Total	85	100

E. Bilan d'extension (Tableau récapitulatif n°2) :

Tomodensitométrie abdominopelvienne (TDM TAP) ou Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM P) :

La TDM TAP a été réalisée chez toutes nos patientes, l'IRM a été réalisé chez 43 patientes, et ont montré les résultats suivantes :

a. Taille de la tumeur :

Elle était inférieure à 4 cm chez 20 patientes (24%) et supérieure à 4 cm chez 58 patientes (68%) pour les patientes ayant des récives locales ou une tumeur du col utérin d'emblée métastatique.

b. Atteinte de la vessie et du rectum (Tableau n°9) :

Ils étaient atteints dans 17 cas (20%) et 8 cas (9%) respectivement.

Tableau 9 : atteinte de la vessie et de rectum

Atteinte des organes de voisinage		
	Nombre de patiente	Pourcentage
la vessie		
Oui	17	20%
Non	68	80%
Total	85	100%
le rectum		
Oui	8	9%
Non	77	91%
Total	85	100%

c. Urétérohydronéphrose (UHN) (Tableau n°10) :

Elle a été trouvée dans 23 cas (27%).

Tableau 10 : UHN au bilan radiologique.

Urétérohydronéphrose	Nombre de patientes	Pourcentage
Oui	23	27%
Non	62	73%
Total	85	100%

d. Métastases à distance : (tableau n°11)

- Hépatiques dans 19 cas (22%).
- Pulmonaires dans 28 cas (48%).
- Osseux dans 18 cas (21%).
- Péritoine dans 13 cas (15%).
- Ganglionnaires (ganglionnaires, médiastinales et sus-claviculaires) dans 27 cas (32%).

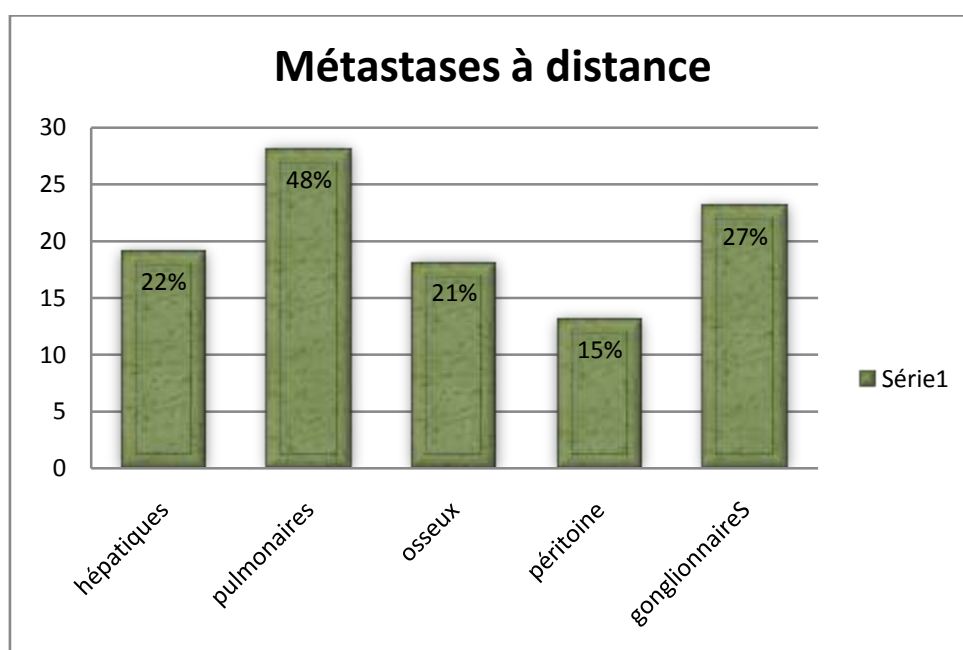


Figure 16: métastases à distance

Tableau11 : métastases à distance

Métastase à distense		
Hépatiques	19	22%
Pulmonaires	28	48%
Osseux	18	18%
Péritoine	13	13%
ganglionnaires	23	27%

Tableau récapitulatif 2 : Bilan d'extension

	Nombre de patiente	pourcentage
taille tumorale selon l'imagerie		
<4	20	24,00%
>4	58	68,00%
Total	78	92%
Atteinte des organes de voisinage		
la vessie		
Oui	17	20%
Non	68	80%
le rectum		
Oui	8	9%
Non	77	91%
Urétérohydronéphrose		
Oui	23	27%
Non	62	73%
Métastase à distance		
Hépatiques	19	22%
Pulmonaires	28	48%
Osseux	18	18%
Péritoine	13	13%
ganglionnaires	27	32%

IV. Bilan biologique :

a. Taux d'hémoglobine :

La numération formule sanguin(NFS)

La NFS réalisée chez toutes nos patientes a objectivé :

Une anémie chez 6 patientes, soit 7%.

b. La fonction rénale :

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et la créatinine a mis en évidence une insuffisance rénale chez 4 patientes, soit 5%.

c. Bilan hépatique:

Il était perturbé chez 2 patientes, soit 2% des cas.

d. Taux de LDH

Il était normal chez 83 patientes (98%), tandis que 2 patients avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.

e. Calcémie

Un taux sérique de calcium corrigé élevé a été retrouvé chez 1 patiente.

V. Traitement :

A. les modalités thérapeutiques :

Les malades incluses dans notre étude sont des malades qui présentent une tumeur du col utérin à un stade métastatique ou rechute après un traitement adéquat, que ce soit chirurgie, radiothérapie ou RCC selon le stade initial de la tumeur. Soixante-et-un de nos malades ont été traitées par chimiothérapie palliative.

1. Chimiothérapie palliative : (tableau n° 12)

a. 1^{ère} ligne :

La chimiothérapie de 1^{ère} ligne a été instaurée chez 61 patientes (71%) dont 31 patientes (36%) ont bénéficié de chimiothérapie à base de cisplatine associé au paclitaxel et 28 patientes (33%) ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de carboplatine associé au paclitaxel, une patiente (1%) a été mise sous Gemcitabine associé à cisplatine et une patiente (1%) a été mise sous Etoposide + cisplatine pour CPC

Trois malades ont été mises sous soins palliatifs (4%).

Neuf malades ont refusé la chimiothérapie (11%).

Dix malades Ont été perdues de vue avant de commencer la chimiothérapie (12%).

Deux malades sont décédées avant de commencer la chimiothérapie (2%).

Tableau12 : chimiothérapie palliative 1 ère ligne.

Chimiothérapie palliative	Nombre de patientes	Pourcentage
cisplatine + paclitaxel	31	36%
carbopacline + paclitaxel	28	33%
Etoposide+ cisplatine	1	1%
Gemcitabine + cisplatine	1	1%

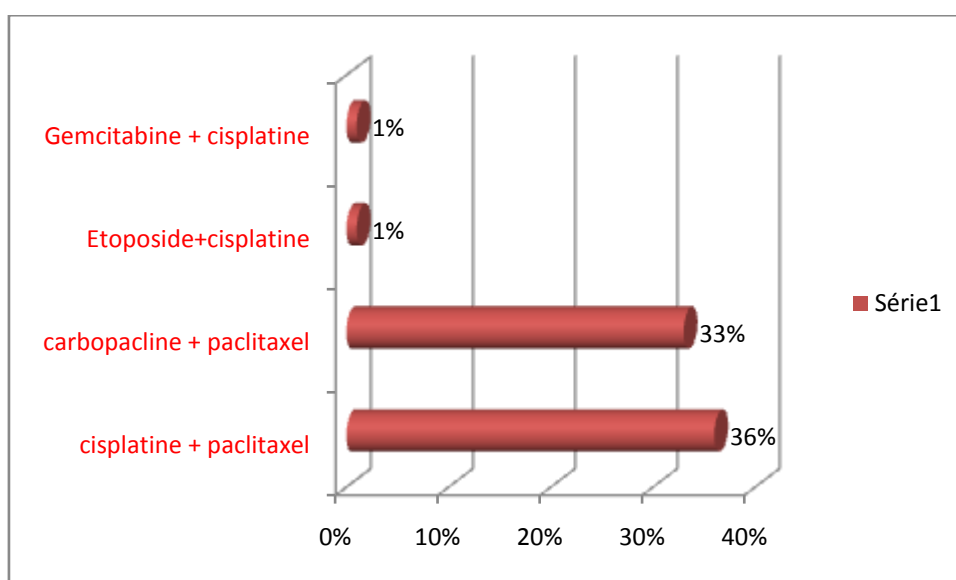


Figure 17 : chimiothérapie palliative 1 ère ligne.

Le nombre de cycle de chimiothérapie palliative 1^{ère} ligne est entre 3 et 10 cycles avec une moyenne de 6.

b. 2^{ème} ligne :

Dans notre étude 12 patientes ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie palliative 2^{ème} ligne à base de gemcitabine.

Le nombre de cycles était entre 1 et 6 cycles avec une moyenne de 3 cycles.

3ème ligne :

Elle était instaurée dans 4 cas (4.7%) à base de Navelbine chez 1 patiente et de Xeloda chez 3 patientes.

Le nombre de cycles chez toutes ces patientes étaient de 3 cycles.

2. Radiothérapie palliative :

Elle était instaurée chez 7 patientes pour but hémostatique (8%)

B. Toxicité de la chimiothérapie palliative:

1. Toxicités hématologiques :

a. Anémie :

La survenue de l'anémie a été marquée chez 8 cas (9.4%) :

- Anémie grade 1 dans 6 cas (7.1%).
- Anémie grade 2 dans 1 cas (1.2%).
- Anémie grade 3 dans 1 cas (1.2%).

b. Neutropénie :

Elle a été notée dans 10 cas (11.8%) :

- Neutropénie grade 1 dans 9 cas (10.6%).
- Neutropénie grade 2 dans 1 cas (1.2%).
- Neutropénie grade 3 dans aucun cas.

c. Thrombopénie :

La survenue de la thrombopénie a été notée dans 1 cas (1.2%).

2. Toxicité rénale :

Nous avons noté 13 cas d'insuffisance rénale (15.3%).

3. Les toxicités digestives

- Vomissements : Ils ont été notés dans 8 cas (9.4%).
 - Vomissements grade I dans 7 cas (8.2%).

- Vomissements grade II dans un seul cas (1.2%).
- Vomissement grade III dans aucun cas.
- Diarrhée grade I dans un seul cas (1.2%).

4. Mucite :

On a noté 2 cas de mucite grade I (2.4%).

5. Autres :

Autres toxicités ont été notés ; tel que la neuropathie grade I chez une malade (1.2%) et le bourdonnement d'oreilles chez une seule patiente (1.2%).

VI. Evolution :

1. 1^{ère} ligne :

2.1. Réponse complète :

- Elle a été objectivée chez 3 malades.

2.2. Réponse partielle :

- 15 patientes ont présenté une réponse partielle.

2.3. Stabilité :

- La stabilité radio-clinique a été maintenue chez 14 patientes.

2.4. Progression :

- 15 progressions ont été notées au cours du suivi.
- 14 patientes ont été perdues de vue.

2. 2^{ème} ligne :

2.1. Réponse complète :

Elle n'a été objectivée chez aucune malade.

2.2. Réponse partielle :

Elle n'a été objectivée chez aucune malade.

2.3. Stabilité :

La stabilité radio-clinique a été maintenue chez 3 patientes.

2.4. Progression :

Six progressions ont été notées au cours du suivi.

- Deux patientes ont été perdues de vue.
- On a déploré un seul décès par choc septique.

3. 3^{ème} ligne :

2 malades ont présenté une progression sous 3 cycles de Xeloda.

2 malades ont été perdues de vue.

VII. La survie globale :

On avait une durée de survie moyenne à 9 mois avec des extrêmes de 1 à 20 mois.

La survie à 1 ans de nos patientes est estimée à 20%.

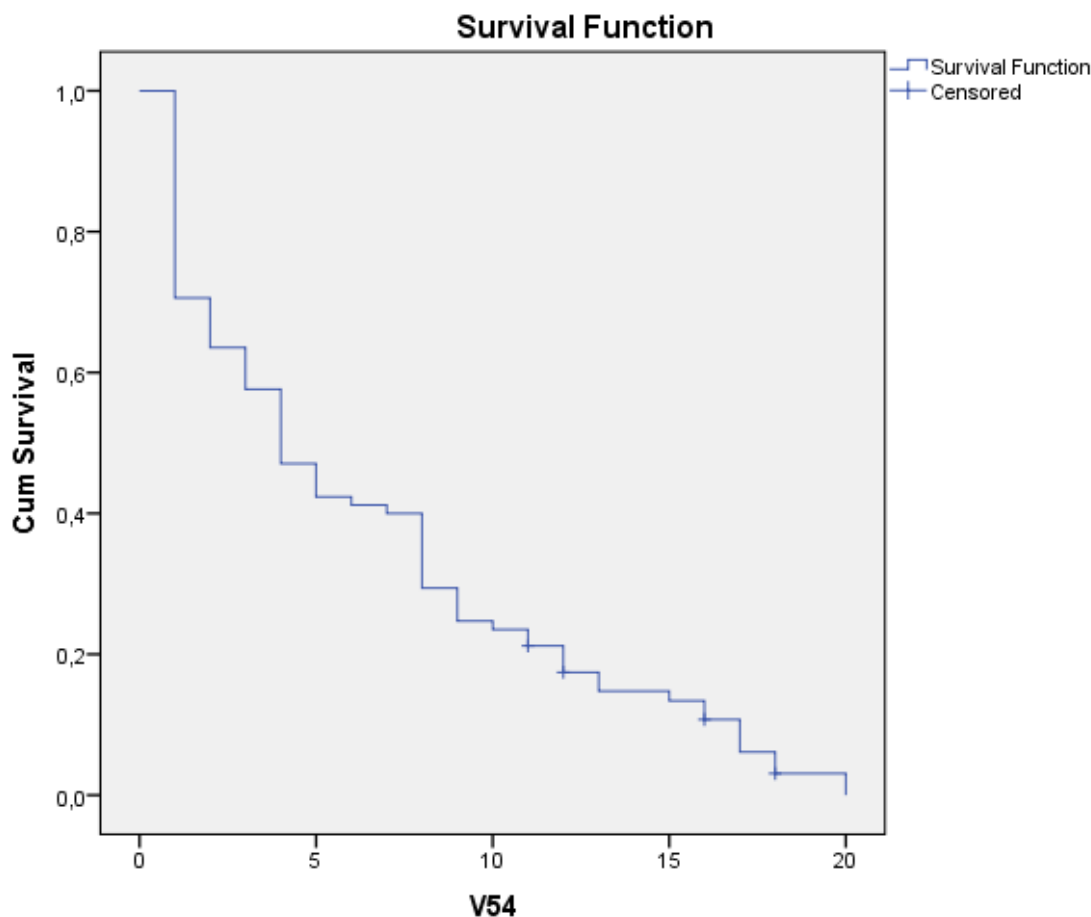


Figure 18 : la probabilité de survie globale chez nos patientes.

Discussion

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

A. Incidence :

Il existe un écart énorme dans l'incidence de ce cancer entre les pays développés et les pays en développement, écart qui est dû en grande partie aux possibilités de dépistage destiné à détecter et à traiter les lésions précancéreuses et de traitement offert dans les pays industrialisés. En comparaison avec les pays développés, très peu de femmes dans les pays en voie de développement ont accès à des services de dépistage de lésions précancéreuses [23,24,25,26].

1. A l'échelle mondiale :

Le CCU représente 7.9% de tous les cancers. Il est classé le quatrième chez la femme après le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon en matière d'incidence. Selon des données récentes, 528.000 nouveaux cas de CCU se déclarent chaque année [2].

Le CCU est classé le 7ème des cancers chez les 2 sexes [2].

a. Pays développés :

Le CCU est classé le 10ème des cancers de la femme. En 2012, l'incidence est estimée à 83.078 nouveaux cas [2].

b. pays en voie de développement :

Le CCU est classé le 2ème des cancers de la femme. En 2012, l'incidence est estimée à 444.546 nouveaux cas [2].

2. A l'échelle continentale : tableau 23

Tableau 13 : montrant l'incidence et la mortalité liées au CCU à l'échelle continentale. [2]

	Incidence(TSa) NC/1000Hbts	Mortalité (TSA) Décès/1000 Hbts
En AFRIQUE	99	60.1
Afrique de l'Est	45.6	28.1
Afrique de l'Ouest	27.4	16.5
Afrique du Sud	8.7	4.7
Afrique du Nord	5.8	2.7
Amérique		
Amérique du Sud	45	19.4
Amérique Centrale	18.8	6.9
Amérique du Nord	14.4	7.1
Assie		
l'Asie de l'EST	78	36.3
l'Asie du Sud	50.6	24
l'Asie de l'Ouest	4.5	1.8
Europe		
Europe Centrale– Europe Est	33.9	15.4
Europe de l'Ouest	9.8	3.4
Europe du Nord	5.3	1.9
Europe du Sud	9.3	3.5
Australie/New Zélande	0.9	0.3

3. Situation au Maroc :

En utilisant les données du Registre de cancer de Casablanca pour la période 2005–2007 et en extrapolant les résultats à la population marocaine, il ressort que l'incidence standardisée des cancers au Maroc est de 118 nouveaux cas pour 100

000 habitants par an, ce qui correspond à un peu plus de 36 800 nouveaux cas de cancers au Maroc chaque année.[3]

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer de la femme au Maroc. Il représente 11,4% de l'ensemble des cancers de la femme et 11,3 nouveaux cas par 100000 femmes entre 2006 et 2008. [3,4],

B. Mortalité:

Selon l'OMS [31] la mortalité liée au CCU est en moyenne de 19.2% en Afrique, 6.4% en Asie, 5.8% en Amérique, et 3.1% en Europe.

1. A l'échelle mondiale :

Le CCU est responsable de 7.5% de toutes les mortalités par cancers chez la femme. Il est la 4ème cause de décès par cancer chez la femme après le cancer du sein, le cancer colo-rectal et le cancer du poumon.

L'estimation de la mortalité mondiale en 2012 était de 266.000 [2].

a. Pays développés :

Le CCU est classé le 10ème des cancers de la femme. En 2012, la mortalité est estimée à 35.514 décès. [2]

b. Pays en voie de développement :

La mortalité dans les pays en développement représente 85 % des décès par ce cancer survenant dans le monde. Il constitue la 2ème cause de mortalité chez la femme après le cancer du sein où le taux de mortalité estimée en 2012 est de 67.273 décès. [2]

2. A l'échelle continentale (tableau 23)

3. Au Maroc :

Le cancer du col de l'utérus représente un problème de santé publique, c'est le deuxième cancer chez la femme après le cancer du sein, avec près de 2000 nouveaux cas chaque année. [28],

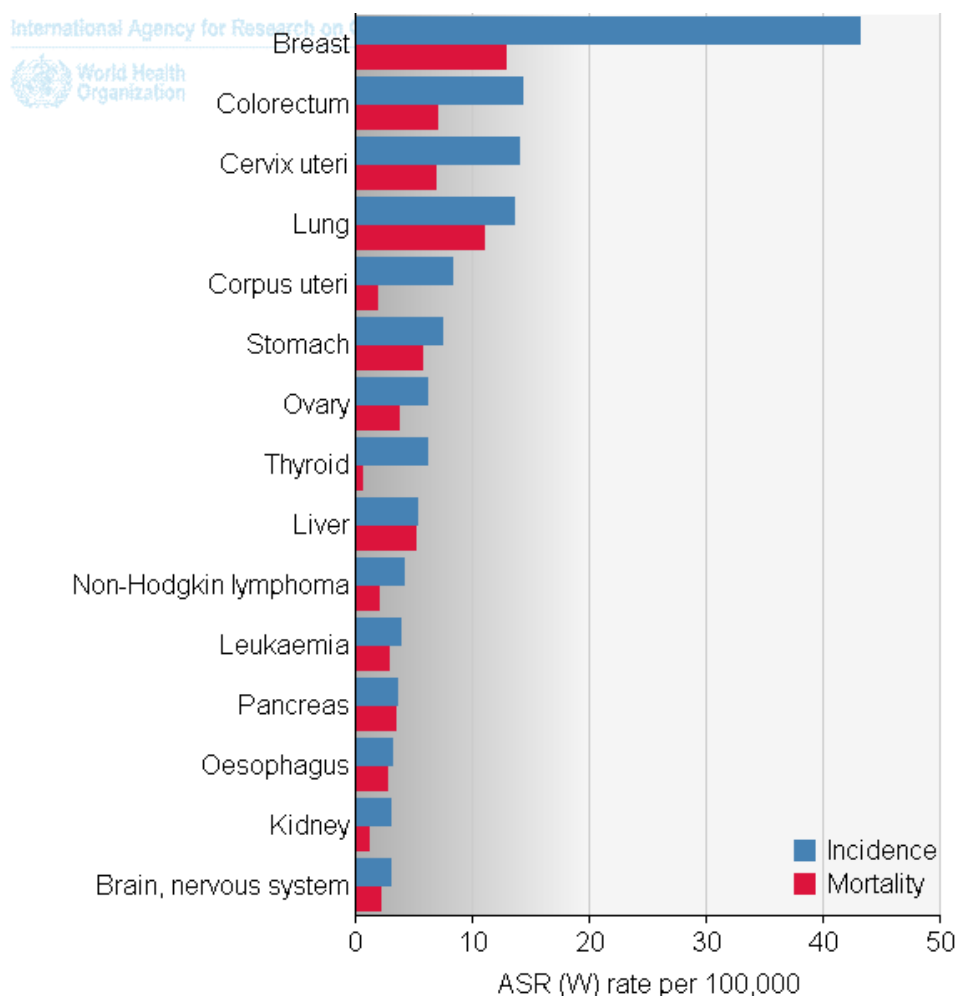


Figure 19: L'incidence et la mortalité des cancers à l'échelle mondiale chez la femme selon les données de l'OMS en 2012.[2]

C. Apport du dépistage sur l'incidence et la mortalité liée au CCU :

Dans les pays industrialisés, le taux de mortalité a marqué une chute spectaculaire grâce aux programmes de dépistage. En Suisse depuis l'introduction du frottis cervico-vaginal il y a plus de 30 ans, la mortalité liée au CCU a baissé de plus de 50% [20].

La grande différence en termes d'incidence et de mortalité entre les pays développés et sous développés pourrait avoir plusieurs raisons :

- La méconnaissance du CCU.
- L'absence ou inefficacité des programmes de dépistage.
- L'accès limité aux soins.

D. L'âge au moment de diagnostic (Tableau n°24) :

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 52 ans. La tranche d'âge entre 45 et 54 ans était la plus touchée dans 40% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans les séries nationales et étrangères.

Tableau 14 : moyenne d'âge du cancer du col utérin [82]

Auteurs	Ville	Année	Age moyen
Baladauf	Strasbourg	2003	45-55ans
Barrasso	Paris	1995	55 ans
Bernard	Atlanta	2004	49 ans
Carram	Casablanca	2004	49,9 ans
Pigneux	Bordeaux	2001	53 ans
Benjaafar	Rabat	2006	51 ans
Notre étude	Fes	2015	52 ans

E. Les facteurs de risque (FDR) :

1. Les facteurs infectieux :

Bosch et al (18), ont les premiers, démontré dans une étude épidémiologique à l'échelle mondiale que les cancers du col contenaient dans 95 % des cas de l'ADN d'HPV. Les échantillons négatifs ont été à nouveau testés et les résultats finaux ont confirmé la présence d'HPV dans 99,8 % des cas.

Munoz et collaborateurs ont réalisé une enquête dans le but de dresser un bilan de risque de CCU selon le type du papillomavirus humain. Il s'agit de 11 études cas-témoins menées dans 9 pays et incluant 1918 femmes présentant un CCU. L'HPV 16 constitue le génotype le plus courant. Il est impliqué dans 70 à 90% des cas de CCU, l'HPV 18, second type le plus courant est en cause dans 10 à 12% des cas.

Dans son étude à Cap Town, Wright sur 17 % de femmes HPV positif, note que 25 % sont porteuses d'infection soit à trichomonas, soit à Chlamydia.(29)

Dans notre étude on a constaté que 22,44% des femmes rapportaient la notion d'infection génitale à répétition.

A l'INO, une étude cas-témoins multicentrique [30], a démontré que 92% des CCU étaient HPV positif ce qui correspond aussi aux travaux de recherche réalisés par l'HPV au Centre de l'Institut Catalan d'Oncologie qui a démontré un taux de 94,7% des CCU à HPV positif au Maroc, dont 58,6% correspond au type 16 et 8,6% au type 18 [31].

Malheureusement nous n'avons pas mis en évidence le genre de l'HPV ; trichomonas ou autre.

2. la parité :

La multiparité est toujours un facteur de risque et les femmes ayant mené plusieurs grossesses à terme présentent le risque le plus élevé. À cet égard, on a évoqué le rôle éventuel de traumatismes multiples du col. Une étude a montré que l'âge de la dernière grossesse constituait également un facteur de risque, du moins pour les cancers survenant chez les femmes âgées de moins de 45 ans. (32)

Selon la série de B.R SOUDRE (33) réalisée au Burkina-Faso la parité était de 3,49. 75,21% des femmes sont des multipares.

Dans la série de S. Sahraoui (37) réalisée au centre d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca la nulliparité a été retrouvée dans 14 cas soit 16.86% et 27 malades avaient moins de quatre enfants (soit 32.53%). Dans la série de Mr N. BENJAAFAR à l'INO 63% des femmes étaient multipare [82]. Dans une série de Ch. BOUCHIKHI au service de gynécologie de Fès en 2010, 83.6% des cas étaient des multipares [83]. Dans notre série 72% des patientes étaient des grandes multipares.

3. Le comportement sexuel :

Certains critères communs relatifs à la sexualité sont retrouvés chez la majorité des femmes atteintes du CCU [34,35] :

- Age précoce du premier rapport sexuel (moins de 16 ans chez certains auteurs ou moins de 20 ans chez certains autres) [36, 37,38 ,40].
- Nombre élevé de partenaires sexuels [37,41].

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 3 fois plus de risque de CCU [42,43]. Dans notre série, l'âge au moment des premières relations sexuelles était inférieur à 20 ans

dans 89.4% des cas. Alors que la notion de multiplicité des partenaires reste difficile à préciser vu le contexte socioculturel.

4. Contraception orale (CO) :

Si la CO est débutée à un âge précoce, chez les femmes ayant une infection à HPV, est corrélée à un risque plus élevé de CCU [38,44,45]. Une analyse de données groupées à partir de 10 études cas-témoins de patientes atteintes d'un CCU invasif laisse penser que l'utilisation à long terme de CO pourrait augmenter le risque de CCU jusqu'à 4 fois chez les femmes ayant une infection à HPV [46]. Par contre, pour Gerbaulet [47], aucune étude n'a pu démontrer une augmentation du risque par l'utilisation de CO. Dans notre série, la notion d'utilisation de contraception orale n'a été notée que dans dans 2 cas.

5. tabagisme :

Le tabagisme a souvent été incriminé comme un facteur de risque possible de cancer du col de l'utérus. Plusieurs études ont démontré une relation entre le tabagisme et les néoplasies cervicales de haut grade. En fait, le risque lié au tabagisme est plus élevé pour les femmes HPV-positives que pour les femmes HPV négatives. Le tabagisme pourrait agir par son effet immunosuppresseur, conduisant à une infection chronique plus active accompagnée d'inflammation. (32)

Selon J.-C. Boulanger (49) il y a une augmentation très nette du portage chez les fumeuses qui est étroitement corrélée à l'importance du tabagisme.

Dans la série de J-L Brun (48) le tabagisme était noté chez 20 % des femmes.

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes. Ainsi, dans notre étude, cette notion n'a pas été retrouvée.

6. Le niveau socio économique :

Un niveau socio-économique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé, y compris pour le cancer du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes d'un niveau socio-économique faible ont souvent des revenus limités, un accès restreint aux services de santé, une mauvaise alimentation et une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs. Tous ces facteurs peuvent les rendre plus vulnérables aux maladies, y compris celles que l'on peut prévenir, comme le cancer du col utérin. (51)

B. Nkegoum (50) a montré dans une étude que 64% des lésions précancéreuses sont observées chez des femmes de bas niveau socio-économique alors que 9 % seulement sont notées chez des femmes de niveau socio-économique élevé.

Selon l'étude réalisée par B.R. SOUDRE (33), 88 % des femmes étaient de bas niveau socio économique.

Dans notre série toutes les malades étaient issues d'un niveau socioéconomique bas.

F. Dépistage et prévention:

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

L'application du frottis cervico-vaginal permet de détecter et de traiter précocement les lésions précancéreuses et de réduire ainsi le taux des cancers invasifs [53].

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 [52].

Un frottis tous les trois ans correspond au rythme optimal de dépistage.

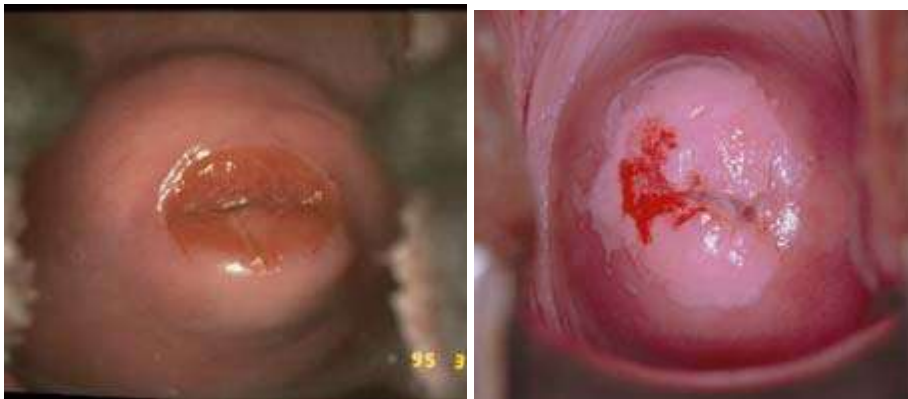
D'autres techniques tel que l'inspection visuelle à l'acide acétique ou au lugol sont utilisées; il s'agit d'un examen vaginal avec un spéculum pendant lequel un personnel de santé applique de l'acide acétique (vinaigre) dilué (à 3-5%) sur le col utérin. Le tissu anormal est visible temporairement car il blanchit lorsqu'il est exposé au vinaigre. Il permet ainsi de déterminer si le résultat du test est positif ou négatif pour d'éventuelles lésions précancéreuses ou pour un cancer. [55]

- **L'inspection visuelle après application d'acideacétique (IVA)** peut être effectuée à l'œil nu (également appelée cervicoscopie ou inspection visuelle directe (IVD) ou bien avec un léger grossissement (également appelée gynoscopie, inspection visuelle assistée, ou inspection visuelle après application d'acide acétique avec grossissement).

- **Inspection visuelle après application de Lugol (IVL),** appelée également test de Schiller, utilise du Lugol à la place de l'acide acétique.

Catégories de résultats de test IVA: [55]

- Une zone acidophile éloignée de la zone de jonction pavimento cylindrique et ne la touchant pas n'est pas significatif.
- Une zone acidophile proche de la zone de jonction est significative.



Négatif

positif

Figure 20: montrant les résultats du test IVA

Points forts de l'IVA: [55]

- Simple, facile à apprendre et qui nécessite un minimum d'infrastructure.
- Coûts de mise en place et de maintenance faibles.
- Beaucoup de personnels de santé peuvent effectuer la procédure.
- Résultats de tests disponibles immédiatement.
- Ne nécessite qu'une seule visite.
- L'IVA peut être intégrée à des services de santé primaires.

Au Maroc :

Dans notre pays, il n'existe pas de programme de dépistage organisé

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.

Et enfin, la réalisation d'une stratégie de dépistage de masse dirigée par le ministère de la santé publique.

Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié d'un frottis cervico vaginal de dépistage ni d'IVA, ce qui peut expliquer le taux des stades avancés.

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

- **La prévention primaire :**

Le fait d'éviter que les femmes contractent la maladie, consiste surtout en l'éviction de la transmission de l'HPV. Il faudra des stratégies d'information,

d'éducation et de communication qui sensibilisent aussi bien les femmes que les hommes au risque de contracter l'infection à HPV par le biais des rapports sexuels non protégés surtout avec de multiples partenaires.

La vaccination anti-HPV est un moyen très important en matière de prévention primaire.

Le vaccin offre une protection totale contre les deux types cancérigènes d'HPV les plus courants (16,18).

Les vaccins disponibles sont :

- Un bivalent (cervarix) pour HPV 16 et 18.
- Un tétravalent (gardasil) pour HPV 6, 11, 16 et 18.

La vaccination est efficace pour les femmes naïves c'est dire sérologie HPV 16/18 négatives et PCR négative pour ces 2 sous types [54].

- **La prévention secondaire :**

Consiste à dépister les femmes avec des lésions précancéreuses et à les traiter. Le frottis cervico-vaginal constitue la méthode de dépistage la plus courante.

II. Etude clinique et paraclinique :

A. Les symptômes :

a. Les métrorragies :

Les métrorragies restent le principal signe révélateur du cancer du col utérin.

S. Sahraoui (56) rapporte les métrorragies comme signe révélateur dans 75% des cas.

D. Nguyen (57) retrouve ce symptôme dans 80% des cas.

Dans notre série, les métrorragies ont été retrouvées dans 78% des cas.

Malheureusement ce signe témoigne déjà d'un col tumoral.

b. Les leucorrhées :

Selon ZAMIATI et coll. (58) les leucorrhées sont présentes dans 11.7%. S. Sahraoui (56) les retrouve dans 15% des cas.

Dans notre étude les leucorrhées sont présentes dans 25 % des cas.

c. Les douleurs pelviennes :

Selon Sahraoui (56) les douleurs pelviennes sont présentes dans 10%.

Dans notre série les douleurs pelviennes sont révélatrices de cancer du col utérin dans 19% des cas, toujours associées à d'autres signes (métrorragies et les leucorrhées).

d. Autres signes :

D'autres symptômes comme les dyspareunies, les troubles urinaires, les troubles rectaux ainsi que d'autres signes en rapport avec des localisations secondaires se voient le plus souvent associés.

B. Examen clinique :

1. Examen de l'état général :

Il permet d'établir un pronostic aux malades, ainsi que de définir la PEC adéquate et le meilleur suiv pour les patientes.

Dans l'étude de Mr. N. BENJAAFAR [82] l'état général des malades a été précisé chez toutes les malades dont plus de 3/4 (77.8% des cas) étaient classées grade 1 de l'OMS.

2. Examen gynécologique :

a. Spéculum :

Il permet de visualiser le col et de mieux préciser les caractères macroscopiques de la lésion.

Selon l'étude de S. Sahraoui (56) l'aspect bourgeonnant a été dominant, retrouvé dans 80.72% des cas et la taille tumorale était inférieure ou égale à quatre centimètres dans 31.32% cas.

Dans notre série le col était le siège de tumeur bourgeonnante dans 27% des cas ; ulcéro bourgeonnante dans six 60 % des cas et ulcérée dans un cas (2%). La taille tumorale était supérieure à 4cm dans 68% des cas.

b. Les touchers pelviens :

Selon D. Nguyen et al (57) l'envahissement des culs-de-sac vaginaux a été noté chez 70 % des cas, limité au tiers supérieur pour 28 %, étendu aux 2/3 supérieurs pour 16 % et au vagin dans sa totalité pour 8 %. 66% des patientes avaient des atteintes paramétriales.

Dans notre série, nous avons noté une atteinte des 2/3 supérieurs du vagin chez 61 patientes (72%) et une atteinte du 1/3 inférieur chez 3 patientes (3%). Le

vagin était libre dans 21 cas (25%). Les paramètres étaient souples dans 48% des cas, infiltrés dans 41% des cas.

C. Etude Anatomopathologique :

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 préinvasive ou d'une lésion invasive.

Dans la série de N.BENJAAFAR [82], on a distingué 3 types histologiques des tumeurs du col utérin : Le carcinome épidermoïde (CE) dans 94% des cas, l'adénocarcinome (ADK) dans 5.5% des cas et le carcinome adénoquameux (CAS) dans 0.5% des cas.

Dans notre série, toutes nos malades ont eu leur diagnostic histologique de CCU par la méthode de biopsie, sauf une malade qui a bénéficié d'une colectomie sub-totale pour tumeur colique se révélant d'origine métastatique après étude anatomopathologique sur la pièce. Nous avons distingué 6 types histologiques des tumeurs du col utérin : Le carcinome épidermoïde (CE) dans 71 cas (85%), l'adénocarcinome (ADK) dans 8 cas (11%) le carcinome adénoquameux (CAS) dans 1 cas (1%) le sarcome dans 1 cas (1%) et le carcinome à petites cellules (CPC) dans 1 cas (1%).

D. Bilan radiologique :

a. Tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne :

Elle permet de préciser les dimensions de la tumeur, l'extension au corps utérin, l'envahissement des ganglions iliaques et L.Ao, l'envahissement des organes pelviens, le retentissement sur le haut appareil urinaire, l'état des reins, et la présence ou non de métastases hépatiques. Mais il a ses limites dans l'appréciation du volume tumoral et son extension paramétriale [59-60]. Les études évaluant l'apport de la TDM dans le bilan d'extension des cancers du col sont anciennes [61,62], les tumeurs localisées au col sont peu visibles. Au contraire, les lésions avancées sont mieux définies mais peuvent être surestimées en particulier du fait de l'extension paramétriale [63-64].

b. Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne :

Elle permet une excellente appréciation du volume tumoral, de l'extension tumorale locorégionale vers les paramètres (avec des performances au moins identiques à l'examen clinique sous anesthésie générale) [65-66], et de l'envahissement en profondeur de l'endocol et l'endomètre [67,68-69].

L'IRM a montré sa supériorité par rapport à la TDM pour évaluer le volume tumoral et ses extensions. La précision diagnostique de L'IRM pour la détermination du volume tumoral est de 85 à 95% contre 65% pour l'examen clinique. 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%. Elle possède une excellente spécificité pour l'envahissement ganglionnaire mais sa sensibilité est encore imparfaite.

Toutefois, l'IRM différencie mieux les structures vasculaires, les anses digestives et les ovaires [70].

Dans la série de C. Merlin (71) portant sur 18 patientes ayant bénéficié d'une IRM pour déterminer le statut ganglionnaire. Une preuve histologique a été obtenue dans 12 cas. La sensibilité et la spécificité de l'IRM était de 80% et 71%.

Dans notre série, la TDM TAP a été réalisée chez toutes nos patientes, l'IRM a été réalisée chez 43 patientes.

c. Tomographie par émission de positons (TEP) :

Lors du bilan initial, la TEP-TDM au 18 FDG est l'examen d'imagerie le plus performant. Elle est intéressante notamment pour la détection des adénopathies pelviennes et L.Ao, mais qui reste en cours d'évaluation, et qui ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique [129].

Elle est très supérieure à la TDM et à l'IRM avec une sensibilité à 86% et une spécificité à 94%. Mais elle garde ses limites pour l'extension locale à cause de l'élimination urinaire de 18 Fluoro-désoxy glucose (FDG), le manque de résolution pour les lésions de petites tailles, artefacts de fixation liés aux mouvements des anses grêles pelviennes [130].

Néanmoins, la TEP-TDM est moins performante que l'IRM pour définir les limites de la tumeur primitive et pour en mesurer son volume [130].

Les données issues de cette imagerie fonctionnelle permettent d'optimiser le traitement (irradiation de la chaîne ganglionnaire L.Ao, traitement ciblé sur une métastase, etc.).

Dans notre série, aucune malade n'a bénéficié du TEP-TDM.

E. Bilan biologique :

a. Fonction rénale :

Elle comprend l'urémie, la créatininémie, et la clairance de la créatinine pour juger la faisabilité d'une chimiothérapie. Dans la série de N. BENJAAFAR,[82] la fonction rénale n'a été notée que chez 420 patientes dont 29 patientes avaient une insuffisance rénale. Dans notre série, l'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et la créatinine a mis en évidence une insuffisance rénale chez 4 patientes, soit 5%.

b. Numération formule sanguine :

Elle permet de mesurer le taux d'hémoglobine, le taux des globules blancs, et le taux des plaquettes.

Dans l'étude de N. Benjaafar,[82] les résultats de ce bilan ont été mentionnés dans 66.2% des cas. L'anémie a été trouvée dans 36.1%.

Dans notre série, la NFS réalisée chez toutes nos patientes a objectivé une anémie chez 6 patientes, soit 7%.

III. Moyens et stratégies thérapeutiques :

A. Les modalités thérapeutiques :

1. Chimiothérapie palliative :

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend de stade de la maladie. Dans les stades métastatiques ou récidivants, la chimiothérapie est le traitement de référence.

La chimiothérapie, bien que non curative, est capable d'induire une rémission ou de stabiliser la maladie et d'augmenter le taux de survie par rapport aux soins palliatifs seuls.

Pour déterminer si le taux de réponse cisplatine plus paclitaxel (C + P) améliore la survie sans progression ou la survie global par rapport au cisplatine en monothérapie chez les patientes atteintes du cancer de col utérin stade IVb , récurrente ou persistante, une étude phase III pilote a été réalisé. Parmi 264 patients éligibles, 134 ont reçu du cisplatine et 130 ont reçu de C + P. Des réponses objectives ont eu lieu dans 19% (6% complet plus de 13% partielle) des patients recevant le cisplatine par rapport à 36% (15% complète, ainsi que 21% partielle) recevant C + P (P = 0,002). La SSP médiane était de 2,8 et 4,8 mois, respectivement, pour cisplatine versus C + P (P <0,001). Il n'y avait aucune différence dans la survie médiane (8,8 mois vs 9,7 mois). [92]

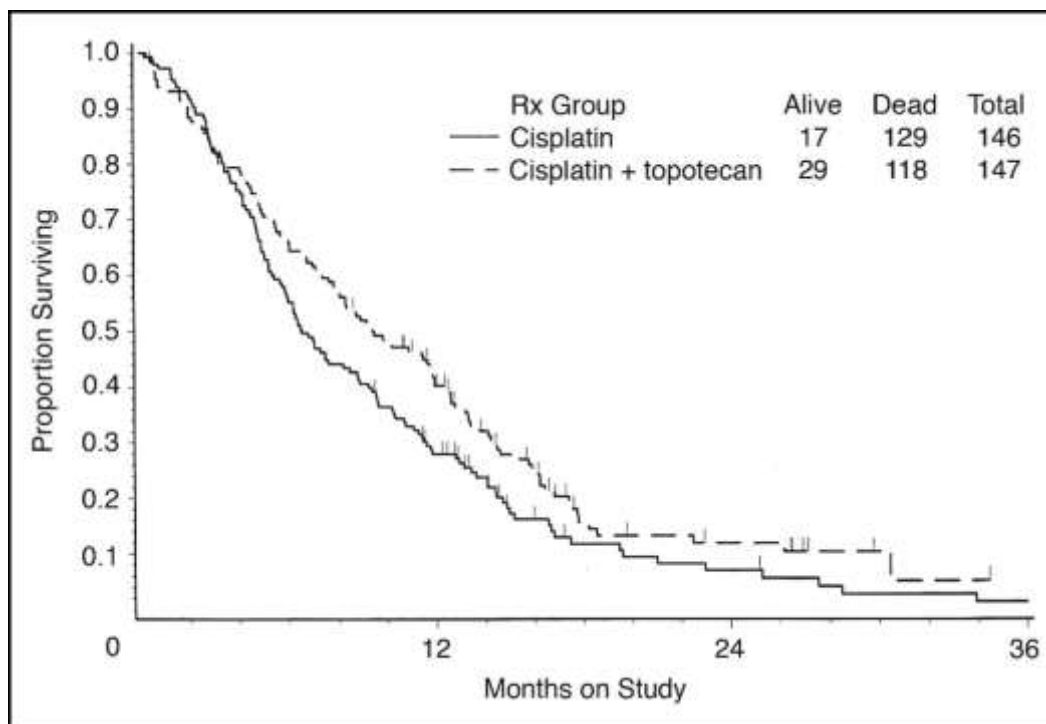


Figure 21 : comparaison de probabilités de survie entre les patientes ayant eu une monochimiothérapie et une polychimiothérapie [92]

Les associations chimiothérapeutiques suivantes sont les plus employées pour traiter un cancer du col de l'utérus :

- cisplatine et 5-fluorouracil;
- cisplatine et ifosfamide, avec ou sans bléomycine (Blenoxane);
- cisplatine et paclitaxel, avec ou sans ifosfamide;
- cisplatine et gemcitabine;
- cisplatine et mitomycine;
- cisplatine et topotécan;
- carboplatine et paclitaxel;
- carboplatine et docétaxel;
- cisplatine et vinorelbine.[92]

Une autre étude phase III comparative quatre drogues a évalué l'efficacité de cisplatine associées à d'autres drogues dans le cancer du col métastatique ou récidivant. Les patientes ont été mises au hasard sous paclitaxel 135 mg / m² de plus de 24 heures plus Cis 50 mg / m² jour 2 toutes les 3 semaines ; vinorelbine 30 mg / m² jours 1 et 8 plus Cis 50 mg / m² jour 1 toutes les 3 semaines (VC); gemcitabine 1000 mg / m² le jour 1 et 8 plus Cis 50 mg / m² toutes les 3 jours 1 semaine (GC); ou topotécan 0,75 mg / m² jours 1, 2, et 3 plus Cis 50 mg / m² le jour 1 toutes les 3 semaines(CT). La survie sans progression était de 1,36 (IC 95%, 0,97 à 1,90) pour VC, 1,39 (IC 95%, 0,99 à 1,96) pour GC, et 1,27 (IC 95%, 0,90 à 1,78) pour les TC. Les taux de réponse pour PC, VC, GC, et TC étaient 29,1%, 25,9%, 22,3%, et 23,4%, respectivement. Et donc, Vinorelbine + cisplatine, Gemcitabine + cisplatine et Topotécan + cisplatine ne sont pas supérieurs aux Paclitaxel + cisplatine en termes de survie globale. Cependant, la tendance de taux de réponse, survie sans progression et survie globale est favorisée pour paclitaxel + cisplatine. [93]

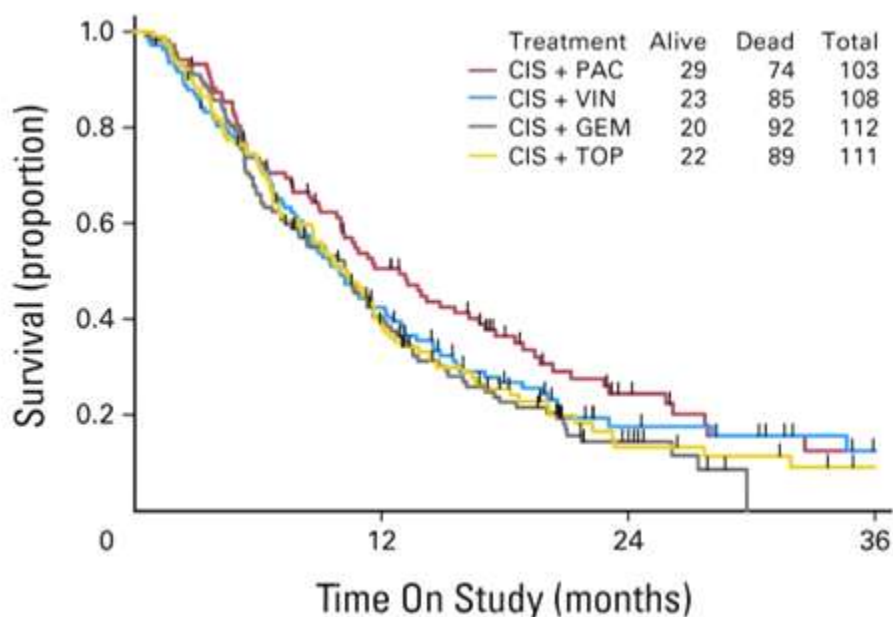


Figure 22 : probabilité de survie en comparant les 4 associations

(C + P, C + V, C + G , C + T) [93]

Le choix des médicaments de chimiothérapie tient compte des risques d'effets secondaires graves tels que des troubles rénaux, neurologiques ou cardiaques. Cette chimiothérapie est généralement administrée par voie intraveineuse dans un service d'hospitalisation de jour de chimiothérapie. (72)

Dans certains cas de maladie avancée traitée par chimiothérapie, la tumeur primitive laissée en place peut saigner, s'infecter ou provoquer une gêne importante. Une radiothérapie palliative* ou l'ablation chirurgicale peut soulager ces troubles. Ces traitements peuvent aussi s'appliquer aux lésions métastatiques particulièrement douloureuses comme les métastases osseuses. (72)

Dans notre série, la chimiothérapie de 1^{ère} ligne a été instaurée chez 61 patientes (75%) dont 31 patientes (36%) ont bénéficié de chimiothérapie à base de cisplatine associé au paclitaxel et 28 patientes (33%) ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de carboplatine associé au paclitaxel, une patiente (1%) a été mise sous Etoposide associé au cisplatine pour CPC et une patiente (1%) a été mise sous Gemcitabine associé à cisplatine dans une période où le paclitaxel était rupture.

2. La thérapie ciblée :

À l'heure actuelle, la seule thérapie ciblée à avoir apporté un bénéfice clinique est le bévacizumab (Avastin®, Hoffman-La Roche) qui, associé à la chimiothérapie, a permis d'obtenir une augmentation de la survie globale en cas de cancer du col en situation métastatique. (73)

En effet, pour le bévacizumab, ce bénéfice se fait au prix d'une toxicité parfois importante, notamment artérielle, thromboembolique, gastro-intestinale et fistules.

Une étude de phase III GOG-240 dont les résultats de ont été présentés au congrès de l'ASCO 2013, a comparé chez 452 patientes en design factoriel 2×2 un doublet de cytotoxiques (paclitaxel/cisplatine *versus* paclitaxel/topotécan) □+/- bévacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les trois semaines. Ce dernier était poursuivi jusqu'à progression. Ont été incluses dans cet essai les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus stade IVb ou récidivant/persistant après traitement standard. L'objectif principal était l'augmentation de la survie globale. Il a été observé un allongement significatif de la médiane de survie globale à 17 mois pour l'association du bévacizumab à une chimiothérapie versus 13,3 mois dans le bras chimiothérapie seule. Les taux de réponse étaient respectivement de 48 % contre 36%. [73,85]

L'échec des autres thérapies ciblées est sans doute multifactoriel en liaison avec des cibles biologiques non pertinentes, avec des substances d'efficacité sub-optimale, ou associées à des toxicités inadaptées au contexte. (73)

Il est indispensable de poursuivre les efforts pour mieux comprendre cette maladie, découvrir de nouveaux cibles thérapeutiques et mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques [74] notamment grâce à la recherche translationnelle.

3. Immunothérapie :

De nombreux essais de thérapies immunitaires spécifiques ont été réalisés dans le cancer du col de l'utérus [75, 76].

Plusieurs systèmes de délivrance ont été testés, avec ou sans adjuvant, incluant les vecteurs infectieux (bactériens ou

viraux), cellulaires (cellules dendritiques ou tumorales) ou les acides nucléiques nus (ADN ou réplicons ARN) pour entraîner une immunogénicité dirigée contre les cellules infectées par le HPV.

Ces essais de thérapies immunitaires spécifiques sont hétérogènes de par leur mode d'action et la population ciblée à savoir tantôt des patientes atteintes de néoplasies intra-épithéliales tantôt de cancers en phase avancée. La plupart de ces essais n'étaient ni randomisés ni contrôlés. Ils ont montré une immunogénicité limitée de ces constructions vaccinales avec des réponses partielles aux stades précoces de la maladie. Les mécanismes d'actions de ces immunothérapies restent encore imparfaitement connus.

Les progrès futurs viendront de l'amélioration de ces thérapies et surtout de l'identification de facteurs prédictifs de réponse à celles-ci. La piste des immunothérapies non spécifiques est également intéressante [77-79]. Elles pourraient être utilisées seules [80] ou comme adjuvants à des immunothérapies spécifiques ou encore en associant immunothérapie spécifique et thérapies ciblées [81].

Dans notre étude, aucune malade n'a bénéficié de thérapie ciblée ni d'immunothérapie.

4. Radiothérapie hémostatique des cancers utérins

Les métrorragies sont fréquemment révélatrices des cancers du col utérin. Présentes lors du diagnostic dans 70 à 80 % des cas, elles peuvent être abondantes et même représenter une urgence thérapeutique.

L'irradiation permet une réduction tumorale rapide et une hémostase par occlusion des vaisseaux. Dans une étude rétrospective de 20 patientes présentant des métrorragies depuis 6,25 mois en moyenne et s'aggravant dans les 5 derniers jours précédant la consultation, ne cédant pas à un pansement compressif vaginal, Biswal *et al.* [86] ont obtenu une hémostase chez toutes les patientes après 3 séances d'irradiation. Ces résultats étaient similaires à ceux retrouvés par Kraiphibul [87].

Dans notre étude, la radiothérapie palliative était instaurée pour but hémostatique chez 7 patientes (8%).

5. Soins palliatifs :

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.[89]

L'évaluation de la douleur doit permettre de déterminer son caractère aigu ou chronique ; son échelle antalgique OMS (Palier 1 : paracétamol, AINS ; Palier 2 : opioïdes faibles ; Palier 3 : opioïdes forts) ses mécanismes d'action (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques ou douleur mixte) ; son étiologie (douleur aiguë ou séquellaire, en rapport avec la tumeur ou postchimiothérapiques) ; son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil). Le traitement doit être adapté en fonction de l'échelle antalgique de l'OMS des mécanismes d'action, du contexte et du terrain.[90,91]

Le traitement nécessite parfois des co-antalgiques tel que des corticoïdes, des topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), des antispasmodiques, des bisphosphonates, ou encore des antiépileptiques pour les neuropathies. Des techniques non médicamenteuses (kinésithérapie, etc.) peuvent être indiquées.[90]

La compression parfois des voies urinaires ou digestives par la tumeur peut indiquer un traitement chirurgical sous forme de dérivations urinaires unilatérales ou bilatérales ou stomies digestives.

La prise en charge de la fatigue, des troubles de nutrition ainsi que la recherche d'un état dépressif sous-jacent doivent être systématiques.[90]

La prise en charge psychique vise, entre autres, à soutenir le patient, l'informer, repérer ses besoins, l'orienter vers des associations de patients . Le

patient et ses proches doivent pouvoir bénéficier d'un soutien psychologique à tout moment.

Les soins de support visent à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients sur les plans physique, psychologique et social en prenant en compte la diversité de leurs besoins et ceux de leurs proches.[91]

B. Toxicité liée à la chimiothérapie :

Les effets secondaires de la chimiothérapie varient selon les personnes, les médicaments utilisés, les dosages et les associations de traitements. Certains effets secondaires peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou des conseils pratiques. Néanmoins, s'ils deviennent trop importants ou si vous ne supportez pas l'un des médicaments utilisés, le traitement peut être modifié ou interrompu pour permettre à l'organisme de récupérer.

a. Nausées vomissements et diarrhées :

Les nausées commencent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion. Elles durent rarement plus de 72 heures après le traitement.

Elles ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements. Il peuvent être accompagnés à des vomissements.

Les vomissements ne persistent en général pas plus de 48 heures après le traitement.

Les diarrhées aiguës sont rarement liées aux produits de chimiothérapie utilisés pour le cancer du col métastatique.

Dans notre étude, les vomissements ont été notés dans 8 cas (9.4%). Alors que les diarrhées grade I dans un seul cas (1.2%).

b. Toxicité hématologique:

La chimiothérapie peut avoir des effets secondaires sur le sang et la moelle osseuse. Elle peut entraîner :

- une leucopénie, une neutropénie ou lymphopénie. Cette baisse entraîne un risque accru d'infection.
- une anémie.
- une thrombopénie, qui peut engendrer des hémorragies.

Une baisse importante et simultanée du nombre des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes peut être en rapport avec une aplasie.

Avant chaque cure de chimiothérapie, des prises de sang permettent de vérifier les taux de globules blancs, globules rouges et de plaquettes.

En dessous d'un certain seuil, la séance de chimiothérapie peut être remise à plus tard.

Il est parfois nécessaire de prescrire des facteurs de croissance lorsque la baisse du nombre de globules blancs ou de globules rouges est trop importante. Dans de rares cas, une transfusion de globules rouges ou de plaquettes peut être réalisée.

Dans notre étude, La survenue de l'anémie a été marquée chez 8 cas (9.4%), la neutropénie a été notée dans 10 cas (11.8%), alors que la survenue de la thrombopénie a été notée dans 1 cas (1.2%).

c. Mucite :

Certains médicaments de chimiothérapie (5FU, par exemple) peuvent entraîner des lésions à l'intérieur de la bouche et le long du tube digestif (aphtes, rougeurs, douleurs). On parle de mucite (inflammation d'une muqueuse) ou encore de stomatite (mucite de la bouche).

Dans notre étude, on a noté 2 cas de mucite grade I (2.4%).

d. Toxicité rénale :

La toxicité rénale est surtout lié au cisplatine. Elle nécessite l'utilisation d'une forte hydratation par voie veineuse (au moins 2 litres sur 24 heures, et pour certains plus), voire l'utilisation d'un diurétique comme le furosémide.

Une vérification de la créatinine sanguine et un calcul de la clairance est nécessaire avant l'administration de chaque nouvelle dose de chimiothérapie.

On observe, à la longue une diminution du magnésium sanguin et également une atteinte des corpuscules juxta-glomérulaires responsables de la sécrétion d'érythropoïétine. On observe ainsi une anémie fréquente.

Dans notre étude, nous avons noté 13 cas d'insuffisance rénale (15.3%).

e. Toxicité neurologique :

La neuropathie sensitive pure du platine s'observe de façon constante au-delà de la dose cumulée de 600 mg/m². On observe des paresthésies des extrémités (pieds, mains) avec fourmillements plus ou moins permanents. L'association carboplatine-cisplatine est plus toxique que le cisplatine seul.

Dans notre étude, la neuropathie grade I chez une malade (1.2%).

f. Toxicité auditive :

L'atteinte de la paire VIII s'observe de façon plus ou moins constante (30% après la dose cumulée d'environ 500 mg/m²). On observe des bourdonnements d'oreille, une hypo-acousie pour les hautes fréquences, et une difficulté majeure à s'orienter selon le bruit.

Dans notre étude, le bourdonnement d'oreilles a été noté chez une seule patiente (1.2%).

IV. Pronostic :

La survie pour le cancer du col est liée au stade de la maladie au moment du diagnostic. La survie relative à un an pour le cancer du col utérin est plus élevée pour les patientes présentant stade I, alors qu'elle est plus faible pour les personnes diagnostiquées au stade IV (35%) . En effet, la survie à 5 ans du cancer du col dépisté et traité est proche de 100 % au stade de carcinome in situ alors qu'elle est de 80 % pour un stade I et moins de 10 % pour les cancers de stade IV [89].

Comme très peu de patients sont diagnostiqués au stade III ou IV, les statistiques de survie à un an ont larges limites de confiance et doivent donc être interprétées avec prudence.[84]

On déduit donc l'intérêt d'un dépistage et d'un diagnostic à un stade précoce et de mener les recherches de plus en plus pour des nouveaux cibles thérapeutiques plus efficaces en matière de cancer du col uérin métastatique ou récidivant.

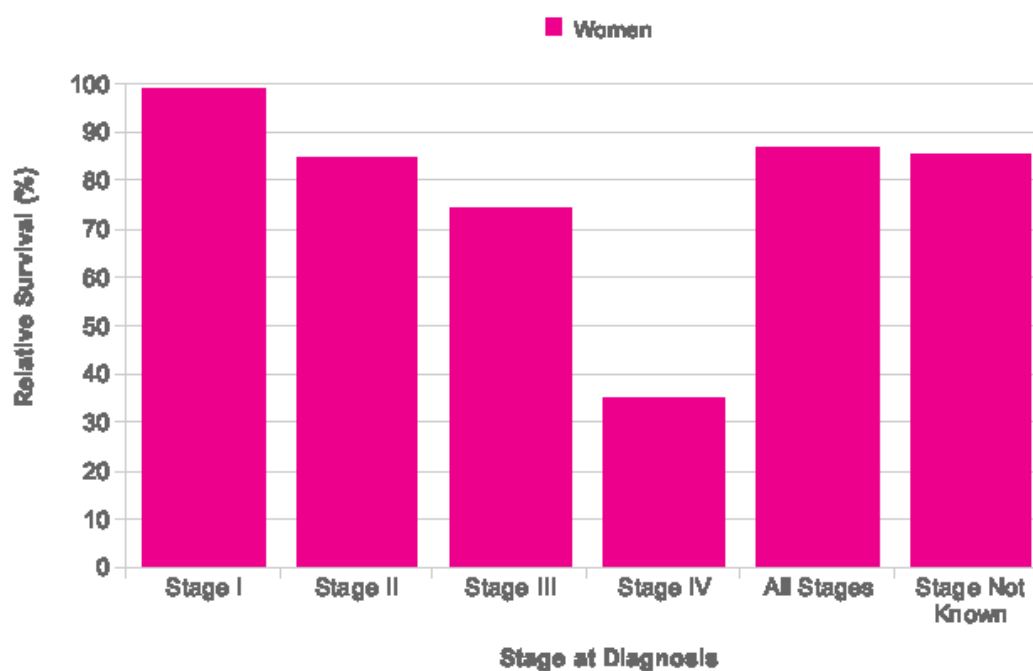


Figure 23 : La survie relative selon les différents stades (2000–2006) [84]

Tableau 15: Survie à 5 ans en fonction du stade clinique [88]

stade	Survie globale
IA	93 %
IB	80 %
IIA	63 %
IIB	58 %
IIIA	35 %
IIIB	32 %
IVA	10%
IVB	5 %

Dans notre étude, on avait une durée de survie moyenne à 9 mois avec des extrêmes de 1–20 mois, et on a noté un taux de survie globale à 1 an à 20%.

Conclusion

Le CCU est un problème important de santé publique, surtout dans les pays en développement. Au Maroc, il demeure fréquent et vient au 2ème rang des cancers chez la femme après le cancer du sein. Le type histologique prédominant est le carcinome épidermoïde.

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 chimiothérapie palliative du fait du stade métastatique ou récidivant des patientes.

Les principaux facteurs ayant un impact sur le contrôle local sont le stade clinique, le volume tumoral, l'anémie et le stade initial de la tumeur en cas de tumeur de col utérin antérieure.

La chimiothérapie est le traitement de référence dans le traitement du cancer du col métastatique ou récidivant, elle est basée sur l'association d'une molécule à base de platine avec une autre molécule tel que paclitaxel. Elle permet d'augmenter le taux de survie globale et de la survie sans progression.

La thérapie ciblée à base de bévacicumab associé à la chimiothérapie a prouvé son efficacité en terme de survie globale et survie sans progression.

La survie globale est fortement liée au stade de la maladie, elle est de 35% à un an pour les stades avancés, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce.

Le cancer du col de l'utérus métastatique ou récidivant nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Résumés

Résumé

Expérience du service d'oncologie médicale.

Le cancer du col utérin est un cancer qui se développe à partir de l'épithélium du col de l'utérus. Il est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes jusqu'à l'âge de 65 ans dans les pays en voie de développement et est la 3^{ème} cause de décès par cancer chez la femme au niveau mondial. Au Maroc, il est le 2^{ème} cancer chez la femme. Ce cancer est directement en rapport avec l'infection à l'HPV. Le dépistage des lésions précancéreuses est possible grâce à la pratique du frottis de dépistage. Ce qui permet un traitement assurant une guérison de la maladie avec un très faible taux de récurrence. La chirurgie et la radiothérapie étant les moyens thérapeutiques les plus efficaces dans les stades précoces. La radio-chimiothérapie concomitante est le traitement de référence dans les stades localement avancés. Cependant, la chimiothérapie reste le traitement de référence dans les stades métastatiques ou dans les cancers du col utérin récidivants.

L'objectif de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique clinique, paraclinique, thérapeutique, évolutif et pronostique du cancer de col de l'utérus métastatique ou récidivant au sein de service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique étalée sur une période de 6 ans (de 2009 jusqu'à 2014) à propos de 85 cas au sein du service d'oncologie médicale CHU Hassan II de Fès.

La médiane d'âge est de 52 ans. Le délai médian de diagnostic est de 8 mois. Le maître symptôme est les métrorragies dans 78%. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde dans 85% des cas. La chimiothérapie de 1^{ère} ligne a été instaurée chez 75% des patientes. 35% des cas ont été mis sous

paclitaxel+ cisplatine et 31% des cas ont été mis sous paclitaxel + carboplatine. La survie globale a été estimée à 10 mois dans 30%.

Bien que le dépistage par un frottis devrait signifier une détection précoce à un stade curable pour la plupart des femmes, beaucoup sont pourtant prises en charge au moment où la maladie est à un stade avancé ou métastatique. La PEC doit être multidisciplinaire.

SUMMARY

The cervical cancer is a cancer that develops from the epithelium of the cervix. It is the second most common women cancer under the age of 65 in developing countries and it is the 3rd leading cause of cancer death in women worldwide. In Morocco, it is the second women cancer. This cancer is directly related to HPV infection. Screening for precancerous lesions is possible through the practice of Pap screening. Surgery and radiotherapy are the most effective therapeutic methods in the early stages. Concurrent chemoradithery is the standard treatment in locally advanced stages. However, chemotherapy remains the standard of care in metastatic stages or in recurrent cervical cancers.

The aim of this study is to investigate the clinical, epidemiological, paraclinical, therapeutic, prognostic and evolutionary profil of metastatic or recurrent cervical cancer in medical oncology department of CHU Hassan II of Fez.

This is an analytic descriptive retrospective study over a period of 6 years (2009 until 2014) about 85 cases in the medical oncology department CHU Hassan II of Fez.

The median age is 52. The median time of diagnosis is 8 months. The main symptom is the metrorrhagia (78 %). The most common histological type is squamous cell carcinoma (85 %).

The 1st line chemotherapy was initiated in 75% of patients. 35% of cases were put under paclitaxel plus cisplatin and 31% of cases were brought under carboplatin + paclitaxel. Overall survival was 10 months at 30%.

Although screening with a Pap smear should mean early detection at a curable stage for most women, yet many are supported when the disease is at an advanced stage or metastatic. The PEC should be multidisciplinary.

ملخص

مرض سرطان عنق الرحم هو سرطان يتطور انطلاقا من ظهارة عنق الرحم وهو ثاني أكثر أنواع السرطان انتشارا عند المرأة تحت سن 65 سنة في البلدان النامية و يعتبر السبب الثالث للوفاة بمرض السرطان عند المرأة عالميا. في المغرب ، يعتبر سرطان عنق الرحم هو السرطان الثاني عند المرأة ويرتبط هذا النوع من السرطانات ارتباطا مباشرا مع الإصابة بفيروس يسمى فيروس الورم الحليمي البشري. و هكذا فإن الكشف المبكر عن الظواهر الأولية للسرطان من خلال ممارسة فحص مسحة عنق الرحم بانتظام يمكن من ضمان علاج هذا المرض ومن تقليل من نسبة عودته و تبقى الجراحة و العلاج الإشعاعي هي الطرق العلاجية الأكثر فعالية في المراحل المبكرة . في حين أن العلاج الإشعاعي الكيميائي المتزامن هو العلاج القياسي في المراحل المتقدمة محليا أما بالنسبة للمراحل التي ينتشر فيها السرطان إلى أعضاء أخرى أو بالنسبة لسرطانات عنق الرحم المتكررة فيبقى العلاج هو العلاج الكيميائي.

إن الهدف من هذه الدراسة هو دراسة البيانات الوبائية و السريرية و الاسريية والعلاجية والتطورية و التكهنية لمرض سرطان عنق الرحم المنتشر أو العائد في قسم الأمراض السرطانية بمستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس .

وهذا العمل هو عبارة عن دراسة استيعادية وصفية تحليلية على مدى 6 سنوات (ما بين 2009 و 2014م) حول 85 حالة في قسم علم الأمراض السرطانية بمستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس .

اتضح أن متوسط العمر للتشخيص هو 52 عاما و متوسط الوقت عند التشخيص هو 8 أشهر وأن العرض الرئيسي للمرض هو النزيف الرحمي وذلك بنسبة 78 % أما النوع النسيجي الأكثر شيوعا فهو سرطان الخلايا الحرشفية وذلك بنسبة 85 % من الحالات. وقد تم بدأ الخط الأول للعلاج الكيميائي عند 75 % من المرضى. حيث وضعت 35 % من الحالات تحت باكليتاكسيل بالإضافة إلى سيسبلاتين و 31 % من الحالات تحت كاربوبلاتين إضافة إلى باكليتاكسيل . وقد البقاء على قيد الحياة إلى غاية 10 أشهر بنسبة 30%.

على الرغم من أن الفحص بواسطة مسحة عنق الرحم يعين على الكشف المبكر في مرحلة قابلة للعلاج بالنسبة لمعظم النساء ، إلا أن معظم التشخيصات لا تتم إلا عندما يكون المرض في مرحلة متقدمة . لذا فإن العلاج يجب أن يكون متعدد الإخصاصات .

Bibliographie

1. Compressive cervical cancer control
A guide to essential practice
Second edition
World health organization 2014
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.
GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
3. REGISTRE DES CANCERS DE LA RÉGION DU GRAND CASABLANCA
2005 • 2006 • 2007
4. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008
Registre de Rabat 2006–2008
5. Dr XAVIER
HPV et cancer du col utérin
JNCI, 1 er mars, volume 98, N 5, pp 303–315 & 292–293
6. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.
Recommandations pour la pratique clinique
Edition Décembre 2007 page 396
7. BARBERA L., THOMAS G. Management of early and locally advanced cervicalcancer. Semin Oncol 2009; 36: 155–169.
8. LANDONI F., MANEO A. et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib– IIa cervical cancer. Lancet 1997;350:535–40.

9. 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.
10. Alain Bouchet, J.Cuilleret
Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle
Edition Masson 2001 page 274
11. Henri Rouviere, André Dalmas
Atlas aide-mémoire d'anatomie
Edition Masson 1996 page 183
12. Foucher F., Morcel K., D'Halluin F., Harlicot J.-P., Coiffic J., Cariou D., Levêque J.
Traitement chirurgical du cancer du col utérin par laparotomie.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Gynécologie, 41-730, 2007.
13. L. Thomas, I. Barillot
Radiothérapie des cancers du col de l'utérus. Volume tumoral macroscopique et volume cible anatomo clinique. Cancer/Radiother. 2001, 5, 629-43.
14. P Kamina, X Demondion, JP Richer, M Scépi, JP Faure
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin
Encyclopédie Médico-Chirurgicale ; 2003 ; 10-A-10
15. Rocher Dachez
Que sais-je du cancer du col de l'utérus
Presse universitaires de France 2008.

16. Nicolas Duport

Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus.

Etats des connaissances.

Institut de veille sanitaire. Janvier 2007

17. Les papillomavirus sur le devant de la scène : naissance d'un vaccin préventif
«anticancer »

Pathologie Biologie 55 (2007) 313-315

18. D. Riethmuller, J.P. Schaal, C. Mougin

Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus
humain.

Gynécol Obstét Fertil 2002 ; 30 : 139-46

19. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al.

International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC)

Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer : a worldwide
perspective. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 796- 802.

20. Ministère de la santé Maroc

Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de Rabat et Skhirat Témara :
Etat des lieux et perspectives. 2008

21. Body G, Descamps Ph, Lansac J, Fetissof F, Fignon A, Jourdan M

Néoplasies intra épithéliales du col.-

Edition techniques. Encycl. Med. Chir.(paris-France), Gynécologie,597-A10, 60-
200-

A-10, 1993,29p.150

22. P. Tranbaloc

Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin.

Gynécologie Obstétrique et Fertilité 36 (2008) 650-655

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.

Radiothérapie des tumeurs du col de l'utérus. Volume tumoral macroscopique et
volume-cible anatomoclinique

Cancer/Radiother 2001; 5 : 629-43

26. AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE 2007:

Cervical Screening in Australia 2004-2005.

Cancer Series No 38. Cat no. CAN 33. Canberra, Australia,

27. M. EL GUEOUATRI , S. EL HAMZAOUI

Intérêt de la vaccination anti-papillomavirus dans la prévention du cancer du col
de l'utérus.

Thèse n° 245/14 présentée publiquement en 2014

28. Analyse de survie au cancer du col de l'utérus à Rabat (Maroc) de 2005 à 2008

A. Saadi , M.A. Tazi, A. Er-raki, N. Benjaafar, N. Bennani Mechida , M. Mrabet ,
R. Razine

Revue d'épidémiologie de la santé publique

Article publié en 2015

29. J.-C. Boulanger, H. Sevestre , E. Bauville , C. Ghighi, et al.

Épidémiologie de l'infection à HPV.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 (2004) 218-223

**30. 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.**

31. 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

32. Sasco AJ.

Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris),

Gynécologie, 605-A-10,2002, 5 p.

33. B.R. Soudre, A. Lamien, B. Kone, M. Sanou, B. Sakande.

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au Burkina-Faso.

Médecine d'Afrique Noire : 1992, 39

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

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

35. 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.

36. ZHANG J., ROSE BR., THOMPSON CH., et al.

Associations between oncogenic human papillomaviruses and local invasive patterns in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995.

37. CANCER EPIDEMIOLOGY.

Biomarkers & Prevention (2009; 18: 3490–3496)

38. REEVES WC., BRINTON LA., GARCIA M. et al.

Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med* 1989.

39. 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.

40. BRINTON L., AND FRAUMENI JF.

Epidemiology of uterine cervical cancer. *J. Chronic Dis*,1986.

41. AGARWAL SS., SEHGAL A., SARDANA S. et al.

Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer* 1993.

42. KARRAM S.

Les cancers du col utérin: à propos de 152 cas. Thèse Méd.Casablanca, 2004, 255.

43. MUBIAYNI N., BOGARET E., DOMAN E.

Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer in vasif du col utérin. *Gynecol. Obstet. Fertil.*2002, 30, 210–217.

44. JONDET M.

1989–1999/10 ans de dépistage du cancer du col utérin. *Reprod. Hum.Horm.*,1999,(112),8,753–757.

45. GERBAULET A., MICHEL G., LARTIGAU E. et al. L'adénocarcinome du col utérin.

Reprod. Hum .Horm., 1995, 8, 7,441–444.

46. WALBOOMERS JM. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 189:12–19 (1999).

47. FOSSAT C. Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin.

Medscape Women Health. <http://www.gynweb.com>

48. J.-L.Brun, A.Youbi ;C.Hoché.

Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation : évaluation à travers 3 techniques opératoires.

J Gynecol obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 558–564

49. Hoffstelter S, Troufleau P, Weber B.

Néoplasies intraépithéliales et carcinome micro-invasif du col utérin.

Bull.Cancer.Radiother., 1994, 81,473–44

50. B. Nkegoum, E. Belley Priso, A. Mbakop, E. Gwet Bell.

Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise. Aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 cas.

Gynécol Obstét Fertil 2001 ; 29

51. Dos Santos IS, Beral V.

Socio-economic differences in reproductive behaviour.

IARC Scientific Publications 138:285–308 (1997).

52. RENAUD R

CONFERENCE DE CONCENSUS SUR LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE
L'UTERUS

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

53. SHERRIS J., WELLS E., TSU V., BISCHOP A

Prévention du cancer du col

Reprod. Health. Matters. 1995, 6, 60-71

54. vaccin anti HPV:

Le rêve devenu réalité

Gynécologie obstétrique and fertilité 35 (2007) 87-88

55. Alliance pour la Prévention du Cancer du Col Utérin (ACCP)

screening.iarc.fr/doc/RH_via_evidence_fr.pdf

56. S. Sahraoui, N. Bouras, A. Acharki, A. Benider, N. Tawfiq, H. Jouhadi,

A. Kahlai

Adénocarcinome du col utérin : étude rétrospective de 83 cas

Gynécol Obstét Fertil 2002 ; 30 : 291-8

57. D. Nguyen, A. de la Rochefordière, L. Chauveinc, J.M. Cosset, et al.

Chimioradiothérapie dans les cancers du col utérin localement évolués.

Étude rétrospective de 92 patientes traitées à l'institut Curie de 1986 à 1998.

Cancer/Radiother 2002 ; 6 : 201-8

58. Zamiati S., Sahraoui S., Jabri L.

Mélanome malin primitif du col utérin : à propos d'un cas avec revue de la
littérature.

Gynecol. Obstet. Fertil. 2001, 29, 381-385.

-
59. HELLER PB., MALETANO JH., BUNDY BN. et al. Clinical pathologic study of stage IIb, III and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for para-aortic node metastasis—a gynaecological oncology group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 425–430.
60. FOLLEN M., LEVENBACK CF., IYER RB. et al.
Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003;98:2028–38.
61. 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.
62. WALSH JW, GOPLERUD DR.
Prospective comparison between clinical and CT staging in primary cervical carcinoma. *Am J Roentgenol* 1981:137:997–1003.
63. 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.
64. 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.
65. VILLASANTA U, WHITLEY MO, HANEY PJ.
Computed tomography in invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1983: 62: 218–24.
66. HRICAK H., YU KK. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1101–8.

67. SCHEIDLER J., HRICAK H., YU KK. et al.

Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. JAMA 1997; 278: 1096-1101.

68. 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.

69. JANUS CL., MENDELSON DS. et al.

Staging of cervical carcinoma: accuracy of magnetic resonance imaging and computed tomography. Clin Imaging 1989;13:114-6.

70. MORICE P., CASTAIGNE D., PAUTIER P. et al.

Interest of para-aortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1999;73:106-10.

71. C. Merlin, F. Cachin, A. Kelly, D. Mestas, D. De Freitas, J. Maublant.

Détermination par TEP-TDM au 18 FDG du statut ganglionnaire dans les cancers du col utérin - intérêt de la mesure du SUV de la tumeur primitive.

Médecine Nucléaire 32 (2008) 332-338

72. Cancer du col utérin : un guide pour les patientes -

Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2012.1 Page 22

73. Thérapies ciblées dans les cancers du col de l'utérus en évolution locale ou métastatique

Targeted therapy in locally and metastatic recurrent cervical cancers

Geiss R, De La Motte Rouge T, Dubot C, Leary A, Lhommé C, Pautier P, Scholl S, Rodrigues MJ.

Thérapies ciblées dans les cancers du col de l'utérus en évolution locale ou métastatique. Bull Cancer 2014 ; 101 : 748-755.

74. Ray-Coquard I, Chauvin F, Leblanc E, et al. [PAIR-gynaecology: multi/interdisciplinary for gynecologic cancer research. Problems needed to be resolved]. Bull Cancer 2012 ; 99 : 479-98.
75. Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. J Formos Med Assoc 2010 ; 109 : 4-24.
76. Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 975-80.
77. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013 ; 369 : 134-44.
78. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010 ; 363 : 711-23.
79. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013 ; 369 : 122-33.
80. Wadler S, Levy D, Frederickson HL, Falkson CI, et al. A phase II trial of interleukin-12 in patients with advanced cervical cancer: clinical and immunologic correlates. Eastern cooperative oncology group study E1E96. Gynecol Oncol 2004 ; 92 : 957-64.
81. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. Nat Rev Cancer 2012 ; 12 : 237-51.
82. S El Majjaoui, N.BENJAAFAR
Cancer du col utérin: expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 646 cas : caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques.
Thèse N 124 présenté publiquement en 2011.

83. L. Abdellaoui/ Ch .BOUCHIKHI

CANCER DU COL UTERIN TRAITEMENT CHIRURGICAL (A propos de 49 cas)

THESE N 104/10 PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/06/2010.

84. The National Cancer Registration Service Eastern Office on request

Cancer research UK

<http://ecric.org.uk/>

85. Publication search engine, GOG-240

Incorporation of bevacizumab significantly improves overall survival in advanced cervical cancer: a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group.

New Engl J Med 370(8): 734–743, 2014.

86. Biswal BM, Lal P, Rath GK, Mohanti BK. Hemostatic radiotherapy

in carcinoma of the uterine cervix. Int J Gynaecol

Obstet 1995; 50: 281–5.

87. Kraiphibul P, Srisupundit S, Kiatgumjaikajorn S, Pairachvet

V. The experience in using whole pelvic irradiation in management of massive bleeding from carcinoma of the uterine

cervix. J Med Assoc Thai 1993; 76: 78–81.

88. American Cancer Society.

Cervical Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society.

(2014, 1/31).

89. Estimation du coût de la prise en charge du cancer invasif du col de l'utérus en Tunisie

Anonyme. Ministère de la Santé Publique. Pharmacie Centrale de Tunisie. Tarif des spécialités. Prix hôpitaux Tunis, 2001.

90. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé

Janvier 2010

91. GUIDE – AFFECTION LONGUE DURÉE

Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Cancer invasif du col utérin

Janvier 2010

www.has-sante.fr et sur www.e-cancer.fr

92. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.

Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, Miller DS, Olt G, King S, Boggess JF, Rocereto TF.

93. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet

Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent

Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study

Bradley J. Monk, Michael W. Sill, D. Scott McMeekin, David E. Cohn, Lois M. Ramondetta,

From the University of California, Irvine, Cecelia H. Boardman, Jo Benda, and David Cella

Annexe

Fiche d'exploitation

I – Données sociodémographiques :	–notion d'infection génitale chronique ou à répétition : oui=1 non=2
–IP :	–antécédents de tumeur de col utérin :
–N° dossier :	oui=1 non=2
–Nom et Prénom :	–
–Age :	son stade initial :
–niveau socio-économique :	–ATCD de tumeur gynécologique : oui=1 non=2 (lequel :…….)
II–Antécédents :	
1–personnels :	*chirurgicaux : oui=1 non=2
*médicaux : <input type="checkbox"/>	
–diabète : oui =1 non =2	*toxiques : –tabac :
HTA : oui=1 non =2	actif=1 passif=2 absent=3
–multiparité : oui=1 non=2	sevré=4
–âge de ménarche : –ménopause :	
oui=1 non=2	
Etat matrimonial : mariée=1 veuve=2 célibataire=3	2–familiaux : –cas similaires dans la famille : oui=1 non=2
–âge de premier rapport précoce :	–pathologie familiale connue : oui=1 non=2
oui=1 non=2	
–multiplicité des partenaires : oui=1 non=2 CO : oui=1 non=2	II– Délai de consultation :
–FCV : oui=1 non=2 régulier :	–mois
oui =1 non=2	

III-SIGNES CLINIQUES

	1- Examen de l'état général :
	-OMS : 0=1
-Découverte fortuite : oui=1 non=2	1=2 2=3 3=4
-métrorragie : oui=1 non=2	-Conjonctives : normalement colorées = 1 décolorées = 2
Spontanée : oui=1 non=2	-pâleur cutanéomuqueuse : oui=1 non=2
Post-coïtale : oui=1 non=2	- Fièvre : Oui = 1 Non = 2
-leucorrhée : oui=1 non=2	
Blanche : oui=1 non=2	
Fétide : oui=1 non=2	
-douleur pelvienne : oui=1 non=2	2 - Examen gynécologique:
-augmentation de volume abdominale : oui=1 non=2	Palpation :
	- Douleur pelvienne : oui=1 non=2
-troubles urinaires : oui=1 non=2	-masse palpable : oui=1 non=2
-troubles rectaux : oui=1 non=2	-hépatosplénomégalie : oui=1 non=2
-douleurs osseuses : oui=1 non=2	-douleurs osseuses : oui=1 non=2
-AEG : oui=1 non=2	

IV- Données cliniques :

Speculum : siège : exocol : oui=1 non=2 endocol : oui=1 non=2	- réalisée : oui = 1 Non = 2 - Tumeur : oui= 1 non =2
Lésion bourgeonnante : oui=1 non=2	- Siège de la tumeur : Antérieure = 1 postérieure = 2
Lésion ulcérée : oui=1 non=2	
Lésion ulcéro-bourgeonnante : oui=1 non=2	Latéral droit=3 latéral gauche=4 Toutes les
Normal.	parois/circonférentielle=6
Toucher Vaginal :	- - Caractère de la tumeur : Infiltrant = 1 Bourgeonnant = 2 ulcéro- bourgeonnant=3
-fond vaginal souple : oui=1 non=2 dure : oui=1 non=2 blindage : oui=1 non=2	- biopsie : faite=1 non faite=2 - type histologique : CE=1 ADK=2 CPC=3
Toucher rectal : Paramètres libres : oui=1 non=2 blindage	- infiltration de vagin : oui=1 non=2 -infiltration de l'utérus : oui=1 non=2
3-Examen des aires ganglionnaires : normal=1 anormal=2	- stade :
4-Reste de l'examen : normal=1 anormal=2	2-Tomodensitometrie :
IV - Examens para-cliniques	-Réalisée : oui
diagnostic :	-tumeur : oui=1 non=2 -taille : -l'extension de la tumeur :
1. Colposcopie :	

Extension au niveau des paramètres : oui=1 non=2	-Métastases osseux -Métastases surrénales
Extension aux organes de voisinage : oui=1 non=2	
UHN :oui=1 non=2	
Ganglions locorégionaux :oui=1 non=2	2-Tomodensitométrie cérébrale : si signes d'appel
3- IRM :	-réalisée :Oui = 1 Non = 2
Réalisée : oui=1 non=2	-Métastases cérébrales : oui=1 non=2
Si oui : tumeur :oui=1 non=2	
Taille :	3-scintigraphie osseuse :
Extension aux organes de voisinage : oui=1 non=2	-Réalisée : oui=1 non=2
Adénopathies : oui=1 non=2	-Métastases osseuses : oui=1 non=2
V-Bilan d'extension :	VI - Examen anatomopathologique
1-Tomodensitométrie TAP :	-Biopsie : Oui = 1 Non = 2
-Métastases pulmonaires : oui=1 non=2	-type histologique : CE=1 ADK=2 CPC=3
-Métastases médiastinales : oui=1 non=2	-Grade de différenciation :
-Métastases hépatique	

bien différencié = 1

-mauvais= 3

moyennement différencié= 2

indifférencié=3

IX- Traitement :

VII-Bilan Biologique/pré-

- Chimiothérapie : oui =1 non = 2

thérapeutique/de retentissement :

- Chimiothérapie palliative :

-Hémogramme: Anémie Oui = 1

1^{ère} ligne : -toxicité :

- nbr de cycle :

Non = 2

-réponse de TTT :

Thrombopénie Oui =

-évolution :

1 Non = 2

2^{ème} ligne :

Neutropénie Oui =

-toxicité :

1 Non = 2

- nbr de cycle :

- Créatininémie : Oui = 1 Non =2

-réponse de TTT :

-urée : oui=1 non=2

-évolution :

Insuffisance rénale : oui=1

3^{ème} ligne :

non=2

-toxicité :

-Calcémie : normale=1 élevée=

- nbr de cycle :

2

-réponse de TTT :

-Taux de LDH : normal=1 élevé= 2

-réponse :

-bilan hépatique : correct=1 non=2

Refus de la chimiothérapie :

VIII-PRONOSTIC :

-bon=1

X-Evolution :

-intermédiaire=2

-Rémission=1 -Réponse partielle=2

-Stabilité=3 -Progression=4 -perdu

XII- Survie globale :..... mois.

de vue5