

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

ANNEE: 2009

THESE N°: 37

**Prevention du cancer du col uterin :
Depistage et prise en charge des neoplasies
intra-epitheliales du col uterin**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Souad KESSABI

Née le 01 Novembre 1982 à Meghrawa (Taza)

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Néoplasie intra-épithéliale – Dépistage – Col utérin - Traitement.

JURY

Mr. D. FERHATI

Professeur de Gynécologie - Obstétrique

Mr. Zaki EL HANCHI

Professeur Agrégé de Gynécologie - Obstétrique

Mr. R. BERRADA

Professeur de Gynécologie - Obstétrique

Mr. B. RHRAB

Professeur de Gynécologie - Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

Dédicaces





A la mémoire de ma très chère maman

Tous ce qui est bon en moi vient de toi.

J'aurais aimé que tu sois prêt de moi en ce moment pour partager ma joie et pour me prendre dans tes bras. Mais j'espère que là où tu es, tu seras fière de ta fille.

A toi maman, ma lumière dans les sentiers ténébreux, je dédie ce travail comme symbole de mon grand amour, mon respect et ma reconnaissance.

Et sache bien que tu vivrais toujours au font de moi et que c'est de toi que j'inspirais et j'inspirerais la force pour continuer.

Puisse Dieu, le tout puissant, te bercer dans sa miséricorde et t'accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.





A mon très cher père

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour, mon respect et ma reconnaissance pour tous les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être.

Tu m'as élevé dans l'honneur, la droiture et la dignité.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Veillez trouver, cher père, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te garder et te procurer santé et longue vie.





A mon très cher grand-père

*Si je suis chanceuse, c'est parce que je suis la petite fille du
meilleur grand-père du monde.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon
amour et mon affection.*

*Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes
espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.*

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

A ma très chère grand-mère

*Milles merci pour tes sacrifices, pour ta bonté et pour ton grand
amour.*

Puisse Dieu te prêter longue vie avec santé et bonheur.

A la mémoire de mes chers grands-parents maternels

*Je vous dédie ce modeste travail en regrettant que vous ne
puissiez être avec nous.*

Que Dieu vous garde dans sa sainte miséricorde.





*A ma merveilleuse sœur Soumia
Et son mari Omar*

*Aucun mot ne saurait exprimé à sa juste valeur mon amour, ma
grande affection et mon profond attachement à toi ma sœur.*

*Tes qualités humaines exceptionnelles et ta générosité font de
toi plus qu'une sœur pour moi.*

*Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as
consenti pour m'aider.*

*J'espère que tu trouveras, toi et ton aimable mari, dans ce
travail l'expression de mon grand respect et mon profond amour.*

*Puisse Dieu vous accorder santé et faire de votre couple un
couple uni et heureux à jamais.*





A mes adorables sœurs Jamila et Mounya

En témoignage de toute l'affection et du profond amour que je vous porte et de l'attachement qui nous unit, je vous dédie ce travail.

Veillez accepter, mes chères sœurs, mes meilleurs vœux d'une vie pleine d'amour, de bonheur et de réussite.

Et sachez bien que vous pouvez toujours compter sur moi.

Que Dieu vous garde et vous procure santé et longue vie.

***A mes aimables petits frères et sœur
Rajae, Mohamed et Ayoub***

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mon profond amour.

Que Dieu vous garde et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.





A mes merveilleuses tantes

Vous êtes pour moi plus que des tantes, j'ai trouvé en vous la bonté et la tendresse des mamans. Vous avez su combler le vide.

A toi amti Fatma, merci pour tes sacrifices. Merci d'avoir été là pour me soutenir. Tu as été une vraie maman pour moi.

A toi amti Jamaa, j'ai trouvé en toi le grand cœur, merci pour ta générosité et ta bonté.

A toi Mina, ma petite maman, merci pour tout ce que tu as fait pour nous et merci pour tes encouragements et ton amour.

A toi Kenza, ma grande sœur et ma meilleur amie. Merci d'avoir été toujours là pour me soutenir et m'encourager.

A toi Leïla, ma petite sœur, tu nous manque beaucoup.

Veillez toutes trouver dans ce travail le fruit de vos sacrifices et l'expression de mes sentiments les plus profonds.

Puisse Dieu vous garder et vous procurer santé, bonheur et longue vie.





A mon adorable oncle Aziz

Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit-elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect et l'amour que je te porte.

Tu es pour moi un grand frère plus qu'un oncle. Merci de m'avoir aidé et merci pour ton soutien moral.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé, de réussite et que dieu te garde ta merveilleuse femme. .

A mon cher oncle Ahmed et mes chers oncles maternels

Que ce travail soit le témoignage de mon profond amour et du respect que je vous ai réservé.

Puisse Dieu vous garder et vous procurer santé et bonheur.

A la mémoire de mes oncles Abdelkader et Mohamed

J'aurais aimé que vous soyez parmi nous pour partager ma joie. Vous nous manquez.

Puisse Dieu vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.





A mon cher cousin Mohamed

*Mille mercis, cher frère pour ton aide à la réalisation de ce
travail.*

*Veillez trouver dans cette thèse le témoignage de toute
l'affection et la reconnaissance que je vous porte.*

Je te souhaite une vie pleine d'amour de bonheur et de réussite.

Que dieu te garde et te réalise tes rêves.

A tous mes autres cousins

*Dieu seul sait à quel point je vous aime, merci pour votre respect
et votre amour.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de
santé et de réussite.*





*A Dr. Ahmed Abd Elilah Bacher,
Mr. Saïd El hassani et Mr. Mohamed Atertour*

*Votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un
grand réconfort, merci pour tout.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et
ma reconnaissance. Que Dieu vous protège et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

A la famille Souilah

*Grâce à vous j'ai appris que rien ne vaut la vie d'un être
humain et c'est ce qui fait la noblesse de notre métier.*

*Merci pour tous et que dieu vous garde votre petit ange
Mohamed Farouk et vous garde unis et heureux à jamais.*

A toi khadija, la femme exemplaire.

*A Mr. Reda, merci beaucoup pour votre aide à la réalisation de
ce travail.*

A l'adorable Kamar, j'étais ravie de faire ta connaissance.

*Je vous dédis, à tous, ce modeste travail et je vous souhaite tout
le bonheur du monde.*





A mes très chers amis ;

Le groupe d'interne de Settat

*À vous mes chères Ilham, Imane, Hind et Lamyae, j'ai appris
avec vous le sens de la vraie amitié. Je vous adore toutes.*

*À Rachid le grand doyen, à Mamadou, à Mohcine, à Hamza et
à Mohamed, plus que des amis vous êtes pour moi mes frères.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression des sentiments les
plus nobles. Que Dieu vous garde tous.*

A mes meilleures amies ; Aicha, Fatima, Nadia,

Khadija, Rachida...

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de l'amour, de
l'attachement et des sentiments les plus sincères et les plus
affectueux que je porte pour vous.*

Que Dieu vous protège et vous accorde santé, longue vie et

bonheur





*A mes très chers amis et camarades de promotion ;
Oufae, fatima, Hind, Mari, Anna, Reda et Badr.*

*Je vous dédie ce travail comme symbole de l'affection, le
respect et l'amour que je vous porte.
Que Dieu vous protège et vous accorde santé, longue vie et
bonheur.*

*A tous ceux qui m'ont encouragé et qui ont cru en moi.
A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien être physique
psychique et social.*



Remerciements



*A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur I. FERHATI
Professeur de Gynécologie Obstétrique*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour
vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et
notre profond respect.*



A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Z. E.L HANCHI
Professeur agrégé en Gynécologie Obstétrique

*Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve. Nous
souhaitons être digne de cet honneur.*

*Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous
apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions
pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette
thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude, notre
respect, et notre admiration pour votre compétence et la clarté de
votre raisonnement qui nous ont séduits lors du stage effectué dans
votre unité et durant lequel on a énormément appris.*



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur B. RHRAB
Professeur de Gynécologie Obstétrique*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous sommes très sensible à votre gentillesse et à votre accueil
très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus
respectueux,*



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur R. BERRADA
Professeur de Gynécologie Obstétrique

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la
gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce
travail.*

*Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.
Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime
et haute considération.*



Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPEL	5
I. Anatomie du col utérin	6
II. Histologie du col utérin	8
III. Pathologie des lésions précancéreuses du col utérin	13
A- Etude anatomopathologique des CIN.....	13
B- Classification des CIN	22
C- Histoire naturelle des CIN	27
IV. Moyen de prévention du cancer du col utérin	31
A- Prévention primaire.	31
1- Information, éducation et communication	31
2- Prévention de l'infection par le HPV.....	32
3- Vaccination prophylactique anti-HPV	33
B- Prévention secondaire.....	36
1- Facteurs de risque du cancer du col utérin.....	36
2- Dépistage des lésions précancéreuses du col utérin.....	37
3- Suivi et prise en charge des CIN.....	41
C- Prévention tertiaire.	44
MATERIELS ET METHODES	45
A- Matériels	46
B- méthodes	46
RESULTATS	49
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	50
A- Caractères socio-démographiques.....	50

1- Fréquence	50
2- Age des patientes	51
3- Origine géographique.....	52
4- Profession et niveau socio-économique.....	53
B- Antécédents gynécologiques et obstétriques	53
1- Gestité	53
2- Parité	54
3- Notion de fausses couches	56
4- Statut hormonal	56
5- Age du mariage	57
6- Moyens de contraception	58
7- Antécédents d'infection génitale à répétition	59
8- Association d'autres cancers gynécologiques.....	59
C- Antécédents médicaux	60
D- Antécédents chirurgicaux	60
E- Le tabagisme	60
II. DIAGNOSTIC.....	61
1- Circonstance de découverte	61
2- Symptomatologie	61
III. MOYENS DE DEPISTAGE DES CIN.....	62
A- Frottis cervico-vaginal.....	62
B- Typage viral	64
C- Moyen visuel : colposcopie	64
D- Biopsie cervicale dirigée	65
IV.TRAITEMENT	67

1- Moyens de traitement.....	67
2- Etude anatomopathologique de la pièce de résection	68
V. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES.....	69
1- Complications immédiates.....	69
2- Complications tardives.....	69
VI. SUIVI ET EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE	69
DISCUSSION.....	70
I- ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	71
A- Fréquence des CIN	71
B- Age au moment du diagnostic	73
C- Facteurs de risque	74
1- Facteurs infectieux	74
2- Les comportements sexuels	79
3- La contraception orale.....	83
4- Tabagisme	85
5- Niveau socio-économique.....	87
6- Statut immunitaire.....	88
7- Facteurs diététiques.....	89
8- Facteurs génétiques.....	90
II. DEPISTAGE DES NEOPLASIES INTRA-EPITHELIALES DU COL 91	
A- Frottis cervico-vaginal.....	94
1- Frottis conventionnel.....	94
a- Performance du frottis conventionnel.....	94
b- Limites du dépistage fondé sur le frottis conventionnel.....	95
2- Frottis en milieu liquide.....	98

3- Conditions optimales du prélèvement d'un frottis.....	99
B- Le typage viral.....	102
C- Autres moyens de dépistage.....	105
III. DIAGNOSTIC DES NEOPLASOES INTRA-EPITHELIALES DU	
COL UTERIN	106
1- Circonstances de découverte.....	106
2- La colposcopie	106
a- Réalisation de la colposcopie	107
b- Caractéristiques colposcopiques des CIN	109
3- Biopsie cervicale dirigée.....	113
IV. CIN SELON LE TERRAIN	116
A. CIN et grossesse	116
B. CIN et ménopause.....	119
C. CIN et immunodépression	121
V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CIN	122
A- Principes du traitement.....	122
B- Méthodes thérapeutiques	122
C- Indications thérapeutiques	126
1- Indications thérapeutiques des lésions de bas grade (CIN 1)	126
2- Indications thérapeutiques des lésions de haut grade (CIN 2 et 3).....	128
3- Cas particulier de l'adénocarcinome in situ.....	129
4- Indications thérapeutiques dans notre étude	130
VI. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES	131
A. Complications immédiates.	131
B. Complications tardives	132
VII. MODALITES DE SURVEILLANCE ET EVOLUTION POST-	
THERAPEUTIQUES	134

CONCLUSION	139
RECOMMANDATIONS	142
RESUME	143
BIBLIOGRAPHIE	150

Liste des abréviations

ACIS	: Adénocarcinome In Situ.
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique.
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
ASC-H	: Atypie cellulaire malpighienne sans exclure une lésion de haut grade.
ASC-US	: Atypie cellulaire malpighienne de signification indéterminée.
CAD	: Conisation à l'Anse Diathermique.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
CIN	: Néoplasie Cervicale Intra-épithéliale.
CIS	: Carcinome In Situ.
DIU	: Dispositif Intra-Utérin.
FCV	: Frottis Cervico-Vaginal.
GSK	: Glaxo-Smith-Kline.
HIV	: Virus d'Immunodéficience Humaine.
HPV	: Human Papilloma Virus.
IARC	: International Agency for Research on Cancer.
IGAS	: Inspection Générale des Affaires Sociales.
IVA	: Inspection Visuelle à l'Acide acétique.
IVL	: Inspection Visuelle au Lugol.
LIEBG	: Lésion Intra-Epithéliale de Bas Grade.
LIEHG	: Lésion Intra-Epithéliale de Haut Grade.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
ONG	: Organisation Non Gouvernementale.
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
SIDA	: Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise.
VHS-2	: Virus Herpès Simplex 2.
VLP	: Virus Like Particules.

Liste des tableaux

- Tableau I** : Corrélation entre les terminologies dysplasie/carcinome in situ, néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN) et terminologie Bethesda.
- Tableau II** : Évolution des lésions de bas grade et de haut grade.
- Tableau III** : Répartition des malades selon l'année de recrutement.
- Tableau IV** : Répartition des malades par tranche d'âge de 10 ans.
- Tableau V** : Répartition des malades en fonction de l'origine géographique.
- Tableau VI** : Répartition des patientes par nombre de geste.
- Tableau VII** : Répartition des patientes par parité.
- Tableau VIII** : Répartition des patientes selon le statut hormonal.
- Tableau IX** : Répartition des patientes selon l'âge de mariage.
- Tableau X** : Répartition des patientes selon le moyen de contraception.
- Tableau XI** : Répartition des malades selon les signes cliniques.
- Tableau XII** : Résultats des frottis cervico-vaginaux.
- Tableau XIII** : Répartition des malades en fonction des résultats de l'examen histologique (biopsie).
- Tableau XIV** : Répartition des malades par résultats anatomopathologique de la pièce d'exérèse.
- Tableau XV** : Comparaison des résultats des études histologiques des fragments biopsiés et des pièces opératoires.

Liste des figures

- Figure 1** : Epithélium pavimenteux stratifié. (J.W. Sellors)
- Figure 2** : Epithélium cylindrique. (J.W. Sellors)
- Figure 3** : Jonction pavimento-cylindrique. (J.W. Sellors)
- Figure 4** : Les différentes localisations de la JPC au cours de la vie de la femme.
- Figure 5** : Lésions précancéreuses du col utérin. (12)
- Figure 6** : Aspect histologique des CIN 1. (J. W. Sellors)
- Figure 7** : Aspect d'un koilocyte. (J.J. Baldauf)
- Figure 8** : Aspect histologique d'une CIN 2
- Figure 9** : histologie d'une CIN 3 (dysplasie sévère)
- Figure 10** : Aspect histologique d'un carcinome in situ.
- Figure 11** : Aspect histologique d'un ACIS coexistant avec un épithélium endocervical normal. (J.W. Sellors)
- Figure 12** : Histoire naturelle des CIN.
- Figure 13** : Développement des vaccins HPV à base de VLP. (8)
- Figure 14** : Les VLP. (8)
- Figure 15** : Répartition des patientes par année de recrutement.
- Figure 16** : Répartition des patientes par tranche d'âge de 10 ans.
- Figure 17** : Répartition des malades par origine géographique.
- Figure 18** : Répartition des patientes par parité.
- Figure 19** : Répartition des patientes selon leur statut hormonal.
- Figure 20** : Répartition des patientes selon l'âge du mariage.
- Figure 21** : Répartition des patientes selon le moyen de contraception.
- Figure 22** : Répartition des patientes selon la notion ou non d'infections génitales à répétition.
- Figure 23** : Répartition des patientes selon la symptomatologie clinique.
- Figure 24** : Répartition des patientes en fonction des résultats de FCV.

- Figure 25** : Répartition des patientes selon les résultats de l'étude histologique des fragments biopsiés.
- Figure 26** : Répartition des patientes selon la méthode thérapeutique utilisée dans la prise en charge des CIN.
- Figure 27** : Répartition des patientes par résultats anatomopathologiques des pièces opératoires.
- Figure 28** : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (C.Bergeron).
- Figure 29** : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. (C.Bergeron)
- Figure 30** : arbre décisionnel de Dépistage primaire test combiné (frottis en milieu liquide + test HPV).
- Figure 31** : Acide acétique : zone acidophile sur la lèvre antérieure du col .
(Pr. El hanchi)
- Figure 32** : Lésions acidophiles modérément Denses émergeant à la jonction pavimento-cylindrique en position 12 et 6 heures : lésion CIN 1 d'après l'histologie.
- Figure 33** : Lésion acidophile intensément dense et hétérogène (lésion CIN 3) aux marges redressées et enroulées, masquant l'orifice externe et de gros vaisseaux larges à 1 heure.
- Figure 34** : Coloration au Lugol : même lésion iode négative jaune safran (Fig. :31); la biopsie révèle un CIS (Pr. El hanchi)
- Figure 35** : Lésion CIN 1 avec une région iodo-négative jaune moutarde aux marges irrégulières. (Aspect après application de l'acide acétique)
- Figure 36** : Arbre décisionnelle devant un frottis anormal en cours de la grossesse.
- Figure 37** : Arbre décisionnelle de prise en charge des CIN chez la femme ménopausée.
- Figure 38** : Trace de la conisation.
- Figure 39** : Schéma expliquant la conisation au bistouri froid
- Figure 40** : L'anse diathermique
- Figure 41** : Arbre décisionnel de surveillance post-thérapeutique des CIN 2 et 3.
(J.-L. Mergui)



Introduction



Le cancer du col utérin est le deuxième cancer féminin dans le monde avec environ 465 000 nouveaux cas et 200 000 décès chaque année dont 80 % dans les pays en développement. (1,2) Il occupe ainsi la première place des cancers féminins par son incidence et sa mortalité dans ces pays. En revanche, dans les pays industrialisés, grâce au dépistage et à la prise en charge adaptée des lésions précancéreuses, l'incidence et la mortalité de ce cancer diminuent régulièrement depuis une trentaine d'années. (2, 3, 4)

Il est également probable que 3 à 7 millions de femmes dans le monde, seraient porteuses d'une dysplasie de haut grade. (5)

La gravité du pronostic du cancer du col, ainsi que le coût élevé de sa prise en charge ont suscité de nombreux travaux à travers le monde. Le souci premier est resté la prévention par l'identification et le contrôle des facteurs prédisposants et/ou favorisants et par le dépistage systématique. (6)

Le cancer du col est l'un des rares cancers humains évitables. En effet sa prévention secondaire est basée sur le diagnostic très précoce des lésions précancéreuses dont le traitement rend en principe quasi impossible le développement d'un cancer. (1,7)

Il est actuellement bien établi que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin mais non unique, d'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme des cofacteurs de la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col utérin (8).

Les cancers du col sont généralement précédés d'une longue période de la maladie à l'état pré-invasif qui se manifeste au plan microscopique par un spectre d'événements allant de l'atypie cellulaire aux différents degrés de

dysplasie ou de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) avant d'évoluer finalement vers un carcinome invasif (9)

Les néoplasies intra épithéliales (CIN) se développent à partir de la jonction cylindro-malpighienne et des zones de transformation anormales et précèdent les carcinomes épidermoïdes, qui représentent environ 80 à 90 % des lésions invasives du col de l'utérus. Il s'agit d'un éventail de lésions caractérisées par une désorganisation architecturale et une prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées dont l'évolution n'est pas toujours progressive. Dans certains cas les néoplasies intra-épithéliales persistent, voire régressent. L'histoire naturelle de ces lésions pré-néoplasiques fait du cancer du col une pathologie particulièrement accessible au dépistage. (10,11)

Le délai de progression généralement long des lésions pré-invasives permet d'envisager une répétition des examens de dépistage à des intervalles suffisamment espacés. La prise en charge des patientes dont l'examen de dépistage par FCV est positif est de mieux en mieux codifiée. Elle est basée sur la mise en oeuvre de différents examens dont principalement la colposcopie afin d'aboutir dans les meilleurs délais au diagnostic exact de la lésion cervicale. Le traitement des CIN permet dans la grande majorité des cas de prévenir le développement ultérieur d'un cancer. (11)

Malheureusement, au Maroc comme dans les autres pays en développement, la majorité des femmes n'ont toujours pas accès aux programmes de prévention du cancer du col, si bien que la maladie est souvent détectée trop tard pour être soignée. Il est donc urgent d'agir pour remédier à cette situation.

A travers ce travail, nous allons étudier les particularités du dépistage et de prise en charge des néoplasies cervicales intra-épithéliales et du carcinome in situ du col utérin, en milieu hospitalier, chez la femme marocaine tout en confrontant nos résultats à ceux retrouvés dans les autres études. On mettra ainsi en évidence le profil épidémiologique, les moyens de dépistage, les méthodes de prise en charge diagnostic et thérapeutique et les modalités de surveillance post-thérapeutique de ces lésions précancéreuses.



Rappels



I. ANATOMIE DU COL UTERIN

Le col utérin constitue le centre du pelvis et la pratique de la chirurgie carcinologique du col nécessite donc la connaissance de l'anatomie de l'ensemble du pelvis féminin.

L'utérus présente en dessous de sa partie moyenne un rétrécissement : l'isthme utérin. Le col utérin est la portion de l'utérus en dessous de l'isthme.

Il présente trois parties :

- Une partie sus-vaginal qui se continue par le corps de l'utérus au niveau de l'orifice interne du canal cervical.
- Une partie vaginale correspondant à la ligne d'insertion du vagin.
- Une partie intra-vaginale qui fait saillie de façon plus ou moins importante dans la cavité vaginale, de forme cylindrique, elle mesure 3 à 4 cm de longueur et 2,5 à 3,5 cm de diamètre. Ces dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel. La portion intra-vaginale présente deux lèvres, une lèvre antérieure descendant toujours un peu plus bas que la postérieure.
(3,12,13)

Le canal cervical met en relation la cavité utérine et le vagin, il est de forme fusiforme en partant de son centre il s'amincit et se termine en pointe à chaque extrémité (orifices externe et interne du col). En son point le plus large le diamètre du canal mesure en général 6 à 8 mm. (12)

Le stroma du col est constitué d'un tissu fibro-musculaire dense à travers lequel circulent les réseaux vasculaires, lymphatiques et nerveux du col qui forment un plexus complexe :

- Le réseau artériel du col est constitué par les branches cervicales et vaginales des artères utérines dérivées des artères iliaques internes.
- Les veines cheminent parallèlement aux artères pour se jeter dans le plexus veineux hypogastrique.
- Les vaisseaux lymphatiques du col se jettent dans les ganglions iliaques internes et externes, les ganglions obturateurs et paramétriaux.
- Le réseau nerveux est issu du plexus hypogastrique. L'endocol possède des terminaisons nerveuses sensibles étendues, en revanche, celles-ci sont peu nombreuses au niveau de l'exocol ce qui fait que les biopsies ou les traitements par électrocoagulation et cryothérapie à ce niveau sont bien tolérés par la plus part des femmes sans anesthésie locale préalable. (3,13)

II. HISTOLOGIE DU COL UTERIN

La portion intra vaginale du col utérin comprend une muqueuse exocervicale et une muqueuse endocervicale qui sont normalement contiguës sur une ligne exocervicale appelée zone de jonction pavimentocylindrique. En dessous de ces deux muqueuses existe du tissu conjonctif à composante musculaire dominante. Nous n'aborderons dans ce rappel que les tissus muqueux exo et endocervicaux. En effet, le tissu musculaire n'est intéressé qu'au stade invasif de la maladie. (3,12)

➤ **L' exocol** est normalement recouvert par un épithélium pluristratifié de type pavimenteux ou malpighien, à peu près identique à celui qui tapisse la paroi vaginale. Il est chargé en glycogène et réparti en 5 couches (figure 1) qui sont de la profondeur vers la superficie :

- **La couche germinatrice ou basale profonde** ; formée par une seule assise de cellules de petite taille, de forme cylindrique, tassées les unes contre les autres en palissade le long de la membrane basale.
- **La couche basale externe** est formée par 3 ou 4 assises de cellules analogues mais un peu plus volumineuses. On retrouve des mitoses dans les cellules les plus profondes.
- **La couche intermédiaire** formée de 5 ou 6 couches plus volumineuses, polyédriques et séparées par un espace intercellulaire. A travers cet espace, les cellules sont reliées par des ponts

intercellulaires. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et clair qui contient beaucoup de glycogène.

- **La couche superficielle** ou zone de kératinisation intra-épithéliale de DIERKS. Elle est formée par 6 à 8 couches de cellules qui s'aplatissent progressivement vers la surface. Leur membrane est épaisse, leur noyau petit et homogène, leur cytoplasme occupé par du glycogène que le lugol colore en brun acajou.
- **La zone de desquamation** est constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent l'essentiel du frottis cervico-vaginal. (3,13)

➤ **L'endocol** est tapissé par un épithélium unistratifié mucosécrétant.

Les cellules sont cylindriques à noyau basal et un cytoplasme clair mucosécrétant. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes. Son renouvellement s'effectue à partir de cellules de réserve encore indifférenciées, disposée en couche discontinue (figure 2). Dans certaines conditions pathologiques, ces éléments se multiplient et présentent une différenciation malpighienne à l'origine des épithéliums métaplasiques. (3,12)

➤ **La jonction exocol endocol ou jonction pavimento-cylindrique:** normalement, elle correspond exactement à l'orifice cervical externe c'est-à-dire la réunion de deux épithéliums de hauteur différente: l'un malpighien pluristratifié, l'autre cylindrique unistratifié (figure 3). Mais en pratique, sa structure et sa topographie varient avec l'âge (figure 4) : (3,12)

Chez la fillette et la nullipare, l'orifice est presque fermé, sauf au moment de l'ovulation et des règles, la jonction est un cercle presque parfait et l'on passe le plus souvent sans transition d'un épithélium à l'autre.

Chez la multipare, la béance de l'orifice cervical, ses déchirures lors des accouchements rendent la jonction imprécise et sa localisation variable d'un point à un autre, par suite de l'éversion de la muqueuse cylindrique endocanalaire qui la déporte vers l'exocol (l'ectropion). Il se constitue alors entre les deux épithéliums une zone transitionnelle d'origine métaplasique appelée **zone de transformation ou de remaniement** qui mesure d'après Fluhmann

6 mm de long en moyenne (1 à 10) chez l'adulte. La zone de transformation est une zone particulièrement fragile, ulcérable, qui subit des remaniements mécaniques et inflammatoires incessants, rendant nécessaire sa consolidation, d'où l'existence d'une véritable pathologie de la jonction qui constitue en fait le point de départ du cancer du col utérin.

Chez la femme ménopausée: cette zone est aspirée dans le canal endocervical. L'orifice du col apparaît tapissé d'un épithélium malpighien normalement stratifié, <<hyper mature>>, plus ou moins kératinisé, en continuité directe avec les franges cylindriques intracanales par le truchement d'un épithélium métaplasique de stratification croissante.

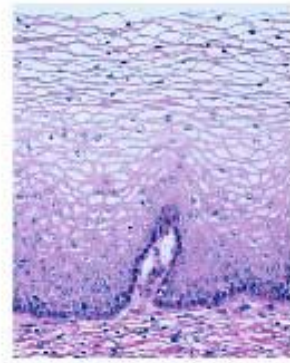
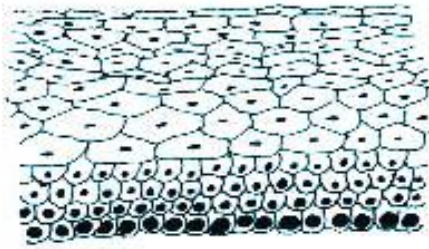


Figure 1 : Epithélium pavementeux stratifié. (J.W. Sellors)



Figure 2 : Epithélium cylindrique. (J.W. Sellors)

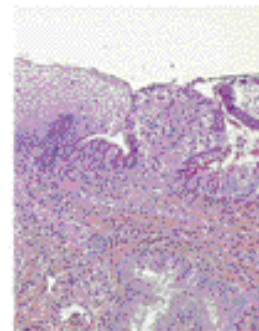
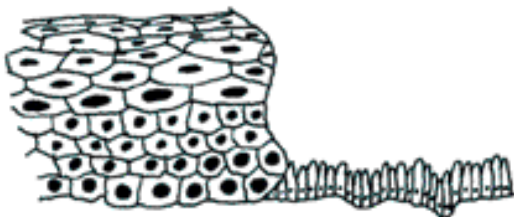


Figure 3: Jonction pavemento-cylindrique. (J.W. Sellors)

ZONE DE JONCTION AU COURS DE LA VIE DE LA FEMME

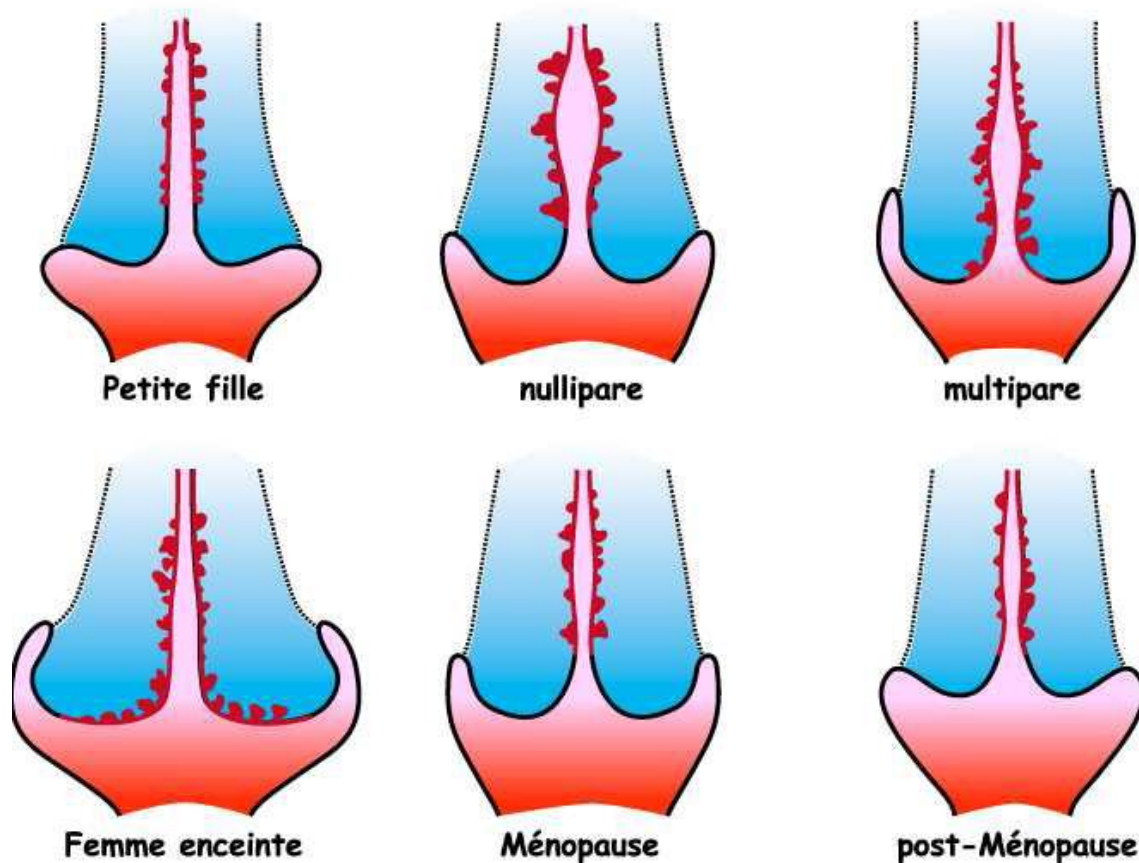


Figure 4 : les différentes localisations de la JPC au cours de la vie de la femme. (12)

III. PATHOLOGIE DES LÉSIONS PRECANCEREUSES DU COL UTERIN :

A- Etude anatomopathologique des CIN :

Par rapport à un épithélium normal, une CIN comporte des perturbations architecturales, caractérisées essentiellement par un trouble de la différenciation, associé à des anomalies cytologique (10). C'est l'intensité et la topographie de ces anomalies au niveau de l'épithélium qui a permis de classer les CIN (figure 5) :

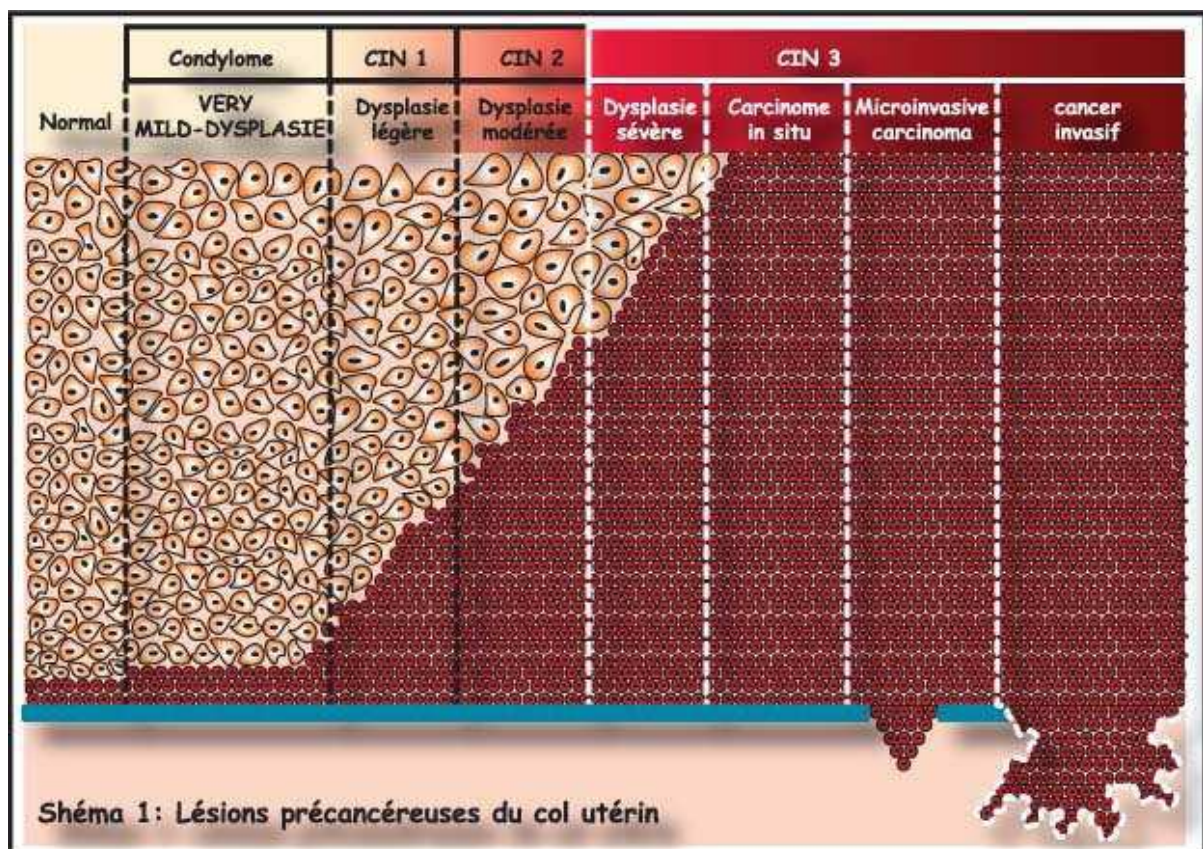


Figure 5 : Lésions précancéreuses du col utérin. (12)

✧ **Néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 1 (CIN 1) :**

La lésion siège sur une muqueuse métaplasique de type malpighien. L'épithélium est généralement d'épaisseur normale. Il existe dans l'épaisseur du tiers profond du revêtement une hyperplasie cellulaire. (10,14)

Les cellules de la couche basale sont plus nombreuses que normalement, étagées sur plusieurs assises. Leurs noyaux sont augmentés de taille et présentent des mitoses en nombre modéré. Il peut exister une perte de polarité. La différenciation et la maturation cellulaires se font de façon normale dans les couches épithéliales sus-jacentes.

A ce niveau, les anomalies nucléaires persistent, ce qui explique la taille des cellules atypiques observées sur les FCV.

Les lésions induites par le virus HPV sont caractérisées par la présence de koïlocytes dans les couches moyennes et superficielles.

Le koïlocyte correspond à une cellule superficielle dont le noyau atypique (hyperchromatique) est entouré par un large halo cytoplasmique bordé par une marge de cytoplasme de couleur normale ou légèrement plus acidophile que normalement avec une accentuation linéaire à l'interface entre la lame cytoplasmique et le halo. (figure 7)

Il s'y associe, à des degrés divers, une kératose de surface souvent paramaçonnique et parfois des figures de dyskératose. On peut aussi voir des images de binucleation. (14)

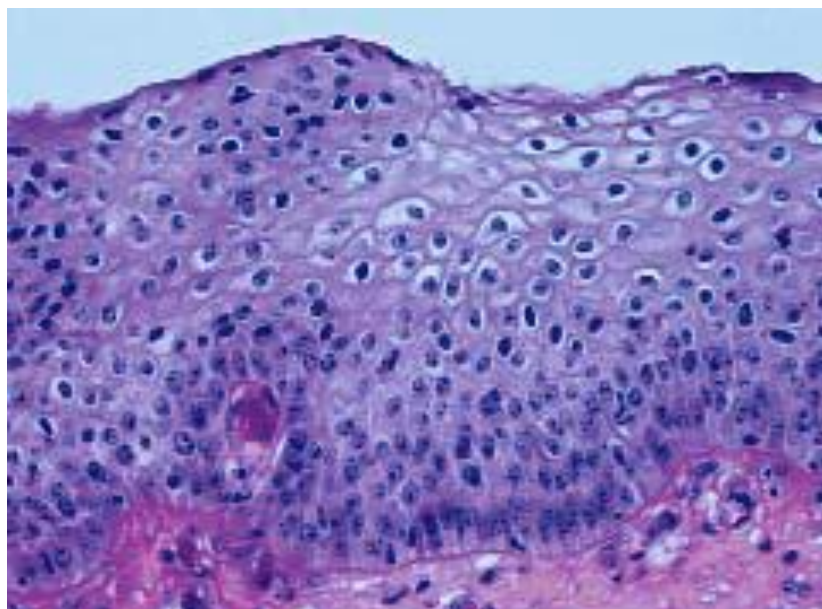


Figure 6 : Aspect histologique des CIN 1. (J. W. Sellors)

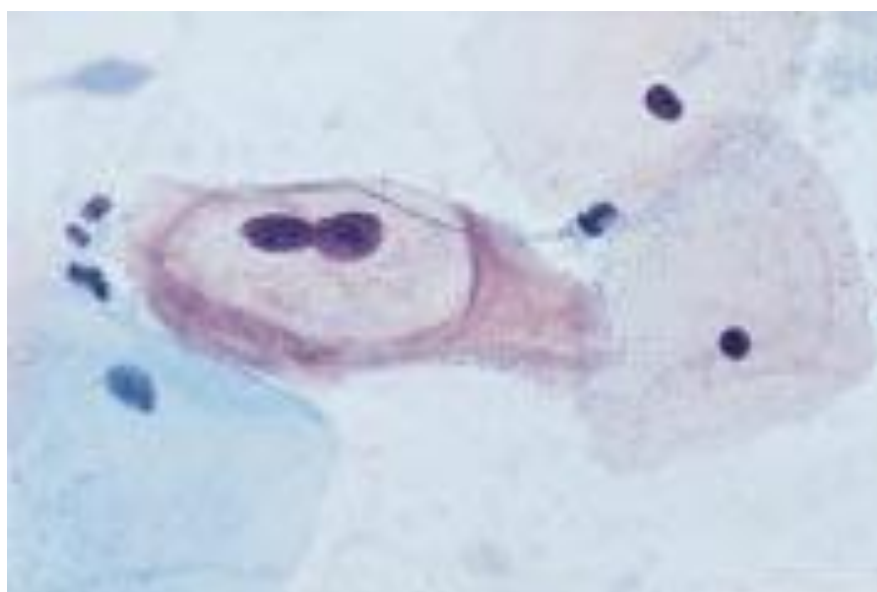


Figure 7: Aspect d'un koilocyte. (J.J. Baldauf)

✧ **Néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 (CIN 2) :**

L'hyperplasie épithéliale immature occupe les deux tiers profonds de la hauteur de l'épithélium malpighien, mais respecte, par définition. Le tiers supérieur. (10,14)

On note d'emblée, au faible grandissement, un aspect plus dense des couches profondes et moyennes (figure 8). La désorganisation architecturale apparaît de ce fait plus nette que dans la CIN 1. Les anomalies nucléaires sont mieux visibles ;

La chromatine est irrégulière et l'hyperchromatisme est plus marqué. Les mitoses sont fréquentes. Là encore, les anomalies nucléaires persistent dans les couches superficielles où les cytoplasmes sont plus abondants, avec absence de hiatus entre les cellules atypiques et les éléments appartenant à la muqueuse normale.

La lésion peut siéger sur un socle de CIN 1 ou s'accompagner d'une infection virale à HPV. À ce stade, on peut encore reconnaître des koïlocytes, mais ce sont souvent les phénomènes de kératose qui prédominent. (14)

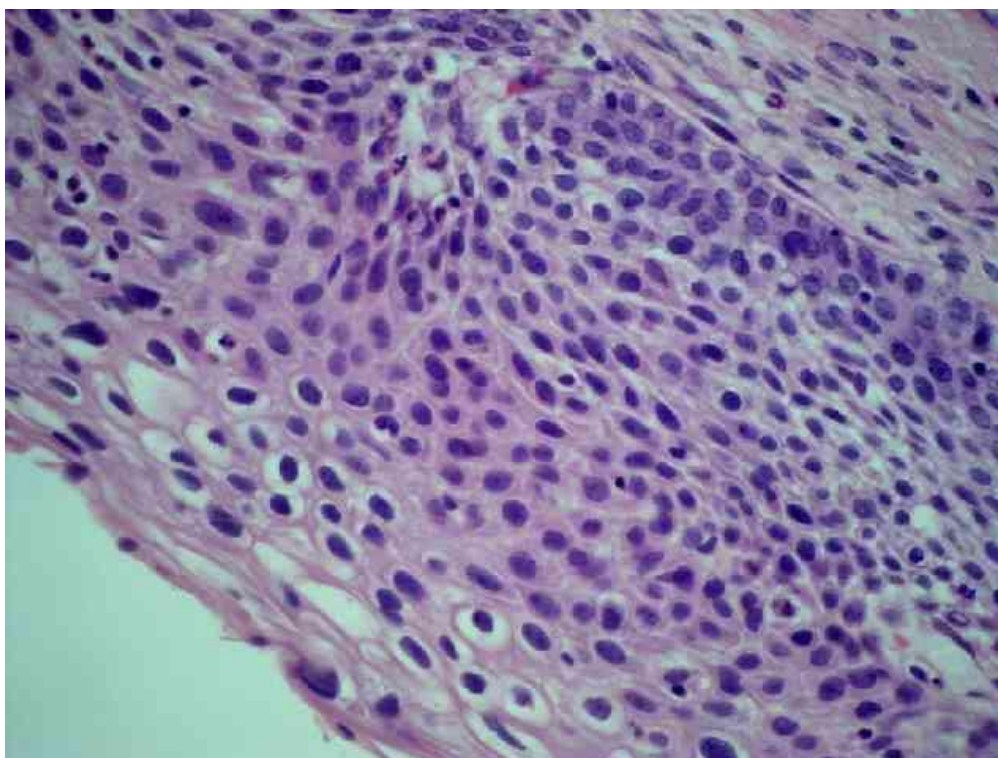


Figure 8 : Aspect histologique d'une CIN 2.

✧ **Néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 (CIN 3)**

L'épithélium malpighien métaplasique est remanié dans la totalité (CIS) ou la quasi-totalité (dysplasie sévère) de son épaisseur. (10)

Au faible grandissement (figure 9), la densité cellulaire est élevée, donnant à la lésion un aspect très basophile. Les anomalies cellulaires et nucléaires sont évidentes. Les noyaux sont irréguliers, souvent tassés les uns contre les autres, verticalisés. La chromatine est granulaire. Les contours nucléaires sont irréguliers. Les mitoses sont fréquentes, ascensionnées et souvent anormales.

La membrane basale est, par définition, toujours respectée. Elle peut être soulignée par un dense infiltrat inflammatoire mononucléé pouvant traduire, dans certains cas, une micro-invasion qu'on recherchera de façon systématique.

L'extension aux glandes sous-jacentes est fréquente et peut être étendue.

Les modifications liées à une infection virale associée à HPV sont difficilement détectées. Il n'est pas possible de retrouver de koilocytes.

L'attention pourra être attirée par des phénomènes de dyskératose, mais ces derniers peuvent exister indépendamment de l'infection virale à HPV. (14)

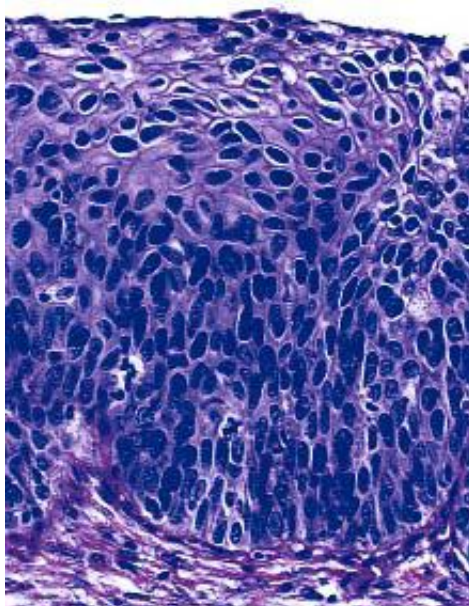


Figure 9: Histologie d'une CIN 3 (dysplasie sévère).

(J.W. Sellors)

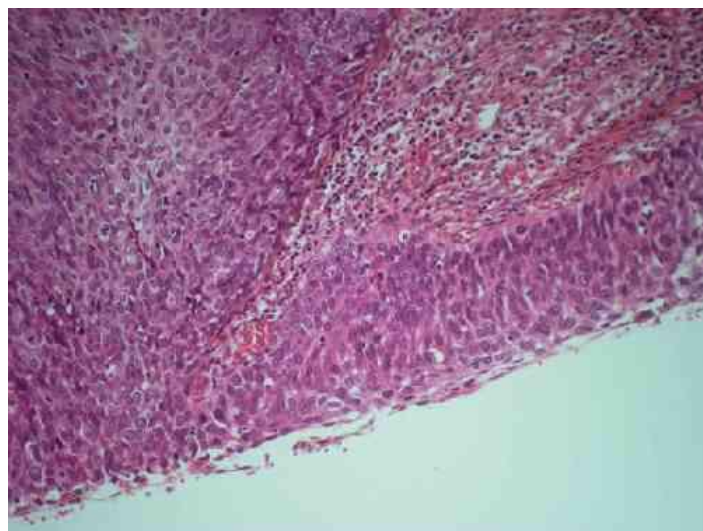


Figure 10: Aspect histologique d'un carcinome in situ.

✧ **Cas particulier de l'adénocarcinome in situ (ACIS) :**

On appelle adénocarcinome in situ une lésion précurseur qui se développe à partir de l'épithélium cylindrique. Dans ce cas, l'épithélium cylindrique est remplacé par un épithélium anormal présentant une perte de polarité, une augmentation de la taille des cellules et des noyaux, un hyperchromatisme nucléaire, une activité mitotique, une diminution de l'expression de la mucine cytoplasmique, ainsi qu'une stratification cellulaire ou empilement (figure 11). On peut également constater la présence de glandes ramifiées ou bourgeonnantes anormales (figure 11) avec des projections épithéliales papillaires intraluminales ayant perdu leur noyau stromal. (9,11)

On peut subdiviser les ACIS en différents types cellulaires : endocervical, endométrioïde, intestinal et mélangé. (9)

La majorité des ACIS sont décelés dans la zone de remaniement. Dans un à deux tiers des cas, l'ACIS peut être associé à une CIN de l'épithélium pavimenteux. (9,11)

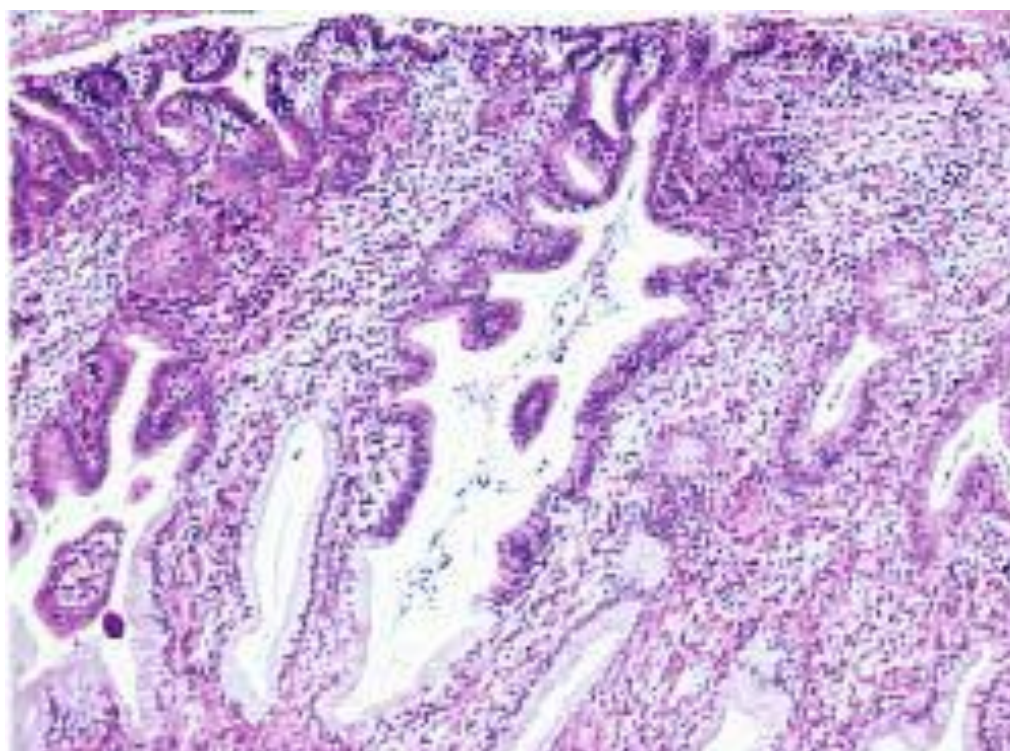


Figure 11 : Aspect histologique d'un ACIS coexistant avec un épithélium endocervical normal. (J.W. Sellors)

B. Classification des néoplasies intra-épithéliales du col utérin :

Depuis un demi-siècle, diverses classifications ont été proposées pour caractériser ces lésions :

Le terme dysplasie fut introduit à la fin des années 1950 pour désigner l'atypie épithéliale du col, stade intermédiaire entre l'épithélium normal et le carcinome invasif (Reagan et al. 1953). Plus tard, on classa les dysplasies en quatre groupes : légère, modérée, sévère et CIS en fonction de la proportion de l'épaisseur de l'épithélium comportant des cellules atypiques. Ainsi, pendant plusieurs années, on a classé les lésions précancéreuses du col en utilisant la nomenclature des dysplasies et des CIS, comme c'est encore le cas aujourd'hui dans de nombreux pays en développement. (9)

Ultérieurement, le terme de néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN) fut introduit en 1968, afin de représenter l'éventail complet des atypies cellulaires confinées à l'épithélium. RICHART a ainsi distingué trois grades de CIN ; La CIN 1 correspondait à une dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspondait à la fois à une dysplasie sévère et à un CIS. (9)

Dans les années 1980, on a su de mieux en mieux identifier des changements pathologiques tels que l'atypie koïlocytique ou condylomateuse associées avec l'infection à HPV. Suite à ces observations, on a établi un système de classification histologique simplifié basé sur seulement deux grades de la maladie. Ainsi, en 1990, la terminologie histologique proposée était la suivante : la CIN de bas grade regroupait des anomalies du genre atypie

koilocytique et CIN 1, tandis que la CIN de haut grade regroupait les CIN 2 et les CIN 3. Les lésions de haut grade (Richart 1990) étaient alors considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif. (9)

En 1988, le National Cancer Institute des Etats-Unis a réuni un groupe de travail afin de proposer un nouveau schéma de classement des données cytologiques du col (NCI workshop report, 1989 ; Solomon, 1989 ; Kurman et al., 1991) que l'on a appelé nomenclature Bethesda ("Bethesda system" ou TBS) suite aux recommandations émises par ces experts et aux corrections apportées lors de la réunion d'un second groupe de travail en 1991 (NCI workshop report, 1992). La principale particularité du TBS réside dans la création de la terminologie "lésion intra-épithéliale épidermoïde" avec deux niveaux de gravité: lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG) et de haut grade (LIEHG).

La classification de Bethesda regroupe dans la catégorie LIEBG, les lésions condylomateuses planes (HPV) et les CIN de bas grade (CIN 1). Les CIN plus évoluées comme les CIN 2 et 3 appartiennent à la catégorie LIEHG. (9,15)

Tableau I : Corrélation entre les terminologies dysplasie/carcinome in situ, néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN) et terminologie Bethesda

Terminologie dysplasie	Terminologie CIN initiale	Terminologie CIN modifiée	Terminologie Bethesda (1991)
Normal	Normal	Normal	Limites normales. Modifications cellulaires bénignes (infection,réparation) ASCUS/AGUS.
Atypie	Koïlocytose, condylome plan, sans modification de l'épithélium.	CIN de bas grade	LIEBG
Dysplasie légère	CIN 1	CIN de bas grade	LIEBG
Dysplasie modérée	CIN 2	CIN de haut grade	LIEHG
Dysplasie sévère	CIN 3	CIN de haut grade	LIEHG
Carcinome in situ	CIN 3	CIN de haut grade	LIEHG
Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif

La classification de Bethesda a été réévalué et quelques corrections lui ont été apportées en 2001, lors d'un atelier de travail convoqué par le National Cancer Institute (USA) et cosponsorisé par 44 associations professionnelles représentant plus de 20 pays (Solomon et al., 2002) (74). Les différentes catégories répertoriées par la terminologie Bethesda 2001 sont les suivants :

➤ **Système de Bethesda (2001). (15)**

Qualité du spécimen :

- Satisfaisante pour l'évaluation.
- Non satisfaisante pour l'évaluation :
 - spécimen rejeté (non traité).
 - spécimen traité et examiné, mais non satisfaisant pour évaluer les anomalies des cellules épithéliales (cause à préciser).

Catégories générales (optionnel) :

- Pas de lésion intra-épithéliale ou de malignité
- Anomalies des cellules épithéliales (voir interprétations/diagnostics, ci-dessous)

Interprétations/diagnostics :

- **Non néoplasique :**
- Agents pathogènes : - Trichomonas vaginalis.
- Structure mycélienne compatible avec Candida.
- Déséquilibre de la flore vaginale.

- Bactéries de morphologie compatible avec Actinomycètes
- Effets cytopathogènes dues au virus herpès
- Modifications non néoplasique:
 - Modifications cellulaires réactionnelles secondaire à une inflammation, une radiothérapie ou la présence d'un dispositif intra-utérin.
 - Persistance de cellules glandulaires bénignes après hystérectomie
- Autres modifications néoplasiques.
- **Autres :**
- Présence de cellules endométriales (chez les femmes de 40 ans ou plus)
- **Anomalies des cellules épithéliales :**
 - Cellules malpighiennes :
 - Atypies des cellules malpighiennes
 - de signification indéterminée (ASC-US)
 - lésion de haut grade ne peut être exclue (ASC-H)
 - Lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade (LSIL) incluant les dysplasies discrètes/CIN1
 - Lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade (HSIL) incluant les dysplasies modérées et sévères, CIS/CIN2 et CIN3 avec des caractères faisant suspecter une invasion
 - Carcinome malpighien.

➤ Cellules glandulaires

- Atypies des cellules endocervicales, cellules endométriales ou cellules glandulaires
- Atypies des cellules glandulaires/endocervicales, évocatrices d'un processus néoplasique
- Adénocarcinome endocervical in situ
- Adénocarcinome : endocervical, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision

C. Histoire naturelle des néoplasies intra-épithéliales du col utérin :

Au cours de l'adolescence et au moment de la première grossesse, quand se produit la métaplasie pavimenteuse, l'infection par le HPV est susceptible d'induire des changements dans les cellules nouvellement formées, avec notamment l'incorporation de particules virales dans l'ADN cellulaire. Si le virus persiste, il peut ainsi interférer avec le contrôle normal de la multiplication cellulaire et être à l'origine de lésions précancéreuses et, plus tard, d'un cancer (figure 12). (3)

Un nombre limité de femmes garderont les papillomavirus "latents ou quiescents" durant des mois voire des années. Elles peuvent alors développer en cas de persistance de l'infection une lésion intra-épithéliale, qui pourrait aboutir à un cancer des années plus tard si le dépistage n'est pas réalisé ou a échoué. (1,8)

Il s'écoule un temps variable entre le moment de l'infection par le HPV et le moment où un cancer se développe. 26 à 70 % des lésions CIN de bas grade régressent. La majorité des régressions est observée dans un délai de 12 à 18 mois (16, 17,18). À l'inverse, entre 4 et 43 % des lésions CIN de bas grade progressent vers des lésions plus sévères nécessitant un traitement secondaire. Shafi et coll. ont noté un cancer micro-invasif apparu dans un délai de 24 mois chez une patiente surveillée pour une lésion CIN de bas grade (16).

D'après les études de Syrjänen (19, 20), les lésions de CIN 2 et 3 progressent rapidement après 12 mois pour se stabiliser ensuite entre le 18ème et le 20ème mois. Les formes évoluant rapidement vers un cancer invasif sont plus fréquentes chez la femme jeune (21) Les différentes séries rapportées par Boulanger (22) ont montré que l'évolution des lésions de CIN 2+3 se faisait vers la progression dans 20 à 46 % des cas, vers la persistance des lésions dans 22 % des cas et la régression dans 47 % des cas.

Récemment Syrjänen (23) a comparé l'évolution des lésions de bas grade (CIN 1) à celle des hauts grades (CIN 2 et 3) (tableau II).

Tableau II : Évolution des lésions de bas grade et de haut grade.

	Régression	Persistance	Progression
Lésions de bas grade (CIN 1) (n=376)	64 %	27 %	8,5 %
Lésions de haut grade (CIN 2et3) (n=110)	38,6 %	16,4 %	39 %

Dans certains cas, des dysplasies modérées ou sévères peuvent apparaître sans passer par le stade décelable de dysplasie légère. (3)

En ce qui concerne l'adénocarcinome in situ, son diagnostic imposant un traitement, il est évidemment difficile d'évaluer son risque réel d'évolution spontanée vers l'invasion. Quelques études indiquent un taux de régression spontanée dans 10 à 30 % des cas et une progression vers l'infiltration dans 10 à 70 % des cas. (24)

Les études montrent de façon concordante que les lésions de CIN 2 et 3 progressent 5 fois plus souvent que les lésions de CIN 1, même si une régression spontanée est toujours possible. En revanche, les critères d'évolutivité ne sont pas suffisamment connus et la durée réelle de la phase invasive n'est pas encore déterminée. Ces arguments justifient une prise en charge rapide des patientes porteuses d'une lésion de CIN 2 et 3. (11)

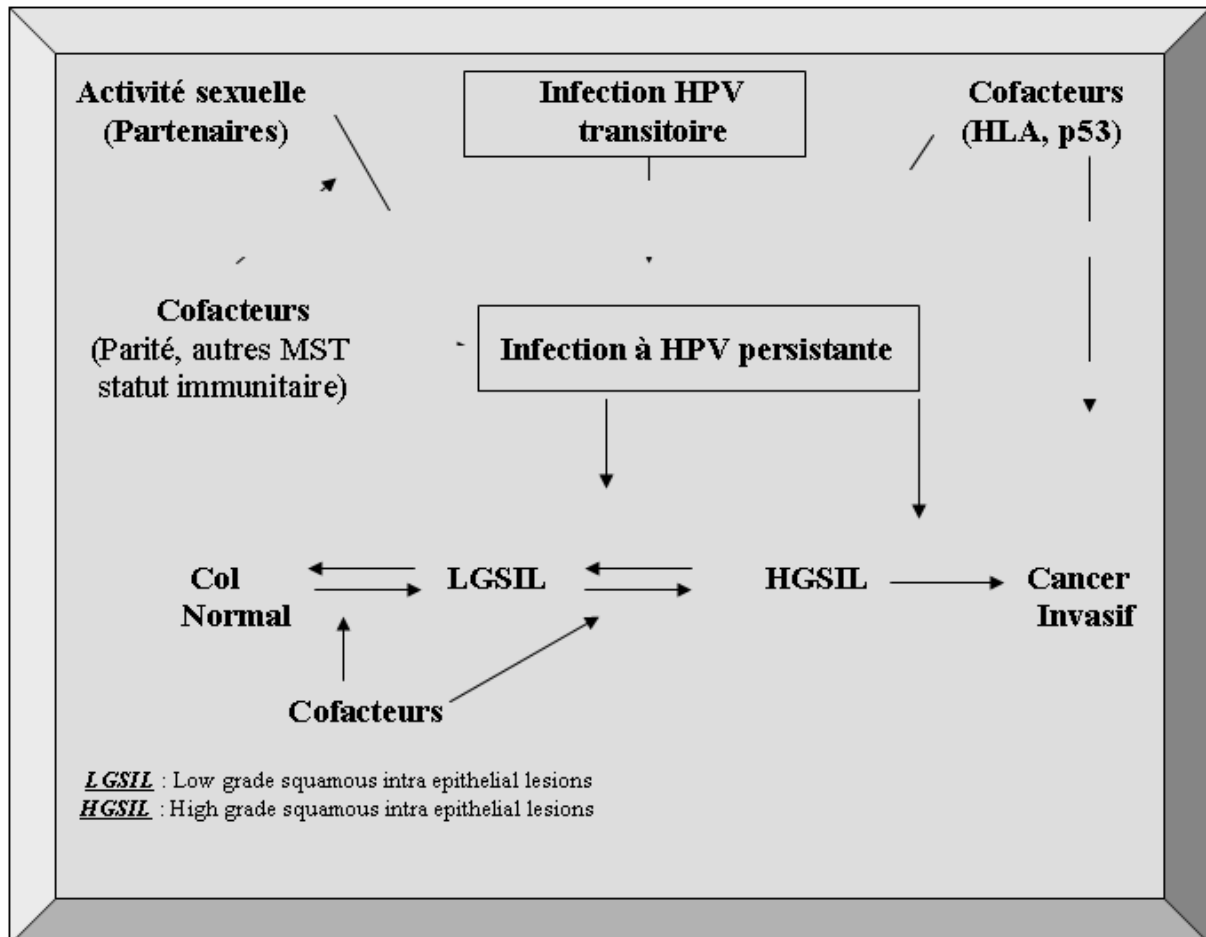


Figure 12 : Histoire naturelle des CIN.

IV. MOYENS DE PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN :

En santé public, il est généralement admis que les interventions de prévention se situent à trois niveaux : la prévention primaire, qui se définit comme tout acte destiné à diminuer l'incidence d'une maladie c'est-à-dire réduire l'apparition de nouveaux cas, la prévention secondaire qui consiste en toute mesure visant à diminuer la prévalence d'une maladie c'est-à-dire réduire la durée d'évolution de la maladie et la prévention tertiaire qui renvoie à toute mesure visant à traiter la maladie afin d'éviter les complications. (25)

A. Prévention primaire

La prévention primaire du cancer du col de l'utérus peut être faite par la prévention et le contrôle des infections des voies génitales par le papillomavirus humain.

1- Information, éducation et communication :

L'éducation à la santé s'adresse aussi bien aux femmes qu'aux hommes; elle doit faire partie intégrante de tous les programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus. Elle vise à faire comprendre aux femmes, ainsi qu'à leur entourage et à la communauté en général, que le cancer du col peut être évité (3).

Plusieurs études ont investigué le niveau de connaissance des jeunes sur le HPV. La majorité des jeunes avec des connaissances acceptables sur les infections sexuellement transmissibles en général ont peu de notions spécifiques

sur l'infection au HPV et sur la pathologie qui y est associée (26), et 80% des femmes n'ont pas la moindre idée de la cause du cancer du col utérin. (8)

Les professionnels de santé ont souvent eux-mêmes des lacunes au niveau de leurs connaissances sur l'infection au HPV et la pathogenèse du cancer du col, particulièrement ceux qui ne sont pas gynécologues. Ce qui rend nécessaire une formation continue des professionnels de la santé. (3)

2- Prévention de l'infection par le HPV :

Le HPV est un virus courant qui se transmet par contact rapproché, notamment lors d'un contact sexuel pénétrant ou non. Une forte proportion de femmes et d'hommes est infectée par le HPV à un moment ou un autre de leur vie. L'expérience acquise dans la prévention des autres infections sexuellement transmissibles a permis d'élaborer la stratégie ABC (Abstain, Be faithful, use Condom). (27,28).

Donc le changement du comportement sexuel à savoir l'utilisation des méthodes barrières (préservatifs, condoms...), et le fait de retarder l'âge du premier rapport sexuel, et de réduire le nombre des partenaires, offrent une certaine protection contre les infections à HPV.

3- Vaccination prophylactique anti-HPV :

Le fait que le cancer du col utérin soit causé par un virus (HPV) donne la possibilité de proposer une stratégie de prévention par vaccination contre l'agent infectieux responsable.

Deux vaccins prophylactiques contre le virus du papillome humain (HPV) sont actuellement disponibles sur le marché mondial (figure 13) et récemment commercialisés au Maroc, pour prévenir le cancer du col utérin et ses précurseurs dus à des génotypes à haut risque spécifiques du HPV, ces vaccins sont obtenus par génie génétique. Il s'agit de Gardasil®, un vaccin quadrivalent formulé par la Compagnie Merck et préparés à partir de pseud-particules virales (ou VLP: virus like particles) (figure14) contre le génotype du HPV 6, 11, 16 et 18, trois injections intramusculaires sont nécessaires à zéro, deux et six mois (ce vaccin a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en novembre 2006). Et Cervarix®, un vaccin bivalent produit par Glaxo-Smith-Kline (GSK) et contenant des VLP contre les génotypes 16 et 18, les trois injections sont faites à zéro, un et six mois. (8, 29,30)

Le but de ces vaccins prophylactiques est de produire des titres élevés d'anticorps qui peuvent neutraliser les particules virales avant leur entrée dans l'épithélium épidermoïde de la zone de transformation du col utérin, ils procurent une forte réaction de l'immunité humorale très supérieure à celle de l'immunité naturelle. (8)

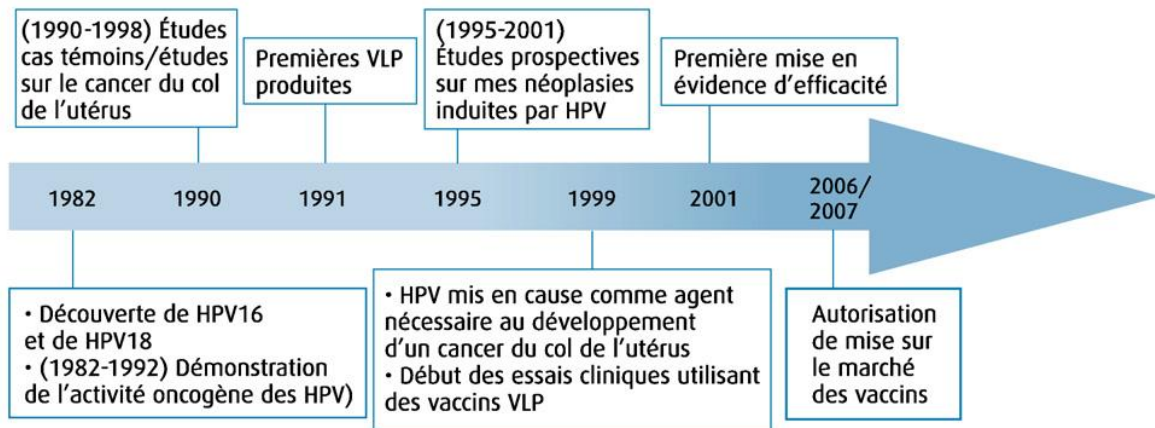


Figure 13 : Développement des vaccins HPV à base de VLP. (8)

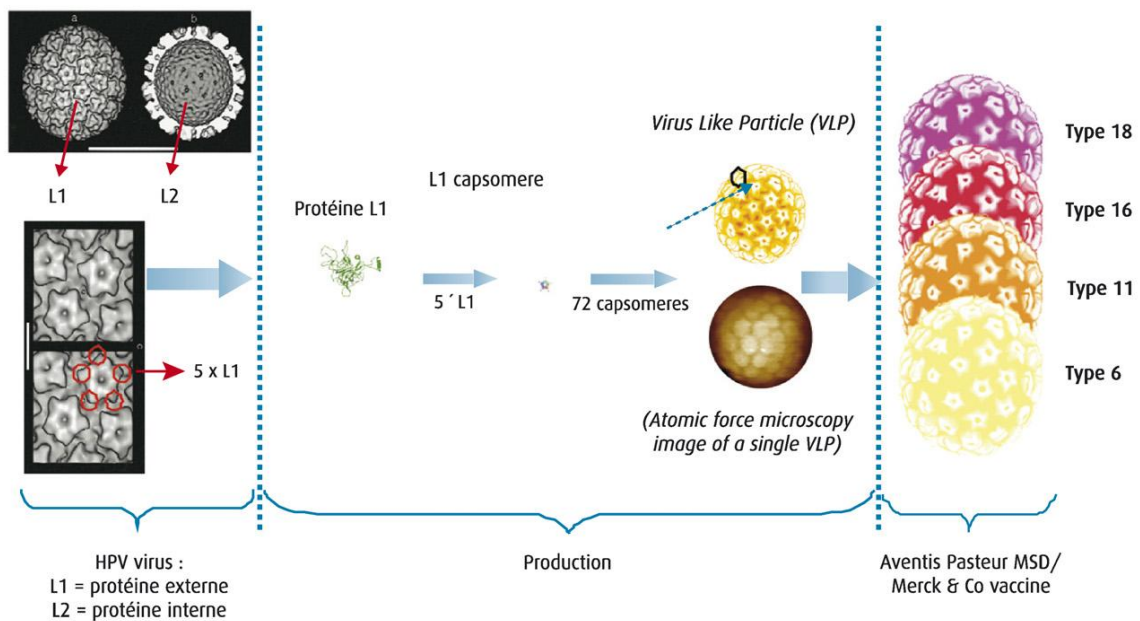


Figure 14 : Les VLP (8).

Qui peut bénéficier du vaccin HPV ?

Les études montrent que pour être la plus efficace, une vaccination anti-HPV doit être administrée chez les jeunes filles de 9 à 26 ans (8). Il est probable qu'à titre individuel un bénéfice soit attendu chez les femmes plus âgées et non exposées à ces virus (8).

Donc les jeunes filles constituent la population cible la plus à risque, et la période idéale semble la puberté ou l'adolescence avant la contamination potentielle (30). Doit-on vacciner ou revacciner les femmes plus âgées qui présentent une infection génitale persistante par des HPV oncogène ? On ne connaît pas l'effet du vaccin sur les femmes déjà infectées mais indemnes de lésions. Doit-on vacciner les hommes qui sont le plus souvent porteurs sains et transmettent l'infection ?

Efficacité du vaccin anti-HPV :

Chez les femmes qui ne sont infectées par aucun des génotypes du HPV liés aux vaccins, le vaccin quadrivalent apporte une efficacité de 96 % contre l'infection persistante, une efficacité de 99 % contre les lésions cervicales ou génitales dues aux HPV 6, 11, 16 ou 18 et une efficacité de 95 à 100 % contre les changements cancéreux cervicaux précoces (8, 31,32).

Le vaccin bivalent est efficace à 96 % contre l'infection persistante, à 100% contre les lésions cervicales dues aux HPV 16 ou 18 et de 89 à 90% contre les changements cancéreux cervicaux précoces. (8, 31,32).

Enfin, la prévention primaire par la vaccination à l'instar du cancer du foie étant encore impossible vu le coût élevé de ces vaccins, c'est le dépistage des CIN et des carcinomes micro-invasifs, et leur prise en charge, qui constituent les enjeux d'un programme de dépistage précoce efficace du cancer du col utérin (3, 33).

B. prévention secondaire :

1- Facteurs de risque du cancer du col utérin :

Les facteurs liés à la patiente, à son immunité, aux dispositions génétiques et à certains facteurs environnementaux et diététiques expliquent pourquoi l'infection HPV est une condition nécessaire mais pas suffisante à la néoplasie cervicale (11), Parmi ces facteurs ont été incriminés :

- Autres infections : surtout à Chlamydia trachomatis et Herpès Simplex 2.
- Facteurs sexuels représentés par l'âge précoce des rapports sexuels et de la première grossesse ; ainsi que la multiplicité des partenaires et la multiparité.
- La contraception orale.
- Le tabagisme.
- Le bas niveau socio-économique.
- L'immunodépression.
- Les facteurs diététiques (la carence en folates, en vitamine C, en vitamine E et en caroténoïdes).
- Facteurs génétiques (mutation BR CAI).

2- Le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin :

Qu'est-ce qu'un test de dépistage ?

Il s'agit d'un test réalisé sur des personnes saines, ne présentant aucun symptôme, afin d'identifier celles qui ont davantage de risque de développer une maladie donnée. Un test de dépistage du cancer du col permet de déterminer si le col est normal ou non. Il permet de détecter les premiers signes de la maladie, avant même que la femme n'en éprouve les symptômes, à un stade où le traitement peut empêcher le développement d'un cancer du col. (3)

Toutes les maladies ne sont pas dépistables. Pour faire l'objet d'un programme de dépistage, une maladie doit remplir les critères suivants :

- Elle doit avoir de graves répercussions sur la santé publique ;
- Il doit exister un stade infraclinique (asymptomatique) décelable ;
- Le test de dépistage doit être simple, non invasif, sensible, spécifique et facilement accepté par la population cible;
- Le traitement du stade infraclinique doit favorablement influencer le cours et le pronostic de la maladie à long terme ;
- Il faut que toutes les personnes dont le test de dépistage est positif aient accès aux examens complémentaires et aux traitements nécessaires.

⇒ Le cancer du col utérin remplit ces différents critères.

La réussite des programmes de dépistage dépend de plusieurs éléments :

- Couverture élevée (80%) de la population à risque ;
- Suivi et prise en charge appropriée de toutes les personnes dont le test de dépistage est positif.
- Communication entre les différents volets du programme (c'est à dire, depuis le dépistage jusqu'au diagnostic et au traitement) ;
- Bonne qualité des services de dépistage, de diagnostic, de traitement et de suivi ;
- Ressources adéquates.

L'objectif du dépistage du cancer du col est d'examiner la plus grande proportion possible de femmes à risque pour ce cancer et de garantir un suivi approprié à toutes celles dont le test de dépistage est positif ou anormal. Ces femmes auront en effet besoin d'un test diagnostic et d'un suivi ou d'un traitement. On utilise souvent la colposcopie et la biopsie pour établir le diagnostic précis de l'étendue de la lésion cervicale (3,11).

Deux types de dépistage;

- Le dépistage organisé du cancer du col :

Est conçu pour atteindre le plus grand nombre possible de femmes à risque pour cette maladie, en s'appuyant sur les ressources existantes. Il est généralement planifié au niveau national ou régional.

- Le dépistage individuel :

Est réalisé indépendamment d'un programme de dépistage organisé. Il s'adresse surtout aux femmes qui sollicitent des soins pour d'autres motifs que le dépistage du cancer du col. Dans ce cas, soit c'est le médecin qui conseille le dépistage à l'occasion d'une consultation, soit c'est la femme qui le demande. Le dépistage individuel du cancer du col présente l'inconvénient de s'adresser à des femmes jeunes qui viennent au dispensaire pour une consultation prénatale, pédiatrique ou de planning familial et qui ont un faible risque de cancer du col.

Il est généralement reconnu que le rapport coût-efficacité du dépistage organisé est supérieur à celui du dépistage individuel. Il permet en effet une meilleure utilisation des ressources disponibles et garantit l'accès au dépistage à un plus grand nombre de femmes.

Qui dépister ?

Le dépistage est recommandé actuellement aux femmes âgées de 25 à 65 ans. Il n'est pas nécessaire chez les femmes de moins de 25 ans qui développent très rarement un cancer du col, de même que chez les femmes qui n'ont jamais eu de rapports sexuels (3).

Quel rythme de dépistage?

En absence de facteurs de risques, le dépistage doit être fait tous les trois ans après deux résultats normaux à un an d'intervalle.

En présence de facteurs de risques le dépistage doit être pratiqué tous les ans (3).

Conditions du dépistage :

L'amélioration de la qualité du dépistage implique le respect d'un certain nombre de recommandations. En ce qui concerne le dépistage par frottis cervico-vaginal, il doit être effectué:

- A distance des rapports sexuels (48 heures),
- En dehors des périodes menstruelles,
- En dehors de toute thérapeutique locale ou d'infection,
- Et si nécessaire après traitement oestrogénique (surtout chez la femme ménopausée).

Précautions du dépistage:

- Expliquer la technique à la patiente et la rassurer (consentement éclairé).
- Eviter de faire le toucher vaginal avant le test de dépistage.
- Ne pas utiliser un lubrifiant.
- Exposer correctement le col à l'aide d'un spéculum.

Tests de dépistage:

Un bon test de dépistage doit être :

- Précis ;
- Reproductible ;
- Bon marché ;
- Facile à réaliser et à interpréter ;
- Acceptable ;

- Sans danger.

Les tests ci-dessous répondent plus ou moins à ces critères :

- ✓ Cytologie : conventionnelle (frottis de Papanicolaou) et en milieu liquide.
- ✓ Test de recherche de l'ADN du HPV : ce test est utilisé actuellement surtout pour éclaircir une situation de cytologie indéterminée.
- ✓ Inspection visuelle par colposcopie après l'application de l'acide acétique (IVA) ou de soluté iodé de Lugol (IVL).

3- Suivi et prise en charge des femmes dont le test de dépistage est positif :

Le dépistage à lui seul ne permettra pas de prévenir un seul cas de cancer du col, s'il n'est pas associé à un système efficace de suivi et de traitement des femmes dont le test est positif. C'est ce système de suivi et de traitement qui constitue sans doute l'élément le plus important d'un programme réussi de prévention du cancer du col, d'où la nécessité d'un suivi des patientes dont le test de dépistage est positif, afin de veiller à ce qu'un diagnostic soit posé et d'assurer un traitement des lésions précancéreuses à l'aide de techniques relativement simples avec surveillance post-thérapeutique pour prévenir leur évolution en cancer. (1,3)

Les différents outils diagnostiques :

a- La colposcopie :

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. Elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique (34). En revanche, elle est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique.

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

- L'emplacement de la ligne de jonction pavimento-cylindrique ;
- La zone de transformation ;
- La topographie des lésions ;
- Les signes de gravité qui guident le siège des biopsies.

Le compte rendu doit comporter un schéma avec les lésions et l'emplacement des biopsies.

b- La biopsie cervicale dirigée :

La biopsie cervicale est faite le plus souvent sous le contrôle d'un examen colposcopique et après un frottis anormal. La biopsie est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion.

- La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma.

- La biopsie doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas présenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.

c- La microcolposcopie :

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

d- Le curetage endocervical :

L'objectif est de rechercher une lésion endocervicale glandulaire ou malpighienne, inaccessible à la biopsie sous colposcopie. Il ne permet pas cependant d'éliminer une lésion invasive avec certitude car le prélèvement est superficiel.

e- Modalités de l'examen génital à la recherche d'autres localisations :

Chez une femme porteuse d'une lésion du col quel que soit son grade, un examen des parois vaginales et de la vulve doit être réalisé systématiquement et minutieusement. Les parois vaginales doivent être explorées en totalité sous colposcopie lors du retrait du spéculum.

Un examen de la vulve est indiqué devant une plainte fonctionnelle de la patiente ou chez une immunodéprimée ou devant une lésion macroscopique de la vulve. La région périnéale doit être explorée systématiquement en cas de lésion vulvaire ou chez une patiente immunodéprimée.

C. Prévention tertiaire

La prévention tertiaire du cancer du col utérin est basée sur le traitement du cancer invasif, avec notamment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, et les soins palliatifs qui comprennent :

- Le soulagement symptomatique des saignements vaginaux, de la douleur et autres symptômes associés aux stades avancés du cancer du col, ainsi que le soulagement des effets secondaires et des complications dus à certains traitements;
- Les soins courants et attentionnés prodigués aux femmes atteintes d'un cancer incurable;
- L'implication de la famille et de la communauté dans les soins prodigués aux patientes. (3)



Matériels & Méthodes



A. MATERIELS :

Notre étude est une analyse rétrospective ayant porté sur 53 cas de patientes présentant des néoplasies intra-épithéliales du col utérin prises en charge dans le service de Gynécologie Obstétrique : Maternité I (MI) de la maternité Souissi du CHU Ibn-Sina de Rabat, durant une période de 10 ans allant du 1^{er} Janvier 1998 au 31 Décembre 2007.

B. METHODES :

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

- ❖ N° du dossier
- ❖ Date d'admission
- ❖ Identité :
 - Nom et prénom
 - Age
 - Profession
 - Origine géographique
- ❖ Circonstances de découverte :
 - Dépistage par frottis cervico-vaginal;
 - Signes cliniques d'appel;

- ❖ Antécédents obstétricaux :
 - Gestité ;
 - Parité ;
 - Notion de fausse couche.
- ❖ Antécédents gynécologiques :
 - Age du mariage ;
 - Statut hormonal :
 - ménopausée;
 - non ménopausée.
 - Antécédent d'infection génitale ;
 - Moyen de contraception ;
 - Antécédent d'autres cancers gynécologiques.
- ❖ Antécédents médicaux : (diabète, tuberculose, HIV, cancers, corticothérapie et chimiothérapie)
- ❖ Antécédents chirurgicaux.
- ❖ Habitudes toxiques (tabagisme).
- ❖ Signes cliniques d'appel :
 - Asymptomatique;
 - Métrorragies;
 - Leucorrhées;
 - Autres symptômes.

- ❖ Diagnostic des néoplasies intra-épithéliales du col utérin :
 - Frottis cervico-vaginal;
 - Colposcopie;
 - Biopsie.
- ❖ Conduite thérapeutique :
 - Conisation ;
 - Hystérectomie.
- ❖ Complications post-thérapeutiques :
 - Complications immédiates : (hémorragiques, infectieuses et autres.)
 - Complications tardives : (sténose, fausses couches et la notion d'accouchement prématuré.)
- ❖ Surveillance :
 - Rythme;
 - Moyens de surveillance.
- ❖ Evolution :
 - Guérison;
 - Persistance des CIN;
 - Progression vers le cancer du col utérin.



Résultats



I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

A. Caractères sociodémographiques :

1- Fréquence :

De 1998 à 2007, 53 cas de néoplasie intra-épithéliale et de carcinome in situ ont été traité dans notre formation.

Tableau III : Répartition des malades selon l'année de recrutement

Année	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nombre de cas	2	5	7	4	2	6	10	3	4	10
(%)	3,8	9,5	13	7,5	3,8	11,5	19	5,4	7,5	19

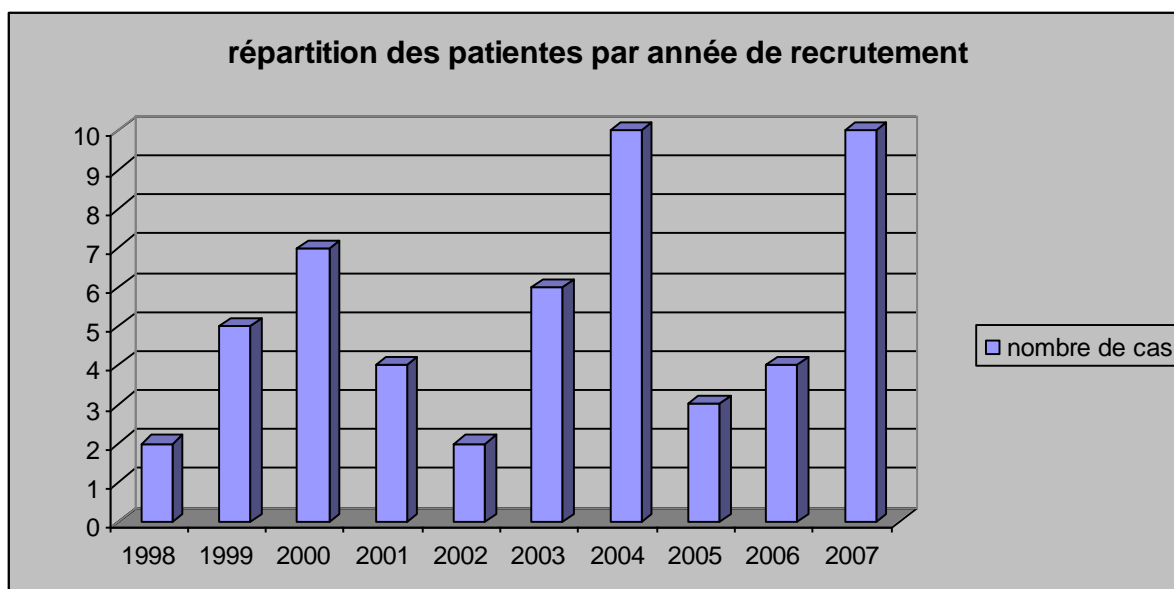


Figure 15.

2- Age des patientes :

Les extrêmes d'âge étaient de 29 à 72 ans avec une moyenne de 44,4 ans.

La tranche d'âge la plus touchée, dans cette étude, était située entre 41 et 50 ans (26 cas), soit 49 % des cas.

Tableau IV : Répartition des malades par tranche d'âge de 10 ans

Age	29 – 40 ans	41 – 50 ans	51 – 60 ans	61 – 72 ans
Nombre de patientes	17	26	8	2
Pourcentage (%)	32 %	49 %	15 %	4 %

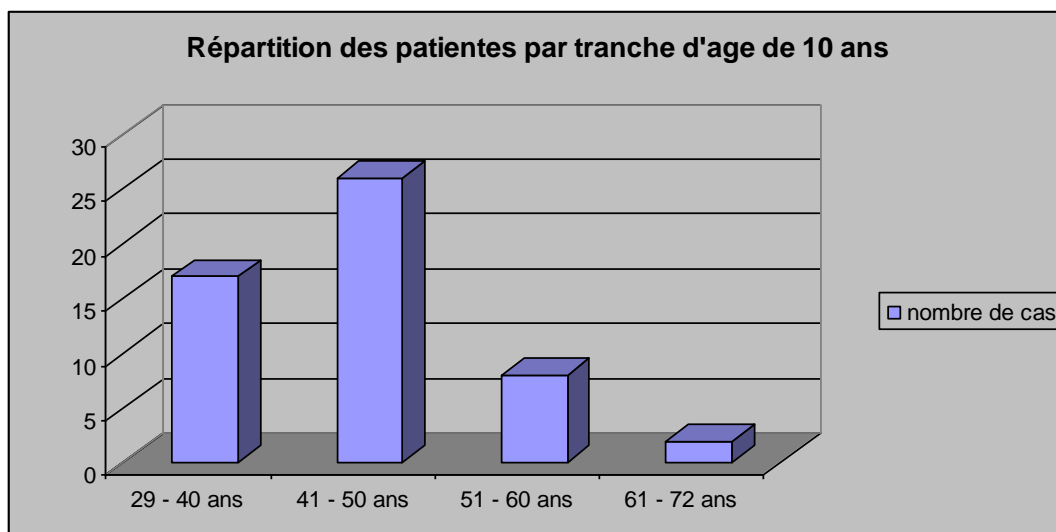


Figure 16.

4- Origine géographique :

L'origine géographique a été précisée chez 38 patientes et non précisée chez 15 patientes.

Tableau V : Répartition des malades en fonction de l'origine géographique

Origine géographique	Nombre de cas
Rabat et périphérie	20 cas
Kenitra	4 cas
Tifflet	4 cas
Autres villes	11 cas
Non précisé	14 cas

L'origine géographique ne semble pas avoir une influence sur l'apparition des lésions précancéreuses du col utérin : 37 % de patientes proviennent de Rabat et périphérie et 16 % proviennent de villes voisines (Kenitra et Tifflet), avec une répartition à peu près égale pour les autres villes.

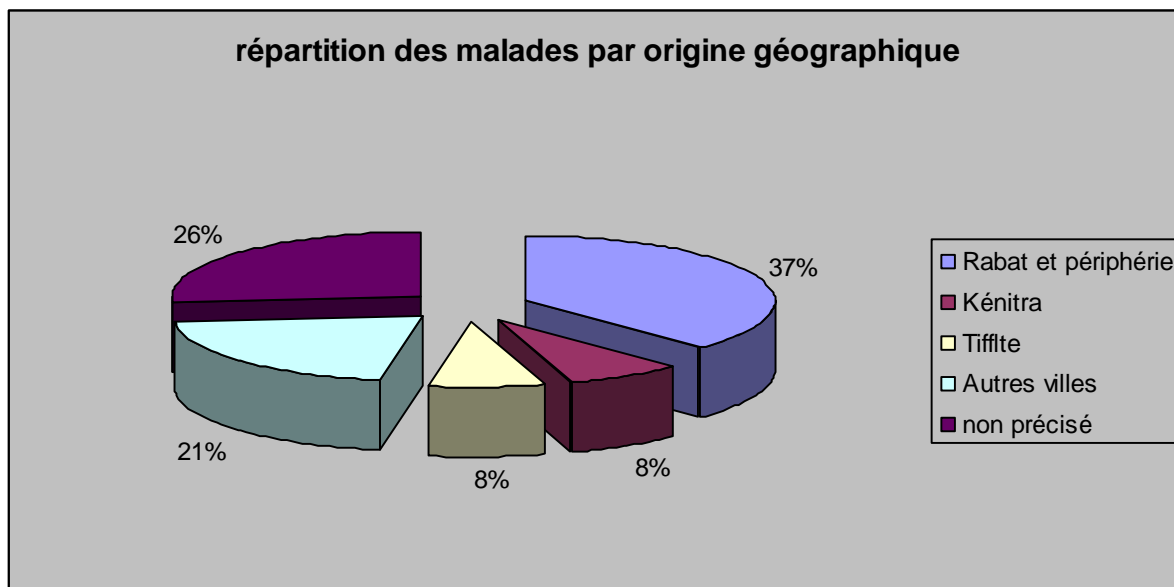


Figure 17.

5- Profession et niveau socio économique :

La profession n'a été rapportée que chez une patiente qui est enseignante, alors que pour les autres patientes la profession n'a pas été précisée sur les dossiers.

B. Antécédents gynécologiques et obstétriques :

1- Gestité :

Elle varie entre 0 et 14 avec une moyenne de 4,2 gestes. Ainsi 20 patientes étaient des grandes multi- gestes soit 37 %, et 10 patientes soit 18,8 % étaient des multi- gestes. Alors que 15 femmes étaient des pauci gestes soit 15 %, dont 11,4 % étaient secondigestes, avec une patiente primigeste et une nulligeste. La gestité n'a pas été précisée chez 15 patientes soit dans 28,2 % des cas.

Tableau VI: Répartition des patientes par nombre de geste

Gestite	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Nulligestes	1	1,8 %
Primigestes	1	1,8 %
Secondigestes	6	11,4 %
Multigestes	10	18,8 %
Grandes multigestes	20	37 %
Non précisée	15	28,2 %
total	53	100 %

2- La parité :

Précisée chez presque toutes les patientes sauf 2 patientes, elle varie entre 0 et 12 avec une moyenne de 4,47. Ainsi 24 patientes étaient des grandes multipares soit 45,4 % et 15 étaient des multipares soit 28,5 %. Et 12 patientes étaient des paucipares soit 22,7 % dont 15 % des secondipares, 3,7 % étaient primipares et 3,7 % nullipares.

Tableau VII : Répartition des patientes par parité

Parité	Nombre de cas	Pourcentage
Nullipare	2	3,7 %
Primipare	2	3,7 %
Secondipare	8	15 %
Multipare	15	28,5 %
Grande multipare	24	45,4 %
Non précisé	2	3,7 %
Total	53	100 %

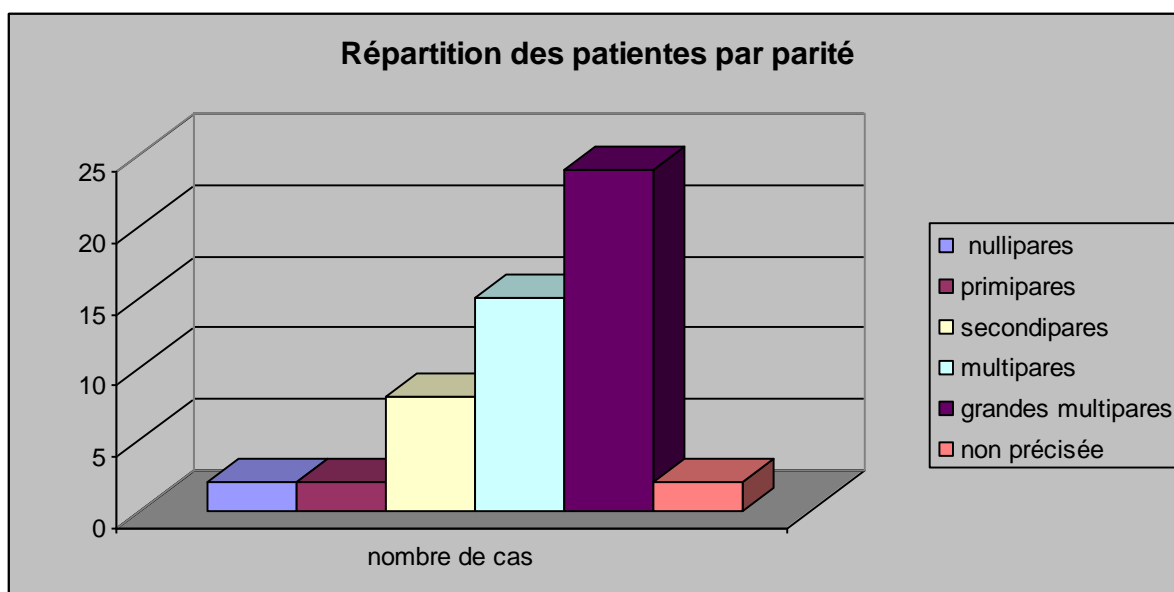


Figure 18.

3-Notion de fausses couches :

Elle a été rapportée chez 23 patientes; soit dans 43,4 % des cas. Dont 7 faisaient des avortements à répétition.

4-Statut hormonal :

Selon le statut hormonal, 15 patientes étaient ménopausées soit 28 % et 38 patientes non ménopausée soit 72 %.

Tableau VIII : Répartition des patientes selon le statut hormonal

Statut hormonal	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ménopausées	15	28 %
Non ménopausées	24	72 %
total	38	100 %

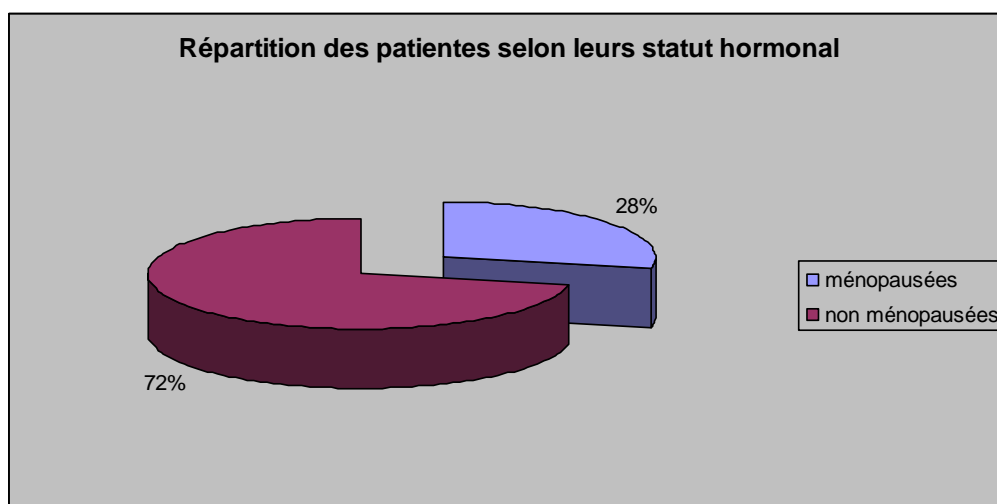


Figure 19.

5- Age du mariage :

Il n'a été précisé que chez 14 patientes. Il varie entre 11 ans et 28 ans. Mais l'âge de mariage ne correspond pas toujours à l'âge de début des rapports sexuels.

Tableau IX : Répartition des malades selon l'âge du mariage

<u>Age du mariage</u>	<u>Nombre de patientes</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
Avant 16 ans	6	11 %
17 - 20 ans	3	6 %
21 – 28 ans	5	9 %
Non précisé	39	74 %
total	53	100 %

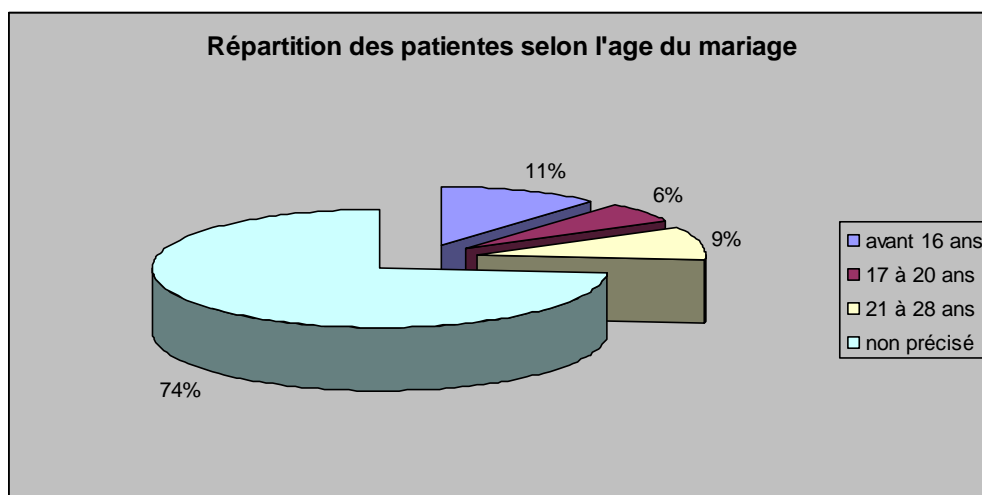


Figure 20.

6- Moyen de contraception :

Vingt patientes soit 38 % ont utilisé une contraception orale. Le DIU a été utilisé chez 4 malades soit 8 %. Et une malade a réalisée une ligature section des trompes après usage de CO. Alors que 4 patientes (8 %) n'ont été sous aucune contraception.

Et il n'a pas été précisé l'utilisation ou non d'une contraception chez 25 patientes soit dans 46 % des cas.

Tableau X : Répartition des patientes selon le moyen de contraception

Moyen de contraception	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Contraception orale	20	38 %
DIU	4	8 %
Pas de contraception	4	8 %
Non précisé	10	46 %
total	38	100 %

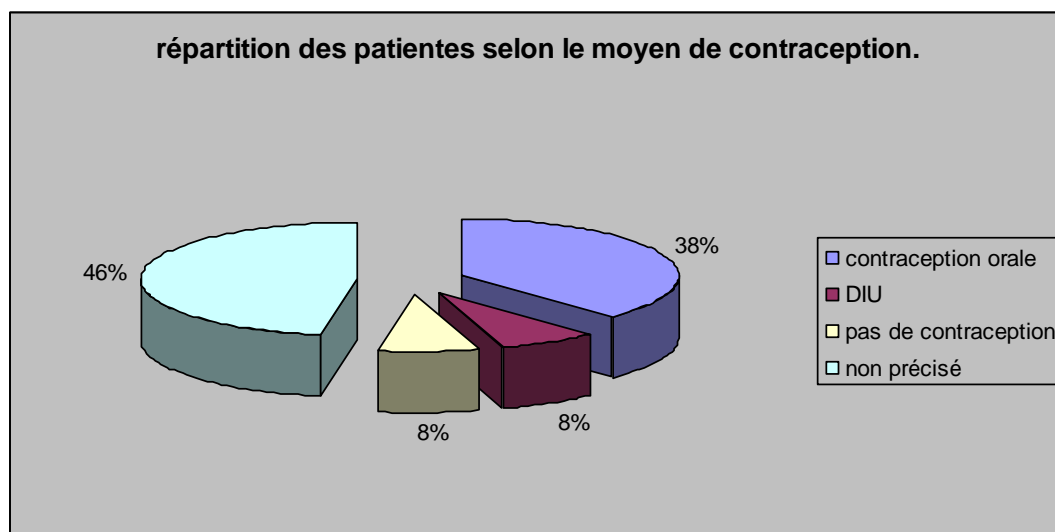


Figure 21.

7- Antécédents d'infection génitale :

L'antécédent d'infection génitale à répétition a été retrouvé chez 27 malades soit 51 %.

Cet antécédent était absent chez 8 malades soit dans 15 % des cas, et non précisé chez 18 malades soit 34 %.

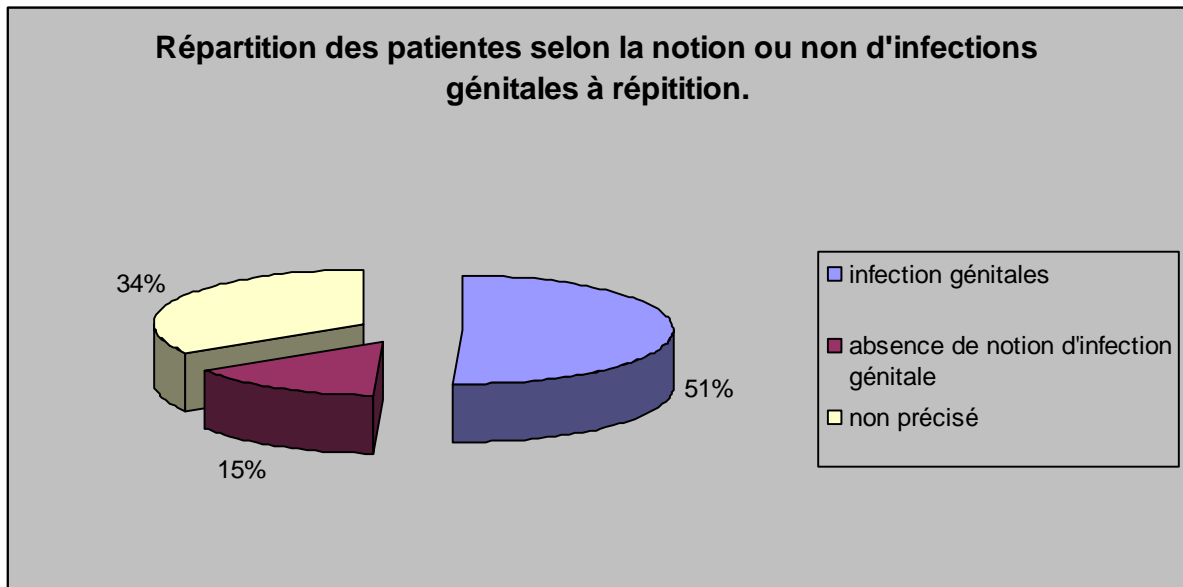


Figure 22.

8- Association d'autres cancers gynécologiques :

Elle n'a été rapportée que chez une seule patiente qui présentait un cancer du sein droit opéré avec chimiothérapie adjuvante.

C. Antécédents médicaux :

Dans notre étude, on note une absence d'antécédents médicaux pathologiques dans 51 observations soit 96 %.

Dans les 2 observations restantes :

- Une patiente est diabétique (DID);
- Une patiente est déjà traitée par chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein (la patiente suscitée).

D. Antécédents chirurgicaux

Les antécédents chirurgicaux sont représentés par :

- Une chirurgie gynécologique dans 3 cas, soit 6 % des cas, dont une patiente a déjà subi une conisation pour CIN 2 et qui vient pour récurrence. Une patiente opérée pour cancer du sein et une autre opérée pour kyste ovarien.
- Autres chirurgies dans 6 cas (11 % des cas).

Enfin absence d'antécédents chirurgicaux chez 44 patientes, soit dans 83 % des cas.

E. Le tabagisme

C'est une notion difficile à préciser dans notre contexte, elle n'a été rapportée chez aucune de nos patientes.

II. DIAGNOSTIC :

1- Circonstances de découverte :

Dans notre étude, la découverte de lésions précancéreuses était faite lors d'un dépistage individuel par FCV chez 27 patientes soit 51 % des cas.

Et par colposcopie et biopsie chez le reste des patientes.

2- Symptomatologie :

Les CIN sont des lésions en général infracliniques. Dans notre étude seules 13 patientes étaient asymptomatiques soit 24,5 %. Alors que 22 patientes soit 41,5 % présentaient des métrorragies isolées le plus souvent minimales, 7 patientes présentaient des leucorrhées isolées soit 13 % des cas. L'association métrorragies et leucorrhées a été retrouvée chez 10 patientes (18,8 %). Et 7 patientes soit 13 % présentaient d'autres symptômes tel que les douleurs pelviennes et la dyspareunie le plus souvent associés à la symptomatologie suscitée.

Tableau XI : Répartition des malades selon les signes cliniques

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Asymptomatique	13 cas	24,5 %
Métrorragies isolées	22 cas	41,5 %
Leucorrhées isolées	7 cas	13 %
Association: métrorragies + leucorrhées	10 cas	18,8 %
Autres symptômes (douleur pelvienne, dyspareunie)	7 cas	13 %

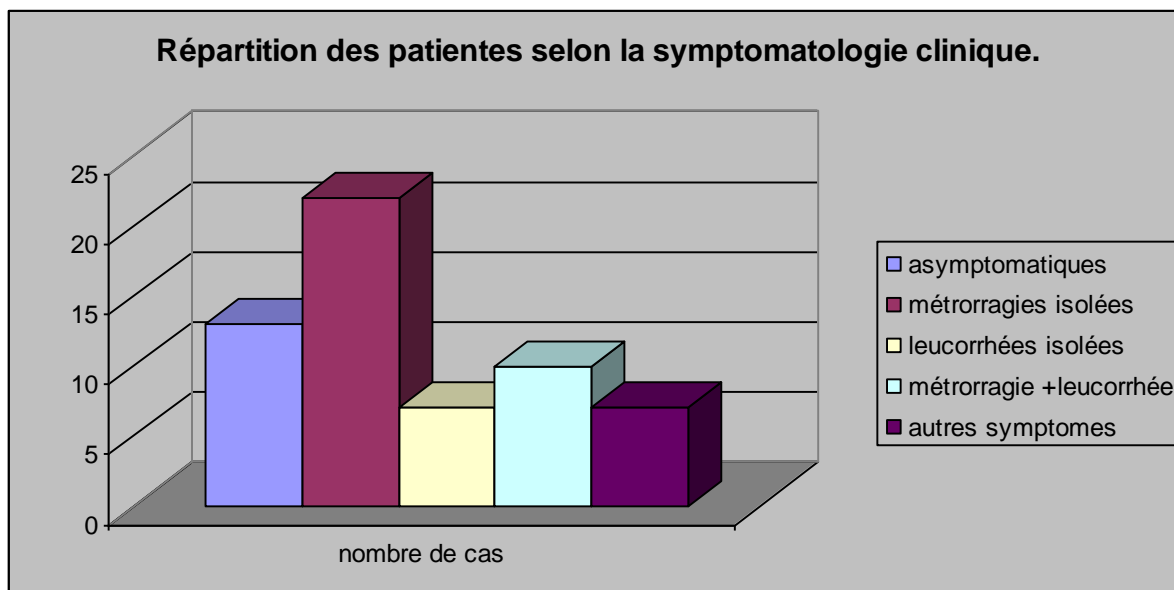


Figure 23

III. MOYENS DE DEPISTAGE DES NEOPLASIES INTRA-EPITHELIALES ET DU CARCINOME IN SITU :

A. Frottis cervico-vaginal :

Le frottis cervico-vaginal de dépistage a été réalisé chez 27 patientes soit dans 51 % des cas. Et non réalisé chez 26 patientes soit dans 49 % des cas.

Les résultats des FCV selon la classification de Bathesda :

- Lésions malpighienne intra-épithéliale de bas grade dans 4 FCV.
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade dans 11 FCV.
- Modification réactionnelle inflammatoire dans 2 frottis.
- Présence de cellules malignes dans 7 FCV.
- ASC-H dans un FCV.

Tableau XII : Résultats des frottis cervico-vaginaux

Résultat du FCV	Nombre de cas	Pourcentage (%)
LMIE de bas grade	4 cas	15 %
LMIE de haut grade	11 cas	40,5 %
ASC-H	1 cas	3,5 %
Modifications inflammatoires	2 cas	7,5 %
Présence de cellules malignes	7 cas	26 %
Absence de résultat	2 cas	7,5 %
Total	27 cas	100 %

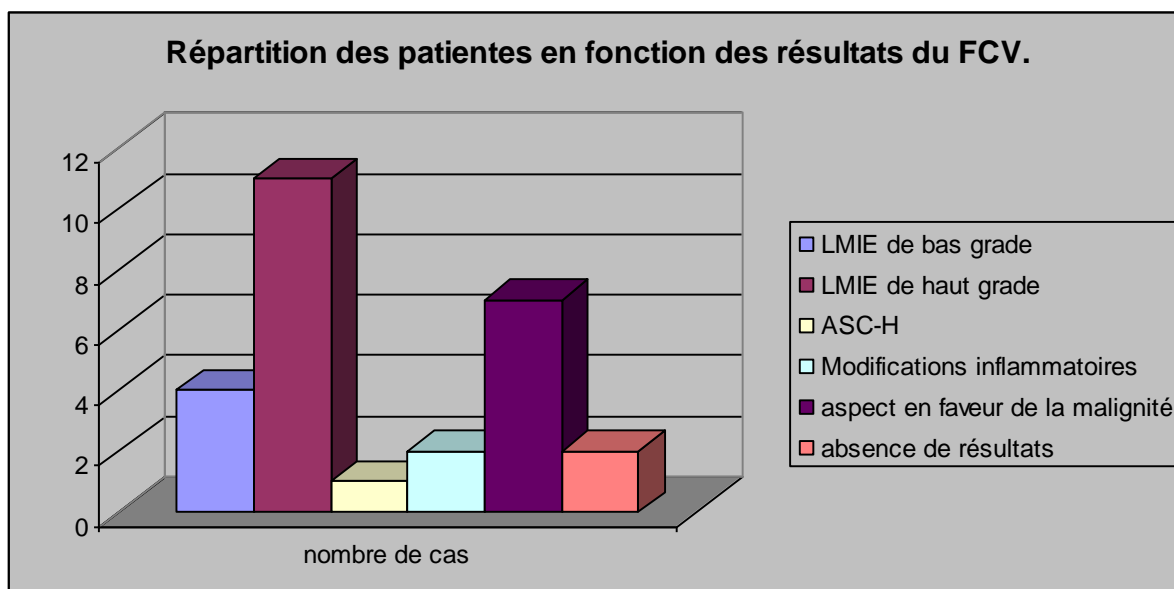


Figure 24.

B. Typage viral

Aucune des patientes n'a bénéficié d'un typage viral, la seule preuve qui témoigne d'une origine virale (HPV) est la présence de koilocytes qui a été notée chez 12 patientes, soit dans 22,6 % des cas. Mais ce stigmate cytologique ne peut prétendre la détermination du type viral en particulier le caractère oncogène ou non oncogène.

C. Moyens visuels : colposcopie

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

Dans notre étude la colposcopie a été réalisée chez toutes les patientes qu'elle soit au service ou à titre externe. Les résultats ne sont retrouvés que chez 21 patientes.

Résultats de la colposcopie :

- Après application de l'acide acétique, une acidophilie a été rapportée chez 15 patientes soit dans 71,4 % des résultats retrouvés.
- Après l'application de Lugol la négativité a été signalée chez 16 patientes soit dans 76 % des cas.
- Le siège des lésions est péri-orificiel sur la ligne de jonction dans 9 résultats. Et au niveau des lèvres 6 résultats.
- La jonction pavimento-cylindrique est visible dans 16 colposcopies et non visible dans 2 cas.

E. Biopsie cervicale dirigée :

Toutes les femmes ont bénéficié d'une biopsie dirigée du col utérin.

Les résultats de l'examen histologique des pièces de biopsie se sont présentés comme suite :

Les néoplasies intra épithéliales du col utérin ont été retrouvés chez 36 patientes soit dans 94,8 % des cas, ainsi on note :

- Une CIN 1 chez 7 patientes soit 13 % des cas.
- Une CIN 2 chez 9 patientes soit 17 % des cas.
- Une CIN 3 (dysplasie sévère) chez 27 patientes soit dans 51 % des cas.
- Un CIS chez 5 patientes soit dans 9,5 % des cas.
- Une CIN à GRADE non précisé chez 3 patientes soit 5,5 % des cas.
- Avec un résultat en faveur d'un carcinome invasif (1,8 % des cas) et un autre qui montre une simple exocervicite (1,8 % des cas). L'étude anatomopathologique des pièces opératoires de ces deux derniers montre qu'il s'agit de CIN 3.

Tableau XIII : Répartition des malades en fonction des résultats de l'examen histologique (biopsie)

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
CIN 1	7	13 %
CIN 2	9	17 %
CIN 3	27	51 %
CIS	5	9,5 %
CIN de grade non précisé	3	5,5 %
Carcinome invasif	1	2 %
exocervicite	1	2 %
total	<u>53</u>	<u>100 %</u>

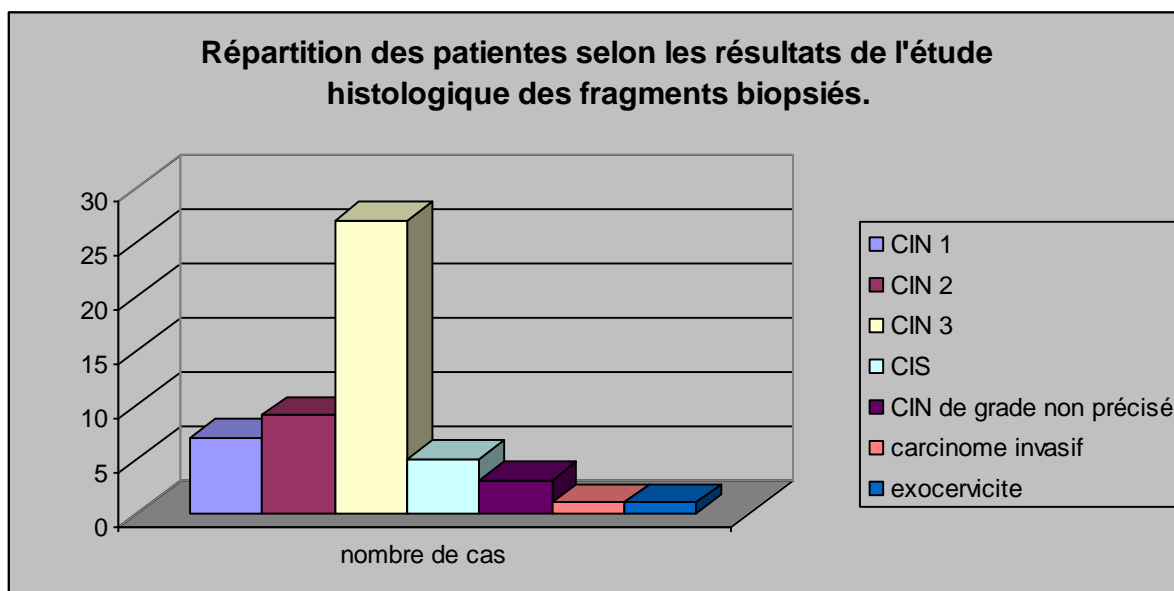


Figure 25.

VI. TRAITEMENT :

1- Moyens de traitement

Dans notre étude, seul le traitement par résection a été envisagé chez nos patientes.

Le traitement conservateur par conisation a été réalisé chez 8 patientes soit dans 15 % des cas, dont 2 patientes présentent une CIN I, 3 présentent une CIN II et 3 présentent une CIN III.

Le traitement radical a été envisagé chez 45 patientes, soit dans 85 % des cas ; dont 29 patientes soit 55 % ont subi un Wertheim, une hystérectomie totale a été réalisée chez 11 patientes (21 %) et une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale a été réalisée chez 5 patiente soit 9 %.

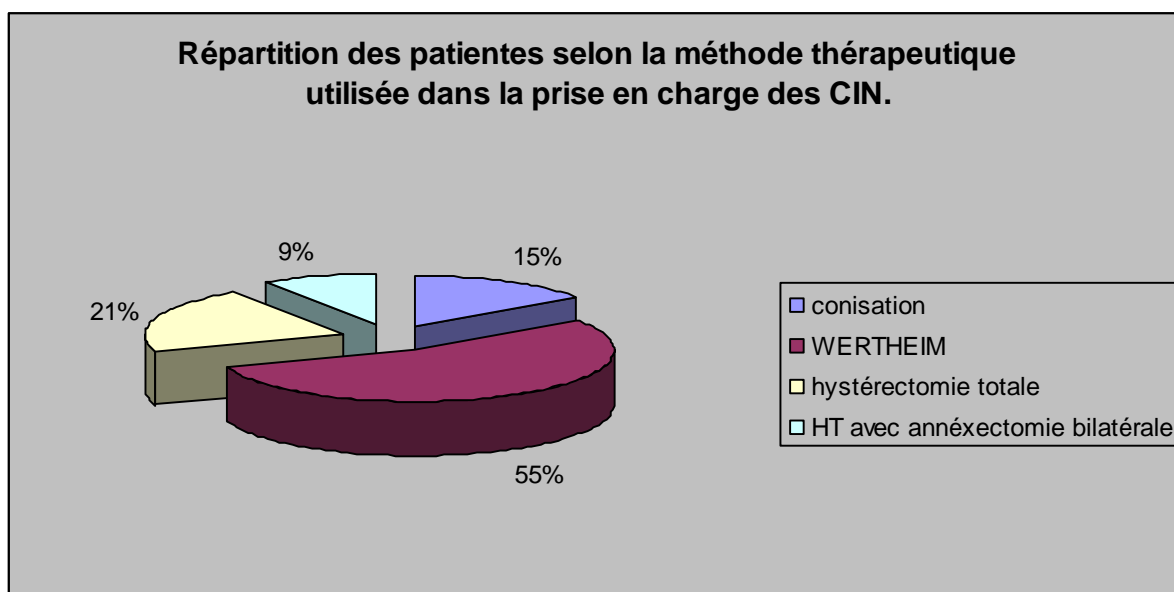


Figure 26.

2- Examen anatomopathologique de la pièce de résection

Chez toutes les patientes traitées, l'exérèse est passée en zone saine, et il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire chez toutes les patientes qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire.

Tableau XIV: Répartition des malades par résultats anatomopathologique de la pièce d'exérèse

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
CIN I	5 cas	9,5 %
CIN II	6 cas	11 %
CIN III	27 cas	51 %
CIS	9 cas	17 %
Carcinome invasif	5 cas	9,5 %
exocervicite	1 cas	2 %
total	53 cas	100 %

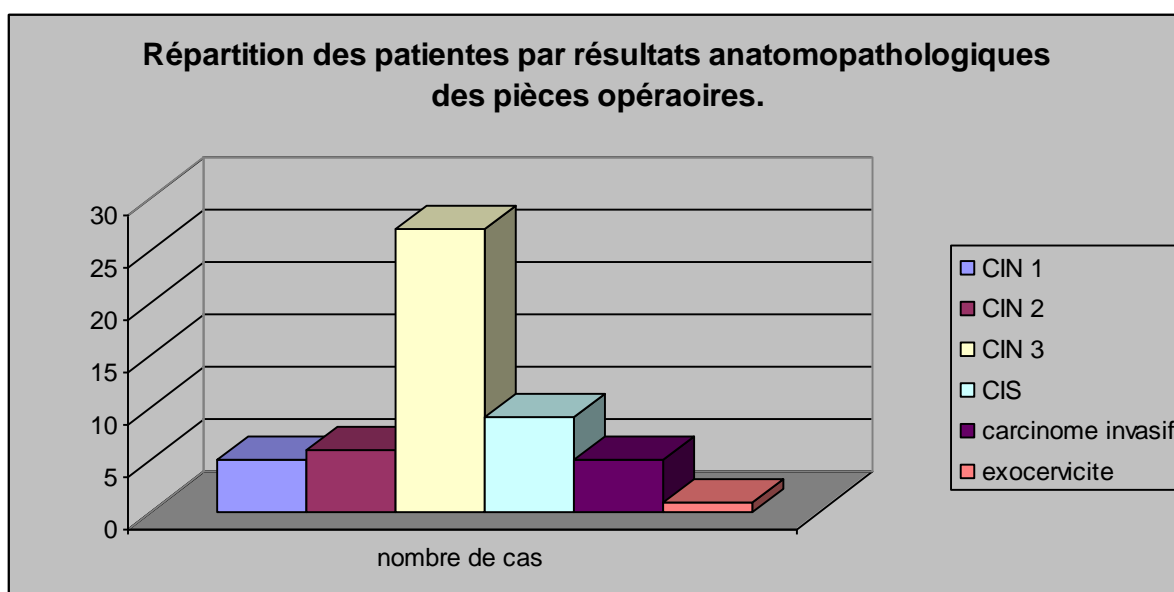


Figure 27.

V. COMPLICATION POST-THERAPEUTIQUES :

1- Complications immédiates :

Dans notre étude, il n'a pas été rapporté sur les dossiers une notion de complication immédiate à type d'hémorragie post-opératoire ou d'infection ou autres complications immédiates.

2- Complications tardives :

Les complications post-thérapeutiques tardives ne sont notées que chez une des patientes suivies en consultation, qui a fait un avortement tardif un an après la conisation.

IV. SUIVI ET EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :

Le suivi des patientes se fait en consultation externe. Le rythme de surveillance adopté par notre formation est comme suit :

- Pour les lésions de bas grade traitées, un contrôle colposcopique à 6 mois et à un an puis cytologique annuel.
- Pour les lésions de haut grade traitées, un contrôle par cytologie et colposcopie à 6 mois et à un an puis par cytologie tous les ans.

Les moyens de surveillance utilisés étant le frottis et la colposcopie.

Plus de la moitié de nos patientes (33 patientes soit 62,5 %) ont adhéré à un suivi régulier sur une période allant de un à cinq ans. Alors que 20 patientes soit 37,5 % sont perdues de vue.

L'évolution est marquée par une guérison chez toutes les patientes suivies.



Discussion



I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

A. Fréquence des CIN :

Les CIN sont des lésions asymptomatiques. Leur incidence et leur prévalence sont difficiles à préciser du fait de la reproductibilité imparfaite des critères de définitions et des variations interobservateurs caractérisant les modalités de leur diagnostic. (11)

Les données épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation de l'incidence et de la prévalence des CIN et une diminution de la moyenne d'âge des patientes porteuses de la lésion. L'incidence annuelle est de 5 nouveaux cas pour 1 000 femmes de moins de 40 ans et la prévalence varie de 29 à 65 pour 1 000 femmes.(11)

La prévalence des CIN est variablement appréciée dans la littérature (35), où il apparaît que les taux les plus bas, de l'ordre de 0,6 %, ont été notés dans les populations islamiques (36) ; à l'inverse, une prévalence de 20 % de CIN a été observée en Inde (37), ce qui représente le taux le plus élevé dans la littérature. En Afrique du sud (2,63 %) (38) et au Kenya (4,3 %) (39), alors que des taux de 15,6 % et de 11,7 % de CIN ont respectivement été rapportés au Zimbabwe et en Côte d'Ivoire (40). Mais, la comparaison de ces chiffres devrait tenir compte de paramètres en général méconnus ou non superposables à savoir : le taux de couverture de la population à risque, les modalités de recrutement des patientes (dépistage occasionnel ou organisé). (35)

En France, Les frottis dits de bas grade (LIEBG) représentent 1,5 à 1,8 %, soit 110 000 femmes par an. Les frottis de haut grade (LIEHG) concernent environ 1 % de la population dépistée, soit 60 000 cas annuels. (1)

Ainsi, une analyse rétrospective des résultats de 5 700 frottis cervico-utérins réalisée pendant une période de cinq ans et neuf mois (janvier 1984 à septembre 1989), en milieu hospitalier et dans des centres de Santé maternelle et infantile de Brazzaville, a montré que sur 3 088 frottis pathologiques, 200 cas de CIN prédominant chez des jeunes de 20 à 29 ans ont été identifiés. Ils se répartissaient en 174 CIN I et en 26 CIN II et CIN III. (35)

Une étude prospective, réalisée par B.R. Soudre au Burkina-Faso, a montré que sur 1130 FCV réalisés sur une période de 7 mois (1990) la prévalence des lésions précancéreuses est de 50 cas soit 4,42 %. (6)

Au Maroc, selon les résultats du registre des cancers de la région du grand Casablanca pour l'année 2004, l'incidence du cancer du col utérin est de 12,8 %. Celle des néoplasies intra-épithéliales n'a pas été étudiée.

Notre étude montre que seul 53 cas de néoplasies intra-épithéliales du col utérin ont été pris en charge dans notre formation sur une période de 10 ans (entre 1998 et 2007). Ce chiffre ne rejoint pas les études suscitées puisqu'il s'agit d'un dépistage individuel chez des patientes qui sont asymptomatiques ou qui ont consulté devant des signes d'appel. Le recrutement des patientes varie d'une année à une autre il atteint son maximum en 2004 et 2007 (10 cas) et son minimum en 2002 (2cas).

Ce nombre réduit de patientes ne peut refléter le nombre réel de femmes présentant des lésions précancéreuses.

B. Age au moment du diagnostic :

L'âge jeune, autour de la trentaine, a été le facteur prédisposant de CIN le plus rapporté, à l'exception des résultats mentionnés par Varghese et al. en Inde où les CIN ont surtout été notées chez des femmes âgées (37). L'interprétation de telles données devrait intégrer les caractéristiques de la pyramide d'âge de la population concernée. (35)

L'âge moyen de survenue des lésions s'élève avec leur sévérité. On observe un pic de survenue de CIN 3 entre 25 et 30 ans (10). La moyenne d'âge des patientes présentant un cancer invasif est de 51 ans. Il survient en moyenne huit ans plus tard que le carcinome micro-invasif. (10)

L'étude de B.R. Soudre (6) montre que l'âge des patientes varie entre 15 et 55 ans avec une moyenne de 27,55 ans.

J.R. Giraud et J. Coiffic (41) ont noté que l'âge des malades varie entre 16 et 37 ans avec une moyenne de 24,4 ans.

Or, pour L. Kouam, la moyenne d'âge était de 38,8 ans (20 et 55 ans). (42)

Une campagne de dépistage de masse réalisée dans la région des Rhamnas par M.-A. Benhmidoune et son équipe (Service d'oncologie hématologie, CHU Mohamed VI de Marrakech) a montré que la tranche d'âge de 30 à 50 ans était la plus touchée par les CIN, alors qu'aucun cas n'a été retrouvé aux âges extrêmes (moins de 20 ans et plus de 60 ans). (43)

Dans notre série, la moyenne d'âge a été de 44,4 ans, avec des extrêmes de 29 à 72 ans. La tranche d'âge la plus touchée était entre 41 et 50 ans elle rejoint ainsi, l'étude réalisée dans la région de Rhamnas.

Ceci peut être expliqué dans notre contexte par la consultation souvent tardive de nos patientes et permet de rejoindre les données de la littérature qui disent que l'âge moyen s'élève avec la sévérité des lésions, puisqu'on a une prédominance des lésions de haut grade.

C. Facteurs de risque :

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

1- Les facteurs infectieux :

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

❖ Le Papillomavirus Humain (HPV) :

Le cancer du col utérin est actuellement reconnu par l'ensemble des principales autorités médicales comme étant le premier cancer induit par un virus, identifié chez la femme (44).

Il existe plus de cent type d'HPV dont au moins le 1/3 (une quarantaine) ont un tropisme anogénital et se transmettent par voie sexuelle. Il s'agit d'un groupe hétérogène, responsable de pathologies variées, le plus souvent bénignes

affectant la peau et les muqueuses. C'est le cas des verrues cutanées, des condylomes anogénitaux et des papillomes laryngés. Mais certains d'entre eux sont potentiellement cancérogènes. En effet l'OMS a estimé que 85 % des cancers de l'anus, 50 % des cancers de la vulve, du vagin et du pénis sont liés à l'HPV. (8, 27,28)

Les femmes sont généralement infectées par l'HPV au cours de leur adolescence et entre 20 et 40 ans, de ce fait l'HPV est très fréquent chez les jeunes (25 à 40 %) (8).L'infection à HPV précède de nombreuses années les lésions néoplasiques cervicales (45).

Seule l'infection persistante est impliquée dans le développement, le maintien et la progression des lésions précancéreuses (8,46).

Comme l'avait suggéré Zur Hausen depuis 1978, la grande majorité des cancers du col de l'utérus est provoquée par le papillomavirus humain. Cette hypothèse a été confirmée par Walboomers en 1999, en montrant que plus de 99% des cancers du col utérin dans le monde contiennent de l'ADN de l'HPV (47, 48,49).

Un certain nombre de génotypes d' HPV a pu être identifié, cependant ceux-ci diffèrent par leur pouvoir oncogénique. Alors que plus de 50 types d'HPV peuvent infecter les voies génitales ,15 d'entre eux(les types :16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin. (8)

MUNOZ et al. ont réalisé une enquête dans le but de dresser un bilan de risque de cancer du col selon le type du papillomavirus humain. Il s'agit de 11 études cas-temoins, menées dans 9 pays et incluant 1918 femmes présentant un

cancer du col. La présence des différents types d'HPV était recherchée par PCR (polymerase Chain reaction) : l'ADN d'un HPV a été détecté dans un peu plus de 90 % des cancers du col. Sur les 33 types d'HPV recherchés, 15 ont été classés à haut risque oncogène dont 8 types (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) étaient impliqués dans 95 % des cancers du col, 3 types classés probablement à haut risque (26, 53 et 66) et 12 à faible risque (8,50).

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

La prévalence des génotypes impliqués dans le cancer du col varie en fonction des régions géographiques. L'HPV 16 est retrouvé dans 70 % des cancers du col en Europe et en Asie du sud ouest. L'HPV 18 est détecté dans 32 % des cas en Amérique du nord et en Afrique. (50, 51,52).

La lésion cytologique correspond à la koïlocyte, décrite par KOSS et DURFEE, est quasi pathognomonique de l'infection par le HPV. (11)

SPANO a démontré que les protéines oncogéniques HPV 16-E6 et HPV 16-E7 sont exprimés par les cellules tumorales grâce à la réplication virale et jouent un rôle clef dans l'induction et le maintien de la prolifération tumorale. Elles interfèrent respectivement avec deux protéines suppresseurs de tumeur : P53 et P105 (Rb) aboutissant à l'apparition de signes de dysplasie (53).

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

que 76 % des patientes sont HPV positives, comparées à 15 % des sujets témoins. Le typage de l'HPV a montré que 63 % des patientes avec cancer du col sont HPV 16/18 positives, 16 % sont HPV 33/31 et 21 % HPV indéterminés (55).

Il est actuellement bien établi grâce à des travaux de biologie moléculaire que le papillomavirus humain est l'agent pathogène principal des CIN et du cancer du col utérin. Or il n'est pas suffisant car beaucoup de femmes porteuses d'HPV, ne développent pas un cancer du col ce qui laisse penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que l'HPV, influencent le risque de développer cette maladie. D'où l'intérêt de bien contrôler ces facteurs de risque en même temps que le dépistage systématique du HPV (54).

Dans notre étude, l'infection à HPV dont le témoin est la présence de koïlocytes chez 10 patientes soit dans 22,6 % des cas.

Ceci peut être expliqué par le fait que La koïlocytose s'observe très fréquemment dans la CIN 1 et se voit volontiers à la surface d'une CIN 2, tandis qu'elle est rarement visualisée dans la CIN 3. Or, 69 % de nos patientes présentent une CIN 3 (dysplasie sévère et CIS).

❖ Chlamydia Trachomatis et l'Herpes Simplex 2 :

Certaines affections virales sexuellement transmissibles jouent un rôle promoteur dans le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Il semble que les femmes qui sont à la fois infectées par l'HPV et un agent sexuellement transmissibles comme la Chlamydia Trachomatis et le virus

de l'Herpes Simplex 2 (VHS-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas co-infectées (47, 50,56).

✚ Le rôle du Chlamydia Trachomatis a été fortement évoqué mais des études sur biopsie n'ont pas démontré son rôle direct. Il est possible que la cervicite due à Chlamydia Trachomatis entraîne une métaplasie qui facilite l'infection par l'HPV, surtout en diminuant l'immunité de l'épithélium. Peut être aussi les infections passées à Chlamydia ne sont-elles que le reflet de l'activité sexuelle, de simples marqueurs de risque d'infection à HPV sans rôle étiologique particulier.

Quoi qu'il en soit, il faut retenir que des signes biologiques d'infection à Chlamydia Trachomatis sont plus fréquents chez les femmes qui ont des CIN (41).

Dans l'étude cas-temoins réalisée par El GNAOUI, la recherche des anticorps de Chlamydia Trachomatis chez les malades atteintes de cancer du col utérin a été de 31 % comparée à 11 % chez les témoins (55).

Une nouvelle recherche scandinave indique que les femmes infectées par le Chlamydia Trachomatis pourraient être six fois plus prédisposées à contracter un cancer cervical que les femmes non infectées (51).

✚ Le rôle du virus Herpes Simplex 2 (VHS 2) avait été évoqué dans les années 60-70, mais a été écarté ensuite. Après des travaux de biologie moléculaire, une synergie entre le VHS-2 et l'HPV a cependant été retenue par Zur Hausen, qui a mis en évidence le rôle de l'HPV dans les dysplasies. Enfin l'infection à VHS-2 peut aussi être un reflet de l'activité sexuelle (41,47).

Une analyse groupée de 7 études cas-témoins examinant l'effet de l'infection par le VHS-2 dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin a montré que parmi les femmes positives à l'HPV, le VHS-2 était associé à une multiplication par trois du risque de développer un cancer du col utérin après correction pour d'éventuels facteurs de confusion (50).

Dans notre étude, l'antécédent d'infections génitales à répétition a été rapporté chez 51 % des patientes. Les données concernant le germe en cause manquent.

2- Les comportements sexuels :

L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue depuis Rigoni Stern en 1842, puis elle a été mise en évidence pour les néoplasies cervicales intra épithéliales (41). Certains critères communs relatifs à la sexualité sont retrouvés chez la majorité des femmes atteintes du cancer du col :

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

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

Les cellules du col utérin se caractérisent par un renouvellement cellulaire très rapide qui pourrait faciliter les transformations malignes secondaires aux traumatismes (45,57).

Selon Giraud (41), le risque de cancer du col et de dysplasie cervicale augmente lorsque l'âge au premier rapport sexuel s'abaisse et que le nombre des partenaires sexuels augmente. Le jeune âge aux premiers rapports peut intervenir de plusieurs façons :

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

Ceci rejoint l'étude de B.R. Soudre à Burkina-Faso (6), qui a constaté une nette précocité au mariage de leurs femmes puisque 30 d'entre elles l'ont été à 16 ans ou avant.

Cette précocité du mariage donne une idée approximative sur l'âge du premier rapport dont la précocité constitue un facteur de risque. En effet, Lansac (58) trouve que les femmes ayant eu leur premier rapport entre 15 et 17 ans ont un risque multiplié par deux de développer des lésions précancéreuses.

Certains auteurs font intervenir également le nombre élevé de rapports sexuels par semaine comme facteur d'aggravation de risque d'atteinte par l'HPV et donc de cancer cervical (41).

Le comportement sexuel du conjoint semble décisif. Certaines études ont permis de constater une relation linéaire entre les comportements sexuels masculins et les taux d'infection par l'HPV au sein des femmes atteintes d'un cancer du col utérin (57). Il semble que les femmes dont les conjoints ont plusieurs partenaires sexuelles ont plus de risque de développer des lésions précancéreuses. (3)

La grande multiparité intervient en elle-même sans être le reflet de l'activité sexuelle ; l'éversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse fait apparaître de l'épithélium métaplasique immature très sujet à des transformations cellulaires (41).

Les données groupées de 8 études cas-témoins sur le cancer invasif du col utérin et de 2 études sur le carcinome in situ (CIS) provenant des 4 continents semblent montrer que : par rapport à des nullipares, celles qui ont eu 3 ou 4 enfants (les multipares) ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin. Les grandes multipares (5 enfants ou plus) avaient 3,8 fois plus de risque (50). La parité est donc un facteur de risque indépendant chez les femmes HPV positives.

Le fait que les multipares n'ont pas un risque supérieur d'être infectées par l'HPV indique que ce facteur (la multiparité) agit en activant la progression de la dysplasie vers le cancer et non pas en augmentant le risque de contamination ou de persistance de l'infection à HPV (48,57).

Ainsi, B. Nkegoum (4) montre, dans une étude réalisée au Cameroun, que 30% des lésions précancéreuses ont été notées chez des femmes ayant eu leurs premiers rapports sexuels entre 10 et 15 ans. 40 % des CIN est observé dans

cette étude chez des femmes ayant eu leurs premiers rapports entre 16 et 18 ans. Avec un fort pourcentage (60 %) de lésions précancéreuses enregistré chez des femmes ayant eu leur premier accouchement précocement (entre 13 et 21 ans). La plupart des lésions précancéreuses dans ce travail soit 92 % sont observées chez des femmes ayant eu cinq grossesses ou plus, cinq parités ou plus.

Une étude rétrospective au CHU Ibn Rouchd, a montré que 68,01 % des patientes ont débuté leur activité sexuelle avant 20 ans et 16,27 % d'entre elles étaient mariées avant la puberté, et que l'âge de la première grossesse était inférieur à 20 ans dans 45,31% des cas. Les grandes multipares ont représenté 63,37% de notre échantillon puis les multipares 19,76 %. Ainsi, La multiplicité des partenaires n'a été retrouvée que chez 10 patientes 5,81% qui étaient mariées 2 ou 3 fois. (59)

Les résultats de notre étude, concernant les facteurs de risque liés aux comportements sexuels, rejoignent dans la plupart des cas les données de la littérature, on note :

- Un âge précoce de mariage ainsi, 17 % des patientes sont mariées avant l'âge de 20 ans, dont 6 % avant l'âge de 16 ans, notant que sur 74 % des dossiers l'âge de mariage n'a pas été précisé, et que l'âge de mariage ne correspond pas toujours à l'âge de début des rapports sexuels.
- Les grandes multigestes représentent 37 % des cas, et des multigestes qui représentent 18,8 % des cas.
- Et parallèlement, 45,4 % des patientes étaient des grandes multipares et 28,5 % étaient des multipares, soit 73,9 % de multipares.

- La notion de fausses couches est présente dans 43,4 % des cas dont 7 patientes faisaient des avortements à répétition.
- D'autres facteurs de risques comme l'âge de la première grossesse et la multiplicité des partenaires n'étaient pas mentionnés dans nos dossiers.

3- La contraception orale :

Les données de la littérature concernant le rôle des différentes méthodes contraceptives dans la genèse des CIN sont en apparence contradictoires (11). En fait, leur interprétation est excessivement complexe et doit tenir compte de l'influence de nombreux tiers facteurs liés à l'activité sexuelle et aux modalités de dépistage des lésions cervicales. Une enquête épidémiologique menée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) attribue à la prise d'une contraception orale pendant plus de 8 ans un risque de cancer cervical multiplié par 2,2. Pour les lésions intra-épithéliales, l'effet apparaît moins important, voire nul ou protecteur. (11)

L'analyse de données groupées à partir de 10 études cas-témoins de patientes atteintes de cancer du col invasif ou d'un CIS laisse penser que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux pourrait augmenter le risque du cancer du col jusqu'à 4 fois chez les femmes ayant une infection à HPV (50).

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

L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical des femmes qui n'ont pas contracté l' HPV (50,60).

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

Pour Gerbaulet, aucune étude n'a pu démontré une augmentation du risque par utilisation de contraception orale. Par contre une accélération de passage de dysplasie vers le cancer micro-invasif et un risque plus élevé de progression ont été signalés (56).

L.Thirry également, sur la base d'une enquête menée en Septembre 2000 à Bruxelles et après une analyse détaillée de l'influence de diverses pilules anticonceptionnelles, n'a pas révélé d'influence importante de ce facteur (61).

Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que les utilisatrices d'oestroprogestatifs sont d'avantage suivies sur le plan gynécologique que les autres (nécessité de prescription) et subissent par conséquent d'avantage de frottis. Ainsi un facteur de risque est contrebalancé par un facteur protecteur (62).

La contraception par un diaphragme ou des préservatifs est associée à une diminution nette du risque de CIN attribuée au rôle protecteur contre les maladies sexuellement transmissibles dont le HPV et aux propriétés antivirales de certaines substances spermicides fréquemment associées à l'utilisation des diaphragmes et des préservatifs.(11)

Dans notre étude : 38 % des patientes ont utilisé une contraception orale ce chiffre peut être plus important puisque l'utilisation ou non d'une CO n'a pas été précisée chez 46 % des patientes. Ainsi, nos résultats rejoignent les données de la littérature. Alors que 11 % ont utilisé un DIU, et il n'a pas été rapporté chez ces patientes une notion d'utilisation de méthodes de barrières (préservatif, condoms...).

4- Le tabagisme :

Le tabagisme actif et passif semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et au cancer. Fumer fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifiés comme pouvant affecter le risque de cancer du col de l'utérus (50,60).

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

L'équipe de J. Brisson a réalisé une étude cas-témoins portant sur 247 patientes souffrant de cancer cervical et 137 témoins (48). L'analyse des résultats et des données de la littérature scientifique, met clairement en évidence une augmentation significative du risque de développer cette pathologie chez les fumeuses. Cette augmentation varie d'un facteur 2 à 5 selon les études (63).

Il existerait un effet dose, le tabagisme modéré multiplie par 3 le risque de dysplasie de haut grade, le tabagisme important (plus d'un paquet par jour) le multipliant par 4 (60,64).

La durée d'exposition au tabac intervient en augmentant le risque relatif du cancer du col de 1,5 pour une durée de 3 à 39 ans jusqu'à 2,6 pour une durée de plus de 40 ans (64).

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

L'analyse de ces résultats montre que chez les femmes porteuses de HPV 16 ,18 ou 33, la prévalence des lésions de bas grade est semblable chez les fumeuses et les non fumeuses, tandis que les lésions de haut grade sont trois fois plus fréquentes chez les fumeuses. Pour les cas sans HPV 16 ,18 ou 33 décelés, le tabagisme augmente de deux fois la prévalence de lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade, et près de cinq fois celle des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade. Lors du suivi de 264 femmes, deux à six mois plus tard, les lésions avaient régressé du stade de bas grade vers la normale, malgré la présence de HPV 16 ,18 ou 33, chez 11 % des non fumeuses, mais chez aucune des 52 femmes qui fumaient depuis 10 ans (61).

Ainsi, le tabac semble empêcher la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi. Le tabagisme diminue aussi la réponse immunitaire et augmente le risque d'infection persistante qui serait à l'origine de la dysplasie (60,61).

L'effet du tabac sur l'épithélium cervical s'explique par la présence de diverses de ces composantes dans les liquides corporels. La nicotine se retrouve même concentrée dans le mucus cervical. Un autre constituant de la fumée : la cotinine est aussi retrouvée dans ce mucus même chez certaines femmes non fumeuses, peut être victimes du tabagisme passif (61).

En fait le tabagisme passif représente un facteur non négligeable. Certains auteurs ont mis en évidence que le tabagisme passif entraîne également un risque d'apparition des lésions intra épithéliales du col utérin qui dans un tiers des cas, sont de haut grade (50, 61,64).

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore peu fréquent chez les femmes malgré son augmentation ces dernières années. Ainsi, dans notre étude, il n'a pas été rapporté chez aucune des patientes une notion de tabagisme.

5- Le niveau socio économique :

Un niveau socio-économique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé y compris le cancer du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes issues d'un niveau socio-économique faible ont souvent des revenus limités, une mauvaise alimentation, une hygiène déficiente et une connaissance presque nulle des problèmes de santé et des comportements préventifs. (5,11)

Ainsi, B. Nkegoum montre dans une étude concernant les CIN chez la femme camerounaise 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. (4)

Ces résultats concordent avec les données d'une étude réalisée au Congo qui montre que le niveau socio-économique défavorable qui caractérise plus de 70 % des congolaises présentant des lésions précancéreuses. Son association à un niveau éducationnel bas, à une précocité des premiers rapports sexuels, à une mauvaise hygiène génitale, et à une multiparité, a été notée. Le fait que cette

association soit logiquement prévisible a atténué l'intérêt de l'analyse de ces variables en tant que facteur épidémiologique indépendant. (35)

Une étude américaine portant sur 750590 femmes, qui ont bénéficié d'un test Pap. pour la première fois, montre que plus de la moitié sont issues de minorités sociales et ethniques. Celles des femmes noires et hispaniques ont représenté 14,4 % et 19,3 % de la population étudiée. (65,66)

Dans notre contexte, en tant que pays en vois de développement, le bas niveau socio-économique et l'analphabétisme semblent être parmi les principaux facteurs favorisant la survenue d'infections à HPV et le développement de lésions précancéreuses au niveau du col utérin.

6- Le statut immunitaire :

De nombreuses études ont montré des fréquences élevées de lésions intra-épithéliales chez des femmes immunodéprimées après transplantation rénale ou en cas d'infections au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'augmentation de la prévalence des CIN chez les sujets infectés par le VIH est corrélée à l'immunodépression (quantifiée par le taux de CD4) et à la charge virale. (11)

L'impact de l'association VIH et HPV sur le risque de progression des CIN vers un cancer invasif n'a en revanche pas pu être établi. (11)

Une étude épidémiologique et pluricentrique franco-italienne réalisée entre le premier Janvier 1981 et le 31 Janvier 1998, rassemblant trois cohortes (une française et deux italiennes) et comportant 2952 femmes a objectivé que le taux d'incidence standardisé chez les femmes séropositives contaminées par voie sexuelle est de 6,7 % (67).

Les lésions de CIN sont plus fréquentes également chez les femmes infectées par le VIH. De nombreuses études ont démontré la relation entre l'infection à VIH et les CIN. Certains auteurs suggèrent que l'immunodépression de la maladie VIH pourrait exacerber la réplication de l'HPV au niveau cervical notamment lorsque le taux de CD4 passe au dessous de 200. (52, 67,68)

Une autre étude a démontré que la prévalence du CIS inaugural du SIDA chez les séropositives était de 2,2 % en France, 2 % aux USA et 1,8 % en Italie, ce qui confère au CIS une place non négligeable parmi les complications de l'infection à VIH chez la femme (44,67).

Les femmes infectées par le VIH sont plus facilement infectées par des types d'HPV à potentiel oncogène élevé et risquent d'avantage de développer des lésions précancéreuses (et de les développer plus rapidement) que les femmes séronégatives de la même tranche d'âge (3).

Dans notre étude, le statut immunitaire de nos patientes a été évalué par la recherche d'une notion d'infection par le HIV et des antécédents pathologiques qui peuvent affecter le système immunitaire (chimiothérapie, corticothérapie à long terme...). Seule une patiente est opérée pour cancer du sein avec notion de chimiothérapie adjuvante. Celle-ci ne semble pas être responsable d'effet sur l'apparition du cancer du col vu le caractère transitoire et la courte durée de la chimiothérapie.

7- Les facteurs diététiques :

Beaucoup de travaux se sont consacrés à l'étude de l'influence de divers facteurs nutritionnels tels que les folates, la vitamine C, la vitamine E et les

caroténoïdes sur l'épithélium cervical (52,69). Lorsqu'on étudie la nutrition et le cancer du col utérin, il faut considérer que l'action des micronutriments alimentaires est probablement conjuguée plutôt qu'interdépendante.

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

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

Sur la base de ces données, il semble plus plausible que les micronutriments alimentaires exercent leurs effets durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées (69).

8- Les facteurs génétiques :

Les études sur les facteurs génétiques impliqués dans le cancer du col utérin restent très rares. La survenue de cancer du col chez plusieurs femmes de la même famille faisait parler de notion de maladie familiale. Il est actuellement reconnu qu'il existe une prédisposition génétique pour les patientes présentant la mutation BRCA1 (70).

Dans notre étude il n'a été noté chez aucune des patientes une notion de néoplasie intra-épithéliale ou de cancer du col dans la famille.

II. DEPISTAGE DES NEOPLASIE INTRA-EPITHELIALES DU COL UTERIN :

Le cancer du col utérin représente un problème majeur de santé publique au Maroc. Cependant, il n'existe aucun programme de dépistage organisé. Le dépistage est individuel avec seulement des campagnes ponctuelles lancées par les Organisations non gouvernementales (ONG) travaillant dans ce domaine. (43)

De même, en France, le dépistage du cancer du col n'est pas organisé. Il est laissé à l'initiative individuelle de chaque femme. Sauf qu'ici 5 à 6 millions de frottis sont réalisés chaque année dans ce pays pour une population cible d'environ 16 millions. (1) avec un coût annuel total du dépistage de 335 M€, dont 196 pris en charge par l'assurance maladie (6% du coût total pour la prise en charge des frottis anormaux, 8% pour le traitement des lésions). (71)

L'Italie a mis en place un programme de dépistage organisé basé sur la convocation-reconvocation chez les femmes âgées de 25 à 64 ans, tous les 3ans. Le généraliste est en première ligne dans ce processus, la formation des professionnels fait partie intégrante du programme. Les résultats sont toujours communiqués à la patiente. Un registre national existe. (1)

En 2003, l'IGAS rédige un rapport sur la protection sociale présentant l'état général du dépistage du cancer du col en Finlande, en Belgique et au Canada. La Finlande réalise un dépistage sur les femmes de 30 à 60 ans, tous les 5 ans. Cette politique est mise en œuvre par les municipalités et le frottis est réalisé par les sages femmes. Ainsi 60 à 70 % des Finlandaises sont dépistées. La Belgique réalise un dépistage sur les femmes de 25 à 64 ans, tous les 3 ans. Il est effectué

par les généralistes et les gynécologues. Le taux de couverture y est de 70 % sur les dernières années. Enfin, le Canada réalise des tests dès 18 ans ou lorsque la femme est sexuellement active, ces tests sont renouvelés un an après. Si le résultat est négatif, il est à nouveau réalisé dans les 3 ans et ce jusqu'à l'âge de 69 ans. Si une anomalie est décelée le dépistage est réeffectué tous les 6 mois. (72)

En général, dans les pays développés, les programmes répétés de dépistage cytologique, soit organisés soit ponctuels, ont conduit à une baisse importante de l'incidence du cancer du col et de la mortalité qui lui est associée. (5)

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

Aux USA l'incidence est passée de 14,2 % en 1973 à 7,5 % en 1988 (73). Et en Norvège, où seulement 5 % de la population ont subi un dépistage opportuniste, les taux d'incidence ont chuté de 20 % (74).

En revanche, le cancer du col reste une affection le plus souvent non maîtrisée dans les pays en développement à haut risque en raison de l'absence ou de l'inefficacité du dépistage. (5)

Le coût de l'infrastructure, du personnel, des produits renouvelables, du suivi et de la surveillance est élevé, qu'ils s'agissent de programmes de dépistage organisés ou ponctuels. Les ressources qu'ils peuvent consacrer aux soins de santé étant limitées, les pays en développement ne peuvent adopter les programmes en usage dans les pays développés, qui comportent des dépistages fréquemment répétés sur une tranche d'âge plus étendue. Les services de santé

de nombreux pays en développement à faible revenus, dont la plupart sont en Afrique subsaharienne, n'ont ni les ressources ni la capacité d'organiser et de poursuivre des programmes de dépistage quels qu'ils soient. Les pays en développement à revenu moyen, dans lesquels le dépistage est actuellement inefficace, devront réorganiser leurs programmes à la lumière de l'expérience des autres pays. (5)

En absence de programmes de dépistage, les femmes des communautés pauvres ne réclament en général des soins que lorsqu'elles présentent des symptômes et que le cancer est avancé et difficile à traiter. Les prestataires de soins de santé ne peuvent pas faire grand chose pour sauver leur vie à cette étape de la maladie et les médicaments pour calmer la douleur ne sont pas toujours disponibles. (75)

Les études concernant les néoplasies intra-épithéliales du col utérin intéressent le plus souvent des campagnes organisées de dépistage. Cependant, les patientes sujettes de notre étude sont issues d'un dépistage individuel par FCV dans 51 % des cas, chez des patientes asymptomatiques dans 24,5 % des cas. Le nombre réduit des patientes (53 cas sur une période de 10 ans) nous permet de constater que le dépistage individuel est insuffisant et qu'il faut instaurer une politique nationale de dépistage de masse, dont on espère un taux de couverture acceptable devant la mise en place récente d'un système de couverture sociale universelle (AMO : assurance maladie obligatoire, et RAMED).

Le test de dépistage idéal doit être à la fois d'une innocuité totale, non douloureux, simple d'utilisation, d'un apprentissage facile, peu onéreux et efficace en termes de sensibilité et de spécificité. L'efficacité du frottis cervical, qui a été introduit en Europe et en Amérique du Nord il y a plus de 40 ans, est prouvée par la diminution de l'incidence du cancer et la réduction de sa mortalité. (11)

Plusieurs autres tests de dépistage ont été proposés comme alternatifs ou compléments au frottis. Il s'agit de méthodes optiques, notamment celles se basant sur l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique ou au lugol (IVA, IVL) qui sont en train d'être examinées et étudiées. Ces approches s'avéreront peut être plus utiles et particulièrement mieux adaptées aux pays ayant des difficultés économiques (65,76). Et les méthodes physiques (Polarprob) et virologiques (recherche de l'ADN du HPV) dont la place mérite d'être précisée. (11)

A. Frottis cervico-vaginal :

Le frottis du col utérin (FCV) est une méthode de dépistage efficace pour les lésions précancéreuses et cancéreuses du col. On distingue :

1- Le frottis conventionnel :

a- Performances du frottis conventionnel :

Le frottis conventionnel basé sur le test de Papanicolaou a été introduit dans les années 1950. Ce test unique a permis depuis son introduction une chute de 70 % des cas de cancers invasifs du col (77). Cependant depuis 50 ans, il n'a fait l'objet d'aucun changement. (1)

Les performances du frottis de Papanicolaou pour le dépistage des lésions du col utérin varient énormément selon les auteurs. Pour les lésions de bas grade, la sensibilité va de 32 à 73 % et la spécificité de 40 à 83 %. Pour les lésions de haut grade, la sensibilité va de 32 à 98 % et la spécificité de 57 à 80 %. (11,15)

Les cellules endocervicales sont le témoin d'une bonne représentativité d'un prélèvement de la zone de jonction. Leur absence qui peut être liée aux conditions anatomiques cervicales doit être mentionnée au clinicien qui seul décide si le prélèvement doit être refait. (11,78)

b- Les limites du dépistage fondé sur le frottis conventionnel :

Le frottis conventionnel est incontestablement un outil efficace de dépistage. Cependant sa sensibilité est inférieure à 70 % (1,79). En d'autres termes, un frottis normal ne signifie pas toujours un col normal. Les faux négatifs du frottis sont évalués à 1,5 à 25 % (1). Près de la moitié des faux négatifs du frottis sont dus à un mauvais échantillonnage, conséquence d'un prélèvement cellulaire insuffisant, non représentatif, mal fixé, ou masqué par des éléments inflammatoires ou du sang. Les autres causes de faux négatifs sont les erreurs d'interprétation. (1)

Le frottis conventionnel comporte aussi des faux positifs. Ils sont évalués à 2 à 8 % des frottis (80). Ils peuvent entraîner bien entendu un stress pour les patientes et générer des examens complémentaires inutiles et parfois des surtraitements.

Des propositions empiriques ont été faites pour améliorer les écueils associés au dépistage cytologique. Il a été proposé de diminuer le taux de faux négatifs en réduisant l'intervalle entre les frottis. Ainsi, une étude récente portant sur une large population a montré que la pratique d'un frottis tous les ans comparée à celle d'un frottis tous les 3 ans permettrait d'éviter 30 % des cancers invasifs observés dans la population suivie, ce qui en France se traduirait par environ 400 cancers invasifs du col épargnés par an. (1)

Pour réduire les faux positifs, on a proposé de pratiquer une colposcopie chez toutes les femmes qui présentent des frottis anormaux. Cette démarche est pertinente pour les lésions de haut grade mais ne l'est pas pour les lésions de bas grade. (1)

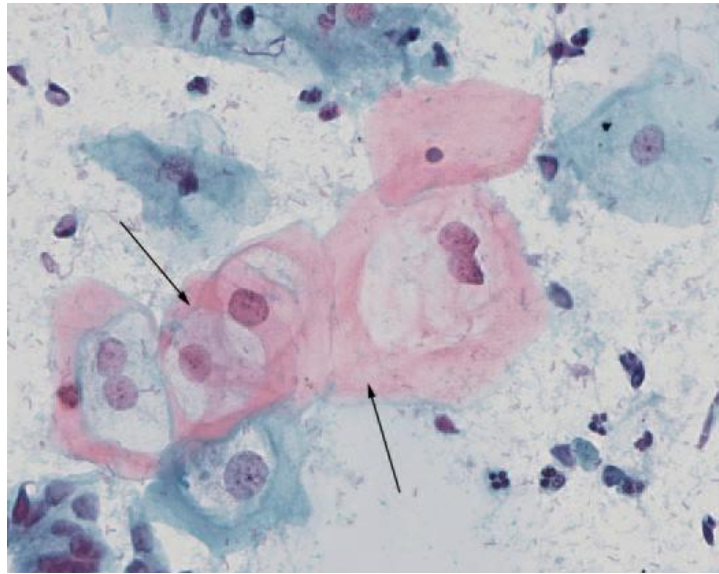


Figure 28 : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (C. Bergeron).

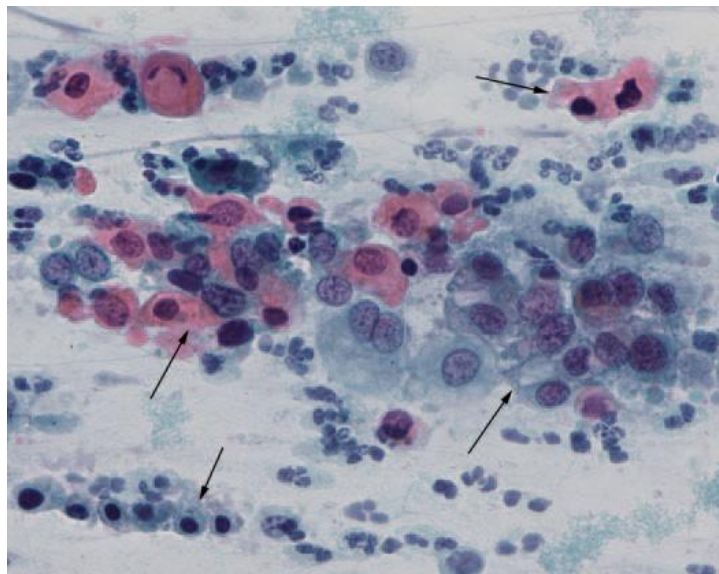


Figure 29: Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. (C.Bergeron)

2- frottis en milieu liquide :

Le frottis en milieu liquide correspond à un prélèvement qui met les cellules en suspension dans un liquide de conservation. Le prélèvement se fait de la même manière que celui du frottis conventionnel en utilisant une brosse en plastique qui peut prélever la jonction pavimentocylindrique et l'endocol ou en combinant l'usage d'une spatule et d'une brosse endocervicale. Le matériel prélevé est ensuite immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport au laboratoire. (3,73, 81)

Les comparaisons entre la cytologie en milieu liquide et le frottis selon Papanicolaou reposent sur des études qui montrent une sensibilité plus élevée pour les frottis en milieu liquide que pour les frottis selon Papanicolaou, mais pour le diagnostic des lésions de haut grade, l'augmentation de la sensibilité n'est pas significative. Les études disponibles à ce jour portent sur des effectifs trop réduits pour apprécier avec fiabilité la spécificité. Aucune étude ne montre une spécificité meilleure du frottis en milieu liquide par rapport au frottis selon Papanicolaou. (11,81)

D'autres avantages complémentaires ont été mentionnés pour le frottis en milieu liquide : celui de pouvoir disposer plus aisément de lames de réserve et de lames de collection pour l'enseignement, et celui de disposer d'un matériel cytologique résiduel pour d'autres investigations et notamment la détection de l'ADN du HPV. (1,81)

3- Les conditions optimales du prélèvement d'un FCV :

L'amélioration de la qualité des frottis du col de l'utérus implique le respect d'un certain nombre de recommandations (34) :

- ❖ Le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des périodes menstruelles, de toutes thérapeutiques locales ou d'infections et si nécessaire après traitement oestrogénique chez la femme ménopausée ;
- ❖ Il est important d'expliquer la technique à la patiente et de la rassurer ;
- ❖ Il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis ou d'utiliser un lubrifiant. Avant de faire le frottis, le col doit être correctement exposé à l'aide d'un spéculum.

- Le site du prélèvement :

Le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe de l'endocol. Il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse ou à un porte-coton, ou un Cervex Brush® ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol.

- L'étalement :

Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme et en couche mince sur la lame.

- La fixation :

Elle doit être réalisée immédiatement. Une laque à cheveux peut être utilisée.

- La feuille de transmission

Avec les lames, un document comprenant des renseignements cliniques est adressé au laboratoire ou au cabinet de cytologie. Ces renseignements sont :

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

La lame est ensuite envoyée au laboratoire de cytologie où elle sera colorée, avant d'être examinée au microscope pour déterminer si les cellules sont normales et les classer de façon appropriée, à l'aide du système Bethesda.

- Interprétation d'un frottis du col de l'utérus :

Le système de Bethesda 2001 est seul recommandé pour formuler le compte rendu cytologique. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis. La classification de Papanicolaou doit être abandonnée car elle est obsolète.

Dans notre étude, 51 % de nos patientes ont bénéficié d'un dépistage par FCV. Sur 27 frottis réalisés, nous avons observé une prédominance des lésions de haut grade (LIEHG) qui sont retrouvées chez 11 patientes. Alors que les

lésions de bas grade (LIEBG) n'étaient retrouvées que sur 4 frottis. Ceci peut être expliqué par le manque d'un dépistage systématique qui permet de détecter les lésions précancéreuses à un stade précoce ou par le biais de sélection.

Ceci ne rejoint pas l'étude réalisée par Arthur N'Golet (35) qui montrent que sur 200 cas de CIN identifiés par FCV, il y a une prédominance des lésions de bas grade : 174 cas, tandis que lésions de haut grade sont présentes chez 26 patientes. De même l'étude de L. Kouam a trouvé 63 de LIEBG contre 38 cas de LIEHG. (4)

Dans le même sens, Le centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocytopathologie en Île-de-France (CRISAPIF) a fait une enquête pour évaluer le pourcentage et la répartition des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus en Île-de-France diagnostiqués par le frottis cervical selon le système de Bethesda. Le taux de LIEBG en 2002 était de 1,5 % et celui de LIEHG de 0,30 %. (81)

Le frottis d'une de nos patientes a montré une ASC-H. On a démontré que la prise en charge des frottis des patientes présentant des atypies de type ASC-H obtenues par frottis conventionnel ou frottis liquide, demande une colposcopie systématique puisque 50 à 80 % de ces patientes au moins présentent des lésions de haut grade sous-jacentes. (82)

B. Le typage viral :

La détection des papillomavirus humains (HPV) à haut risque oncogène est devenue un complément indispensable du dépistage par FCV pour les lésions précancéreuses du col utérin. (83)

Parmi les différentes techniques de détection, seules la technique d'amplification en chaîne de séquences d'ADN par la polymérase (PCR) et la capture d'hybride (84) sont considérées suffisamment sensibles et reproductibles pour une utilisation en pratique clinique. La PCR n'utilise que très peu de matériel, ce qui permet l'analyse de très petits prélèvements cliniques (11). L'extrême sensibilité de cette technique, sa simplicité et sa rapidité en font un outil puissant (83).

Ainsi, la recherche d'ADN du HPV nécessite actuellement un équipement de laboratoire sophistiqué et onéreux. Toutefois, des travaux sont en cours pour développer un test HPV plus simple et plus abordable, susceptible d'être utilisé dans des milieux aux ressources limitées. La présence de types de HPV à haut risque ne signifie pas forcément qu'il y a des lésions précancéreuses ou cancéreuses. Elle indique juste qu'il y a une infection par ce virus. (3)

La revue récente de Cuzick et al. portant sur 60 000 femmes montre que la sensibilité du test HPV pour les CIN 2-3 est de 96,1 %. Celle-ci ne varie pas avec l'âge. La spécificité globale est de 90,7 % et varie de 76,5 % chez les jeunes femmes à 95,5 % chez les plus âgées. Chez les jeunes de plus de 35 ans, la spécificité est de 93,3 %. (1)

Le test HPV est rarement utilisé seul dans le cadre d'un dépistage primaire. Il est essentiellement utilisé en combinaison avec la cytologie, soit pour améliorer la sensibilité du dépistage, soit comme « outil de triage » pour identifier parmi les femmes dont le résultat du frottis est à la limite de la significativité, celles qu'il faut orienter vers une colposcopie. Un résultat de frottis "cellules atypiques de signification indéterminée" (ASC-US) constitue en effet la principale indication du test HPV. Parmi les femmes présentant cette anomalie, seules celles dont le test de détection des types de HPV à haut risque est positif seront orientées vers une colposcopie et une biopsie, ce qui permet de réduire considérablement le nombre de colposcopies. (3, 82,83)

À travers les milliers de femmes évaluées, les essais confirment qu'un test combiné comportant un frottis et un test HPV augmente la sensibilité du dépistage conventionnel d'environ 25 à 30 %, ramenant la sensibilité de détection à près de 100 % (figure30) (1). Il est donc permis de dire que la pratique du test combiné frottis et HPV donne une protection maximum face au cancer du col pour la majorité des femmes qui s'y soumettraient.

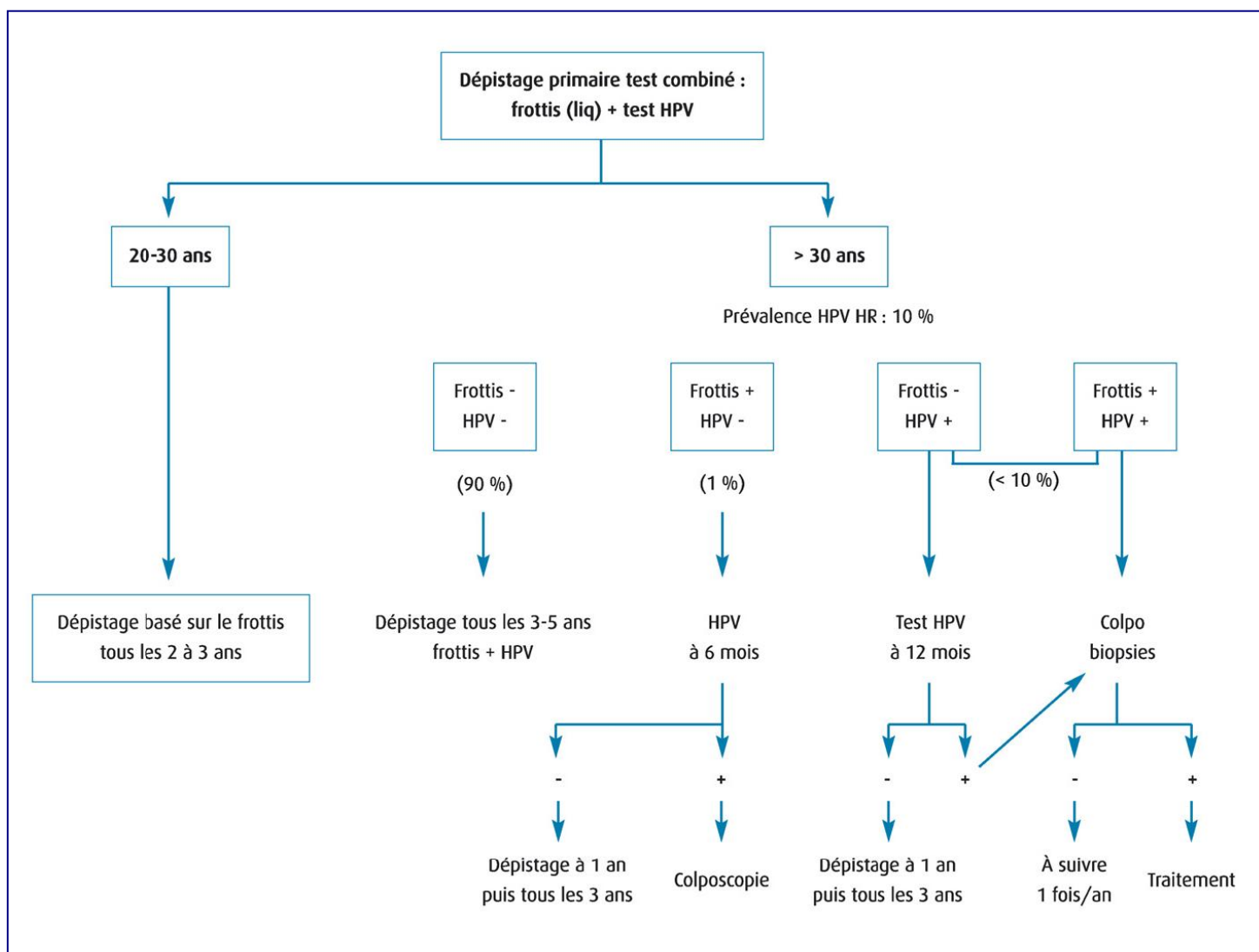


Figure 30: arbre décisionnel de Dépistage primaire test combiné (frottis en milieu liquide + test HPV).

C. Autres moyens de dépistage :

✚ La colposcopie : des études parfois anciennes ont montré que l'utilisation simultanée du frottis et de la colposcopie augmente le taux de détection des néoplasies cervicales et permet d'atteindre une sensibilité de l'ordre de 90 % à 98 % (11).

✚ La cervicographie : est une technique dérivée de la colposcopie qui a été proposée en 1981 en association avec la cytologie, pour améliorer la qualité du dépistage. Elle repose sur l'interprétation par un colposcopiste d'une photographie du col prise après application d'acide acétique. Comparée à la cytologie, la sensibilité de la cervicographie est plus élevée pour les CIN de bas grade, mais plus faible pour les CIN de haut grade surtout chez les patientes âgées de plus de 50 ans. (11)

✚ La spéculoscopie : Cette méthode repose sur le principe d'une réflexion de la lumière fluorescente proportionnelle à l'intensité de la kératinisation et au rapport nucléocytoplasmique des cellules épithéliales du col utérin. L'association de la spéculoscopie au FCV augmente la sensibilité du dépistage, mais en diminue la spécificité et la valeur prédictive positive. (11)

III. DIAGNOSTIC DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :

1- Les circonstances de découverte :

Les néoplasies intra-épithéliales sont des lésions le plus souvent asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum. La symptomatologie la plus courante qui pousse les femmes à consulter, Si elles ne sont pas sujettes d'un dépistage systématique, est en rapport avec l'infection persistante par le HPV traduit cliniquement par des leucorrhées à répétition et les exocervicites qui peuvent entraîner des métrorragies minimales le plus souvent provoquées par les rapports sexuels ou l'examen gynécologique.

Dans notre étude, seule 24,5 % de nos patientes étaient asymptomatiques alors que 41,5 % ont été amenées à consulter devant des métrorragies isolées, des leucorrhées isolées dans 13 % des cas et l'association des 2 dans 18,8 % des cas. D'autres symptômes étaient rapportés chez nos patientes tel que la notion de douleurs pelviennes et la dyspareunie. Ceci peut être expliqué, dans notre contexte, par le fait que le dépistage n'est pas généralisé et que nos patientes consultent seulement quand apparaît un symptôme.

2- La colposcopie :

En 1925, Hinselmann introduisait la colposcopie afin d'explorer le col utérin au fort grossissement. Son intention première était de détecter les lésions précancéreuses. (85)

La colposcopie a un rôle fondamental dans la prise en charge diagnostique des patientes présentant un frottis anormal et dans la surveillance de celles qui présentent des lésions cervicales avant et après leur traitement. Elle est indispensable pour diriger les biopsies ; elle permet de préciser la topographie des lésions et de définir les limites et la situation de la zone de transformation du col. (11)

En France et selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (15), il est recommandé de faire une colposcopie après une cytologie anormale. Si la colposcopie est considérée comme normale avec jonction pavimento-cylindrique parfaitement vue, on propose un nouveau frottis après un intervalle de 3 à 6 mois .Au cours de cette surveillance, une nouvelle positivité de la cytologie évoquant une lésion de haut grade impose une conisation même si la colposcopie est normale.

a- Réalisation de la colposcopie :

Cet examen peut être réalisé à n'importe quelle phase du cycle, en dehors des règles (idéalement durant la phase oestrogénique). En cas d'atrophie génitale ou de cervicovaginite, il est indiqué de faire l'examen après une préparation oestrogénique ou un traitement approprié. (11)

Si la jonction pavimento-cylindrique n'est pas vue ou mal vue, la colposcopie doit être considérée comme non satisfaisante. Elle impose dans ce cas une nouvelle cytologie et une éventuelle conisation. (15)

Après un examen de la vulve, un spéculum est mis en place, en évitant de traumatiser le col. L'examen comporte trois temps (11,85) :

❖ **L'observation sans préparation** : qui commence au faible grossissement, éventuellement après un rinçage du col au sérum physiologique et après l'ablation d'un excédant de glaire cervicale. À ce stade de l'examen, on peut utiliser le filtre vert pour l'observation des vaisseaux ;

❖ **Le test à l'acide acétique** : l'application d'une solution à l'acide acétique à 3 ou 5 % provoque un oedème tissulaire et une coagulation superficielle des protéines cellulaires, entraînant un blanchiment pendant 1 à 2 minutes de l'épithélium malpighien anormal. L'aspect va du blanc brillant à un blanc opaque et grisâtre. La solution d'acide acétique n'a aucune action sur l'épithélium malpighien normal. L'épithélium glandulaire présente un discret blanchiment avec un aspect légèrement irrégulier, en « grappe de raisin » ;

❖ **Le test de Schiller** : l'application de Lugol provoque une coloration brune homogène, transitoire (environ 10 minutes) et d'intensité proportionnelle à la teneur en glycogène des couches superficielles de la muqueuse. Les muqueuses malpighiennes atrophiques, immatures ou dysplasiques, la muqueuse glandulaire et les zones ulcérées sans revêtement malpighien ne se colorent pas.

À la fin de l'examen, la ou les biopsies sont pratiquées sous contrôle colposcopique sur les zones les plus suspectes. L'inspection des parois vaginales doit être faite après l'examen du col. (11)

b- caractéristiques colposcopiques des néoplasies cervicales intra-épithéliales :

Sans préparation, l'épithélium dysplasique apparaît beaucoup plus sombre (rouge, congestif) que l'épithélium normal (figure) (11,86).

Après application d'une solution d'acide acétique à 5 % les CIN de bas grade se présentent sous forme de zones acidophiles peu hétérogènes, peu étendues et peu denses, proches ou accolées à la jonction pavimento-cylindrique, avec des bords bien nets, anguleux, duveteux ou digitiformes, contrairement aux lésions de CIN de haut grade qui présentent en effet des bords arrondis réguliers, parfaitement définis, qui peuvent parfois se surélever et s'enrouler sur eux-mêmes. (11, 85,86)

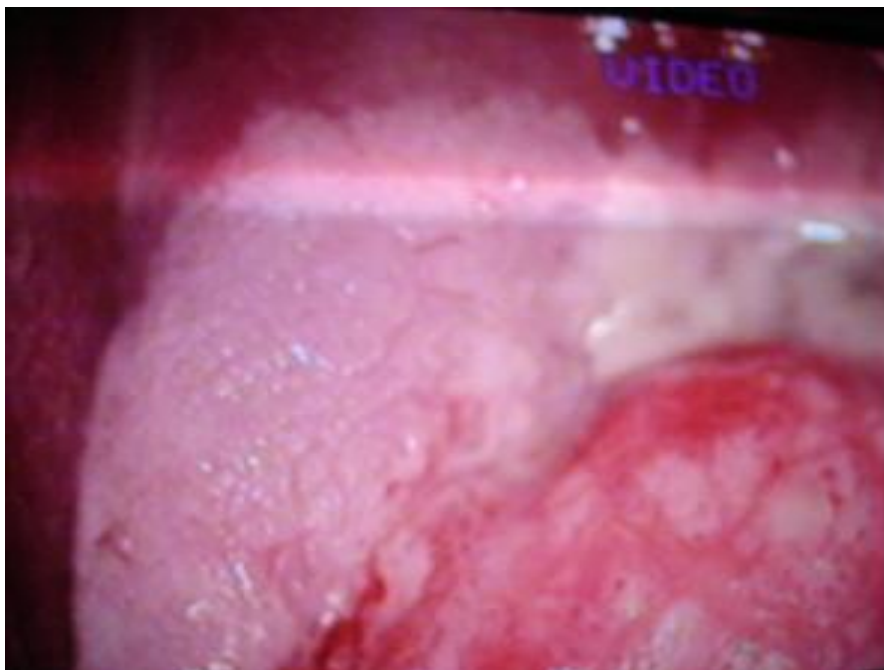


Figure 31: Acide acétique : zone acidophile sur la lèvre antérieure du col.

(Pr. El hanchi)



Figure 32 : Lésions acidophiles modérément Denses émergeant à la jonction pavimento-cylindrique en position 12 et 6 heures : lésion CIN 1 d'après l'histologie.



Figure 33 : Lésion acidophile intensément dense et hétérogène (lésion CIN 3) aux marges redressées et enroulées, masquant l'orifice externe et de gros vaisseaux larges à 1 heure.

Les CIN 2 ou 3 ont généralement un aspect épais ou dense, terne, blanc crayeux ou grisâtre. Comparées aux CIN de bas grade, il s'agit de lésions plus hétérogènes et plus larges, s'étendant jusque dans le canal endocervical. Ces lésions de haut grade ont souvent tendance à affecter les deux lèvres du col selon l'étude de Burghardt et al. (1998). Ainsi dans notre étude le siège est le plus souvent péri-orificiel sur la ligne de jonction (9 cas). Il intéresse les 2 lèvres dans 6 résultats. (11, 85,86)

La présence d'une lésion glandulaire (ACIS) peut se traduire par la présence dans une lésion fortement acidophile de multiples orifices glandulaires, proches les uns des autres. (86)

Après l'application du soluté de Lugol : l'épithélium dysplasique contient très peu ou pas de glycogène. Il ne prendra donc pas la coloration à l'iode et restera jaune moutarde ou safran (figure 34). C'est cette différence de coloration qui permet de distinguer dans la zone de remaniement les régions normales des régions anormales ayant légèrement blanchi sous l'effet de l'acide acétique. L'épithélium cylindrique est également iodo-négatif et l'épithélium métaplasique immature ne prend la coloration à l'iode que partiellement, sinon pas. (11,86)

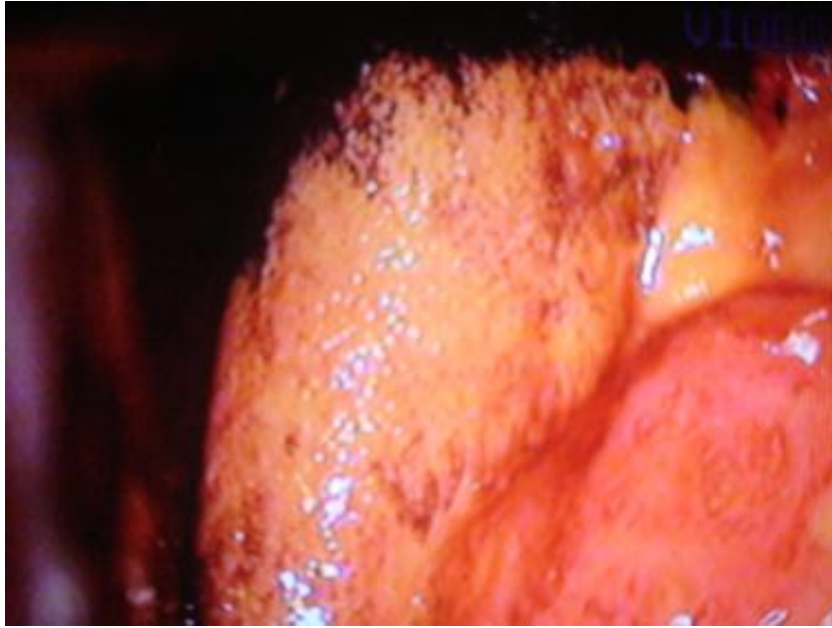


Figure 34 : Coloration au Lugol : même lésion iode négative jaune safran (Fig. :31); la biopsie révèle un CIS. (Pr. El hanchi)

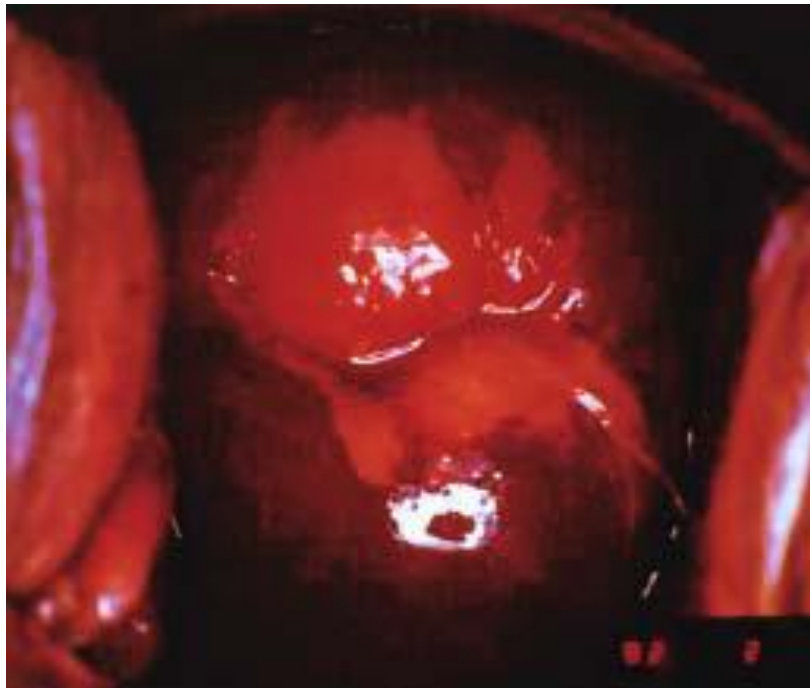


Figure 35 : Lésion CIN 1 avec une région iodo-négative jaune moutarde aux marges irrégulières. (Aspect après application de l'acide acétique)

Dans notre étude, sur les 21 résultats retrouvés de colposcopie, les lésions sont acidophiles dans 71,4 % des cas. Une négativité après l'application de Lugol est retrouvée dans 76 % des cas. Toutes les lésions ont été classées TAG 2 (transformations atypiques grade 2) avec biopsies dirigées.

3- Biopsie cervicale dirigée :

La biopsie est le seul examen qui confirme le diagnostic, elle consiste à exciser de petites régions du col sous contrôle colposcopique, pour établir un diagnostic histologique. A l'aide d'une pince à biopsie, le colposcopiste excise un ou plusieurs petits bouts de tissus (1 à 3 mm de large) à partir des régions anormales du col, identifiées à la colposcopie. Les échantillons tissulaires sont ensuite placés dans un récipient contenant du liquide fixateur (formol). Ce récipient est étiqueté et envoyé au laboratoire pour un diagnostic histopathologique précis des régions anormales (3).

Si la JPC ou la zone de remaniement se trouvent partiellement ou totalement dissimulées dans le canal endocervical, il faut utiliser un spéculum endocervical pour visualiser la lésion toute entière et faire un curetage endocervical pour prélever un échantillon destiné à l'analyse histologique. (3,15)

Ainsi, lorsque la zone de jonction n'est pas visible à la colposcopie, la fiabilité de la biopsie passe de 88,8 % à 58,3 %. Le risque de sous-estimer une CIN3 ou une micro-invasion a été apprécié par Skehan à 54 % et par Burney à 41,7 %.(87)

La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma.

Dans notre contexte, la biopsie est le seul examen qui permet de poser et de confirmer le diagnostic des CIN. Elle a été réalisée chez toutes nos patientes. L'étude histologique a montré une prédominance des CIN 3 qui constituent 60,5% des cas dont 5 cas de carcinome in situ qui représente ainsi 9,5 %, suivie par les CIN 2 (17 %) alors que les CIN 1 ne représente que 13 % des cas. Tandis que le grade de la CIN n'a pas été précisé dans 5,5 % des cas. Les 2 biopsies restantes concernent un cas de carcinome invasif et un autre d'exocervicite; l'étude anatomopathologique de ces 2 résultats a montré qu'il s'agit de CIN 3.

L'étude ALTS menée aux États-Unis a montré que la biopsie dirigée sous colposcopie n'est pas performante pour évaluer complètement les lésions précancéreuses. Ainsi, après frottis ASC-US et de bas grade, 8,6 % des CIN3 confirmés après résection de la zone de transformation, avaient été identifiées comme CIN 1 après colposcopie–biopsie et dans 50 % des cas CIN 2. (15). Cette même étude, a montré que la reproductibilité diagnostique des biopsies sous colposcopie pour les CIN 1 n'était que de 44 %, et 46 % de ces CIN 1 ont été sous gradés en normal après une relecture par un panel d'experts anatomopathologistes. (85)

Ainsi, dans notre étude, en comparant les résultats de la biopsie dirigée à celles de l'étude anatomopathologique de la pièce de résection on constate qu'ils ne sont identiques que dans 56,5 % des cas. Les autres résultats de la biopsie sont le plus souvent bas gradés par rapport à ceux de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire. (Tableau XV). Ceci peut être expliqué par la sensibilité et la spécificité de la biopsie dirigée qui sont respectivement selon Mitchell : 95 % et 48 % (85). Enfin, Bergeron a montré que la détection de la protéine P16 peut être utilisée pour améliorer la reproductibilité du diagnostic histologique des biopsies des CIN (88).

Tableau XV : Comparaison des résultats des études histologiques des fragments biopsiés et des pièces opératoires.

	Fragments biopsiés	Pièces opératoires
CIN 1	13 %	9,5 %
CIN 2	17 %	11 %
CIN 3	51 %	51 %
CIS	9,5 %	17 %
Carcinome invasif	2 %	9,5 %

IV.CIN SELON LE TERRAIN :

1- Néoplasies cervicales intra-épithéliales et grossesse :

La grossesse est l'occasion de dépister, par le frottis cervical, des femmes qui sortent du suivi habituel. Ce qui peut expliquer pourquoi le pourcentage d'anomalies cytologiques retrouvées aux frottis est plus important durant la grossesse (89), avec des taux variant suivant les publications de 5 à 8 %. (90)

Pour certains, la grossesse est un facteur de risque indépendant du fait d'avoir une lésion de haut grade. La fréquence de l'infection virale par le papillomavirus humain (HPV), dont on connaît le rôle promoteur dans le développement des CIN et du cancer du col, ne semble pas modifiée par la grossesse pour certains, alors que d'autres notent une augmentation de fréquence. (89)

La revue de 4 séries de frottis ASCUS et bas grade observés lors de la grossesse et suivis en post partum permet de souligner l'excellent pronostic des lésions de bas grade découvertes à l'occasion de la grossesse : aucun cas d'évolution vers des lésions invasives n'a été noté en particulier dans le travail de Kaplan, où sur 78 patientes réévaluées à 5 ans de post-partum, il a été noté 60 % de persistance de lésions de bas grade, et aucun cas de progression. La régression de ces lésions de bas grade est aussi fréquente qu'en dehors de la grossesse. (89,91)

Par contre les lésions cytologiques de haut grade imposent, une évaluation colposcopique lors de la grossesse : Kaplan n'a noté aucun cas de régression de ces lésions en post-partum, mais au contraire une persistance des lésions dans 89

% des cas et une aggravation vers des lésions micro-invasives dans 11 % des cas. (91)

Tout frottis anormal est référé en colposcopie. La sensibilité de la colposcopie, un peu moins bonne en cours de grossesse, est de 87% avec une concordance histologique de 72,6 %. La zone de jonction est explorable dans presque 100 % des cas. Les biopsies ne posent guère de complications du fait de la grossesse. (89)

Une fois le diagnostic fait, le clinicien a le choix entre, d'une part une prise en charge immédiate de la lésion pour éviter une évolution péjorative tout en sachant que dans près de la moitié des cas le traitement ne sera pas complet et qu'il expose à des conséquences sur la grossesse, et d'autre part une surveillance régulière d'une lésion bien identifiée pour ne la traiter qu'après l'accouchement.(89,91) toute en sachant que le risque d'évolution en cours de grossesse vers un carcinome invasif ou micro-invasif d'une lésion bien évaluée est très faible. (Figure)

Au total, l'attitude conservatrice doit être la règle devant des lésions dysplasiques lors de la grossesse après une évaluation colposcopique et biopsique initiale incontournable lors des CIN 3. La surveillance est indiquée comprenant une colposcopie tous les 3 mois, avec biopsies en cas d'évolution et systématiquement en post-partum (entre le 3^e et le 6^e mois). La conisation doit être exceptionnelle : elle présente lors de la grossesse un fort taux de complications maternelles et foetales (sur 649 conisations effectuées lors de la grossesse, il est noté 10 % d'hémorragies, 6 % de fausses couches et 11 % d'accouchements prématurés avec 14 % de pertes foetales). (91)

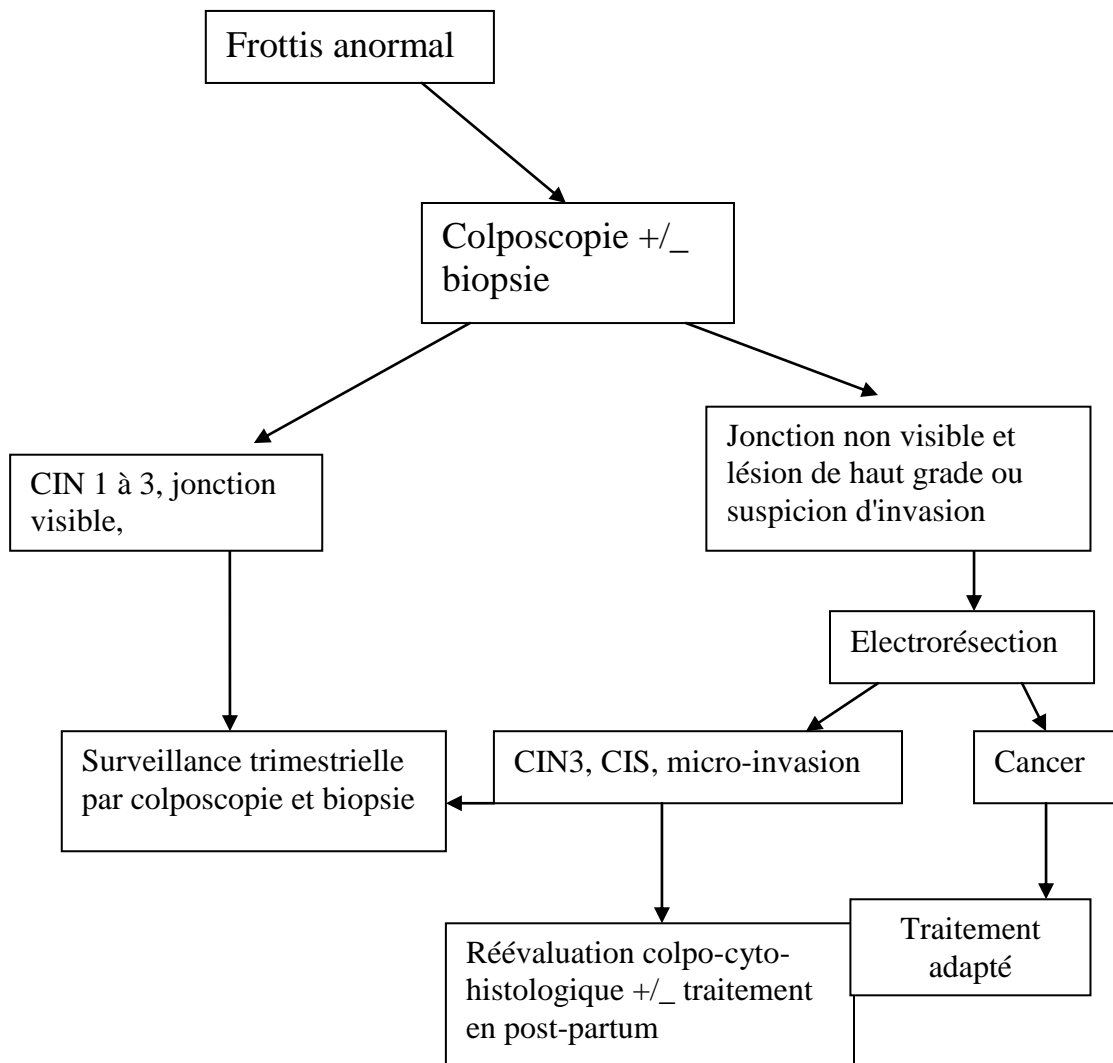


Figure 36 : Arbre décisionnelle devant un frottis anormal en cours de la grossesse.

2- CIN et ménopause :

Les patientes ménopausées constituent 28 % des cas dans notre étude, ainsi la découverte d'un frottis anormal après la ménopause nécessite d'abord un examen clinique et une colposcopie après une préparation oestrogénique de 7 à 10 jours. (15,34)

L'évaluation colposcopique après la ménopause est assez souvent non satisfaisante du fait de l'ascension de la jonction squamocylindrique :

➤ En cas de lésion de haut grade, il faudra se souvenir de la fréquence à cet âge des micro-invasions ou d'invasions occultes et la conisation sera alors impérative. Lorsque la jonction n'est pas visible, ce qui est ici plus fréquent, il faut faire une conisation haute de 2,5 cm ;

➤ En cas de lésion de bas grade et de colposcopie inadéquate, la conisation, voire le curetage de l'endocol, serait probablement d'emblée excessif en l'absence de modification cytologique franche. Mieux vaut contrôler le frottis sous traitement hormonal, car la régression des anomalies cytologiques est alors fréquente. (92,94)

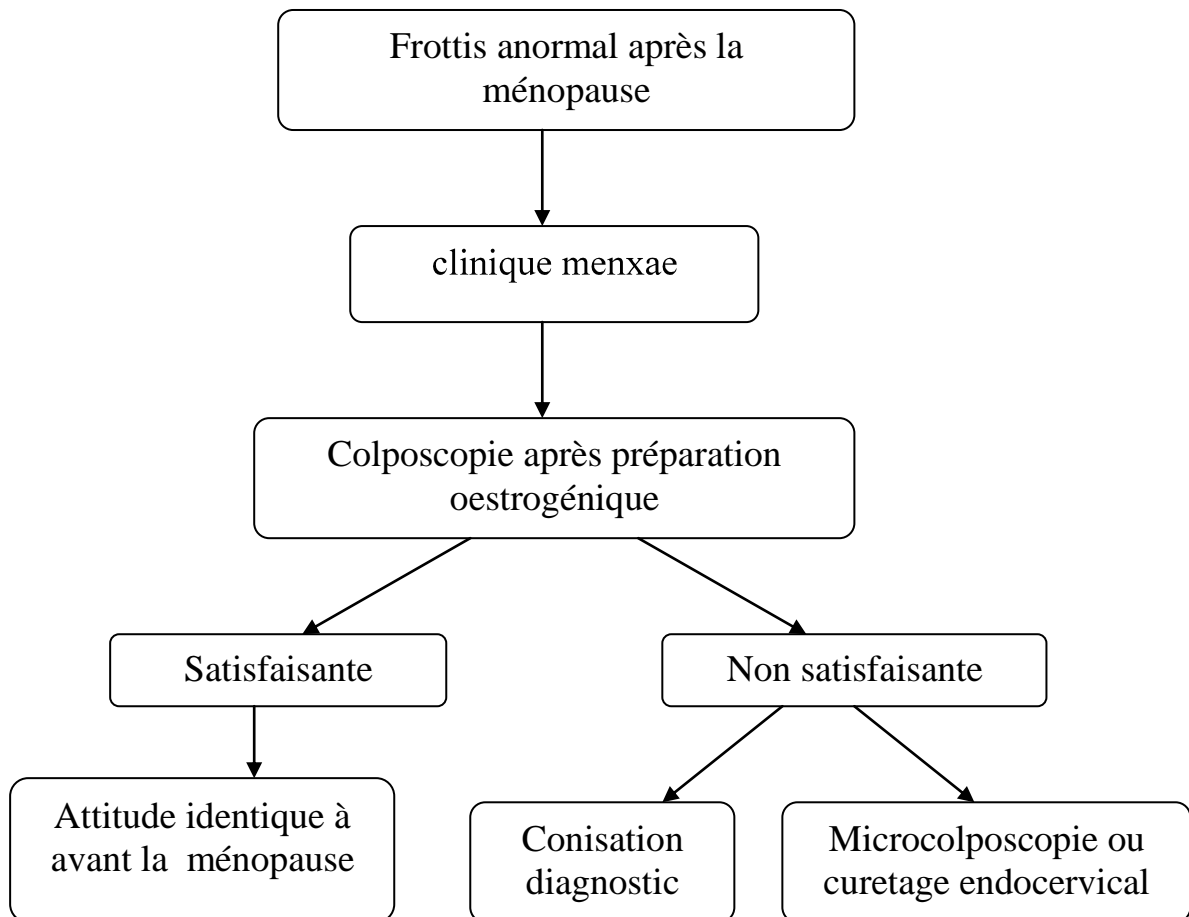


Figure 37 : Arbre décisionnelle de prise en charge des CIN chez la femme ménopausée.

3- CIN et immunodépression :

Tout état d'immunodépression augmente le risque de cancer. C'est le cas des patients atteints de maladies dysimmunitaires, comme le lupus ou les patientes greffées sous immunosuppresseurs. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente un véritable état expérimental d'immunodéficience. Le déficit immunitaire ne semble pas augmenter les cancers non viro-induits comme celui du sein, du poumon ou du colon. En revanche, les cancers viro-induits sont une complication redoutée chez l'immunodéprimé. (93)

Les patientes immunodéprimées ont donc plus de lésions cervicales à HPV, plus de lésions sévères, plus de lésions persistantes ou qui s'aggravent et plus de récurrences après traitement. Un suivi gynécologique étroit et régulier est donc indispensable chez elles. Celui-ci doit permettre la prévention des lésions graves, comme le cancer du col utérin, mais aussi des autres cancers de la vulve ou de l'anus. En effet, les atteintes chez l'immunodéprimée ont tendance à être multifocales. Cette surveillance gynécologique doit être au moins annuelle chez la femme HIV positive, et probablement biannuelle si le bilan immunovirologique est mauvais. (93)

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CIN :

A. principe du traitement :

Le traitement des lésions précancéreuses du col utérin a considérablement évolué depuis 30 ans : l'hystérectomie radicale a fait place à l'hystérectomie simple puis à l'amputation du col et enfin à la conisation et aux méthodes destructrices. (94)

Dans la plupart des cas, il est possible de traiter les lésions précancéreuses en ambulatoire, à l'aide de techniques non invasives, comme la cryothérapie ou la résection à l'anse diathermique ou la vaporisation au laser (11).

Pour les lésions qui ne peuvent pas être traitées de cette façon, on a éventuellement recours à la conisation à froid et à l'hystérectomie qui nécessitent cependant une hospitalisation (11).

B.Méthodes thérapeutiques des CIN :

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

❖ Méthodes destructrices :

Ce sont des méthodes qui permettent un traitement en ambulatoire, mais l'absence de pièce opératoire constitue un inconvénient pour l'ensemble de ces méthodes. Parmi ces méthodes destructrices on cite :

➤ **l'électrocoagulation** : cette technique repose sur la fulguration ou la coagulation des tissus par le passage d'un courant de haute fréquence. Il s'agit d'une méthode économique dans la mesure où l'appareil est disponible dans la plupart des blocs opératoires pour les actes de chirurgie classique. (11)

➤ **la cryothérapie** : cette technique est basée sur une cryonécrose des tissus qui est obtenue lorsque la température des cellules se situe entre 20 et 40°C. (11)

➤ **la vaporisation au laser** : il s'agit d'une destruction tissulaire obtenue à l'aide d'un faisceau lumineux monochromatique infrarouge, unidirectionnel et de forte densité d'énergie. (11)

❖ **Méthodes d'exérèse :**

Elles ont l'avantage de fournir une pièce opératoire dont l'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le caractère complet du traitement et évite de méconnaître les cancers invasifs ou micro invasifs sous-estimés au bilan initial.

➤ **La conisation :**

La conisation est l'exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre (figure 39) dont la base est exocervicale passant au large de la lésion et le sommet endocervical passant à distance de la jonction pavimentocylindrique. L'exérèse doit s'adapter à la taille de la lésion évaluée colposcopiquement juste avant le geste (94).

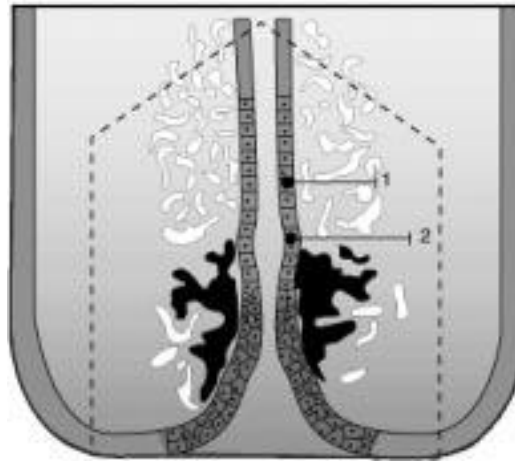


Figure 38: trace de la conisation.

Parmi les méthodes de conisation :

La conisation au bistouri froid : Cette technique a l'avantage d'éviter les artefacts thermiques qui peuvent gêner l'interprétation anatomopathologique. Elle est généralement faite sous anesthésie générale mais elle est parfaitement réalisable sous anesthésie locale. C'est la méthode utilisée dans notre formation. (11,94)

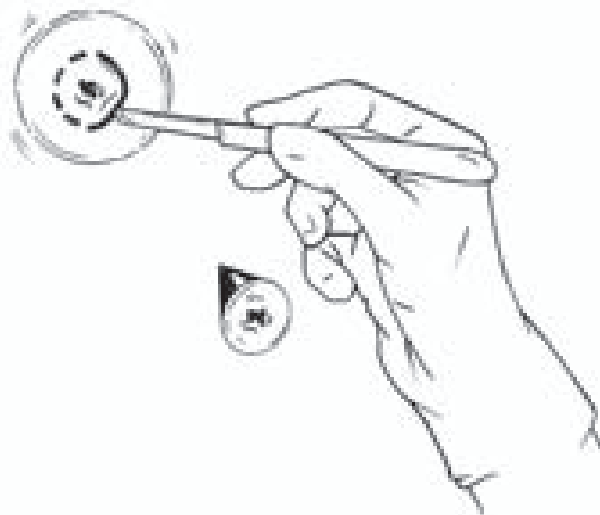


Figure 39: schéma expliquant la conisation au bistouri froid

La conisation au laser : est apparue comme une alternative valable à la conisation au bistouri froid en raison de sa précision et de la qualité de l'hémostase obtenue sans suture cervicale. (11,95)

La conisation à l'anse diathermique : les anses sont de très fins fils métalliques qui permettent d'inciser la lésion en totalité (3). C'est une méthode de faible coût, simple et réalisée dans la grande majorité des cas sous anesthésie locale en consultation externe ou dans une unité de chirurgie ambulatoire (11,96).

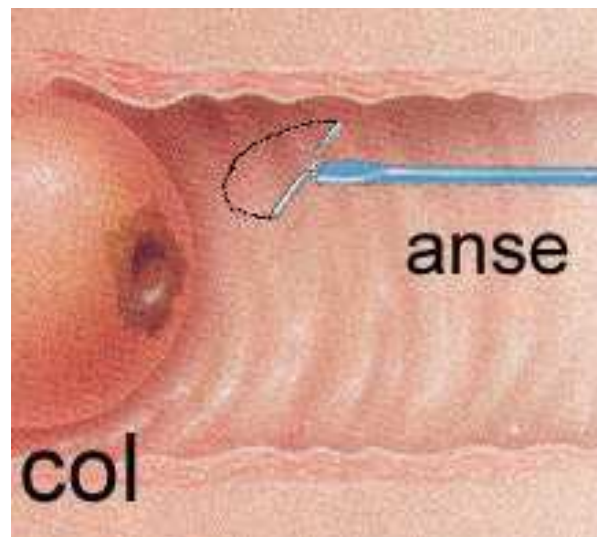


Figure 40 : L'anse diathermique.

➤ **Hystérectomie :**

Il s'agit d'une intervention chirurgicale lourde, parfois associée à de graves complications (infections, hémorragies, lésions des organes voisins), et qui ne peut donc être utilisée pour traiter des lésions précancéreuses, sauf s'il existe d'autres raisons justifiant l'ablation de l'utérus (11).

❖ **Traitements médicaux :**

Il s'agit essentiellement de traitements adjuvants destinés à traiter l'infection HPV associée aux CIN. Ils sont proposés dans le but de réduire les récurrences ou en cas de lésions étendues au vagin. Parmi les traitements médicaux on cite : *l'acide trichloracétique à 85 %*, *les interférons (alpha, bêta et gamma)*, *le 5-fluorouracile*, *les suppléments vitaminiques*, *le Cidofovir*, *l'acide 5-aminolévulinique et la vaccination anti- HPV*. (11)

C. Indications thérapeutiques :

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

1- **Indications thérapeutiques des lésions de bas grade (CIN 1)**

Les CIN 1 ont un potentiel évolutif faible mais totalement imprévisible. Les options thérapeutiques doivent tenir compte de l'imprécision de leur diagnostic et de l'imprévisibilité de leur évolution ;

➤ **Expectative :**

En cas de guérison spontanée, cette attitude évite le traitement et les séquelles thérapeutiques. Elle nécessite des contrôles cytologiques dont on connaît la sensibilité imparfaite et des colposcopies répétées (11).

Elle expose à la progression des lésions, voire au développement d'un cancer, surtout en cas d'abandon de la surveillance. Le taux des patientes

totallement perdues de vue ou ne se soumettant pas à l'ensemble des examens de surveillance est élevé, dépassant 20 % au bout de 2 ans (15).

Les critères de sélection des patientes et les modalités de leur surveillance doivent être stricts :

- seules les patientes avec une exploration cyto-colpo-histologique concordante en faveur de la CIN de bas grade et une colposcopie satisfaisante peuvent être surveillées ;
- en cas de persistance, une réévaluation cyto-colpo-histologique tous les 6 mois est recommandée ;
- en cas de régression, une réévaluation cyto-colposcopique annuelle pendant 1 ou 2 ans doit précéder la surveillance cytologique habituellement faite dans le cadre du dépistage du cancer cervical ;
- en cas d'aggravation d'un des éléments de l'exploration cyto-colpo-histologique ou lorsque les lésions persistent après 18 à 24 mois, un traitement est indiqué. (11,15)

➤ **Traitement immédiat :**

Il permet de réduire le risque de progression d'une lésion vers un cancer, mais il constitue un surtraitement inutile chez les 25 à 50 % de patientes dont les lésions auraient régressé spontanément (11). Il permet de rassurer une patiente particulièrement angoissée, mais ne dispense en aucun cas de la surveillance post-thérapeutique.

Pour le traitement des CIN de bas grade, les méthodes d'exérèse ont l'avantage de fournir une pièce opératoire dont l'analyse anatomopathologique permet de confirmer le caractère complet de l'exérèse et de découvrir les rares cas de cancers invasifs ou micro invasifs qui auraient été méconnus lors du bilan initial (11).

Les méthodes de destruction ne sont indiquées que lorsque la colposcopie est satisfaisante et que les examens cytologiques, colposcopiques et histologiques préthérapeutiques ne présentent aucun aspect en faveur d'une lésion plus sévère (11, 95,96).

2- Indications thérapeutiques dans les lésions de haut grade (CIN 2-3) :

Les lésions de CIN 2 et 3 doivent toujours être traitées. Elles sont considérées comme d'authentiques précurseurs du cancer. Dans 2 à 8% des cas un petit foyer invasif ou micro-invasif existe mais passe inaperçu aux examens préopératoires (11).

L'exérèse est recommandée pour traiter ces lésions. Les dimensions de l'exérèse dépendent de la taille et de la situation de la lésion sur le col. .

La conisation est habituellement indiquée. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines (34).

L'hystérectomie est proposée en cas de lésions gynécologiques associées ou comme traitement de deuxième intention. En traitement de première intention, il apparaît à la fois excessif et inadapté (11,35).

Les méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui acceptera un suivi régulier, si les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical, totalement visibles à la colposcopie. (34)

3- Cas particulier de l'adénocarcinome in situ :

Cette lésion d'origine glandulaire est le précurseur de l'adénocarcinome invasif, ce qui impose un traitement et une surveillance optimaux.

La prise en charge de cette pathologie n'est pas simple. En effet, le traitement de référence de l'ACIS a longtemps été l'hystérectomie mais le fréquent jeune âge des patientes plaide en faveur d'un traitement conservateur préservant leur fertilité. (24,97)

D'après les données actuellement disponibles, le traitement conservateur semble réalisable. Ainsi, en raison de leur caractère multifocal dans environ 15 % des cas et de la possibilité d'une atteinte endocervicale haute, il est recommandé de réaliser une cylindrectomie au bistouri froid emportant le canal cervical sur une hauteur d'au moins 25 mm, suivi d'un curetage endocervical. (24,97).

Le passage in sano de la conisation constitue la première règle à respecter pour un traitement conservateur (94). En effet, l'envahissement des marges d'exérèse apparaît comme un facteur prédictif de reliquat tumoral et de récurrence à distance. A travers une revue de la littérature comportant 17 études, on a constaté que la proportion de lésions résiduelles est en moyenne de 56 % (extrêmes : 13-80 %) si les berges sont atteintes, contre 24 % (extrêmes : 0- 44 %) si elles sont saines. (24)

En général, l'extension dans le canal cervical de l'ACIS, le risque d'exérèse insuffisante et le risque de progression de la lésion résiduelle vers le cancer font recommander une hystérectomie. En cas de désir de grossesse, la conisation ne peut être considérée comme un geste thérapeutique suffisant que si l'exérèse est complète chez une patiente qui accepte une surveillance postopératoire régulière, tout en étant avertie du risque de récurrence et des performances imparfaites des différents examens de surveillance pour ce type de lésions. (11)

4- indications thérapeutiques dans notre étude :

Les patientes sujettes de notre étude sont des patientes qui ont été hospitalisées et chez qui on a décidé un traitement chirurgical qu'il soit conservateur ou radical. Les méthodes destructrices ne sont pas disponibles. Ainsi, le traitement conservateur par conisation n'a été indiqué que chez 15 % des patientes. Tandis que le traitement radical par l'intervention de Wertheim, qui correspond à une adéno-colpohystérectomie élargie par voie abdominale, a été indiquée chez 55 % des patientes, l'hystérectomie totale chez 21 % des patientes et l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale chez 9 % des patientes .

Les lésions de bas grade sont traitées dans 50 % des cas par conisation. Les lésions de haut grade sont traitées dans 85 % des cas par hystérectomie. Ceci rejoint l'étude de L. Kouam concernant les stratégies thérapeutiques en cas de CIN qui a montré que l'hystérectomie est la méthode de choix dans la prise en charge des dysplasies de haut grade en raison des difficultés de la surveillance ultérieure dans un pays en voie de développement (42).

Un argument supplémentaire en faveur du traitement chirurgical est la mise en évidence de carcinomes invasifs sur des prélèvements obtenus après exérèse chez des patientes susceptibles de bénéficier d'un traitement destructeur (94,98).

Mergui, dans sa série, retrouve un cancer micro-invasif sur 44 lésions de CIN évaluées en préopératoire (soit 2,5 %) et 2 cancers micro-invasif sur 118 lésions de CIN 3 (soit 1,7 %) (98). Dans notre étude, on a trouvé un carcinome invasif sur 5 pièces opératoires sur 53 lésions de CIN évaluées en préopératoire soit 9 %.

VII. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES :

A. Complications immédiates :

Parmi les complications immédiates figurent les hémorragies et les infections post-opératoires.

Les saignements sont généralement de faible abondance après un traitement destructeur. Ces saignements se manifestent durant la phase de cicatrisation pendant 4 à 10 jours et ne nécessitent aucun traitement particulier.

Les hémorragies per-opératoires et post-opératoires sévères sont plus rares pour les conisations au laser (1,7 %) et les CAD (1,3 %) que pour les conisations au bistouri froid (4,6 %) et l'hystérectomie (11,99).

Les infections pelviennes sont exceptionnelles après une vaporisation en raison de l'absence de manipulation cervicale lors du traitement et de l'absence de nécrose tissulaire liée à la faible diffusion thermique de l'effet laser. À l'inverse, des infections pelviennes parfois sévères ont été notées après électrocoagulation ou cryothérapie. Ces infections sont favorisées par la nécrose

tissulaire entraînée par ce type de traitement. L'hydrorrhée est notée chez 50 % des patientes traitées par cryothérapie (100).

Dans notre étude il n'a pas été notée la notion de complications per- ou post-opératoires immédiates chez nos patientes.

B. Complications tardives :

Les risques de séquelles fonctionnelles post-thérapeutiques existent quelle que soit la méthode de traitement. Ces séquelles sont particulièrement préoccupantes chez les femmes jeunes, désireuses de grossesse (11,94).

Parmi les séquelles thérapeutiques ; les sténoses qui peuvent être responsables de troubles menstruels, entraîner une infertilité, avoir des répercussions sur le déroulement de la grossesse et l'accouchement et gêner la surveillance post-thérapeutique (100,101).

Dans la littérature, les fréquences des sténoses post-thérapeutiques varient selon l'âge des patientes, la sévérité des lésions traitées, la profondeur de l'exérèse et les modalités de la surveillance post-thérapeutique. Les chiffres globaux de la littérature varient de 2 à 50 % avec une moyenne à 10 % (94). La CAD semble diminuer le risque de sténoses (1,3 à 5,2 %) (11,94).

Des cas d'infertilité liée à une sténose cervicale et une oligoamucorrhée ont été décrits après des CAD de 13 à 29 mm de profondeur (11)

La conisation a un retentissement obstétrical non négligeable. Weber et al. faisaient alors une revue de la littérature et concluaient qu'il n'y avait pas d'augmentation du taux de stérilité ou d'avortements spontanés, mais qu'il existait un risque accru de prématurité.

Ainsi, sur une étude multicentrique réalisée par JC. Boulanger, on a noté que les fausses couches constituent 8,2 % et les avortements tardifs 2,2 %. En revanche, on a noté un taux de rupture prématuré de membrane est de 22,3 % et d'accouchement prématuré de 15,5 %.(94)

Des complications exceptionnelles ont été notées après conisation au bistouri froid. Ainsi, Zanati (102) a décrit un cas d'hémorragie tardive provoquée par la rupture d'un faux anévrisme de l'artère utérine, et Raynal (103) a rapporté un cas de pelvipéritonite et un autre d'occlusion intestinale suite à une colpotomie postérieure accidentelle avec plaie du cul de sac de Douglas.

Dans notre étude, un seul cas de complication tardive qui correspond à un avortement tardif survenant un an après conisation, soit dans 1,8 % des cas. Ceci peut être expliquée par le fait que les complications tardives se voient généralement suite à un traitement conservateur. Or, la conisation n'est réalisée que dans 15 % des cas.

Le risque de récurrence est fonction de la nature de la résection initiale : 1,5 à 3 % si les limites étaient saines et 25 % si un passage non in sano (99). Les différentes méthodes thérapeutiques présentent le même taux de récurrence. (7)

VIII. MODALITES DE SURVEILLANCE ET EVOLUTION POST THERAPEUTIQUE:

La surveillance post-thérapeutique de ces lésions est nécessaire pour deux motifs:

- ✚ En raison du risque d'échec thérapeutique;
- ✚ En raison, également, de la persistance à long terme d'un risque de récurrence: une étude de cohorte suédoise récente a montré qu'à 25 ans le risque relatif de cancer invasif après traitement d'une lésion CIN 3 est de 2,34 pour le col et de 6,82 pour le vagin avec un risque accru pour les patientes de plus de 50 ans (7)

Les facteurs de risque des récurrences sont (104):

- L'âge (> de 50ans);
- Le statut des marges d'excision ;
- Le grade initial de la lésion présente dans le cône ;
- La présence d'atypies cytologiques en postopératoire ;
- La persistance d'HPV ;
- Le type d'HPV en cause ;
- La charge virale d'HPV avant et/ou après le traitement ;
- Le tabagisme ;
- La multiparité ;
- L'infection HIV ;
- La positivité du curetage endocervical après la chirurgie ;
- Les lésions satellites d'HPV en dehors de la zone de la transformation.

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

Habituellement, une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois. Compte tenu de la sensibilité imparfaite de la cytologie, cette surveillance devrait associer la colposcopie au frottis cervical avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique (11,34).

La réalisation d'une hystérectomie chez une patiente porteuse d'une lésion CIN impose de continuer à surveiller la patiente selon un protocole identique à celui d'une conisation en raison d'un risque potentiel de récurrence, seul le siège de celle-ci change ; la récurrence étant alors vaginale (104).

La combinaison cytologie-test HPV a une sensibilité proche de 100 % pour la détection des récurrences et également une valeur prédictive négative de 100 %. Cela veut dire que les femmes présentant des frottis et des tests HPV négatifs après le traitement peuvent passer dans une catégorie de femmes à bas risque et rejoindre ainsi la population générale.(104)

Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle.

À l'inverse, en cas d'exérèse incomplète, le praticien a le choix entre trois attitudes (34,104) :

➤ Une surveillance dont les modalités devront être adaptées aux conditions anatomiques du col opéré est possible pour les lésions CIN de bas grade entièrement visibles à la colposcopie.

➤ Une nouvelle exérèse est nécessaire pour les lésions CIN de haut grade et les lésions non complètement visibles à la colposcopie.

➤ Voire une hystérectomie en cas de pathologie gynécologique associée.

Parfois, une nouvelle exérèse est indiquée en cas d'exérèse incomplète d'une lésion micro-invasive et en cas d'exérèse endocervicale incomplète d'une lésion CIN lorsqu'une sténose post-thérapeutique empêche une surveillance cytologique et colposcopique fiable. (34)

Le choix dépend de nombreux facteurs dont l'âge des patientes, le terrain (immunodépression), la sévérité de la lésion histologique initiale, la situation exo- et/ou endocervicale de la berge non saine, l'anatomie du col opéré (visibilité de la jonction squamocylindrique, sténose), les résultats des examens de surveillance, les souhaits de la patiente (désir de grossesse) et sa compliance pour la surveillance ultérieure. (11)

Le suivi actuellement proposé en France par l'ANAES est fondé sur l'utilisation conjointe de la colposcopie et de la cytologie au premier contrôle entre trois et six mois, puis par cytologie seule sur une période de dix ans (104).

La stratégie de surveillance post-thérapeutique adoptée par notre service est la suivante :

➤ Pour les lésions de bas grade, un contrôle colposcopique à 6 mois et à 1 an puis cytologique annuel.

➤ Pour les lésions de haut grade, un contrôle par cytologie et colposcopie à 6 mois et à 1 an puis par cytologie tous les ans.

Notre étude a montré que 62,5 % des patientes ont adhéré à un suivi post-thérapeutique régulier allant de 1 à 5 ans. Alors que, 37,5 % sont perdues de vue.

L'évolution est marquée par une guérison chez toutes les patientes suivies. Ceci rejoint les données de la littérature concernant les taux de guérison qui sont en moyenne supérieurs à 90 %. Mais il faut également tenir compte du type du traitement qui, dans notre série, était radical dans 85 % des cas.

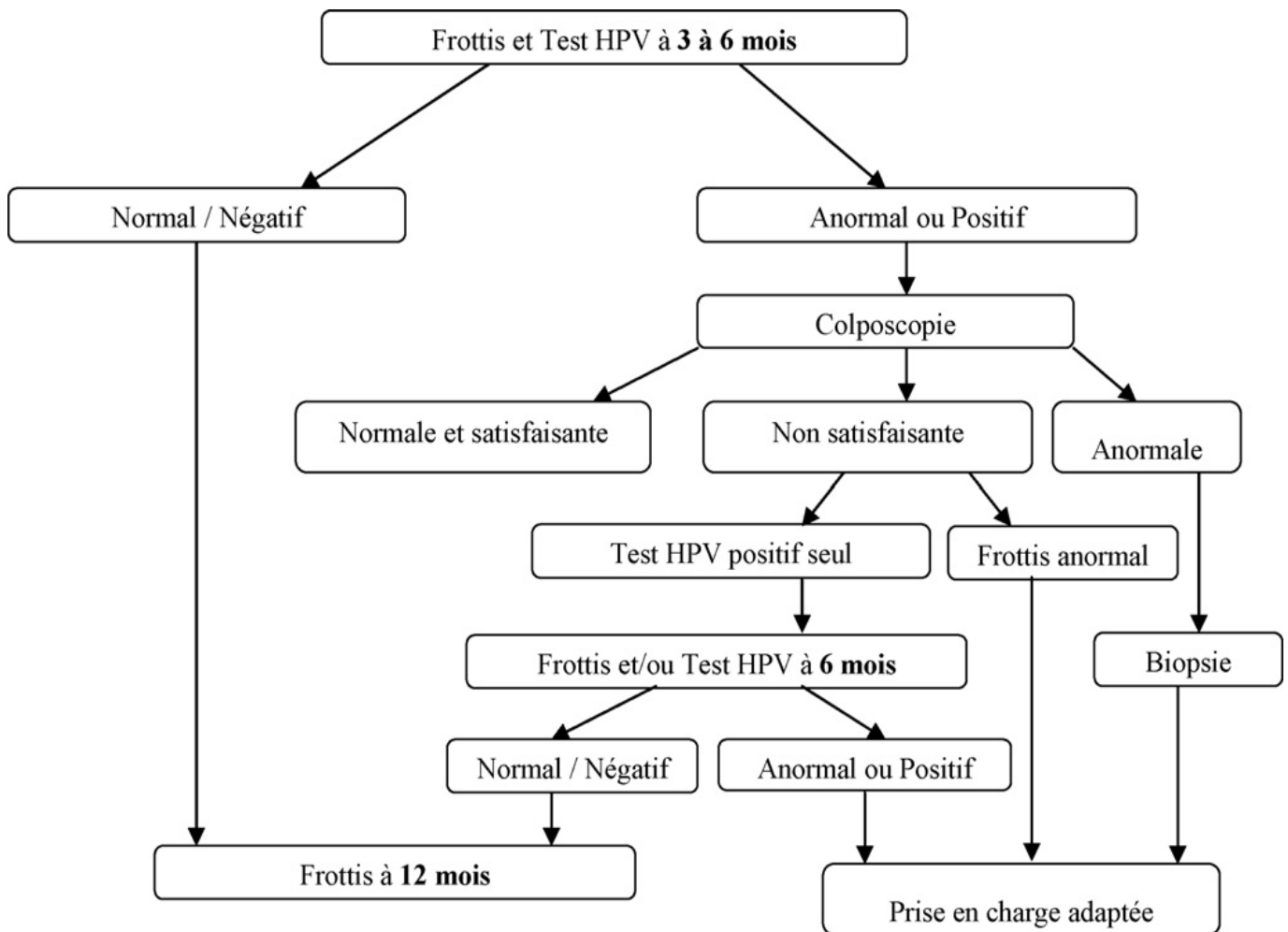


Figure 41 : Arbre décisionnel de surveillance post-thérapeutique des CIN 2 et 3. (J.-L. Mergui)



Conclusion



Au terme de ce travail, on peut conclure l'importance du dépistage et de la prise charge des néoplasies cervicales intra-épithéliales dans la prévention du cancer du col utérin qui constitue le 2^{ème} cancer de la femme par son incidence et sa mortalité.

A travers les facteurs de risque étudiés on a pu définir un profil des femmes exposées, comparable à celui retrouvé par plusieurs auteurs. Ce sont des femmes jeunes, de bas niveau socio-économique, ayant eues des rapports sexuels précoces, multipares et non ménopausées dans la majorité des cas. C'est sur ces femmes que les dépistages devraient préférentiellement porter.

Le test de dépistage idéal reste le frottis cervico-vaginal qui doit être complété par une colposcopie avec biopsie dirigée pour poser le diagnostic des CIN. Mais le coût et le manque de disponibilité de ces moyens partout dans le pays pourraient faire privilégier d'autres alternatives comme la visualisation cervicale à l'acide acétique.

Seul le traitement des CIN permet de prévenir le développement ultérieur d'un cancer invasif, mais la possibilité d'une lésion résiduelle ou de récurrences impose une surveillance prolongée.

Le nombre réduit de cas retrouvés dans notre étude renseigne sur l'insuffisance du dépistage individuel et montre que la prévention du cancer du col utérin est imparfaite. D'où la nécessité d'instaurer un programme national de dépistage organisé avec généralisation des centres de dépistage dans tout le pays.

L'inauguration du premier centre de dépistage du cancer du sein et du cancer du col utérin à la maternité Suissi de Rabat, nommé « Centre de consultation, de diagnostic et de dépistage » constitue un premier pas dans ce sens.

Enfin, Pour organiser un programme de dépistage efficace dans notre pays, il faudra trouver des ressources financières suffisantes, développer les infrastructures, former le personnel nécessaire et élaborer des mécanismes de surveillance pour dépister, examiner, traiter et suivre les femmes appartenant au groupe cible.

RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail on peut recommander :

- De rendre la lutte contre le cancer du col utérin parmi les priorités de la politique sanitaire du pays ;
- La nécessité et l'urgence de renforcer et étendre le programme de dépistage à tout l'ensemble du pays dans un cadre organisé.
- De préconiser le dépistage systématique chez toutes les femmes en âge de procréer, surtout celles âgées entre 35 et 50 ans.
- La formation continue et la sensibilisation du personnel médical.
- La création de centres de dépistage du cancer du col utérin et leur répartition sur l'ensemble du territoire national. Ces centres doivent être liés étroitement aux services de prises en charges des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin ;
- La disponibilité du matériel peu coûteux à la réalisation des frottis dans tous les centres de santé.
- D'organiser des campagnes de sensibilisation avec diffusion de l'information à l'ensemble de la population à travers les médias comme c'est le cas pour le cancer du sein ;
- L'éducation des femmes pour agir sur les facteurs de risque tel que, les comportements sexuels à risque, l'âge précoce du mariage, la multiparité et le tabagisme.



Résumés



Résumé

La prévention secondaire du cancer du col utérin est basée sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales, avec un suivi post-thérapeutique adéquat.

L'objectif de notre travail est de montrer l'importance de cette prévention avec analyse de la situation dans notre formation.

Notre étude est une analyse rétrospective de 53 cas de CIN, traités dans le service de Gynécologie-Obstétrique (MI) de la Maternité Suissi du CHU Ibn Sina de Rabat, durant une période de 10 ans allant de 1998 à 2007.

La moyenne d'âge est de 44,4 ans avec des extrêmes de 29 et 72 ans. Presque la moitié des patientes sont des grandes multipares (45,4 %). Ces patientes sont mariées à un âge précoce (64 % des patientes chez qui ce paramètre a été précisé sont mariées avant 20 ans), et sont non ménopausées dans 72 % des cas. La notion de prise de contraception orale est retrouvée dans 38 % des cas. L'infection génitale à répétition est rapportée dans 51 % des cas.

76 % des patientes étaient symptomatiques, avec une symptomatologie faite de métrorragie et de leucorrhées. L'étude cyto-colpo-histologique a montré une prédominance des CIN 3 (52 %) suivies des CIS (17 %), les CIN 1 représentent 13 % et les CIN 2 représentent 11 %. Avec découverte de carcinome invasif sur 5 pièces opératoires (9 % des cas).

Le traitement conservateur par conisation n'a été envisagé que chez 15 % des patientes, tandis que le reste des patientes ont subi un traitement radical.

62,5 % des patientes ont adhéré à un suivi post-thérapeutique régulier. L'évolution est marquée par une guérison chez toutes les patientes suivies.

Ce qui montre l'importance de la prise en charge des CIN et la nécessité d'instaurer un programme de dépistage organisé dans notre pays.

Summary

The secondary prevention of the cancer of the uterine cervix is based on the screening, the diagnosis and the treatment of the intraepithelial cervical neoplasia, with an adequate post-therapeutic follow-up.

The objective of our work is to show the importance of this prevention with analysis of the situation in our formation.

Our study is a retrospective analysis of 53 cases of CIN treated in the service of Gynecology-Obstetrics (MI) of Souissi Maternity of the CHU Ibn Sina de Rabat, during 10 years between 1998 and 2007.

The average age is 44,4 years with extremes of 29 and 72 years.

Most frequently patients are multipares (73,9 %). these patients are married earlier (64% are married before 20 years), and are not menopauses in 72% of the cases. The use of oral contraception is found in 38% of the cases. The repetited genital infection is reported in 51% of the cases.

76% of the patients were symptomatic, with a symptomatology made of metrorragies and leucorrhea. The cyto-colpo-histological study showed a prevalence of the CIN 3 followed by the CIS, the CIN 1 account for 13% and the CIN 2 account for 11%. With discovered invasive carcinoma on 5 operational parts (9% of the cases).

The preserving treatment by conization was considered only at 15% of the patients, while the remainder of the patients underwent a radical treatment.

62,5% of patients adhered to a regular post-therapeutic follow-up. The evolution is marked by a cure in all the followed patients.

This shows the importance of the treatment of the CIN and the need for running an organized screening in our country.

ملخص

ترتكز ا لوقاية الثانوية من سرطان عنق الرحم على تقصي تشخيص و علاج الورم الداخ ل ظاهري مع متابعة ما بعد علاجية مناسبة.

هدف هذا العمل هو إبراز مدى أهمية هذه الوقاية مع تحليل للوضعفة في مصلحتنا.

دراستنا هي تحليل استعادي ل 53 حالة من الورم الداخ ل ظاهري تم علاجها في مصلحة أمراض النساء و التوليد بمسلسفى الولادات السوسفسى التابعة للمركز الصلحي الجامعي ابن سينا بالرباط خلال عشر سنوات ما بين 1998 و 2007.

بلغ متوسط العمر 44,4 سنوات حيث تراوحت الأعمار ما بين 29 و 72 سنة.

تشكل المرفضات مكررات الولادة أكثر من الثلث (73.9 بالمائة). هؤلء المرفضات تزوجن في سن مبكرة (64 بالمائة من المرفضات اللاتي تحدد لديهن هذا العامل تزوجن قبل سن العشرين) و هن لم يبلغن سن الظهي في 72 بالمائة من الحالات. تناول الحبوب المانعة للحمل تم إيجاده لدى 38 بالمائة من المرفضات و ظاهرة الخمج التناسلي المتكرر تم إيجادها عند 51 بالمائة من الحالات.

توجد أعراض عند 76 بالمائة من المرفضات هذه الأعراض مكونة من النزيف و السيلان التناسليين.

أبرزت الدراسة الخلوية و الظاهرية و النسيجية أن الأورام الداخ ل الظاهرية درجة 3 تشكل الأغلبية بنسبة 52 بالمئة تليها الأورام الداخ لية بنسبة 17 بالمائة في حين تشكل الأورام الداخ ل الظاهرية درجة 1. 13 بالمائة و الأورام الداخ ل الظاهرية درجة 2. 11 بالمئة. مع اكتشاف أورام سرطانية سطحية في 5 الأجزاء المسأصلة جراحيا (9 بالمائة من الحالات).

تقرر العلاج الحفاظي فقط عند 15 بالمائة من المرفضات في حين عولجت باقي المرفضات بالعلاج الاستئصالي.

استجا بت 62.5 بالمئة من المرفضات لمتابعة ما بعد علاجية منتظمة. تميز تطور الحالات بشفاء جميع المرفضات.

كل هذا برز مدى أهمية التدبير العلاجي للأورام الداخلة الظاهرية و
ضرورة إرساء برنامج تفصي منظم في بلادنا.



Bibliographie



[1] **J. MONSONEGO.**

Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du dépistage, récents progrès et perspectives.

Presse Méd. 2007 ; 36 : 92-111.

[2] **N. MUBIAYI, E. BOGAERT, F. BOMAN, E. LEBLANC, D. VINATIER, J.-L. LEROY.**

Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin.

Gynécologie, Obstétrique & Fertilité 2002 ; 30 : 210-7.

[3] **LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL DE UTERUS : GUIDE DES PRATIQUES ESSENTIELLES.**

OMS – 2007. [http : // www.who.int / publication / fr. /](http://www.who.int/publication/fr/).

[4] **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 : 15-20.

[5] **R. SANKARANARAYANAN, A. M. BUDUKH, R. RAJKUMAR.**

Programmes efficaces de dépistage du cancer du col utérin dans les pays en voie de développement.

Bulletin of the World Health Organisation, 2002 ; 79 (10) ; 954-962.

[6] **B.R.SOUDRE.A.LAMIEN, B. KONE, M. SAMON, B. SAKARDE.**

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au Burkina-Faso : Etude cytologique réalisée dans 2 provinces (Oudalan, Séno).

Médecine d'Afrique Noire : 1992, 39 (12).

[7] **J. L. MERGUI, J. LEVEQUE.**

Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin ? Gynécologie obstétrique et fertilité 36 (2008) 441-447.

[8] **J. MONSONEGO.**

Prévention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissance actuels, modalités pratiques et nouveaux enjeux.

Presse médicale 2007 ; 36 : 640-66.

[9] **J. -W. SELLORS, R. SANKARANARAYANAN.**

Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales. .
Chapitre 2 : introduction à la néoplasie cervicale intra-épithéliale.

[10] **P. TRANBALOC.**

Histoire naturelle des lésions précurseur du cancer du col utérin.

Gynécologie obstétrique & fertilité 36 (2008) 650-655.

[11] **J. J. BALDAUF, D. HAMID, J. RITTER ET P. WALTER.**

Néoplasies intraépithéliales du col utérin.

Encyclopédie Médico-chirurgicale : Gynécologie, 597-A-10, 2003, 20 p.

[12] **SEYDOU TRAORE.**

Le dépistage des CIN par l'inspection visuelle à l'acide acétique et du Lugol : à propos de 4632 femmes dépistées dans le district de Bamako.

Thèse de Médecine. Fmp et d'Odonto-Stomatologie, Université de Bamako, 2005.

[13] **J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN.**

Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre 1 : introduction à l'anatomie du col utérin.

[14] **D. HUGOL.**

Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade et de haut grade : Critères cytologiques et corrélations histopathologiques, Diagnostic différentiel.

Revue française des laboratoires, Octobre 2002. N°346.

[15] **AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES).**

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

J Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 1999 ; 28 : 310-318.

[16] **MI. SHAFI, DM. LUESLEY, JA. JORDAN, JA. DUNN, TP. ROLLASON, M. YATES.**

Randomised trial of immediate versus deffened treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalitis.

Br. J. Obstet. Gynecol. 1997 ; 104 : 590-4.

- [17] **E-INSACCO, B. DE MATTEIS, A. CINEL, GL. ONNIS, D. MINUCCI .**

Risk of progression in low grade squamous intra-épithélial lesions.

Eur. J. gynecol. Oncol. 1992; 13: 326-30.

- [18] **JJ. BALDAUF, J RITTER, M.DREYFUS, N.SADER .**

L'évolution des CIN 1.

In : comptes rendus de la société française de gynécologie Paris : SFG ; 1995 ; 3 : 305-6.

- [19] **K. SYRJÄNEN, R. MANTYJARVI, S. SAARI KOSKI, M. VÄYRYNEN, S. SYRJÄNEN, S. PARKINEN.**

Factors associated with progression of cervical humain papillomavirus (HPV) infection into carciroma in situ during a long-term prospective follow-up.

Br. J. Obstet. Gynecol. 1988; 95:1096-102.

- [20] **K. SYRJÄNEN, S. SAARIKOSKI, M. VÄYRYNEN, S. SYRJÄNEN, S. PARKINEN.**

Factors associated with the clinical behaviour of cervical humain papillomavirus infections during a long-term prospective follow-up.

The experience of the Kuopio Institute Cervix 1989, 7 ; 131-43.

- [21] **D. DRAGENT, M. CHOMIER.**

Cancer de l'intervalle : cancer à marche rapide ?

Contracept Fert Sex 1992, 206 : 644-8.

[22] JC. BOULANGER, J. GANDRY.

Lésions précancéreuses du col.

In : Mise à jour gynécologie et obstétrique. Paris : Vigot ; 1993 : P. 153-202.

[23] K. SYRJÄNEN, V. KAVAJA, M.YLISKOSKI, F. CHANG, S. SAARIKOSKI, S. SYRJÄNEN ET AL.

Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system.

Obstet Gynécol 1992 ; 79 : 675-82.

[24] O.GRAESSLIN, F. DEDECKER, P. COLLINET, E. JOUVE, D. URBANIACK, J. -L. LEROY, J.-C. BOULANGER, C.QUEREUX.

Prise en charge de l'adénocarcinome in situ du col utérin.

Gynécologie obstétrique et fertilité 34 (2006) ; 1178-1187.

[25] RAPPORT FLAJOLET, ANNEXE1.

La prévention : définition, notions générales sur l'approche et comparaisons internationales.

[26] E. AKAM ET S. VENNE.

L'infection du virus du papillome humain.

Canada. 2002 : 159 p.

[27] **F. AUBIN, J.-L. PRETET, C.MOUGIN, D. RIETHMULLER.**

Infection à papillomavirus humain.

Ann. Dermatol. Venereol. 2007 ; 134 : 94-9.

[28] **S. DOUVIER, S. DALAC.**

Infection à papillomavirus.

EMC : Maladies infectieuses 1 ; (2004) : 235-261.

[29] **P. DELVENNE.**

Vaccination anti-HPV : perspectives et conséquences potentielles pour le dépistage du cancer du col utérin.

Ann. Pathol. 2006 ; 26 : 1541-1542.

[30] **J. LANSAC, R. ROUZIER, D. RIETHMULLER, J. LEVEQUE.**

Faut-il vacciner nos filles contre le cancer du col utérin ?

J. de Gynécolog. Obstét. et Biol. de la Reprod. 36 (2007) 92-94.

[31] **F. DENIS.**

Vaccin antipapillomavirus : rêve ou révolution ?

Gynécologie, obstétrique et fertilité 34 (2006) 569-570.

[32] **ORGANISATION PANAMERICAINE DE LA SANTE.**

Mise à jour sur le statut des vaccins anti-HPV. Bulletin d'immunisation.

Volume XXIX, Numéro 6 Décembre 2007.

- [33] **D. RIETHMULLER, J. P. SCHAAL, C. MOUGIN.**

Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papilloma virus humain.

Gynécologie Obstétrique et Fertilité ; 2002, 30 : 139-46.

- [34] **AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES).**

Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002.

- [35] **A. N'GOLET, B.R. KOUTOUPOT, L. LUBUELE, D. MOUKASSA, S.E. ETOKA.**

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) à Brazzaville, Gongo. Analyse de situation.

Annales de Pathologie, 2004 ; 24 : 324-8.

- [36] **A. JAMAL, J.A.ALMAGHRABI.**

Profil of Pap smear cytology in the Western region of Saudi Arabia.

Saudi Med. J. 2003; 11: 1225-29.

- [37] **C.VARGHESE, NS. ANNA, K. CHITRAKHAHA, N. DHAKAD, P. RANI, L. MALATHY ET AL.**

Risk factors for cervical dysplasia in Kerala, India.

Bulletin world Health Organisation, 1999; 3: 281-3.

- [38] **B.J. LANCASTER, L. BANACH, T. LEKALAKALA, I. MANDIWANER, CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX.**

Results of Ka-Ngwane Screening programme and comparison between the results obtained from Urban and other unscreened rural communities.

East Afr. Nord J 1999; 2: 101-04.

- [39] **P. CLAEYS, H. DE VUYST, G. MZENGE, J. SANDE, V. DHONDT, M. TEMMERMAN.**

Integration of cervical screening in family planning clinics.

Int. J. Gynecol Obstet 2003; 81: 103-08.

- [40] **P.J. THISTLE, ZM, CHIRENJE.**

Cervical cancer Screening in a rural population of Zimbabwe.

Cent. Afr. J. Med. 1997; 9: 246-50.

- [41] **J.-R. GIRAUD, J. COIFFIC, P. POULAIN, J. KERISIT ;**

Intérêt de la recherche des néoplasies intra-épithéliales du col utérin chez la femme traitée pour annexite.

J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 1997 ; 26 : 798-803.

- [42] **L. KOUAME, J. KAMDOM-MOYO, A. S. DOH, P. NGASSA, J. L. ESSAM OYONO ;**

Stratégie thérapeutique en cas de néoplasies intra-épithéliales du col utérin : à propos d'une série de 101 cas au CHU de Yaound (Cameroun).

Médecine d'Afrique noire : 1999 ; 46 (1).

- [43] **M.-A. BENHMIDOUNE, M. AÏTERRAÏSSE, N. DERHEM, H. RIDA, Y. ELKHOLTI, AÏTAHRI.**

Le dépistage du cancer du col utérin au maroc : à travers une campagne de dépistage de masse réalisé dans la région de Rhamnas.

Posters/ Cancer/ Radiothérapie ; 12 (2008) : 713-753.

- [44] **F. LAMONTAGNE, R. PIGNET, J. PILLONET, A. LAPORATE;**

Cancer du col utérin inaugural du SIDA chez la femme.

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire; 1998, 8 : 63-65.

- [45] **C. BERGERON ;**

HPV et cancer : Classification des lésions.

Revue Francophone des Laboratoires ; Septembre – Octobre 2008 : N° 405.

- [46] **C. MEIJER, T. COX ;**

HPV et dépistage : Les recommandations d'EUROGYN 2003 :

[http : //www.esculap.com](http://www.esculap.com).

- [47] **J-J. BALDAUF, M.DREYFUS, J. RITTER, E. MONTUN, G. OBERT.**

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

Chirurgie ; 1992,118 (10) : 625-628.

- [48] **J. BRISSON, M. ROY, M. FORTIER, C. BOUCHARD ;**
Condyloma and intra-epithelial neoplasia of the uterine cervix : a case control study.
Am. J. Epidemiol ; 1988, 130 (2) : 427-429.
- [49] **C. VERGNE, J.-M. JOURDAIN, J. LANZAC, P. LECOMPTE ;**
Dépistage du cancer du col utérin.
Gynécol. Prat. ; 2000 : 83-96.
- [50] **ALLIANCE POUR LA PREVENTION DU CANCER CERVICAL ;**
Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles.
[http : // www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org).
- [51] **N. MUNOZ, A.-C. JACQUARD ;**
Quelles données épidémiologiques sont nécessaires pour la mise en place de la vaccination contre le papillomavirus humain ?
Presse Médicale ; 2008, 37 : 1377-1390.
- [52] **J. STRICKLAND, D. MACLEAN, J. LANCOANDA, B. SAKAND.**
Le cancer du col : Aspect épidémiologique.
Cahier de Santé ; 1977, 7 : 277-230.

- [53] **J.-J. BALDAUF,**
Quelques réflexions à propos des recommandations de la vaccination prophylactique anti-HPV et du dépistage du cancer du col utérin.
J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 36 (2007) : 623-624.
- [54] **H. BOCQUET, M. BAGOT ;**
Lésions tumorales bénignes associées aux papillomavirus humain.
EMC : Dermatologie Cosmétologie 1 (2004) : 97-112.
- [55] **N. ELGNAOUI, B. GAZZAZ, M. KHYATI, N. BENCHAKROUN, A. BENIDDER, M. HASSAR ET AL. ;**
Rôle des papillomavirus humains (HPV) dans le cancer du col utérin au Maroc et facteurs associés.
Journal Biologie et Santé de Casablanca (JBS 2004) ; Décembre 2004 : 15-16.
- [56] **A. GERBAULET, V. COEN ;**
Cancer du col utérin. Cancers : évaluation, traitement et surveillance.
Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997. [http: //www.caducee.net](http://www.caducee.net).
- [57] **J. SHERNIS, E. WELLS, V. TSU, A. BISHOP.**
Prévention du cancer du col.
Reproduction Health Mathers. 1995, 6 : 60-71.
- [58] **J. LANZAC,**
Le cancer du col de l'utérus. La pratique Médicale, 1988, 32 : 9-27.

[59] N. EL AARJI,

Les cancers du col utérins (à propos de 172 cas).

Thèse en médecine ; 2006, N° 17. Fmp. Casablanca.

[60] C. FOSSAT,

Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin.

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

[61] L. THIRRY, R. VIKAEER ;

Le tabagisme augmente le risque de cancer du col utérin.

TSH la Revue, 2001, 3, 11 : 639-641.

[62] S. KARRAM ;

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

Thèse en médecine, fmp de Casablanca, 2004 ; N°255.

[63] M. JONDET ;

1989-1999 : 10 ans de dépistage du cancer du col utérin.

Reprod. Hum. Horm. 1999 (112), 8: 753-757.

[64] C. HOCHE, C. MATHIEU ;

Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin.

Revue du Praticien ; 1990, 40 : 26-30.

- [65] **P. BLUMENTHAL, F. DONNAY, E. EDOUARD, M. ISLAM ;**
Prévention du cancer du col utérin dans les milieux aux ressources limitées.
Out Look, 2000, 18, 1 : 345-353.
- [66] **A. NORSTROM, T. RADBERG ;**
Problèmes de dépistage des cancers du col utérin.
Encyclopédie médico-chirurgicale : Gynécologie, 605-A-20, 2002, 6p.
- [67] **A. BONGAIN, C. PRADIER, E. GALIBA, A. RAMPAL, D. SERRANIO, J-Y. GILLET.**
Cancer invasif du col : Incidence chez les femmes infectées ou à risque d'infection par le VIH.
Gynecol. Int. 1999, 8, 12: 7-12.
- [68] **A. BOUGAIN, E. GALIBA, A. RAMPAL, V. GAID, J. DURANT, J-Y. GILLET ;**
Dysplasies cervicales chez la femme infectée par le VIH.
Reprod. Hum. Horm. 1995, 8 : 1-2, 73-79.
- [69] **M. GAREW ;**
Rôle de l'acide folique dans la prévention des néoplasies du col : survol de la littérature.
Maladies Chroniques et Cancéreuses 1996, 16 : 3.

[70] **P. BERNARD ;**

Cancer invasif du col utérin.

[http : //www.santé.ujf-grenoble.fr](http://www.santé.ujf-grenoble.fr).

[71] **C. BERGERON, J.-G. BREUGELMANS, S. BOUEE, C. LEFANS,
S. BERNARD, V. REMY ET AL.**

Coût du dépistage et de la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin en France.

Gynécol. Obstét. & Fertil. 34 (2006) : 1036-1042.

[72] **C. STEPHANIE ;**

Dépistage du cancer du col de l'utérus en France : les conditions de la mise en place d'un dépistage organisé.

ENSP module international de santé publique – 2005.

[73] **D. SCHWARTZ ;**

Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide.

Thèse en médecine, Genève ; 2002 : 10250.

[74] **P. DROUIN, M. FORTIER, G. KREPAT, S. INHABER ;**

Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada.

Société des gynécologues oncologues du Canada.

<http://www.phasc.aspc.gc>.

- [75] **L. ASBFORD, Y. COLLYMORE ;**
Prévenir le cancer du col de l'utérus de par le monde.
Population reference bureau : Juillet 2005.
- [76] **JL. BELNISON, RG. PRETORIUS, WH. ZHANG, LY. WO, L. QIAO, P. ELSON ;**
Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid.
Obstet. Gynecol. 2001, 98, 3: 441-444.
- [77] **M. HAKAMA, AD. MILLER, N. DAY ;**
Screening for cancer of the uterine cervix.
Lyon, France, 1986 : 133-44.
- [78] **C. BERGERON ;**
La cytologie du col utérin en couche mince.
Gynécol. Obstét. & Fertil. 2000 ; 28 : 760-764.
- [79] **M. CECILLE, V. LAVENU ;**
Le cervico-utérin : Ses atouts et ses faiblesses en 2008.
Annales de pathologie, (2008) 28S, S87-S89.
- [80] **DE MAY, RM. CAMMON ;**
Problems in papanicolaou smear in interpretations.
Arch. Pathol. Lab. Med. 1997; 121: 229-38.

[81] C. BERGERON ;

Frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus.

EMC traité de médecine AKOS, 3-1235, 2007.

[82] J.-C. BOULANGER, B. GARRIOT, B. METAYER, H. SEVESTRE ;

Conduite à tenir devant un frottis cervical ASC-US.

Réalité en gynécologie obstétrique ; N°118 : Février 2007.

[83] ANAES, CONSENSUS ET RPC ;

Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Gynécol. Obstét. & Fertil. 33 (2005) : 357-360.

[84] S. HANTZ, E. DECROISSETTE, H. CALY, J. RENAUDIE, C. DUSSARTRE, D. BAKELAND, F. DENIS, S. ALAIN .

Evaluation d'une sonde spécifique HPV 16, 18 et 45 par Hybrid Capture (Digene) chez des patientes présentant une infection à HPV Haut risque oncogène.

Science direct : pathologie-biologie 2008 : p.5.

[85] J. MONSONEGO ;

Colposcopie : apport du test HPV en pratique clinique.

Gynécologie obstétrique & fertilité ; 32 (2004) : 62-74.

[86] J.W. SELLORS, R. SANKARANARAYANAN ;

Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales.
Chapitre 7 : diagnostic colposcopique des néoplasies cervicales intra-épithéliales.

[87] J.-L. MERGUI, S. SANANES, O. PAMBOU, H. FOLQUES ;

Traitement des lésions intra-épithéliales du col et du vagin.

Reprod. Hum. Horm. 1995, (8), 7 : 417-428.

[88] C. BERGERON ;

La protéine P16 : un marqueur cytologique des néoplasies intra-épithéliales du col utérin ?

Annales de Pathologie ; 2007,27 :1S43-1S44.

[89] S. DOUVIER, L. FILIPUZZI, P. SAGOT ;

Prise en charge d'une néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus en cours de grossesse.

Gynécol. Obstét. & Fertil. 31 (2003) : 851-855.

**[90] P-F. KAMINSKI, D-S. LYON, J-I. SOROSKI, J-B. WHEELLOCK,
E-S. PODCZASKI ;**

Significance of atypical cervical cytology in pregnancy.

Am. J. perinatol. 1992 ; 9 : 340-3.

- [91] **O. ZOUNDI-OUANGO, K. MORCEL, J.-M. CLASSE, F. BURTIN, O. AUDRIN, J. LEVEQUE.**

Lésions cervicales utérines pendant la grossesse : diagnostic et prise en charge.

J. gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 2006 ; 35 : 227-236.

- [92] **J.-C. BOULANGER, J. GONDRY, P. VERHOPST, C. CAPSIE, S. NAJAS ;**

Treatment of CIN after menopause.

European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology; 95 (2001): 175-180.

- [93] **A. BERREBI, W. BADIAR, A. DUCLUSAUD ;**

Fréquence, persistance et récurrence des lésions à HPV du col utérin chez les patientes séropositives pour le VIH.

Gynécol. Obstét. & Fertil. 36 (2008) : 521-525.

- [94] **J.-C. BOULANGER, J. GONDRY, P. NAPELS ;**

Conisations.

Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), techniques chirurgicales – gynécologie ; 41-685, 1998 ; 12 p.

- [95] **E. SABBAH-BRIFFAUT, P. COLLINET, R. SABBAH, F. BOWAN, J-L. LEROY ;**

Prise en charge des lésions malpighiennes intra-épithéliales de type CIN 2 et

CIN 3 par vaporisation au laser : étude rétrospective sur 52 cas.

J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 2006 ; 35 (cahier 1) : 785-789.

- [96] **J.-W. SELLORS, R. SANKANARYANAN ;**

Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales ;

Chapitre 13 : Traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales par résection à l'anse diathermique (RAD).

- [97] **F. DEDECKER, O. GRAESSLIN, S. BONNEAU, C. QUEREUX ;**

Persistance et récurrence des adénocarcinome in situ après traitement : à propos d'une série rétrospective multicentrique de 121 cas.

Gynécol. Obstét. & Fertil. 36 (2008) : 616-622.

- [98] **J.-L. MERGUI, P. TAUSCHER, C. BERGERON, O. PAMBOU, J. SALABAROUX ;**

L'électrocoagulation à l'anse diathermique : indications et résultats.

Contracep. Fertil. Sex. 1994 ; 22 : 7-1.

- [99] **J.-L. BRUN, A. YOUNI, C. HOCKÉ ;**
Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation :
évaluation à travers 3 techniques opératoires.
J. gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 2002 ; 31 : 558-564.
- [100] **G. PORCU ;**
Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical.
EMC ; gynécologie, 2005 : 739-A-25.
- [101] **J.-J. BALDAUF, M. DREYFUS, J.-P. WERTZ, C. CUEMIN ;**
Conséquences et traitement des sténoses cervicales survenue après une
conisation au laser ou une résection à l'anse diathermique.
J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 1997 ; 26 : 64-70.
- [102] **J. ZANATI, F. SERGENT, E. CLAVIER, L. MARPEAU ;**
Hémorragie retardée post-conisation et faux anévrisme du pédicule
utérin.
J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 2006 ; 35 : 725-728.
- [103] **P. RAYNAL, J. LUCAS ;**
Pelvipéritonite et occlusion intestinale : deux complications atypiques de
la conisation au bistouri froid.
J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 2003 ; 32 : 43-45.
- [104] **J.-L. MERGUI, V. POLENA, E. DAVID-MONTEFIORE, S.
UZAN ;**
Recommandations pour la surveillance des patientes traitées pour des
lésions de haut grade du col utérin.
J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. (2008) 37S, S121-S130.

الوقاية من سرطان عنق الرحم:
التقصي والتدبير العلاجي للأورام
الداخل الظهارية لعنق الرحم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : سعاد كسابي
المزادة في: 01 نونبر 1982 بمغراوة (تازة)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الورم الداخل الظهاري – التقصي – عنق الرحم – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: إدريس فرحاتي

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد: زكي الحنشي

مشرف

أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد

السيد: رشيد برادة

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد: إبراهيم غراب

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

أعضاء

}