



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 179

# Place de la radio chimiothérapie concomitante dans la prise en charge du cancer du col utérin (Étude rétrospective 2008–2014)

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03 /11/2016

PAR

M<sup>lle</sup>. Hind SAMI

Née Le 19 Juillet 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Cancer du col utérin – Radiochimiothérapie – Concomitante –  
Chirurgie – Facteurs pronostiques.

## JURY

|                   |                                               |            |
|-------------------|-----------------------------------------------|------------|
| M.                | H. ASMOUKI                                    | PRESIDENT  |
|                   | Professeur de Gynécologie–Obstétrique         |            |
| M <sup>me</sup> . | M. KHOUCHANI                                  | RAPPORTEUR |
|                   | Professeur agrégée d'Oncologie–Radiothérapie  |            |
| M <sup>me</sup> . | A. BASSIR                                     | JUGES      |
|                   | Professeur agrégée de Gynécologie–Obstétrique |            |
| M.                | R. EL BARNI                                   |            |
|                   | Professeur agrégé de Chirurgie Générale       |            |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ رَبِّ  
أَدْخِلْنِيْ مُدْخَلَ صِدْقٍ  
وَأَخْرِجْنِيْ مُخْرَجَ صِدْقٍ  
وَأَجْعَلْ لِّيْ مِنْ لَّدُنْكَ سُلْطٰنًا نَّصِيرًا

سورة الإسراء آية 80

صَلَّى اللَّهُ الْعَظِيمِ





# *Serment d'hypocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

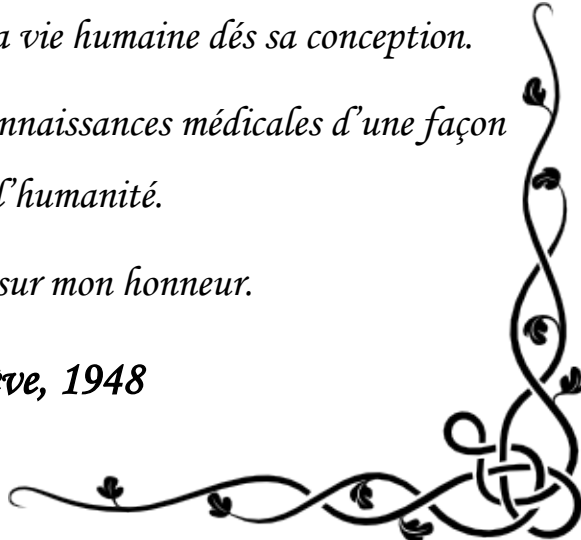
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





# *LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

| Nom et Prénom               | Spécialité                  | Nom et Prénom          | Spécialité                            |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| ABOULFALAH Abderrahim       | Gynécologie-obstétrique     | GHANNANE Houssine      | Neurochirurgie                        |
| AIT BENALI Said             | Neurochirurgie              | KISSANI Najib          | Neurologie                            |
| AIT-SAB Imane               | Pédiatrie                   | KRATI Khadija          | Gastro- entérologie                   |
| AKHDARI Nadia               | Dermatologie                | LMEJJATI Mohamed       | Neurochirurgie                        |
| AMAL Said                   | Dermatologie                | LOUZI Abdelouahed      | Chirurgie – générale                  |
| ASMOUKI Hamid               | Gynécologie-obstétrique B   | MAHMAL Lahoucine       | Hématologie - clinique                |
| ASRI Fatima                 | Psychiatrie                 | MANSOURI Nadia         | Stomatologie et chiru maxillo faciale |
| BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan | Chirurgie - générale        | MOUDOUNI Said Mohammed | Urologie                              |
| BOUMZEBRA Drissi            | Chirurgie Cardio-Vasculaire | MOUTAJ Redouane        | Parasitologie                         |
| BOUSKRAOUI Mohammed         | Pédiatrie A                 | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | Ophtalmologie                         |
| CHABAA Laila                | Biochimie                   | NAJEB Youssef          | Traumato- orthopédie                  |

|                        |                                    |                             |                              |
|------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| CHELLAK Saliha         | Biochimie- chimie                  | OULAD SAIAD Mohamed         | Chirurgie pédiatrique        |
| CHOULLI Mohamed Khaled | Neuro pharmacologie                | RAJI Abdelaziz              | Oto-rhino-laryngologie       |
| DAHAMI Zakaria         | Urologie                           | SAIDI Halim                 | Traumato- orthopédie         |
| EL FEZZAZI Redouane    | Chirurgie pédiatrique              | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation      |
| EL HATTAOUI Mustapha   | Cardiologie                        | SARF Ismail                 | Urologie                     |
| ELFIKRI Abdelghani     | Radiologie                         | SBIHI Mohamed               | Pédiatrie B                  |
| ESSAADOUNI Lamiaa      | Médecine interne                   | SOUMMANI Abderraouf         | Gynécologie- obstétrique A/B |
| ETTALBI Saloua         | Chirurgie réparatrice et plastique | YOUNOUS Said                | Anesthésie- réanimation      |
| FINECH Benasser        | Chirurgie – générale               | ZOUHAIR Said                | Microbiologie                |

## Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom          | Spécialité                           | Nom et Prénom            | Spécialité                 |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| ABKARI Imad            | Traumato- orthopédie B               | EL KHAYARI Mina          | Réanimation médicale       |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- réanimation              | FADILI Wafaa             | Néphrologie                |
| ABOUCHADI Abdeljalil   | Stomatologie et chir maxillo faciale | FAKHIR Bouchra           | Gynécologie- obstétrique A |
| ABOUSSAIR Nisrine      | Génétique                            | FOURAIJI Karima          | Chirurgie pédiatrique B    |
| ADALI Imane            | Psychiatrie                          | HACHIMI Abdelhamid       | Réanimation médicale       |
| ADERDOUR Lahcen        | Oto- rhino- laryngologie             | HADEF Rachid             | Immunologie                |
| ADMOU Brahim           | Immunologie                          | HAJJI Ibtissam           | Ophtalmologie              |
| AGHOUTANE El Mouhtadi  | Chirurgie pédiatrique A              | HAOUACH Khalil           | Hématologie biologique     |
| AISSAOUI Younes        | Anesthésie - réanimation             | HAROU Karam              | Gynécologie- obstétrique B |
| AIT AMEUR Mustapha     | Hématologie Biologique               | HOCAR Ouafa              | Dermatologie               |
| AIT BENKADDOUR Yassir  | Gynécologie- obstétrique A           | JALAL Hicham             | Radiologie                 |
| ALAOUI Mustapha        | Chirurgie- vasculaire périphérique   | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique B    |
| ALJ Soumaya            | Radiologie                           | KHALLOUKI Mohammed       | Anesthésie- réanimation    |
| AMINE Mohamed          | Epidémiologie- clinique              | KHOUCHANI Mouna          | Radiothérapie              |

|                                    |                                       |                                  |                          |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| AMRO Lamyae                        | Pneumo- phtisiologie                  | KOULALI IDRISSE<br>Khalid        | Traumato- orthopédie     |
| ANIBA Khalid                       | Neurochirurgie                        | KRIET Mohamed                    | Ophtalmologie            |
| ARSALANE Lamiae                    | Microbiologie -<br>Virologie          | LAGHMARI Mehdi                   | Neurochirurgie           |
| ATMANE El Mehdi                    | Radiologie                            | LAKMICHI Mohamed<br>Amine        | Urologie                 |
| BAHA ALI Tarik                     | Ophtalmologie                         | LAOUAD Inass                     | Néphrologie              |
| BASRAOUI Dounia                    | Radiologie                            | LOUHAB Nisrine                   | Neurologie               |
| BASSIR Ahlam                       | Gynécologie-<br>obstétrique A         | MADHAR Si Mohamed                | Traumato- orthopédie A   |
| BELBARAKA Rhizlane                 | Oncologie médicale                    | MANOUDI Fatiha                   | Psychiatrie              |
| BELKHOUE Ahlam                     | Rhumatologie                          | MAOULAININE Fadl<br>mrabih rabou | Pédiatrie                |
| BEN DRISS Laila                    | Cardiologie                           | MATRANE Aboubakr                 | Médecine nucléaire       |
| BENCHAMKHA Yassine                 | Chirurgie réparatrice<br>et plastique | MEJDANE Abdelhadi                | Chirurgie Générale       |
| BENHIMA Mohamed Amine              | Traumatologie -<br>orthopédie B       | MOUAFFAK Youssef                 | Anesthésie - réanimation |
| BENJILALI Laila                    | Médecine interne                      | MOUFID Kamal                     | Urologie                 |
| BENLAI Abdeslam                    | Psychiatrie                           | MSOUGGAR Yassine                 | Chirurgie thoracique     |
| BENZAROUEL Dounia                  | Cardiologie                           | NARJISS Youssef                  | Chirurgie générale       |
| BOUCHENTOUF Rachid                 | Pneumo- phtisiologie                  | NEJMI Hicham                     | Anesthésie- réanimation  |
| BOUKHANNI Lahcen                   | Gynécologie-<br>obstétrique B         | NOURI Hassan                     | Oto rhino laryngologie   |
| BOUKHIRA Abderrahman               | Toxicologie                           | OUALI IDRISSE<br>Mariem          | Radiologie               |
| BOURRAHOUE Aicha                   | Pédiatrie B                           | OUBAHA Sofia                     | Physiologie              |
| BOURROUS Monir                     | Pédiatrie A                           | QACIF Hassan                     | Médecine interne         |
| CHAFIK Rachid                      | Traumato-<br>orthopédie A             | QAMOUSS Youssef                  | Anesthésie- réanimation  |
| CHERIF IDRISSE EL<br>GANOUNI Najat | Radiologie                            | RABBANI Khalid                   | Chirurgie générale       |
| DRAISS Ghizlane                    | Pédiatrie                             | RADA Noureddine                  | Pédiatrie A              |
| EL BOUCHTI Imane                   | Rhumatologie                          | RAIS Hanane                      | Anatomie pathologique    |
| EL HAOURY Hanane                   | Traumato-<br>orthopédie A             | RBAIBI Aziz                      | Cardiologie              |

|                          |                                         |                     |                           |
|--------------------------|-----------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ROCHDI Youssef      | Oto-rhino- laryngologie   |
| EL ADIB Ahmed Rhassane   | Anesthésie- réanimation                 | SAMLANI Zouhour     | Gastro- entérologie       |
| EL AMRANI Moulay Driss   | Anatomie                                | SORAA Nabila        | Microbiologie - virologie |
| EL ANSARI Nawal          | Endocrinologie et maladies métaboliques | TASSI Noura         | Maladies infectieuses     |
| EL BARNI Rachid          | Chirurgie- générale                     | TAZI Mohamed Illias | Hématologie- clinique     |
| EL BOUIHI Mohamed        | Stomatologie et chir maxillo faciale    | ZAHLANE Kawtar      | Microbiologie - virologie |
| EL HOUDZI Jamila         | Pédiatrie B                             | ZAHLANE Mouna       | Médecine interne          |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie                               | ZAOUI Sanaa         | Pharmacologie             |
| EL KARIMI Saloua         | Cardiologie                             | ZIADI Amra          | Anesthésie - réanimation  |

## Professeurs Assistants

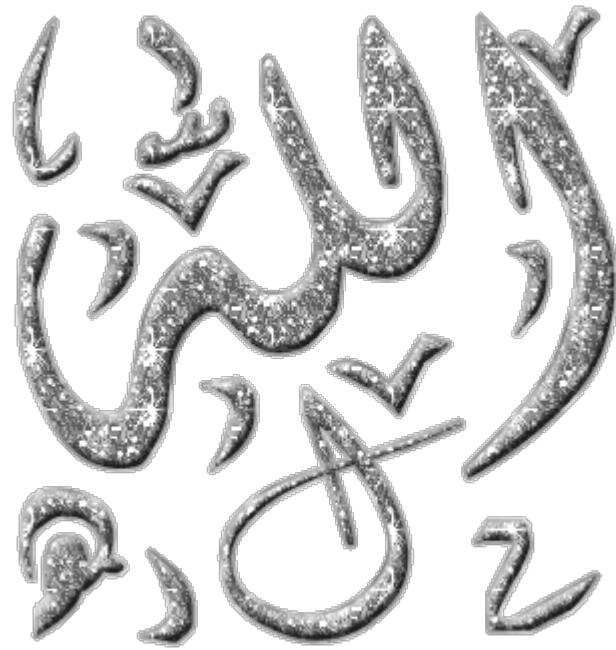
| Nom et Prénom       | Spécialité                                                              | Nom et Prénom          | Spécialité                                    |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|
| ABDELFETTAH Youness | Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle                             | GHAZI Mirieme          | Rhumatologie                                  |
| ABIR Badreddine     | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale                               | GHOZLANI Imad          | Rhumatologie                                  |
| ADALI Nawal         | Neurologie                                                              | HAZMIRI Fatima Ezzahra | Histologie – Embryologie - Cytogénétique      |
| ADARMOUCH Latifa    | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | IHBIBANE fatima        | Maladies Infectieuses                         |
| AIT BATAHAR Salma   | Pneumo- phtisiologie                                                    | JANAH Hicham           | Pneumo- phtisiologie                          |
| ALAOUI Hassan       | Anesthésie - Réanimation                                                | KADDOURI Said          | Médecine interne                              |
| ARABI Hafid         | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle                         | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie                                   |
| ARSALANE Adil       | Chirurgie Thoracique                                                    | LAHKIM Mohammed        | Chirurgie générale                            |
| ASSERRAJI Mohammed  | Néphrologie                                                             | LAKOUICHMI Mohammed    | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale     |
| BAIZRI Hicham       | Endocrinologie et maladies métaboliques                                 | LOQMAN Souad           | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| BELBACHIR Anass     | Anatomie- pathologique                                                  | MAHFOUD Tarik          | Oncologie médicale                            |
| BELHADJ Ayoub       | Anesthésie - Réanimation                                                | MARGAD Omar            | Traumatologie - orthopédie                    |

|                           |                                       |                           |                                    |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| BENHADDOU Rajaa           | Ophtalmologie                         | MLIHA TOUATI Mohammed     | Oto-Rhino - Laryngologie           |
| BENNAOUI Fatiha           | Pédiatrie                             | MOUHADI Khalid            | Psychiatrie                        |
| BOUCHENTOUF Sidi Mohammed | Chirurgie générale                    | MOUHSINE Abdelilah        | Radiologie                         |
| BOUKHRIS Jalal            | Traumatologie - orthopédie            | MOUZARI Yassine           | Ophtalmologie                      |
| BOUZERDA Abdelmajid       | Cardiologie                           | NADER Youssef             | Traumatologie - orthopédie         |
| BSISS Mohamed Aziz        | Biophysique                           | NADOUR Karim              | Oto-Rhino - Laryngologie           |
| CHRAA Mohamed             | Physiologie                           | NAOUI Hafida              | Parasitologie Mycologie            |
| DAROUASSI Youssef         | Oto-Rhino - Laryngologie              | OUEIRAGLI NABIH Fadoua    | Psychiatrie                        |
| DIFFAA Azeddine           | Gastro- entérologie                   | REBAHI Houssam            | Anesthésie - Réanimation           |
| EL HAOUATI Rachid         | Chiru Cardio vasculaire               | SAJIAI Hafsa              | Pneumo- phtisiologie               |
| EL HARRECH Youness        | Urologie                              | SALAMA Tarik              | Chirurgie pédiatrique              |
| EL KAMOUNI Youssef        | Microbiologie Virologie               | SAOUAB Rachida            | Radiologie                         |
| EL KHADER Ahmed           | Chirurgie générale                    | SERGHINI Issam            | Anesthésie - Réanimation           |
| EL MEZOUARI El Moustafa   | Parasitologie Mycologie               | SERHANE Hind              | Pneumo- phtisiologie               |
| EL OMRANI Abdelhamid      | Radiothérapie                         | TOURABI Khalid            | Chirurgie réparatrice et plastique |
| ELQATNI Mohamed           | Médecine interne                      | ZARROUKI Youssef          | Anesthésie - Réanimation           |
| FADIL Naima               | Chimie de Coordination Bioorganique   | ZIDANE Moulay Abdelfettah | Chirurgie Thoracique               |
| FAKHRI Anass              | Histologie- embryologie cytogénétique | ZOUIZRA Zahira            | Chirurgie Cardio- Vasculaire       |



## *DEDICACES*





*C'est grâce à dieu et à la chaleur des  
personnes qui nous comblent de leur amour  
et soutien, qui effacent nos moments de  
désespoir et nous rajoutent les plus belles  
couleurs à notre vie que nos rêves se  
transforment en réalité.*

*Je dédie cette thèse...*

### *A ma précieuse mère : Hakíma Elanani*

*L'être le plus cher que dieu m'a offert. Ta fierté et ton bonheur sont l'intérêt de mon existence. Tu es le centre de ma vie, la brave guerrière qui se bat sans cesse pour nous protéger et le cœur le plus tendre au monde qui nous caresse. Avec toi, je me sens la plus gâtée au monde. Tous les remerciements que les humains ont pu formuler sont peu dignes de toi. Ta valeur surpasse mes mots. Je te dédie ce travail qui n'est qu'un fruit de tes sacrifices et tes prières pour moi. Que dieu te garde à mes cotés et t'accorde tous tes souhaits et toute la joie du monde.*

### *A mon cher père : Ahmed Samí*

*Je ne saurais assez exprimer l'amour, l'estime et le dévouement que j'ai pour toi. Tes efforts pour mon éducation et mon bien être m'ont toujours accompagné. Tu m'as toujours souhaité succès et joie, mais surtout que je devienne un jour médecin. J'espère que j'ai pu te rendre fier de moi très cher père. Que dieu te protège et t'accorde longue vie.*

### *A ma sœur : Imane Samí*

*Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que j'ai pour toi. Tu es mon unique sœur et ma chère amie. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon affection. Je te souhaite plein de joie, de réussite et de sérénité comme tu me l'as toujours souhaité.*

### *A mes grands parents :*

*Vous ne lirez pas ma thèse, mais je vous raconterais combien vous avez marqué ma vie avec votre grande tendresse, votre sagesse et votre affectivité. Je me suis toujours sentie comblée d'amour dans vos maisons si chaleureuses. Vos prières pour moi m'ont accompagné depuis mon enfance. Puisse l'âme de grand père Mohamed Samí repose en paix, que dieu le couvre de sa miséricorde et accorde longue vie à mon grand père mohamed Elanani et mes deux grands-mères Khadija et Zoubida Benabad.*

### **A mes tantes, mes oncles, mes cousines et cousins :**

*Vous avez constitué pour moi une si belle famille qui a dessiné ma gaité et ma quiétude. Les moments en votre compagnie ont toujours été des instants de plaisir avec votre esprit si drôle qui déclenche mes rires les plus éclatants et apaise l'angoisse de mes études. Que dieu nous garde unis à tout jamais.*

### **A mes meilleures amies :** *Assia Ait Haddi, Fadwa Gharnati, Hayat Idrissi*

*, Houda Sahraoui, Hanane Eddaoualline...Et la liste est très longue.*

*Vous êtes mes confidentes, ma source de conseils et d'encouragement. Votre présence est un grand trésor pour moi. Que dieu vous protège et garde notre amitié pour l'éternité.*

### **A mes collègues du service d'oncologie-radiothérapie :**

*Vous êtes ma deuxième famille. Votre amitié et votre soutien me sont si précieux. Je vous remercie du profond du cœur.*

#### **A Tous mes collègues Amimiens :**

*Les deux années qu'on a passé ensemble n'ont fait que tisser un lien d'amitié entre nous pour toujours. Vous m'avez accompagné à la période la plus dure de ma vie. Vous m'avez fait sentir et appris que l'acharnement du médecin crée des miracles et que l'internat est la voie d'excellence. Je vous remercie un par un. A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer ; Grand merci.*



# *REMERCIEMENTS*



*A notre maître et Président de jury de thèse :*

*Mr Hamíd Asmouki*

*Professeur de gynécologie-obstétrique au CHU Mohammed VI de Marrakech.*

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur. Nous avons eu le privilège de profiter de votre encadrement au cours de notre cursus en gynécologie obstétrique d'externat ainsi que d'internat. Nous avons beaucoup apprécié votre sympathie et votre grande sagesse. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

*A notre maître et Rapporteur du jury de thèse:*

*Mme Mouna Khouchani*

*Professeur, chef de service d'oncologie-radiothérapie  
et directrice du COH de Marrakech .*

*Nous vous remercions infiniment de nous avoir reçu chaleureusement au sein de votre service et d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour vos conseils judicieux et votre grand soutien. Vous nous avez toujours accordé votre temps malgré vos nombreuses obligations professionnelles. Nous avons toujours admiré votre grande personnalité tellement influente qui rassemble amabilité, sagesse et compétence incontestable. Que ce travail soit un témoignage de notre sincère gratitude et de nos respects les plus distingués.*

*A notre maître et juge de thèse :*

*Mme Ahlam Bassir*

*Professeur de gynécologie-obstétrique au CHU Mohammed VI de Marrakech.  
C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Recevez cher maître l'expression de notre grand respect et l'assurance de notre grande admiration.*

*A notre maître et juge de thèse :*

*Mr Rachid ElBarni*

*Professeur de chirurgie générale à l'hôpital militaire d'Avicenne de Marrakech.  
Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté très aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter cher maître dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A Dr Sophia Aloulou :*

*Spécialiste d'oncologie-radiothérapie.*

*Nous vous remercions pour vos conseils prodigieux, votre disponibilité et votre compétence qui nous ont été d'une grande aide à la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et grande admiration.*



## *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

|                  |                                                                                             |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACHE</b>      | : Adéno Colpohystérectomie Elargie.                                                         |
| <b>ADK</b>       | : Adénocarcinome.                                                                           |
| <b>ADN</b>       | : Acide désoxyribonucleique.                                                                |
| <b>Anaes</b>     | : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.                                |
| <b>ASCO</b>      | : American Society of Clinical Oncology.                                                    |
| <b>CA</b>        | : Antigen Carbohydate.                                                                      |
| <b>CCU</b>       | : Cancer du Col Utérin.                                                                     |
| <b>CDDP</b>      | : Cisdiamine dichloroplatine = cisplatine.                                                  |
| <b>CIN</b>       | : Néoplasie Cervicale Intra–Epithéliale.                                                    |
| <b>CIS</b>       | : Carcinome in situ.                                                                        |
| <b>CO</b>        | : Contraception Orale.                                                                      |
| <b>CSE</b>       | : Condition Socio Economique.                                                               |
| <b>CTCAE</b>     | : Common Terminology Criteria for Adverse Events.                                           |
| <b>CTE</b>       | : Chimiothérapie.                                                                           |
| <b>CTV–HR</b>    | : Volume cible anatomo–clinique à Haut Risque.                                              |
| <b>CTV–IR</b>    | : Volume cible anatomo–clinique à Risque Intermédiaire.                                     |
| <b>EGFR</b>      | : Epidermal Growth Factor Receptor.                                                         |
| <b>EORTC</b>     | : European Organisation for Research and Treatment of Cancer.                               |
| <b>FCV</b>       | : Frottis Cervico Vaginal.                                                                  |
| <b>FDR</b>       | : Facteur de risque.                                                                        |
| <b>FIGO</b>      | : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.                                |
| <b>FU</b>        | : Fluoro Uracile.                                                                           |
| <b>GEC–ESTRO</b> | : Groupe Européen de Curiethérapie–European Society for Therapeutic radiology and Oncology. |
| <b>GOG</b>       | : Gynecologic Oncology Group.                                                               |
| <b>GS</b>        | : Ganglion sentinel.                                                                        |
| <b>GTV</b>       | : Volume cible macroscopique.                                                               |

|             |                                                |
|-------------|------------------------------------------------|
| <b>Gy</b>   | : Gray.                                        |
| <b>HAS</b>  | : Haute Autorité de Santé.                     |
| <b>HDV</b>  | : Histogramme Dose Volume.                     |
| <b>HPV</b>  | : Human papilloma virus.                       |
| <b>IARC</b> | : International Agency for Research on Cancer. |
| <b>ICRU</b> | : International Commission on Radiation Units. |
| <b>IGR</b>  | : Institut Gustave Roussy.                     |
| <b>INCa</b> | : Institut National du Cancer.                 |
| <b>IRM</b>  | : Imagerie par Résonance Magnétique.           |
| <b>LA</b>   | : Lombo aortique.                              |
| <b>LR</b>   | : Loco régional.                               |
| <b>OAR</b>  | : Organe à risque.                             |
| <b>OMS</b>  | : Organisation Mondiale de la Santé.           |
| <b>PCR</b>  | : Polymerase Chain Reaction.                   |
| <b>PTV</b>  | : Previsional Target Volume.                   |
| <b>RCC</b>  | : Radio chimiothérapie concomitante.           |
| <b>RCGC</b> | : Registre des Cancers du Grand Atlas.         |
| <b>RCP</b>  | : Réunion de concertation pluridisciplinaire.  |
| <b>RC3D</b> | : Radiothérapie Conformationnelle.             |
| <b>RTE</b>  | : Radiothérapie externe.                       |
| <b>SCC</b>  | : Squamous Cell Carcinoma antigen.             |
| <b>TDM</b>  | : Tomodensitométrie.                           |
| <b>TEP</b>  | : Tomographie par Emission de Positron.        |
| <b>TPS</b>  | : Système de Planification du Traitement.      |
| <b>UV</b>   | : Utéro vaginal.                               |
| <b>VIH</b>  | : Virus d'Immunodéficience Humaine.            |
| <b>VLP</b>  | : Virus Like Particles ;                       |



# *PLAN*



|                                                     |          |
|-----------------------------------------------------|----------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                 | <b>1</b> |
| <b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>                        | <b>4</b> |
| I. Matériel :                                       | 5        |
| II. Méthodes :                                      | 5        |
| III. Analyse statistique :                          | 6        |
| <b>RÉSULTATS</b>                                    | <b>7</b> |
| I. Caractéristiques épidémiologiques :              | 8        |
| 1. Fréquence au sein des cancers gyneco-mammaires : | 8        |
| 2. Age :                                            | 8        |
| 3. Niveau socio-économique :                        | 9        |
| 4. Origine :                                        | 10       |
| 5. Facteurs de risque :                             | 10       |
| II. Etude clinique :                                | 12       |
| 1. Délai de consultation :                          | 12       |
| 2. Signes cliniques :                               | 13       |
| 3. Examen clinique :                                | 13       |
| III. Biopsie et étude anatomo-pathologique :        | 16       |
| IV. Bilan d'extension loco-régional :               | 16       |
| 1. IRM pelvienne :                                  | 16       |
| 2. TDM pelvienne :                                  | 17       |
| 3. Cystoscopie :                                    | 20       |
| 4. Rectoscopie :                                    | 20       |
| V. Bilan d'extension à distance :                   | 20       |
| 1. Radiographie thoracique :                        | 20       |
| 2. TDM thoracique :                                 | 21       |
| 3. Echographie abdominale :                         | 21       |
| 4. TDM abdominale :                                 | 21       |
| VI. Classification FIGO :                           | 23       |
| VII Moyens thérapeutiques                           | 24       |
| 1. Chirurgie :                                      | 24       |
| 2. Radiothérapie externe :                          | 28       |
| 3. Curiethérapie :                                  | 29       |
| 4. Chimiothérapie :                                 | 31       |
| VIII. Stratégies thérapeutiques :                   | 32       |
| IX. Complications thérapeutiques :                  | 33       |
| 1. Complications liées à la radiothérapie :         | 33       |
| 2. Complications liées à la chimiothérapie :        | 34       |
| 3. Complications chirurgicales :                    | 35       |
| X. Evolution :                                      | 35       |
| 1. Recul médian :                                   | 35       |
| 2. Evolution sur 3 ans :                            | 35       |
| XI. Survie sans rechute à 3 ans :                   | 36       |

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Selon le type histologique :                            | 37        |
| 2. Selon la taille tumorale :                              | 38        |
| 3. Selon l'atteinte ganglionnaire :                        | 39        |
| 4. En fonction du stade clinique :                         | 40        |
| 5. Selon l'âge :                                           | 41        |
| 6. En fonction du schéma thérapeutique :                   | 42        |
| <b>DISCUSSION</b>                                          | <b>43</b> |
| I. Rappel anatomique et histologique :                     | 44        |
| 1. Anatomie :                                              | 44        |
| 2. vascularisation [8] :                                   | 46        |
| 3. drainage lymphatique :                                  | 48        |
| 4. L'exo col :                                             | 49        |
| 5. L'endo col :                                            | 50        |
| 6. La zone de jonction :                                   | 50        |
| II. Histoire naturelle du cancer du col utérin :           | 51        |
| 1. Envahissement local :                                   | 51        |
| 2. Envahissement loco-régional :                           | 52        |
| 3. Extension à distance :                                  | 52        |
| III. Profil épidémiologique :                              | 54        |
| 1. Morbidité et mortalité :                                | 54        |
| 2. Incidence :                                             | 55        |
| 3. Age au moment du diagnostic :                           | 58        |
| 4. Facteurs de risque (FDR) :                              | 59        |
| 5. Vaccination et dépistage du cancer du col de l'utérus : | 68        |
| IV. Etude histologique :                                   | 72        |
| 1. Macroscopie :                                           | 72        |
| 2. Microscopie :                                           | 72        |
| V. Diagnostic :                                            | 76        |
| 1. Aspects cliniques :                                     | 76        |
| 2. Examen clinique :                                       | 78        |
| 3. Stratégie des moyens diagnostiques :                    | 80        |
| VI. Bilan para clinique :                                  | 89        |
| 1. Bilan d'extension :                                     | 89        |
| 2. Bilan Endoscopique :                                    | 94        |
| 3. Bilan biologique :                                      | 95        |
| VII. Stadification :                                       | 96        |
| VIII. Traitement :                                         | 99        |
| 1. But :                                                   | 99        |
| 2. Moyens thérapeutiques :                                 | 100       |
| 3. Indications thérapeutiques selon les stades cliniques : | 132       |
| IX. Complications :                                        | 139       |
| 1. Complications chirurgicales :                           | 139       |
| 2. Complications liées à la radiothérapie externe :        | 141       |

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| 3. Complications liées à la curiethérapie:.....             | 143 |
| 4. Complications liées à la chimiothérapie:.....            | 144 |
| 5. Complications de l'association radio-chirurgicale :..... | 144 |
| 6. Complications de la RCC :.....                           | 145 |
| X. Evolution :.....                                         | 146 |
| 1. les récides locoregionales :.....                        | 146 |
| 2. Récidive métastatique :.....                             | 148 |
| XI. Surveillance :.....                                     | 149 |
| 1. surveillance au cours du traitement :.....               | 149 |
| 2. Post thérapeutique:.....                                 | 150 |
| XII. Les facteurs pronostiques et la survie :.....          | 151 |
| 1. Stade clinique: .....                                    | 151 |
| 2. Les caractéristiques de la tumeur:.....                  | 152 |
| 3. L'envahissement ganglionnaire :.....                     | 153 |
| 4. autres facteurs pronostiques.....                        | 154 |
| XIII. Perspectives d'avenir .....                           | 156 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                     | 158 |
| <b>RÉSUMÉ</b> .....                                         | 161 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                                  | 165 |



*INTRODUCTION*



Le cancer du col de l'utérus, bien qu'en nette régression dans la majorité des pays développés ces dernières années, reste la troisième cause de décès par cancer chez la femme dans le monde et la deuxième cause de mortalité des femmes dans les pays en voie de développement notamment au Maroc après celui du sein (2). Selon le registre du cancer de Rabat 2005(RECRAB), il représente 13,5 % des cancers de la femme .Et selon le registre des cancers de la région de Casablanca 2005–2007 (RCRC), il a été décrit dans 12,8% de l'ensemble des cancers de la femme.

La majorité des cancers du col utérin sont des carcinomes, parmi lesquels: 80 à 90 % sont des carcinomes épidermoïdes et 10 à 20 % sont des adénocarcinomes(22).

Il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires.

Le cancer du col utérin est, dans la majorité des cas, une affection d'origine infectieuse à évolution lente. (3)

L'association avec le Virus du Papillome Humain (VPH) a été démontrée. L'infection est nécessaire pour la genèse de la néoplasie mais il existe d'autres facteurs.

Le diagnostic est révélé surtout par des métrorragies, des leucorrhées ou une douleur pelvienne et doit nécessairement être complété par une biopsie dirigée.

La réalisation complémentaire d'une IRM abdomino–pelvienne permet de préciser l'extension locorégionale de la lésion, qui est indispensable pour décider la meilleure stratégie thérapeutique. Les tumeurs de moins de 4 cm, sans envahissement ganglionnaire sont principalement traitées par chirurgie et irradiation, alors que les tumeurs plus évoluées sont prises en charge par chimio radiothérapie concomitante (4).

Sachant que La radiochimiothérapie permet d'améliorer significativement les taux de survie globale, sans récidence et de même le taux de dissémination métastatique à distance qui

est réduit. Avec l'administration hebdomadaire de cisplatine qui reste le médicament de choix(5).

La chimiothérapie seule est davantage réservée aux situations particulières ou en présence de récidives ou de métastases à visée palliative.

Malgré les taux satisfaisants de contrôle local après traitement des carcinomes du col utérin, les rechutes représentent une cause majeure d'échec du traitement et relèvent souvent de thérapeutiques à but palliatif. Cette problématique dépend de plusieurs facteurs pronostiques : stade clinique, taille tumorale, envahissement ganglionnaire et taux d'hémoglobine (6)

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi et la prise en charge des complications qui peuvent être liées au traitement ou à la maladie elle-même.

La surveillance post-thérapeutique se fait tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement. Elle comporte un examen clinique et un FCV à 6 mois, 12 mois puis annuel. (3)

En termes de prévention, il existe deux vaccins prophylactiques qui préviennent l'infection par les *papillomavirus* 16 et 18. Cette vaccination ne se substitue pas au dépistage. (3)



---

*MATÉRIELS*

*ET*

*MÉTHODES*

---



## **I. Matériel :**

Notre analyse rétrospective a été étalée sur une durée de 7 ans allant du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2014 en incluant 326 patientes atteintes de cancer du col utérin suivies au centre d'oncologie-hématologie de Marrakech (COH) avec comme objectif l'analyse des différentes données épidémiologiques, diagnostiques, anatomo-pathologiques, pronostiques et surtout thérapeutiques avec appui sur la place de la radiothérapie en association à la chimiothérapie et leur rendement dans le cadre de la prise en charge de ce cancer en terme de survie.

Les données ont été analysées à partir des dossiers d'oncologie archivés. Nous avons exclus les patientes perdues de vues dès le jour d'admission ou n'ayant pas entamé de traitement et les erreurs d'enregistrement.

## **II. Méthodes :**

Notre étude a consisté en l'évaluation des paramètres suivants :

1. Données épidémiologiques :
  - a) Fréquence au sein des cancers gyneco-mammaires :
  - b) Age :
  - c) Niveau socio-économique:
  - d) Origine:
  - e) Facteurs de risque:
2. Etude Clinique:
  - a) Délai de consultation:
  - b) Signes cliniques:
  - c) Examen Clinique:
3. Etude para-clinique:
  - a) Biopsie et étude anatomo-pathologique:

- b) Bilan d'extension loco-régional:
- c) Bilan d'extension à distance:
- 4. Classification FIGO:
- 5. Moyens thérapeutiques:
  - a) Chirurgie:
  - b) Radiothérapie externe:
  - c) Curiethérapie:
  - d) Chimiothérapie:
- 6. Strategies thérapeutiques:
- 7. Complications thérapeutiques:
- 8. Evolution:
- 9. Survie sans rechute à 3ans:
  - a) Selon le type histologique:
  - b) Selon la taille tumorale
  - c) Selon l'atteinte ganglionnaire
  - d) Selon le stade Clinique
  - e) Selon l'âge
  - f) Selon le schéma thérapeutique

### **III. Analyse statistique :**

La méthode utilisée pour le calcul de la survie est Kaplan-Mayer et pour l'analyse statistique : tests de Chiz et de Logrank.

#### **A. Délai de survie :**

Le délai de suivi utilisé pour étudier la survie sans rechute locale est depuis la date du diagnostic jusqu'à 3 ans ou rechute.

#### **B. Facteurs pronostiques :**

Ils ont été analysés par la régression de Cox



---

# *RÉSULTATS*



---

## **I. Caractéristiques épidémiologiques :**

### **1. Fréquence au sein des cancers gynéco-mammaires :**

Le cancer du col utérin vient en 2<sup>ème</sup> lieu après le cancer du sein parmi les cancers gynéco-mammaires avec une fréquence de 24,3% après avoir relevé 326 patientes atteintes lors de la période de notre étude.

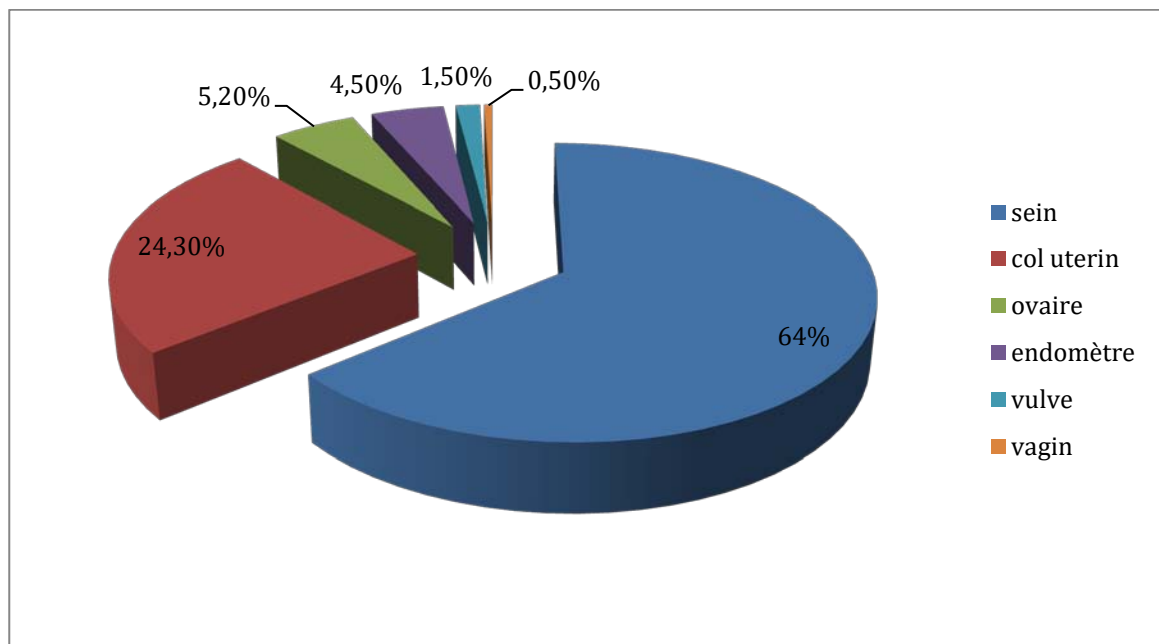


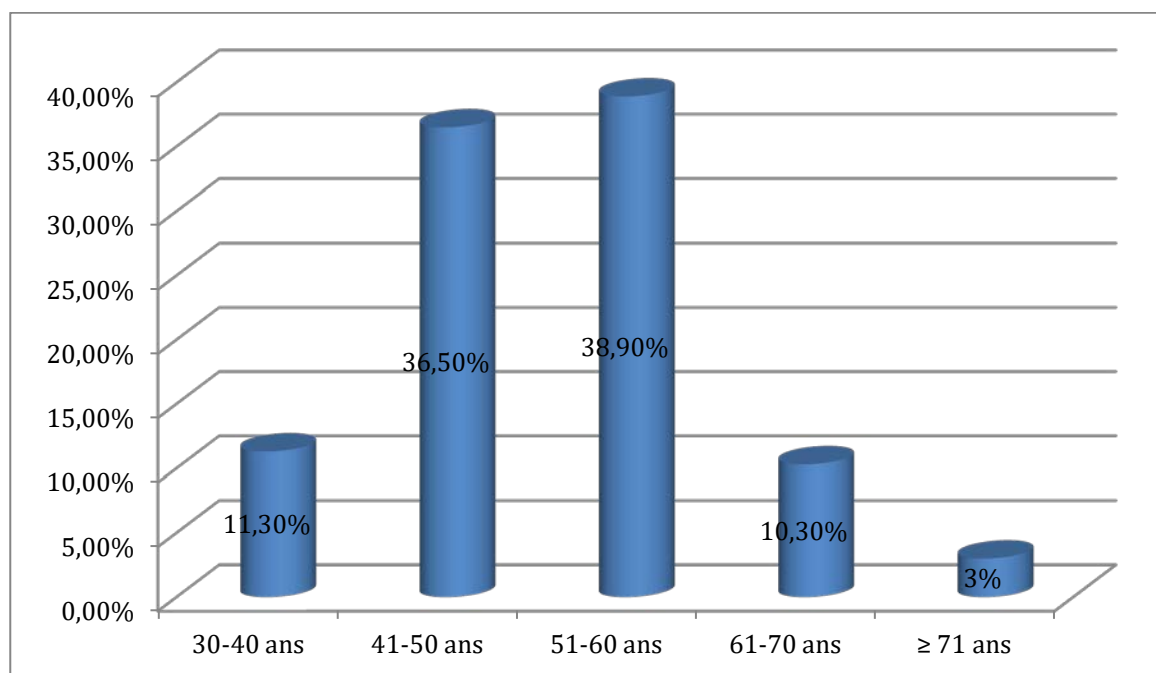
Figure n°1 : Fréquence des cancers gynéco-mammaires

### **2. Age :**

Les extrêmes d'âges étaient de 30 et 83 ans avec un âge médian de 51 ans.

La tranche d'âge qui prédominait était entre 51 et 60 ans, celle-ci présentait 38,9% suivie de près de la tranche 41-50 ans de 36,5%.

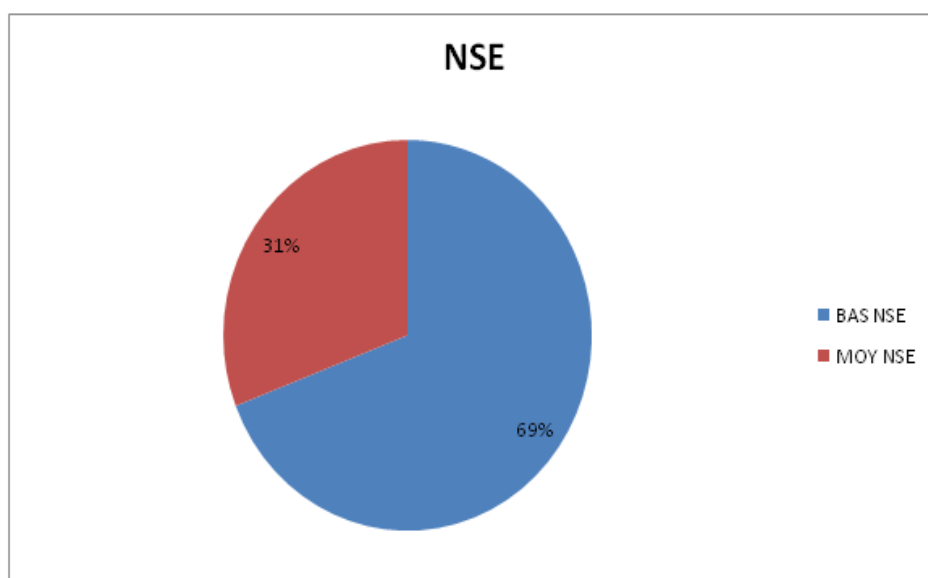
Quant à la tranche  $\geq 71$  ans, elle ne comptait que 3% de notre série.



**Figure n°2 : Répartition des malades en fonctions de l'âge**

### **3. Niveau socio-économique :**

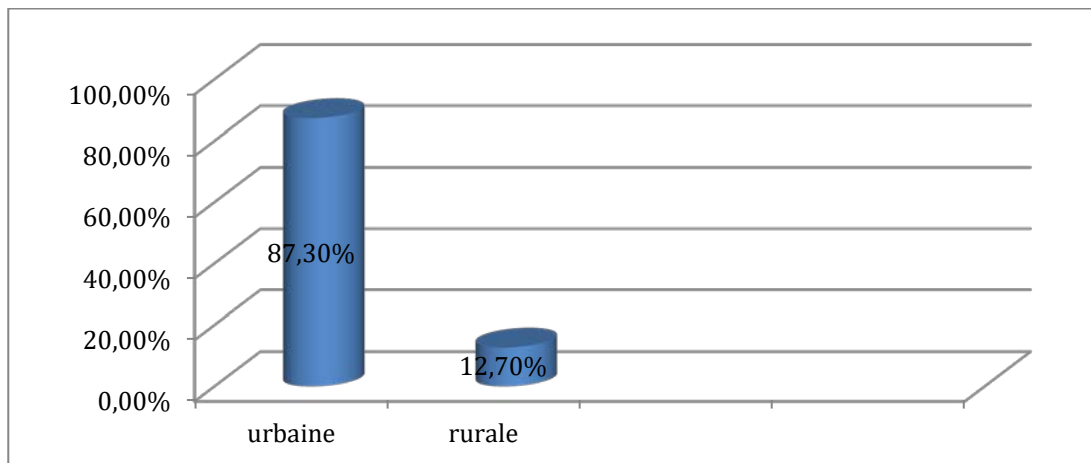
Le bas niveau socio économique a caractérisé notre série de patientes ayant présenté le taux le plus important : 69%



**Figure n°3 : Répartition des malades selon le niveau socio-économique**

#### 4. Origine :

La majorité des patientes suivies était d'origine urbaine et ceci dans 87,3%

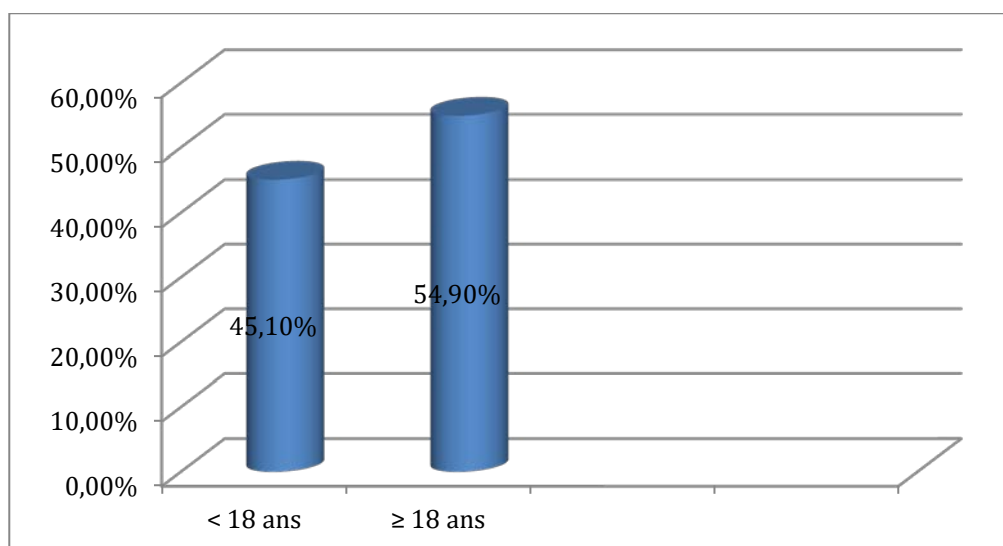


**Figure n°4 : Répartition des malades selon l'origine**

#### 5. Facteurs de risque :

##### 5.1. Age du début de l'activité sexuelle :

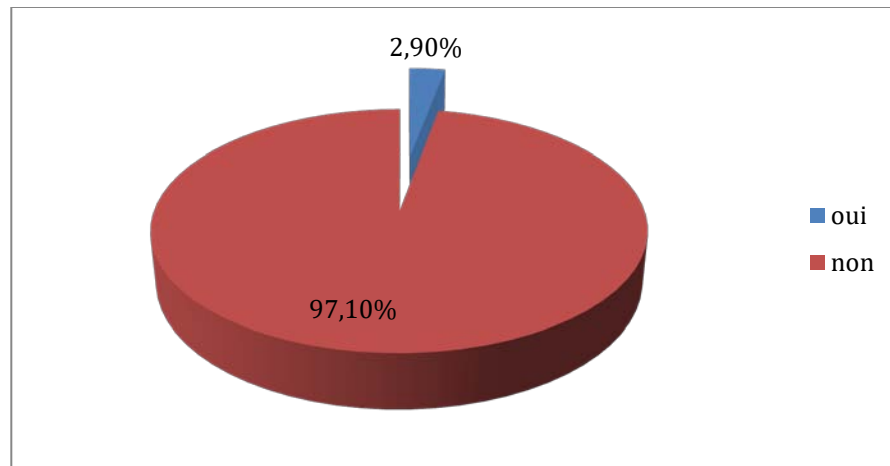
S'étant référé à l'âge du premier mariage. Représenté par l'histogramme suivant. Les patientes ayant eu des rapports sexuels avant 18 ans ont présenté 45,1%



**Figure n°5 : Répartition des malades en fonction de l'âge du début de l'activité sexuelle**

**5.2. Partenaires multiples :**

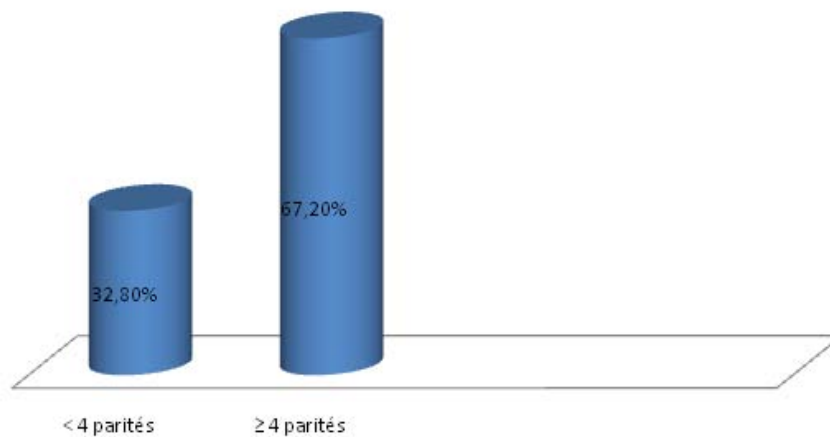
Notion retrouvée chez 6 patientes et donc ce facteur a caractérisé 2,9% de notre série.



**Figure n°6 : Notion de partenaires multiples**

**5.3. Multiparité :**

La multiparité ( $\geq 4$  parités) a été notée chez 137 malades, ce qui est équivalent à 67,2% des cas.

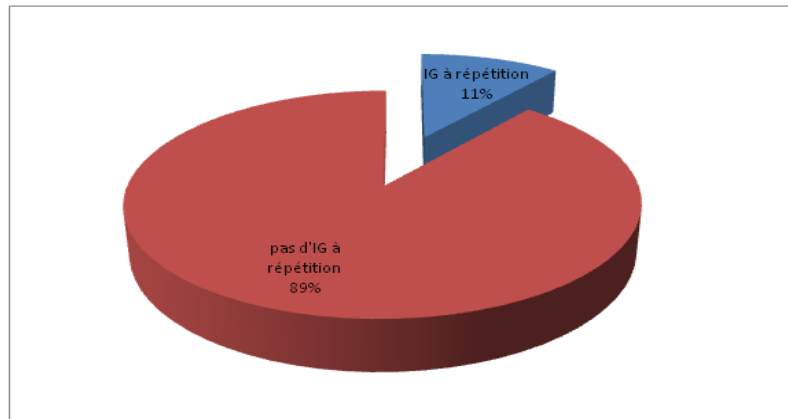


**Figure n°7 : Répartition des patientes en fonction de la parité**

**5.4. Infections génitales à répétition :**

22 patientes ont rapporté la notion d'infection génitale à répétition ayant présenté 11% des cas de la série.

**Caractéristiques épidémiologiques :**



**Figure n°8 : Répartition des malades en fonction de la présence ou non d'infections génitale à répétition**

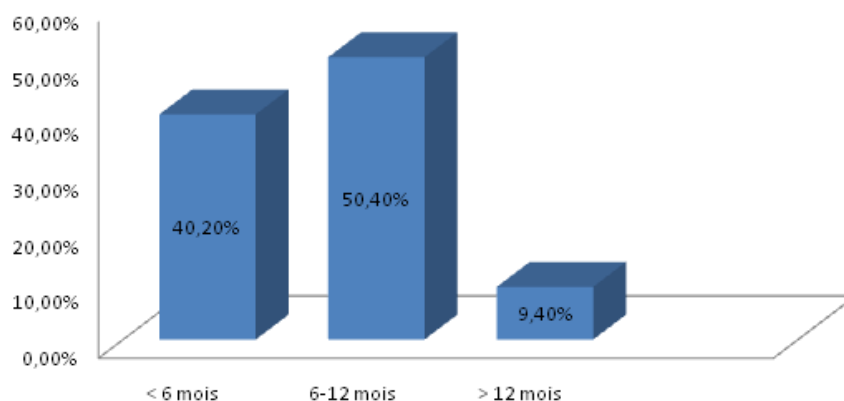
**5.5. Tabagisme :**

Le tabagisme actif a été déclaré par une seule patiente et 3 autres ont rapporté un tabagisme passif ce qui a représenté 2% de la série d'étude.

**II. Etude clinique :**

**1. Délai de consultation :**

A varié entre 1 mois et 24 mois avec un délai moyen de consultation de 7mois et demi.

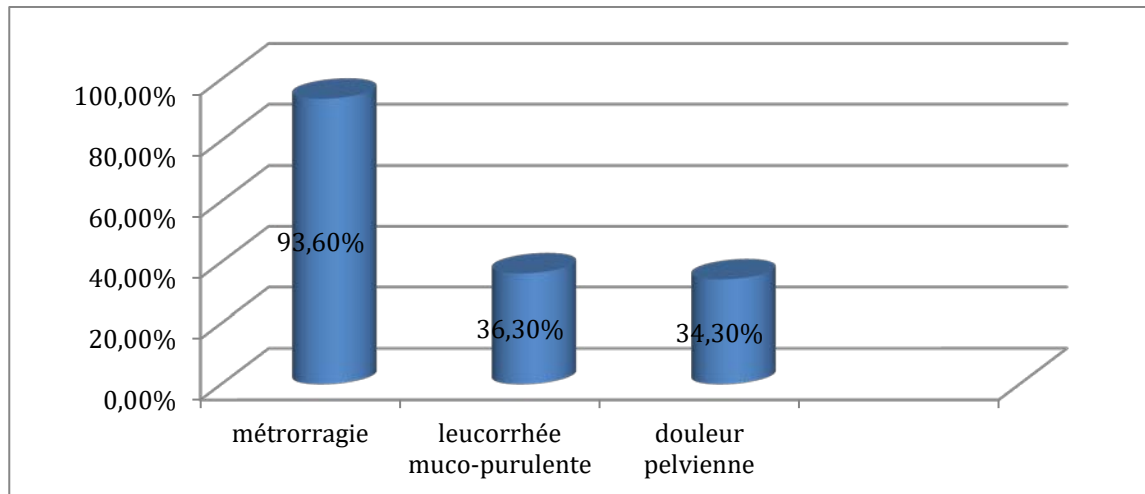


**Figure n°9 : Répartition des malades selon le délai de consultation**

## 2. Signes cliniques :

Les signes cliniques les plus rapportés étaient en premier lieu la métrorragie, retrouvée chez 191 cas soit 93,6% suivi des leucorrhées muco-purulentes chez 36,3% des malades puis de la douleur pelvienne chez 34,3% des cas.

Ces signes cliniques étaient souvent associés.



**Figure n°10 : Signes cliniques révélateurs**

La découverte fortuite par un dépistage a été retrouvée chez 6 patientes, équivalent à 2,9% des malades.

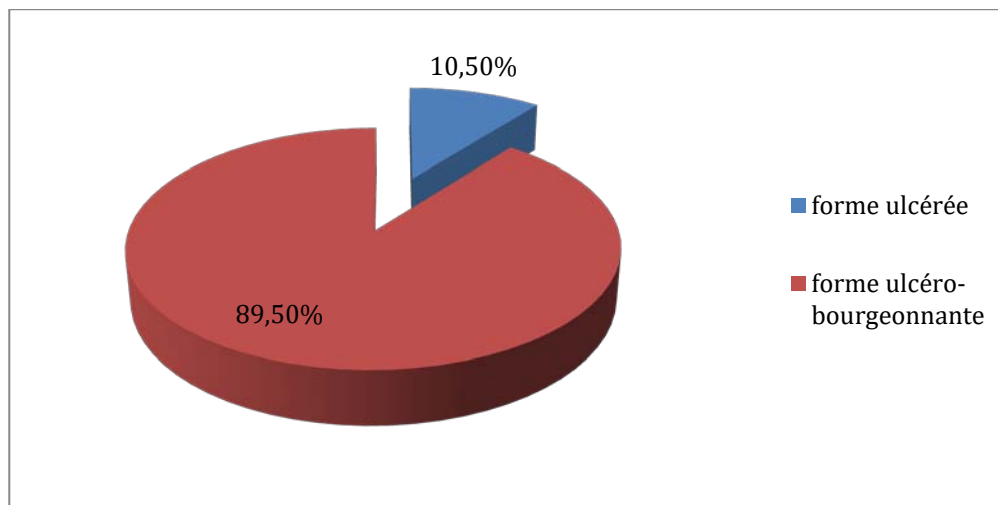
## 3. Examen clinique :

### 3.1. Examen du col :

#### a. Aspect tumoral :

Parmi les patientes non opérées initialement (134 malades), l'examen a retrouvé un aspect du col ulcérée chez 14 malades quant à l'aspect ulcéro-bourgeonnant, il était majoritaire et ceci chez 120 malades

Les pourcentages sont représentées par le graphique suivant :



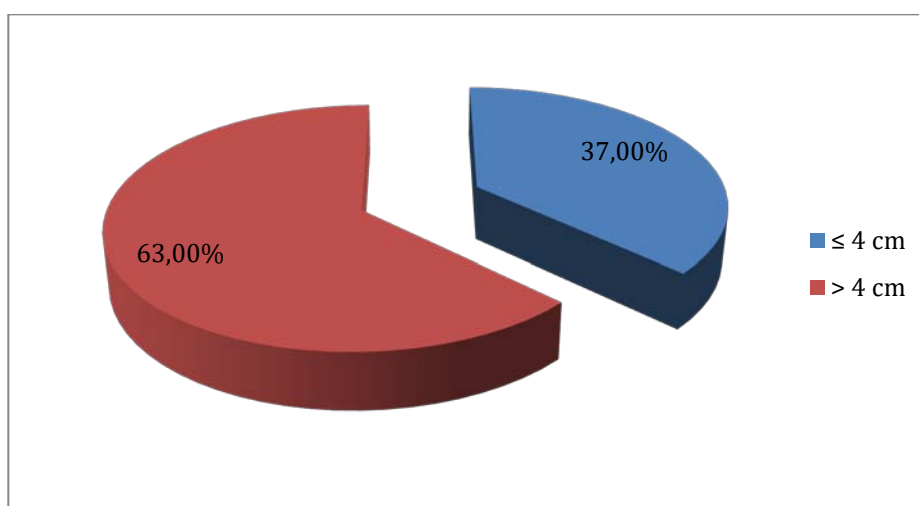
**Figure n° 11 : répartition en fonction de l'aspect tumoral**

**b. Taille tumorale :**

Concernant la taille tumorale aux résultats disponibles (patientes adressées sans chirurgie préalable dont la taille tumorale était notée), elle variait de 2 à 8 cm avec une moyenne de 4,2 cm.

La taille  $\leq 4$  cm a constituée 37%

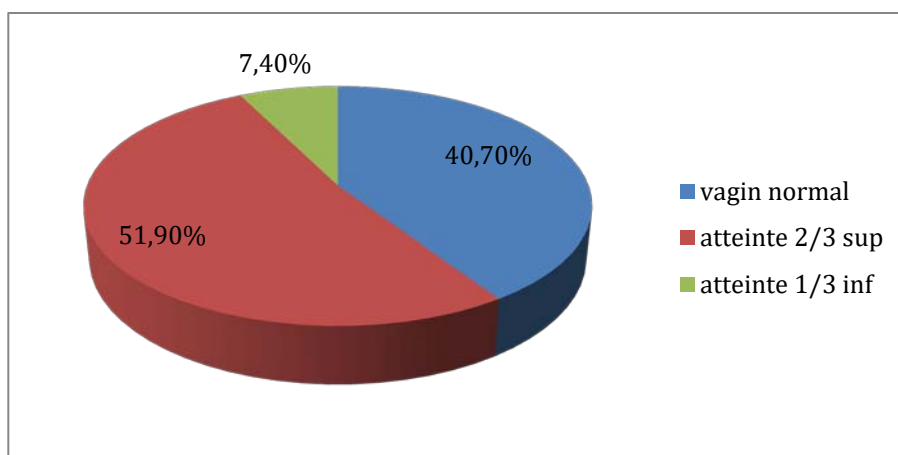
Quant à celles  $>4$  cm, elle a représenté 63%.



**Figure n°12 : Répartition en fonction de la taille tumorale chez les patientes non opérées initialement**

### 3.2. Examen du vagin :

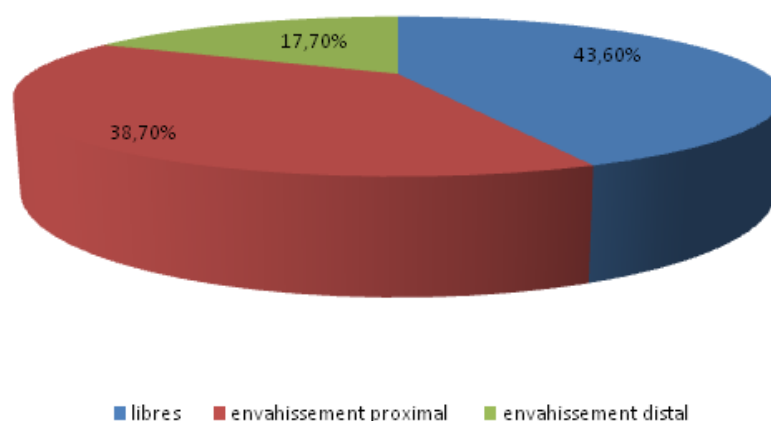
Les patientes qui avaient à l'examen un vagin non envahi étaient du nombre de 83. Celles qui avaient un envahissement des 2/3 sup étaient 106 malades. Quant à l'atteinte du 1/3 inf, elle a été retrouvée chez 15 malades.



**Figure n°13 : Répartition en fonction de l'envahissement vaginal**

### 3.3. Examen des paramètres :

Les paramètres étaient libres chez 89 malades soit 43,6% des cas. L'envahissement en proximal a été retrouvé chez 79 malades (38,7%). Quant à l'envahissement distal, il était noté chez 36 patientes (17,7%).



**Figure n° 13 : Répartition en fonction de l'atteinte paramétriale :**

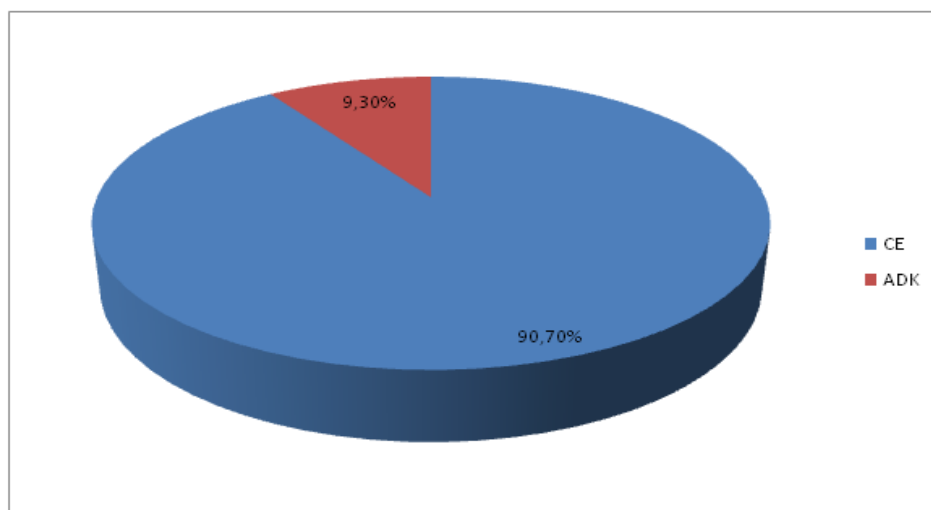
### **3.4. Examen aires ganglionnaires inguinales :**

Les adénopathies inguinales ont été retrouvées chez 6 patientes seulement soit 2,9%

## **III. Biopsie et étude anatomo-pathologique :**

Le type histologique retrouvé dans la majorité des cas était le carcinome épidermoïde (185 malades), suivi de loin de l'adénocarcinome (19 malades).

Aucun autre type n'a été noté dans notre série d'étude.



**Figure n°14 : Répartition en fonction du type histologique**

## **IV. Bilan d'extension loco-régional :**

### **1. IRM pelvienne :**

L'IRM pelvienne a été

L'extension vaginale a été notée chez 15 cas. L'infiltration des paramètres chez 21 cas.

Les adénopathies chez 10 cas étant toutes pelviennes. L'extension à la vessie chez 3 cas et l'extension au rectum chez un seul cas.

## 2. TDM pelvienne :

Le scanner était l'examen le plus réalisé et ceci chez 162 patientes soit 79,4% des cas.

Les anomalies notées étaient en plus du processus tumoral cervical, l'envahissement vaginal, l'atteinte paramétriale, l'urétérohydronéphrose, la présence d'adénopathies et l'extension à la vessie ou au rectum.

### 2.1. Extension au vagin :

118 patientes avaient une extension vaginale à la TDM

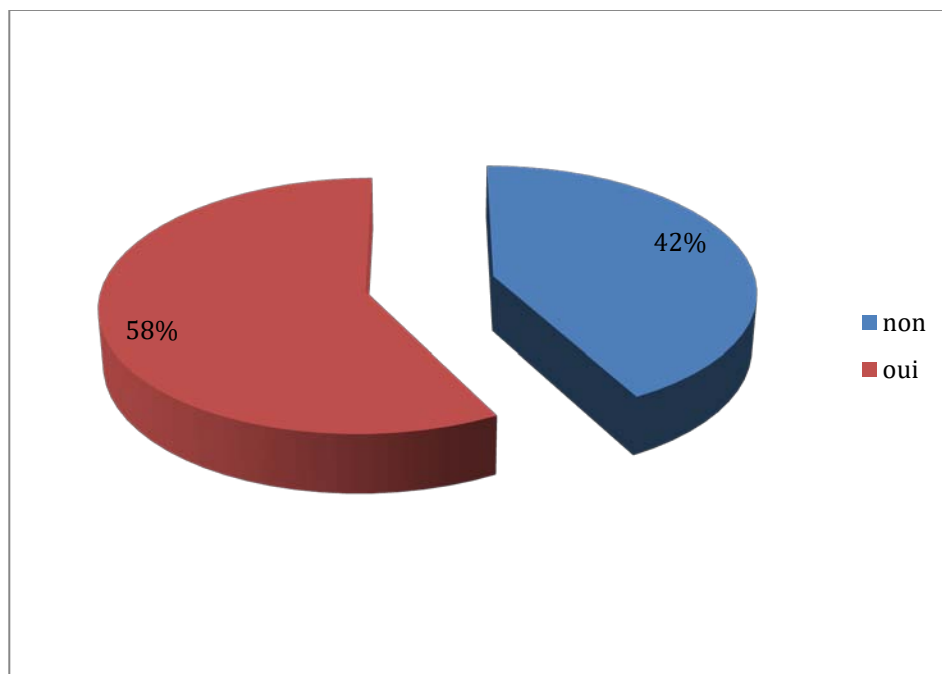
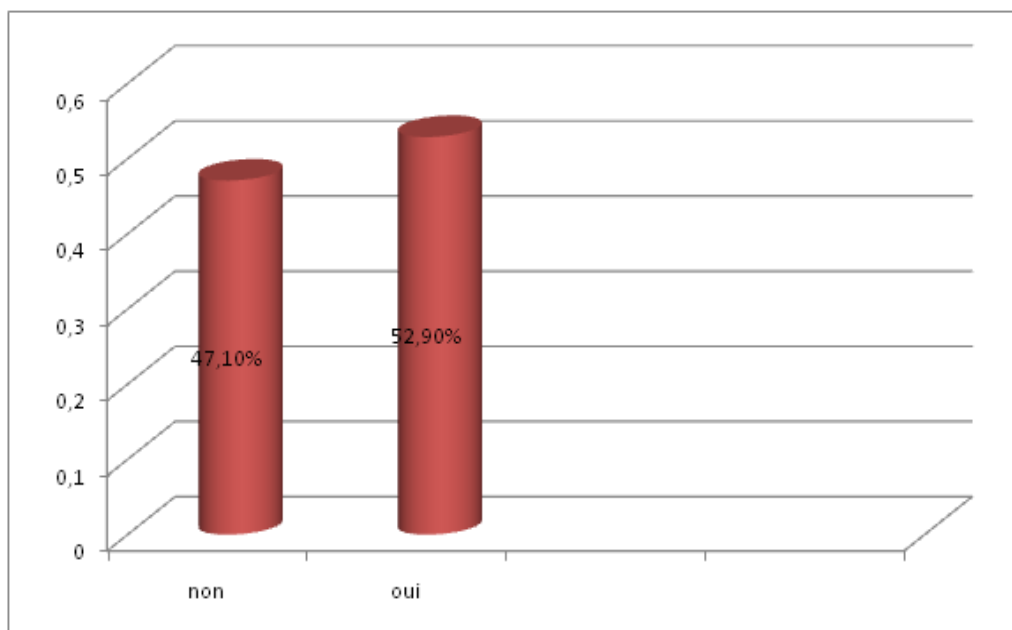


Figure n°15 : Répartition selon l'extension vaginale

### 2.2. Infiltration paramétriale :

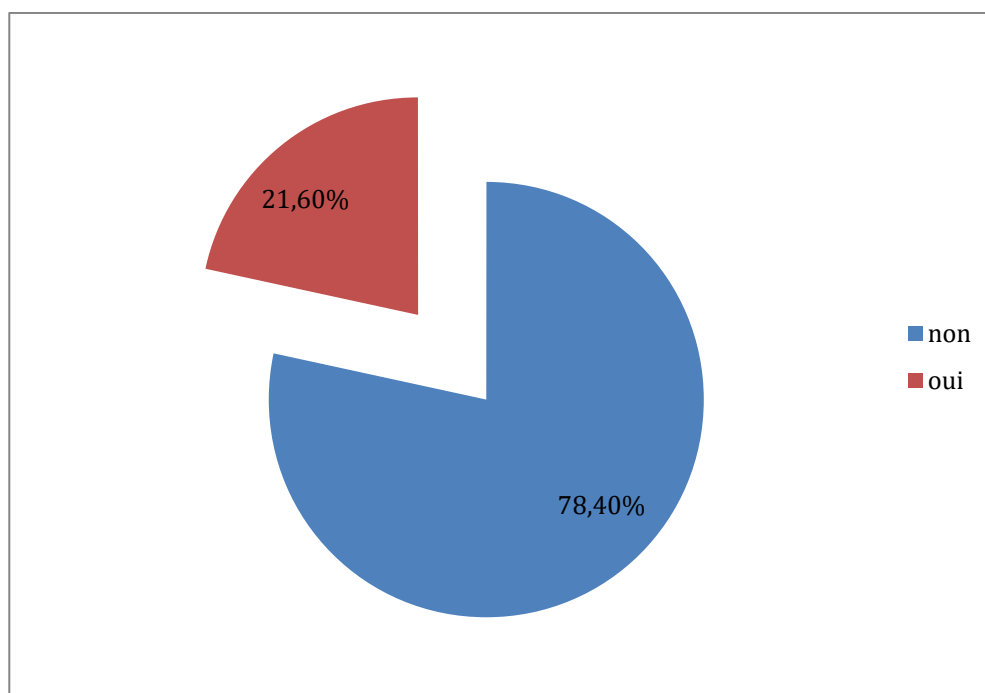
Les malades qui avaient une atteinte paramétriale ont présenté 52,9% de la série (96 cas)



**Figure n°16 : Répartition en fonction de l'atteinte paramétriale :**

### **2.3. Adénopathies pelviennes :**

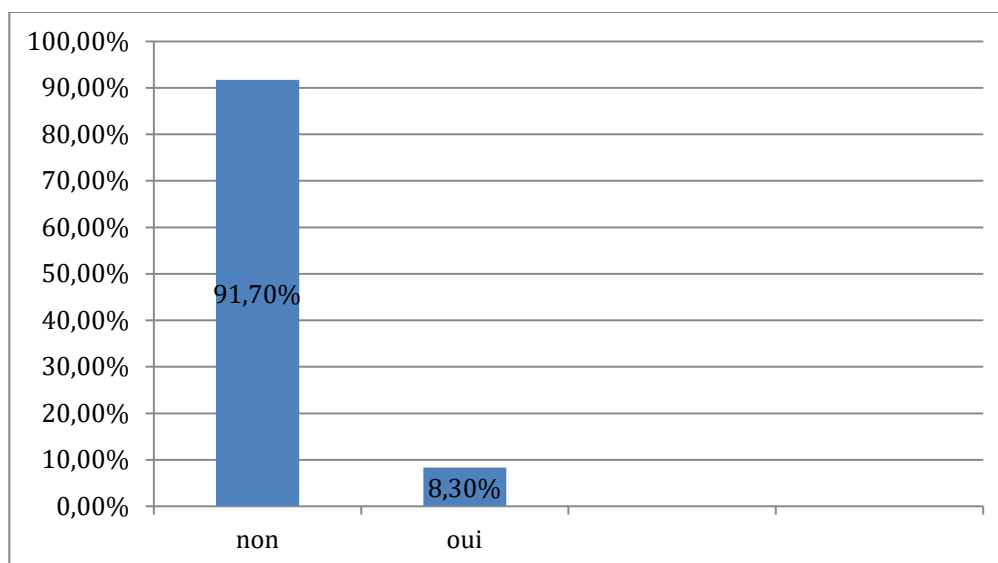
La présence d'adénopathie pelvienne a été notée chez 44 malades.



**Figure n°17 : Répartition en fonction d'ADPs pelviennes à la TDM**

#### **2.4. Extension à la vessie :**

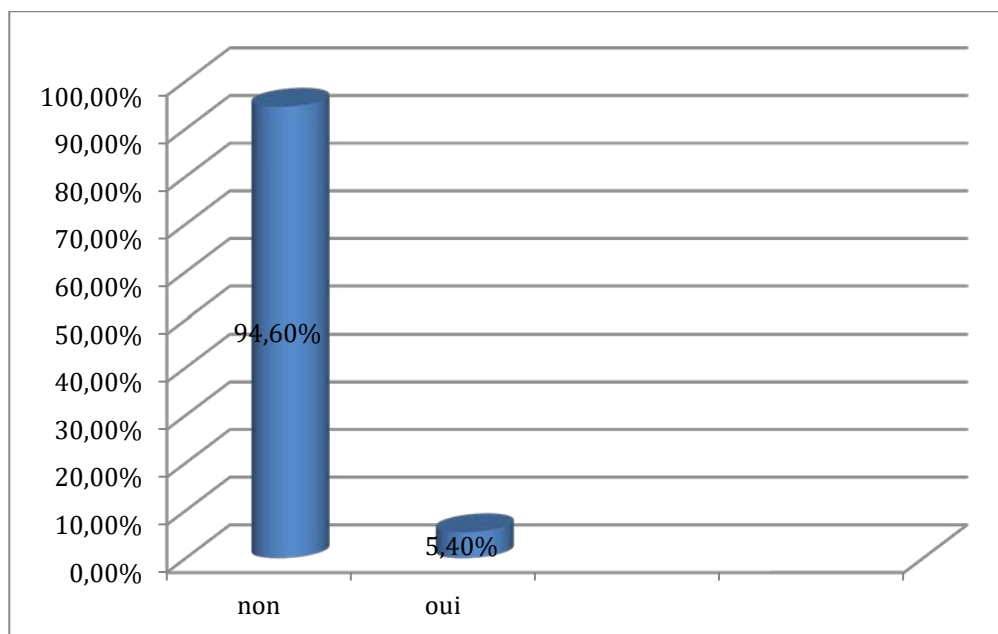
Elle a été noté chez 17 patientes soit 8,3% des cas



**Figure n°18 : répartition en fonction de la présence ou non d'extension vésicale**

#### **2.5. Extension au rectum :**

L'extension au rectum a été retrouvée chez 11 malades



**Figure n°19 : Répartition en fonction de la présence ou non d'extension rectale :**

### 3. Cystoscopie :

Réalisée chez 13 malades (6,4%). Normale chez 10 d'entre elles et les 3 autres en faveur d'envahissement vésical (1,5%)

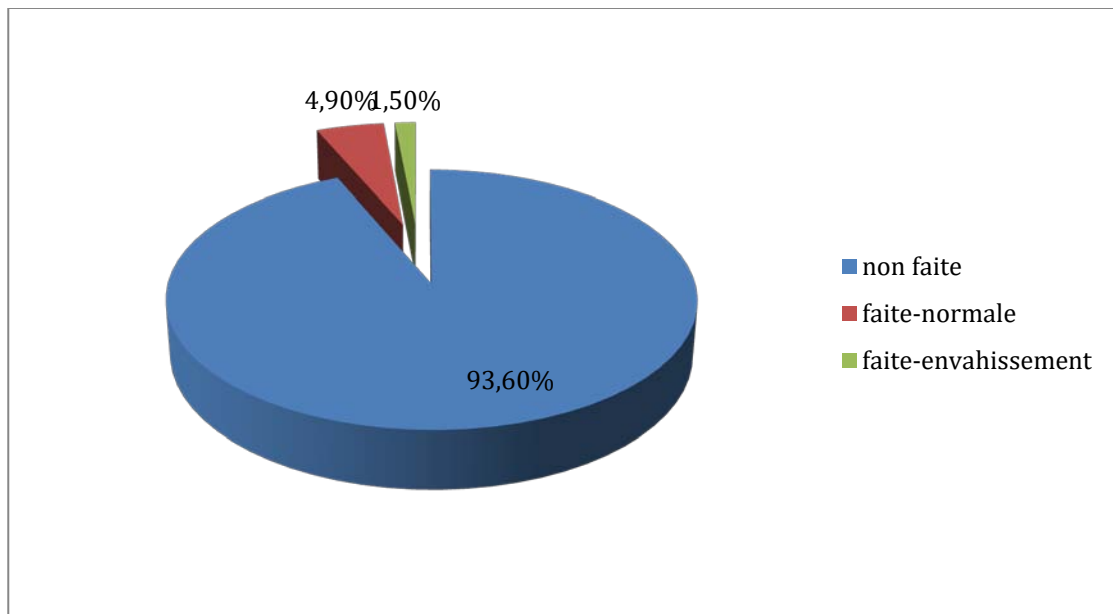


Figure n°20 : résultat de la cystoscopie

### 4. Rectoscopie :

Réalisée chez 17 patientes (8,3%) devant la suspicion d'envahissement à la TDM ou l'IRM pelvienne ou toutes sont revenues normales.

## V. Bilan d'extension à distance :

### 1. Radiographie thoracique :

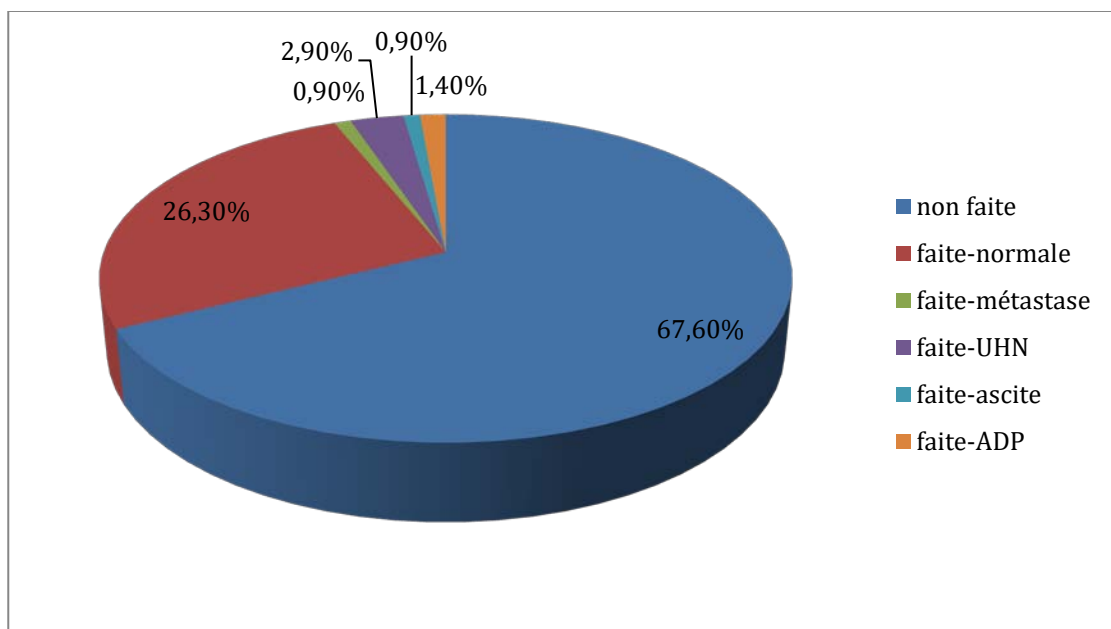
Faite chez 184 patientes (90,2%) ; 2 d'entre elles avaient des lésions suspectes complétées par TDM thoracique.

## 2. TDM thoracique :

Elle a été réalisée chez 2 patientes ayant mis en évidence des métastases pulmonaires chez une patiente.

## 3. Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 66 patientes (32,4%) ou 2 cas ont révélé une métastase hépatique, 6 cas un retentissement rénal (UHN), 2 cas une ascite et 3 cas des adénopathies abdominales.

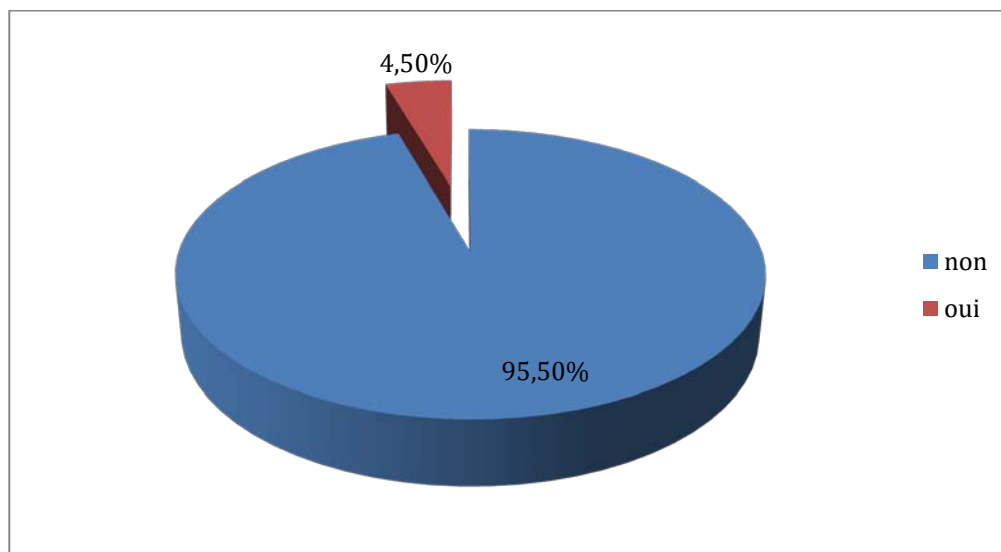


**Figure n°21 : Répartition en fonction des résultats de l'échographie :**

## 4. TDM abdominale :

Les coupes abdominales ont toujours été demandées en association à celles pelviennes, à la recherche de métastases, d'adénopathies abdominales et de retentissement rénal. Des métastases à distance au niveau hépatique ont été décelées chez 6 malades ainsi que des métastases osseuses au niveau des vertèbres rachidiennes chez 2 malades.

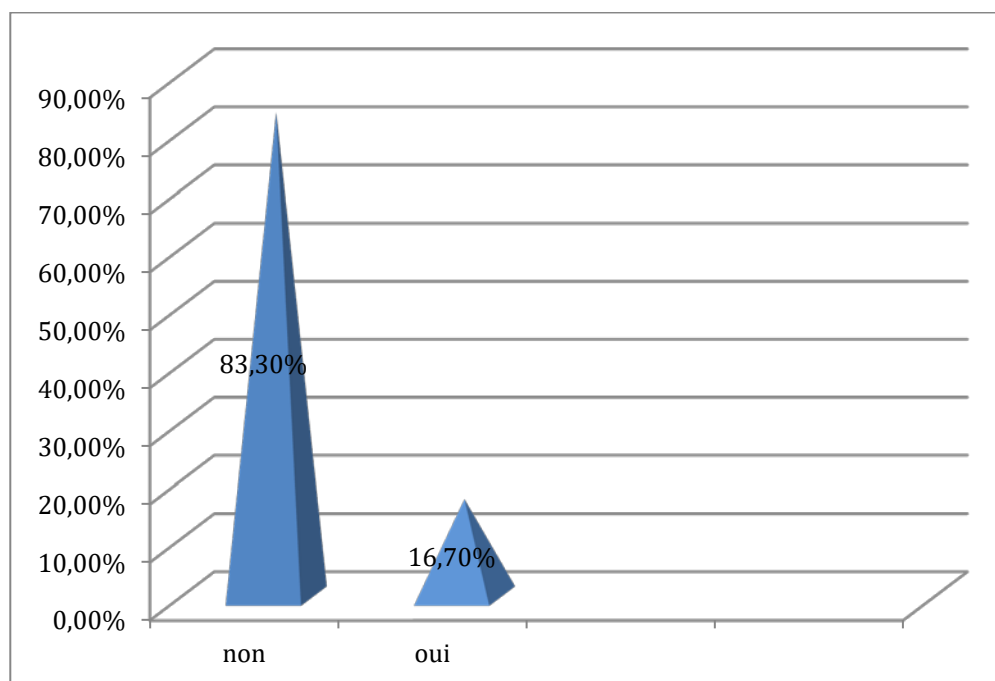
#### 4.1. Métastases à distance :



**Figure n°22 : Répartition des malades  
en fonction de la présence ou non de métastases à distance**

#### 4.2. Urétéro-hydronéphrose :

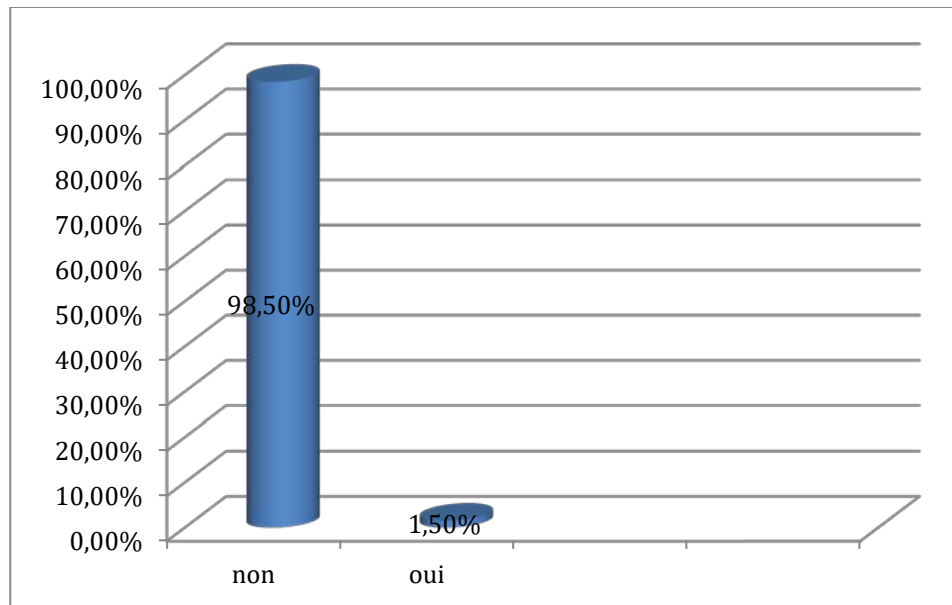
L'UHN a été retrouvée chez 34 malades ; équivalent à 16,7% des cas.



**Figure n°23 : Répartition en fonction de la présence ou non d'UHN**

#### 4.3. Adénopathies lombo-aortiques :

Les adénopathies aortiques ont été retrouvées chez 3 malades de notre série.

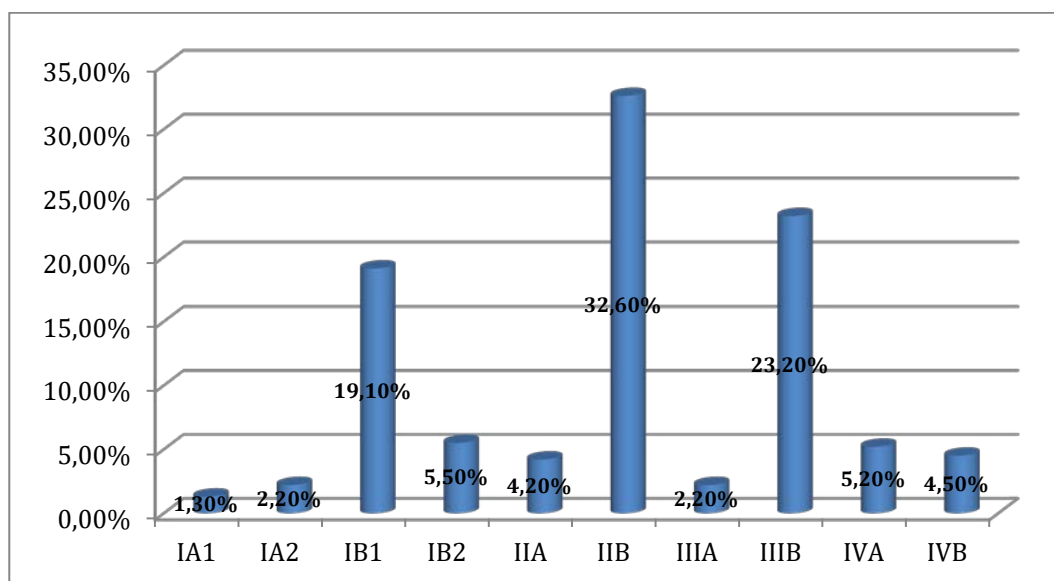


**Figure n°24 : Répartition en fonction des ADPs LA à la TDM :**

## VI. Classification FIGO :

La classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique a été utilisée pour stadification des cas de notre série.

Le stade IIB (tumeur s'étendant au-delà de l'utérus, avec envahissement du paramètre) était le plus retrouvé et ceci chez 32,6% des cas, suivi par le stade IIIB (tumeur s'étendant à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet) dans 23,2% des cas puis le stade IB1 (tumeur limitée au col, lésion < 4 cm) retrouvé chez 19,1% des cas.



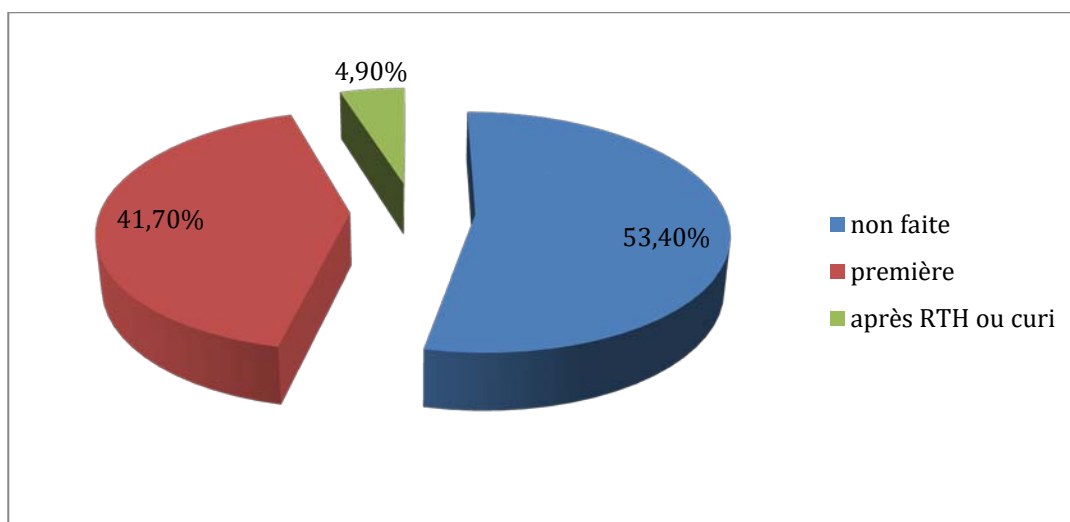
**Figure n°25 : Stades cliniques selon FIGO:**

## VII. Moyens thérapeutiques :

### 1. Chirurgie :

La chirurgie a été réalisée chez 95 patientes soit 46,6% des cas.

85 malades ont été opérées avant la radiothérapie, équivalent à 41,7%.



**Figure n°26 : répartition selon critères de chirurgie**

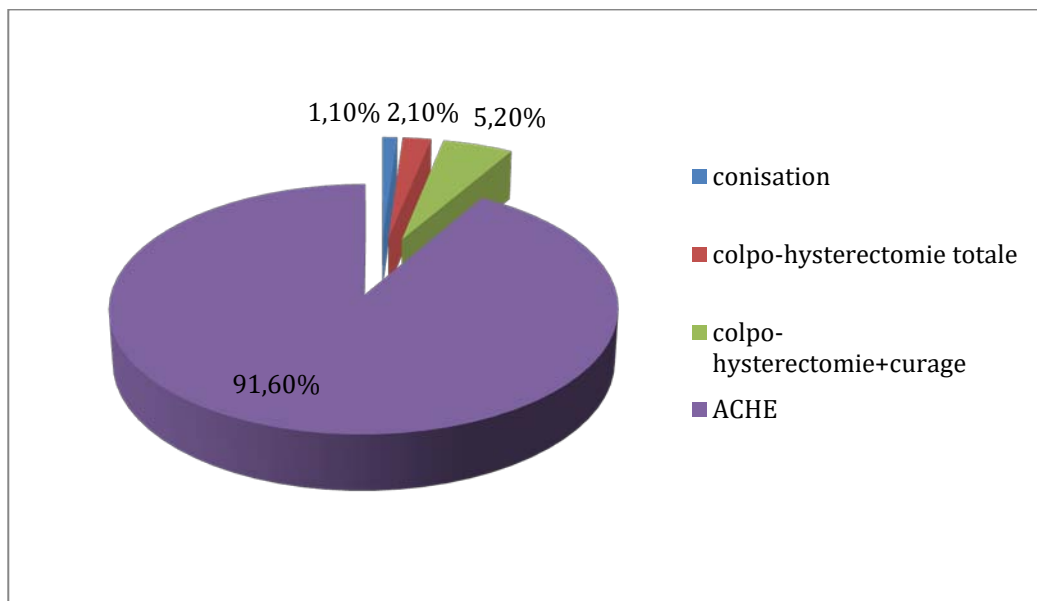
### **1.1. Geste chirurgical:**

Parmi les patientes opérées, une patiente a bénéficié d'une conisation seule.

La colpo-hystérectomie totale a été réalisée chez 2 malades qui ont été reprises chirurgicalement après la conisation vu que les marges étaient tumorales.

La colpo-hystérectomie totale+curage faite chez 5 malades.

L'Adéno-colpo-hystérectomie élargie (ACHE) a été réalisée chez la majorité des cas et ceci chez 87 malades.



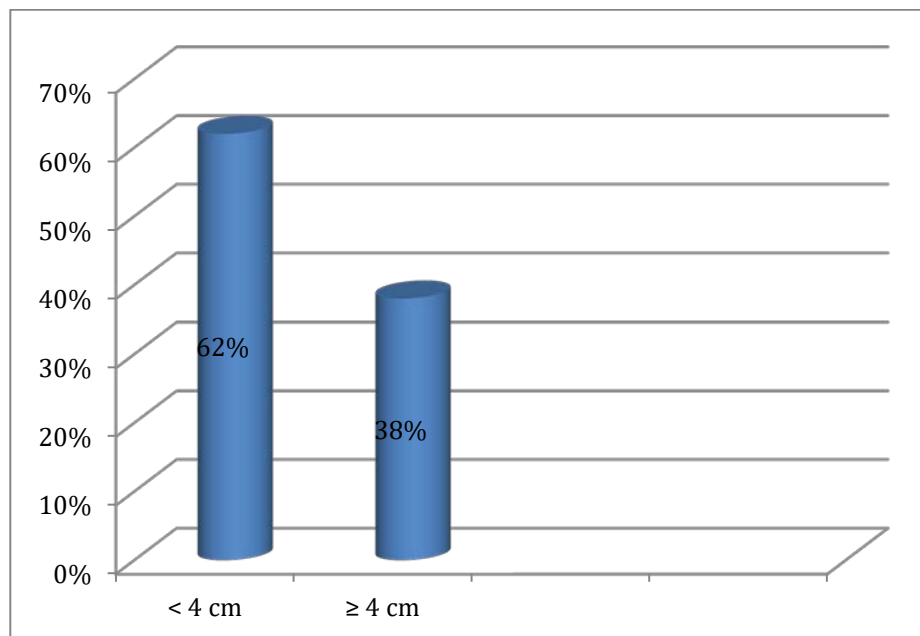
**Figure n°27 : pourcentages des patientes opérées selon type chirurgical**

### **1.2. Résultats anatomo-pathologiques :**

#### **a. taille tumorale :**

La taille tumorale a été notée chez 71 malades ayant varié entre 0,2 mm et 60 mm avec une moyenne de 33 mm.

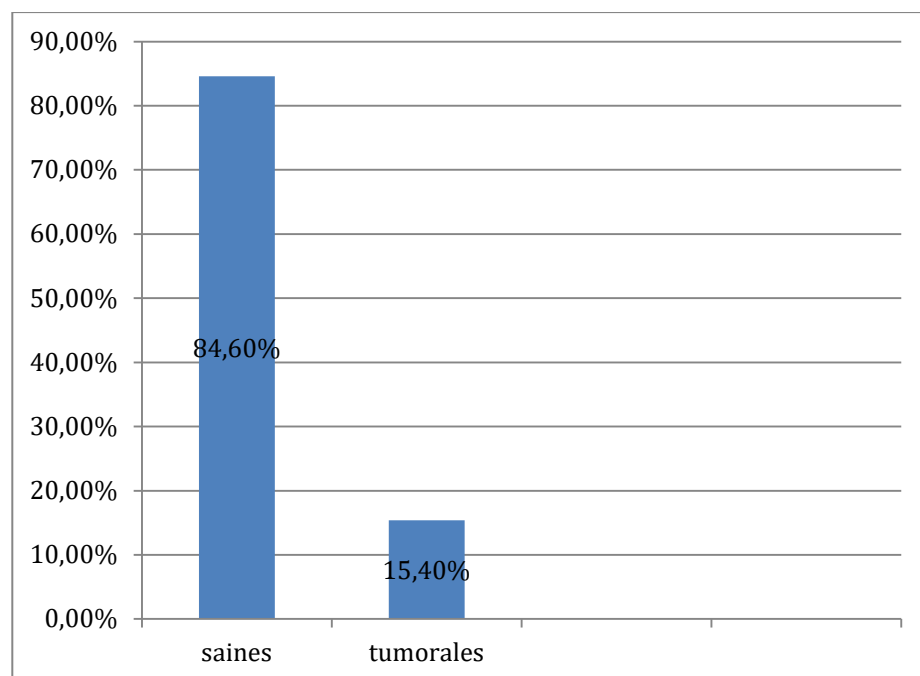
La taille inférieure à 4 cm a constituée 62% des cas.



**Figure n°28 : Répartition selon taille tumorale**

**b. Limites :**

Les limites tumorales (collerette vaginale  $\leq$  2cm) retrouvées chez 14 cas parmi 91 résultats notés sur les limites ayant présenté ainsi 15,4% de ces cas.



**Figure n°29 : résultats des limites chirurgicales**

**c. Envahissement des paramètres :**

Cette notion a été évaluée à l'étude anatomo-pathologique chez 88 cas dont 19 ont présenté une invasion paramétriale.

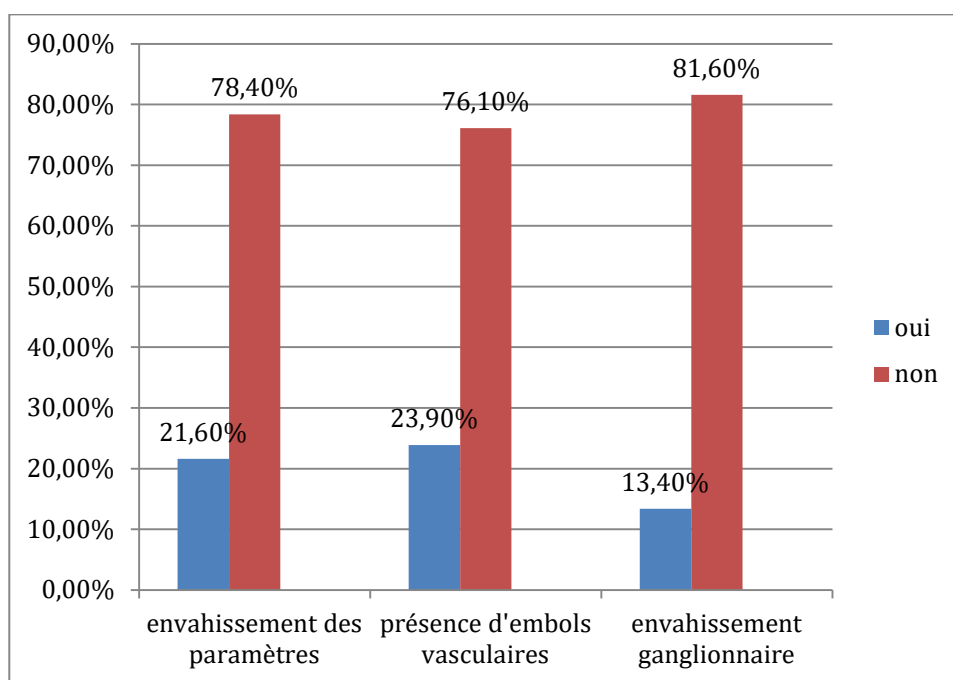
**d. Embols vasculaires :**

21 cas ont présenté des embols vasculaires positifs, équivalent à 23,9%.

**e. Envahissement ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 92 patientes ; 16 d'entre elles ont présenté un curage positif.

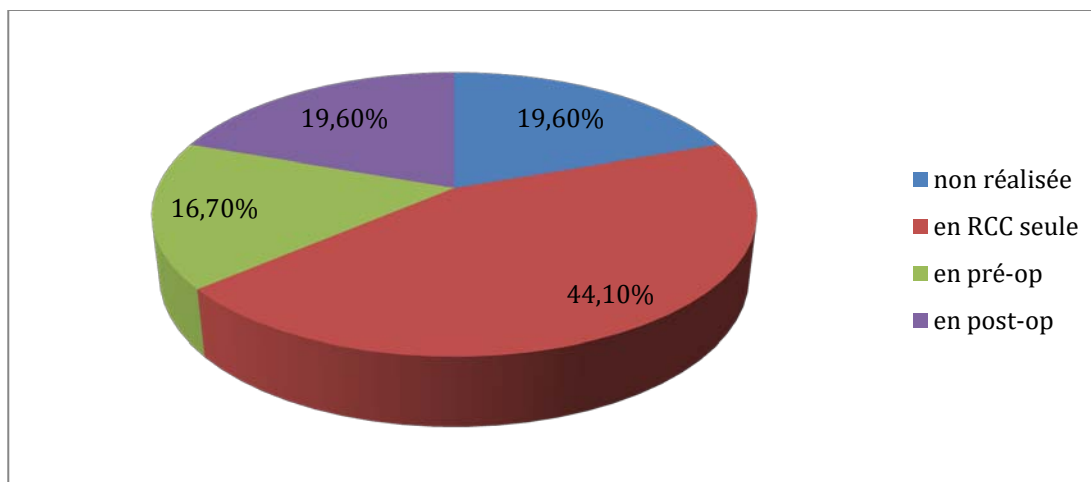
Histogramme n°14 : résultats d'étude anatomopathologique (paramètres-embols vasculaires-curage ganglionnaire)



**Figure n° 30:** Caractéristiques anatomo-pathologiques chez les patientes opérées :

## 2. Radiothérapie externe :

La radiothérapie réalisée était conformationnelle en 3D et ceci chez 164 malades soit un taux de 80,4%. D'emblé chez 90 malades (stades > IB1) et en post-opératoire chez 40 malades.

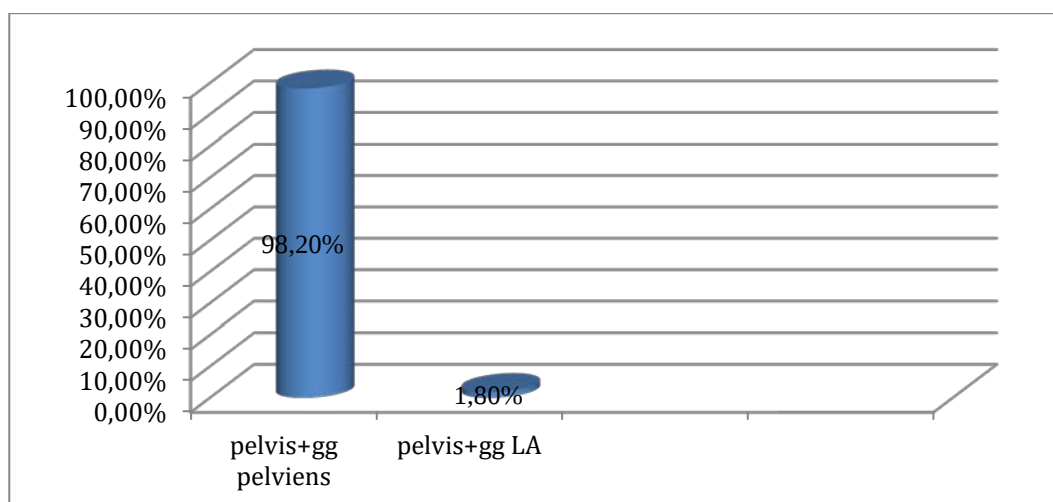


**Figure n°31 : Répartition selon critères de radiothérapie**

### 2.1. Volume cible :

Le volume cible dans la majorité des cas irradiés était le pelvis dont les ganglions pelviens et ceci chez 154 malades soit 93,9%.

Le volume pelvien+ganglions lombo-aortique a été noté chez 3 cas équivalent à 6,1%.



**Figure n°32 : volume cible irradié**

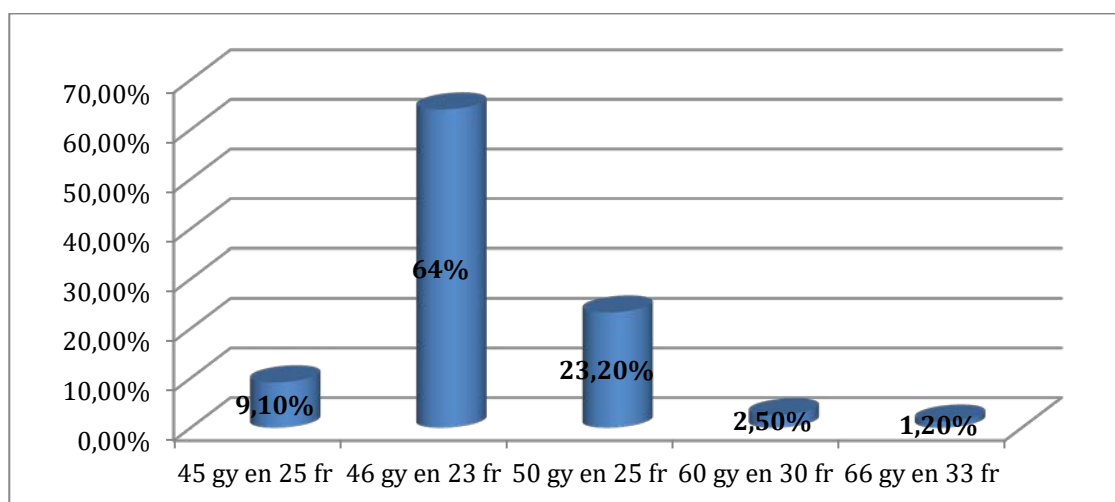
## 2.2. Dose :

Les malades ayant reçu 46 gy en 23 fractions de 2 gy ont constitué la majorité des cas, car rapportée chez 105 malades soit 64% des cas irradiés,

La dose 50 gy en 25 fractions de 2 gy a représenté un taux de 23,2%.

La dose de 45 gy en 25 fractions de 1,8 gy a été établie chez 9,1% des cas.

Les doses de 60 gy en 30 fractions de 2 gy et 66 gy en 33 fractions de 2 gy ont été utilisées en radiothérapie exclusive et ceci respectivement chez 2,5% et 1,2% des cas.



**Figure n°33 : Répartition en fonction des doses reçues chez les malades irradiés**

## 2.3. Complément sur paramètres

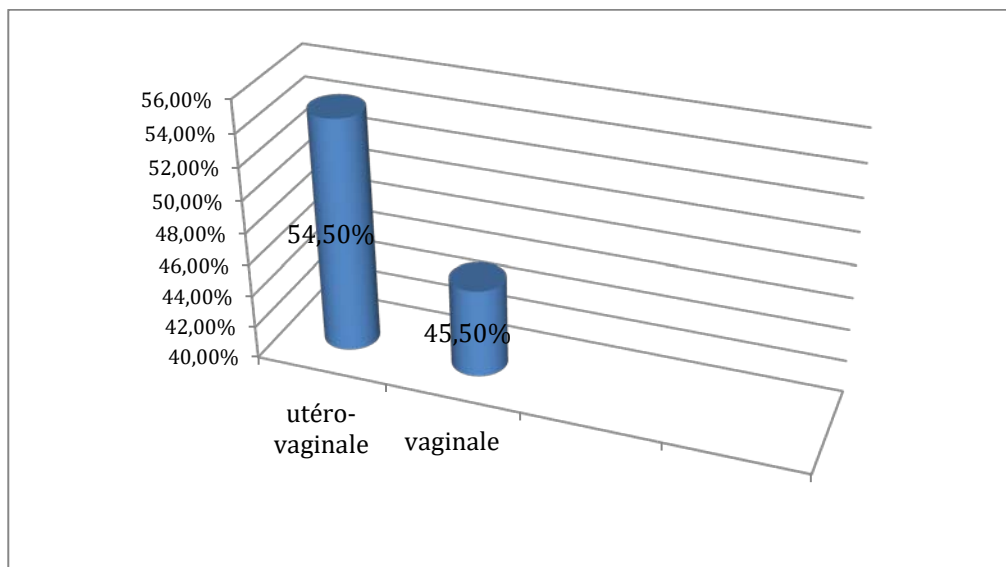
Un complément sur les paramètres après la RCC et la curiethérapie a été réalisé lorsqu'ils étaient envahis et ceci chez 52 malades soit 25,5% des cas de notre série.

## 3. Curiethérapie :

Elle a été réalisée chez 121 malades soit 40,7% des cas.

### 3.1. Type :

Utéro-vaginal chez 66 malades et vaginal (après la chirurgie) chez 55 malades.

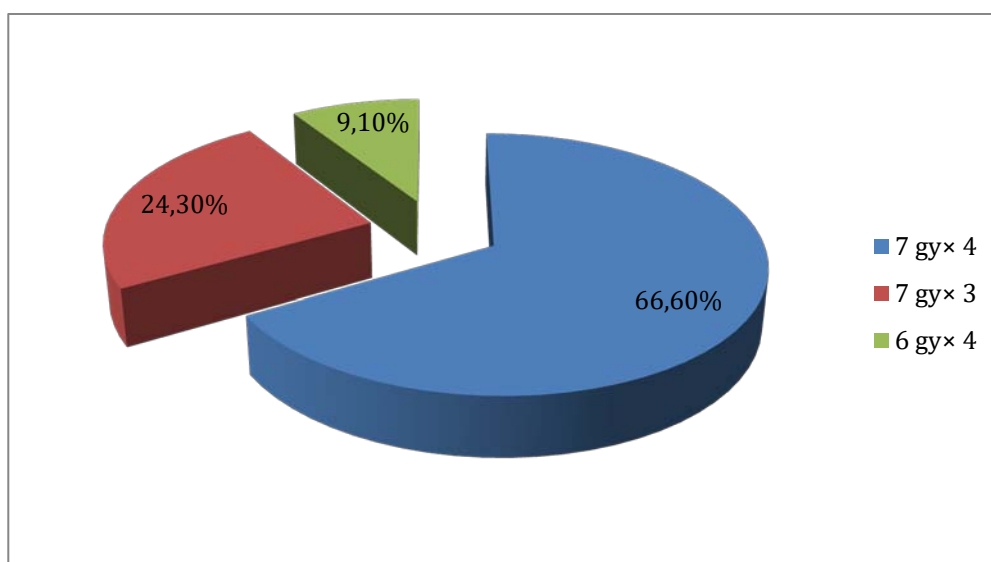


**Figure n°34 : Répartition en fonction du type de curiethérapie réalisé**

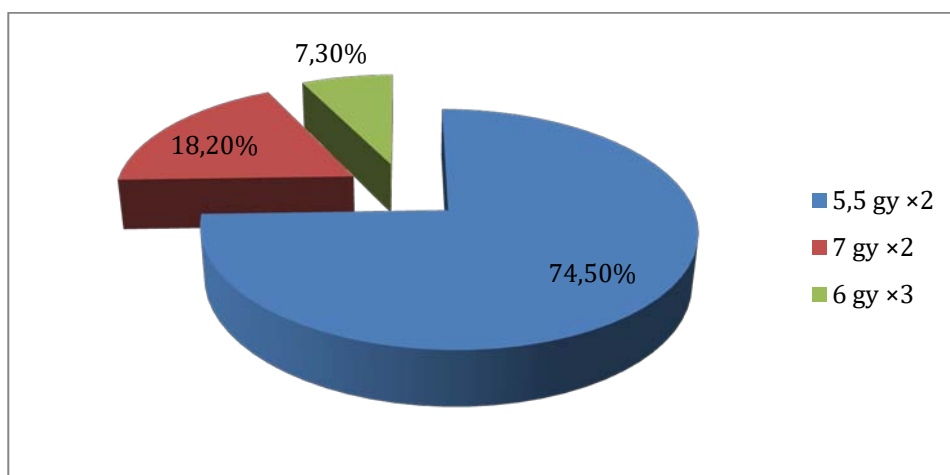
### 3.2. Dose :

Pour la curiethérapie utéro-vaginale, la dose la plus utilisée était 7 gy× 4 séances ayant été utilisée chez 43 malades équivalent à 66,6%.

Pour la curiethérapie vaginale, la dose la plus utilisée était 5,5 gy× 2 séances chez 44 malades lorsque la collerette était non envahie, suivi des doses 7 gy× 2 chez 10 malades et 6 gy×3 chez 4 malades ( utilisées lorsque la collerette vaginale était envahie).



**Figure n°35 : doses utilisées en curiethérapie utéro-vaginale**



**Figure n°36 : doses utilisées en curiethérapie vaginale :**

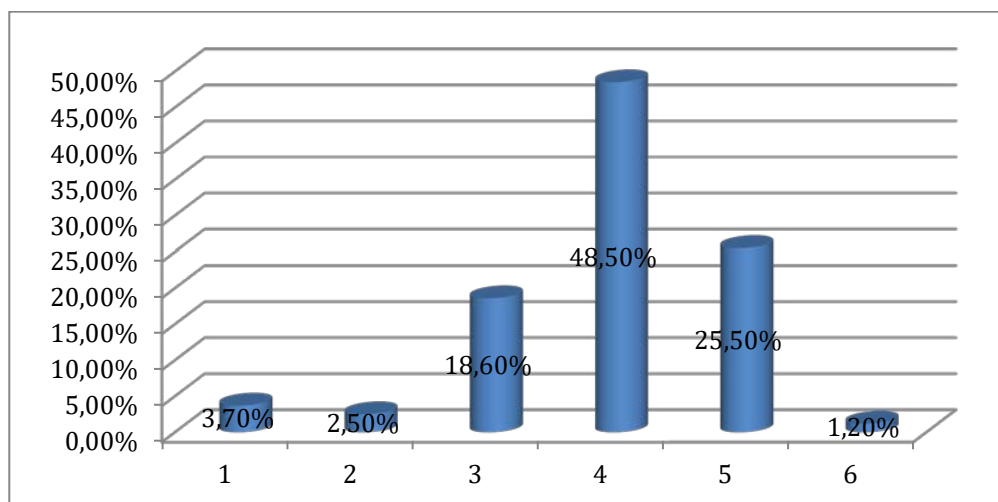
#### 4. Chimiothérapie :

##### 4.1. Chimiothérapie concomitante :

La plus utilisée chez les malades de notre série puisqu'elle a été notée chez 161 cas soit 78,9% des malades.

Le nombre des cures réalisées variait de 1 à 6 cures avec une moyenne de 4 cures par durée de RCC.

La drogue utilisée était la cisplatine (CDDP) à 40mg/m<sup>2</sup> chez la majorité des cas ou carboplatine lorsque la fonction rénale était altérée.



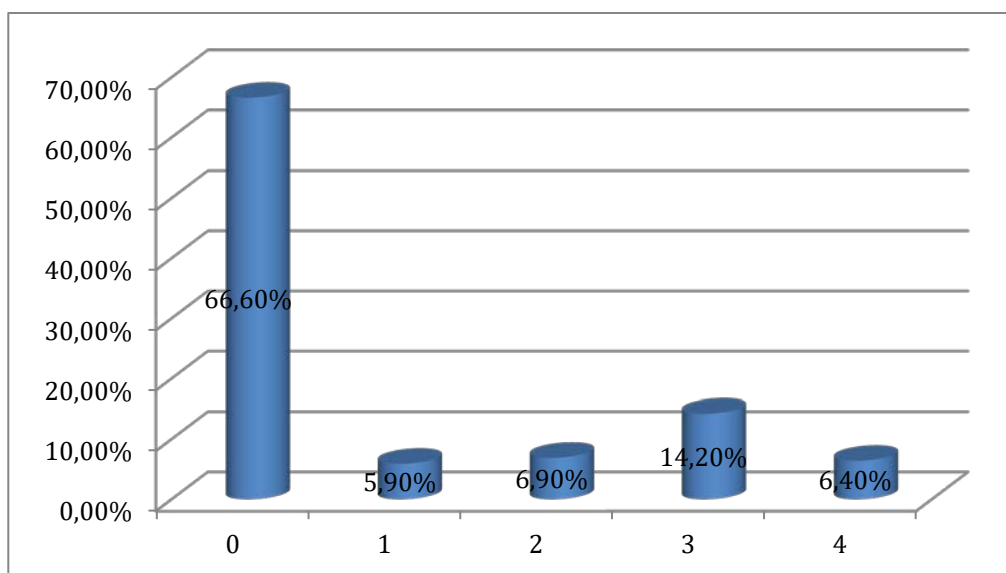
**Figure n°37 : Nombre de cures chez les malades sous RCC**

#### **4.2. Chimiothérapie néo-adjuvante :**

Elle a été réalisée chez 69 patientes, équivalent à 33,8% des cas.

Le protocole utilisé était 5 Fluorouracile cisplatine (5 FU-CDDP).

Le nombre de cures en moyenne était de 3 cures.



**Figure n°38 : Répartition en fonction de nombre de cures de chimiothérapie néo-adjuvante réalisé**

#### **4.3. Chimiothérapie palliative :**

A été réalisée chez 36 patientes soit 17,6% des cas et ceci dans les cas métastatiques et récidivants. Les protocoles utilisés étaient soit paclitaxel-CDDP, paclitaxel-Carboplatine ou paclitaxel en monothérapie.

### **VIII.stratégies thérapeutiques :**

La RCC a représenté le standard de la prise en charge dans notre série d'étude.

Les patientes ayant eu la RCC suivi de curiethérapie +/- complément paramétrial ont présenté 45% (92 malades).

Les patientes opérées initialement suivi de radiothérapie ou RCC +curiethérapie étaient du nombre de 61 soit 29,9%.

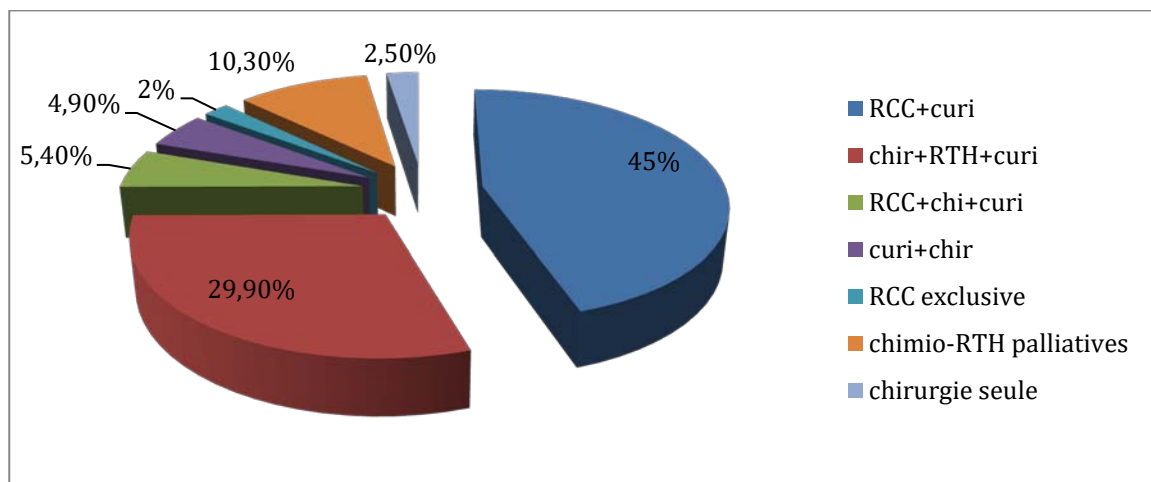
Quant aux malades ayant reçu la RCC suivie de chirurgie puis de curiethérapie vaginale, elles étaient du nombre de 11 (5,4%)

La curiethérapie + chirurgie: 4,9%

La chirurgie seule : 2,5%

L'association radio–chimiothérapie exclusive jusqu' à 60 gy ou 66 gy sans curiethérapie : 2%

Quant à la chimiothérapie et/ou radiothérapie palliatives : 10,3%.



**Figure n°39 : Modalités thérapeutiques :**

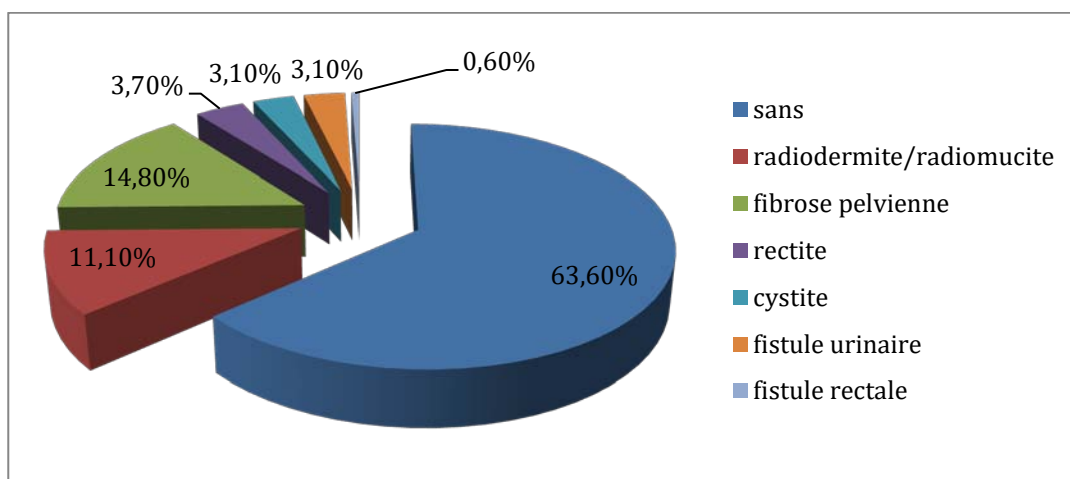
## **IX.Complications thérapeutiques :**

### **1. Complications liées à la radiothérapie :**

59 malades ont manifesté des complications radiques.

Pour les complications précoces, on a noté la radiodermite qui était souvent associée à la radiomucite mentionnées de grades 1, 2 à 3 chez 18 malades. La rectite chez 6 malades et la cystite chez 5 malades.

Parmi les complications tardives, la fibrose pelvienne a été retrouvée chez 24 cas, la fistule urinaire chez 5 malades et la fistule rectale chez une malade.



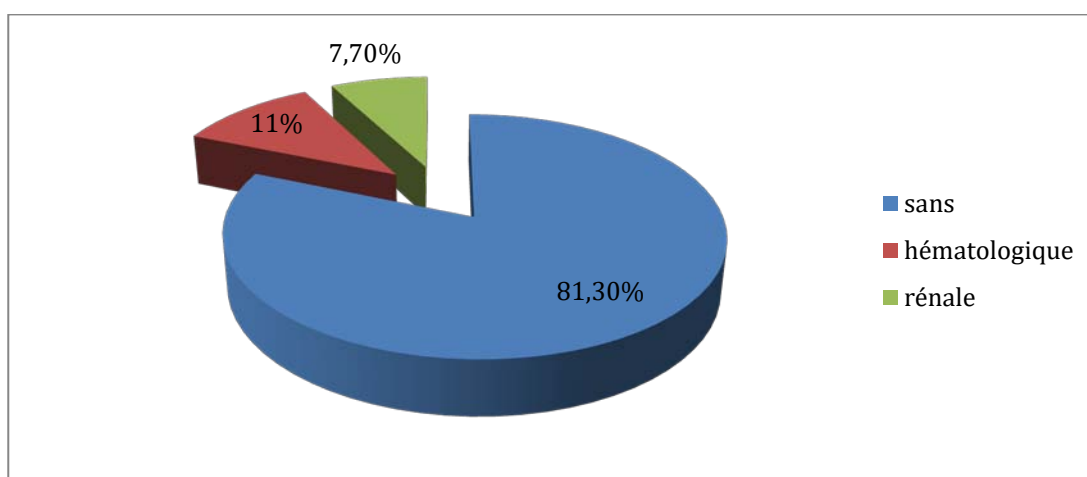
**Figure n°40 : complications radiques.**

## **2. Complications liées à la chimiothérapie :**

On a noté dans notre série 182 malades ayant bénéficié de chimiothérapie soit néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie ou palliative.

Les complications les plus retrouvées chez ces malades étaient rénales (insuffisance rénale) chez 14 malades soit 7,7% des cas et hématologiques tous grades confondus mentionnées chez 20 malades soit 11% des cas (anémie, neutropénie).

Les complications digestives (nausée, vomissement) n'ont pas été notées (souvent évitées par le traitement symptomatique délivré systématiquement aux patientes sous chimiothérapie)



**Figure n°41 : Complications post chimiothérapie**

### **3. Complications chirurgicales :**

N'ont pas été mentionnées dans les dossiers de suivi en oncologie.

## **X. Evolution :**

### **1. Recul médian :**

Le recul médian calculé est de 23 mois et demi avec des extrêmes entre 1 et 92 mois

### **2. Evolution sur 3 ans :**

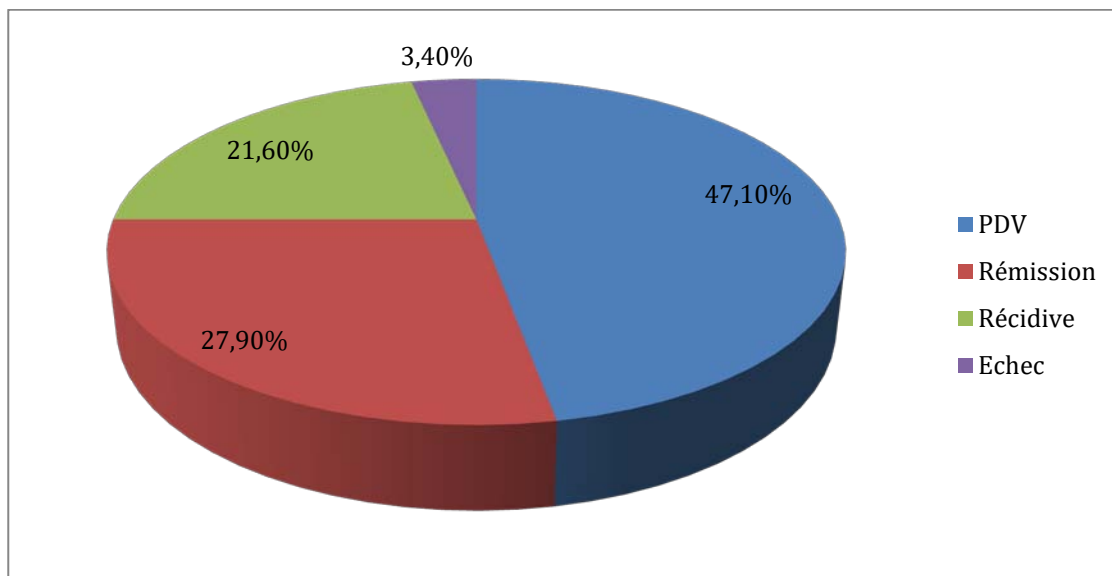
108 patientes se sont présentées régulièrement au suivi jusqu'à 3 ans soit 53%

La rémission était notée chez 57 patientes équivalent à 27,9% dont 3 étaient en rémission partielle.

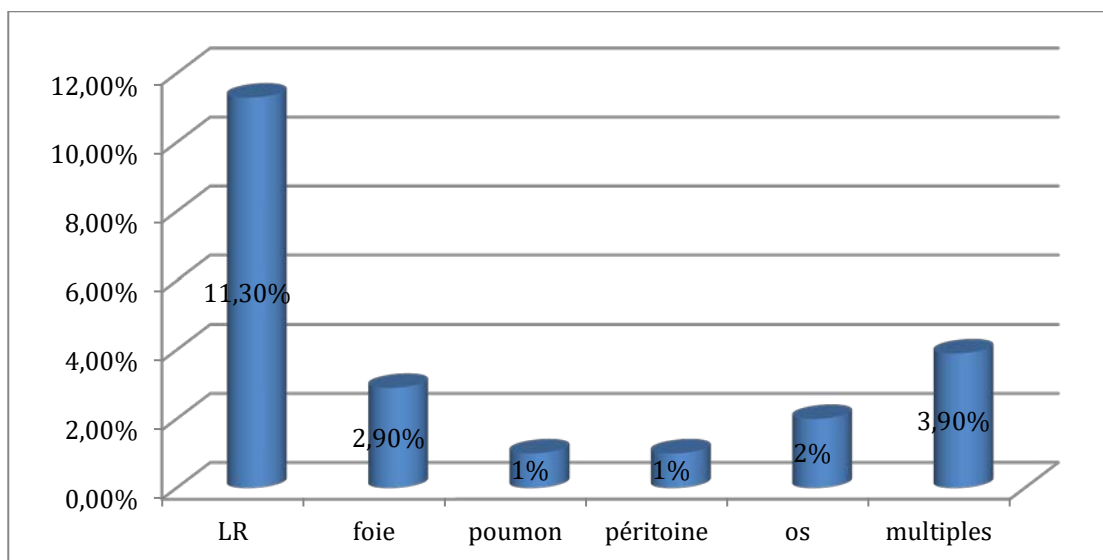
La récurrence a été mentionnée chez 45 malades, loco-régionale chez 23 cas (11,3%), niveau pulmonaire chez 6 malades (2,9%), niveau hépatique chez 2 malades (1%), de même niveau péritonéal chez 2 malades (1%). Niveau osseux chez 4 malades (2%). L'association de multiples localisations (foie, poumon, os) a été retrouvée chez 8 malades (3,4%).

Le délai de récurrence variait de 3 à 41 mois après fin de traitement avec une moyenne de 9 mois.

L'échec thérapeutique par progression tumorale a été noté chez 7 malades.



**Figure n°42 : évolution des malades traitées sur 3 ans**



**Figure n°43 : localisations de récidence :**

## **XI. Survie sans rechute à 3 ans :**

La survie a été étudiée sur une durée de 3 ans et selon 6 facteurs : le stade clinique, le type histologique, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, la modalité thérapeutique et l'âge.

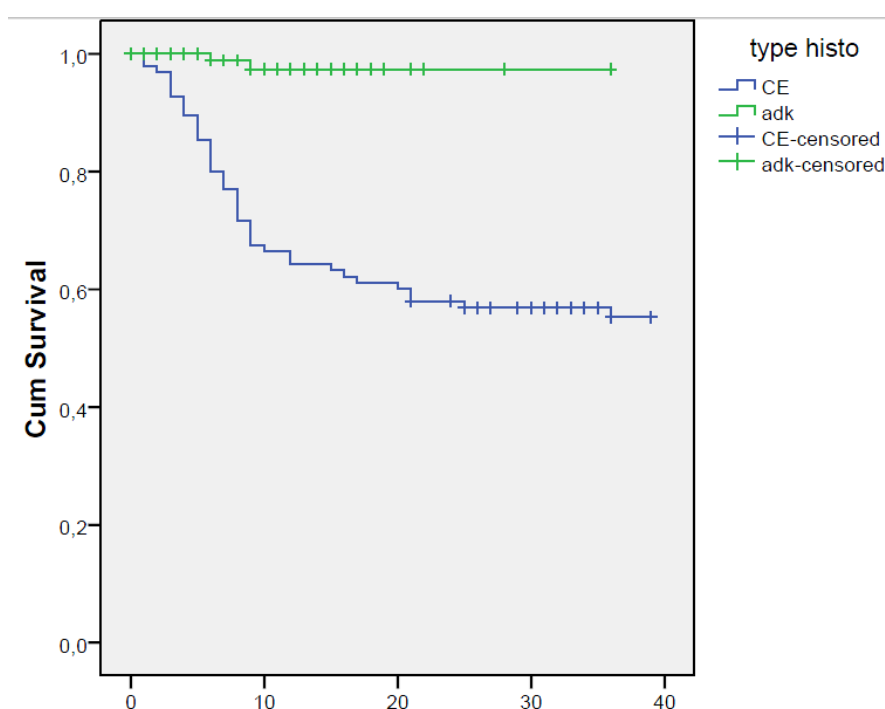
## 1. Selon le type histologique :

La probabilité de survie augmentait de manière importante en cas d'adénocarcinome avec un taux de 98,2% par rapport au type carcinome épidermoïde dont la probabilité de survie était de 55,8%. Le p étant très significatif 0,001

La moyenne de survenue de récidence en cas d'adénocarcinome était de 35 mois alors que dans le carcinome épidermoïde, c'était de 25 mois.

**Tableau n°1 : Moyennes et médianes du délai de survie en fonction de l'histologie en mois**

| Histologie | Moyenne | Médiane           |                   |
|------------|---------|-------------------|-------------------|
|            |         | Limite inférieure | Limite supérieure |
| CE         | 25,732  | 22,598            | 28,866            |
| ADK        | 35,232  | 34,180            | 36,285            |
| Global     | 30,661  | 28,513            | 32,810            |



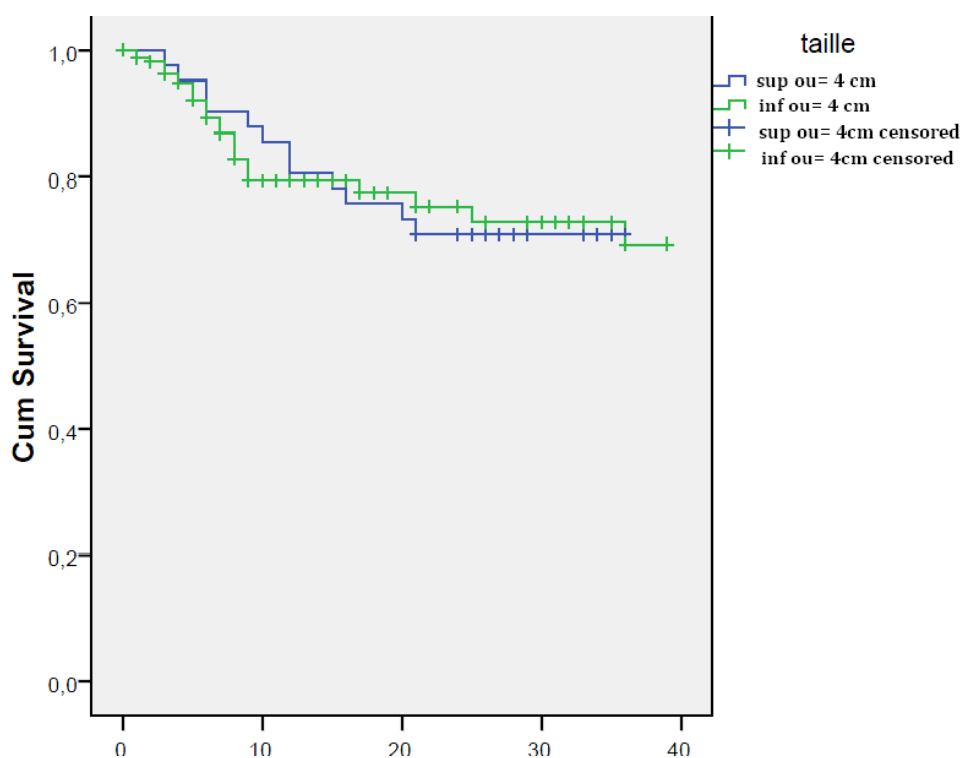
**Figure n°44 : Survie sans récidence à 3ans selon type histologique :**

## 2. Selon la taille tumorale :

La probabilité de survie lorsque la taille tumorale dépassait 4 cm était de 70,7% et s'améliorait à 80,4% lorsqu'elle était  $\leq 4$  cm. Avec une moyenne de survenue de récurrence à 30 mois si la taille  $\leq 4$  cm et 28 mois si taille  $> 4$  cm. Mais le p n'était pas significatif=0,8.

**Tableau n°II: Moyennes et médianes du délai de survie en fonction de la taille tumorale en mois :**

| Taille tumorale | Moyenne | Médiane           |                   |
|-----------------|---------|-------------------|-------------------|
|                 |         | Limite inférieure | Limite supérieure |
| $\leq 4$ cm     | 30,899  | 28,390            | 33,407            |
| $> 4$ cm        | 28,732  | 25,146            | 32,317            |
| Global          | 30,661  | 28,513            | 32,810            |



**Figure n°45 : Survie sans récurrence à 3ans selon taille tumorale :**

### 3. Selon l'atteinte ganglionnaire :

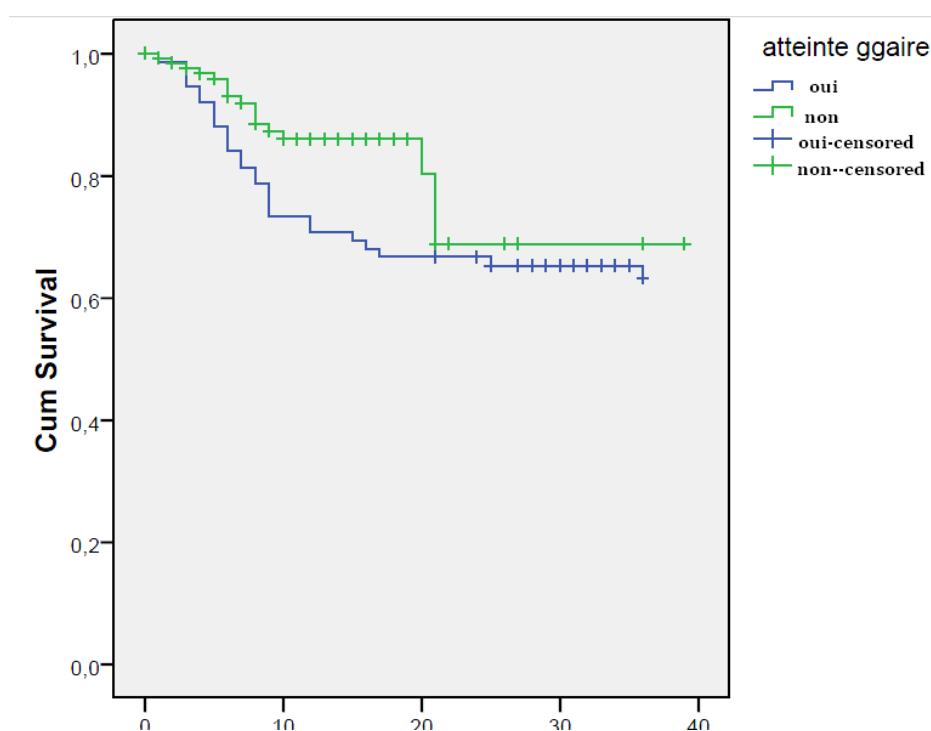
L'envahissement ganglionnaire diminuait la probabilité de survie avec une probabilité de 64% versus 86,8% en l'absence d'atteinte ganglionnaire.

La moyenne de survenue de récurrence en cas d'atteinte ganglionnaire était à 26 mois alors qu'en l'absence d'atteinte ganglionnaire à 31 mois.

Le p était limitée à 0,05.

**Tableau n°III: Moyennes et médianes du délai de survie en fonction de l'atteinte ganglionnaire en mois :**

| Atteinte ganglionnaire | Moyenne | Médiane           |                   |
|------------------------|---------|-------------------|-------------------|
|                        |         | Limite inférieure | Limite supérieure |
| Oui                    | 26,364  | 23,234            | 29,494            |
| Non                    | 31,266  | 27,503            | 35,029            |
| Global                 | 30,661  | 28,513            | 32,810            |



**Figure n°46 : Survie sans récurrence à 3ans selon l'atteinte ganglionnaire:**

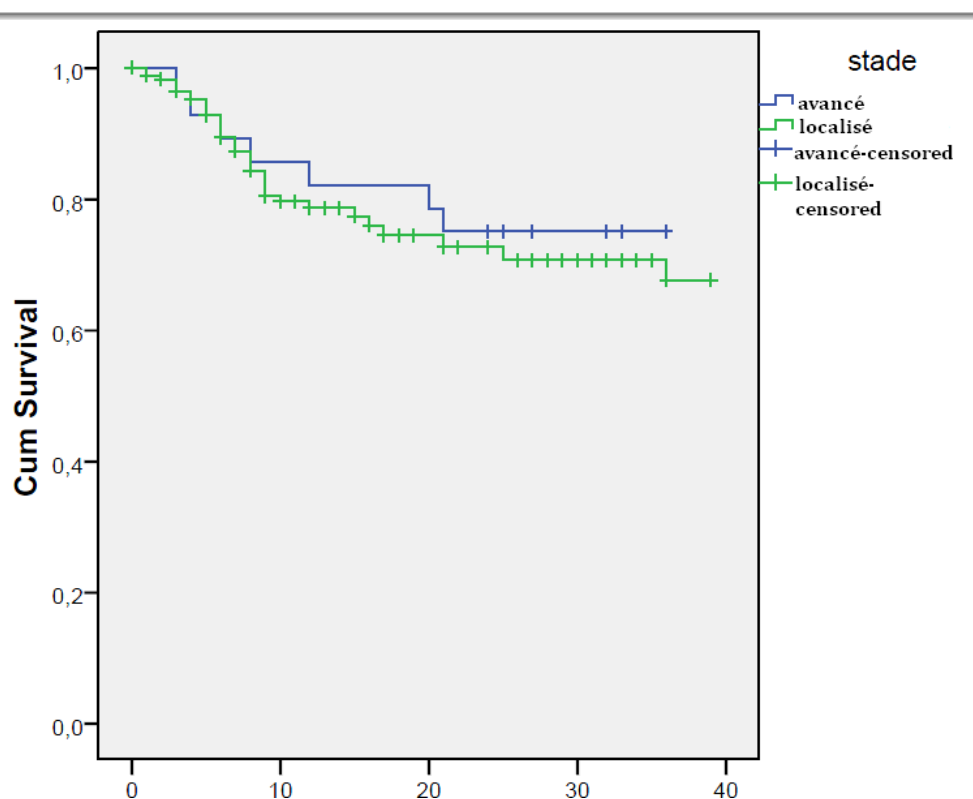
#### 4. En fonction du stade clinique

Les stades localement avancés étaient caractérisés par une survie de 75%, inférieure à la survie lors des stades localisés qui était de 79%.

La moyenne de survenue de récurrence était presque égale entre les deux catégories : 29 mois dans les stades localement avancés et 30 mois dans les stades localisés. Mais avec un p non significatif (0,5)

**Tableau n°IV : Moyennes et médianes du délai de survie en fonction du stade clinique en mois :**

| Stade             | Moyenne | Médiane           |                   |
|-------------------|---------|-------------------|-------------------|
|                   |         | Limite inférieure | Limite supérieure |
|                   |         |                   |                   |
| Localisé          | 30,399  | 27,970            | 32,828            |
| Localement avancé | 29,643  | 25,372            | 33,914            |
| Global            | 30,661  | 28,513            | 32,810            |
|                   |         |                   |                   |



**Figure n°47 : Survie sans récurrence à 3 ans selon le stade clinique :**

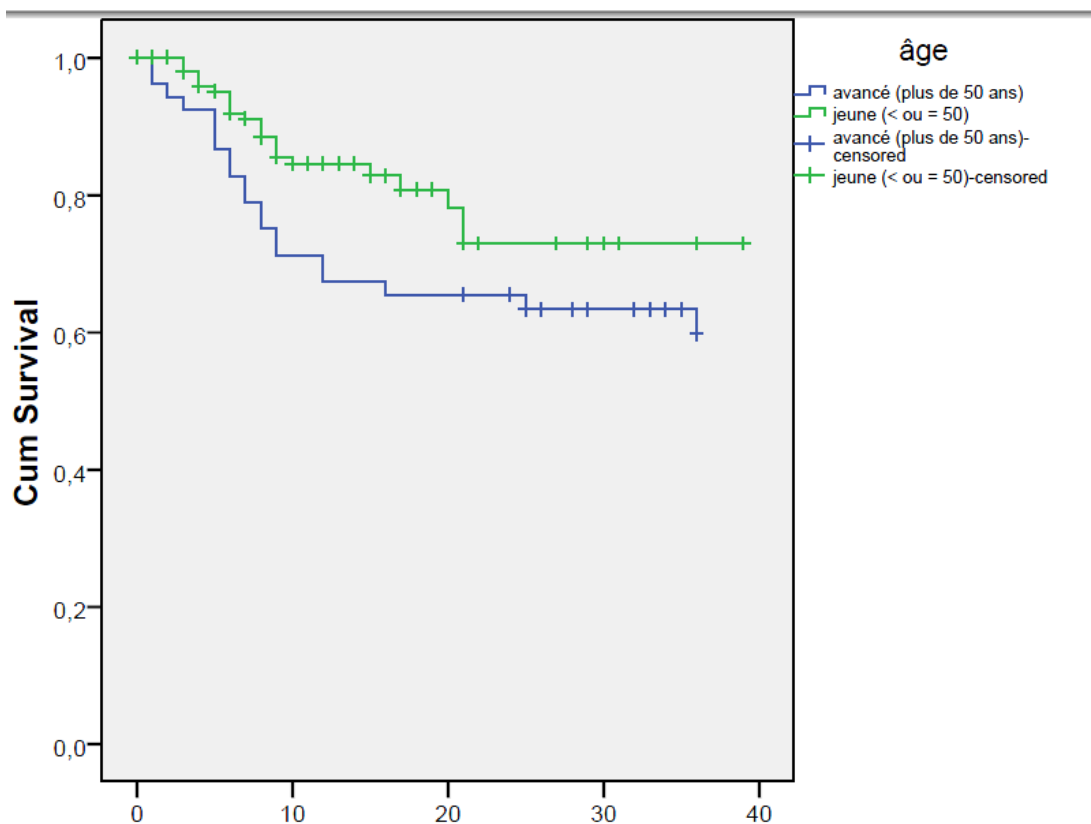
## 5. Selon l'âge:

Lorsque les patientes étaient âgées plus de 50 ans, la probabilité de survie était de 61,5%, alors que chez les patientes à âge  $\leq 50$  ans, cette survie passait à 84,2%.

La moyenne de survenue de récurrence chez les patientes  $> 50$  ans était à 25 mois et chez les patientes  $\leq 50$  ans à 31 mois.

**Tableau n°V: Moyennes et médianes du délai de survie en fonction de l'âge en mois :**

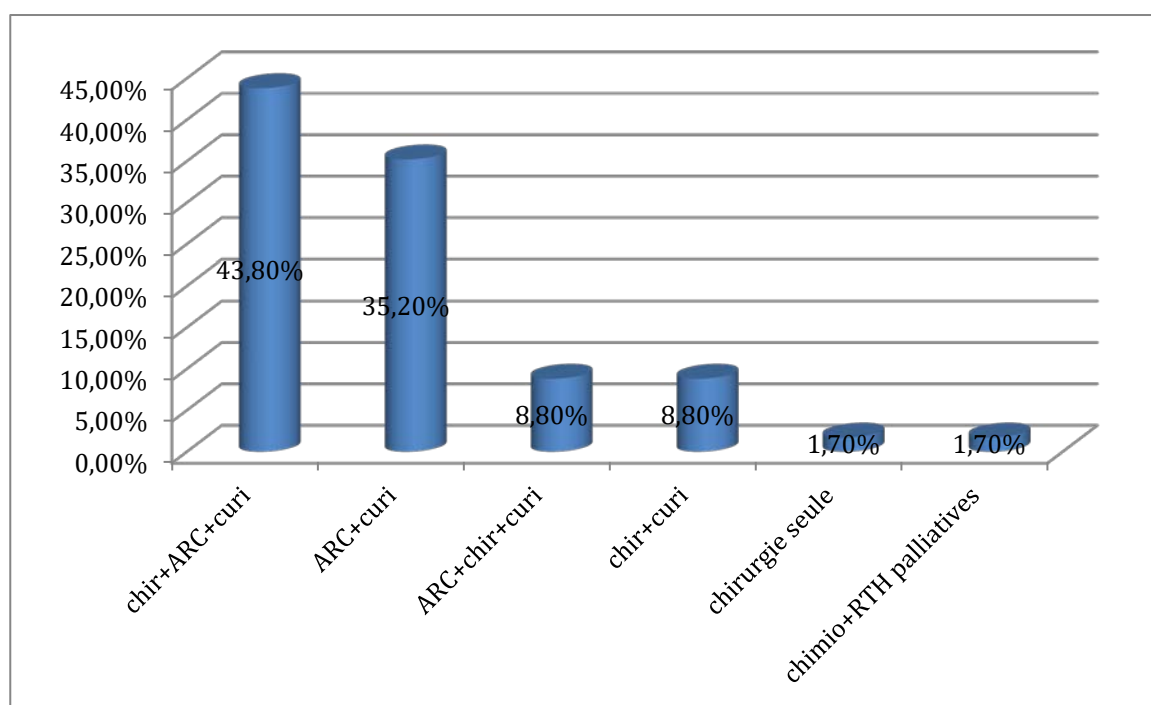
| Age           | Moyenne | Médiane           |                   |
|---------------|---------|-------------------|-------------------|
|               |         | Limite inférieure | Limite supérieure |
| $> 50$ ans    | 25,653  | 21,744            | 29,561            |
| $\leq 50$ ans | 31,664  | 28,972            | 34,355            |
| Global        | 30,661  | 28,513            | 32,810            |



**Figuree n°48 : Survie sans récidence à 3ans selon l'âge :**

## 6. En fonction du schéma thérapeutique :

La survie sans rechute loco-régionale ou à distance était majoritaire chez les malades traitées selon des modalités comprenant l'association radiothérapie-chimiothérapie et ceci dans 87,8% des cas en rémission sur 3 ans.



**Figure n°49 : survie sans rechute sur 3 ans selon modalités thérapeutiques :**

:



---

## *DISCUSSION*



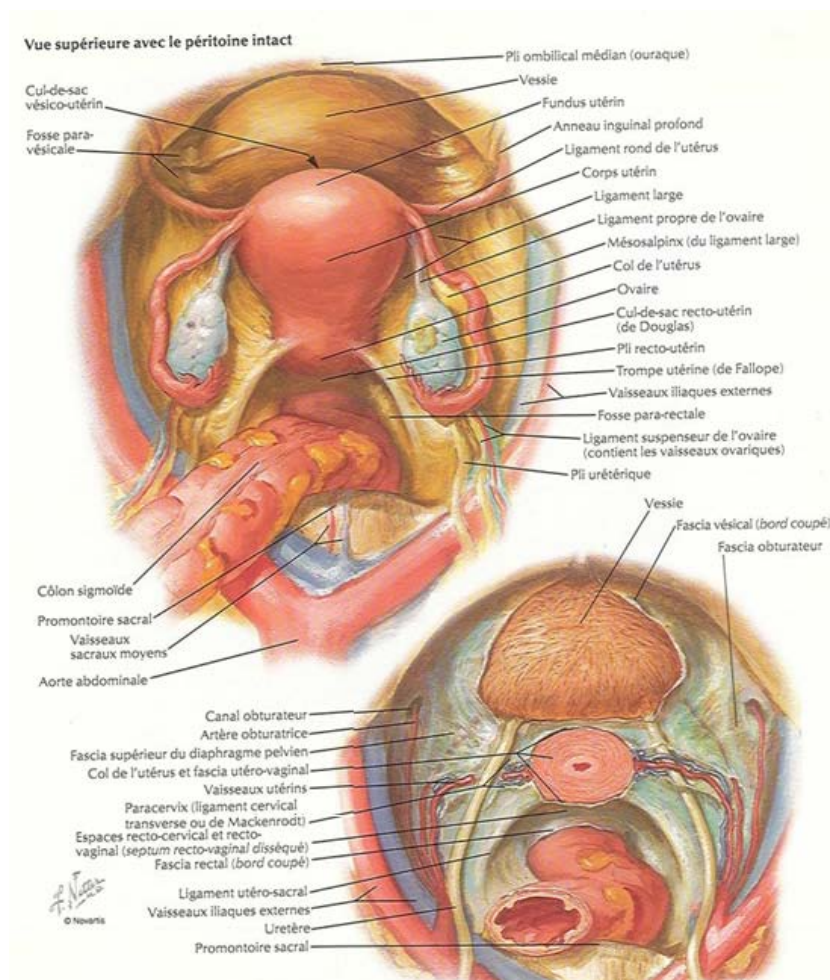
---

## I. Rappel anatomique et histologique :

### 1. Anatomie :

Un cancer du col de l'utérus est une maladie de la muqueuse du col de l'utérus, autrement dit du tissu qui le recouvre. Pour mieux comprendre où, pourquoi et comment ce cancer se développe, un rappel sur l'anatomie de cet organe est nécessaire.

L'utérus est un organe centro-pelvien, situé en avant du rectum, et en arrière de la vessie, recouvert d'un péritoine et au dessus du vagin. Il est constitué de 3 parties : corps, col, et isthme.



**Figure n°50 : anatomie du col uterin et ses rapports vue de face et axiale.**

Le col de l'utérus correspond au 1/3 inférieur de l'utérus. Il est cylindrique et présente 3 portions : – une portion sus vaginale. – une portion vaginale correspondant à la ligne d'insertion du vagin. – une 3ème portion intra vaginale qui fait saillie de façon plus ou moins importante dans la cavité vaginale et qui présente 2 lèvres, l'antérieure descendant toujours un peu plus bas que la postérieure. Cette partie est accessible par le toucher vaginal et visible au spéculum. Il est soutenu par les ligaments larges et utéro-sacrés qui s'étirent entre les parties latérales et postérieures du col et les parois de l'os pelvien.

La portion intra vaginale est percée par un orifice à sa partie inférieure ; l'orifice externe du col. Il se prolonge à l'intérieur de l'utérus par une cavité ; le canal cervical.

- La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé "exocol".
- La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol".

Le canal endocervical traverse l'endocol et met en relation la cavité utérine et le vagin.

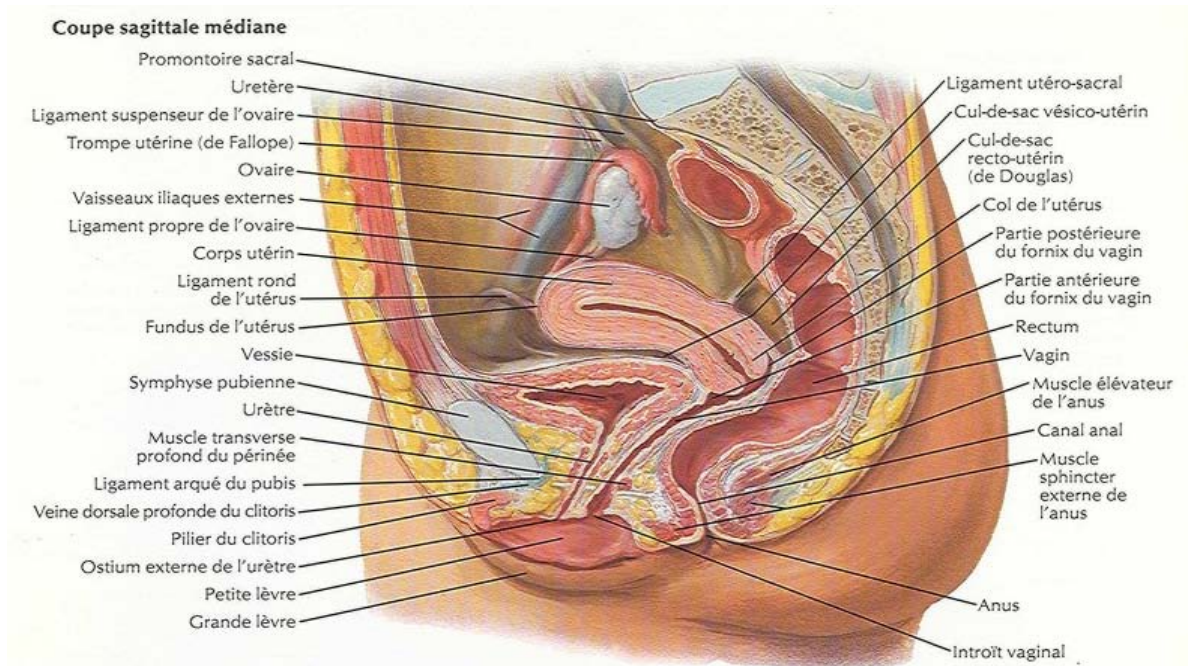
La moitié supérieure du col rencontre le corps musculaire de l'utérus au niveau de l'orifice cervical interne.

Dans la cavité vaginale, l'espace entourant le col est appelé "cul de sac vaginal". On distingue :

- les culs de sac latéraux qui correspondent aux parties du cul de sac situées entre le col et les parois vaginales latérales,
- les culs de sac antérieur et postérieur qui correspondent aux parties situées entre le col et les parois antérieure et postérieure du vagin, respectivement.

Les rapports :

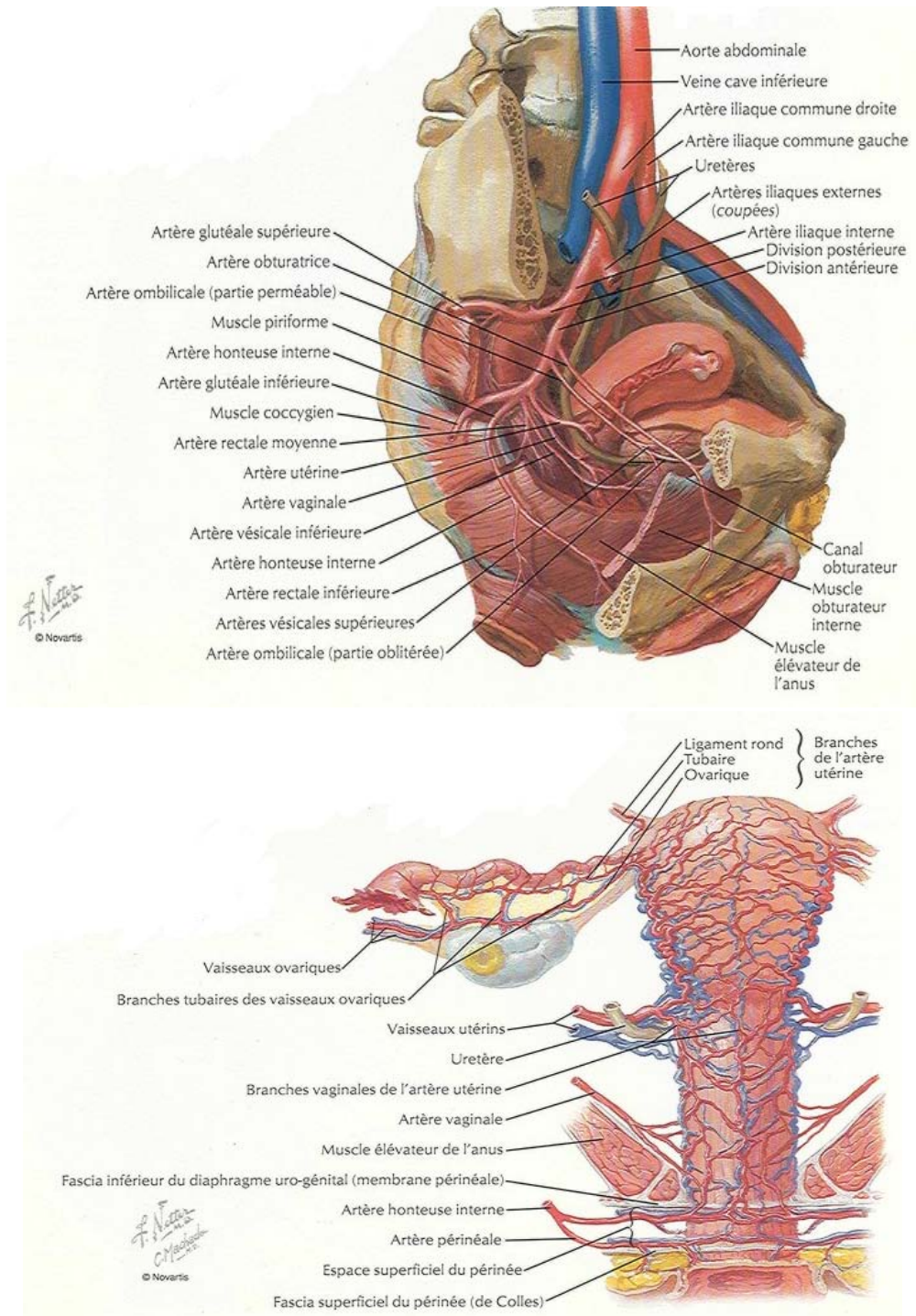
- En Avant : – Vessie (face post) par l'intermédiaire du fascia vésico-utérin – Urètre (face post).
- En Arrière : – Rectum – cul de sac de Douglas.
- En bas : – Vagin – Fornix vaginaux Ant, Lat et Post (accentués de l'avant vers l'arrière).
- En Latéral : – Paramètre – Artère utérine – Uretères



**Figure n°51 : anatomie du col utérus et ses rapports anatomiques vue de profil**

## **2. vascularisation [8]**

- sur le plan artériel : Le col de l'utérus est vascularisé par l'artère utérine, branche de l'artère hypogastrique, ou d'un tronc commun avec l'artère ombilicale, par l'artère ovarienne, et par l'artère du ligament rond.
- sur le plan veineux : Les veines forment les plexus utérins et cervico-vaginaux anastomosées qui se divisent en trois différents groupes : Veines de ligament rond : Elles se jettent dans la veine hypogastrique et en partie dans la veine fémorale. Les veines utérines et utéro-vaginales : Elles constituent deux groupes de veines l'un pré-urétéral, satellite de l'artère utérine, antérieur, se jetant dans la veine obturatrice ou hypogastrique ; L'autre rétro-urétéral, système principal se jetant dans le tronc de la veine hypogastrique.



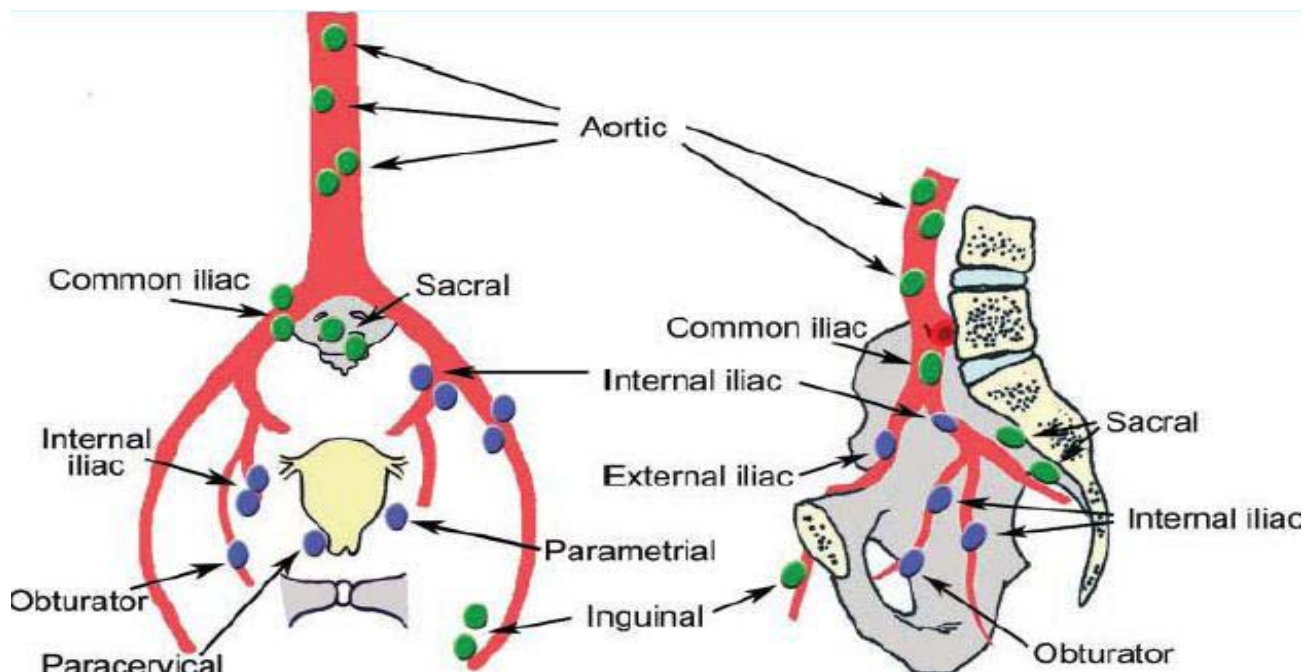
**Figure n° 52 : Vascularisation du col utérin.**

### 3. Drainage lymphatique :

Les réseaux plexiformes sont situés dans la sous muqueuse, dans les fibres musculaires et dans la sous séreuse du col utérin. Ils sont anastomosés avec les lymphatiques du vagin en bas et ceux du corps en haut. On distingue :

- Le collecteur lymphatique supérieur composé du collecteur utéro-ovarien et du pédicule funiculaire.
- Le collecteur inférieur qui donne le pédicule principal antérieur, le pédicule hypogastrique, rétro-urétéral qui se divise vers le nœud hypogastrique, pré-urétéral se dirigeant vers les chaînes moyennes et internes du groupe lymphatique iliaque externe ; le pédicule hypogastrique rétro-urétéral qui se dirige vers les nœuds lymphatiques sacrés latéraux ou du promontoire.

En pathologie, on ne reconnaît pas à toutes ces voies, la même valeur. Les métastases lymphatiques observées sont d'abord iliaques externes, plus rarement iliaques primitives puis plus exceptionnellement lombo-aortiques.



**Figure n°53 : Drainage lymphatique du col utérin.**

Groupe des ganglions « primaires » (bleu): ordre de dissémination lymphatique para-cervical --> paramétrial --> obturateur --> iliaque externe --> iliaque interne. Groupe des ganglions « secondaires » (vert): sacré --> iliaque primitif --> inguinal --> lombo-aortique

### 3.1. Histologie du col utérin: [9, 10, 11, 12]

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

## 4. L'exo col :

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

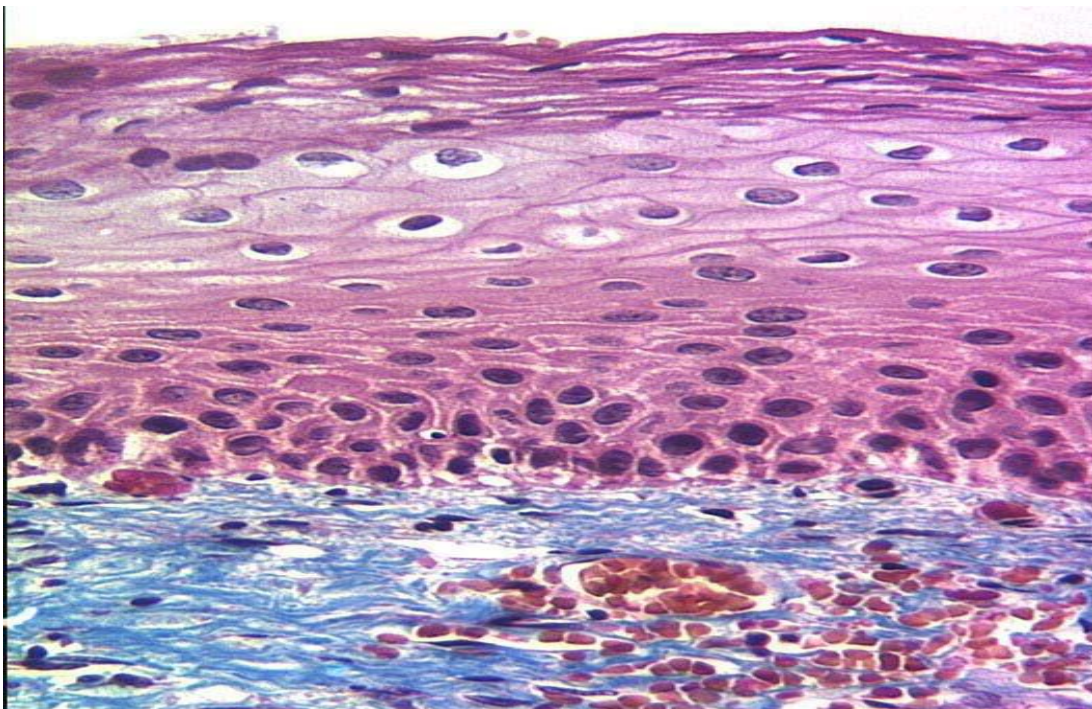


Figure n°54 : L'exo col, épithélium malpighien non kératinisant

## 5. L'endo col :

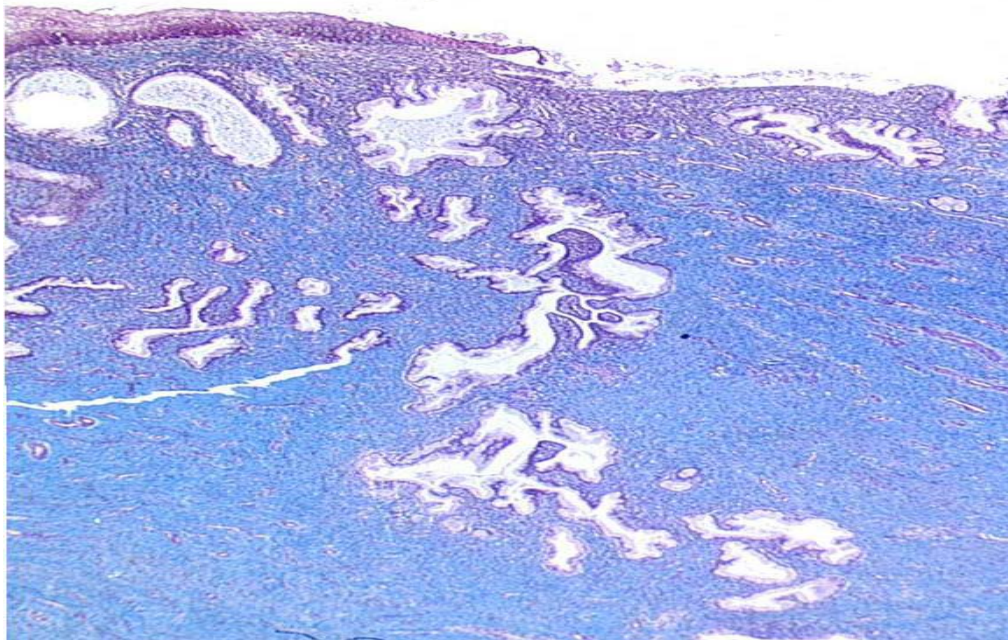
Il est revêtu d'un épithélium, unistratifié, cylindrique haut, muco-sécrétant. Les coupes histologiques transversales et longitudinales permettent de mettre en évidence des glandes muqueuses endo cervicales qui s'étendent jusqu'au chorion.



Figure n°55 :L'endo col : épithélium simple, cylindrique, muco-sécrétant.

## 6. La zone de jonction

La jonction exo-endo cervicale est la ligne, importante en pathologie, où l'épithélium exo cervical et endo cervical se rencontrent. Cette jonction est très mouvante, et c'est la partie la plus fragile du col qui s'infecte et s'ulcère facilement.



**Figure n°56 : Zone de jonction pavimento-cylindrique cervicale utérine**

## **II. Histoire naturelle du cancer du col utérin: [13]**

Le cancer du col utérin est dans 80 à 90 % des cas un carcinome épidermoïde (qui s'est développé à partir de l'épithélium malpighien de l'exo col) et dans 10-20 % des cas un adénocarcinome (qui s'est développé à partir de l'épithélium cylindrique de l'endo col).

### **1. Envahissement local :**

Le carcinome épidermoïde naît à la jonction exo col-endo col. Quand il se développe sur l'exo col, cas le plus fréquent, en général des carcinomes épidermoïdes, la tumeur s'étendra vers la cavité vaginale. On observe alors une tumeur bourgeonnante ou ulcéro bourgeonnante.

Lorsque le développement est endo cervical, en général les adénocarcinomes, la prolifération se fait essentiellement vers la profondeur. On parle alors de col « en barillet ».

## **2. Envahissement loco-régional :**

A partir de la jonction cylindro-squameuse, le cancer se propage en direction de l'exocol et de l'endocol. L'extension vers le vagin se fait par contiguïté, rarement par perméation lymphatique. L'atteinte de l'endomètre est plus rare, celle des paramètres se fait par contiguïté et par voie lymphatique, moins par voie sanguine et le long des terminaisons nerveuses. La vessie et le rectum sont atteints par contiguïté

## **3. Extension à distance :**

Elle se fait par voie sanguine et lymphatique.

L'extension lymphatique à partir de l'utérus peut emprunter plusieurs voies :

- propagation le long des vaisseaux utérins vers les ganglions du paramètre, les chaînes iliaques externes et obturatrices.
- propagation en arrière le long des ligaments utéro-sacrés vers les ganglions pré sacrés.

Le drainage lymphatique se fait vers les chaînes iliaques externes et iliaques internes puis vers les chaînes iliaques primitives et lombo-aortiques (LA). Les ganglions des chaînes iliaques primitives, voire LA, peuvent être envahis sans atteinte d'autre relai. La fréquence d'envahissement ganglionnaire croît avec le volume tumoral et ce risque est assez précoce. L'envahissement des chaînes ganglionnaires extra-pelviennes est associé à un risque métastatique élevé. Un envahissement ganglionnaire inguinal peut être observé en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin ou associé à une atteinte lombo-aortique.

L'extension métastatique par voie hématogène se fait en général après l'extension lymphatique. Les métastases à distance les plus fréquentes sont hépatiques et pulmonaires, les autres localisations (osseuses, cérébrales...) sont plus rares.

Il existe trois grades de gravité croissantes de CIN en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3) [14, 15].

**Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) :** altérations morphologiques témoignant de l'existence d'un processus néoplasique à un stade précoce, non invasif (au niveau du col de l'utérus).

- CIN 1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (bas grade), anciennement dysplasie légère ; anomalies architecturales et cytologiques du tiers inférieur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 (haut grade), anciennement dysplasie modérée. Anomalies architecturales et cytologiques entre 1/3 et 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 (haut grade), anciennement dysplasie sévère ou carcinome in situ. Anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale

L'évolution des lésions de CIN peut se faire vers l'aggravation et l'apparition d'un cancer (carcinome épidermoïde). Cette évolution des lésions est lente (dix ans) et n'est pas inéluctable (tableau 1)

**Tableau n°VI : Évolution des lésions de CIN [14] :**

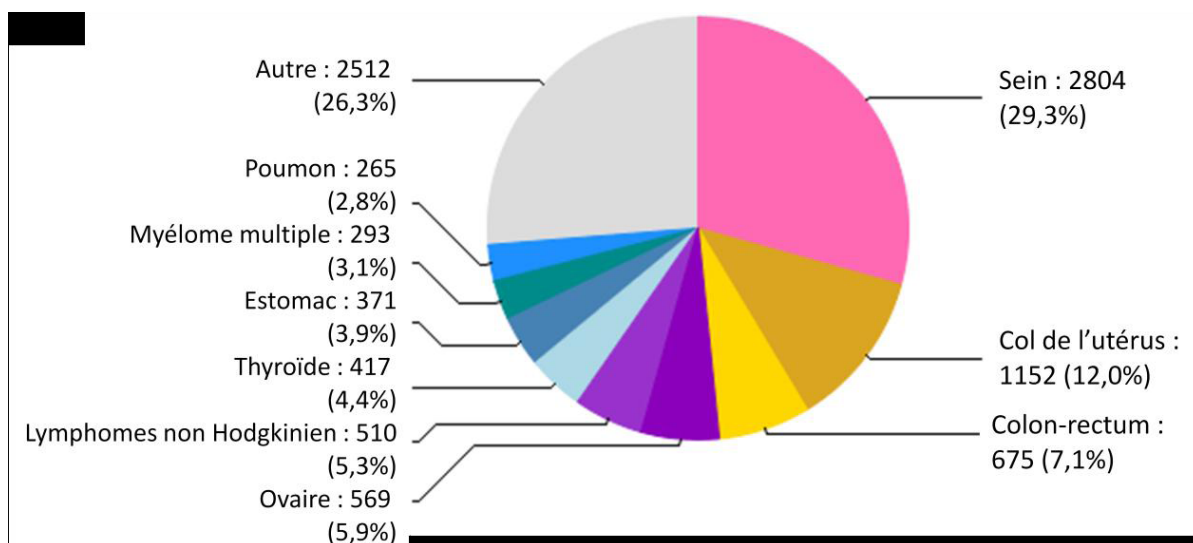
|              | Régression | Persistance | Evolution vers<br>CIN<br>Supérieure | Risque cancer<br>Infiltrant |
|--------------|------------|-------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| <b>CIN 1</b> | 60 %       | 30 %        | 10 %                                | 1 %                         |
| <b>CIN 2</b> | 40 %       | 30 %        | 20 %                                | 5 %                         |
| <b>CIN 3</b> | 30 %       | > 60 %      | –                                   | > 12 %                      |

### **III. Profil épidémiologique : [16]**

#### **1. Morbidité et mortalité:**

En 2008, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 529 409 nouveaux cas de cancer du col ont été enregistrés dans le monde et cette maladie était responsable de 274 883 décès, dont près de 80% vivaient dans les pays en voie de développement. En l'absence d'intervention rapide, l'OMS estime que la mortalité associée au cancer du col pourrait augmenter de 25% dans les dix années d'après. Pourtant, cette mortalité est évitable puisque le cancer du col, de par son histoire naturelle, est l'un des cancers les plus faciles à prévenir et à traiter à condition qu'il soit détecté suffisamment tôt et traité correctement [17].

Au Maroc, selon l'IARC (International Agency for Research on Cancer) de l'OMS, base Globocan, le cancer du col est responsable de 1153 décès par an et il est la deuxième cause de décès par cancer chez la femme avec 12,1% de décès en 2008 [17]. En plus de la charge de morbidité et de mortalité liée au cancer du col, les constatations cliniques non systématiques dans les différents centres de prise en charge rapportent des diagnostics à des stades avancés et un taux de perdues de vue élevé. Il est établi que le stade de diagnostic du cancer du col est le facteur pronostic le plus important. En effet, le taux de survie à 5 ans diminue avec le stade de diagnostic ; il passe de 85% pour le stade IB à moins de 20% pour le stade IV. De même le risque de récurrence pelvienne augmente avec le stade, passant de 10% pour le stade IB à plus de 75% pour les stades IVA. Enfin, le risque de métastases à distance augmente aussi avec le stade, il est respectivement de 16%, 26%, 39% et 75% pour les stades I, II, III et IV [1].



**Figure n°57 : Estimation du nombre et de la part de mortalité par type de cancer de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2008)**

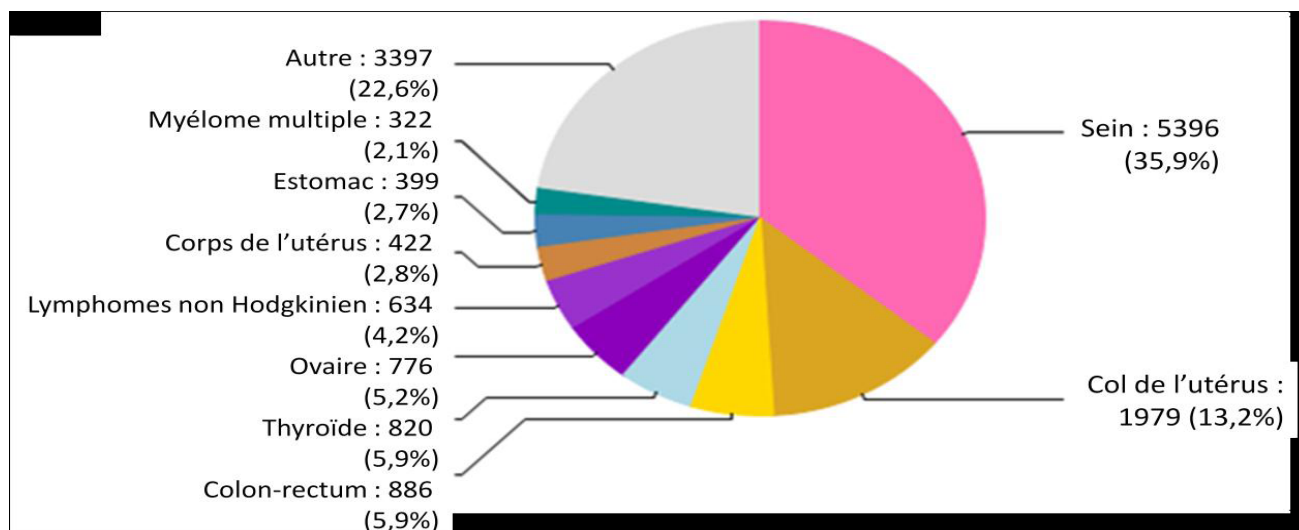
## 2. Incidence:

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les régions et les pays. En effet, 83% des nouveaux cas de cancers surviennent dans les pays en voie de développement. L'incidence du cancer du col dans les pays développés est de 9,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes vs. 17,7 cancers invasifs pour 100 000 femmes dans les pays en voie de développement [17]. Selon les régions, l'incidence la plus élevée du cancer du col s'observe en Afrique (WHO Africa region) (AFRO) avec 30,7 cancers invasifs pour 100 000 femmes suivies par la région Sud-est d'Asie (WHO South-East Asia region) (SEARO) avec 24,4 cancers invasifs pour 100 000 femmes. L'incidence la plus basse concerne la région du Moyen Orient (WHO East Mediterranean region) (EMRO) avec 9,0 cancers invasifs pour 100 000 femmes.

Selon les pays, le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) est très variable. Aux Etats Unis d'Amérique (5,6 cancers invasifs pour 100 000 femmes). En France (7,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes). Cette incidence est élevée à très élevée dans certains pays comme la Zimbabwe (52,8 cancers invasifs pour 100 000 femmes) [17].

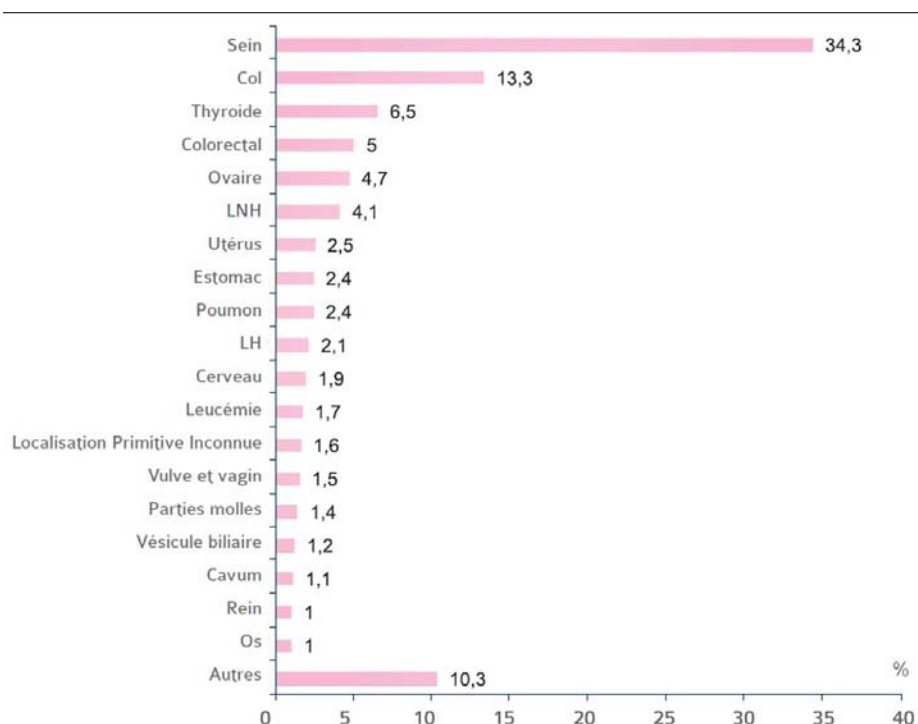
Cette disparité de répartition de la maladie peut être liée à plusieurs facteurs. En premier lieu, on peut évoquer une différence de répartition des facteurs de risque du cancer du col entre les différents pays et régions. Ces facteurs de risque aussi sont liés au contexte culturel de chaque population et peuvent ainsi masquer une différence de comportement et d'attitude du fait de la culture et ainsi une différence de la répartition et de l'exposition aux facteurs de risque du cancer du col. Cette disparité, peut être surtout le reflet de la différence, de l'offre de soins et des mesures de prévention existant entre les différents pays et régions. En effet, les pays disposant de programme de dépistage du cancer du col ont réussi à faire baisser significativement l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus. Enfin, cette disparité pourrait être expliquée en partie aussi par une prédisposition familiale différente selon les populations [247].

**Au Maroc**, Selon les estimations de Globocan [17], le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (13,2% des cancers féminins) avec une incidence standardisée sur l'âge (population mondiale) de 14,1 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes ce qui correspond à 1979 nouveaux cas de cancer du col enregistrés par an.



**Figure n°58:** Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2008).

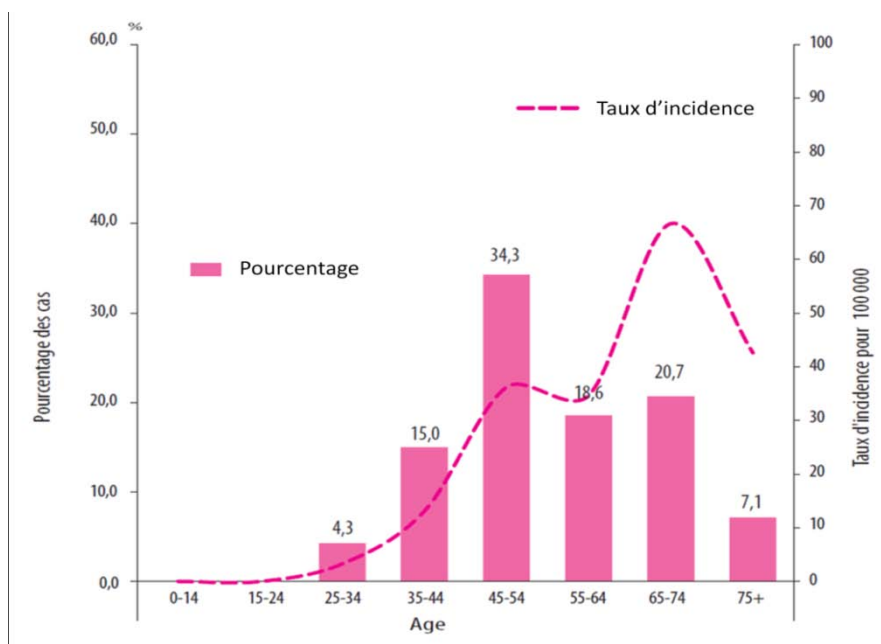
Selon le registre des cancers du grand Casablanca (RCGC) [168], le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (13,3% des cancers féminins) (Figure 12) avec une incidence standardisée sur la population marocaine de 12,7 et sur la population mondiale de 15 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes.



**Figure n°59:** Distribution (%) des cancers selon la localisation chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007).

### 2.1. Selon le registre des cancers de Rabat :

Selon le registre des cancers de Rabat [169], le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (11,4% des cancers féminins) avec une incidence standardisée sur la population marocaine de 11,3 et sur la population mondiale de 13,0 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes.



**Figure n°60 : Incidence et nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin selon l'âge chez la femme marocaine (Registre des cancers – Rabat, 2006–2008) .**

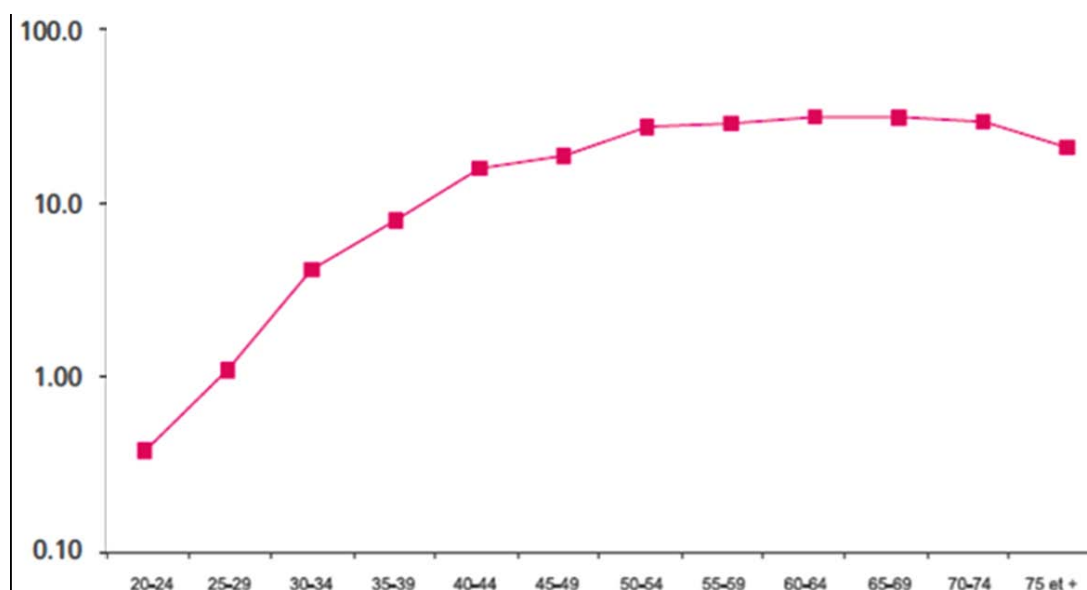
## 2.2. Dans notre étude :

Le cancer du col utérin est venu en deuxième lieu après celui du cancer du sein avec 24,3% de l'ensemble des cancers gynéco-mammaires rejoignant ainsi les résultats des autres régions marocaines (Casablanca, Rabat) et les estimations de Globocan.

## 3. Age au moment du diagnostic :

L'âge moyen de détection du cancer invasif du col utérin, pourrait se situer actuellement aux alentours de 45–74 ans. Dans les pays développés notamment en France, la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 15 et 44 ans [18, 19]. Aux Etats Unis d'Amérique, La plupart des cas (67%) touchent des femmes âgées de 30 à 59 ans [20].

Au Maroc et selon les estimations de Globocan, Le taux le plus élevé du cancer du col était estimé pour les femmes âgées entre 50 et 55 ans [7]. Selon le RCGC, Le taux d'incidence le plus élevé était observé pour les femmes âgées entre 50 et 65 ans.



**Figure n°61 : Incidence du cancer du col utérin selon l'âge**  
chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007) [168] / pour 100 000.

Selon le registre des cancers de Rabat [169], le taux le plus élevé s'observe pour les femmes âgées entre 65 et 74 ans suivi par la tranche d'âge entre 45 et 54 ans.

Dans notre série, la tranche d'âge la plus atteinte était de : 51- 60ans (38,9%) ; suivie de la tranche d'âge 41-50 ans (36,5%). Ces résultats se sont révélés comparables à ceux retrouvés dans les séries nationales et étrangères.

#### **4. Facteurs de risque (FDR):**

Le cancer du col de l'utérus est considéré comme une maladie sexuellement transmissible. Les facteurs de risque sont les suivants :

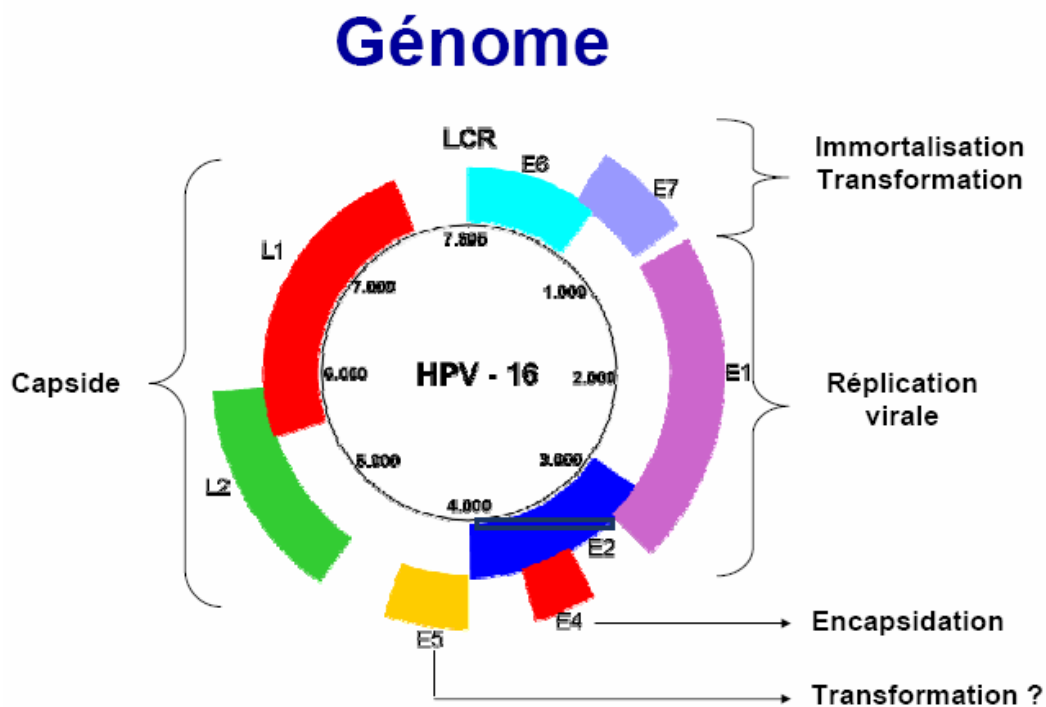
##### **4.1. Papillomavirus humain (HPV): [5]**

120 papillomavirus (humains et animaux) ont été identifiés et 96 génotypes complets de papillomavirus infectant l'espèce humaine (HPV) ont été caractérisés.

Les études épidémiologiques sur la relation entre le papillomavirus humain (HPV) et les cancers du col permettent de distinguer les papillomavirus humains en fonction de leur

oncogénicité potentielle : HPV à bas risque (à l'origine des condylomes acuminés) et HPV à haut risque oncogène.

- Les papillomavirus humains à haut risque identifiés dans les cancers invasifs du col de l'utérus sont par ordre de fréquence décroissante les génotypes 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58 (étude française EDiTH (étude pour la distribution des types d'HPV), publiée en 2008, sur la distribution des génotypes des papillomavirus humains en France).
- Le génotype 16 (*odds ratio* [OR] = 434) et le génotype 18 (OR = 248) sont responsables de 71 % à 82 % des cancers invasifs du col de l'utérus.



**Figure n°62 : Génome de l'HPV**

MUNOZ et al. ont effectué une enquête afin d'évaluer le risque de cancer du col selon le type du papillomavirus humain. 11 études cas-temoins ont été menées dans 9 pays (tous sauf 2 sont des pays en développement) incluant 1918 femmes présentant un cancer du col. La présence des différents types d'HPV était recherchée par PCR (polymérase Chain reaction) : l'ADN d'un HPV a été détecté dans un peu plus de 90% des cancers du col. Sur les 33 types d'HPV

recherchés, 15 ont été classés à haut risque oncogène dont 8 types (16, 18, 29, 31, 33, 42, 48 et 54) étaient impliqués dans 95% des cancers du col, 3 types classés probablement à haut risque [26, 49] et 12 à faible risque.

De nombreuses autres études épidémiologiques étaient concordantes. Au moment où l'IARC a décidé d'évaluer le potentiel carcinogène du HPV ; il existait déjà plus de 100 études. Presque toutes ces études montraient qu'il existe un risque et, pour la majorité d'entre elles, les risques relatifs, sont extrêmement élevés. Cependant, on peut distinguer clairement 2 périodes. La première correspond aux premières études ayant utilisé des méthodes sans polymérase chain reaction (PCR) pour détecter le HPV 16. Les *old ratios*, utilisés comme estimations du risque relatif, sont supérieures à 1, et la majorité des valeurs sont comprises entre 5 et 100. Les études plus récentes, basées sur l'utilisation des méthodes PCR, ont donné des estimations comprises entre 5 et 500. Il est très rare de trouver des valeurs de cette amplitude dans les études épidémiologiques, à l'exception de celles concernant les agents viraux. Elles corroborent fortement le rôle du HPV dans l'étiologie du cancer du col invasif. D'autres arguments en faveur de cette association proviennent de l'histoire naturelle de la maladie et de l'épidémiologie moléculaire.

Les facteurs de risque de l'infection par HPV sont similaires à ceux du cancer cervical [117].

Une autre étude réalisée par l'équipe de El GNAOUI à l'Institut Pasteur du Maroc type 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.

**Dans notre étude**, la notion d'infection à HPV n'a pas été identifiée.

#### **4.2. Les cofacteurs [22] :**

Le rôle spécifique des cofacteurs dans le développement du cancer du col n'est pas parfaitement connu. Pendant la puberté, la grossesse et chez les femmes qui utilisent une contraception orale depuis plus de 5 ans, la zone de remaniement du col de l'utérus est plus étendue, ce qui pourrait accroître la sensibilité de la muqueuse à l'infection par le papillomavirus humain et expliquer pourquoi la précocité des rapports sexuels, les grossesses multiples et, à un moindre degré, l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux sont des cofacteurs de risque pour le développement d'un cancer du col de l'utérus.

##### **a. Cofacteurs liés à l'hôte**

###### ***a.1. L'activité sexuelle :***

La précocité des rapports sexuels et la multiplicité des partenaires sexuels sont les premiers FDR du cancer du col utérin qui ont été reconnus.

###### **o la précocité des rapports sexuels :**

Ce facteur a été analysé soit directement (âge du premier rapport sexuel), soit indirectement à partir de certains indicateurs plus objectifs tel que l'âge du premier mariage, l'âge de la première grossesse ou de la première contraception.

La plupart des études sur ce thème confirment le rôle de ce facteur.

###### **o la multiplicité des partenaires sexuels :**

Ce facteur concerne aussi bien les partenaires sexuels de la femme que ceux de l'homme. Il a été étudié également soit directement (nombre de partenaires sexuels), soit indirectement à partir de certains indicateurs tels que le nombre de mariages ou de divorces.

Toutes les études épidémiologiques confirment le rôle de ce facteur.

Les résultats donnés par la Vecchia en 1986 qui a démontré que les femmes ayant commencé leur activité sexuelle avant 23 ans et avec au moins 2 partenaires sexuels ont 3 fois plus de risque de CCU [118, 119].

Une autre étude de GIRAUD montre que 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 a été expliqué de plusieurs façons :

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

**Dans notre série :**

L'âge au moment des premières relations sexuelles était référé à l'âge du premier mariage vu que c'était considéré une question tabou pour nos patientes, il était inférieur à 18 ans dans 45,1% des cas.

Concernant la notion de multiplicité des partenaires, nous avons noté 6 cas ayant représenté 2,9% des malades.

Ces résultats sont revenus par contre moins significatifs dans le cadre des facteurs de risques.

#### ***a.2. La parité :***

Le risque de cancer du col augmenterait avec une parité plus importante.

8 études cas-témoins sur le cancer du col utérin ont montré que : par rapport à des nullipares, celles qui ont eu 3 ou 4 enfants ont 2 à 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. La parité est donc un facteur de risque indépendant chez les femmes HPV positives [121, 122].

Les multipares ont représenté 67,2% de notre échantillon ayant affirmé la participation de la multiparité comme facteur de risque.

**a.3. Le statut immunitaire :**

Chez les individus immunodéficients (immunodépression liée à une infection par le virus d'immunodéficience humaine VIH ou à l'utilisation de médicaments anti rejet après une greffe), les infections par le papillomavirus humain ont plus souvent tendance à persister, le développement de lésions pré cancéreuses et cancéreuses est plus rapide et leur fréquence plus élevée.

Plusieurs études ont montré un risque plus important de Cancer du col utérin chez les femmes séropositives au VIH ; Risque multiplié par 20 pour une étude italienne et par 5 pour une étude américaine. Les lésions précancéreuses du col utérin seraient 2,4 fois plus fréquentes chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives, d'après une étude réalisée en République centrafricaine. Dans les pays en voie de développement, le risque de cancer invasif du col viendrait s'ajouter aux infections opportunistes dont la prise en charge est difficile [128]. Une étude épidémiologique et pluri centrique 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% [129].

Dans notre étude, on a retrouvé un seul cas étant VIH positif.

**b. Cofacteurs exogènes :**

**a.4. Le tabagisme :**

La consommation du tabac constitue un FDR de cancer du col indiscutable en corrélation avec les facteurs sexuels. Mais en plus, des études ont montré que le tabac est un facteur de risque indépendant avec un risque relatif de 1,5.

Ce risque relatif est en fonction du :

- ☐ nombre de cigarettes consommées par jour.
- ☐ La durée d'exposition au tabac.
- ☐ L'utilisation de cigarette sans filtre. [23]

Une étude réalisée par l'équipe de J.BRISSON type cas-témoins portant sur 247 patientes souffrant de cancer cervical et 137 témoins :

**Tableau n°VII : Répartition des sujets selon leur statut de tabagisme [22] :**

|                    | Cancer col uterin | Pas de cancer |
|--------------------|-------------------|---------------|
| <b>Fumeurs</b>     | 197               | 66            |
| <b>Non fumeurs</b> | 50                | 71            |
| <b>Total</b>       | 247               | 137           |

La littérature scientifique a mis 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.

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

**Tableau n°VIII: Influence du tabagisme  
chez des femmes porteuses ou non de HPV 16 ,18 ou 33 [105].**

|                       | HPV 16, 18 ou 33 |                         |                               | HPV 16, 18 ou 33   |                          |                               |
|-----------------------|------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|
|                       | OUI              |                         |                               | NON                |                          |                               |
| <b>Lésions du col</b> | Fumeuses<br>N=59 | Non<br>fumeuses<br>N=50 | Risque<br>relatif au<br>tabac | Fumeuses<br>N= 318 | Non<br>fumeuses<br>N=608 | Risque<br>relatif au<br>tabac |
| <b>Bas grade</b>      | 29*              | 38                      | 0,76                          | 10                 | 5                        | 2                             |
| <b>Haut grade</b>     | 34               | 12                      | 2,8                           | 3,8                | 0,8                      | 4,7                           |

\*pourcentage de lésions

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

(Lésions malpighiennes intra épithéliales de bas grade), et de près de cinq fois celle de SIL HG (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 [128].

Dans notre étude, le tabagisme actif était une notion non rapportée aisément par les patientes ; révélé par une seule patiente. Quant au tabagisme passif, il a été rapporté par 3 malades ayant constitué 2% seulement de notre série.

**a.5. Une coïnfection par une autre infection sexuellement transmissible [22] :**

Comme le virus *herpes simplex 2* (HSV-2), *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

Dans une étude cas-témoins réalisée par El GNAOUI, la recherche des anticorps de Chlamydia Trachomatis chez les malades atteintes de cancer du col utérin a été de 31 % comparée à 11 % chez les témoins [170].

Une nouvelle recherche scandinave indique que les femmes infectées par le Chlamydia Trachomatis pourraient être six fois plus enclines à contracter un cancer cervical que les femmes non infectées [171].

**a.6. L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux :**

Il s'est avéré que c'est un facteur potentiel du cancer du col utérin. Les oestroprogestatifs et la dépomédroxyprogesterone, après correction des facteurs sexuels, augmentent le risque tout au moins chez les femmes qui les utilisent depuis plus de 5 ans. Tandis que les méthodes de barrière baissent ce risque [131].

Une étude, publiée en 2005, a montré que les femmes HPV positives sous contraception orale depuis plus de 10 ans avaient un risque double de cancer du col en comparaison avec une population sans contraception hormonale, le risque diminuait à l'arrêt de la contraception orale, mais il restait encore significativement plus élevé plus de 8 ans après l'interruption.

L'hypothèse du mécanisme d'action en cause impliquait l'augmentation d'expression des gènes d'HPV après la stimulation par les hormones [29].

L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical des femmes qui n'ont pas contracté l' HPV [4,44].

Par contre, pour Gerbaulet, aucune étude n'a pu démontrer une augmentation du risque par l'utilisation de CO. Par contre une accélération de passage de dysplasie vers le cancer in situ et un risque plus élevé de progression ont été signalés [130].

**Dans notre étude** et devant la potentialité ainsi que la pauvreté d'études en faveur de ce facteur, nous ne l'avons pas introduit parmi les notions recherchées chez les malades de notre série.

#### *a.7. Les facteurs socio-économiques :*

Le niveau socio-économique bas est habituellement considéré comme un facteur de risque du cancer du col.

Son analyse est cependant difficile en raison de l'existence simultanée d'autres facteurs (tabagisme, promiscuité sexuelle, facteurs alimentaires...)

Des études ont démontré que les mauvaises CSE, le niveau d'éducation insuffisant, en présence des autres facteurs, favorisent l'infection par l'HPV et donc la survenue du CCU [123, 124].

Une étude américaine portant sur 750.590 femmes, qui ont bénéficié d'un test Pap pour la première fois, montre que plus de la moitié sont issues de minorités sociales et ethniques. Les femmes noires et hispaniques ont représenté 14.4% et 19.3% de la population étudiée [125, 126].

Ces résultats concordent avec ceux des recherches réalisées par BENARD et al. entre 1991 et 1998 et qui montrent que l'incidence des lésions de haut grade est plus importante chez les américaines d'origine indienne ou alaskienne et que l'âge chez elles était inférieur à 30 ans dans 26,7% des cas [132].

Dans notre étude, les femmes de bas niveau socio économique ont représenté également la majeure partie de la série : 69%.

**a.8. Les facteurs alimentaires [29, 30, 134]:**

Parmi les facteurs alimentaires, la carence en vitamine A (rétinol) ou d'un de ses précurseurs est parfois évoquée, mais leur rôle exact reste encore mal connu [29, 30]. En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le CCU.

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.

Par contre, une autre étude a été réalisée par VERAULT et al. Où ils 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 ce fait, on peut déduire que micronutriments alimentaires exercent leurs effets durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées.

## **5. Vaccination et dépistage du cancer du col de l'utérus :**

### **5.1. prévention primaire : Vaccination [49, 50, 51, 52]**

L'HPV est un agent infectieux qui, comme tel, suscite dans l'organisme une réaction immunitaire lors de l'infection. La vaccination anti-HPV est uniquement prophylactique, qui a pour but d'induire la synthèse d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines de la capside du virus.

Deux types de vaccin ont été mis sur marché :

- le Gardasil® : vaccin tétravalent dirigé contre les types 16, 18, 6 et 11 ces deux derniers étant responsables de 90 % des condylomes acuminés, et d'environ 20% des CIN1. Pour obtenir une protection trois injections intramusculaire de 0.5ml de solution vaccinale sont effectuées à 0, 2 et 6 mois.
- le Cervarix® : vaccin bivalent contre les types 16 et 18, susceptible de stabiliser les particules pseudo virales (VLP) et d'induire un taux d'anticorps avec de plus faibles quantités d'antigènes. Egalement trois injections à 0, 1 et 6 mois.

La durée de protection démontrée à jour d'aujourd'hui est d'au moins 5 ans.

En France il est recommandé de vacciner systématiquement toutes jeunes les filles de 14 ans avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection par le virus HPV. Une vaccination de rattrapage est proposée aux filles et aux femmes âgées entre 15 et 23ans et qui n'auraient pas eu de relations sexuelles.

Des études australiennes en population générale (vaccin a 13 ans des jeunes filles a l'école) ont montré une couverture à plus de 85 % et une diminution a 2 ans des condylomes chez les filles vaccinées et leurs partenaires garçons hétérosexuels. Un début d'efficacité sur celles ayant une activité sexuelle précoce a été démontré pour la réduction des CIN II des moins de 18 ans.

**Au Maroc**, le vaccin quadrivalent est actuellement commercialisé, mais reste à prix élevé non à la portée de la population à bas niveau socio-économique.

## 5.2. Dépistage :

### a. **Le frottis cervico vaginal (FCV) :**

Le cancer du col utérin se prête idéalement au dépistage puisque l'on dispose d'un outil simple et éprouvé, le frottis, et que son histoire naturelle est longue : en le dépistant, on va mettre en évidence non seulement des cancers infra cliniques, mais nombre de lésions

précancéreuses en les traitants, on fait la prévention secondaire du cancer invasif au point qu'on a pu dire qu'il allait disparaître. [32, 33, 34].

Le dépistage organisé du cancer du col par le frottis cervico-vaginal est l'exemple type de dépistage coût-efficacité comme l'ont souligné l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [35].

Le dépistage systématique du cancer du col s'adresse à l'ensemble des femmes ayant, ou ayant eu une activité sexuelle, n'ayant aucun antécédent de frottis cervical anormal. L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) recommande de réaliser tous les trois ans un frottis chez les femmes de 25 à 65 ans après deux frottis initiaux normaux à un an d'intervalle. Il n'est donc pas nécessaire, en règle générale, de réaliser un frottis à un rythme inférieur [36, 37, 38].

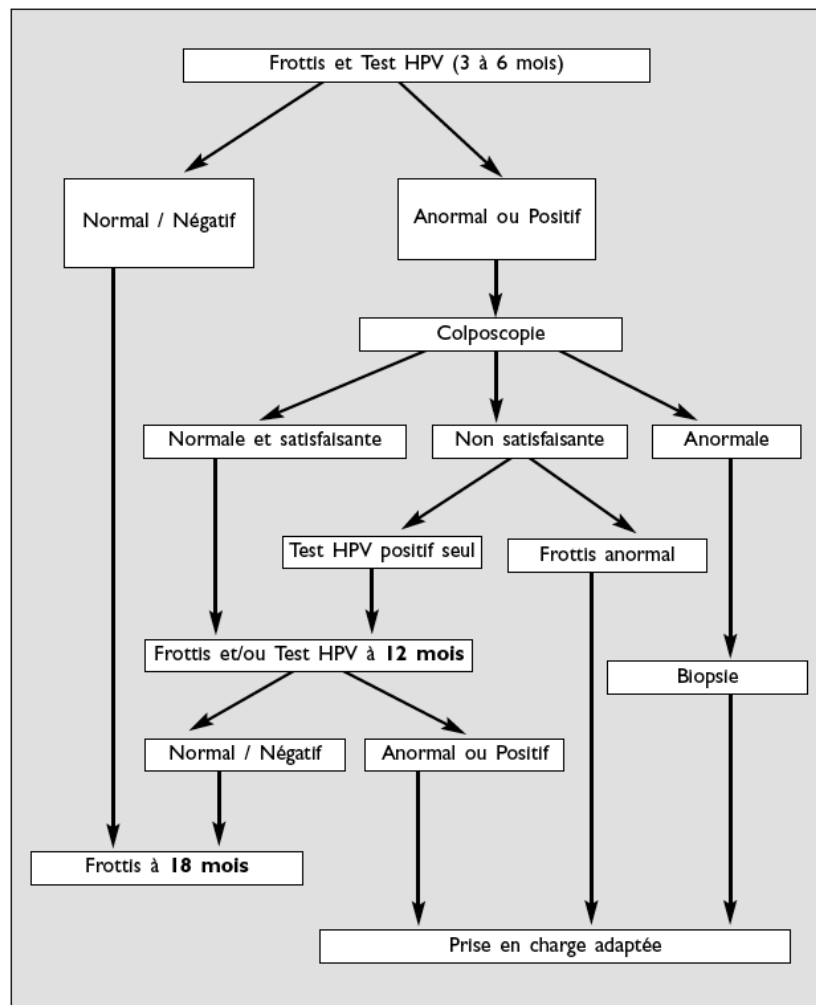
Ce test unique a permis depuis son introduction une chute de 70 % des cas de cancers invasifs du col. Cependant depuis 50 ans, il n'a fait l'objet d'aucun changement.

Tout dépistage comporte aussi des faux positifs. Ils sont évalués à 2 à 8 % des frottis. Il s'agit de frottis anormaux dans lesquels des anomalies sont rapportées sur la lame mais ne sont pas présentes sur le col. Ces faux positifs entraînent bien entendu un stress pour les patientes, génèrent des examens complémentaires inutiles et parfois des surtraitements [44].

En France, l'incidence du cancer du col utérin a diminué de 22,37 à 10,3 pour 100000 en 20 ans (3). Alors que dans les pays en développement, l'incidence remarquablement plus élevée est expliquée par le manque de programmes efficaces de dépistage destinés à détecter et à traiter les lésions précancéreuses [134].

#### **Au Maroc :**

Une étude ayant porté sur la description de l'état des lieux de dépistage du CCU à la préfecture de Rabat a révélé, que dans le secteur privé, le dépistage du CCU se fait par la réalisation systématique des FCV. Alors qu'au niveau du secteur public, le dépistage est réalisé lors des campagnes mobiles. Il est devenu systématique depuis 2007 au niveau du Centre National de Santé Reproductive à la maternité. La non éducation des femmes et le bas niveau socio-économique sont les principaux obstacles à la participation des femmes au dépistage [135].



**Figure n°63 : dépistage du cancer du col utérin :**

#### **b. Le typage viral :**

C'est parce que l'infection à HPV représente le facteur nécessaire, bien que non suffisant dans l'histoire naturelle du cancer du col, que le test HPV a été proposé pour optimiser ou remplacer le dépistage par l'analyse cytologique d'un FCV [47].

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 %. 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 soumettrait.

## **IV. Etude histologique :**

### **1. Macroscopie :**

Le col peut être d'aspect normal dans les formes pré-invasives.

#### **1.1. Formes bourgeonnantes :**

Dites aussi exophytiques ou en « choux fleurs », de tailles variables, petits bourgeons irréguliers sur l'exo col ou formes prenant tout le col, réalisant un aspect de « gros col » tumoral.

#### **1.2. Formes ulcéreuses :**

Irrégulières, térébrantes, à fond nécrosé, avec souvent un aspect de cratère détruisant le col.

#### **1.3. Formes infiltrantes :**

Quand elles sont très infiltrantes elles s'étendent vers l'endocol et l'isthme, réalisant des formes appelées « col en barillet ».

#### **1.4. Formes mixtes :**

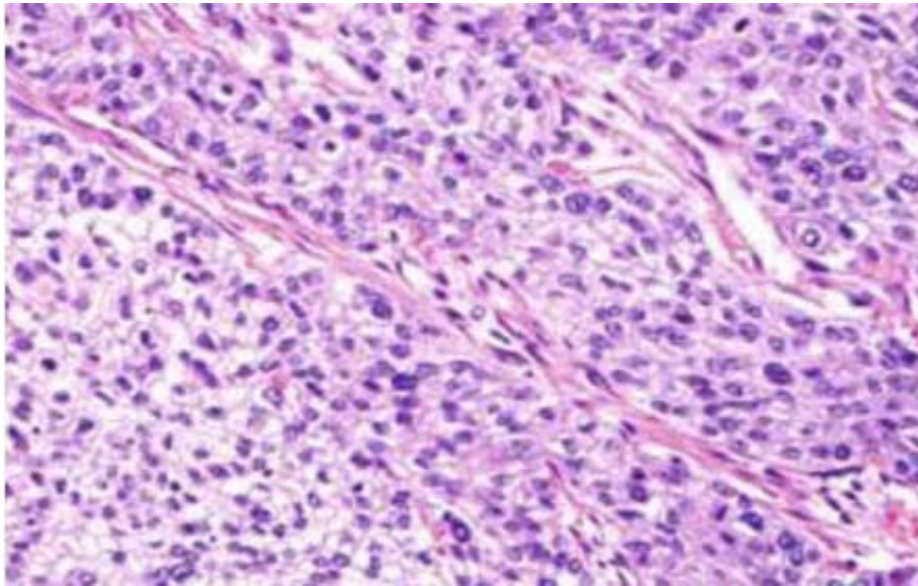
Ce sont des formes où existe une intrication de 2 ou 3 composantes

**Dans notre série**, la forme mixte était prédominante avec un pourcentage de 89,5%.

### **2. Microscopie :**

#### **2.1. Le carcinome épidermoïdes ou malpighiens (CE):**

Il correspond au type histologique le plus fréquent (80% à 90% des cancers invasifs du col).



**Figure n°64 : Aspect microscopique de CE du col uterin**

Par définition, on parle de cancer invasif lorsque la tumeur envahit la membrane basale et pénètre dans le chorion ou le stroma sous jacent qui est normalement intact dans les lésions intra épithéliales. Le caractère invasif ne peut être affirmé que sur un document histologique [53].

**a. le carcinome micro invasif :**

Lorsque l'invasion ne dépasse pas 5mm en profondeur et 7mm en largeur, on parle de carcinome malpighien ou épidermoïde micro invasif, lésion dont le traitement et le pronostic sont différent du cancer invasif.

**b. le carcinome malpighien invasif :**

Ici, l'invasion du stroma dépasse 5mm en profondeur. Sur le plan cytologique, des phénomènes inflammatoires et nécrotiques à la surface de la tumeur rendent souvent difficile la lecture des frottis. Il n'est pas rare que des cancers invasifs donnent des frottis sans cellules néoplasiques ou portant des rares cellules néoplasiques sur un fond inflammatoire. Un nombre de cancers non négligeable échappe ainsi à la cytologie.

Sur le plan histologique, la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) distingue trois formes : le carcinome malpighien différencié kératinisant, le carcinome malpighien non kératinisant à grandes cellules et le carcinome malpighien non kératinisant à petites cellules.

## **2.2. L'adénocarcinome (ADK) [23, 54, 55] :**

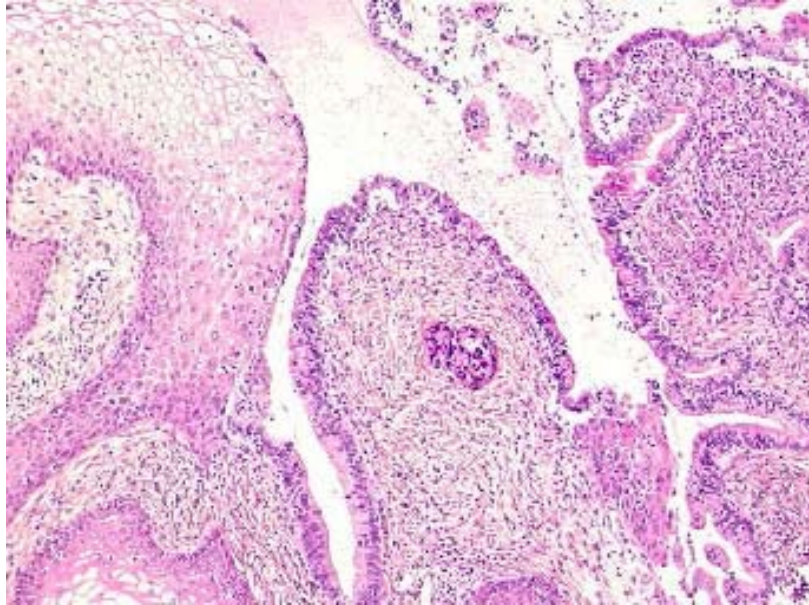
L'Adénocarcinome du col de l'utérus est une entité anatomo clinique très rare.

On observe actuellement une augmentation de la proportion des ADK dans le cancer du col utérin, son incidence est difficile à apprécier dans la mesure où elle est estimée de 10 à 20% des cancers invasifs du col de l'utérus, alors qu'il y a une vingtaine d'années, ils ne représentent que 5% environ.

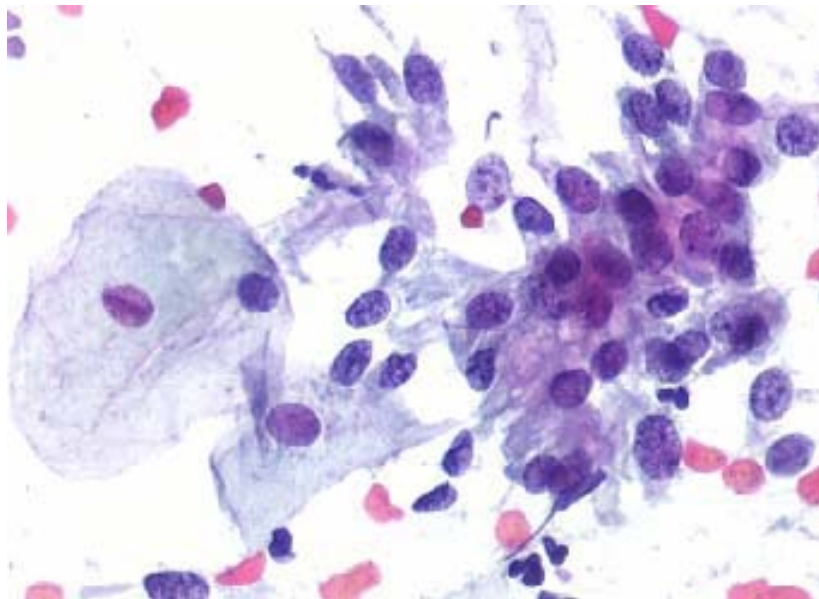
Pour certains, cette augmentation peut s'expliquer d'une part par une meilleure reconnaissance de cette entité par les pathologistes, d'autre part par l'infection à HPV18, et peut être par l'utilisation prolongée d'une contraception orale (> 12 ans).

L'histoire naturelle des ADK du col utérin est différente de celle des CE. En effet, l'âge de survenue des ADK du col utérin in situ se situe entre 35 et 45 ans [55].

L'adénocarcinome classique de type endo cervical représente 50% des formes histologiques, les formes intestinales et endométoïdes ne représentent que 30% des cas. Deux formes particulières sont également décrites : l'ADK à cellules claires mésonéphroïdes d'origine mullirienne et certains sont de type mixte associant la composante endo cervicale et endométoïde.



**Figure n°65 :** Aspect microscopique d'ADK in situ du col utérin



**Figure n°66 :** ADK très différencié de l'endocol.

### **2.3. Autres cancers du col utérin :**

Des tumeurs malignes primitives exceptionnelles peuvent atteindre le col, comme certains : sarcomes (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome embryonnaire...) mélanomes, lymphomes malins [23].

**Dans notre série**, le carcinome épidermoïde était d'un taux majoritaire et a représenté 90,7% des cas suivi de loin de l'ADK dont on a compté 19 cas représentant 9,3% des cas.

Ces résultats concordent avec les données de la littérature :

–Yomi à Cameroun : sur une série de 111 malades, 96% avaient des CE et 4% des ADK. –A Bordeaux, sur 1390 malades suivies entre 1974 et 1994, Pigneux [133] a retrouvé 3.9% de cancers micro-invasifs, 84.8% de CE, 7.4% d'ADK, 3.9% de cancers d'histologie diverse.

## **V. Diagnostic :**

### **1. Aspects cliniques :**

Le cancer du col de l'utérus évolue cliniquement en deux phases :

#### **1.1. Une phase préclinique :**

La plupart des cancers du col débutants ne donnent lieu à aucun symptôme appréciable cliniquement (toucher vaginale et examen au spéculum, on parle de cancer occulte).

Leur dépistage repose sur la pratique des frottis, les biopsies dirigées et/ou la conisation qui permettent d'établir le diagnostic histologique.

#### **1.2. Une phase clinique**

##### **a. Métrorragies :**

C'est le maître symptôme du cancer du col. Elles manquent rarement si le cancer est véritablement déclaré et on les trouve dans 95% des cancers au début.

Typiquement, c'est une perte de sang rouge, en dehors des règles, variables en fréquence et en abondance. Elles sont le plus souvent provoquées par les rapports sexuels ou les toilettes intimes et peuvent être spontanées.

Parfois elles sont moins typiques :

- ❖ très abondantes faisant admettre la patiente en urgence.
- ❖ Peu abondantes marron ou noirâtres.
- ❖ A types de ménométrorragies et surtout en période préménopausique [23, 56, 57].

**b. Leucorrhées :**

Peuvent être le signe révélateur, ces leucorrhées traduisent l'inflammation propre du cancer entraînant des pertes troubles plus ou moins infectées. Parfois striées de sang, elles sont caractérisées par le fait d'être persistantes.

**c. Les douleurs pelviennes :**

Les douleurs pelviennes ou hypogastriques traduisent en général l'existence d'une forme étendue. Ce sont soit des douleurs pelviennes sourdes, lancinantes, en rapport avec la nécrose tumorale et le syndrome inflammatoire, soit plutôt des douleurs par compression ou envahissement nerveux (lombalgies) dans les formes localement très étendues ou avec présence d'adénopathies.

**d. Les troubles urinaires :**

A type de dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, hématurie, incontinence d'urines (fistules), oligurie voir même une rétention aigue urinaire par étranglement bilatérale des uretères.

**e. Les troubles rectaux :**

A types de rectorragie, de syndrome rectal fait : de ténesme, épreintes et faux besoin ou même de fistule recto- vaginale.

**f. Autres :**

- ❖ perte de poids.
- ❖ syndrome anémique.
- ❖ dyspareunie.
- ❖ hydorrhée (en cas de cancer de l'endocol).

Une étude réalisée par MARTEL et coll. [136] entre 1978 et 1992 rétrospective cas-témoins portant sur 49 cas d'adénocarcinome appariés à 98 cas de CE. La symptomatologie clinique de diagnostic apparaît relativement univoque et ne fait pas ressortir de différences significatives.

**Dans notre série**, les métrorragies ont constitué le principal signe révélateur dans 93,6% des cas, suivies de leucorrhées dans 36,3% des cas, et de douleurs pelviennes dans 34,3% des cas. Ces symptômes étaient souvent associés.

Le délai de consultation après 6 mois d'évolution était de 59,8%.

## **2. Examen clinique [56] :**

### **2.1. Examen au spéculum :**

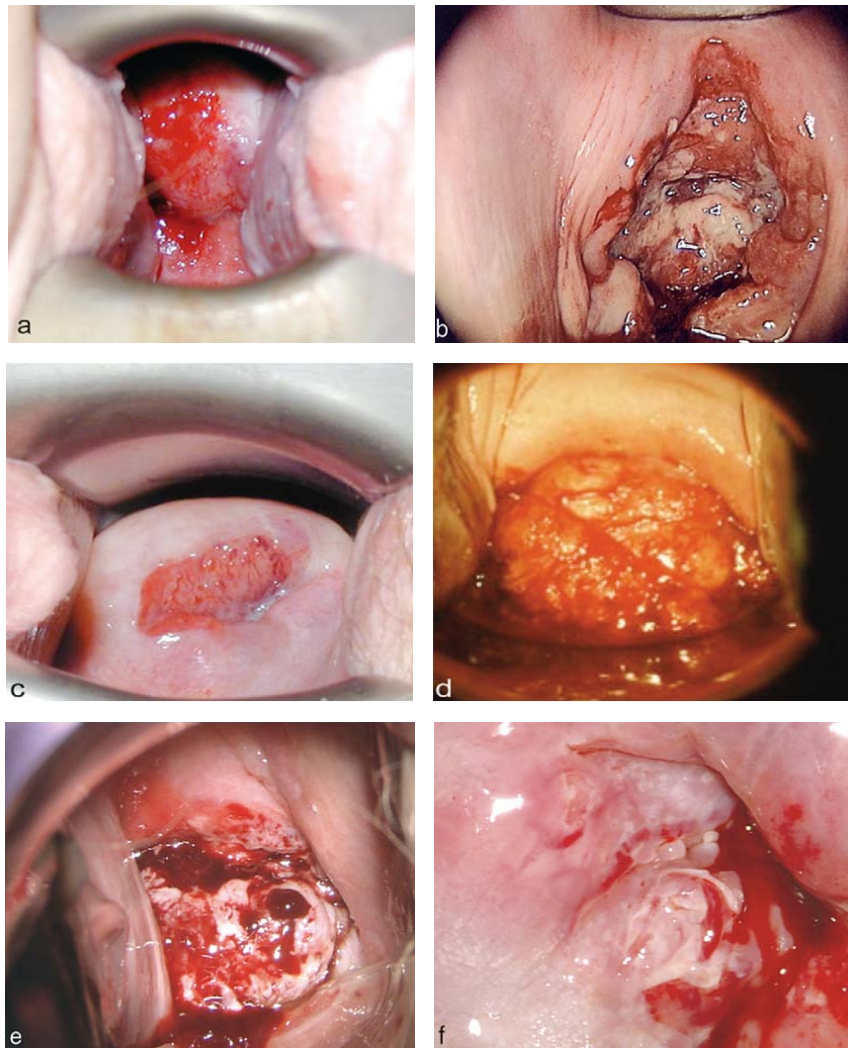
Il fait partie de la routine de l'examen gynécologique, et il est le premier temps. Permet de visualiser l'aspect et les dimensions de la lésion, sa situation par rapport à l'orifice externe du col, de pratiquer le cathétérisme du canal cervical avec hystérométrie et d'effectuer une biopsie.

Les formes observées sont :

- ❖ des formes bourgeonnantes, réalisant un aspect de « gros col » tumoral dont le moindre contact déterminera un suintement hémorragique.
- ❖ Des formes ulcérées à fond nécrosé détruisant le col.
- ❖ Et des formes beaucoup plus infiltrantes qui s'étendent vers l'endo col et l'isthme, réalisant des formes appelées « col en barillet ».

Mais tout à fait au début, on pourra observer un aspect de cervicite simple ou un aspect quasi-normal dans les formes limitées ou dans les cancers de l'endocol.

L'examen au speculum permet aussi de bien déplisser le vagin et de chercher une extension à ce niveau.



**Figure n°67 : Différents aspects de cancer invasif au spéculum.**

- a. Envahissement de la lèvre antérieure. b. Ulcération de tout le col (cliché professeur J. Levêque).  
c. Lésion débutante de la lèvre antérieure. d. Lésion bourgeonnante.  
e. Forme bourgeonnante envahissant tout le col. f. Lésion invasive débutante de la commissure droite

## **2.2. Le toucher vaginal :**

Il va apprécier :

- ❖ l'induration.
- ❖ le volume tumoral du col.
- ❖ Le degré d'infiltration du dôme vaginale.
- ❖ La taille et la mobilité de l'utérus, jugeant de l'existence d'éventuels phénomènes adhérentiels pelviens.

### **2.3. Le toucher rectal et le toucher bidigital :**

Le toucher rectal est un examen indispensable, car il renseigne sur l'état des paramètres, c'est-à-dire du tissu cellulaire pelvien qui accompagne la lame hypogastrique à la base des ligaments larges et utéro-sacrés.

Le toucher bidigital permet seul d'évaluer l'extension postéro-latérale le long des ligaments utéro-sacrés et l'inflammation des paramètres, ainsi que l'état de la cloison recto-vaginale.

### **2.4. L'examen général**

Il doit comporter :

- ❖ l'examen des aires ganglionnaires (inguino-crurales, sus claviculaires et cervicales).
- ❖ L'examen abdominal (palpation du foie, recherche d'une ascite).

Il doit aussi faire une appréciation de l'état veineux des membres inférieurs, le degré de l'obésité, l'état respiratoire et le bilan d'opérabilité.

Dans notre série, les patientes non opérées initialement et dont la taille dépassait 4 cm ont constitué 63%.

L'envahissement vaginal des 2/3 sup a représenté 51,2% des cas, contre 7,4% pour le 1/3 inférieur.

Les paramètres étaient envahis dans 56,4% des cas.

## **3. Stratégie des moyens diagnostiques :**

Cette stratégie différée selon s'il s'agit d'une forme pré-invasives ou invasive.

Ainsi, dans la première on suit l'ordre : frottis cervico-vaginal, colposcopie, biopsie dirigée.

Dans la seconde forme, les 2 premiers examens sont inutiles et seule la biopsie est valable [23].

### **3.1. Le frottis cervico-utérin :**

Les femmes atteintes de cancer du col présentent souvent des symptômes qui justifient des investigations plus poussées. Dans d'autres cas, la consultation est due à une cytologie cervicale anormale lors de consultation ou des programmes de dépistage du cancer du col. De tels programmes sont rarement possibles dans les pays en voie de développement.

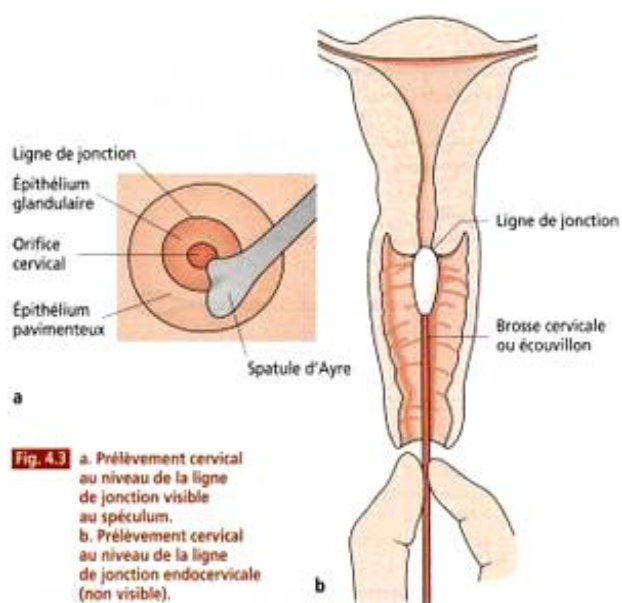
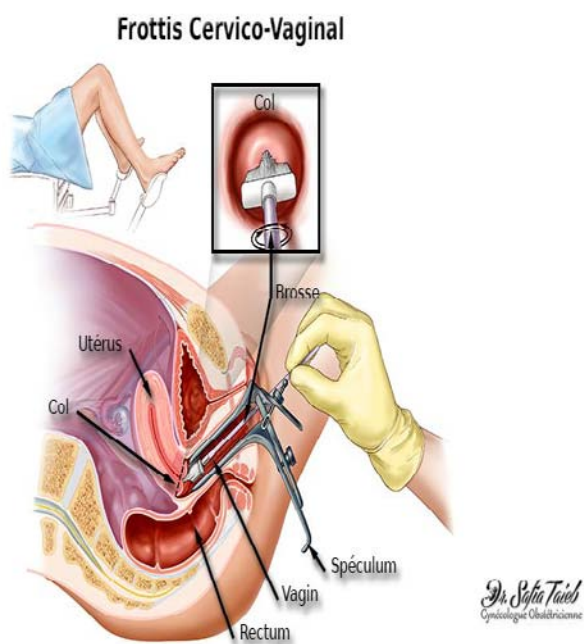
Le prélèvement du frottis porte sur la totalité de la zone de transformation et va donc intéresser l'orifice cervical externe et l'endocol.

Le frottis est effectué à distance des rapports sexuels, des menstruations et en l'absence de toute thérapeutique locale ou d'infection. Chez la femme ménopausée, un traitement oestrogénique peut s'avérer nécessaire en cas d'atrophie importante.

Il existe deux techniques de frottis :

- La technique conventionnelle qui consiste en un étalement de l'échantillon sur une lame, suivi de la fixation immédiate faite par le préleveur.
- La technique en couche mince consiste en un prélèvement à l'aide d'une brosse qui est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport de l'échantillon au laboratoire. Le frottis en couche mince est d'un coût plus élevé mais il permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de l'HPV [138].

SCHWARTZ [102] a réalisé entre Septembre 1998 et Septembre 1999 une étude comparative portant sur 101082 examens cytologiques. 19923 sont des examens par frottis conventionnels et 81120 sont des prélèvements en milieu liquide. L'analyse des différentes lames a permis d'obtenir les résultats exprimés sur le tableau :



**Figure n°68 : Réalisation du frottis cervico utérin :**

**Tableau n° IX : Prévalence des ASCUS avec la méthode conventionnelle versus AutocytePrep [139].**

| Diagnosics cytologiques selon BETHESDA | Frottis conventionnels (n=19923) |         | AutocytePrep (n=81120) |       |
|----------------------------------------|----------------------------------|---------|------------------------|-------|
| Négatifs                               | 18973                            | 95 ,3 % | 76820                  | 94,7% |
| ASCUS                                  | 697                              | 3,5%    | 1541                   | 1,9%  |
| LSIL                                   | 183                              | 0,9%    | 2352                   | 2,9%  |
| HSIL+                                  | 70                               | 0,3%    | 446                    | 0,5%  |
| LSIL+                                  | 253                              | 1,2%    | 2798                   | 3,4%  |

ASCUS : cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée.

ASCUS+ : ASCUS, LSIL, HSIL, CA, ADK.

LSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade .

LSIL + : LSIL+, HSIL+.

HSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.

HSIL : HSIL, Carcinome épidermoïde, adénocarcinome.

Les résultats obtenus par la technique en milieu liquide montrent une diminution significative (-45,7%) des résultats ASCUS, une augmentation concomitante des LSIL (+22,2%) et des HSIL+ (+66,7%) par rapport aux frottis conventionnels.

Pour la méthode en couche mince, on observe une fausse positivité de 4,5% alors qu'elle est de 16% pour le frottis conventionnel [139].

GUPTA également, lors de l'analyse comparative de 950 frottis cervico vaginaux par les deux techniques, a montré la supériorité de la technique en couche mince par rapport au frottis conventionnel [140].

La classification des anomalies cytologiques et la formulation des résultats font appel au système de BETHESDA .Celui-ci permet de classer les anomalies malpighiennes en corrélation avec les lésions histologiques [141].

Pour les adénocarcinomes, le frottis cervico vaginal n'évoque le diagnostic que dans 45 à 65% des cas [142].

### **3.2. La colposcopie :**

La colposcopie a été inventée par l'Allemand Hinselmann en 1927. Il s'agit de l'examen du col à l'aide d'une loupe binoculaire couplée à un éclairage coaxial permettant un

grossissement de 5 à 15 fois qui intervient dans un deuxième temps après un frottis anormal ou du fait d'un contexte clinique particulier.

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

Aux USA, la colposcopie est réservée aux cas où la cytologie révèle une lésion de haut grade. Pour les lésions de bas grade, on préconise la répétition des frottis [143].

**a. Colposcopie normale :**

Le conjonctif et ses vaisseaux sont vus à travers l'épithélium de surface. L'épithélium malpighien est relativement épais : l'exo col est rose pâle. L'épithélium cylindrique est moins épais : l'endo col est rose plus foncé.

Après application d'acide acétique à 5 %, cet épithélium devient opaque : la muqueuse endocervicale blanchit alors que la muqueuse exocervicale ne se modifie pas. La surface de la muqueuse endocervicale est par ailleurs hérissée de micro papilles qui séparent les glandes : la muqueuse, après application d'acide acétique, apparaît comme une juxtaposition de micro papilles blanches « en grains de raisin ».

**b. L'ectopie cylindrique :**

L'ectopie correspond à la présence d'une muqueuse cylindrique à plus de 5mm de l'orifice externe anatomique du col.

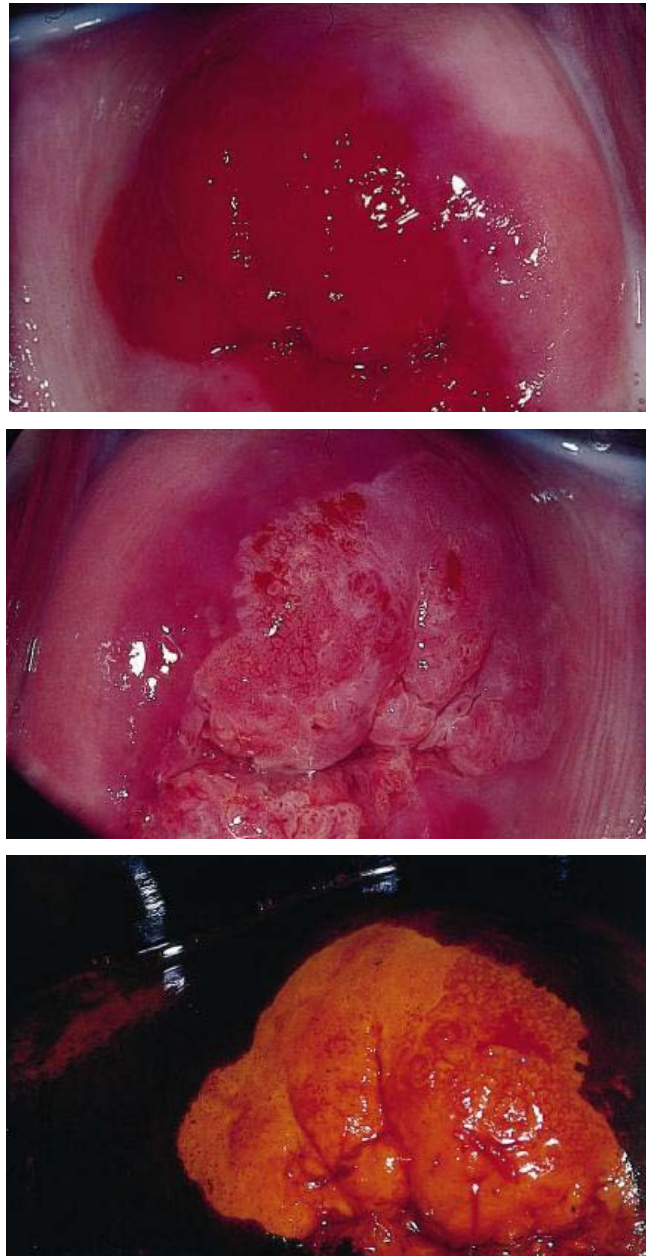
L'ectropion correspond, selon la définition, à l'éversion mécanique de la partie inférieure de l'endocol (grossesse, contraception hormonale). Cette ectopie est vouée à la transformation (métaplasie). Dans la transformation normale, la muqueuse apparaît comme une muqueuse rose pâle surplombant des îlots de papilles endocervicales qui se raréfient du centre vers la périphérie.

**c. Les transformations atypiques**

Si l'épithélium métaplasique est néoplasique, la réaction acidophile est forte car les cellules qui composent cet épithélium pathologique sont très riches en protéines. On parle de transformation atypique. La zone pathologique rouge et congestive devient blanche après l'application d'acide acétique. C'est en fonction de la rapidité et de l'intensité de la réaction acidophile que l'on distingue les transformations atypiques de grades 1 et 2.

Les détails anatomiques vus à la loupe sont également pris en compte dans la définition et spécialement l'aspect des vaisseaux qui ponctuent (base) ou quadrillent (mosaïque) la surface examinée. La transformation atypique de grade 1 correspond soit à une métaplasie normale immature sans atypie soit à une néoplasie intraépithéliale de type 1. La transformation atypique de grade 2 correspond à une néoplasie intra-épithéliale de types 2 ou 3.

Le cancer infiltrant donne lieu à des images de micro-bourgeonnements et (ou) de micro-ulcérations mais ces symptômes sont relativement tardifs.



**Figure n°69:** Aspect colposcopique d'un cancer in situ : transformation atypique de grade2. Zone rouge congestive (A), forte réaction après application d'acide acétique (B), absence de réaction après application de Lugol (C).

### 3.3. Biopsie [59] :

Sous le contrôle topographique de la colposcopie, les biopsies dirigées vont permettre de poser le diagnostic histologique précis.

Le polymorphisme des lésions est fréquent : des CIN de différents grades peuvent coexister avec en général un gradient maximale situées à proximité de la jonction squamo-cylindrique, d'où la nécessité de biopsies multiples au centre de la lésion, si cette dernière apparaît uniforme ; au centre des différentes lésions, si le col paraît porteur de lésions différentes juxtaposées, ces biopsies doivent être correctement répertoriées sur le schéma colposcopique et réparties dans des flacons différents, correctement identifiés.

Le curetage endocervical est indiqué en cas de lésions de l'endo col. En raison de sa très mauvaise spécificité, il n'a pas d'intérêt lorsque la zone jonction est visible (colposcopie satisfaisantes).

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

Le résultat de la biopsie dirigée conditionne la suite de la prise en charge.

On distingue :

- ❖ Les lésions dystrophiques.
- ❖ Les lésions non néoplasiques induites par l'HPV ;
- ❖ Les CIN (1, 2,3)
- ❖ Les carcinomes invasifs.

**Dans notre série**, toutes les patientes ont eu leur confirmation diagnostique de cancer du col utérin par la méthode de biopsie.

### **3.4. Conisation :**

Elle est réalisée en cas de discordance cyto-histologique, lorsque la ligne de jonction pavimento-cylindrique pénètre à l'intérieur du canal cervical, ou ne peut être suivie en colposcopie. Elle est également le traitement de référence des lésions intra épithéliales du col utérin. Elle traite certains carcinomes micro-invasifs. La tendance actuelle est de réaliser plus des mini conisations que de réelles conisations. En effet, l'exérèse doit toujours s'adapter à la taille de la lésion évaluée par colposcopie et ne doit pas être plus importante que nécessaire afin d'éviter les séquelles cervicales.

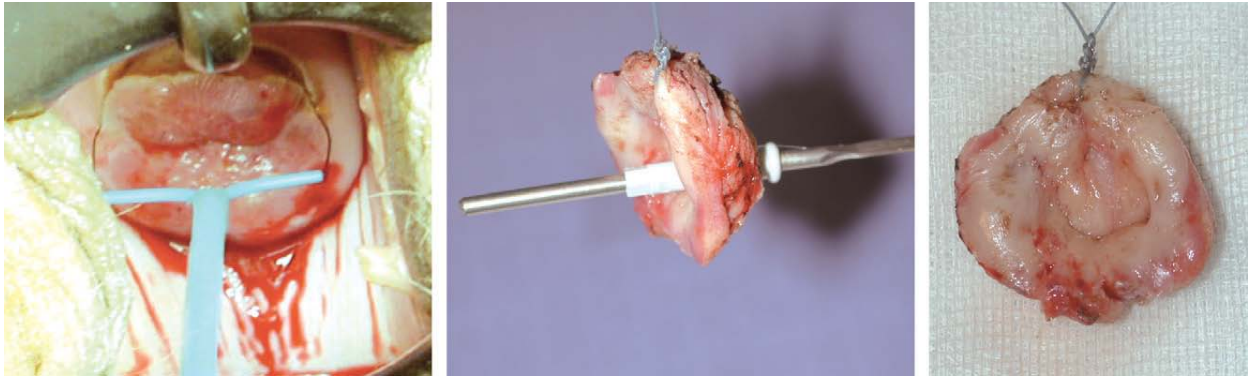
Elles peuvent se faire au bistouri froid, au bistouri électrique, au laser ou à l'anse diathermique. La technique consiste à passer à 5mm au delà de la lésion exo cervicale et à obtenir au moins 10mm du canal endo cervical [144].

MATHEVET et al. [145] ont réalisé entre Novembre 1990 et Avril 1992 une étude prospective randomisée comparant trois techniques de conisation (laser, bistouri froid, anse diathermique) et portant sur 105 malades. Les indications des conisations étaient représentées par des lésions de haut grade ou une suspicion de cancer micro-invasif.

Cette étude a permis de :

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

Cette technique permet de minimiser les conséquences néfastes de l'acte chirurgical (diminution du risque hémorragique et du taux de sténoses avec ses conséquences sur la fertilité).



**Figure n°70 : Conisation à l'anse diathermique.**

a. Prélèvement. b. Pièce de conisation de profil. c. Pièce de conisation de face.

## **VI. Bilan para clinique :**

### **1. Bilan d'extension [60, 59] :**

Radiologique, endoscopique, ce bilan permet de :

- ❖ Préciser la taille tumorale, l'envahissement locorégionale et la recherche de métastases à distance.
- ❖ En pré thérapeutique ; évaluer le retentissement sur l'état général et rechercher une éventuelle contre-indication au traitement proposé.
- ❖ Aider à établir un pronostic et apprécier la qualité du traitement entrepris.

### **1.1. Bilan radiologique :**

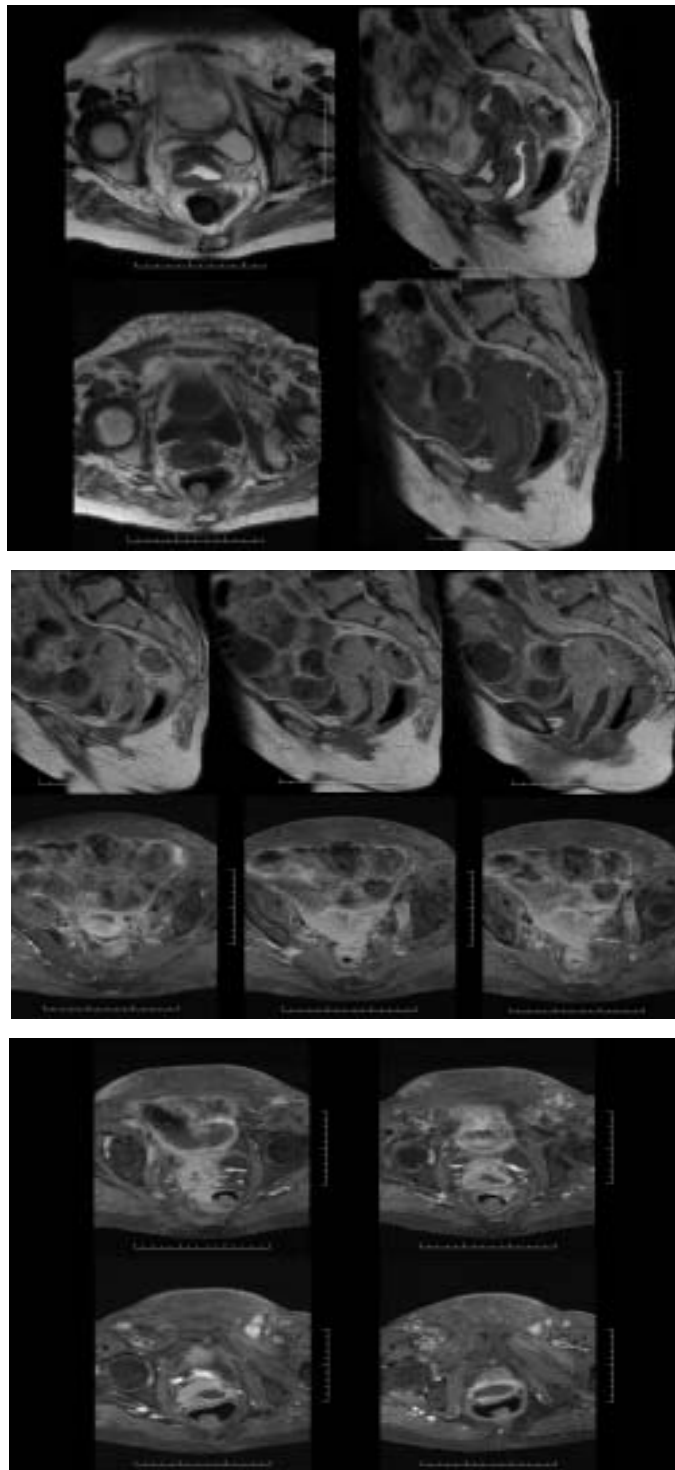
#### **a. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) [62, 63]:**

L'IRM apparaît comme la technique la plus performante pour évaluer les trois critères pronostiques macroscopiques essentiels des cancers du col utérin que sont la taille tumorale, l'extension aux paramètres et l'extension ganglionnaire, de même que pour le suivi postopératoire.

De nombreux travaux ont confirmé l'intérêt de l'IRM comme seul examen standard pour le bilan d'extension, sans toutefois le substituer à l'examen clinique et gynécologique sous anesthésie générale dont le champ d'évaluation reste l'extension locorégionale.

La réalisation d'une IRM pelvienne commence en pratique en pondération T2 (TSE ou FSE) dans les trois plans de l'espace, avec des coupes de 5 à 6 mm, en plan coronal couvrant la totalité de la cavité abdominale. Les séquences en apnée (HASTE ou SSFSE T2) sont utiles pour un balayage rapide du rétro péritoine et du foie. Ensuite, l'étude en pondération T1 (TSE ou FSE) est réalisée dans le plan axial ou sagittal, sans ou avec injection de gadolinium. En effet, pour les stades précoces, l'utilisation de gadolinium ne semble avoir aucun intérêt. La suppression de graisse est peu utile. En fin d'examen, une séquence « urographique » hyper pondérée T2 est intéressante pour visualiser les éventuelles urétérohydronéphroses et le siège de la compression.

La précision diagnostique de L'IRM pour la détermination du volume tumoral est de 85 à 95% contre 65% pour l'examen clinique. L'atteinte paramétriale est évaluée avec une fiabilité de 90% contre 72% pour la TDM. La fiabilité de l'IRM dans l'évaluation de l'extension vaginale est de 70 à 100%.



**Figure n°71 :** Imagerie IRM avec séquences axiale et sagittale T2, T1,  
puis T1 injectée sans puis avec FAT SAT.  
Volumineuse tumeur du col atteignant le corps de l'utérus, le vagin,  
la paroi postérieure de la vessie et les paramètres

Quoique l'IRM reste l'examen de référence avec meilleure précision du volume tumoral et de l'extension loco-régionale, elle venait en 2<sup>ème</sup> place après la TDM en terme de fréquence de réalisation dans les bilan pré-thérapeutiques, réalisée chez 14,7% des cas **de notre série**, ceci était le plus souvent expliqué par le niveau socio économique de nos patientes qui ne pouvaient bénéficier d'un examen plus coûteux que le scanner.

**b. TDM abdomino-pelvienne (TDM) [61] :**

Au niveau pelvien, les tumeurs localisées du col sont peu visibles. En cas de lésions plus évoluées, le volume du col est augmenté avec irrégularité des contours et bombement au niveau des paramètres en cas d'extension. En cas d'atteinte vésicale ou rectale, il y a une perte du liseré graisseux péri vésical ou rectal.

L'atteinte ganglionnaire est suspectée lorsqu'il y a une augmentation de volume des ganglions ( $\geq 1$  cm), sinon seuls sont visualisés les axes vasculaires satellites.

La tomodensitométrie abdominale permettra de rechercher une dilatation des cavités pyélocalicielles, une atteinte des ganglions lomboartiques (visualisation d'adénopathies en péri-aortique ou interaortocave), voire une atteinte hépatique. La fiabilité de la tomodensitométrie concernant l'extension ganglionnaire varie entre 74 et 95 %.

Les études évaluant l'apport de la TDM dans le bilan d'extension des cancers du col sont anciennes. Les tumeurs localisées au col sont peu visibles. Au contraire, les lésions avancées sont mieux définies mais peuvent être surestimées en particulier du fait de l'extension paramétriale.

La TDM A-P a été réalisée chez 79,4% des patientes **dans notre série**. Les anomalies notées étaient en plus du processus tumoral cervical, l'envahissement vaginal (58% des cas), l'atteinte paramétriale (52,9%), l'urétérohydronéphrose (UHN) (16,7%), la présence d'adénopathies (23,1%) et l'extension à la vessie (8,3%) ou au rectum (5,4%).

**c. Tomographie par émission de positrons (TEP) :**

Le PET Scan (Tomographie par Émission de Positrons ou TEP en français) est un examen isotopique. Il consiste à injecter un produit légèrement radioactif (isotope) dans le corps, qui va se fixer sur les tumeurs et/ou métastases. C'est l'examen radiologique le plus performant supérieur à la TDM et à l'IRM avec une sensibilité à 86% et une spécificité à 94% ; meilleur notamment pour la détection des adénopathies pelviennes et lombo-aortiques (LA), mais qui reste en cours d'évaluation, et qui ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique [146].

Mais reste limitée pour l'extension locale à cause de l'élimination urinaire de 18 Fluoro-désoxy glucose (FDG), le manque de résolution pour les lésions de petites tailles, artefacts de fixation liés aux mouvements des anses grêles pelviennes. Néanmoins, la TEP-TDM est moins performante que l'IRM pour définir les limites de la tumeur primitive et pour en mesurer son volume [147].

**Dans notre série,** aucune des patientes n'a bénéficié de ce complément d'imagerie.

**d. L'échographie abdomino- pelvienne et endovaginale :**

La place de l'échographie pour le staging initial paraît limitée ; Les échographies transvaginales et intra cervicales sont incapables de dépister une lésion pré-invasive. L'échographie endoluminal visualise les tumeurs de moins de 5mm dans la moitié des cas, alors que l'échographie transvaginale détecte les tumeurs de plus de 5mm dans 100% des cas.

La place de l'échographie abdominale réside essentiellement dans la recherche des métastases hépatiques et le statut des ganglions LA.

**Dans notre étude,** l'échographie a été réalisée à la recherche de métastases notamment hépatiques ou retentissement rénal en l'absence de TDM abdominale. Elle a été réalisée chez 66 patientes soit 32,4% des cas dont 13 patientes ont présenté des anomalies tel que métastase hépatique chez 2 cas, UHN chez 6 cas, une ascite chez 2 cas et des adénopathies abdominales chez 3 cas.

**e. Radiographie pulmonaire standard :**

Celle-ci réalisée à la recherche de nodules pulmonaires faisant suspecter une localisation secondaire à ce niveau.

**Dans notre série**, la radiographie pulmonaire a été réalisée chez la majorité des patientes (90,2%) mais n'avait objectivé des lésions suspectes que chez 2 malades.

**f. TDM thoracique :**

Elle est plus sensible devant les nodules de petite taille par rapport à la radiographie pulmonaire standard concernant en particulier les nodules d'un diamètre inférieur à 6 mm. Ceci a été démontré par toutes les études comparatives réalisées entre 1975 et 1990 [137].

**Dans notre série**, elle a été demandée chez 2 patientes après suspicion de lésions nodulaires métastatiques à la radiographie pulmonaire standard ayant objectivé la nature métastatique chez une d'entre elles.

## **2. Bilan Endoscopique [23] :**

**2.1. Cystoscopie :**

Elle a été demandée en cas de suspicion de métastase vésicale à la TDM ou IRM pelvienne, surtout en cas de perte de liseré graisseux de séparation ou d'envahissement endoluminal afin de réaliser une biopsie et de confirmer la nature histologique métastatique.

Elle a été réalisée chez 13 malades ayant mis en évidence un envahissement vésical confirmé à la biopsie chez 3 cas.

**2.2. rectoscopie :**

Non systématique, elle est pratiquée lorsque la tumeur est à développement postérieur avec le même but que la cystoscopie par rapport au rectum.

Dans notre série, la rectoscopie a été demandée dans 8,3% devant la suspicion d'envahissement rectal au bilan radiologique mais n'a objectivé en aucun cas une métastase rectale.

### **3. Bilan biologique [64, 65] :**

#### **3.1. Bilan biologique général :**

Il comporte : une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, une fonction rénale (urée et créatinine sanguine), un groupage sanguin, bilan d'hémostase et la glycémie.

Pour les patientes traitées par la radiothérapie on doit surveiller l'hémoglobine afin de la maintenir au dessus de 11g/l pour conserver une bonne oxygénation des tissus irradiés.

Il a été réalisé pratiquement chez toutes les patientes.

#### **3.2. Les marqueurs tumoraux**

Plusieurs marqueurs sériques sont utilisés dans les cancers du col utérin.

Pour les tumeurs épidermoïdes, qui constituent la forme histologique la plus fréquente des cancers du col utérin, le SCC (squamous cell carcinoma antigen) et le Cyfra 21-1 sont les marqueurs tumoraux à utiliser.

Dans les ADK, il faut utiliser des marqueurs liés à ce type histologique, c'est-à-dire l'ACE, le CA 19,9 ou le CA 125.

Le Cyfra 21-1 est un marqueur d'utilisation plus récente dans cette localisation que le SCC. Ce marqueur est performant dans les cancers épidermoïdes du col. On a noté une corrélation statistiquement significative entre la concentration du Cyfra 21-1 et le volume tumoral, l'extension de la tumeur ou l'existence des métastases, avec une augmentation dans 100 % des cas du Cyfra 21-1 dans les stades avancés de la maladie. Le marqueur SCC a une sensibilité entre 56 et 86% et une spécificité entre 83 et 100% dans la détection de SCC.

Dans les adénocarcinomes du col, les dosages de CA 125 et d'ACE peuvent être considérés comme des facteurs indépendants de pronostic.

**Dans notre série,** ces marqueurs n'ont pas été demandés

## **VII. Stadification :**

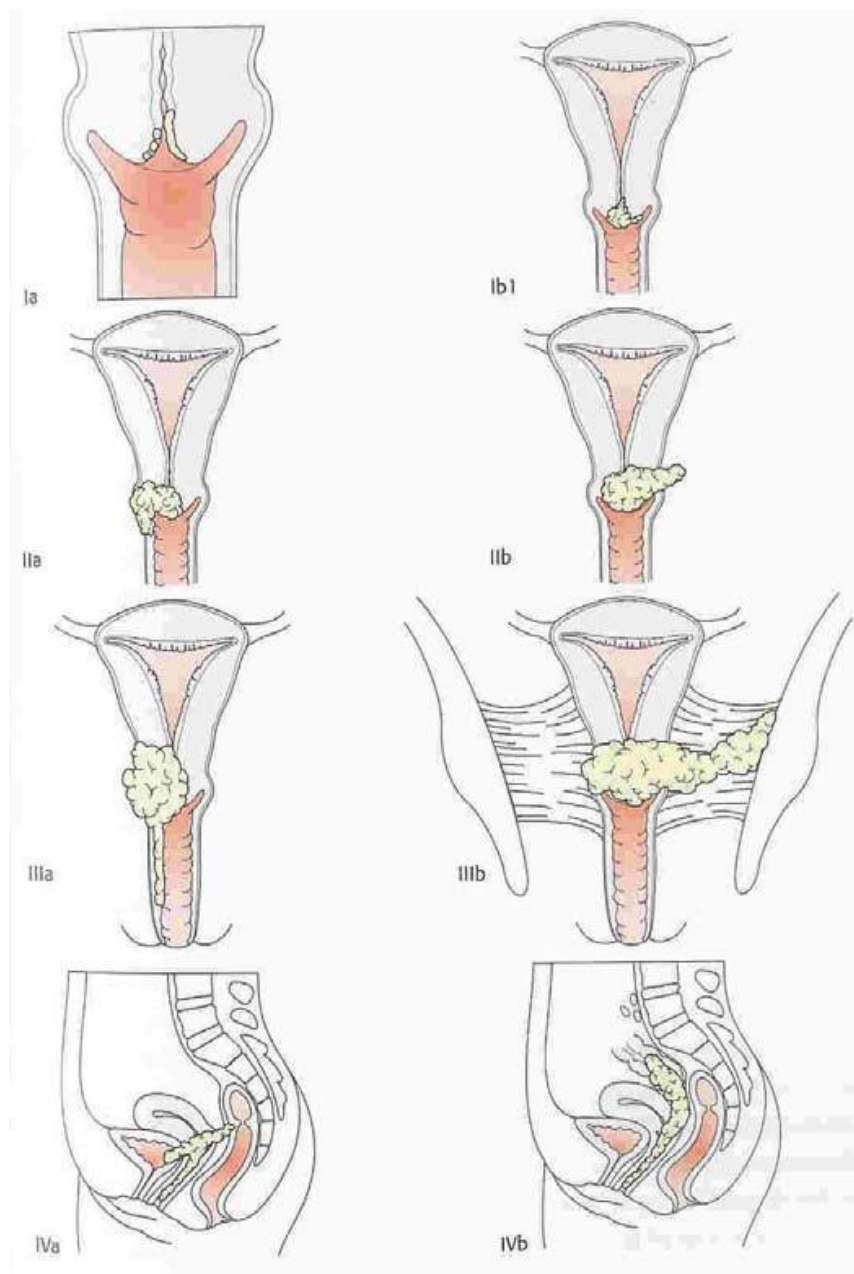
Plusieurs classifications du cancer du col de l'utérus ont été proposées, la plus largement utilisée est celle de FIGO : système de classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique, en fonction des données cliniques (examen clinique + colposcopie).

Le rôle de cette classification est de bien connaître l'extension du cancer du col pour pouvoir instaurer le traitement adéquat à chaque stade, le stade du cancer étant l'un des indicateurs de pronostic les mieux connus.

La classification TNM, elle aussi est largement répandue, elle tient compte en plus, du statut ganglionnaire.

**Tableau n°X : Classification selon FIGO et TNM (7<sup>ème</sup> édition 2009):**

| TNM  | FIGO                | Caractéristiques                                                                                                                          |
|------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tis  | 0                   | Carcinome in situ ou carcinome intra épithélial grade III                                                                                 |
| T1   | I                   | Cancer limité au col                                                                                                                      |
| T1a  | IA                  | carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostique a l'examen histologique (microscope).                                 |
| T1a1 | IA1                 | Invasion du stroma<br>≤3mm en profondeur<br>Et ≤7mm horizontalement                                                                       |
| T1a2 | IA2                 | Invasion de stroma<br>>3mm et ≤5mm en profondeur<br>et≤7mm horizontalement                                                                |
| T1b  | IB                  | Tumeur limité au col >stade IA2                                                                                                           |
|      | IB1                 | Lésion clinique ≤4 cm                                                                                                                     |
|      | IB2                 | Lésion clinique > 4 cm                                                                                                                    |
| T2   | II                  | Cancer étendu au delà du col, sans atteindre la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin.                                           |
| T2a  | IIA<br>IIA1<br>IIA2 | Sans infiltration des paramètres<br>≤ 4 cm<br>>4 cm                                                                                       |
| T2b  | IIB                 | Avec infiltration des paramètres                                                                                                          |
| T 3  | III                 | Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou intéressant le tiers inférieur du vagin, et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet |
| T3a  | IIIA                | Atteinte du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne                                                                  |
| T3b  | IIIB                | Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet                                                                           |
| T4   | IVA                 | Tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin                                            |
| M    | IVB                 | Métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres).                                                                      |



**Figure n°72 : Classification de FIGO [66] :**

Yomi au Cameroun, lors de l'analyse d'une population de 111 femmes atteintes de CCU, a trouvé que les stades limités IA, IB et IIA représentent 31.5% alors que les stades avancés IIB, IIIA, IIIB et IV représentent 68.5%.

Dans une étude, Martel rapporte par contre la prédominance des stades localisés.

Dans une autre étude portant sur 312 cas de CCU, Durand a trouvé que 73.4% des malades étaient au stade IB, 9% étaient au stade IIA et 17.6% étaient au stade IIB.

Dans notre étude, le stade IIB a été le plus fréquent avec un pourcentage de 32,6% de la population suivi du stade IIIB qui présentait 23,2% des cas. Les stades localement avancées (IIB, IIIA, IIIB, IVA) ont donc constitué la grande part de notre série de malades avec un taux de 63,2%.

Cette discordance entre les résultats pourrait être expliquée par la différence entre les stratégies de dépistages entre les pays. Dans les pays industrialisés où une politique de dépistage est bien établie, la fréquence des formes localisées est plus importante par rapport aux pays en voie de développement où les formes localement avancées constituent la majorité des cas retrouvés.

## **VIII. Traitement :**

### **1. But :**

De très nombreuses évolutions diagnostiques et thérapeutiques ont permis d'améliorer la prise en charge des cancers du col utérin. L'objectif du clinicien sera toujours d'optimiser la séquence thérapeutique en assurant le contrôle loco-régional et le contrôle à distance en éradiquant la maladie métastatique, tout en améliorant la survie sans récurrence et sans engendrer une morbidité excessive inutile qui dégraderait fortement la qualité de vie des patientes. L'étroite collaboration entre chirurgien, chimiothérapeute et radiothérapeute est indispensable à cette réussite.

## **2. Moyens thérapeutiques [67] :**

### **2.1. Chirurgie :**

#### **a. Gestes sur le primitif :**

##### ***a.1. Conisation :***

Il est le traitement de référence des lésions intra épithéliales du col utérin. Les conisations peuvent se faire au bistouri froid, au bistouri électrique, au laser ou à l'anse diathermique. La technique consiste à passer à 5 mm au-delà de la lésion exo-cervicale et à obtenir au moins 10 mm du canal endo-cervical

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

Dans notre série, on a retrouvé une seule patiente ayant bénéficié de ce traitement de stade IA1 avec marges saines sans embols vasculaires.

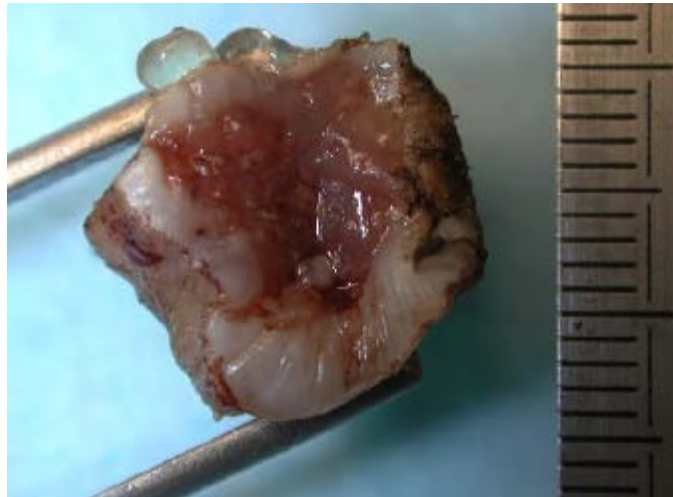
##### ***a.2. Amputation intra-vaginale du col***

Parce qu'anatomiquement le col est divisé en 2 parties par l'insertion du vagin (partie supra vaginale et partie vaginal), l'amputation du col peut être :

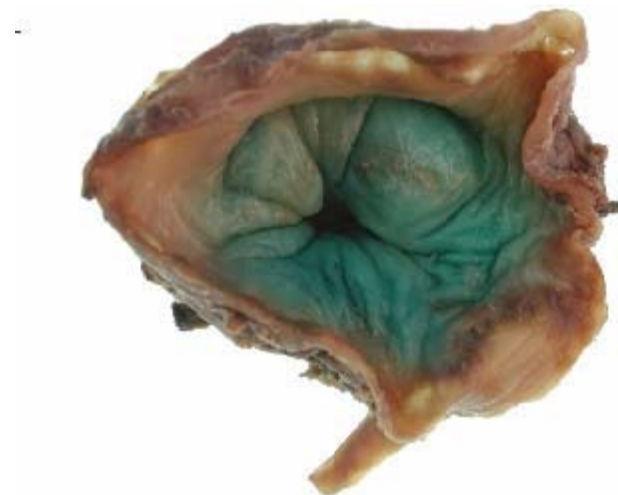
- Totale et se comprend comme le premier temps d'une hystérectomie par les voies naturelles
- Ou uniquement vaginale, ne portant que sur la partie visible au speculum. Alors que l'importance des lésions visibles (éventuellement après application d'un colorant), l'amputation vaginale du col prend le parti systématique d'une exérèse totale de cette partie du col

**a.3. Trachélectomie élargie**

C'est une exérèse élargie emportant le col de l'utérus, le paramètre, le tiers supérieur du vagin, et la partie supérieure du para-colpos. Elle a été mise au point par DARGENT en 1978. En pratique, l'objectif de cette intervention est de traiter chirurgicalement de manière conservatrice des malades ayant un cancer invasif du col utérin tout en préservant l'utérus et sa vascularisation et en préservant ainsi leur fertilité.



**Figure n°73 :Cône utérin , aspect macroscopique [148].**



**Figure n°74 : trachélectomie-face vaginale  
avec massif cervical et collerette vaginale [148].**

Dans la série de ROY, concernant 41 femmes traitées par trachélectomie vaginale élargie, entre Octobre 1991 et Juillet 1999, 2 cas de récurrence ont été enregistrés dont un carcinome neuro endocrinien à petites cellules [149].

**Dans notre série**, cette technique n'a été réalisée chez aucune de nos patientes.

#### *a.4. Hystérectomie*

➤ Par voie abdominale : Il existe 5 types selon la classification de Piver, Rutledge Smith

- Hystérectomie extra-faciale ou Type I :

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

- Hystérectomie Type II ou Vieux Wertheim (selon Novak) :

C'est le Wertheim classique, le premier type d'exérèse réellement élargie, consistant en une section du paramètre puis du paracervix à l'aplomb de l'uretère, et en une colpectomie du 1/3 supérieur du vagin.

- Hystérectomie Type III ou Vrai Wertheim (selon Novak)

Elle consiste à une exérèse large du paramètre le plus près de la paroi pelvienne, et en une colpectomie de la moitié supérieure du vagin.

- Hystérectomie Type IV ou Technique de Magara :

C'est une dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale, avec une colpectomie de la moitié supérieure du vagin.

- Hystérectomie Type V ou Exentération partielle :

Elle correspond soit à une résection urétérale soit à une cystectomie partielle. En pratique, on admet que les principales hystérectomies élargies sont les types II et III.

**Dans notre série**, le geste consistant en une hystérectomie type III qui a été réalisée chez 2 malades où les marges de conisation étaient tumorales.

➤ Par voie basse :

- Intervention de Schauta–Stoeckel :

Elle est comparée à l'hystérectomie type II.

- Intervention de Schauta–Amreich :

Elle est comparée à l'hystérectomie type III.

**a.5. Exentération pelvienne :**

L'exentération pelvienne peut être antérieure comprenant une cystectomie et une dérivation urinaire, ou postérieure avec résection rectale et rétablissement de la continuité pelvienne.

Ce geste n'a été noté chez aucune de nos malades.

**a.6. Gestes ganglionnaires :**

➤ Lymphadénectomie :

- Lymphadénectomie pelvienne :

La lymphadénectomie est habituellement associée à la chirurgie. Son rôle de stadification est reconnu, son rôle thérapeutique ne l'est pas. Elle peut être réalisée par laparotomie, par voie extra péritonéale ou par coelioscopie. Elle intéresse les collecteurs iliaques externes médiaux (sous-veineux) et inter-iliaques. On doit prélever 8 ganglions (plus ou moins 2) de chaque côté droit et gauche. Elle permet de ne pas méconnaître des patientes avec envahissement ganglionnaire, malgré une imagerie préopératoire négative, et de proposer un traitement adjuvant. La signification pronostique des ganglions envahis (N+) est bien connue et nous allons la discuter dans le chapitre des facteurs pronostiques. La fréquence d'envahissement ganglionnaire augmente avec le volume tumoral et le stade initial de la maladie.

Dans les stades IB et IIA, le taux d'atteinte ganglionnaire est de 25% pour les tailles < 4cm versus 31% pour les tailles > 4 cm. Selon Nogales, l'atteinte ganglionnaire pelvienne est [150] : – de 8–25% pour le stade I, – de 21–38% pour le stade II, – de 32–46% pour le stade III.

- Lymphadénectomie lombo-aortique :

Le curage ganglionnaire dans ce territoire est plus difficile. Il consiste en l'exérèse d'une moyenne de 11 (plus ou moins 4) ganglions, et intéresse les groupes pré et latéro-caves, pré et latéro-aortiques et inter aortico-caves. Le risque d'une métastase LA en l'absence de métastases ganglionnaires pelviennes est faible < 3%.

**Dans notre série**, le curage ganglionnaire pelvien a été réalisé chez 87 patientes, revenu positif chez 13,4% des cas.

Le curage ganglionnaire lombo-aortique n'a pas été retrouvé dans les données de nos patientes.

- Technique du ganglion sentinelle (GS) :

La stadification ganglionnaire chirurgicale à l'étage pelvien est l'examen de référence des cancers invasifs localisés au stade précoce. Un prélèvement négatif du GS implique donc que le curage ganglionnaire de stadification est inutile, permettant ainsi d'éviter un geste chirurgical à haute morbidité, sans aucun bénéfice thérapeutique.

Cette technique est proposée dans le cancer du col de petite taille au stade précoce, pour lequel le risque métastatique est faible : les cancers micro-invasifs stades IA1 et IA2 ainsi que certains cancers visibles cliniquement stade IB1, voire jusqu'au stade IIA1 (limités aux cancers < 2 cm) [177].

Il existe trois méthodes de détection des GS :

- La méthode colorimétrique est basée sur l'utilisation d'un colorant bleu lymphophile plus ou moins dilué (bleu isosulfan ou bleu patenté).
- La méthode isotopique consiste à utiliser un radio-isotope de type Technétium 99m (Tc99m).
- La méthode combinée utilise à la fois les deux méthodes.

Les injections du colorant et/ou du radio-isotope se font soit au niveau du col utérin (en péri tumoral) ou en péri cervical. Lorsque le protocole inclut une injection de Tc99m, cette dernière est effectuée le jour précédant l'intervention chirurgicale, voire le jour même de l'intervention. Deux heures après, des clichés scintigraphiques sont réalisés et répétés toutes les 30 minutes jusqu'à la visualisation du ou des GS. L'injection du colorant, quant à lui s'effectue au bloc opératoire sous anesthésie générale avant de débiter la chirurgie. Les GS sont détectés avec une sonde et visuellement (pour le bleu) durant l'intervention soit par laparotomie, soit au mieux par laparoscopie. Les ganglions radioactifs sont repérés à l'aide d'une sonde de détection avant la lymphadénectomie.

Après avoir localisé les zones bleutées et/ou radioactives, le péritoine est ouvert en regard. Chaque ganglion radioactif et/ou bleuté est disséqué et extrait séparément de manière protégée. Dans un deuxième temps, une lymphadénectomie pelvienne bilatérale est systématiquement réalisée, associée ou non à une lymphadénectomie para- aortique.

La méta-analyse de Van de Lande et al., incluant 842 patientes issues de 12 études, retrouve des sensibilités de 92%, 92% et 81% et des taux de détection de 97%, 88% et 84% respectivement pour les méthodes combinées, radio- isotopique et colorimétrique [152].

Une étude française multicentrique présentée uniquement sous forme d'abstract à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2009 semble rapporter d'excellents résultats, avec une sensibilité de 91.3% et une valeur prédictive négative de 98.1% [153–154].

**Dans notre série,** la technique de ganglion sentinelle n'a pas été utilisée.

**b. Gestes associés :**

***b.1. Transposition ovarienne :***

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino-pelvienne en dehors du champ d'irradiation. Elle est indiquée en cas d'une tumeur malpighienne de moins de 2 cm, de stade localisé, sans envahissement ganglionnaire chez une malade de

moins de 40 ans désirant une grossesse. Cette intervention peut également être réalisée par coelioscopie.

Son efficacité, de l'ordre de 75% des cas avec activité hormonale, est liée à la hauteur de la transposition et à l'âge de la malade [151].

On n'a pas eu de données concernant la réalisation de transposition ovarienne chez les malades recrutées dans notre étude.

#### ***b.2. Reconstruction pelvienne :***

Lorsqu'une exentération est réalisée, il est souhaitable d'envisager une reconstruction pelvienne au niveau rectale par rétablissement de la continuité digestive par une anastomose colorectale basse en cas d'exentération postérieure; et/ou une dérivation urinaire continente ou non en cas d'exentération antérieure.

#### ***b.3. Reconstruction vaginale***

Elle est faite soit par des entéroplasties ou par des lambeaux musculaires.

#### ***b.4. Exclusion pelvienne***

Dans le but de réduire le volume des anses grêliques irradiées, et de réduire la fréquence des complications radiques, on peut les exclure du champ d'irradiation, soit par un comblement pelvien qui refoule les anses par une prothèse mammaire intra pelvienne, soit par suspension des anses au-dessus du champ d'irradiation.

#### ***b.5. Coeliochirurgie***

La coeliochirurgie est une technique chirurgicale permettant d'intervenir sous endoscopie dans la cavité abdominale. Elle est utilisée depuis 1986 pour la réalisation des lymphadénectomies pelviennes et depuis 1991 pour les lymphadénectomies para aortiques.

Sa précision dans le bilan pré-thérapeutique s'est récemment accrue par la réalisation systématique d'explorations ilio-para-aortiques extra péritonéales dans les formes avancées et par les évidements cellulo-ganglionnaires para-cervicaux distaux dans les formes plus précoces.

Au plan thérapeutique, la réalisation d'hystérectomies élargies coelioscopiques ou vaginales est possible et peut constituer désormais, pour les lésions de petite taille, à un stade précoce une alternative thérapeutique avantageuse à la chirurgie classique. Toutefois, l'utilisation de la coeliochirurgie dans la prise en charge des CCU n'est légitime que si les techniques opératoires de base sont parfaitement maîtrisées et intégrées dans des protocoles précis.

## **2.2. Radiothérapie :**

### **a. Radiothérapie externe (RTE):**

#### ***a.1. Qualité des faisceaux :***

La RTE utilise des photons X de haute énergie (10 à 25MV) des accélérateurs linéaires d'électrons.

L'emploi du télé-cobalt est déconseillé.

#### ***a.2. Positionnement***

La patiente est en général installée en décubitus dorsal, bien alignée par les lasers, mains croisées sur la poitrine, avec cale-pied et billot sous les genoux.

La vessie doit être pleine (pas de miction dans l'heure précédent l'acquisition) et le rectum doit être vidé juste avant l'examen afin de les épargner. En cas de radiothérapie conformationnelle, une injection de produit de contraste est souhaitable (si la fonction rénale le permet), de même qu'une opacification digestive avec un faible volume d'eau. Cette simulation doit être la plus confortable et la plus reproductible possible pour avoir la même position lors du traitement. Certaines équipes optent pour un traitement en pro cubitus, le ventre étant comprimé sur une plaque de positionnement (Belly board) afin de repousser les anses grêles vers le haut.

**a.3 Volumes cibles :**

- Volume cible macroscopique (GTV) :

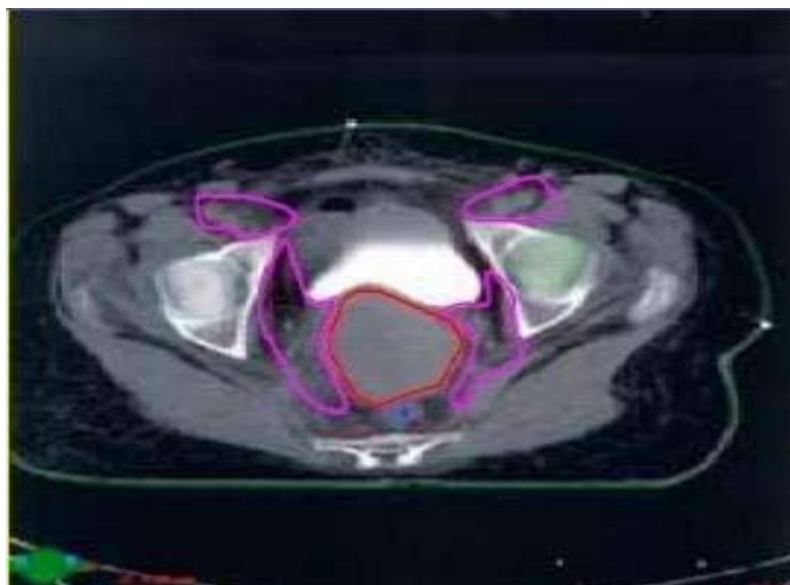
Il englobe tous les tissus où la tumeur est décelable à partir des données de l'examen clinique, et du bilan radiologique.

- Volume cible anatomo-clinique (CTV) :

Il comprend : le volume tumoral macroscopique, le corps utérin, les paramètres en totalité. Il est recommandé d'inclure 2 cm de vagin sain sous l'extension tumorale macroscopique.

Le volume cible ganglionnaire pelvien dépend du statut ganglionnaire

- o En l'absence d'atteinte ganglionnaire, seuls les relais iliaques externes et internes sont inclus dans le CTV.
- o Les aires iliaques primitives sont irradiées en cas d'atteinte des ganglions iliaques externes et/ou internes. En pratique, elles seront très souvent incluses dans les volumes irradiés.
- o Le volume ganglionnaire LA est inclus dans le CTV en cas d'extension macroscopique dans ce territoire.



**Figure n°75 : Volume cible anatomo clinique (tumeur en rouge et ganglions en violet)**

- Volume cible prévisionnel (PTV) :

Il est défini par une estimation de l'amplitude des mouvements potentiels de l'utérus et des erreurs de repositionnement de la patiente lors du traitement. La marge « raisonnable » habituellement appliquée autour du CTV est de 10 mm, en sachant que, dans les cas les plus défavorables selon les mouvements de l'utérus, elle devrait atteindre jusqu'à 20 mm. Les systèmes de contention ont été étudiés et semblent améliorer la qualité du repositionnement lors des irradiations pelviennes. L'importance de la réplétion des organes à risque (vessie et rectum) est également à prendre en compte lors de la définition du volume PTV. La technique de radiothérapie guidée par l'imagerie tridimensionnelle a un intérêt majeur pour le choix des marges PTV lors de l'irradiation du pelvis.

#### *a.4 Organes à risque (OAR) :*

Les recommandations de contournage de chaque organe sont les suivantes :

**Rectum** : Le rectum peut être délimité comme un organe plein ou un organe creux. Deux limites de contournage sont généralement préconisées : du canal anal à la jonction recto sigmoïdienne, ou bien 2 cm en dessous et au-dessus du volume cible anatomo clinique.

**Vessie** : La vessie doit être contournée dans tous les contextes d'irradiation pelvienne. Sa délinéation est facilitée lorsque la vessie est pleine.

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

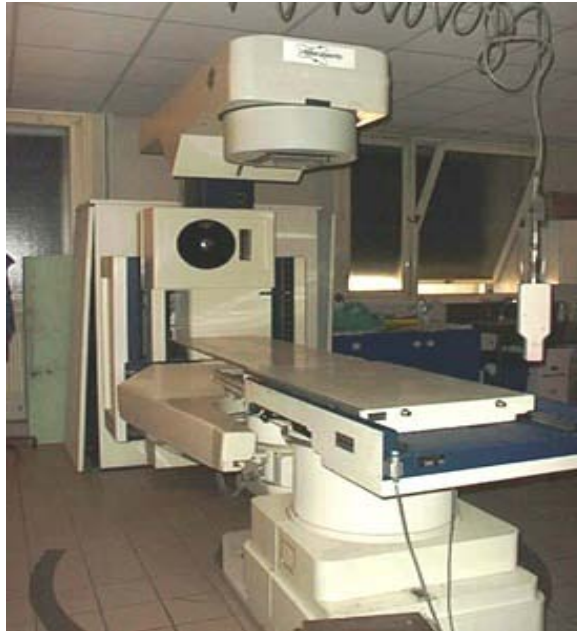
**Têtes fémorales** : Le contournage à partir de coupes transverses scanographiques est généralement facile à réaliser. Il commence depuis les sommets des têtes fémorales jusqu'au petit trochanter.

**Ovaires** : Le contournage via tomодensitométrie dosimétrique des ovaires est extrêmement intéressant en cas de transposition ovarienne pour évaluer la dose reçue par les ovaires transposés. Au moment de la transposition chirurgicale, il est possible de placer un matériel de repérage qui sera utile à l'oncologue radiothérapeute pour le repérage de l'ovaire.

**a.5 Techniques de traitement**

➤ Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC-3D) :

Elle a remplacé la Radiothérapie conventionnelle en 2D avec un gain en contrôle local, en survie et réduction de la toxicité.



**Figure n° 76: Simulateur 2D**



**Figure n°77 : Accélérateur linéaire de particules de radiothérapie conformationnelle avec table de positionnement robotisée**

Elle permet de faire correspondre le plus précisément possible (de conformer) le volume sur lequel vont être dirigés les rayons au volume de la tumeur. Elle utilise des images en 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par scanner (scanner dosimétrique), parfois associées à d'autres examens d'imagerie (IRM, TEPscan...).

Des logiciels permettent de simuler virtuellement, toujours en 3D, la forme des faisceaux d'irradiation et la distribution des doses. Cela permet de délivrer des doses efficaces de rayons en limitant l'exposition des tissus sains.

- Acquisition scanographique :

L'acquisition repose sur la scannographie afin de réaliser un traitement avec simulation virtuelle.

L'acquisition scanographique est réalisée en coupes jointives de 2,5 à 5 mm dont la hauteur sera fonction des volumes à traiter. La limite supérieure dépend du traitement de la région lombo-aortique ou non et la limite inférieure devra descendre jusqu'au petit trochanter. En cas de distension rectale, la scannographie doit être répétée.

- Transfert des données sur une console de contourage :

Les images scannographiques prises lors de la simulation virtuelle sont récupérées sur le TPS (Treatment Planning System) où on doit déterminer les volumes cibles et critiques et choisir la balistique de traitement la plus adéquate.

- Détermination des volumes cibles :

Le contourage des volumes cibles déjà décrits et des organes à risque est fait sur chaque coupe scannographique. Le volume cible prévisionnel et la position des lames sont ensuite générés automatiquement autour du CTV par les logiciels de dosimétrie avec une marge adaptée.

➤ Dosimétrie

- Mise en place des faisceaux d'irradiation.
- Doses prescrites aux points ICRU, étalement et fractionnement :

Il est habituellement délivré de 45 à 50,4 Gy au point ICRU (point d'intersection des quatre faisceaux ou à mi-épaisseur en cas de deux faisceaux), dans le pelvis (tumeur et aires ganglionnaires).

Un complément de 15 à 20 Gy est alors délivré dans le CTV à risque intermédiaire par curiethérapie utéro vaginale.

Selon la contribution de la curiethérapie, un complément d'irradiation de 15 à 20 Gy peut être délivré dans les paramètres et les ganglions envahis.

Le fractionnement est classiquement de 1,8 à 2 Gy par séance et de cinq séances par semaine. À noter que l'étalement total du traitement ne doit pas excéder plus de 55 jours, et que la curiethérapie doit donc être réalisée le plus tôt possible, lorsqu'elle est indiquée, après la radiothérapie externe.

En cas de radiothérapie palliative (antalgique, hémostatique ou décompressive), la dose est de 30 Gy en 10 fractions ou de 20 Gy en 5 fractions.

- Organes à risque et contraintes de doses :

**\* Rectum :**

- La dose de 74 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 5% du volume rectal :  $V_{74} \leq 5\%$ .
- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume rectal :  $V_{70} \leq 25\%$ .
- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume rectal :  $V_{60} \leq 50\%$ .

**\* Vessie :**

- La dose de 70Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume vésical :  $V_{70} \leq 25\%$ .

–La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume vésical : V  
 $60 \leq 50\%$ .

–La dose de 45 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 35% du volume vésical : V  
 $45 < 35\%$ .

**\* Intestin grêle :**

L'analyse de la littérature recommande de prendre en compte comme contrainte le volume d'intestin grêle recevant 30 et 50 Gy (seuils de 35 à 300 cm<sup>3</sup> en fonction de la dose considérée). Sur un grand volume, il est recommandé de ne pas dépasser 40 Gy.

**\* Têtes fémorales :**

La dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10% du volume :  $V_{50} \leq 10\%$ .

**\* Ovaires :**

La dose ovarienne effective entraînant une ménopause précoce varie avec l'âge : en effet, la radiosensibilité ovarienne augmente linéairement avec l'âge : il suffisait 1,5 Gy en dose effective aux ovaires pour réaliser une ménopause à 40 ans, alors qu'il fallait 10 Gy en période pré-pubertaire.

- Représentation graphique des doses :

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

Calculer et tracer la distribution de dose résultante par TPS (isodose 95% et 107% de la dose prescrite), au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.

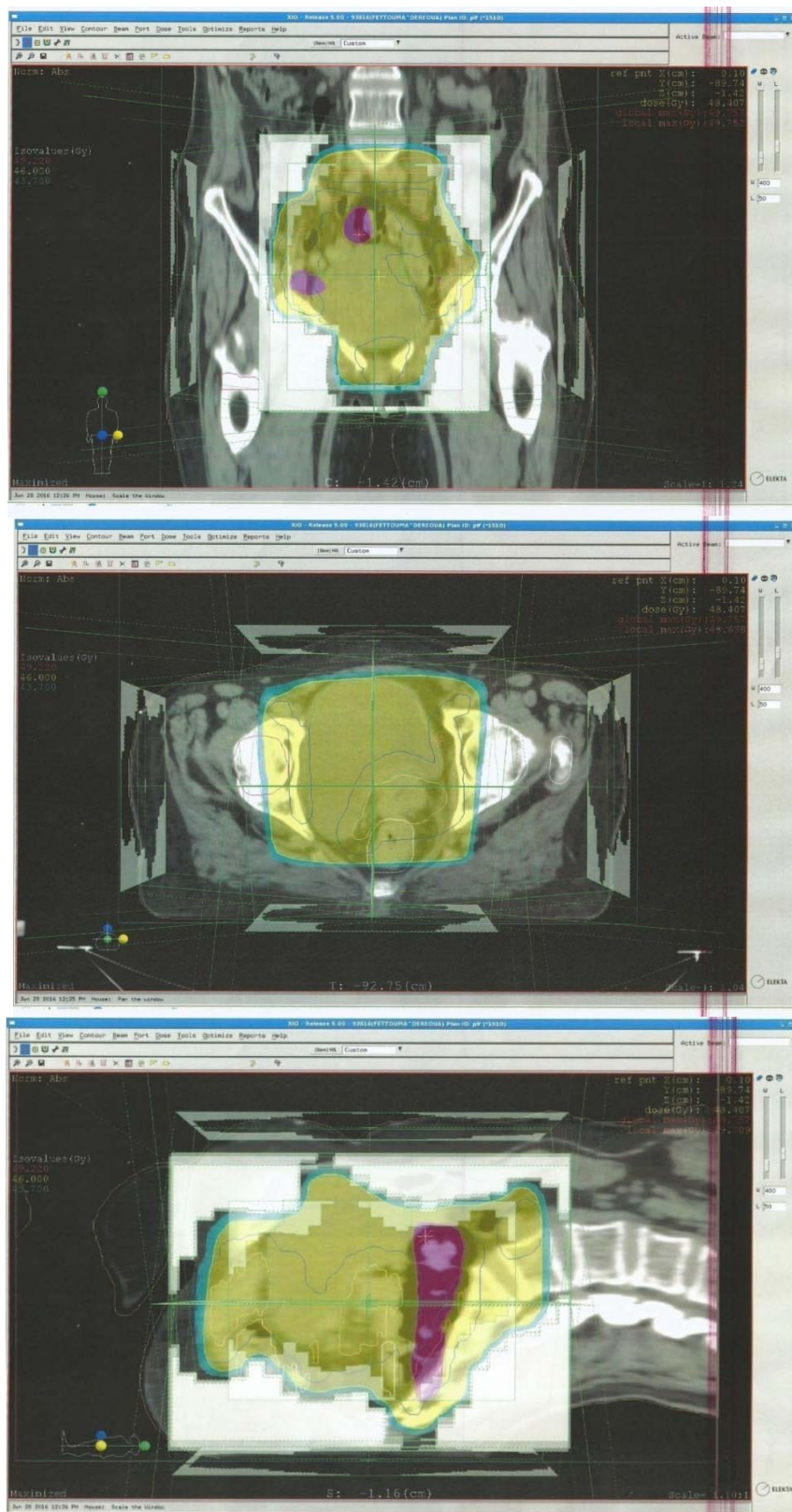
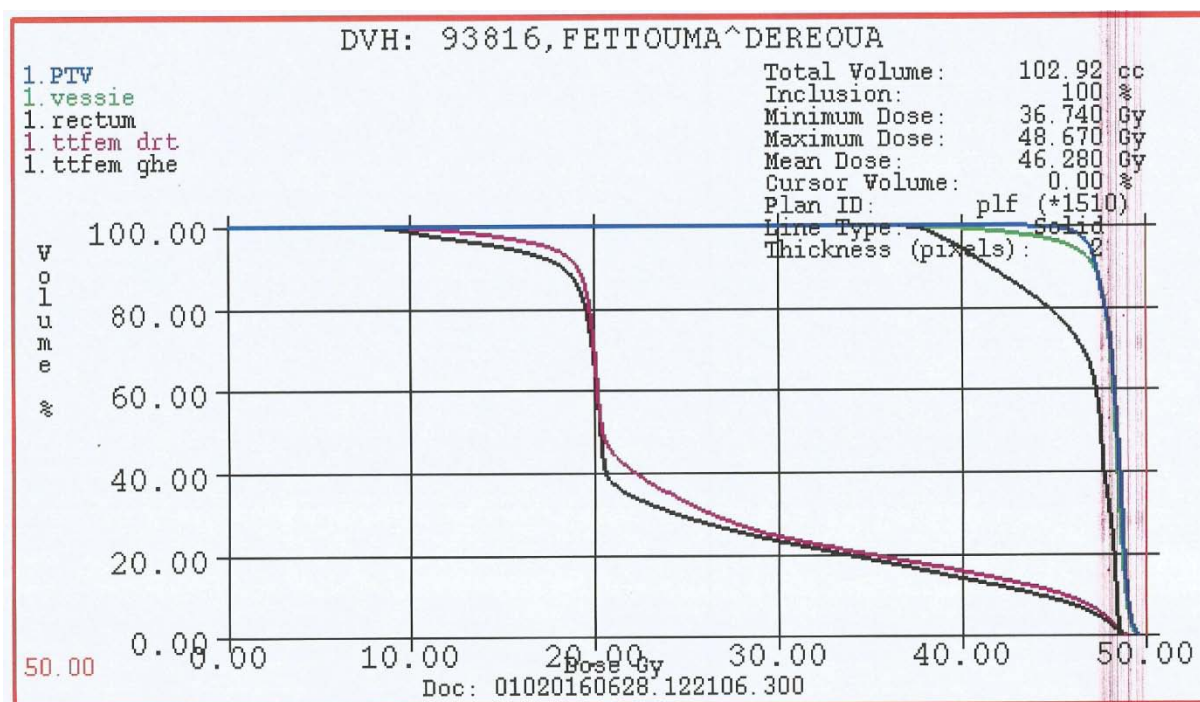


Figure n°78 : Dosimétrie : vue coronale, axiale et sagittale

Calculer des histogrammes dose-volume (HDV).

- Validation du plan de traitement :

Elle est conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radio-physicien. Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.



**Figure n°79 : Histogramme dose volume**

- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :

Une des méthodes d'optimisation potentiellement efficace pour mieux épargner le tractus digestif lors des irradiations des cancers du col utérin par analogie avec les résultats obtenus pour les cancers de la prostate [172, 173].

Parmi la quarantaine d'articles démontrant l'intérêt de la RCMI pour les tumeurs gynécologiques, près d'un quart rapportent les résultats d'études menées dans le département de radiothérapie de l'hôpital universitaire de Chicago [174, 175, 176, 177, 63]. La première étude dosimétrique, comparant une irradiation par quatre faisceaux en boîte et une irradiation

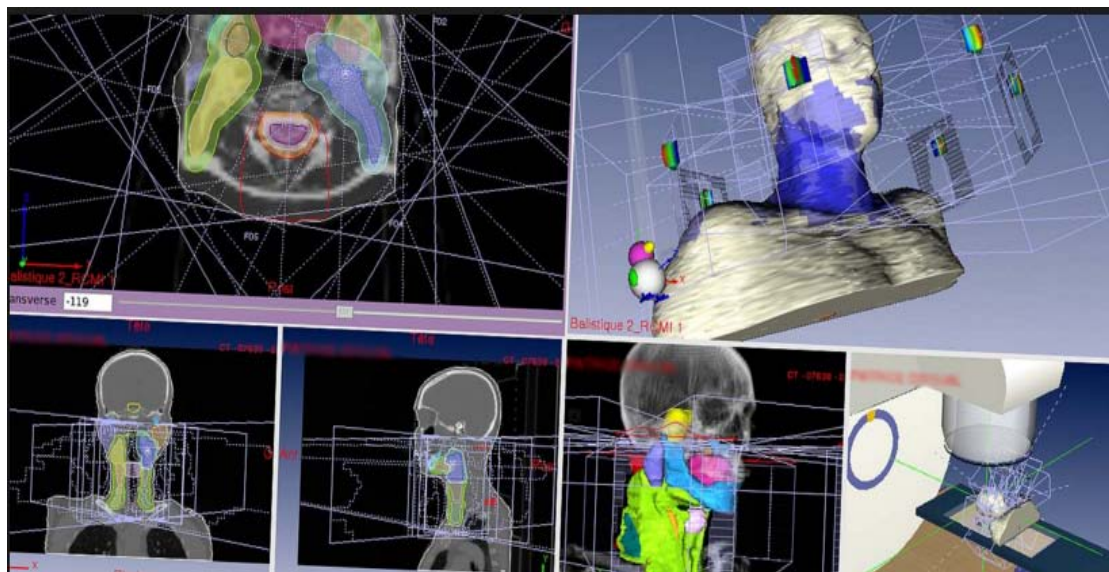
modulée à par sept faisceaux chez dix patientes atteintes de cancer du col ou de l'endomètre, a été publiée en 2000. Pour une couverture du volume cible identique (doses moyennes au volume cible prévisionnel (PTV), respectivement, de 47,8 et 47,4 Gy), le volume d'intestin grêle recevant 45 Gy était diminué de 50 % avec la RCMI.

Un gain significatif était également obtenu pour les autres organes à risque, puisque le volume de rectum et de vessie recevant cette dose prescrite était seulement de 23 %.

Parallèlement, Portelance et al. au Mallinckrodt Institute of Radiology, conduisaient une étude dosimétrique similaire sur dix patientes chez lesquelles une irradiation étendue du pelvis et de la barre lomboaortique était indiquée. Les techniques d'irradiation conformationnelles par deux et quatre faisceaux ont été comparées

A des techniques de RCMI par quatre, sept et neuf faisceaux. La technique de RCMI par quatre faisceaux s'est soldée par une diminution du volume d'intestin grêle, de rectum et de vessie recevant au moins 45 Gy, respectivement, de 68, 81 et 50 %, par rapport à la technique classique par quatre faisceaux. Plus récemment, Salama et al. ont quantifié avec une technique à sept faisceaux l'épargne du parenchyme rénal lors de ces irradiations étendues.

Aucune des 13 patientes étudiées n'a reçu une dose au niveau de chacun des deux reins supérieure à 18Gy, alors que la distribution de dose classique délivrait plus de 18 Gy à 40 % de leur volume en moyenne. Hong et al, au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ont également développé une technique de RCMI pour traiter l'abdomen en totalité. Cinq faisceaux de 15MV permettaient de réduire de 60 % le volume d'os pelvien (moelle hématopoïétique) recevant plus de 21 Gy, en maintenant le même niveau d'épargne des reins et du foie que par la technique classique à deux faisceaux antéropostérieurs.



**Figure n°80 : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité**

Dans notre série d'étude, 164 patientes ont bénéficié de radiothérapie soit 80,4% des cas, sur le pelvis+ ganglions pelviens chez 93,9% des cas et au niveau pelvis+ ganglions lombo-aortiques chez 6,1% des cas. La dose reçue le plus souvent était à raison de 46 gy en fraction de 2 gy et ceci dans 64% des malades.

Un complément sur les paramètres a été indiqué chez les patientes à partir du stade IIB dans 25,5% des cas.

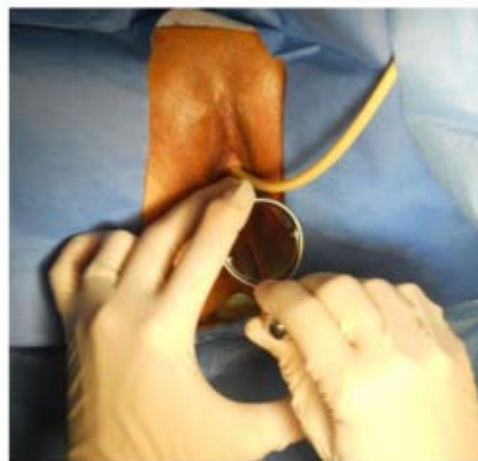
#### **b. Curiethérapie**

La curiethérapie cervico-vaginale a un rôle important dans le traitement du CCU. Elle a pour but de stériliser la maladie microscopique au niveau du col, du tiers supérieur du vagin et des paramètres proximaux. Elle permet de délivrer des doses qu'on ne peut jamais atteindre avec la RTE. Le taux de survie en rémission complète est significativement amélioré par l'utilisation systématique d'une curiethérapie utéro-vaginale après une irradiation externe pelvienne.

L'anatomie vaginale et utérine constitue une situation idéale pour la mise en place in situ des sources radioactives. La curiethérapie peut être délivrée seule avant ou après la chirurgie ou en association avec la RTE.

L'application de curiethérapie s'effectue dans un bloc opératoire équipé d'un système radiogène avec amplificateur de brillance et scope télévisé et comporte 2 temps :

- Un temps non radioactif où les vecteurs sont mis en place sous anesthésie générale ou locale. L'implantation des vecteurs s'effectue sous contrôle radioscopique et leur positionnement est éventuellement corrigé pour éviter un sous dosage de la tumeur ou un surdosage des tissus sains ou un éventuel risque de perforation.
- Un deuxième temps radioactif où les sources sont induites dans les vecteurs puis y sont chargées après contrôle radiologique de l'application de la dosimétrie. Le chargement des sources de rayonnement peut être manuel ou automatisé par un projecteur de sources.



**Figure n°81 : Application de curiethérapie**

Logsdon et Eifel [155] ont montré une augmentation significative du taux de survie sans récurrence à cinq ans chez 907 patientes traitées dans un but curatif lorsque la radiothérapie était systématiquement associée à une curiethérapie : 45% versus 24% lorsque la RTE était utilisée seule.

### ***b.1. Application***

#### **➤ Appicateurs:**

Les applicateurs abritent les sources radioactives et sont insérés dans l'utérus et le vagin, ils incluent une sonde utérine (tandem) et des capsules vaginales (colpostats ou ovoïdes) développées par des chercheurs français.

Les applicateurs les plus fréquemment utilisés sont les applicateurs standards métalliques de Fletcher Suit-Delcos (1953) du système de Manchester (figure 2), pour leurs aptitudes de réduction de la dose au niveau de la vessie et du rectum, pour leurs optimisations de la distribution de la dose et aussi pour leurs longues durées d'utilisation (stérilisables). Cependant, ils restent très rigides, ce qui provoque un certain inconfort de la patiente.

Le deuxième type d'appicateurs les plus utilisés, sont les applicateurs plastiques de Delouche (figure 2), ils sont disponibles en trois tailles différentes, souples (confortables) et jetables.

Le troisième type d'appicateurs, sont les applicateurs personnalisés (moulés) de Chassagne et Pierquin (figure 2), ils sont très adaptés à la géométrie du col de l'utérus.



**Figure n°82 : Différents applicateurs utilisés dans la curiethérapie intracavitaire ; de gauche à droite : Appicateur de Fletcher Suit-Delcos du système de Manchester, applicateur plastique de Delouche, applicateur personnalisé (moulé) de Chassagne et Pierquin.**

#### **➤ Curiethérapie endocavitaire :**

Dans ce type de curiethérapie, les sources radioactives sont placées au contact de la tumeur. Les techniques de curiethérapie endocavitaire sont variables en fonction des équipes. Certaines utilisent des systèmes standardisés (applicateurs de Fletcher, Delouche et Ring de

Stockholm) et d'autres des applicateurs adaptés à l'anatomie de chaque patiente par le système de moulage cervico-vaginal (applicateurs moulés de Chassagne et pierquin).

Le vecteur intra-utérin est en général une sonde rigide courbe permettant de corriger les rétroversions et les latéroversions de l'utérus. Le vecteur vaginal peut être un colpostat comprenant deux petits cylindres appelés ovoïdes, le moulage du vagin avec les tubes permettant l'insertion des sources radioactives. Les tubes sont implantés au bloc opératoire sous anesthésie. Une sonde urinaire gonflée avec le produit radio-opaque. Des grains d'argent sont implantés dans la lèvre antérieure et la lèvre postérieure du col utérin. Après le repérage de l'orifice cervical, une dilatation progressive est effectuée permettant la mise en place du vecteur intra-utérin.

➤ Curiethérapie interstitielle : (rarement utilisée en pratique)

Certaines extensions tumorales peuvent être difficilement incluses dans un volume de curiethérapie endocavitaire. C'est le cas d'extensions paramétriales ou para-vaginales massives d'un CCU. Le recours à une curiethérapie interstitielle peut alors être nécessaire. Dans ce cas, les sources sont placées à l'intérieur de la tumeur. Les vecteurs sont des aiguilles dont une extrémité est obturée et émoussée. Elles sont implantées dans le vagin, les tissus para vaginaux et les paramètres. La disposition des sources obéit à un système prévisionnel, tel que le système de Paris (équidistance et parallélisme des aiguilles). L'équidistance des aiguilles, leur parallélisme, et leur immobilisation sont assurés par une plaque périnéale.

***b.2. Sources radioactives***

Les plus utilisées sont le Césium 137 (période de demi-vie 30,18 ans) et Iridium 192 (période de demi-vie de 74 jours). Les sources doivent être suffisamment miniaturisées pour autoriser leur chargement différé.

**b.3. Débit de dose :**

➤ Curiethérapie à bas débit de dose  $< 2\text{Gy/h}$  :

Historiquement, la curiethérapie utéro vaginale était délivrée à bas débit de dose continu avec un débit moyen de  $0.5\text{Gy/h}$ . Cette technique repose sur la mise en place de train de sources fixes. Il s'agit d'une irradiation continue, dans le cadre d'une hospitalisation dans une chambre à parois protégées.

➤ Curiethérapie à haut débit de dose  $\geq 12\text{Gy/h}$  :

Le traitement est fractionné, ne nécessite pas d'hospitalisation, mais un projecteur de sources radioactives. La curiethérapie HDR a plusieurs avantages :

- Temps d'application court (5–10 mn) et donc évite les complications de l'alitement prolongé
- Permet de traiter plusieurs malades dans peu de temps.
- Radioprotection.
- Stabilité anatomique au cours du traitement et stabilité de l'applicateur.
- Possibilité d'optimisation de la distribution de la dose.
- Traitement en ambulatoire.

**b.4. Dose :**

Selon les recommandations de la commission internationale des unités radiologiques (ICRU), il faut délivrer une dose standard de 60 Gy lorsque la curiethérapie est exclusive préopératoire ou de compléter la dose à 60 Gy lorsque la curiethérapie est associée à une radiothérapie externe (dose de 15 Gy après une irradiation externe ayant délivrée 45 Gy).

En curiethérapie de haut débit de dose : en cas de tumeurs de petite taille, 6 fractions de 7 Gy sont délivrées avec une prescription effectuée au point A en complément d'une irradiation externe à la dose de 25 Gy.

Dans les tumeurs plus évoluées, 4 séances de 7 Gy sont effectuées en complément d'une irradiation externe à la dose de 45 Gy.

Les équivalences de doses tiennent compte des données du rapport  $\alpha/\beta$ , généralement de 10 pour la tumeur et de 3 pour les organes critiques.

#### ***b.5. Dosimétrie***

L'implémentation des volumes liés à l'imagerie a entraîné des modifications dans le processus de dosimétrie. Actuellement, après acquisition des images et transfert sur le système de planification du traitement (TPS), le premier temps consiste en la délinéation des volumes d'intérêt représentés par le volume tumoral macroscopique, les deux volumes cibles anatomocliniques, le volume cible anatomoclinique à haut risque, le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire et les organes à risque, au minimum rectum, sigmoïde, vessie. Le deuxième temps consiste en la reconstruction de l'applicateur et des cathéters. Étape essentielle. Le troisième temps correspond à la détermination des longueurs radioactives des sources utérines et vaginales [59].

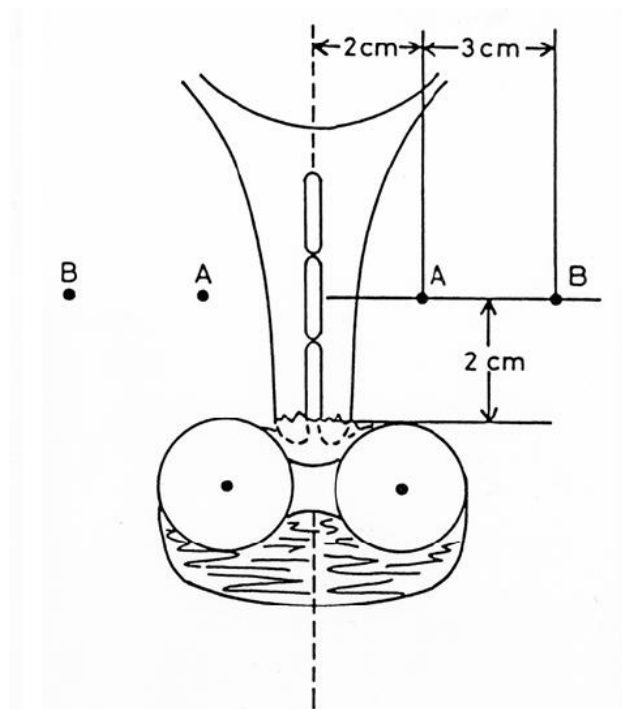
##### **➤ Dosimétrie classique :**

La dosimétrie était réalisée à partir de l'examen clinique et des clichés orthogonaux (dosimétrie bidimensionnelle). Elle permet une distribution de dose à partir du repérage de la position des sources dans l'espace; Des doses élevées sont délivrées au volume cible puis les doses diminuent rapidement en s'éloignant des sources.



**Figure n°83 : Application de curiethérapie UV (Delouche)**

Pendant longtemps le point de prescription a été le classique point A. Ce point correspondant au croisement des vaisseaux utérins avec l'urètre situé à 2 cm au dessus de l'orifice cervical et 2 cm en dehors du canal cervical; Le point B situé à 3 cm en dehors du point A (système de Manchester).



**Figure n°84 :** Schéma montrant les 2 points A et B selon le système de Manchester.

Chassagne et Hariot en 1997 ont proposé une série de définitions avec des doses exprimées en plusieurs points relevés sur les clichés radiologiques. Les caractéristiques de l'application étaient ensuite rapportées conformément au rapport 38 de l'ICRU [156].

➤ Dosimétrie tridimensionnelle :

Le développement de l'imagerie couplée à la dosimétrie tridimensionnelle a contribué à l'amélioration de la connaissance des volumes tumoraux et des organes à risque. Cette connaissance a permis, grâce au groupe européen de curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO), à la définition de volumes d'intérêt dénommés volume cible anatomo clinique à haut risque (CTV-HR) et volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire (CTVIR).

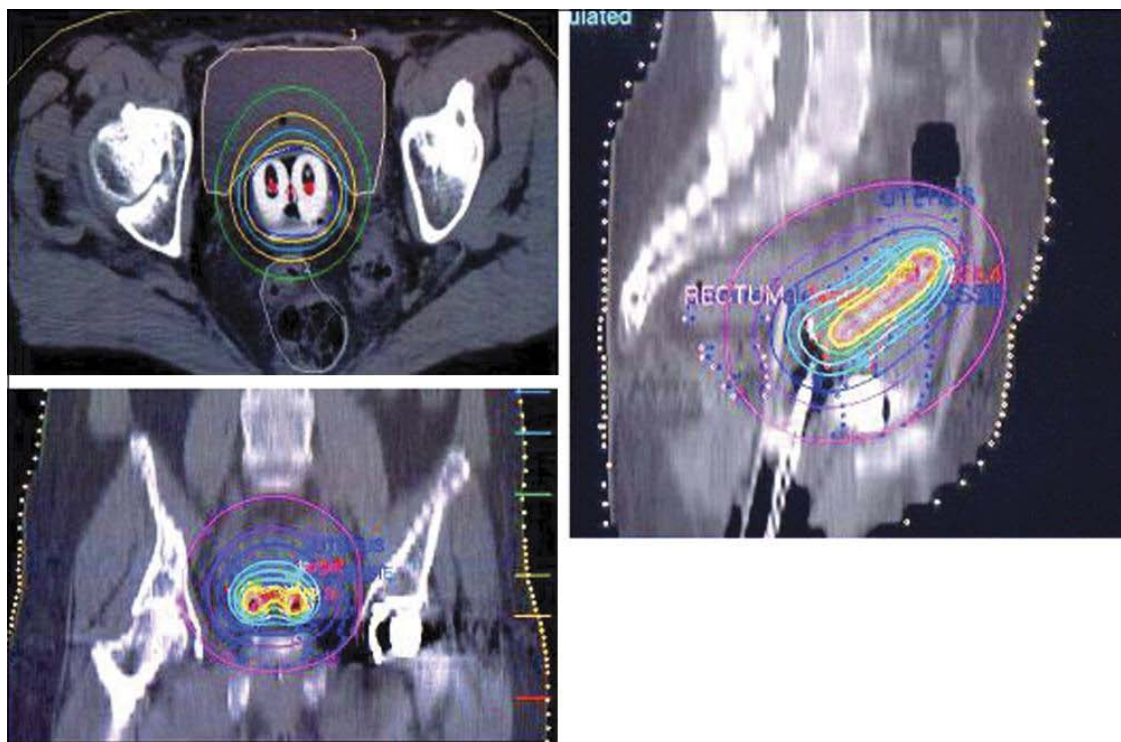
Ces volumes sont largement utilisés en pratique de curiethérapie gynécologique et servent de base à la dosimétrie tridimensionnelle guidée par l'image.

Outre des définitions volumétriques et anatomiques, les recommandations du GEC-ESTRO ont porté sur les doses à délivrer dans les deux volumes cibles anatomo-cliniques : dose d'au moins 60 Gy dans le CTV-IR et d'au moins 80 Gy dans le CTV-HR.

Une étude menée à l'Institut Gustave-Roussy (IGR) a conclu à une augmentation du risque d'observer un reliquat tumoral lors de l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse si les volumes cibles anatomocliniques étaient insuffisamment couverts [157].

Seules deux études ont été rapportées sur les résultats de la curiethérapie avec optimisation basée sur l'imagerie par IRM [158, 159]. Pötter et al. ont rapporté dans une série de 145 patientes un taux de contrôle local de plus de 85% après curiethérapie de haut débit de dose [159]. L'amélioration des résultats liée à l'optimisation concernait essentiellement les tumeurs de plus de 5cm, avec un taux de contrôle local de 90% contre 67% sans optimisation. Une D90 (dose reçue par 90% du volume), de 87Gy et plus dans le CTV-HR, améliorait significativement le taux de contrôle local.

Dans notre série, 54,5% des cas ont bénéficié de curiethérapie UV, alors que 45,5% ont reçu une curi de barrage. La dose administrée en curiethérapie utéro-vaginale était le plus souvent 7 gy×4 et ceci dans 66,6% des cas. Quant à la curiethérapie vaginale, la dose administrée dans la majorité des cas (43,6%) était de 5,5 gy×2.



**Figure n°85:** Curiethérapie utéro-vaginale utilisant un système de moule vaginal supportant un cathéter endo-utérin et deux applicateurs vaginaux avec représentation des volumes anatomo cliniques à haut risque (CTV-HR), à risque intermédiaire (CTV-IR) et organes à risques.

### **2.3. Associations radio-chirurgicales :**

Les associations radio-chirurgicales regroupent essentiellement les séquences curiethérapie chirurgie, irradiation externe-curiethérapie-chirurgie et chirurgie-irradiation externe. Les deux premières sont généralement des stratégies planifiées alors que l'irradiation postopératoire n'est délivrée qu'en cas de risque de rechutes.

Cette association a été retrouvée chez 40,2% patientes de notre série.

### **2.4. Chimiothérapie(CTE) :**

#### **a. Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC) [68] :**

Depuis 1999, suite à l'alerte du National Cancer Institute (NCI), la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie est devenue un standard pour les patientes atteintes d'un cancer évolué du col de l'utérus. Plusieurs revues de synthèses ont déjà été réalisées.

L'analyse des résultats confirme un avantage en termes de survie en faveur de la chimio radiothérapie concomitante avec un bénéfice absolu de taux de survie de 6 % à cinq ans (60-66 %) et de taux de survie sans maladie à cinq ans de 8 % (50-58 %). De façon intéressante, même si le cisplatine (CDDP) reste le médicament de choix, un bénéfice a également été retrouvé en cas de protocole de chimiothérapie sans platine. Une polychimiothérapie n'est pas apparue plus efficace qu'une monochimiothérapie et les patientes qui ont bénéficié le plus de la chimioradiothérapie concomitante sont celles qui étaient atteintes d'un cancer de petit stade.

Les premières études de radiosensibilisation avaient surtout porté sur l'association de radiothérapie et d'hydroxyurée plus ou moins du misonidazole ; les résultats étaient contradictoires mais cette association a pendant longtemps été proposée comme bras de référence dans les essais cliniques [69]. Les étapes suivantes ont été de tester la RCC avec différents types de chimiothérapie (5-fluoro-uracile, mitomycine-C, cisplatine seul ou en association). Ce sont les essais avec une chimiothérapie à base de cisplatine qui ont permis de montrer une réelle différence en terme de survie par rapport à la radiothérapie seule [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76].

Depuis, les bénéfices obtenus ont été confirmés par de nombreuses autres études et ont fait l'objet de revues de la littérature sous forme de méta-analyses sur données publiées [77, 78, 79]. La première revue des essais a été publiée par Green et al. en 2001 sur les 19 premiers essais, qui regroupaient 4580 patientes, puis a été réactualisée en 2005 en incluant cinq études supplémentaires, soit un total de 4921 patientes. Il en ressortait que la chimiothérapie concomitante permettait d'améliorer significativement la probabilité de survie globale de 12 % (RR [risque relatif] = 1,20 ; IC 95 % [intervalle de confiance à 95 %] : 1,14-1,26,  $p < 0,001$ ) et permettait d'améliorer de 16 % le taux de survie sans récurrence (RR = 1,26 ; IC 95 % : 1,17-1,35,  $p < 0,001$ ). De même, le taux de dissémination métastatique à distance était significativement réduit ( $p < 0,0001$ ) avec la RCC.

L'analyse en sous-groupe retrouvait des résultats de survie significativement meilleurs lorsqu'une chimiothérapie par platine était utilisée ( $p < 0,0001$ ). En revanche, le bénéfice clinique de la chimio radiothérapie concomitante n'était pas confirmé pour les patientes atteintes

d'un cancer évolué (de stades III et IV), peut-être en raison des faibles effectifs inclus. Dans l'ensemble de ces études, la toxicité aiguë gastro-intestinale et hématologique était plus importante dans le bras RCC [77]. À partir de ces résultats, la RCC (avec une chimiothérapie à base de platine) est donc devenue un standard [80, 81]. Le schéma de chimiothérapie le plus utilisé était une administration hebdomadaire de cisplatine à la dose de 40mg/m<sup>2</sup>. Il n'en restait pas moins des questions ouvertes que la compilation des études publiées avec des bras de référence souvent différents.

La méta-analyse sur données individuelles publiée en 2009 par la Chemoradiotherapy in Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration a permis de répondre à certaines de ces questions [82]. Afin de limiter un maximum de biais, une méthodologie stricte a été appliquée en incluant les essais publiés et non publiés ; les critères de jugement ont été uniformisés ; seuls les essais dans lesquels la radiothérapie était identique entre les deux bras ont été retenus.

Les analyses ont été centrées sur la survie globale, les études ont été regroupées en fonction des protocoles de chimiothérapie (type de chimiothérapie, concomitante±adjuvante), de la dose de radiothérapie prévue et pour les chimiothérapies avec du platine en fonction

De la fréquence d'administration et de l'intensité de dose. Les données disponibles et mises à jour ont donc concerné 3452 patientes et 15 essais. Les essais avec de l'hydroxyurée dans le bras standard n'ont pas été retenus pour l'analyse afin d'avoir un bras de référence homogène. De plus, les essais avec l'hydroxyurée dans le bras standard n'avaient pas inclus de patientes avec une atteinte ganglionnaire para-aortique. Bien que l'amplitude du bénéfice soit moins importante que décrite précédemment, cette méta-analyse sur données individuelles a confirmé une différence significative de survie en faveur de la chimio radiothérapie concomitante. Le risque relatif de décès était de 0,8 (IC 95 %, 0,71-0,91,  $p = 0,0006$ ), représentant une diminution du risque relatif de décès de 19 % et se traduisant par un bénéfice absolu de taux de survie de 6 % à cinq ans (60-66 %), de survie sans maladie à cinq ans de 8 % (50-58 %) et de survie sans maladie locorégionale à cinq ans de 9 %.

Le taux de survie sans dissémination métastatique était aussi amélioré de 7 % avec un impact moins net concernant le délai jusqu'à apparition des métastases.

Le bénéfice lié à la chimio radiothérapie concomitante était retrouvé que la chimiothérapie radio sensibilisante utilisée comprenne ou non un sel de platine. Une chimiothérapie sans sels de platine, par 5-fluoro-uracile (5 FU) par exemple, peut donc être une option pour les patientes incapables de recevoir un sel de platine. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre mono- et poly chimiothérapie concomitante à la radiothérapie ; de même pour les schémas contenant un sel de platine, il n'y avait pas d'effet-dose. Il n'a pas été retrouvé de différence en fonction de la dose et de la durée totale prévue de la radiothérapie.

Le bénéfice de la RCC diminuait en fonction du stade tumoral et n'était plus que de 3 lorsque le cancer était de stade III ou IVA. En revanche, l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante à la RCC semblait augmenter le bénéfice (diminution de 54 % du risque de décès et bénéfice absolu de 19 % à cinq ans à partir de deux études publiées,  $p < 0,0001$ ).

Malheureusement, dans l'ensemble des essais, la toxicité à long terme a été très peu étudiée et il n'a pas été possible de correctement évaluer les séquelles tardives. Eifel et al. ont publié récemment le suivi à distance (en médiane six ans et demi) de l'essai du 90-01 du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) qui comparait une radiothérapie pelvienne associée à une chimiothérapie concomitante par CDDP et 5-fluoro-uracile et une radiothérapie étendue au pelvis et aux aires ganglionnaires LA [84]. Un taux de toxicité tardive sévère de 13 % a été rapporté dans le bras chimio radiothérapie concomitante contre 12 % dans le bras radiothérapie étendue. Trois décès iatrogéniques ont été observés dans le bras irradiation étendue. Les séquelles tardives étaient majoritairement digestives (rectales et au niveau du grêle). Le taux d'incidence cumulée à cinq ans de toxicité de grade 3 ou 4 était de 14 % dans les deux bras.

Si la RCC n'entraînait pas plus d'effets secondaires à long terme que la radiothérapie étendue, cette étude ne permettait pas de répondre sur ses réelles conséquences à long terme par rapport à une radiothérapie pelvienne standard. Cependant, si on compare ces résultats à ceux du bras radiothérapie pelvienne de l'essai 79-20 du RTOG (avec 4 % d'effets sévères

tardifs) la RCC semblait majorer les séquelles tardives par rapport à la radiothérapie pelvienne seule [97]. Stehman et al. ont également mis à jour avec un recul de plus de huit ans de l'essai 123 du Gynecologic Oncology Group (GOG) qui comparait une radiothérapie pelvienne et une chimio radiothérapie concomitante par CDDP hebdomadaire. Dans cette étude, il n'a pas été observé plus d'effets tardifs graves avec la RCC qu'avec le traitement standard [86].

Cependant, les patientes qui ont un long suivi sans récurrence sont plus susceptibles de souffrir de complications tardives, d'autant plus que la maladie était initialement étendue. Le risque de voir se développer des séquelles tardives sans conséquence fatale ou gravissime mais invalidantes dans la vie quotidienne est sûrement très sous estimé [87]. Il est donc impératif de suivre à long terme les patientes traitées afin de mieux connaître détecter et prévenir si possible une toxicité tardive.

Contrairement au cancer du sein, la qualité de la vie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus a été très peu prise en compte et étudiée spécifiquement dans les essais de chimio radiothérapie [88]. Les données des quelques études publiées mettent pourtant en évidence, que si globalement la qualité de la vie des patientes traitées pour un cancer du col localisé s'améliore à distance du traitement initial, plus d'un tiers d'entre elles se plaignent de symptômes gênants et ceux-ci sont rapportés beaucoup plus fréquemment en cas de traitement par irradiation que par chirurgie [88, 89, 90].

Faut-il faire une RCC adjuvante après la chirurgie des cancers de stade inférieur à IIB en cas de facteurs pronostiques défavorables (métastases ganglionnaires pelviennes, envahissement microscopique des paramètres et/ou des tranches des sections chirurgicales) ? Une seule étude randomisée a posé cette question en comparant une radiothérapie pelvienne classique et chimio radiothérapie avec quatre cycles de CDDP à la dose de 40mg/m<sup>2</sup>, j1 et 5 FU en perfusion continue de trois jours à la dose de 1000mg/m<sup>2</sup> par jour toutes les trois semaines, les deux premiers cycles étant délivrés conjointement à la radiothérapie [91]. L'association induisait plus de morbidité hématologique et digestive. Les taux de survie sans progression et de survie globale à quatre ans étaient en faveur de la RCC (respectivement, 80 % contre 63 % et 81 % contre 71 %,  $p = 0,003$  et  $0,007$ ). En revanche, ce bénéfice était minime pour les tumeurs

de moins de deux centimètres ou en cas d'atteinte d'un seul ganglion [104]. La place de la RCC reste à être validée par d'autres études dans les petits cancers du col traités initialement par chirurgie.

Au total, La radio-chimiothérapie est devenue un standard thérapeutique pour les stades localisés et localement avancés. L'administration hebdomadaire de 40 mg/m<sup>2</sup> de CDDP est cependant le schéma le plus adéquat.

Dans notre étude, on peut déduire que la survie sans rechute est nettement meilleure lorsque le traitement comprenait l'association radio-chimiothérapie par rapport aux autres stratégies thérapeutiques car les malades qui ont en bénéficié ont représenté 87,8% des cas en rémission et sans rechute loco-régionale ni à distance sur 3 ans.

#### **b. Chimiothérapie (CTE) adjuvante et néo-adjuvante :**

En 1996, La conférence de consensus sur le CCU concluait en une absence de bénéfice en faveur de l'adjonction d'une CTE au traitement standard :

##### ***b.1. CTE néo-adjuvante***

Les essais randomisés de la CTE néo-adjuvante (8 essais randomisés) n'ont pas montré de bénéfice malgré les résultats immédiats souvent positifs, en raison de l'augmentation des décès iatrogènes par majoration des effets secondaires.

##### ***b.2. CTE adjuvante***

Il y a peu d'études disponibles, dont une seule randomisée négative ce qui ne permet pas de la recommander même pour les patientes avec envahissement ganglionnaire.

#### **c. Chimiothérapie en phase métastatique**

##### ***c.1. Monochimiothérapie***

Plus de 38 drogues ont été testées et sont actifs dans le CCU:

- Ifosofamide, Chlorambucil, Vindésine, Cisplatine, 5-Fluorouracil, Méthotrexate, Doxorubicine, Irinotécan, Paclitaxel, Topotecan, Vinorelbine, et Gemcitabine.

- Le CDDP est la drogue majeure qui a donné le plus de réponse objective.

### *c.2. En poly chimiothérapie*

De nombreuses associations de drogues ont été évaluées, les associations à base de CDDP sont supérieures aux associations sans CDDP. Plusieurs associations à base de CDDP ont été comparées au CDDP seule. L'association CDDP–Topotecan est la première association qui a montré un bénéfice en survie globale (SG).

Plus tard, 4 associations ont été comparées :

Paclitaxel–CDDP versus Topotecan–CDDP versus Vinorelbine–CDDP versus Gemcitabine–CDDP. Les résultats finaux de cet essai phase 3 ont été publiés récemment, et ont été en faveur de l'association : Paclitaxel–CDDP avec un profil de toxicité meilleur.

**Dans notre série** ; la chimiothérapie néo–adjuvante a été réalisée chez 33,8% des cas, en raison du long délai des RDV de la radiothérapie avec une moyenne de 3cures à base de 5FU–CDDP, ou 5FU–Carboplatine en cas d'insuffisance rénale.

Quand à la chimiothérapie adjuvante, elle n'a été réalisée chez aucune des malades.

La chimiothérapie à but palliative a été administrée à 17,6% des patientes en cas de métastase ou récurrence. A base de carboplatine–paclitaxel ou CDDP–paclitaxel ou paclitaxel en monothérapie +/- bevacizumab.

## **3. Indications thérapeutiques selon les stades cliniques [68] :**

On considère actuellement que la chirurgie première, l'association radio–chirurgicale et l'irradiation exclusive sont équivalentes pour le traitement des cancers de stades précoces de bon pronostic, alors que la RCC est devenue un standard pour les cancers de stades précoces de mauvais pronostic et les stades localement avancés. Son impact paraît moindre pour les cancers localement avancés.

**3.1. Prise en charge des néoplasies cervicales intra épithéliales « Recommandations de l'ANAES Actualisation 2002 »**

**a. Lésions de bas grade (CIN1)**

En cas de Discordance entre un des éléments diagnostic (FCV, colposcopie, biopsie) et si le FCV et/ou la colposcopie sont en faveur d'une lésion plus sévère, il faut faire une conisation pour certitude du diagnostic histologique.

En cas d'éléments diagnostic concordants, la décision thérapeutique à prendre avec la patiente qui est informée des avantages et des inconvénients des options thérapeutiques qui sont :

- Un traitement immédiat par une destruction en utilisant la vaporisation au laser.
- Une surveillance qui consiste en un FCV et une colposcopie à 6 mois éventuellement avec une biopsie, trois situations sont alors possibles :

» Si disparition des lésions : contrôle cyto-colposcopique à 1 an.

» Si aggravation d'un ou de plusieurs éléments du trépied diagnostic: exérèse.

Si persistance des anomalies sans aggravation des éléments du trépied diagnostic : surveillance avec contrôle cyto-colpo-histologique tous les 6 mois pendant un an supplémentaire avec les mêmes options; après 18 mois de persistance des anomalies, une destruction ou une exérèse peuvent être proposées.

La surveillance postopératoire est indispensable dans tous les cas.

**b. Lésions de haut grade (CIN2, CIN3)**

L'examen colposcopique est indispensable pour le choix de la méthode, il doit préciser le siège, la taille de la lésion et l'importance de la zone de transformation.

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post-thérapeutique.

Les méthodes de résection : la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines.

Les méthodes de destruction (vaporisation au laser ou cryothérapie) : peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui accepte un suivi régulier si les conditions suivantes sont respectées :

- Lésions de petite taille.
- De siège uniquement exo cervicale.
- Totalement visibles à la colposcopie.

**3.2. Stades IA1-IVB (recommandations de la haute autorité de santé et l'institut national de cancer HAS-INCa 2010) :**

**a. Stades IA1-IA2 :**

La chirurgie est le traitement standard.

En général, le risque d'envahissement ganglionnaire en cas de carcinome micro-invasif est très faible. Les patientes ayant le risque de récurrence le plus important sont celles avec présence d'embols lympho-vasculaires.

**a.1. Stade IA1**

Le diagnostic a été fait sur une pièce de conisation. L'attitude thérapeutique peut être :

- une **surveillance simple** si les marges de la conisation sont *in sano* et en l'absence d'embols lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus.
- une **hystérectomie totale simple** si la conisation est non *in sano* et/ou si la patiente ne souhaite pas un traitement conservateur de l'utérus.
- si des embols lymphatiques sont présents sur la pièce de conisation, le traitement est identique à celui d'un cancer de stade IA2 avec présence d'embols.

**Dans notre étude**, nous avons noté 4 cas IA1, dont une malade a bénéficié d'une conisation seule avec surveillance par la suite. 2 cas ont eu une colpo-hystérectomie totale et un cas a eu une ACHE (cette dernière opérée en dehors du CHU).

#### **a.2. Stade IA2**

Le diagnostic a été fait sur une pièce de conisation. L'attitude thérapeutique peut être :

- une **surveillance simple** si les marges de la conisation sont *in sano* et en l'absence d'embols lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus.
- une **trachélectomie** (amputation du col utérin) afin de préserver la fertilité ou une **hystérectomie simple** pour les autres patientes si la conisation est non *in sano*
- en présence d'embols lymphatiques sur la pièce de conisation, la résection du paramètre peut être indiquée dans certaines situations particulières. Elle se fait par **trachélectomie élargie** (colpo-cervicectomie élargie) ou par **hystérectomie élargie**.

Une **lymphadénectomie pelvienne complémentaire**, réalisée habituellement par coelioscopie, est indiquée dans tous les stades IA2. Si la patiente présente un envahissement ganglionnaire, une **RCC complémentaire** est administrée.

Dans notre série, 5 malades IA2 ont bénéficié d'une colpohystérectomie+curage ganglionnaire et les 2 autres ont été opérées selon le geste d'ACHE. 3 malades avaient un curage positif et ont bénéficié de RCC complémentaire.

#### **b. Stade IB1:**

il n'existe actuellement pas de traitement standard : on peut proposer soit une chirurgie exclusive, soit une curiethérapie utéro vaginale suivie d'une chirurgie ou éventuellement, en cas de contre-indication opératoire, une association radiothérapie externe et curiethérapie utéro vaginale [28].

Les données issues d'études rétrospectives semblent rapporter une efficacité comparable entre chirurgie exclusive et association radio chirurgicale mais la diversité des classifications pour l'évaluation des toxicités (score SOMA-LENT, RTOG, glossaire franco-italien) rend difficile leur comparaison en termes de morbidité [28].

Les différentes options thérapeutiques :

- un **traitement chirurgical** :

- le geste chirurgical de référence associe une colpohystérectomie élargie (intervention de Wertheim), une ovariectomie bilatérale (optionnelle uniquement en cas de CE chez une femme de moins de 40 ans et dans des indications définies en réunion de concertation pluridisciplinaire RCP) et une lymphadénectomie pelvienne,
- l'autre possibilité est une chirurgie conservatrice (trachélectomie élargie) en vue de préserver la fertilité ultérieure, dans des indications définies en RCP, et une lymphadénectomie pelvienne.

- une **association radio chirurgicale** : en général, une curiethérapie préopératoire est réalisée, suivie d'une colpohystérectomie élargie 6 à 8 semaines plus tard ;

- plus rarement, une **radiothérapie externe associée à une curiethérapie** peut être proposée quand la chirurgie est contre indiquée.

Chez les patientes traitées par chirurgie, précédée éventuellement d'une curiethérapie, et présentant un envahissement ganglionnaire ou des marges positives, une **radio chimiothérapie concomitante complémentaire** est administrée. Son déroulement est détaillé pour les stades IB2 à IVA où elle est le traitement de référence.

**Notre série d'étude** a compris 19,1% des cas à stade IB1 (39 malades) ; 28 d'entre elle ont bénéficié de chirurgie suivie de traitement adjuvant suite à la présence de métastase ganglionnaire ou marges positives avec radio-chimiothérapie puis curiethérapie ; 10 patientes dont la taille tumorale était comprise entre 2 et 4 cm ont reçu curiethérapie initialement suivie de chirurgie.

**c. Stades IB2, IVA:**

La plupart des référentiels ou des recommandations proposent une chimio radiothérapie exclusive à visée curative avec des doses d'irradiation plus élevées, comprenant une irradiation

externe conformationnelle pelvienne à une dose de 45 à 50 Gy en 5 à 6 semaines, associée à une chimiothérapie concomitante avec du CDDP ou de la mitomycine et une curiethérapie UV + complément sur les paramètres en cas de leur atteinte; Les résultats en termes de survie sont comparables à ceux rapportés avec la stratégie thérapeutique préopératoire et chirurgicale, avec des taux de rechute LR compris entre 13 % et 22 % selon les séries. Une chirurgie de rattrapage n'est alors proposée que pour certaines patientes, en cas de persistance d'un reliquat tumoral centropelvien ou en cas de rechute locale, en l'absence d'évolution ganglionnaire ou métastatique [26].

- L'irradiation est pelvienne +/- LA et s'étale sur 5 semaines. Les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie (IRM, TEP-TDM au 18F-FDG) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie LA laparoscopique première. La curiethérapie utéro vaginale est réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe. Ce délai doit être respecté car tout retard a un impact sur le contrôle local.
- La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de sels de platine, administrés de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures. Elle est peu ou pas neutropénisante et généralement non alopecisante.

Si l'état général empêche un traitement par radio chimiothérapie, la patiente peut être traitée par une radiothérapie seule.

Les indications et modalités de la **chirurgie de complément** (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne<sup>9</sup>) sont à discuter en RCP, en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement.

**Dans notre série** on a compté 73% des cas stadifiés de IB2 à IVA. La prise en charge a été dominée par la radiothérapie avec la chimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie +/- complément sur les paramètres, dans 44,7%.

Pour le stade IB2: 23,5% des cas ont bénéficié de RCC+ curiethérapie alors que 76,5% ont été opérées avant la RCC et la curiethérapie.

Pour le stade IIA, on a noté 61,5% cas ayant reçu la RCC+curiethérapie devant 38,5% opérées avant la RCC et la curiethérapie.

Pour le stade IIB :

- o 69,3% ont bénéficié de RCC+curiethérapie+complément sur les paramètres.
- o 19,8 % ont été opérées puis ont reçu la RCC+curiethérapie avec complément paramétrial.
- o 7,9% ont bénéficié de RCC +chirurgie+curiethérapie.
- o 2% ont reçu une RCC exclusive et 1% une radiothérapie exclusive (cette dernière a manifesté des complications à la chimiothérapie empêchant ainsi son association à la radiothérapie).

Pour le stade IIIA, 3 patientes ont reçu RCC suivie de curiethérapie puis complément sur les paramètres, une malade a bénéficié de RCC+chirurgie+curiethérapie et une autre de RCC exclusive.

Concernant le stade IIIB, 75% des patientes ont reçu une RCC puis curiethérapie+complément sur les paramètres, 13,9% ont bénéficié d'une RCC+chirurgie+curiethérapie, 7% ont été opérées avant la RCC+curiethérapie et 4,1% ont reçu une RCC exclusive.

Quant au stade IVA, 14 patientes ont reçu une RCC suivie de curiethérapie et complément paramétrial, 1 patiente a reçu une RCC exclusive et 2 autres ont été refusées vu leur état général altéré (OMS 3-4).

Ainsi la RCC a été le standard thérapeutique dans notre série de cas pour les cancers du col utérin du stade IB2 à IVA.

#### **d. Stades IVB :**

Ces situations sont discutées au cas par cas en fonction de l'extension de la maladie et de l'état général de la patiente.

La thérapeutique repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Le recours à la chirurgie est exceptionnel chez ces patientes.

La chimiothérapie à base de CDDP a un bénéfice potentiel. Une étude de phase III a comparé le CDDP versus CDDP–Paclitaxel, le protocole combiné améliore la réponse objective et la survie sans progression au pris d’une toxicité hématologique supérieure. Une deuxième étude de phase III a comparé le CDDP versus CDDP–Topotecan, l’association a montré un bénéfice en survie par rapport au CDDP.

L’irradiation palliative est réalisée à visée hémostatique, antalgique ou décompressive.

Une chirurgie d’exérèse peut être parfois proposée comme parfois une lobectomie en cas de métastase pulmonaire unique.

Dans notre série, 8 malades métastatiques ont reçu une chimiothérapie palliative avec radiothérapie à but hémostatique chez 2 malades et 4 autres ont été recusées devant leur état clinique intolérant à tout traitement à base de chimiothérapie ou radiothérapie ; ces dernières ont bénéficié de traitements palliatifs seulement.

## **IX. Complications :**

### **1. Complications chirurgicales :**

Les complications engendrées par la chirurgie varient en fréquence et en gravité en fonction de la voie d’abord, de l’importance de l’élargissement aux tissus péri utérins, et des antécédents d’interventions chirurgicales abdominales et/ou pelviennes.

#### **1.1. Les complications per opératoires :**

Il y’a ceux qui sont liées à toute chirurgie à savoir : réaction allergique à l’anesthésique, l’hémorragie per opératoire ;

»»Hémorragies nécessitant des transfusions.

»» Plaies urinaires : vésicales et/ou urétérales.

»» Plaies digestives.

»» Traumatismes neurologiques : lésion du nerf obturateur.

Le taux de complications survenues au cours de l'hystérectomie est de 1,1 à 7.4% les structures les plus touchées sont la vessie, le rectum, et la paroi latérale du bassin.

Brosze et al. ont rapporté 12% de complications péri opératoires chez 116 patientes : 8.6% de plaies vasculaires, 2.5% de plaies vésicales et 0.8% de plaies digestives. Les complications urinaires ont été observées dans environ 2% des cas lors des hystérectomies de type Piver II, dans 14% des cas pour les hystérectomies de type Schauta–Amreich, alors que le taux d'incidence des troubles de la vidange vésicale peut atteindre 40% pour les hystérectomies de type Piver III. Le taux d'incidence des complications digestives à type de syndrome occlusif, ainsi que les troubles thromboemboliques et les lymphocèles sont de l'ordre de 5%.

## **1.2. Les complications postopératoires :**

### **a. Précoces :**

Les fréquentes sont les complications urinaires :

- fistules urétéro ou vésico– vaginales,
- sténoses urétérales,
- troubles mictionnels : rétention ou incontinence.

Selon LEBLANC [120], les complications urinaires se rencontrent dans 15% des exérèses distales et dans moins de 3% pour les formes proximales. Pour CASTAIGNE [160], les complications urinaires représentent 6 à 22% dans les exentérations pelviennes.

Selon GERBAULET [161], les fistules vésico–vaginales représentent 0,5 à 4%, DARGENT [172] donne un taux de 3,2% alors que QUERLEU [173] retrouve 0,8% de fistules urinaires après hystérectomie élargie proximale contre 7,7% après chirurgie élargie distale.

Sans oublier les complications classiques: infection de la paroi, les accidents thromboemboliques .....

**b. Tardives :**

- l'incontinence urinaire : ce problème se résout avec le temps dans 6 à 24 mois.
- La constipation : peut survenir elle aussi à cause de l'atteinte des nerfs des ligaments qui soutiennent l'utérus.
- Lymphocèles : sont relativement fréquentes, ce risque augmente en fonction de l'étendu de la résection lymphatique.
- Dans la littérature, PIGNEUX rapporte un taux de 2%, alors que KOCHBATI [174] sur une série de 45 femmes a trouvé un seul cas de lymphocèle soit 2, 2%.
- Le prolapsus : concerne surtout la vessie et les intestins engendrant à leur tour des douleurs pelviennes et l'incontinence urinaire.
- La ménopause précoce en cas d'annexectomie avec tout le lot de complications de la ménopause.
- Troubles sexuels qui peuvent être sous forme de douleur lors des rapports sexuels, une perte de libido....

Notre étude a porté sur les patientes suivies au COH et on n'avait pas de renseignement sur les complications post chirurgicales.

## **2. Complications liées à la radiothérapie externe [3] :**

### **2.1. Précoces et souvent transitoires :**

**a. Digestives (les plus fréquentes) :**

- *diarrhée* : elle survient après les 2 premières semaines de traitement chez la majorité des patientes. Un régime pauvre en résidus est conseillé ;
- *nausées et vomissements* en cas d'irradiation LA ;

- *crises hémorroïdaires.*

**b. Vaginales :**

- mucite vaginale : elle est toujours présente mais le plus souvent asymptomatique.
- réactions vulvaires cutanéomuqueuses : lorsque le vagin est irradié en totalité, elles peuvent être observées en fin de traitement et nécessiter des soins locaux.

**c. Urinaires (moins fréquentes) :**

- *pollakiurie* sans brûlures urinaires (en l'absence d'infection).

**d. Cutanées :**

- érythème modéré, en particulier du sillon interfessier (application d'éosine) ;
- perte transitoire des poils pubiens.

## 2.2. Tardives et séquellaires :

### a. Digestives :

- *colite radique* : c'est la complication la plus fréquente. Elle se traduit par des épisodes de colite, avec très souvent de la diarrhée survenant après l'ingestion d'aliments contenant des fibres ou à vertu laxative. Le régime alimentaire doit être adapté ;
- *rectite radique* : elle se manifeste par des rectorragies lors de l'émission des selles. En cas de saignement ayant un retentissement sur la numération formule sanguine, les télangiectasies responsables peuvent être cautérisées au laser.
- Les biopsies rectales doivent être évitées en raison du risque majeur de fistule ;
- *grêle radique* : c'est une complication rare mais grave. Elle se traduit par des phénomènes subocclusifs itératifs, voire occlusifs, qui peuvent nécessiter une hospitalisation pour aspiration digestive et perfusion. Cette complication peut nécessiter une résection chirurgicale du grêle.

### b. Vaginales :

- *sécheresse vaginale, rétrécissement vaginal, brides vaginales, dyspareunie. Un dilateur vaginal ainsi que des oestrogènes topiques sont proposés en prévention à partir de la 6e semaine ;*
- *télangiectasies pouvant provoquer des saignements vaginaux.*

### c. Urinaires :

- *cystite radique : elle entraîne une pollakiurie plus ou moins invalidante associée ou non à des épisodes d'hématurie. En cas de saignement ayant un retentissement sur la numération formule sanguine, les télangiectasies*

*responsables peuvent être cautérisées au laser. Les biopsies vésicales doivent être évitées en raison du risque majeur de fistule ;*

- instabilité vésicale : elle peut entraîner une incontinence et sera traitée par kinésithérapie et antispasmodiques urinaires.*

**d. Ménopause induite (par la radiothérapie ou la chirurgie) :**

- le cancer du col utérin n'étant pas hormono-dépendant, un traitement hormonal de substitution peut être proposé (y compris pour les adénocarcinomes), en dehors des contre-indications habituelles.*

**e. Fistule recto ou vésico-vaginale :**

- la formation d'une fistule recto ou vésico-vaginale est rare mais grave. Elle peut être une complication tardive de la radiothérapie ou être due à la progression de la maladie.*

Dans la série de bannour [175], Le taux de complications précoces et tardives sévères de la radiothérapie était respectivement de 10,2 et 4 %. Les complications précoces sévères étaient digestives (3 cas) et cutanées (2 cas).

**Dans notre série ;** nous avons noté des complications surtout tardives (25,3%) dont la fibrose pelvienne était prédominante dans 14,8%. Concernant les complications radiques précoces, on n'a retrouvé que la radiodermite mentionnée, avec un taux de 11,1%.

### **3. Complications liées à la curiethérapie [3] :**

Il est rappelé que la curiethérapie standard (à bas débit de dose) nécessite un isolement et un alitement immobile de quelques jours. Le retrait du matériel peut être douloureux.

Les principales complications observées sont :

- Une accentuation des leucorrhées ;
- Une reprise des métrorragies.

Ces complications précoces de la curiethérapie sont prévenues par des soins locaux (lavages vaginaux).

Dans notre série, aucun incident lié à la curiethérapie n'a été noté.

#### **4. Complications liées à la chimiothérapie [3] :**

La chimiothérapie utilisée pendant la radiothérapie n'est généralement pas alopeciante.

Elle ne nécessite presque jamais la pose d'une chambre implantable.

Elle est peu ou pas neutropénisante mais elle peut majorer les effets secondaires de la radiothérapie.

Chez les patientes de notre série, les complications notées étaient : rénale à type d'insuffisance rénale qui a constitué un taux de 7,7% et les complications hématologiques représentées par la neutropénie ou l'anémie (grades I à 4) qui ont été décrit par un taux de 11%.

#### **5. Complications de l'association radio-chirurgicale :**

L'association radio-chirurgicale est caractérisée par la survenue de certaines complications sévères.

Perez et al. qui ont comparé l'association radio chirurgicale (irradiation externe-curiethérapie de bas débit de dose et chirurgie) à la radiothérapie exclusive dans le cadre d'un essai randomisé [225] et d'une étude prospective non randomisée, ont présenté la survenue des complications urinaires sévères (4.1% et 4.5%) avec, toutefois, un taux de complications digestives, plus élevé de 7%.

La stratégie de chirurgie suivie de radiothérapie est responsable d'une morbidité plus importante que celle décrite après la réalisation de stratégies d'irradiation préopératoire. L'analyse de ces séries a montré de 9% à 12% de complications urinaires sévères, de 4% et 15% de complications digestives sévères et des taux de lymphoedèmes et de lymphocèles post-thérapeutiques supérieurs à 10%.

## 6. Complications de la RCC :

La toxicité aiguë et les effets précoces des associations de la radiothérapie avec le platine, le 5 FU et l'hydroxyurée comprennent une toxicité digestive sévère (grade 3 et 4) survenant dans 10% à 15% des cas et une toxicité urinaire de l'ordre de 4%.

Une méta-analyse récente montre une augmentation de la toxicité digestive ( $p=0.000002$ ) en cas de RCC utilisant un sel de platine par rapport à la radiothérapie seule [101]. Il n'y a cependant pas de différence en cas de chimiothérapie sans sel de platine. Elle montre une augmentation du taux de neutropénie.

Cette méta-analyse ne montre pas de différence concernant les toxicités aiguës en terme d'anémie, de thrombopénie, de toxicité génito-urinaire et de toxicité cutanée.

Les toxicités tardives posent le problème de leur cotation, il faut utiliser une échelle commune d'où la proposition de l'échelle SOMA-LENT, fruit de la collaboration de groupes de travail de l'organisation européenne de recherche sur les traitements des cancers (EORTC) et du RTOG. Cependant elle est peu utilisée car très complexe.

Actuellement, l'échelle CTCAE v3 semble adaptée à l'évaluation des toxicités aiguës et tardives et utilisable en pratique courante. L'enregistrement incomplet, le suivi insuffisant et l'utilisation d'échelles de cotations différentes rendent les comparaisons entre les différents bras de traitement difficiles [102, 103].

Dans l'étude de Tseng, 36% des patientes ayant reçu une radio chimiothérapie, à base de platine ont une toxicité tardive de grade 3 ou 4 contre 11% des patientes ayant reçu une radiothérapie seule [101]. Il semble donc impératif de suivre à long terme les patientes traitées afin de mieux connaître, détecter et si possible prévenir les toxicités à long terme.

**Dans notre étude**, l'association radio-chimiothérapie a été la plus utilisée et ceci chez 161 patientes contre 2 cas où la radiothérapie a été exclusive dans le traitement ce qui ne permet de comparer entre les deux en termes d'effets secondaires.

## **X. Evolution :**

### **1. les récurrences locoregionales :**

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans, mais 10 % surviennent après un délai de 5 ans. Elles peuvent être pelviennes ou vaginales. Le diagnostic d'orientation est clinique, suspecté devant la récurrence des métrorragies et/ou leucorrhées muco-purulentes avec la reprise évolutive du processus néoplasique au niveau du vagin. La confirmation diagnostique est histologique grâce à la biopsie.

Le diagnostic se fait aisément lorsque la récurrence atteint le vagin ou qu'il existe un envahissement vésical ou rectal ou encore une compression urétérale, vasculaire ou nerveuse. Par contre, dans le cas d'une induration pelvienne, il est difficile par le seul examen clinique de faire la part entre une réaction fibreuse post radique et une véritable infiltration néoplasique, d'où l'intérêt de la TDM abdomino-pelvienne ou mieux encore d'une IRM qui permettront de visualiser la masse intra pelvienne et les adénopathies si elles existent.

Selon Fyles, la perte du control local serait approximativement de 1% par jour quand le traitement est prolongé au delà de 30 jours, mais cette repopulation serait compensée par la délivrance de forte dose lors de la curiethérapie dans le cas du traitement du cancer du col. Pour Girinsky cette perte du contrôle local serait de 1,1% par jour à partir d'une durée de traitement excédant 52 jours et 0,9% par jour pour un étalement excédant 55 jours dans la série de Perez. Pour Lanciano le taux de récurrence à 4 ans passait de 6 à 20% lorsque l'étalement variait d'une durée inférieure ou égale à 6 semaines à une durée supérieure ou égale à 10 semaines ( $p = 0,0001$ ), la survie était de 65% et 54% en 5ans quand l'étalement était inférieur à 55 jours versus supérieur à 55 jours dans la série de Petereit [110].

Evans et Bergsjø, en 1965, ont mis en évidence l'impact clinique de l'anémie chez des patientes traitées au Norwegian Radium Hospital [111]. Ils ont montré que sur les 880 patientes traitées pour un CCU entre 1940 et 1945, 25.5% l'ont été avec une concentration d'hémoglobine

inférieure à 11g/dl, alors que seulement 18.8% des 490 patientes traitées de 1956 à 1958 étaient anémiques. Ils ont observé des différences significatives en terme de contrôle local et de survie, avec des reculs cliniques allant jusqu'à 18 ans.

Girinski et al. [112] ont montré dans une étude rétrospective de 386 patientes traitées à l'institut Gustave Roussy (IGR) entre 1973 et 1983, que l'anémie pendant la radiothérapie entraînait un risque relatif de récurrence locale de 1.6 et un risque de récurrence locale et métastatique de 1,8 alors que l'anémie avant la radiothérapie n'était pas un facteur significatif [112].

Les récurrences pelviennes et LA peuvent être traitées par radiothérapie (irradiation externe et/ou curiethérapie) si la récurrence survient en territoire non irradié. Ce traitement peut avoir un but curatif pour une récurrence limitée ou un but palliatif, antalgique et décompressif pour une récurrence massive. Une chirurgie lourde, type exentération pelvienne est indiquée chez des patientes initialement traitées par radiothérapie. Elle est réalisable pour une récurrence centro-pelvienne mobile chez une malade en bon état général, et qui ne présente pas de métastases à distance [113].

Les récurrences avec atteinte de la paroi pelvienne latérale, chez des patientes n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie, sont mieux traitées avec une radio chimiothérapie concomitante.

Le traitement des récurrences vaginales doit tenir compte du volume de la récurrence et d'une irradiation antérieure généralement, il est indiqué une colpectomie subtotale ou totale.

La chimioradiothérapie concomitante de rechutes localisées pelviennes d'un cancer du col utérin initialement traité par chirurgie paraît être un traitement efficace et potentiellement curatif. En cas d'irradiation lors du traitement initial, la rechute doit être située en dehors du volume irradié pour pouvoir être traitée par irradiation [45].

Dans notre série, le traitement des récurrences locales a consisté en une chimiothérapie palliative et ceci noté chez 14 cas à base de paclitaxel carboplatine.

## **2. Récidive métastatique :**

Ces récidives peuvent être ganglionnaires ou viscérales. Au niveau ganglionnaire, les métastases à rechercher sont LA dont la détection implique un curage ganglionnaire dans les stades IB et IIA, et une irradiation LA. Le taux d'envahissement ganglionnaire LA varie de 8% pour les stades IB à 30% pour les stades III.

Quant au niveau viscéral, elles intéressent le poumon, le foie, le péritoine, le tube digestif, l'os et le cerveau. Les sites métastatiques osseux les plus fréquents sont la colonne vertébrale surtout lombaire (48% des cas) et le bassin.

Contrairement aux récidives LR, les métastases restent équivalentes entre les CE et les ADK (12,2 % contre 11,2%) [107].

Le pronostic des métastases est péjoratif. Dans un certain nombre de cas, le traitement est avant tout symptomatique, pouvant comporter une irradiation à visée antalgique ou hémostatique. Une chirurgie lourde, type exentération pelvienne est indiquée chez des patientes initialement traitées par radiothérapie. Elle est réalisable pour une récidive centro pelvienne mobile chez une malade en bon état général, et qui ne présente pas de métastases à distance. Les récurrences avec atteinte de la paroi pelvienne latérale, chez des patientes n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie, sont mieux traitées avec une RCC [176].

**Dans notre étude**, les récidives sont apparues dans un délai moyen de 9 mois avec un taux de 21,6%. Elles étaient LR dans 11,3% des cas. Métastatiques dans 2,9% au niveau pulmonaires, dans 1% niveau hépatique, de même niveau péritonéal, dans 2% niveau osseux et dans 3,4% dans de multiples localisations.

Le traitement avait consisté en une chimiothérapie palliative le plus souvent à base de paclitaxel-carboplatine.

## **XI. Surveillance :**

Après traitement du cancer du col, une surveillance prolongée s'impose. Elle a pour objectif d'évaluer les résultats à long terme d'une stratégie thérapeutique, Le diagnostic et la prise en charge des récurrences et des complications. Egalement à apprécier et à améliorer éventuellement la qualité de vie des patientes tout en leur assurant une prise en charge psychologique [114].

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

### **1. surveillance au cours du traitement :**

#### **1.1. lors de la RCC :**

La surveillance est hebdomadaire permettant de dépister les complications aiguës et les traiter.

La surveillance au cours du traitement a pour objectif de dépister ses effets secondaires.

Un interrogatoire et un examen clinique minutieux permettant de trouver des signes digestifs, urinaires, cutanéomuqueuses de toxicité aiguë liée à la radiothérapie.

Une numération formule sanguine et un ionogramme, sont demandés une fois par semaine pour rechercher la toxicité hématologique liée à la chimiothérapie.

Evaluer la fonction rénale par le dosage sanguin de l'urée et de la créatinine, ainsi que la mesure de sa clairance.

La dose du CDDP doit être ajustée en fonction de cette clairance, une hyperhydratation doit être envisagée avant, pendant et après la cure de chimiothérapie.

#### **1.2. Lors de la curiethérapie :**

Il faut prévenir le risque thromboembolique par l'administration systématique d'une héparinothérapie prophylactique.

Après la curiethérapie, la patiente doit poursuivre les irrigations vaginales à la Bétadine.

## **2. Post thérapeutique:**

### **2.1. Des CIN :**

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

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

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

### **2.2. Des cancers invasifs :**

#### **a. Le rythme :**

- tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans.
- tous les 6 mois pendant 3 ans.
- puis annuelle.

### **2.3. les modalités [115] :**

- interrogatoire minutieux afin de prendre en charge la patiente sur le plan psychologique, apprécier sa qualité de vie notamment en ce qui concerne la vie sexuelle.
- examen gynécologique, test de Schiller ou frottis du fond vaginal sur la cicatrice annuellement et réalisation des touchers pelviens afin d'apprécier la souplesse des parois et des paramètres.

- Examen clinique général : abdominal (palpation du foie et des fosses lombaires), ganglionnaire (ganglions inguinaux, de Troisier), examen pleuro pulmonaire ...
- Des examens para cliniques complémentaires (échographie, TDM, UIV, IRM) seront proposés en cas de signes d'appel.
- Enfin, il faut être attentif aux signes urinaires et pratiquer au moindre doute, une UIV et des échographies rénales.

Dans notre série, 108 malades se sont impliquées dans un suivi régulier durant 3 ans après la fin de leur traitement soit 53% des cas. Le nombre des perdues de vue était significatif et ont constitué 47% dont 72% durant la première année. Ceci pourrait être expliqué par le niveau socio économique de nos malades qui ne peuvent se permettre un aller retour constant de leurs régions éloignées jusqu'au centre d'oncologie ainsi que le manque d'éducation sanitaire en matière de cancérologie.

## **XII. Les facteurs pronostiques et la survie [116, 23, 59] :**

### **1. Stade clinique:**

Le stade FIGO est admis par tous les auteurs comme un facteur pronostique déterminant des cancers du col utérin. Le taux de récurrences LR et de métastases est plus élevé chez les femmes ayant un stade avancé [105].

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

Notre étude approuve cette hypothèse mais avec une différence moins importante en comparant la survie dans les stades localisés avec celle en cas de stades localement avancés sur une durée de 3ans : 79% dans la première catégorie contre 75% dans la deuxième.

## **2. Les caractéristiques de la tumeur:**

### **a. Taille tumorale:**

La taille tumorale influence également la survie selon la littérature (109).

Selon WERNER-WASIK, les patientes avec tumeurs volumineuses (> 5cm), ont plus de risque de récurrence que les patientes porteuses de petites tumeurs (56% contre 22%).

D'après une étude réalisée à l'IGR: le taux d'envahissement ganglionnaire était de 5% pour les tumeurs < 4cm contre 13% pour les tumeurs > 4cm [163].

Winter rapporte que le taux de survie des patientes présentant des tumeurs de petite taille (<2,5cm) est de 91%, quel que soit le statut langlionnaire. Chez les patientes présentant des tumeurs importantes, il est de 70%.

Dans notre étude, la taille tumorale  $\geq 4$  cm diminue la probabilité de survie sans rechute à 3 ans. Selon les résultats retrouvés, celle-ci est de 70,7% par rapport à une taille inférieure dont cette probabilité est de 80,4%.

### **b. Type histologique :**

Il existe une discordance dans les résultats de survie liée au type histologique dans la littérature avec des données plus en faveur du caractère péjoratif de l'adénocarcinome : 28,6% versus 13,3% pour le CE [106, 107, 108].

MARTEL fait le constat d'une survie à 5 ans de 60% pour les ADK de stade I et de 90% pour les CE du même stade. MOBERG et coll., de même que KJORSTAD et coll., rapportent également des études concluant au caractère péjoratif de l'adénocarcinome et suggèrent que les malades opérées auraient un risque plus élevé de récurrences.

A l'opposé, GUILLIMOTONIA, après avoir comparé la survie de 101 patientes atteintes d'ADK à celle de 1138 patientes porteuses d'un CE et toutes traitées pendant la même période, rapporte qu'il n'a pas été trouvé de différence significative pour la survie globale libre de maladie. Il n'a pas été noté non plus un taux plus élevé de métastases à distance pour le groupe de malades ayant un ADK.

Les résultats déduits dans notre série d'étude ont démontré par contre un bon pronostic de l'adénocarcinome avec une survie à 3 ans sans rechute à 98,2% contre 55,8% en cas de carcinome épidermoïde.

**c. Degré de différenciation.**

Certains auteurs considèrent le CE peu différencié ou indifférencié de très mauvais pronostic. Il aurait une moins bonne survie et une plus grande fréquence d'envahissement ganglionnaire. D'après SMILEY, la survie à 5 ans des tumeurs bien ou moyennement différenciées est de 94%, celle des tumeurs peu différenciées est de 84%.

Nous n'avons pas eu recours à cette comparaison dans notre étude

### **3. L'envahissement ganglionnaire :**

L'envahissement ganglionnaire constitue un facteur pronostique essentiel des cancers du col utérin. L'atteinte ganglionnaire LA est également un facteur très péjoratif pour la survie, de même le nombre de ganglions atteints est important, la présence de plus de trois ganglions envahis étant de mauvais pronostique.

Selon Waggoner, elle est de 62% en cas d'un seul ganglion atteints, 36% en cas de 2 ganglions positifs, de 20% en cas 3 ou 4 ganglions positifs et tend vers Zéro en cas de plus de 5 ganglions positifs.

Dans notre étude, les résultats sont similaires en faveur d'une meilleure survie en cas d'absence d'atteinte ganglionnaire : 80,4%

Devant la survie en cas d'envahissement ganglionnaire : 74,2%.

#### **4. autres facteurs pronostiques**

##### **a. Age :**

La valeur pronostique de l'âge reste discutée, certaines études retrouvent qu'un âge jeune comme étant un facteur de mauvais pronostic, et d'autres retrouvent une valeur pronostique favorable pour un âge inférieur à quarante ans.

Selon PIGNEUX, la survie globale à 5 et 10 ans chez la femme de plus de 40 ans et de 68 % et 57 % contre 75 % et 73% pour les femmes de moins de 40 ans.

D'autres auteurs, ont constaté un caractère péjoratif lié au jeune âge. Pour SINESTRO et al. Les femmes de 40 ans et moins ont une survie globale à 5 ans de 38% au lieu de 50% dans le groupe des femmes plus âgées. Selon ACHARKI, la survie globale à 5 ans a été meilleure chez les femmes âgées de 31 à 35 ans : 45,2% contre 32% chez les femmes âgées de moins de 30 ans [163]. Dans le travail de Melnikow, les patientes de plus de 40 ans ont un risque de 1,75 d'avoir une récurrence de CIN2, 3 par rapport à une population de moins de 40 ans [58].

Nous avons pris dans notre étude la médiane d'âge 50 ans comme seuil de comparaison et les résultats ont rejoint celles de SINESTRO et ACHARKI avec une survie à 3 ans de 61,5% chez les patientes âgées de plus de 50 ans contre 84,2% chez les patientes  $\leq$  50 ans.

##### **b. Facteurs biologiques :**

###### **• Anémie :**

Au cours des traitements des cancers du col utérin, l'anémie est un facteur relativement fréquent et son déterminisme est multifactoriel, associant souvent hémorragie, carence martiale, inflammation et infection. Il y a une corrélation entre le stade tumoral et la fréquence de cette anémie. Elle est un facteur pronostique défavorable lié au stade et à la taille tumorale.

De nombreuses études rétrospectives ont montré le rôle péjoratif d'une concentration d'hémoglobine inférieure à 10g/dl sur le contrôle local du CCU et de survie, quand la radiothérapie était utilisée comme traitement. Ceci peut être expliqué par le fait que l'hypoxie tissulaire est un

facteur de radiorésistance et l'anémie aggrave l'hypoxie. Le seuil limite au dessous duquel le pronostic est moins bon a été identifié à 12-12,5g/dl d'hémoglobine [164, 165].

Grogan et al. ont montré que les patientes non anémiques en début de traitement et qui le devenaient durant la radiothérapie ont un pronostic aussi défavorable que les patientes initialement anémiques.

- Marqueurs tumoraux : le taux initial de SCC est un facteur pronostique pour le CE,
- Papillomavirus : la valeur pronostique de la présence ou de la nature du génotype des séquences d'HPV dans les cancers infiltrants est controversée, certains auteurs ont y décrit un pronostic défavorable des tumeurs associées à l'HPV 16 et 18, pour certains le risque métastatique est plus élevé pour les tumeurs HPV négatives.
- Les facteurs cytogénétiques : la ploïdie, la fraction de cellules en phase S et la prolifération ont une valeur pronostique controversée, par ailleurs la monosomie 11q est associée à des formes de mauvais pronostique.
- Les facteurs moléculaires : la surexpression de l'oncogène c-myc est un facteur de mauvais pronostique ainsi qu'une expression réduite ou absente du gène FHIT, suppresseur de la tumeur, est retrouvé dans 66% des cancers du col avancés.
- Radiosensibilité intrinsèque peu être étudiée in vitro, qui a montré qu'il existe une corrélation entre la proportion des cellules survivantes à 2Gy in vitro et le contrôle de la tumeur.
- Oxygénation et vascularisation tumorales : l'hypoxie tumorale est une cause d'échec du traitement par irradiation.

Ces paramètres biologiques n'ont pas été inclus dans l'étude de la survie dans notre série par manque de données suffisantes.

### **XIII. Perspectives d'avenir :**

Au congrès annuel de l'ASCO déroulé en 2009, les résultats présentés étaient en faveur d'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine cisplatine précédée d'une RCC (cisplatine et gemcitabine) par rapport à une RCC classique (sels de platine seule). Cependant, dans cette étude, il est difficile de faire la part entre l'effet propre de l'association de la gemcitabine plus le cisplatine concomitante à la radiothérapie et celui de la chimiothérapie adjuvante. Dans la méta-analyse, les toxicités aiguës sont essentiellement hématologiques et gastrointestinales sévères, surtout avec le platine comme radiosensibilisant. La gemcitabine à faible dose est très radiosensibilisante (100 mg/m<sup>2</sup> par semaine), et doit être évaluée dans d'autres essais cliniques, avec ou sans cisplatine afin de confirmer les résultats présentés au congrès de l'ASCO 2009.

De même, l'association de paclitaxel et de CDDP est faisable et elle pourrait permettre d'augmenter l'efficacité de la chimio radiothérapie concomitante. Ces nouvelles combinaisons doivent être comparées dans des essais de phase III au standard CDDP-radiothérapie concomitante avant de changer nos pratiques [83, 93, 94].

Parmi les thérapies ciblées, la voie la plus étudiée a été celle de l'apoptose, notamment la voie de la cyclo-oxygénase-2 (cox-2) (95). Plusieurs études de phase II ont été publiées avec des résultats encourageants avec le célécoxib mais au dépend d'une toxicité hématologique et digestive importante [96, 97]. Avant tout, il est important de redéfinir la dose tolérée et efficace de la molécule avant de poursuivre d'autres études. Une autre voie intéressante est celle de la transmission du récepteur à l'*epidermal growth factor* (EGFR) avec des résultats précliniques mettant en évidence une synergie des inhibiteurs de l'EGFR en agissant sur le cycle cellulaire (en G1) au niveau de l'apoptose et de la réparation de l'ADN [98] .

L'association d'un inhibiteur de l'EGFR et d'une radiothérapie concomitante a déjà été évaluée avec succès dans les cancers ORL et les premières études cliniques débutent dans le cancer du col dont l'essai français « Cetuxicol » qui évalue en phase II l'association concomitante de la radiothérapie pelvienne, avec le CDDP et le cetuximab [99]. Lever l'hypoxie en associant à la radiothérapie des inhibiteurs de l'angiogenèse sera sûrement un autre grand axe de développement en raison d'un rationnel préclinique fort [100]. Les premières études cliniques sont attendues.



*CONCLUSION*



Le CCU est un problème important de santé publique, surtout dans les pays en développement où il constitue une cause majeure de décès dus au cancer.

Au Maroc, il demeure fréquent et vient au 2ème rang des cancers chez la femme après le cancer du sein.

La transmission par voie sexuelle du « Papillomavirus humain » est l'étiologie principale du cancer du col utérin. Le jeune âge du début de l'activité sexuelle, les partenaires sexuels multiples, la multiparité, ainsi que le tabagisme constituent les principaux facteurs de risque susceptibles de potentialiser le rôle de l'HPV.

La prévention est surtout secondaire basée sur un simple examen : le frottis cervico-vaginal, mais très récemment on a découvert le vaccin anti-HPV qui représente la prévention primaire.

Le type histologique prédominant est le CE.

Malgré les efforts de dépistage, la proportion des formes localement avancés reste prédominante et représente près de 80% des cas.

Le traitement optimal dépend du stade clinique, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire.

Une mise à jour récente des données, avec les résultats d'une méta-analyse sur données individuelles confirme un bénéfice de taux de survie (relatif de 19 % et absolu de 6 %) en faveur de la RCC. Ce bénéfice est surtout important pour les cancers de petit stade. La chimiothérapie la plus efficace apparaît être le CDDP sans bénéfice à faire une poly chimiothérapie. Cependant, une chimiothérapie radio sensibilisante sans sels de platine est également plus efficace que la radiothérapie seule. Le développement de nouvelles stratégies d'association de radiothérapie et de thérapie ciblée ou de nouvelles associations de chimiothérapie doit faire l'objet d'études

comparatives. La place de la chimiothérapie adjuvante après association chimio radiothérapie mérite d'être considérée et de faire l'objet de nouvelles études spécifiques.

La surveillance post-thérapeutique est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement et de dépister une éventuelle récurrence.

Les principaux facteurs ayant un impact sur le contrôle local sont le stade clinique, le volume tumoral, l'envahissement ganglionnaire et l'anémie.



*RÉSUMÉS*



## **Résumé**

Ce travail décrit notre expérience au sein du centre d'oncologie-hématologie de Marrakech à travers une étude rétrospective ayant porté sur 326 patientes atteintes du cancer du col utérin.

La fréquence du CCU au sein des cancers gynéco-mammaires était de 24,3% venant en deuxième lieu après le cancer du sein. Nos malades avaient un âge médian de 51 ans. Le principal type histologique retrouvé était le CE (90,7%) avec une taille tumorale moyenne de 4,2 cm. La biopsie a été effectuée chez toutes les patientes pour le diagnostic. La classification a été établie selon les critères de FIGO et le stade le plus retrouvé était IIB (32,6%) suivi du stade IIIB (23,2%). Les modalités thérapeutiques étaient : la chirurgie, l'association radio-chirurgicale et l'association radio-chimiothérapie avec ou sans chirurgie.

D'après nos résultats, la radio-chimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie avec complément sur les paramètres en cas de leur atteinte a pris la grande part dans les prises en charge thérapeutiques dans notre série (45%). Le taux de récurrences sur une durée de 3 ans était de 21,6%, LR dans 11,3% de ces cas. L'évolution sans rechute était de 27,9% surtout lorsque le traitement avait inclus la RCC (87,8%). Les facteurs pronostiques évalués étaient le stade clinique, le volume tumoral, le type histologique, l'envahissement ganglionnaire et l'âge.

## **Abstract**

This work describes our experience in the oncology-hematology center of Marrakech through a retrospective study of 326 patients suffering from cervical cancer.

The frequency of the cervical cancer within gynecologic breast cancers was 24.3% coming in second place after breast cancer. Our patients had a median age of 51 years. The main histological type found was the squamous cell carcinoma (90.7%) with a mean tumor size of 4.2 cm. Biopsy was performed in all patients. The classification was made according to the criteria of FIGO and the most found stage was stage IIB (32.6%) followed by stage IIIB (23.2%). Treatment modalities were: surgery, radiation and surgical combination radio and chemotherapy with or without surgery.

According to our results, concurrent radiotherapy and chemotherapy followed by brachytherapy, with supplement on the parameters that were reached by the cancer, took the largest share in the therapeutic management in our series (45%). The recurrence rate over a period of 3 years was 21.6%, RS in 11.3% of those cases. The evolution without relapse was 27.9% especially when the treatment had included the CRC (87.8%). The prognostic factors that we evaluated were clinical stage, tumor size, histological type, lymph node involvement and age.

## ملخص

يصف هذا العمل تجربتنا في مركز السرطان امراض الدم بمراكش من خلال دراسة اعدادية لـ 326 حالة من الاصابة بسرطان عنق الرحم.

نسبة سرطان عنق الرحم بين سرطانات الثدي و الجهاز التناسلي تمثلت في 24,3% بحيث يأتي في المرتبة الثانية بعد سرطان الثدي.

يبلغ متوسط العمر لدى حالات المجموعة 51 عاما.

شكل السرطان السطحي النوع النسيجي السائد بنسبة 90,7%, اما بالنسبة لمتوسط الحجم للورم فقد بلغ 4,2 سم.

تم اخذ الخزعة لدى جميع المريضات للتشخيص.

جاء التصنيف وفقا لمعايير الاتحاد الدولي لامراض النساء و التوليد وشكلت المرحلة المرضية IIB النسبة الكبرى (32,6%) تليها مرحلة IIIB (23,2%).

كانت طرق العلاج اما الجراحة او الاشعة مرفقة بالجراحة او الجمع المتزامن بين الاشعة والعلاج الكيميائي مع او بدون جراحة.

وفقا لنتائجنا شكل العلاج بالاشعة المتزامن مع العلاج الكيميائي متبوعا بالاشعة الموضعية مع التكملة على المعلومات اكبر نسبة في طرق العلاج (45%). و كان معدل الحالات الانتكاسية على مدى 3 سنوات 21,6%, الموضعية منها 11,3%.

ولقد شكل التطور دون الانتكاس 27,9%, خصوصا عندما كان يشمل العلاج بالاشعة المتزامن مع العلاج الكيميائي (87,8%).

عوامل النذير التي تمت دراستها تمثلت في المرحلة المرضية, حجم الورم, النوع النسيجي, اصابة العقد اللمفاوية و العمر.

:



1. **Hoskins WJ, Perez CA, Yung RC, Barakat RR, Markman M, Randall ME**  
Principles and Practice of Gynecological Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. **Mohammed Adnane TAZI, Nouredine BENJAAFAR , Abdelouahed ER-RAKI**  
Ministère de la Santé du Maroc. Registre des cancers de Rabat. Résultats de l'année 2005; 2009, [http://www.fmp-usmba.ac.ma/pdf/Documents/cancer\\_registry\\_mor\\_rabat.pdf](http://www.fmp-usmba.ac.ma/pdf/Documents/cancer_registry_mor_rabat.pdf) [Accès le 06/06/2014]
3. **HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades**  
INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé. ALD n°30.Cancer invasif du col utérin ;Janvier 2010. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_col\\_uterin\\_web\\_2010-02-12\\_09-57-34\\_599.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf)
4. **Y. Pointreau, A. Ruffi er Loubière, F. Denis, I. Barillot.**  
Cancer du col utérin. Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). 1 (2010) S147-S153.
5. **Simone Marnitz, Waldemar Wlodarczyk, Oliver Neumann, Christhardt Koehler, Mirko Weihrauch, Volker Budach, and Luca Cozzi**  
Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation – an intraindividual comparison 2015 ; [10.1186/s13014-015-0402-z](https://doi.org/10.1186/s13014-015-0402-z)
6. **Hirakawa M,NagaiY,InamineM,Kamiyama K, OgawaK,ToitaT et al.**  
Predictivefactorof distant recurrenceinlocallyadvancedsquamous cellcarcinomaofthecervixtreated with concurrentchemoradiotherapy.Gynecol Oncology2008;108:126–9
7. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.**  
Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127(12):2893–917.
8. **ALEXANDRE EVERAERE.**  
Cancer du col utérin évolué : expérience du CVAL D'AURELLE dans l'utilisation de la radiothérapie concomitante à base de bolus de platine.2002

9. **FRANCINE WALKER ;ANNIE CORTEZ.**  
Histologie d'un col normal et de néoplasies intra épithéliales. Disponible sur [campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/diucolpo/0400.pdf](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/diucolpo/0400.pdf).
10. **Alan Stevens, James**  
Lowe Histologie humaine 1997
11. **Maurin N,**  
Appareil génital féminin 2006.
12. **Rocher Dachez,**  
Que sais-je le cancer du col de l'utérus,  
presse universitaires de France 2008.
13. **Sophie RENARD-OLDRINI :**  
IMPLEMENTATION DE LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE DANS LES CANCERS DU COL UTERIN AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN 2010
14. **Nicolas duport.**  
Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. Actualisation 2008. Disponible sur : [http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer\\_col\\_uterus\\_2008/cancer\\_col\\_uterus\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/cancer_col_uterus_2008.pdf)
15. **Collège Français des Pathologistes (CoPath) Item 297 (ex item 147) - Tumeurs du col utérin 2013**
16. **Mohamed BERRAHO.**  
Epidémiologie du cancer du col au Maroc. 2012. Disponible sur : [file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrateur/Mes%20documents/Downloads/Mohamed\\_Berraho\\_-\\_pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrateur/Mes%20documents/Downloads/Mohamed_Berraho_-_pdf)
17. **Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.**  
Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12): 2893-917.
18. **DUPORT N.**  
Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances - Actualisation 2008. Institut de Veille Sanitaire - France; Mai 2008.

19. **Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al.**  
Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56(3):159–75.
20. **National Cancer Institute USA.**  
Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. 2013. Available from: URL:<<http://seer.cancer.gov>>.
21. **EILSTEIN D. ,HEDELIN G. ,SCHAFER P.**  
Cancer du col de l'utérus dans le Bas-Rhin : tendance et projection de l'incidence jusqu'en 2014. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 2002, 31, 28–33
22. **Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus**  
Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)  
Juin 2013. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_col\\_uterus\\_2013-30-08\\_vf\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08_vf_mel.pdf)
23. **LAMYA khadiri.**  
Cancer du col utérin (à propos 610 cas) 2003.
24. **Société Canadienne du cancer.**  
Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto (Ontario) ; Mai 2012.
25. **J.MONSONEGO.**  
Traité des infections et pathologie génitale à papillomavirus; 2007 ; 978-2-287-72064-2
26. **L. Monnier, E. Touboul, E. Daraï, J.P. Lefranc, B. Lauratet, M. Ballester, et al.**  
Cancers du col utérin de stade IB2, IIA et IIB sans extension ganglionnaire traités par chimioradiothérapie préopératoire tome 103 > n82 > février 2016  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.010>
27. **Vanessa SAMOUELIAN**  
Détection de l'envahissement ganglionnaire dans le cancer du col utérin ; 2007
28. **Lamblin G, et al.**  
Chirurgie exclusive ou curiethérapie utérine et vaginale préopératoire pour cancer du col utérin de stade IB1 : profil des toxicités. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.003>

29. **www.infocancer.nexenservice.**  
Editeur info cancer ; 2007
30. **Mahmood I Shafi Kay Welton,**  
Colposcopy and cervical intraepithelial neoplasia Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, Volume 17, Issue 6, June 2007, Pages 173–180.
31. **KEN HAGUENOER ;**  
Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France : mise en place de la 1ère évaluation conjointe des initiatives locales,  
Mémoire de l'école nationale de la santé public, 2006
32. **Recommandations pour la pratique clinique Prévention du cancer du col de l'utérus.**  
Élaborées par le Collège National des Gynécologues et  
Obstétriciens Français. Publiées le 12 décembre 2007
33. **F. Boman, A. Duhamel , D.Q. Trinh , I. Farré , P. Collinet. –L. Leroyc, R.Beuscart .**  
Histological diagnosis after Pap smears detecting cancer or high-grade lesion of the, cervix 39– Prevention of cervical cancer Reproductive Health Matters, Volume 16, Issue 32, November2008,  
Pages18–31 Lynette Denny.
34. **Nubia Muñoz, Anne–Carole Jacquard**  
Quelles données épidémiologiques sont nécessaires pour la mise en place de la vaccination contre le papillomavirus humain?  
La Presse Médicale, Volume 37, Issue10, October2008, Pages1377–  
1390.
35. **Etat des lieux du dépistage du cancer du col de l'utérus en France :**  
édité par l'institut national de cancer ; septembre 2007.
36. **Ezra Niaina Randriamanovontsoa, Dera Andraina Ratsimandresy, Jean Marc Rakotonarivo, Auberlin Felantsoa Rakototiana, Harinirina Yoël Honora Rantomalala, et Florine Rafaramino.**  
Result of concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer at radiation oncology service of university hospital Joseph Rovoahangy Andrianavalona from 2007 to 2009.  
Publication en ligne 2014 nov. 18. French. DOI : [10.11604/pamj.2014.19.298.4350](https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.298.4350)
37. **J.–C. Boulanger, C. Bergeron.**  
Actualités en pathologie cervicale : l'Europe de la colposcopie. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 33, Issues 1–2, January–February 2005, Pages 50–54.

38. **K. Haguenoer, E. Rusch, J. Lansac**  
Dépister ou prévenir le cancer du col ?  
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction,  
Volume 37, Issue 1, February 2008, Pages 1–2.
39. **KEN HAGUENOER**  
Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France : mise en  
place de la 1<sup>ère</sup> évaluation conjointe des initiatives locales,  
Mémoire de l'école nationale de la santé public, 2006
40. **J. Monsonégo<sup>1</sup>, A. Autillo–Touati, C. Bergeron, R. Dachez, J. Liaras, J. Saurel, L. Zerat, P. Chatelain, C. Mottot.**  
Cytologie en phase liquide dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin :  
une étude multicentrique. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 29, Issue 11,  
November 2001, Pages 799–807.
41. **Thin–layer.**  
LA CYTOLOGIE DU COL UTERIN EN COUCHE MINCE  
A partir d'un texte de C. Bergeron (Laboratoire Pasteur–Cerba)  
Par internet : [www.esculape.com](http://www.esculape.com)
42. **J. –C. Hammou, B. Bertino, A. Blancheri, P. Kon Man, L. Patoz**  
Frottis de dépistage : recueil en suspension – étalement en couche mince. Méthode  
novatrice : analyse des résultats  
Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 10, October 2003,  
Pages 833–840.
43. **Béatrix Cochand–Priollet, Marianne Zioli, B.**  
Cochand–Priollet and la commission « frottis cervico–utérins » de l'AFAQAP  
Le point sur le Système de Bethesda. Annales de Pathologie, Volume 26, Issue 5, October  
2006, Pages 382–388
44. **Joseph Monsonego.**  
Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du  
dépistage, récents progrès et perspectives. La Presse Médicale, Volume 36, Issue 1, Part  
2, January 2007, Pages 92–111
45. **N. Besson, E. Touboul, É. Daraï, J.–P. Lefranc, L. Monnier, M. Schlienger, F. Huguet**  
Chimioradiothérapie de rattrapage à visée curative de rechutes pelviennes isolées de  
cancers du col utérin Cancer/Radiothérapie Volume 18, Issue 2, March 2014, Pages 83–  
88

46. **Christine Bergeron.**  
HPV et cancer classification des lésions  
Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2008, Issue 405, October 2008, Pages 43–50.
47. **D. Riethmuller, R. Ramanah, J.-L. Pretet, C. Mougin.**  
Intégration du test HPV dans le dépistage primaire ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Volume 37, Issue 1, Supplement 1, February 2008, Pages S139–S151
48. **J. Monsonego**  
Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans l'dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (mai 2004):
49. **Rocher Dachez.**  
Que sais-je le cancer du col de l'utérus,  
presse universitaires de France 2008.
50. **Sébastien Hantz, Sophie Alain et François Denis**  
vaccins antipapillomavirus et prévention du cancer du col de l'utérus"  
/Presse Med 2005; 34: 745–53/Masson–2005.
51. **[http://www.docteurbenchimol.com/vaccin\\_anti\\_hpv\\_prevention\\_cancer\\_du\\_col\\_uterin.html](http://www.docteurbenchimol.com/vaccin_anti_hpv_prevention_cancer_du_col_uterin.html).**
52. **Recommandations pour la pratique clinique Prévention du cancer du col de l'utérus**  
Élaborées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français Publiées le 12 décembre 2007
53. **CLAUDE GOMPEL.**  
Dépistage du cancer du col de l'utérus 2005.
54. **Les adénocarcinomes du col utérin ont-ils un plus mauvais pronostique que les carcinomes épidermoïdes ; gynécologie obstétrique 2004.Volume 32, n° 2 ,pages 116-121 .**
55. **S. Sahraoui, N. Bouras, A. Acharki, A. Benider, N. Tawfiq, H. Jouhadi, A.Kahlain.**  
Adénocarcinome du col utérin : étude rétrospective de 83 cas  
Centre d'oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc 2000.

56. **pierre bernard :**  
cancers invasifs du col utérin  
Corpus médicale de la faculté de médecine de grenoble 2005.
57. **Susarie Louise van Schalkwyk, Johanna Elizabeth Maree, Susanna Catharina Dreyer**  
Wright Cervical cancer: the route from signs and symptoms to treatment in South Africa  
Reproductive Health Matters, Volume 16, Issue 32, November 2008, Pages 9–17.
58. **S. DOUVIER.**  
Facteurs de risques de récurrences après traitement des néoplasies cervicales. Extrait des  
Mises à jour en Gynécologie Médicale. COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET  
OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS. TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES Paris, 2009.  
Disponible sur : [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2009\\_GM\\_487\\_douvier.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2009_GM_487_douvier.pdf)
59. **L. Thomas, I. Barillot, P. Pommier, P. Nickers C. Haie-Meder et al.**  
Cancer/Radiothérapie 17 (2013) 98–105
60. **J. DECOCQ**  
LES CANCERS DU COL UTERIN : QUE PEUT APPORTER L'ECHOGRAPHIE  
Journal de Radiologie, Volume 85, Issue 9, September 2004, Page 1366
61. **L. Thomas and I. Barillot**  
Radiothérapie des tumeurs du col de l'utérus.  
Volume tumoral macroscopique et volume cible anatomoclinique 2001. Volume 5, n° 5  
pages 643–649 .
62. **S. Novellas, M. Fournol, C. Marcotte-Bloch, L. Mondot, T. Caramella, A. Bongain, P. Chevallier.**  
Évaluation en résonance magnétique des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus.  
Feuilles de Radiologie, Volume 48, Issue 3, June 2008, Pages 147–155.
63. **Coibion C, Thille A.**  
Cancer du col utérin dans les pays industrialisés et ailleurs : quel bilan d'extension selon  
les moyens ? Imagerie de la Femme (2016),  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.03.003>
64. **N. Callet**  
Les marqueurs tumoraux sériques dans les cancers de l'ovaire et du col utérin  
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, Volume 19, Issue 6, Décembre  
2004, Pages 366–369.

65. **J.M.G. Bonfrer**  
Squamous cell carcinoma antigen (SCC)  
Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 62, Issue 8, October 2008,  
Pages 519–520.
66. **Loïc Boulanger**  
cancer du col de l'utérus de moins de 4 cm: quel traitement pour quelle  
tumeur étude rétrospective chez 280 patientes 2006.
67. **T. Kebdani<sup>1</sup>, K. Hadadi<sup>2</sup>, H. Sifat<sup>2</sup>, S. Elmajjaoui<sup>1</sup>,  
H. Mansouri<sup>2</sup>, N. Benjaafar<sup>1</sup>, B. K. El Gueddari<sup>3</sup>**  
Les cancers du col utérin. Manuel de Cancérologie ;Connaissances fondamentales et  
pratiques.2013. Pages 522–531.
68. **N. Magné, E. Deutsch, C. Haie-Meder**  
Données actuelles des associations chimioradiothérapeutiques et place potentielle des  
thérapies ciblées dans les cancers du col utérin  
*Unité de curiethérapie, département de radiothérapie, institut Gustave-Roussy*  
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 31–36  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
69. **Tchan kyun Park, Soo Nyung Kim, Sang Wum Kim, Gwi Eon Kim, Chang Ok Suh.**  
Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy in invasive Cervical Cancer patients with risk  
factors. J Korean Med Sci 2000 ; 15 ;436–41
70. **Keys HM Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler J,  
WC,**  
Radiation therapy with and without extrafacial hysterectomy for Bulky Stage IB cervical  
carcinoma a randomized trial of the gynecologic oncology group, Gynecol Oncol ;  
2003 ;89 ;343–53
71. **Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci III JA, Moore DH, et al.**  
Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil  
in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology  
group study. J Clin Oncol 2005;23:8289–95.
72. **Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D,  
Mutch DG.**  
Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation  
for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG)  
90-01. J Clin Oncol. 2004 Mar 1;22(5):872–80.

73. **Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al.**  
Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-72.
74. **Bruce G Haffty; Lynn D Wilson.**  
Handbook of radiation oncology : basic principles and clinical protocols. Cervical cancer. Éditeur : Sudbury, Mass. : Jones and Bartlett Publishers, ©2009.
75. **Wenze Sun, Tao Wang, Fan Shi, Jiquan Wang, Juan Wang, Beina Hui, Yingbing Zhang, Jinli Lu, Hongwei Chen, and Zi Liu.**  
Randomized phase III trial of radiotherapy or chemoradiotherapy with topotecan and cisplatin in intermediate-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC Cancer*. 2015; 15: 353.
76. **Hitendra R.H.Patel.Tim Mould Jean V.Joseph.Conor P.Delaney.**  
Pelvic cancer surgery : modern breakthroughs and future advances. Éditeur : London : Springer, 2015. ©2015
77. **Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al.**  
Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1-41. CD002225.
78. **Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al.**  
Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
79. **Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al.**  
Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a metaanalysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:203-12.
80. **Barillot I, Haie-Meder C.**  
Association de radiothérapie et de chimiothérapie/ thérapeutiques ciblées dans les cancers gynécologiques. *Bull Cancer* 2009;96:271-83.
81. **Eifel PJ.**  
Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:177-85.

82. **Anon.**  
Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-12.
83. **Duenas-Gonzalez J, Zarba J, Alcedo JC, Pattarunataporn P, Beslija S, Patel F, et al.**  
A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVa carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:2009 [CRA5507: abstract].
84. **Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al.**  
Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
85. **Jinhyun Choi, Hong In Yoon, Jeongshim Lee, Ki Chang Keum, Gwi Eon Kim, and Yong Bae Kim.**  
Ruby John Anto,  
Optimal Extent of Prophylactic Irradiation of Paraaortic Lymph Nodes in Patients with Uterine Cervical Cancer. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145158.
86. **Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, et al.**  
Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:503-6.
87. **Frederick B. Stehman, Shamshad Ali, Henry M. Keys, Laila I. Muderspach, Weldon E. Chafe, Donald G. Gallup, Joan L. Walker, and Deborah Gersell,**  
RADIATION THERAPY WITH OR WITHOUT WEEKLY CISPLATIN FOR BULKY STAGE 1B CERVICAL CARCINOMA; FOLLOW-UP OF A GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP TRIAL. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov; 197(5): 503.e1-503.e6.
88. **Vistad I, Fossa SD, Dahl AA.**  
A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102: 563-72.
89. **Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, Poll-Franse L, Kruitwagen R, van Ballegooijen. M.**  
Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1501-9.

90. **Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al.**  
Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005;97: 310-7.
91. **Peters III WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al.**  
Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
92. **Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters III WA, Liu PY, et al.**  
Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96: 721-8.
93. **Azria D, Jacot W, Prost P, Culine S, Ychou M, Lemanski C, et al.**  
Gemcitabine et radiations ionisantes : radiosensibilisation ou association radiochimiothérapique. *Bull Cancer* 2002;89:369-79.
94. **DiSilvestro PA, Walker JL, Morrison A, Rose PG, Homesley H, Warshal D.**  
Radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in cervical carcinoma limited to the pelvis: a phase I/II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006;103:1038-42.
95. **Meric JB, Rottey S, Olausson K, Soria JC, Khayat D, Rixe O, et al.**  
Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;59:51-64.
96. **Gaffney DK, Winter K, Dicker AP, Miller B, Eifel PJ, Ryu J, et al.**  
A Phase II study of acute toxicity for Celebrex (celecoxib) and chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: primary endpoint analysis of RTOG 0128. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:104-9.
97. **Herrera FG, Chan P, Doll C, Milosevic M, Oza A, Syed A, et al.**  
A prospective phase-II trial of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with carcinoma of the cervix with biomarker assessment of the tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:97-103.

98. **Milano G, Magné N.**  
AntiR-EGF et radiothérapie. Cancer Radiother 2004;8:  
380-2.
99. **Anon.**  
RTOG 0522: a randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation and cisplatin versus concurrent accelerated radiation, cisplatin, and cetuximab [followed by surgery for selected patients] for stage III and IV head and neck carcinomas. Clin Adv Hematol Oncol 2007;5:79-81.
100. **Magné N, Deutsch E, Haie-Meder C.**  
Données actuelles des associations chimioradiothérapeutiques et place potentielle des thérapies ciblées dans les cancers du col utérin. Cancer Radiother 2008;12:31-6.
101. **Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer:**  
a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials, J Clin Oncol, 2008, vol. 26, n° 35, 5802-5812.
102. **GREEN J.A., KIRWAN J.M., TIERNEY J.F., SYMONDS P., FRESCO L., COLLINGWOOD M., WILLIAMS C.J.**  
Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis, Lancet, 2001, vol. 358, n° 9284, 781-786
103. **KIRWAN J.M., SYMONDS P., GREEN J.A., TIERNEY J., COLLINGWOOD M. WILLIAMS C.J.**  
A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer, Radiother Oncol, 2003, vol. 68, n° 3, 217-226.
104. **HOUVENAEGHEL G., BOUTARELLE M., MOUTARDIER V., GONZAGUE L., CASABIANCA.**  
Chirurgie des cancers avancés et récidives du col: quand ? comment ? pour quelles raisons ? E-Memoires. Acad. Natle. Chir., 2004, 3, (2), 30-34.
105. **Hyunsoo Jang, Mison Chun, Oyeon Cho, Jae Sung Heo, Hee-Sug Ryu, and Suk-Joon Chang .**  
Prognostic factors and treatment outcome after radiotherapy in cervical cancer patients with isolated para-aortic lymph node metastases. J Gynecol Oncol. 2013 Jul; 24(3): 229-235.
106. **DAVY L., DODD T., LUKE C., RODER M.**  
Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. Obstet. Gynecol., 2003, 101, 1, 38-45.

107. **MARTEL P.,CONNAN L.,BONNET F.,DELANNES M., MIHURA J., ELGHAOUI A.**  
Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins).  
J. Gynecol.ObstetBiol.Reprod 2000, 29, 48-54.
108. **SAHRAOUI S., BOURAS N., ACHARKI A., TAOUFIK J.**  
Adénocarcinome du col utérin:étude rétrospective de 83 cas.  
Gynecol. Obstet. Fertil. 2002, 30, 291-298.
109. **Jonathan S Berek; Neville F Hacker.**  
Berek & Hacker's gynecologic oncology . Editeur : Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, ©2010.
110. **Serpos Dossou,Laurianne James,Hanae Bakkali, Mohammed Afif,Leila Rahali,Joelle Irigo,1 Etienne Ogandaga,Tayeb Kebdani,Samir Ahid,et Noureddine Benjaafar.**  
Prognostic factors of disease free survival in patients with uterine cervix tumor. Pan Afr Med J. 2015; 21: 305.
111. **TRIMBLE EL.**  
Cervical cancer state-of-the-clinical-science meeting on pretreatment evaluation and prognostic factors, September 27-28, 2007: proceedings and recommendations. Gynecol Oncol 2009; (114): 145-150.
112. **Na-Ri Shin, Yoo-Young Lee, Seung-Hyun Kim, Chel Hun Choi, Tae-Joong Kim, Jeong-Won Lee, Duk-Soo Bae, andByoung-Gie Kim .**  
Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. Obstet Gynecol Sci. 2014 Jan; 57(1): 28-36
113. **HOUVENAEGHEL G.,BOUTARELLE M., et al.**  
Chirurgie des cancers avancés et récidives du col: quand ?comment ?pour quelles raisons ? E-Memoires. Acad.Natl.Chir.,2004, 3, (2) ,30-34.
114. **BERNARD P.**  
Les néoplasies intraépithéliales de haut grade du col utérin. <http://www.sante.ujf-grenoble.fr>
115. **RESBEUT M.,FONDRINIER E.,FORVERS B., ASSELAIN B., HAIE- MEDER C.,PRADE M.,LARTIGAU E.**  
Opération Standards Options Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin.  
[www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr)

- 116. Y. Aubard, D. Genet, H. J. Philippe**  
Prise en charge du cancer du col utérin au stade IB. Proposition d'un protocole fondé sur une revue de la littérature  
Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 1, 1 January 2003,  
Pages 2–13.
- 117. Catherine Tamalet, Hervé Richet, Xavier Carcopino, Mireille Henry, Laurence Leretraite, et al.**  
Testing for human papillomavirus and measurement of viral load of HPV 16 and 18 in self-collected vaginal swabs of women who do not undergo cervical cytological screening in Southern France. Journal of Medical Virology, Wiley-Blackwell, 2010, 82 (8), pp.1431.
- 118. KARRAM S.**  
Les cancers du col utérin: à propos de 152 cas. Thèse Méd.Casablanca, 2004, 255.
- 119. MUBIAYNI N., BOGARET E., DOMAN E.**  
Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. Gynecol. Obstet. Fertil.2002, 30, 210–217
- 120. LE BLANC E.,CASTELAIN B.,LANVIN D.**  
Le traitement de l'envahissement ganglionnaire pelvien dans les cancers du col utérin aux stades précoces.  
Gynécol. Obstet. Fertil.2000, 28,526–536.
- 121. AGARWAL SS., SEHGAL A., SARDANA S. et al.**  
Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner.
- 122. Franco Borruto; Marc De Ridder.**  
HPV and cervical cancer : achievements in prevention and future prospects. Editeur :New York : Springer, [2012].
- 123. KJELLBERG L., HALLMANS G., AHREN AM. et al.**  
Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial bneoplasia in relation to human papillomavirus infection. Br J Cancer 2000
- 124. Kristy K. Ward, Abbey B. Berenson, and Carmen Radecki Breitkopf.**  
Passive smoke exposure and abnormal cervical cytology in a predominantly Hispanic population. Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar; 204(3): 213.e1–213.e6.

125. **BLUMENTHAL P., DONNAY F. et al.**  
Prévention du Cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées. *Out look.*, 2000, 18, 1, 345–353.
126. **SAKSOUK FA.**  
Cervix cancer [http:// www.emedecine.com](http://www.emedecine.com)
127. **THIRY L., VIKAR R.**  
Le tabagisme augmente les risques de cancer du col utérin. *THS la Revue.*, 2001, 3, 11, 639–6641.
128. **B. Koffi, E. Serdouma, W. Mbolissa–Nguérékoudou, M. Ngadjou–Kouchou–Fondjo, V. Pengoussou–Gbatoumba, A. Sépou, G. Grésenguet .**  
Dysplasies cervicales chez les femmes séropositives pour le VIH en zone de forte prévalence de l'infection” ; *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, édition avancée en ligne du 23 Septembre 2010.
129. **BONGAIN A., PRADIER C., GALIBA E., RAMPAL A., SERRANIO D., GILLET JY.**  
Cancer invasif du col : incidence chez la femme infectée ou à risque d'infection par le VIH.  
*Gynécol.Int.*, 1999, 8, 12, 7–12.
130. **GERBAULET A., COEN V.**  
Cancer du col utérin. *Cancers : évaluation, traitement et surveillance*. Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997.  
<http://www.caducee.net>
131. **SKEGG D.**  
Oral contraceptive studies show a need for caution with databases.  
*British.Méd.J.*, 2000, 321, 1171–1172.
132. **BENARD V., CHRISTIE R., EHEMAN., HERSCHEL., LAWSON W., DONALD K. et al.**  
Cervical screening in the national breast and cervical cancer early detection program, 1995–2001.  
*Obstet. Gynecol.*, 2004, 103, 3, 564–571
133. **PIGNEUX J.**  
Vingt ans de cancer du col en Aquitaine : épidémiologie et traitement. Congrès de la société française d'oncologie gynécologique. Bordeaux, 17 novembre 2000. *La Lettre du Gynécologue* 2001, 260, 25–30.

134. **BELNISON JL.,PRETORIUS RG.,ZHANG WH.,WU LY., QIAO L., ELSON P.**  
Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. Obstet. Gynecol., 2001, 98, 3, 441-444
135. **DIOURI MK.**  
Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de rabat et skhirat temara : état des lieux et perspectives Memoire presente pour l'obtention du diplôme de maitrise en administration sanitaire et sante publique 2008
136. **MARTEL P.,CONNAN L.,BONNET F.,DELANNES M., MIHURA J., ELGHAOUI A.**  
Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins).  
J. Gynecol.ObstetBiol.Reprod 2000, 29, 48-54.
137. **BEIGELMAN C., JAUFFRET E., LENOIR S.**  
Métastases intrathoraciques. EMC – Radiologie, Volume 1, Issue 2, April 2004, Pages 169-184
138. **MEIJER C.,COX T.**  
HPV et dépistage : les recommandations d'EUROGYN 2003.  
<http://www.esculape.com>
139. **SCHWARTZ D.**  
Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide.  
Thèse Méd. Genève, 2002, 10250.
140. **GUPTA S., SODOHANI P., LAL CHACHRA C.**  
Rehydration of air-dried cervical smears: a feasible alternative to conventional wet fixation.  
Obstet. Gynecol., 2003, 102, 4, 761-764.
141. **Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal .**  
**RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE . Actualisation 2002.** Disponible sur :  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis\\_final\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf)
142. **GUILLEMOTONIA A., TRANBALOC P.**  
Adénocarcinomes cervicaux vaginaux : problèmes diagnostiques.  
Reprod. Hum. Horm., 1995, 8, 7,429-431.

- 143. HARTZ L., FENAUGHTY AM.**  
Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia 1.  
Obstet. Gynecol., 2001, 98, 4, 674–679.
- 144. BRUN J-L., YOUNG A., HOCKE C.**  
Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation : évaluation à travers 3 techniques opératoires.  
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 2002; 31, 558–564.
- 145. MARTEL P., CONNAN L., BONNET F., DELANNES M., MIHURA J., ELGHAOUI A.**  
Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins).  
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2000, 29, 48–54.
- 146. MORTIER DG., STROOBANTS S. et al.**  
Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy and positron emission tomography scan as staging procedures in patients with cervical carcinoma stage IB2–IIIB. Int J Gynecol Cancer 2008;18:723–9.
- 147. GROHEUX D., HINDIE E. et al**  
Intérêts de la TEP-TDM pour le cancer du col de l'utérus Bulletin de cancer. Volume 96 · N° 2 · février 2009.
- 148. FRAPPART L., FONTANIERE B., LUCAS E., SANKARANARAYANAN R.**  
Histopathologie du col utérin –Atlas Numérique. Edited by L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan  
Autumn 2004  
[http:// www.screening-iarc.fr](http://www.screening-iarc.fr).
- 149. ROY M., PLANTE M.**  
La trachelectomie vaginale élargie pour cancer invasif du col utérin.  
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2000, 29, 279–281.
- 150. K Lukaszuk, J Liss, I Wozniak, W Sliwinski, J Emerich, and C Wojcikowski.**  
HPV and histological status of pelvic lymph node metastases in cervical cancer: a prospective study. J Clin Pathol. 2004 May; 57(5): 472–476.
- 151. LE BLANC E., QUERLEU D.**  
Rôle de la coelioscopie et nouveaux concepts dans le traitement des cancers du col aux stades I et II.  
Cancer radiothér. 2000 , 4, 113–121.

152. **VAN DE LANDE J., TORRENGA B., RAIJMAKERS PG. et al.**  
Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* .2007 ; 106: 604-13
153. **LECURU F.**  
Sentinel node biopsy provides a wealth of information following resection of early-stage cervical cancer. Abstract CRA5506. Asco 2009
154. **GORTZAK-UZAN L., JIMENEZ W. et al.**  
Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard *Gynecol Oncol* 2010; 116: 28-32.
155. **LOGSDON MD., EIFEL PJ. et al.**  
Squamous cell carcinoma of the cervix: analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43: 763-75.
156. **VISSER AG., SYMONDS RP.**  
Dose and volume specification for reporting gynaecological brachytherapy: time for a change. *Radiother Oncol* 2001;58:1-4.
157. **MUSCHITZ S., PETROW P., BRIOT E. et al.**  
Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 2004;73:187-94.
158. **CHARGARI C., MAGNE N. et al.**  
Physics contributions and clinical outcomewith 3D-MRI-based pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:133-9.
159. **POTTER R., DIMOPOULOS J., GEORG P. et al.**  
Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83:148-55.
160. **CASTAIGNE D., MORICE P., POMEL C.**  
Évolution de la chirurgie dans les cancers avancés du col de l'utérus.  
La lettre du gynécologue, 2001, 260,18-20.

161. **GERBAULET A., COEN V.**  
Cancer du col utérin.  
Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997.  
<http://www.caducee.net>
162. **PEREZ CA., CAMEL HM. et al.**  
Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: preliminary analysis of failures and complications. Cancer ; 45 : 2759–68.
163. **MORICE P., HAIE-MEDER C.**  
Évaluation et traitement des cancers du col.  
Rev. Prat. 2001, 51,1432–1438.
164. **THOMAS GM.**  
Raising hemoglobin: an opportunity for increasing survival? Oncology 2002;63 Suppl 2:19–28.
165. **OBERMAIR A., CHEUK R., HORWOOD K. et al.**  
Anemia before and during concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma: effect on progression-free survival. Int J Gynecol Cancer 2003;13(5):633–9.
166. **DUPORT N.**  
Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances – Actualisation 2008. Institut de Veille Sanitaire – France; Mai 2008.
167. **Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer.**  
Registre des cancers du grand Casablanca 2005–2007. Rabat: ALSC ; 2012.
168. **Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). GLOBOCAN 2008 :**  
Incidence et mortalité du cancer dans le monde. Available from: URL :<  
<http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>>.
169. **Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Registre des cancers de Rabat 2006–2008.** Rabat: ALSC ; 2012.
170. **EL GNAOUI N., GAZZAZ B., KHYATTI M., BENCHAKROUN N., BENIDDER A, HASSAR M et al.**  
Rôle des papillomavirus humains (HPV) dans le cancer du col de l'utérus au Maroc et facteurs associés.  
Journées Biologie et Santé de Casablanca (JBS 2004) ,15– 16 Décembre 2004

- 171. RAYBAUD H.**  
Cancer du col de l'utérus : dépistage du risque HPV.  
Table ronde abbott diagnostic du 21 septembre 2000.  
[http:// www.esculape.com](http://www.esculape.com).
- 172. DARGENT D.**  
La chirurgie laparoscopique en gynécologie oncologique.  
J. Gynecol.Obstet.Biol.Reprod., 2000,29, 282–284.
- 173. QUERLEU D., LEBLANC E.**  
Évolution des idées dans le traitement chirurgical des cancers du col utérin localisés.  
La Lettre du Gynécologue 2001, 260,36–42.
- 174. KOCHBATI L.,BENAMAR C.,BENNA F.,HECHICHE M.,RAHAL K., BOUSSEN H.et al.**  
Preoperative concurrent chemotherapy and radiation therapy in cervix cancer: preliminary results.  
Tunis. Méd. 2005, 83, (3), 146–149.
- 175. N. Bannour, S. Boughizane, R. Naifer, O. Slama, A. Trabelsi, M. Bibi, S. Zheni, M. Ben Abdallah 4, H. Khairi 2, N. Bouaouina**  
Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches  
Épidémiologique, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas. November  
2004, Volume 6, Issue 7, pp 481–488
- 176. HOUVENAEGHEL G.,BOUTARELLE M.,MOUTARDIER V., GONZAGUE L.,CASABIANCA.**  
Chirurgie des cancers avancés et récidives du col: quand ?comment ?pour quelles  
raisons .E-Memoires. Acad.Natl.Chir.,2004, 3, (2) ,30–34.
- 177. Brenot–Rossi I.**  
Stadification des cancers du col utérin et de l'endomètre : technique ganglion sentinelle  
et TEP/TDMFDG. Médecine Nucléaire (2016),  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2016.02.008>.

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني،

وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# مكانة الأشعة المتزامنة مع العلاج الكيميائي في علاج سرطان عنق الرحم (دراسة استيعادية 2008-2014)

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 03 / 11 / 2016

## من طرف

الآنسة هند السامي

المزودة في 19 يوليوز 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية :

سرطان عنق الرحم – الأشعة المتزامنة مع العلاج الكيميائي – الجراحة – العوامل الإنذارية.

## اللجنة

الرئيس

السيد ج. أسموكي

استاذ في أمراض النساء والتوليد

المشرف

السيدة م. خوشاني

استاذة مبرزة في علم الأورام والعلاج بالأشعة

السيدة أ. بصير

أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد

الحكام

السيد ر. البرني

أستاذ مبرز في الجراحة العامة