



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N°072/16

**L'ASSOCIATION RADIO-CHIRURGICALE DANS LE TRAITEMENT DE
L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN : EXPERIENCE DE L'INO
ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 10 CAS SUR 5 ANS (2009 - 2013)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/03/2016

PAR

Mme. BERRADA SOUMAYA

Née le 08 Avril 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Adénocarcinome du col utérin – Chirurgie – Radiothérapie – Anatomopathologie –
Association radio-chirurgicale

JURY

M. BENAMER SAID.....	PRESIDENT	
Professeur de chirurgie générale		
M. HACHI HAFID.....	RAPPORTEUR	
Professeur de chirurgie générale		
Mme. EL KHANNOUSSI BASMA.....	}	JUGES
Professeur agrégée d'Anatomie pathologique		
M. KOUACH JAOUAD.....		
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique		
Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED.....		
Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique		

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	1
LES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE	17
I. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DU COL UTERIN	18
I.1 Anatomie du col utérin	18
I.1.A Configuration.....	18
I.1.B Rapports	19
I.1.C Vascularisation.....	21
I.2 Histologie.....	23
I.1.A L'Exocol	23
I.1.B L'endocol	23
I.1.C La jonction pavimento-cylindrique	24
I.3 Anatomie chirurgicale du col	25
II. ETIOPATHOGENIE DE L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN	29
II.1 Les lésions glandulaires précancéreuses	29
II.1.A Les dysplasies glandulaires	29
II.1.B L'adénocarcinome in situ	39
II.1.C L'adénocarcinome micro invasif	46
II.2 Le rôle du papillomavirus humain(HPV) dans la genèse de l'adénocarcinome du col....	48
II.2.A Définition	48
II.2.B Transmission	49
II.2.C Epidémiologie	49
II.2.D Pathogénie et Oncogénicité.....	50
II.3 L'histoire naturelle de l'adénocarcinome du col utérin	53
II.4 Extension locorégionale.....	54
II.5 Extension à distance.....	56
III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN.....	57
III.1 Macroscopie	57
III.1.A Formes bourgeonnantes	57
III.1.B Formes ulcéreuses	57
III.1.C Formes infiltrantes	57
III.1.D Formes mixtes	57
III.2 Microscopie	58

III.2.A Adénocarcinome in situ	58
III.2.B Adénocarcinome micro invasif	58
III.2.C Adénocarcinome invasif	58
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....	62
I. MATERIELS ET METHODES :	63
I.1 Période d'étude	63
I.2 Matériels et méthode d'étude	63
I.1.A Critère d'inclusion.....	63
I.1.B Critère de non inclusion	64
I.1.C Paramètres étudiés.....	64
I.1.D Méthodes de recueil	64
II. RÉSULTATS.....	64
II.1 Profil épidémiologique	64
II.2 La Fréquence	64
II.3 Répartition des malades selon les années de recrutement.....	65
II.4 Age	66
II.5 Statut ménopausal	67
II.6 Etat matrimonial	67
II.7 Facteurs de risque	68
II.7.A Age du premier rapport sexuel	68
II.7.B Contraception orale (CO)	68
II.7.C Infections génitales à répétition (IGR) et infections sexuellement transmissibles (IST)	68
II.8 Le Tabagisme	69
II.9 La parité	69
II.9.A Nombre de gestes et de parités :	69
II.10 La multiplicité des partenaires	70
II.11 Le niveau socioéconomique	70
II.12 Dépistage par frottis cervico-vaginal	70
II.13 Antécédents	70
II.13.A Médicaux	70
II.13.B Chirurgicaux	71
II.13.C Familiaux	71
II.14 Données cliniques	71
II.14.A Délai diagnostique.....	71

II.14.B Motif de consultation	71
II.14.C L'examen clinique.....	72
III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	75
IV. BILAN D'EXTENSION	77
IV.1 Echographie pelvienne :	77
IV.2 Tomodensitométrie abdominopelvienne (TDM AP) ou Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM P)	77
IV.2.A Taille de la tumeur	77
IV.2.B Atteinte vaginale	78
IV.2.C Atteinte du corps utérin	78
IV.2.D Atteinte des paramètres	79
IV.2.E Atteinte des ganglions pelviens	79
IV.2.F Atteinte de la vessie et du rectum	80
IV.2.G Urétérohydronéphrose (UHN)	81
IV.2.H Lésions hépatiques	81
IV.3 Radiographie du thorax	81
IV.4 TDM thoracique	81
IV.5 Bilan endoscopique : cystoscopie et rectoscopie	81
IV.6 Bilan Biologique	82
IV.6.A Taux d'hémoglobine	82
IV.6.B Bilan rénal	82
IV.6.C Les marqueurs tumoraux	82
V. CLASSIFICATION.....	82
VI. LE TRAITEMENT.....	84
VI.1 Moyens thérapeutiques	84
VI.2 Chirurgie	85
VI.3 Radiothérapie externe	86
VI.4 Radio-chimiothérapie concomitante	87
VI.5 Curiethérapie	88
VI.6 Les modalités thérapeutiques	89
VI.6.A Chirurgie première	89
VI.6.B Chirurgie de clôture	92
VII. COMPLICATIONS ET TOXICITES DES TRAITEMENTS	108
VII.1 Complications opératoires	108
VII.2 Toxicités liées à la radiothérapie :	108

VII.3 Toxicités liées à la chimiothérapie	108
VIII. RESULTATS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTION	108
VIII.1 Réponse aux traitements	108
VIII.2 L'Evolution après le traitement	109
VIII.2.A Rechutes	109
VIII.2.B Décès	112
VIII.2.C Survie sans rechute locale:.....	112
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION	113
I. EPIDEMIOLOGIE DE L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN	114
I.1 Cancer du col	114
I.1.A Dans le monde.....	114
I.1.B Dans les pays développés et les pays en développement	114
I.1.C Au Maroc	115
I.2 Adénocarcinome du col	119
I.2.A Dans le monde	119
I.2.B Dans les pays développés et en développement	119
I.2.C Au Maroc	122
I.2.D Epidémiologie descriptive.....	123
I.2.E Epidémiologie analytique : Les facteurs de risque	123
II. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARACLINIQUE	133
II.1 Etude clinique	133
II.1.A Circonstances de découverte:.....	133
II.1.B Examen clinique :.....	134
II.2 Paraclinique.....	136
II.2.A Diagnostic positif	136
II.2.B Bilan d'extension	141
III. CLASSIFICATION DE LA FIGO	147
IV. TRAITEMENT	148
IV.1 Buts	148
IV.2 Moyens.....	149
IV.2.A La chirurgie	149
IV.2.B La radiothérapie	163
IV.2.C La chimiothérapie	179
IV.2.D Les thérapies ciblées	182
IV.3 Les indications	183

IV.3.A Les formes non invasives.....	183
IV.3.B Formes micro-invasives (stade IA)	189
IV.3.C Formes invasives	191
IV.3.D Résumé des indications : dernières recommandations 2015	197
IV.3.E Les indications thérapeutiques dans notre série	199
IV.3.F Adénocarcinome du col utérin et grossesse	203
V. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES	212
V.1 Complications chirurgicales.....	212
V.1.A Complications per-opératoires.....	212
V.1.B Complications post- opératoires	213
V.2 Les complications post radiques	216
V.3 Complications de la chimiothérapie	219
V.4 Complications des associations radio-chirurgicales.....	219
V.5 Complications de la RCC	220
VI. L'évolution et la surveillance post thérapeutique.....	222
VI.1 Rythme et modalités de surveillance	222
VI.2 Récidives	224
VI.3 Métastases	227
VII. PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES	228
VII.1 Le pronostic	228
VII.2 Facteurs pronostiques	229
VIII. DEPISTAGE ET PREVENTION	236
VIII.1 La prévention secondaire : le dépistage	236
VIII.2 La prévention primaire : vaccination	239
CONCLUSION.....	241
RESUMES	244
BIBLIOGRAPHIE	251
ANNEXE.....	272

LISTES DES FIGURES

Figure 1. Configuration interne du col utérin	19
Figure 2. Coupe sagittale médiane du pelvis	20
Figure 3. Vascularisation artérielle du col utérin	22
Figure 4. Coupe histologique d'un épithélium malpighien de l'exocol(x20).....	24
Figure 5. Coupe histologique d'un épithélium cylindrique de l'endocol (x40).....	25
Figure 6. Topographie des ligaments utérins (vue latérale)	28
Figure 7. Étendue de l'exérèse au cours des hystérectomies (vue opératoire).	28
Figure 8. Métaplasie tubaire : glande endocervicale limitée par un épithélium cylindrique cilié ressemblant à l'épithélium tubaire.....	35
Figure 9. Atypies épithéliales glandulaires réactionnelles à une cervicite.....	36
Figure 10. Vestiges wolffiens : glandes profondément enchâssées dans la charpente conjonctive du col. Leur bordure épithéliale non mucosécrétante est faite de cellules régulières.	37
Figure 11. Hyperplasie microglandulaire : prolifération de tubes glandulaires de petite taille étroitement juxtaposés.....	38
Figure 12. Frottis endocervical : placards de cellules glandulaires endocervicales normales.....	40
Figure 13. Frottis : adénocarcinome. Amas papillaire de cellules à noyau hyperchromatique avec un cytoplasme vacuolisé.	41
Figure 14. Muqueuse glandulaire endocervicale normale : tubes glandulaires limités par un épithélium régulier mucosécrétant.	42
Figure 15. Adénocarcinome in situ endocervical : glandes bordées par un épithélium pluristratifié fait de cellules à noyau hyperchromatique, avec perte de la mucosécrétion....	43
Figure 16. Adénocarcinome in situ endocervical : conservation de la mucosécrétion.....	43
Figure 17. Jonction squamo-cylindrique : CIN malpighienne de haut grade sur le versant malpighien1 ; adénocarcinome in situ sur le versant endocervical.	45
Figure 18. Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16)	48
Figure 19. Aspect macroscopique d'un adénocarcinome du col utérin	59
Figure 20. Adénocarcinome endométrioïde.....	60
Figure 21. Adénocarcinome du col utérin à cellule claire.....	61
Figure 22. Fréquence de l'ADK selon les années d'étude chez les patientes	65
Figure 23. Âge des patientes selon des tranches d'âge de 10 ans	66
Figure 24. Cycles menstruels chez les patientes	67
Figure 25. Etat matrimonial des patientes	67
Figure 26. L'Âge du 1 ^{er} rapport sexuel.....	68
Figure 26. La situation du tabagisme chez les patientes	69
Figure 27. Le nombre de gestes chez les patientes	69
Figure 27. Le nombre de parités chez les patientes	70
Figure 27. La taille tumorale au bilan radiologique.	77
Figure 31. Envahissement du vagin au bilan radiologique	78

Figure 32. L'Atteinte des paramètres au bilan radiologique.....	79
Figure 33. L'Atteinte ganglionnaire au bilan radiologique	80
Figure 34. Le Taux d'hémoglobine	82
Figure 35. Le type de la chirurgie chez les patientes	85
Figure 36. La réalisation du curage chez les patientes	85
Figure 37. Types de la radiothérapie externe chez les patientes.....	86
Figure 38. Le type de la radiothérapie externe réalisée pour les patientes.....	86
Figure 39. La Radio-chimiothérapie concomitante	87
Figure 40. La curiethérapie	88
Figure 41. L'âge des patientes	93
Figure 42. La taille de la tumeur	93
Figure 43. L'envahissement vaginal	94
Figure 44. L'envahissement des paramètres	94
Figure 45. Les aires ganglionnaires à l'examen clinique.....	94
Figure 46. Le degré de différenciation de l'adénocarcinome du col	95
Figure 47. La taille de la tumeur au scanner.....	95
Figure 48. L'atteinte ganglionnaire au scanner.....	95
Figure 49. L'envahissement vaginal au scanner.....	96
Figure 50. L'envahissement vésical et rectal au scanner.....	96
Figure 51. L'envahissement de l'utérus au scanner	97
Figure 52. L'envahissement des paramètres au scanner.....	97
Figure 53. Le stade FIGO au scanner	97
Figure 54. Le traitement néoadjuvant	98
Figure 55. La nature de la réponse au traitement néoadjuvant	100
Figure 56. Le délai de traitement néoadjuvant à la chirurgie	100
Figure 57. Le geste chirurgical.....	101
Figure 58. L'état du résidu tumoral.....	102
Figure 59. L'extension tumorale à l'utérus.....	102
Figure 60. Les marges d'exérèse	103
Figure 61. La section vaginale.....	103
Figure 62. L'état des paramètres et des annexes	104
Figure 63. Le Nombre de ganglions prélevés au curage pelvien	104
Figure 64. Le Résultat du curage ganglionnaire pelvien.....	105
Figure 65. La réponse au traitement	109
Figure 66. L'évolution après traitement	112
Figure 67. Les 4 cancers les plus fréquents chez la femme et l'homme dans la région du grand Casablanca	115
Figure 68. Les types d'HPV à haut risque et faible risque oncogène	125
Figure 69. Les infections sexuellement transmissibles contiguës à l'infection par HPV	127
Figure 70. Les symptômes révélateurs de la maladie dans notre série.....	134

Figure 71. Aspect colposcopique d'un cancer in situ : transformation atypique de grade 2. Zone rouge congestive (A), forte réaction après application d'acide acétique (B), absence de réaction après application de Lugol (C).	140
Figure 72. Image scannographique d'une urétéro-hydronephrose gauche	144
Figure 73. Tumeur du col utérin envahissant la vessie. Noter l'épaississement de la paroi vésicale postérieure avec disparition du liseré graisseux.....	144
Figure 74. Cône utérin, aspect macroscopique :	149
Figure 75. Trachélectomie-face vaginale avec massif cervical et collerette vaginale	151
Figure 76. Pièce hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et prise de la tranche vaginale avec curage pelvien.....	152
Figure 77. Applicateur de Dellouche	173
Figure 78. Applicateurs moulés de Chassagne et pierquin	174
Figure 79. Arbre décisionnel devant un adénocarcinome in situ	188

Liste des tableaux

Tableau 1. Rapports d'anomalie glandulaire utilisant la British Society for clinical cytology (BSCC) (1986) et les critères proposés critères BSCC 2002 par rapport à la classification Bethesda[41]	32
Tableau 2. Caractéristiques histologiques des néoplasies glandulaires intraépithéliales du col de l'utérus CGIN [41].....	33
Tableau 3. Répartition des patientes selon les années d'étude.....	66
Tableau 4. Les symptômes révélateurs de la maladie	72
Tableau 5. Caractéristiques de l'examen clinique.....	74
Tableau 6. Caractéristiques anatomopathologiques de la biopsie.....	76
Tableau 7. Atteinte du corps de l'utérus au bilan radiologique	78
Tableau 8. La suspicion d'atteinte de la vessie et du rectum.....	81
Tableau 9. Stades cliniques selon la FIGO.....	83
Tableau 10. Répartition des cas en fonction des moyens thérapeutiques.....	84
Tableau 11. Caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante (isolée + RCC)	87
Tableau 12. Caractéristiques de la curiethérapie.....	88
Tableau 13. Les caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques.....	89
Tableau 14. Les caractéristiques radiologiques.....	90
Tableau 15. Les caractéristiques anatomo-pathologiques de la pièce opératoire.....	90
Tableau 16. Types de la radiothérapie externe adjuvante	91
Tableau 17. Les Caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante (isolée + RCC)	92
Tableau 18. Types de la radiothérapie néoadjuvante	98
Tableau 19. Caractéristiques de la radiothérapie externe néoadjuvante (isolée et RCC)	99
Tableau 20. Les caractéristiques de la curiethérapie adjuvante.....	105
Tableau 21. Les caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante.....	106
Tableau 22. Les résultats anatomopathologiques des pièces opératoires	107
Tableau 23. Complications tardives de la RTH.....	108
Tableau 24. Répartition du nombre de cas des principaux types de cancer enregistrés à l'INO de Rabat (2002 à 2007) [82].....	116
Tableau 25. Incidence du cancer du col utérin au Maroc, selon RCRC 2004. [94].....	117
Tableau 26. Les données de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin, GLOBOCAN 2002 [83].	118
Tableau 27. Comparaison des données d'incidence du cancer du col utérin chez les femmes au Maroc avec celles d'autres pays, GLOBOCAN 2002 [83].	119
Tableau 28. Fréquence des adénocarcinomes dans la littérature. [66].....	122
Tableau 29. Fréquence des adénocarcinomes du col à l'INO.	122
Tableau 30. La médiane et la moyenne d'âge de survenue de l'adénocarcinome du col invasif chez les patientes recrutées à l'INO entre 2009 et 2013	123
Tableau 31. Classification combinée TNM et FIGO des cancers du col utérin[128]	147
Tableau 32. Conditions pour accepter un traitement conservateur des CGIN	184

Tableau 33. Indications d' hystérectomie chez les patientes ayant une H-CGIN.....	187
Tableau 34. Risques de maladie résiduelle et de récurrence selon le statut des marges de conisation.	189
Tableau 35. Les indications thérapeutiques dans notre série selon le stade FIGO	200
Tableau 36. Fréquence des métastases en fonction du siège [132].....	227

Les abréviations

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ADK : AC : Adénocarcinome

AG : Anesthésie générale

AIS : A'adénocarcinome in situ

CDDP : Cis-diamminodichloroplatine

CE : Carcinome épidermoïde

CGIN : Cervical glandular intra-epithelial neoplasia

CHT : Colpohystérectomie

CIRC : Le Centre international de Recherche sur le Cancer

CIN : Cervical intra-epithelial neoplasia

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CO : Contraception orale

FCV : Frottis cervico-vaginal

FIGO : Fédération internationale des gynécologues obstétriciens

GS : Ganglion sentinelle

HPV : Humain Papillomavirus

INO : Institut national d'oncologie – Rabat

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

IST : Infection sexuellement transmissible

NP : Non Précisé

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCC : Chimiothérapie concomitante

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RT : Radiothérapie

RTE : Radiothérapie externe

SA : Semaine d'aménorrhée

TDM: Tomodensitométrie

TEP: Tomographie par émission de positons

TR : Toucher rectal

TV : Toucher vaginal

UHN : Urétérohydronéphrose

INTRODUCTION

L'incidence des carcinomes du col utérin a remarquablement diminué dans les pays occidentaux grâce aux programmes de dépistage organisés dans ces derniers.

Cependant, dans des études récentes, l'incidence relative des adénocarcinomes a une tendance à augmenter progressivement.

Elle est passée de 5-13 % dans les anciennes séries, à 20 % actuellement.

Au Maroc, le cancer du col utérin est la deuxième localisation de cancer chez la femme. L'adénocarcinome du col utérin constitue une entité histologique en augmentation surtout chez la femme jeune. Son pronostic est plus défavorable que le carcinome épidermoïde.

Comme le carcinome épidermoïde, le dépistage de l'adénocarcinome doit être intégré lors du frottis cervico-vaginal quoique ce dernier présente une sensibilité inférieure en matière d'adénocarcinome.

Le rôle du papillomavirus humain (HPV) dans la carcinogenèse a été sujet de nombreuses études démontrant sa nature causale, surtout pour les types 16 et 18.

La place de la chirurgie de référence qu'est « la colpo-hystérectomie élargie par laparotomie » a été largement bousculée par l'introduction d'une nouvelle technique plus conservatrice (la trachélectomie élargie), et enfin grâce à l'usage de voies d'abord différentes (coelioscopique et laparoscopico-vaginale) qui permettent d'améliorer la qualité de vie post chirurgicale des patientes.

L'association radio-chirurgicale est une option thérapeutique efficace de l'adénocarcinome du col utérin devant sa résistance plus élevée à la radiothérapie seule.

A travers ce travail, nous allons étudier les particularités de l'adénocarcinome du col utérin des malades opérées au service de chirurgie oncologique de l'INO tout en confrontant nos résultats aux dernières recommandations thérapeutiques

spécifiques à l'adénocarcinome du col. On mettra ainsi en évidence le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, comme nous allons insister sur les différentes modalités thérapeutiques ainsi que les facteurs pronostiques.

PREMIERE PARTIE :

ETUDE THEORIQUE

I. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DU COL UTERIN

I.1 Anatomie du col utérin

I.1.A Configuration

Le col utérin correspond à la portion basse de l'utérus, de forme cylindrique ou conique. Il mesure 3 à 4cm de long et 2,5 à 3,5cm de diamètre, ses dimensions et sa forme varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité et de son statut hormonal [1].

Le col donne insertion au vagin qui le divise en 3 parties : sus vaginale, vaginale et sous vaginale ou intra vaginale..

La portion intra vaginale est accessible au toucher vaginal et à l'examen au spéculum ; elle a une forme conique, percé à son sommet par l'orifice externe du col, qui donne accès à la cavité utérine, dont l'aspect est variable :

- chez la nullipare : il est fermé et élastique avec un orifice petit.
- chez la multipare : son aspect est déchiqueté

La portion s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé exocol, tandis que celle située au-dessus de l'orifice externe est appelé endocol [4,1,7].

La cavité du col est fusiforme, mettant en rapport la cavité utérine et vaginale, elle présente sur ses parois des plis appelés plis palmés (arbre de vie) . (figure 1)

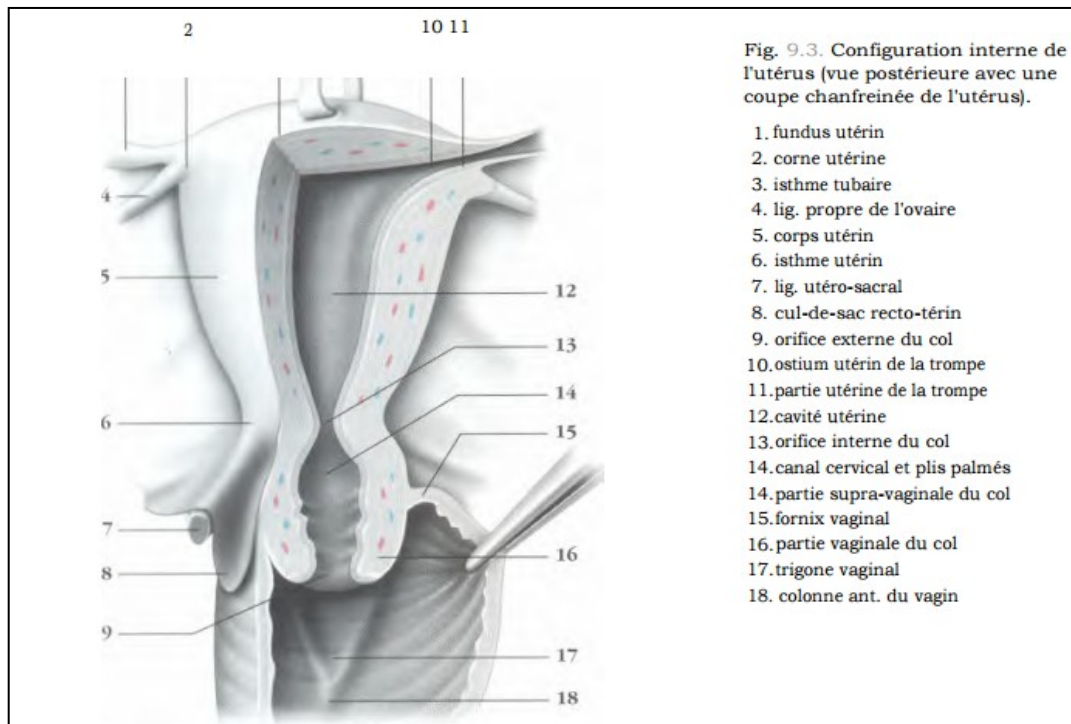


Figure 1. Configuration interne du col utérin [8].

I.1.B Rapports

Le col de l'utérus est en rapport avec

- en haut : le fond utérin
- en bas : le vagin
- latéralement : les uretères, l'artère utérine et l'artère vaginale
- en avant : la face postérieure de la vessie
- en arrière : la face antérieure du rectum [1]

La partie supra vaginale du col présente deux faces et deux bords :

- Au niveau de la face vésicale, le col est séparé de la partie rétro-trigonale de la base vésicale par le septum vésico-utérin. La face intestinale est séparée du rectum par le cul de sac recto-utérin de Douglas.
- Les bords répondent aux paramètres dont l'élément important est le croisement uretère- artère utérine.

La partie vaginale du col fait saillie dans le fornix vaginal et elle est séparée de la paroi vaginale par un cul de sac annulaire (Figure 2) [4].

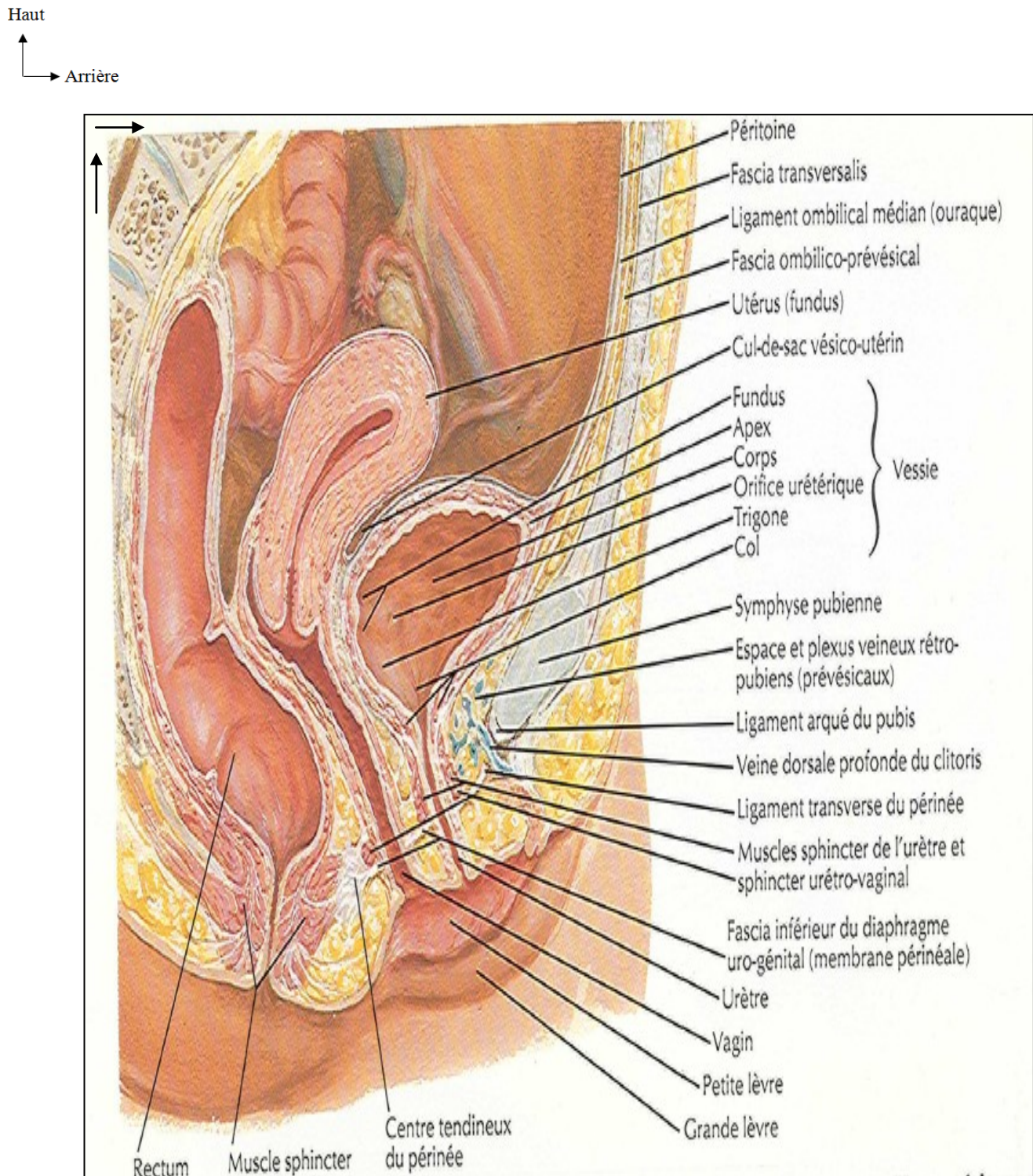


Figure 2. Coupe sagittale médiane du pelvis [6].

I.1.C Vascularisation

i. Les artères

La vascularisation artérielle du col est assurée par l'artère utérine (Figure 3) [7].

- Origine : l'artère naît du tronc antérieur de l'artère iliaque interne
- Trajet : il présente trois portions : rétro ligamentaire, sous ligamentaire et intra ligamentaire.

Dans la portion sous ligamentaire, elle donne l'artère cervico-vaginale qui vascularise la portion intra-vaginale du col de l'utérus.

Dans la portion intra-ligamentaire, elle donne cinq à six rameaux pour le col, ces rameaux sont obliques en bas et vers la ligne médiane ne pénétrant dans le col qu'après un trajet long et flexueux.

- Terminaison : elle se divise à l'angle supéro-latéral de l'utérus en deux rameaux, le rameau tubaire médial et le rameau ovarique médial [3,1].

ii. Les veines

Elles se drainent surtout par les veines utérines vers la veine iliaque interne. Les veines utérines forment deux systèmes, antérieur pré-urétéral et postérieur rétro-urétéral [1].

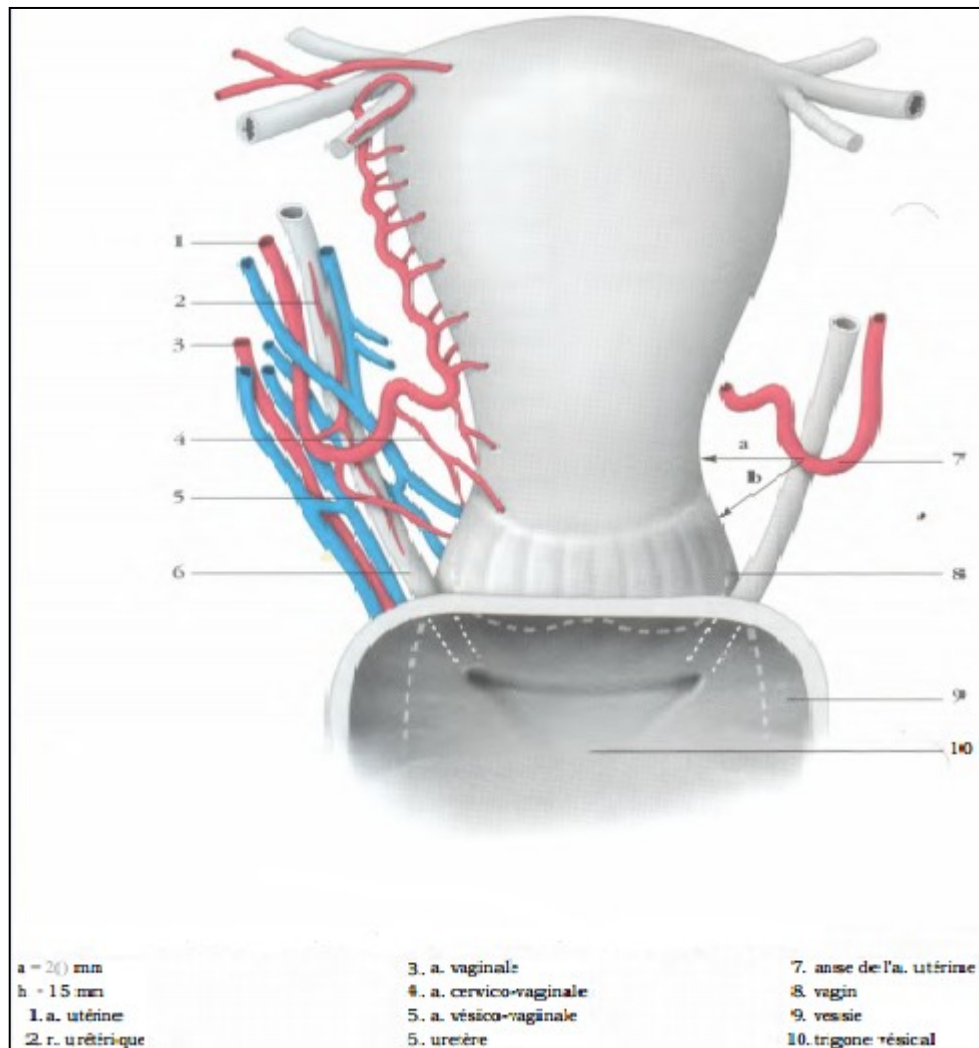


Figure 3. Vascularisation artérielle du col utérin [8].

iii. Les lymphatiques

Le drainage du col est assuré par le réseau inférieur, vers trois pédicules :

- pédicule iliaque externe, pré-urétrique
- pédicule iliaque interne, rétro-urétrique
- pédicule antéro-postérieur, qui suit les plis recto-utérins et se termine dans les nœuds lymphatiques sacrés [1,7].

Les lymphatiques du col sont richement anastomosés avec les lymphatiques du corps et des autres organes génitaux, ce qui implique un curage étendu en chirurgie carcinologique [1].

iv. Les nerfs

Issus du plexus hypogastrique inférieur, ils constituent le plexus utéro vaginal donnant le pédicule cervico-isthmique, gagnant la partie sus vaginale du col de l'utérus [1].

I.2 Histologie

La portion intra vaginale du col de l'utérus comprend une muqueuse exocervicale et une muqueuse endocervicale, qui sont normalement contigües sur une ligne exocervicale appelée zone de jonction pavimento-cylindrique [5].

I.1.A L'Exocol

Il circonscrit l'orifice externe du col [5]. La muqueuse exocervicale, en continuité avec la muqueuse vaginale sur toute sa périphérie au niveau des culs de sacs vaginaux. Elle est revêtue d'un épithélium pavimenteux non kératinisant, reposant sur un chorion conjonctif relativement dense très vascularisé [2].

L'exocol est chargé de glycogène et réparti en cinq couches qui sont : couche germinatrice ou basale profonde, couche basale externe, couche intermédiaire, couche superficielle ou zone de kératinisation et zone de desquamation (Figure 4) [5].

I.1.B L'endocol :

Parcouru par le canal cervical, il est tapissé par un épithélium uni stratifié mucosécrétant, les cellules sont cylindriques à noyau basal et au cytoplasme clair mucosécrétant. L'épithélium contient des invaginations ressemblant à des glandes (Figure 5) [2].

Dans certaines conditions pathologiques, ces éléments se multiplient et présentent une différenciation à l'origine des épithéliums métaplasiques [5].

I.1.C La jonction pavimento-cylindrique

Correspond à la zone de transition entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium pavimenteux stratifié, cette jonction se fait de façon brutale. Elle représente une zone de fragilité à la fois mécanique et immunitaire, sa nature et sa topographie varient selon l'âge [5].

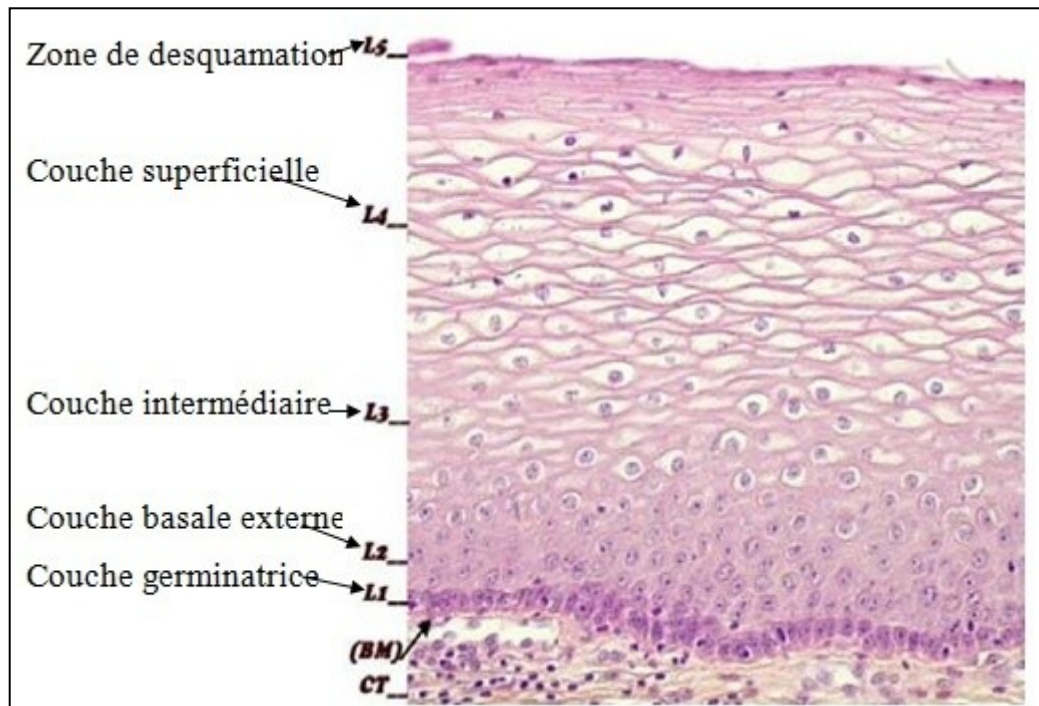


Figure 4. Coupe histologique d'un épithélium malpighien de l'exocol(x20)[5]

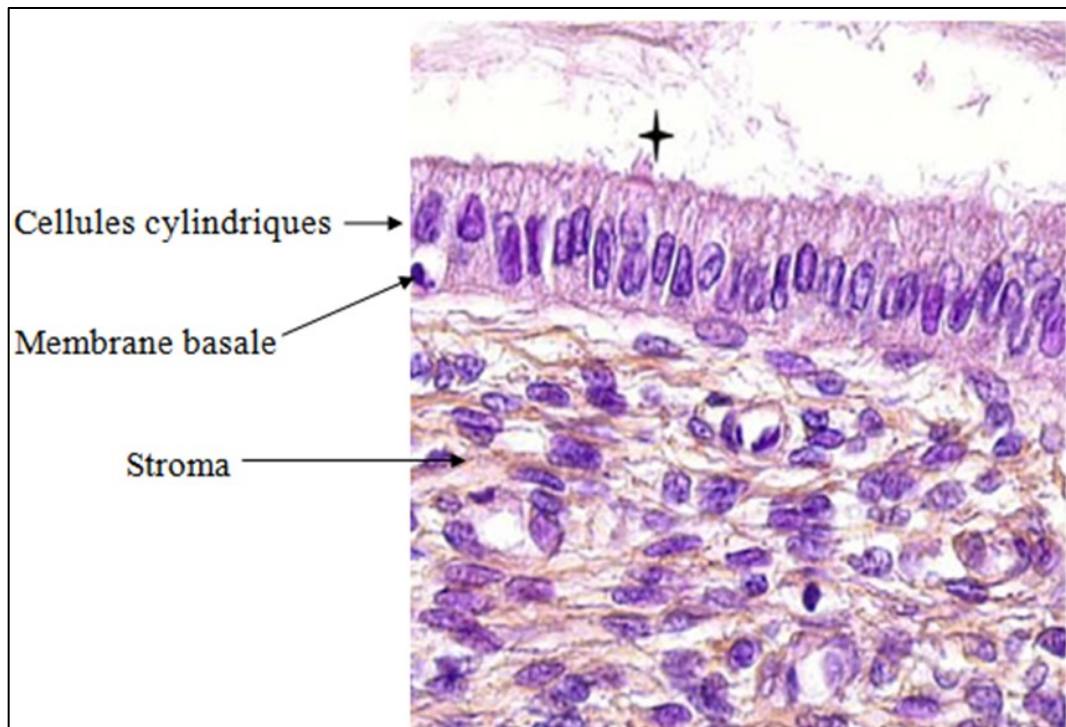


Figure 5. Coupe histologique d'un épithélium cylindrique de l'endocol (x40)[5].

I.3 Anatomie chirurgicale du col :

L'intervention chirurgicale sur le col impose de maîtriser parfaitement les rapports anatomiques des structures pelviennes.

On rappelle quelques connaissances anatomiques indispensables.

➤ **Utérus**

L'utérus est retenu dans l'excavation pelvienne par des structures ligamentaires représentées par :

- le ligament cardinal encore dénommé « paramètre » ou « paracervix » en dehors ;
- les lames sacro-recto-génito-pubiennes d'arrière en avant ;
- le ligament rond en haut et en avant, les pédicules annexiels en haut et en arrière. La mise en tension de l'utérus à l'aide d'un manipulateur utérin permet de tendre les ligaments et de faciliter la dissection chirurgicale.

➤ **Espaces chirurgicaux**

La fosse para-vésicale est séparée de l'espace vésico-utérin par les « piliers de la vessie » ou ligaments vésico-utérins, qui correspondent au prolongement des lames sacro-recto-génito-pubiennes. La fosse para-rectale est séparée de l'espace recto-vaginal par les ligaments recto-vaginaux et utéro sacrés. Le ligament cardinal sépare les fosses para-rectale et para-vésicale.

➤ **Artères et veines**

- **Artères principales**

Les artères utérines sont issues directement de l'artère iliaque interne ou le plus souvent d'une branche interne de l'artère ombilicale.

- **Artères secondaires**

La vascularisation de l'utérus est assurée par les artères des ligaments ronds issues du réseau iliaque externe.

L'utérus est aussi irrigué par les artères ovariennes via les ligaments utéro ovariens.

- **Veines**

Les veines utérines sont le plus souvent au nombre de quatre de chaque côté. Elles cheminent le long du ligament cardinal.

Les veines secondaires suivent le trajet des artères du même nom.

ANATOMIE CHIRURGICALE [40]

- Les attaches dorso-latérales du col et du tiers supérieur du vagin (paramètre du clinicien) sont nommées en langage anatomique paracervix. Ce terme doit remplacer les nombreuses autres dénominations : ligament cardinal, ligament de Mackenrodt, ou même paramètre car ce dernier ne fait référence en nomenclature internationale qu'au tissu entourant l'artère utérine. Le paracervix est une structure composée de :

- la partie médiale, ou proximale (par rapport au col) du paracervix est une densification conjonctive sans discontinuité avec le fascia péricervical ; elle s'étend jusqu'à l'aplomb de l'uretère ;
- la partie latérale, ou distale (par rapport au col) du paracervix est une zone cellulaire qui répond aux caractéristiques de toutes les aires ganglionnaires de l'organisme : elle contient vaisseaux, nerfs, et tissu cellulo-lymphatique;
- les ligaments vésico-utérins (et vésico-vaginaux) existent et ont une importance chirurgicale majeure. Ils font partie d'une structure complexe dénommée pilier vésical (à l'étranger «paramètre antérieur ») défini par la fosse para-vésicale latéralement et le septum vésico-utérin médialement. Ce pilier est constitué de deux parties : le ligament vésico-utérin médial et le ligament latéral de la vessie constamment latéral à l'uretère.
- Les fosses de Latzko : créations chirurgicales

L'apprentissage de la chirurgie pelvienne est d'abord et avant tout la maîtrise de l'ouverture de zones aréolaires : les septums vésico et recto-vaginaux, l'espace pré-vésical de Retzius, l'espace rétrorectal. Quatre zones supplémentaires – les fosses para-vésicales et les fosses pararectales droites et gauches – répondent à cette définition et sont une des clés de la chirurgie carcinologique. La fosse paravésicale est large et peu profonde. On la crée en effondrant les tissus entre l'artère ombilicale et la vessie d'une part, les vaisseaux iliaques et le muscle obturateur d'autre part. La fosse pararectale est étroite et profonde. On la crée en effondrant les tissus entre l'artère hypogastrique d'une part, le rectum et l'uretère d'autre part. Les deux fosses sont limitées en profondeur par le plancher pelvien.

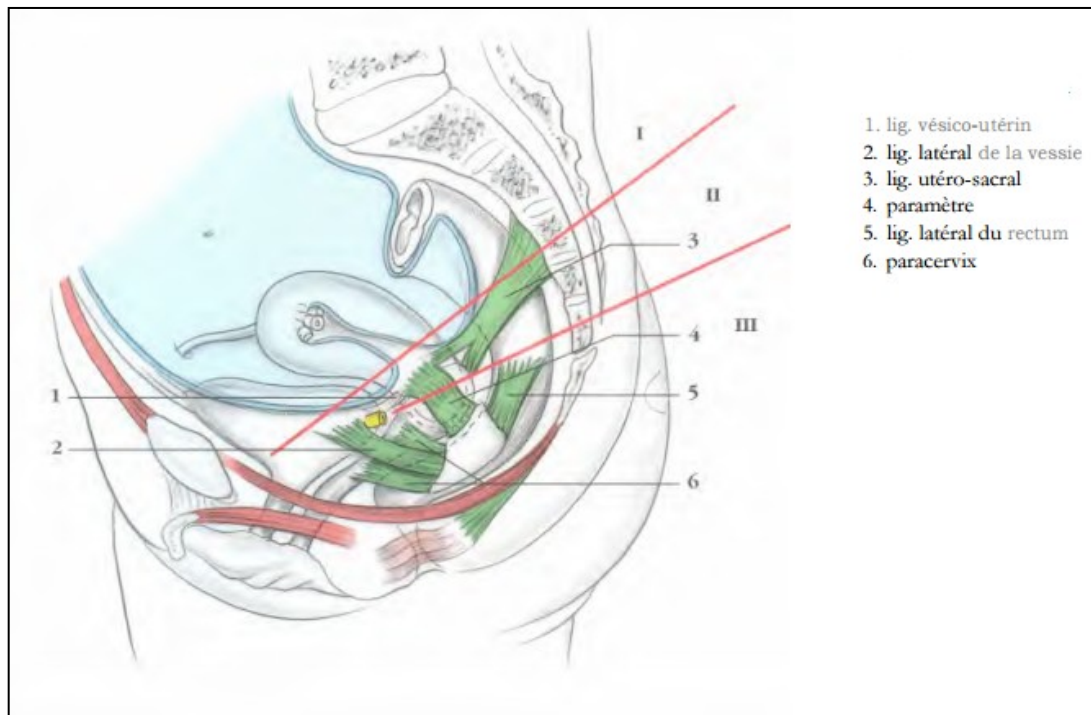


Figure 6. Topographie des ligaments utérins (vue latérale) [8].

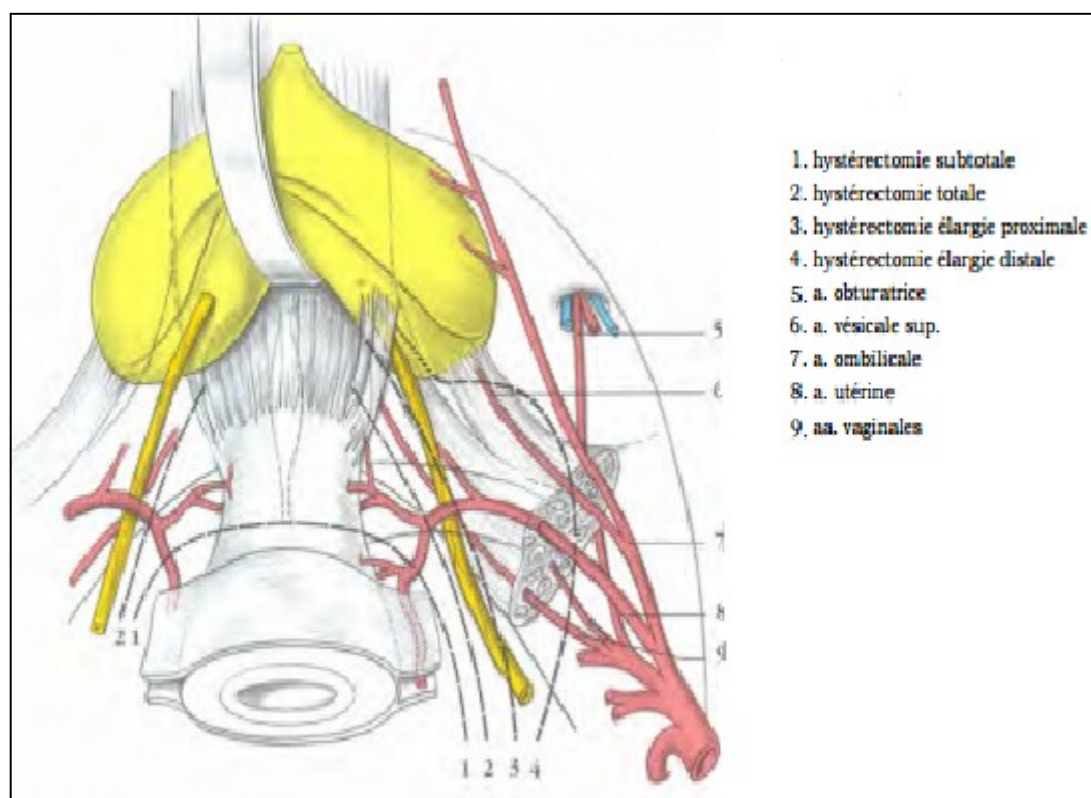


Figure 7. Étendue de l'exérèse au cours des hystérectomies (vue opératoire).[8]

II. ETIOPATHOGENIE DE L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN

II.1 Les lésions glandulaires précancéreuses:

Contrairement aux lésions malpighiennes auxquelles les tumeurs invasives sont souvent associées, l'histoire naturelle des lésions glandulaires est encore mal connue [53]. L'infection à HPV, et singulièrement l'HPV 18 est également incriminée dans la genèse de ces lésions, En reprenant la terminologie utilisée pour les lésions malpighiennes, des auteurs ont décrit :

II.1.A Les dysplasies glandulaires :

- les dysplasies glandulaires [41] légères ou CGIN 1(cervical glandular intraepithelial neoplasia)
- les dysplasies glandulaires modérées ou CGIN 2
- les dysplasies glandulaires sévères ou CGIN 3

Le diagnostic de néoplasie glandulaire peut d'abord être fait sur les préparatifs cytologiques. Sur la base de la terminologie de la British Society for clinic cytology (BSCC) (1986) , les frottis sont présentés comme "néoplasie glandulaire" s'il ya des cellules avec des caractéristiques cytologiques dyscaryotiques suggérant la néoplasie intraépithéliale cervicale glandulaire (CGIN). Cette catégorie ne doit pas être utilisée pour des changements dans les cellules endocervicales équivoques, qui doivent être codées comme borderline.

Les recommandations sur la dyskaryose glandulaire incluent (tableau 1):

- un consensus d'utiliser le terme "abnormal glandular cells".
- Les néoplasies glandulaires doivent être subdivisés selon le site probable de l'origine (col de l'utérus, endomètre, origine non spécifiée).
- Les frottis présentant une anomalie glandulaire borderline doivent être répétés à intervalles plus courts ou spécifiés.

Dix ans de suivi peuvent être nécessaires en cas de néoplasie glandulaire soupçonnée ou confirmée.

La présence de cellules endocervicales est nécessaire dans le suivi de frottis de femmes avec une anomalie glandulaire précédente.

Histologiquement, les lésions précancéreuses glandulaires représentent un spectre morphologique allant de légères à de graves anomalies. Semblable à la terminologie cytologique, il existe des différences dans la terminologie histologique de ces lésions entre l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les classifications britanniques. La récente classification OMS des tumeurs du sein et des voies génitales féminines (8)[42] catégorise les lésions glandulaires endocervicales comme une dysplasie glandulaire endocervicale et AIS. Une autre catégorie incluse dans la classification OMS est "atypie glandulaire". Cela représente des changements atypiques glandulaires épithéliaux qui sont susceptibles d'être réactionnels (par exemple, à une inflammation ou irradiation) plutôt que des changements néoplasiques. Les caractéristiques morphologiques distinctives pour ces catégories restent incertaines.

Au Royaume-Uni, le terme CGIN est largement utilisé. Cette terminologie est approuvée par le Collège royal des pathologistes et le Programme de dépistage cervical du National Health Service [67]. Deux qualités de CGIN sont reconnues notamment CGIN de haut grade (AIS) (H-CGIN) et CGIN de bas grade (L-CGIN). Cette classification, Toutefois, n'indique pas deux stades différents, mais plutôt c'est une réflexion d'un manque de critères robustes de diagnostic et de stadification. L'application d'un système de 3 grades a donné lieu à des difficultés à distinguer CGIN 1 et 2 ainsi que dans la définition du seuil le plus bas compatible avec un diagnostic de CGIN.

Les frottis de CGIN sont caractérisés par des groupes de cellules endocervicales abondantes montrant un surpeuplement nucléaire, une pseudostratification, un halo sur les bords, et la formation de rosette. La dyskaryose peut être subtile et variée de cellule à cellule. Les Caractéristiques suggérant l'invasion incluent la présence d'une diathèse maligne, la présence de macronucléoles et le fenêtrage de la chromatine nucléaire [43]. La CGIN est reconnue histologiquement par une combinaison d'anomalies architecturales et cytologiques (tableau 2). L-CGIN englobe les anomalies histologiques similaires à H-CGIN mais à un degré moindre. Dans la plupart des cas, la CGIN se produit à proximité de la zone de transformation (TZ). Tant l'épithélium de surface et les cryptes sous-jacentes peuvent être impliqués. Contrairement aux néoplasies intraépithéliales squameuses cervicales (CIN), des foyers séparés (" lésions sautées ") peuvent être trouvés plus haut dans le canal endocervical dans environ 10% des cas de CGIN.

Tableau 1. Rapports d'anomalie glandulaire utilisant la British Society for clinical cytology (BSCC) (1986) et les critères proposés critères BSCC 2002 par rapport à la classification Bethesda[41]

BSCC 1986	Proposed BSCC Terminology 2002	Bethesda 2001
Borderline nuclear change	Borderline nuclear change • BNC (use description in text) • BNC, high-grade not excluded	• Atypical squamous cells • Atypical squamous cells undetermined significance (ASC-US), can not exclude HSIL (ASC-H) • Atypical endocervical/ endometrial/ glandular cells: NOS or favor neoplasia
Glandular neoplasia	? glandular neoplasia (use free text to describe type) • Endocervical • Endometrial • Other • NOS	• Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) • Adenocarcinoma: endocervical, endometrial, extrauterine, NOS
NOS, not otherwise specified.		
© 2005 IGCS, <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 15, 583–592		

Les sous-types histologiques de CGIN :

Le type le plus commun de la CGIN est la variante endocervicale habituelle avec les caractéristiques décrites ci-dessus. Autres variantes moins courantes comprennent le sous-type :

- intestinal : caractérisé par la présence de cellules caliciformes et, moins fréquemment, ou des cellules de Paneth neuroendocrines.
- Endométriode
- Tubulaire (cilié)
- A cellules claires
- Mucineux stratifié intraépithélial[44]: cela montre la morphologie similaire à CGIN mais avec des globules mucineux conservés à travers la lésion dysplasique. Dans la plupart des exemples, le sous-type mucineux stratifié intraépithélial est associé à une CIN ou H-CGIN, et sa présence dans une biopsie est une indication à d'autres biopsies.

Tableau 2. Caractéristiques histologiques des néoplasies glandulaires
intraépithéliales du col de l'utérus CGIN [41]

A Architectural features
• Glandular crowding
• Glandular branching
• Glandular budding
• Intraluminal papillary projections
• Cribriform pattern
B Cytologic features
• Abrupt transition to normal
• Nuclear stratification and loss of polarity
• Nuclear enlargement
• Hyperchromasia
• Increased mitoses, some atypical
• Loss of intracytoplasmic mucin
• Goblet cells
• Apoptotic bodies

La définition des précurseurs (dysplasie, hyperplasie atypique)[9]

En reprenant la terminologie utilisée pour les précurseurs du carcinome in situ malpighien du col utérin, quelques auteurs ont décrit des dysplasies épithéliales glandulaires [10]. Certains ont utilisé le terme d'hyperplasie atypique [11] pour décrire des lésions ressemblant à un adénocarcinome in situ mais comportant moins d'atypies nucléaires et peu de mitoses. D'autres ont repris la terminologie de Richart en utilisant le terme de Cervical Intraepithelial Glandular Neoplasia ou CIGN [12]. Dans cette classification, la dysplasie glandulaire correspond à une CIGN I ou II et l'adénocarcinome in situ à une CIGN III. Si une progression des lésions de la dysplasie glandulaire légère vers l'adénocarcinome infiltrant apparaît logique, les pathologistes se heurtent à l'absence de critères morphologiques précis de ces lésions. L'épithélium malpighien exocervical normal possède une trentaine de couches de cellules et la topographie des anomalies (un tiers inférieur dans la CIN I, la moitié à deux tiers dans la CIN II et totalité dans la CIN III) permet assez bien de grader la dysplasie /CIN. Dans un épithélium glandulaire, il n'y a qu'une couche de

cellules cylindriques, voire au maximum deux si on tient compte de la couche de cellules de réserve. On ne peut utiliser une proportion d'épithélium transformé pour grader la lésion. Le diagnostic de dysplasie glandulaire ou d'hyperplasie atypique reste donc subjectif. Il correspond à un épithélium dont les cellules possèdent des anomalies nucléaires, mais qui ne sont pas assez marquées pour que l'on puisse retenir le diagnostic d'adénocarcinome.

Le diagnostic différentiel avec les lésions bénignes

L'adénocarcinome cervical pose des problèmes de diagnostic différentiel avec de nombreux processus bénins et il est évidemment essentiel de les connaître. – L'endocol est d'origine mullerienne et embryologiquement, les canaux de Müller donnent naissance à l'épithélium ovarien, tubaire, endométrial et endocervical. Il n'est donc pas étonnant que l'épithélium endocervical puisse se transformer (métaplasie) en un épithélium de type tubaire [13,14,15]. Il perd son caractère mucosécrétant et devient pourvu de cils. Ce phénomène est fréquent et occasionne, on l'a vu, des faux positifs sur frottis. À l'histologie, le diagnostic est plus facile. L'épithélium peut inquiéter du fait de sa basophilie liée à la disparition de la mucosécrétion, mais les cellules n'ont pas d'atypies et les cils sont bien visibles à l'apex des cellules (figure 8).

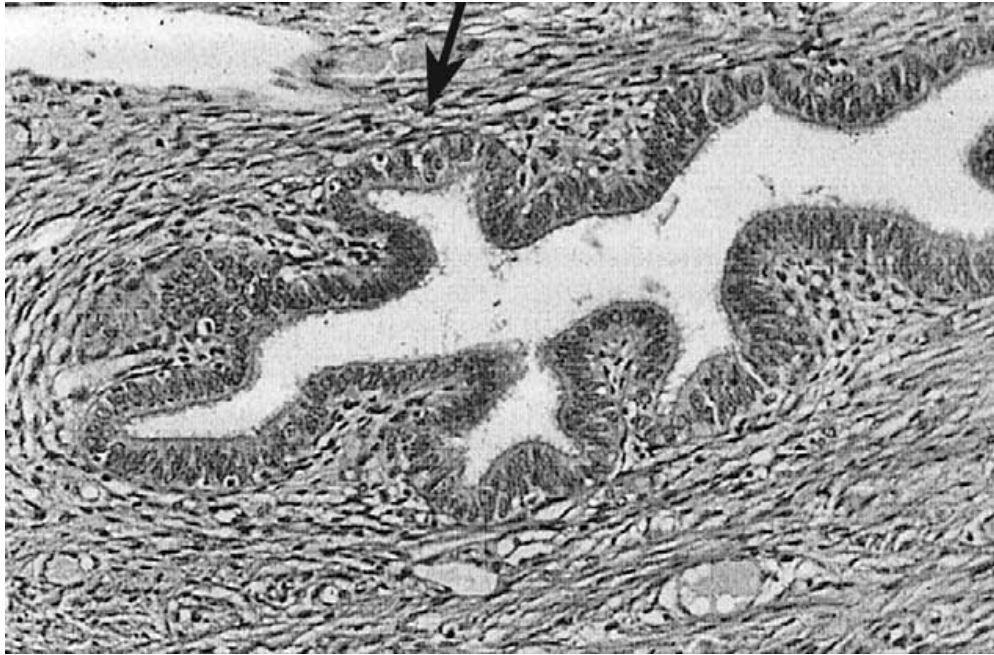


Figure 8. Métaplasie tubaire : glande endocervicale limitée par un épithélium cylindrique cilié ressemblant à l'épithélium tubaire.

- En cas de cervicite marquée, des atypies épithéliales glandulaires réactionnelles à l'inflammation peuvent évoquer une prolifération épithéliomateuse [16]. Elles sont plus facilement reconnues en histologie. Le chorion est peuplé de cellules inflammatoires polymorphes qui se mêlent (exocytose) à l'épithélium glandulaire (figure 8). On peut y rattacher les atypies glandulaires postradiques où les cellules comportent des anomalies nucléaires, mais leur cytoplasme est fréquemment vacuolisé.

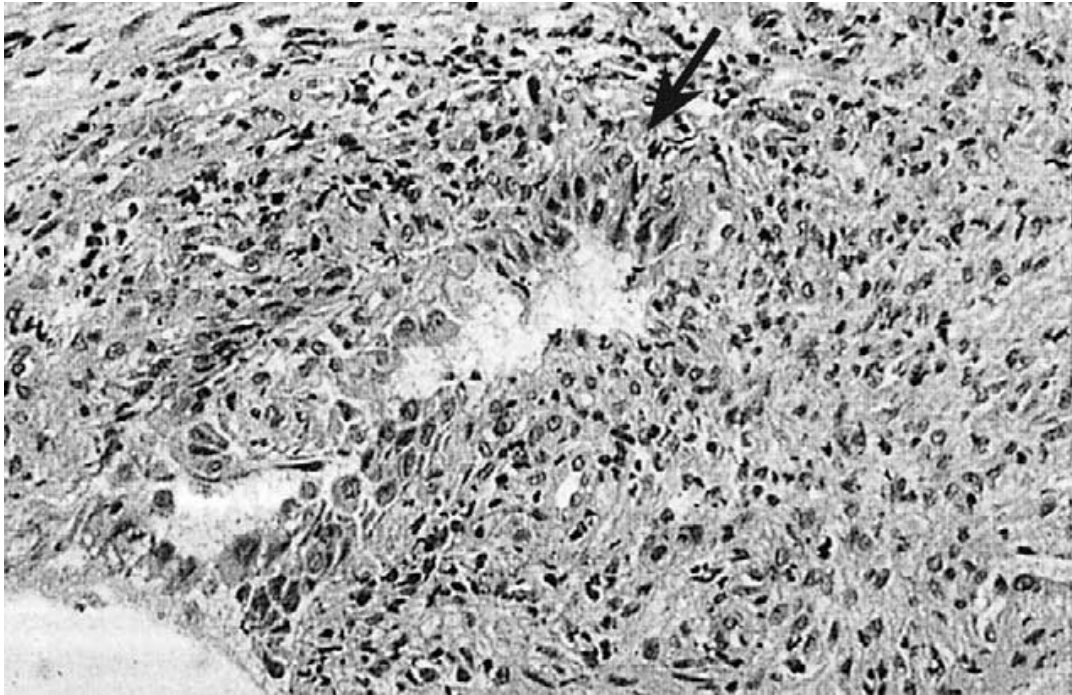


Figure 9. Atypies épithéliales glandulaires réactionnelles à une cervicite.

- Les atypies d'Arias Stella classiquement observées au niveau de l'endomètre en cas de grossesse intrautérine ou ectopique concernent parfois les glandes endocervicales et peuvent simuler un adénocarcinome. Ce piège est classique mais l'image est facilement reconnue en histologie.
- Les vestiges mésonéphrotiques [17] sont souvent très impressionnants car ils sont profondément ancrés dans la charpente conjonctive du col. Cette topographie peut faire évoquer sur une pièce de conisation une lésion infiltrante mais au niveau de ces reliquats embryonnaires, il n'y a aucune atypie (figure 9).

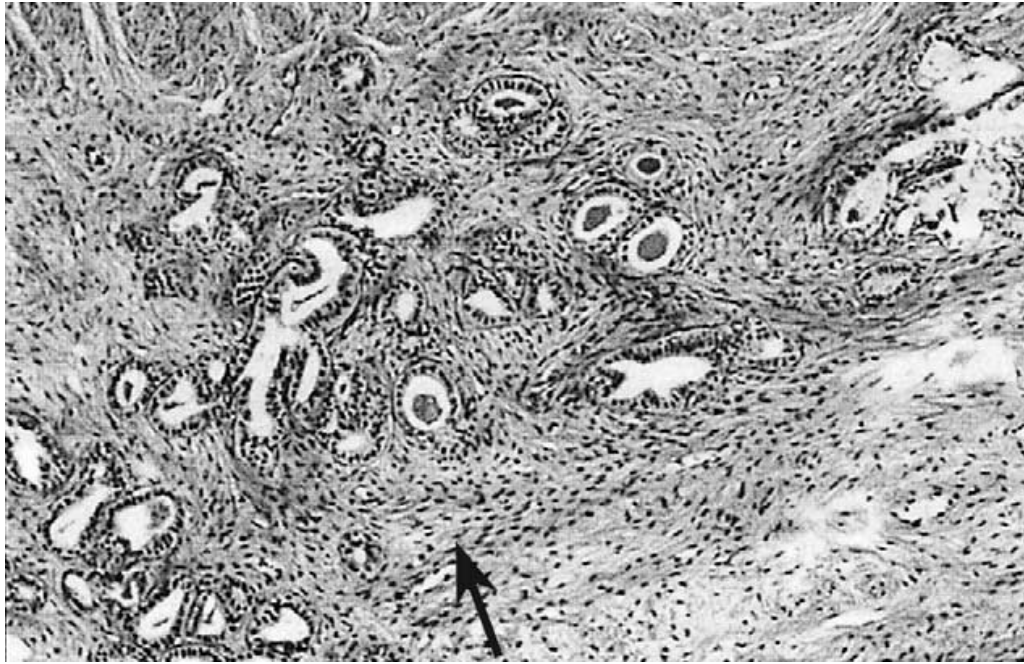


Figure 10. Vestiges wolffiens : glandes profondément enchâssées dans la charpente conjonctive du col. Leur bordure épithéliale non mucosécrétante est faite de cellules régulières.

- C'est surtout l'hyperplasie microglandulaire qui est le piège diagnostique le plus redoutable. Il s'agit d'une lésion observée le plus souvent chez la femme jeune, sous traitement oestroprogestatif, pouvant régresser à l'arrêt du traitement. Elle peut être asymptomatique ou se révéler par des métrorragies, des leucorrhées, des frottis anormaux. Elle se présente parfois sous la forme d'un polype ou d'un ectropion polypoïde pouvant être inquiétant cliniquement. À l'examen histologique, la lésion peut évoquer un adénocarcinome. Elle est constituée d'une prolifération de tubes glandulaires de petite taille étroitement juxtaposés (figure 10), disposés dans une charpente conjonctive d'abondance variable. Celle-ci est inflammatoire ou constituée de cellules identiques aux éléments épithéliaux des glandes. Les cellules épithéliales des tubes glandulaires

sont généralement un noyau monomorphe mais il existe parfois des atypies [18].

En général la lésion est négative pour l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) en immunohistochimie [19]. On invoque dans sa pathogénie le rôle joué par une hyperplasie des cellules de réserve [20] sous-cylindriques avec différenciation glandulaire constituant des microglandes. L'hyperplasie microglandulaire est une lésion de nature bénigne sans potentialité évolutive vers un adénocarcinome [21,22]. Elle est rare en tant qu'entité anatomoclinique, mais apparaît fréquente comme micro foyer de découverte histologique fortuite, si on prend soin de la rechercher attentivement sur les conisations ou les hystérectomies [23].

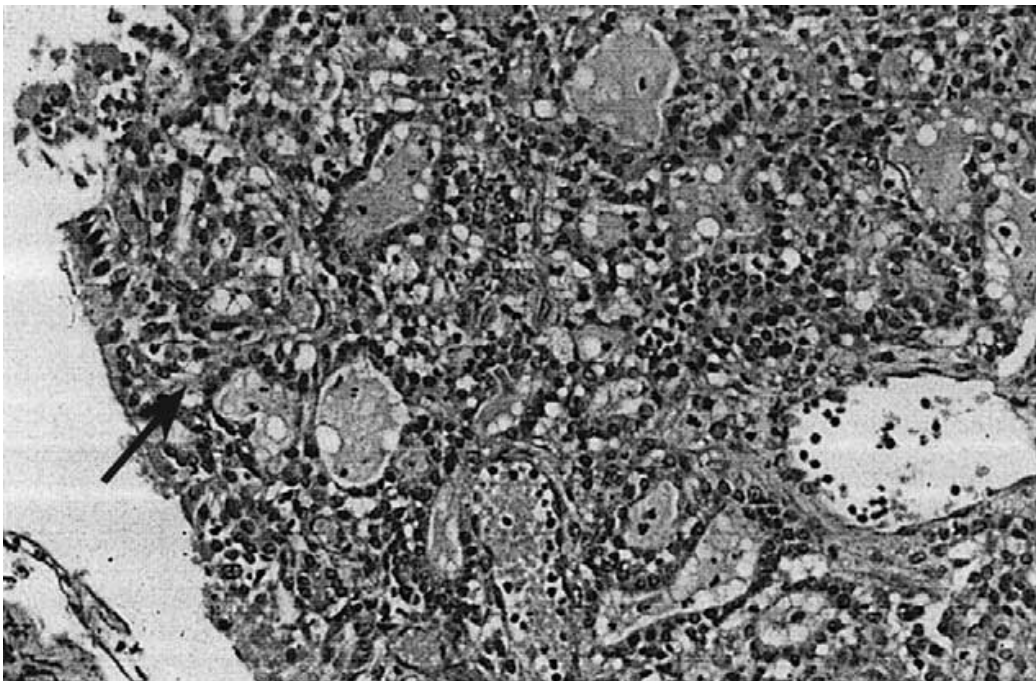


Figure 11. Hyperplasie microglandulaire : prolifération de tubes glandulaires de petite taille étroitement juxtaposés

II.1.B L'adénocarcinome in situ :

Cette lésion peut évoluer vers un adénocarcinome micro-invasif ou invasif. Sa fréquence est difficile à préciser. L'adénocarcinome in situ n'est souvent diagnostiqué que sur les pièces opératoires (conisation ou hystérectomie).

Malgré la classification de Bethesda [24] qui retient la présence de cellules endocervicales (figure 11) comme critère de significativité du frottis, les faux négatifs restent fréquents. Le caractère souvent bien différencié des carcinomes glandulaires, proches du tissu cylindrique normal est également une source supplémentaire de difficulté diagnostique. Les cellules glandulaires néoplasiques sont plus petites que les éléments malpighiens et au sein des placards denses qu'elles constituent, les anomalies nucléaires sont plus difficilement perceptibles.

Il existe au niveau de l'épithélium cylindrique comme au niveau de l'épithélium malpighien, un éventail de lésions intraépithéliales glandulaires dont les anomalies s'aggravent progressivement et précèdent les états cancéreux. Bousfield et al. [26] ont proposé de regrouper, sous le terme de dysplasie endocervicale, ces anomalies cytologiques caractérisées par une dyscaryose des cellules endocervicales. Brown et al. [27], dans une étude histologique, les qualifient d'atypies glandulaires potentiellement malignes. En réalité, les critères morphologiques de ces lésions précurseurs sont mal définis et peu reproductibles.



Figure 12. Frottis endocervical : placards de cellules glandulaires endocervicales normales.

- On peut cytologiquement évoquer un adénocarcinome sur l'aspect des cellules et leur mode de groupement. Classiquement, les cellules d'un adénocarcinome, comme pour toute néoplasie, ont un noyau augmenté de volume, avec une chromatine anormale, densifiée (hyperchromatisme), mais il est souvent excentré, tandis que leur cytoplasme apparaît vacuolisé, ce qui traduit leur nature glandulaire (figure 12). Surtout, les cellules ont un mode d'agencement caractéristique. Elles se groupent en amas tridimensionnels prenant parfois une architecture papillaire ou en placards de cellules à disposition palissadique.
- La distinction cytologique entre un adénocarcinome in situ et invasif n'est pas facile. Les lésions infiltrantes, en principe, s'accompagnent d'un fond de diathèse tumorale (nécrose et hémorragie) et les anomalies nucléaires sont plus marquées.

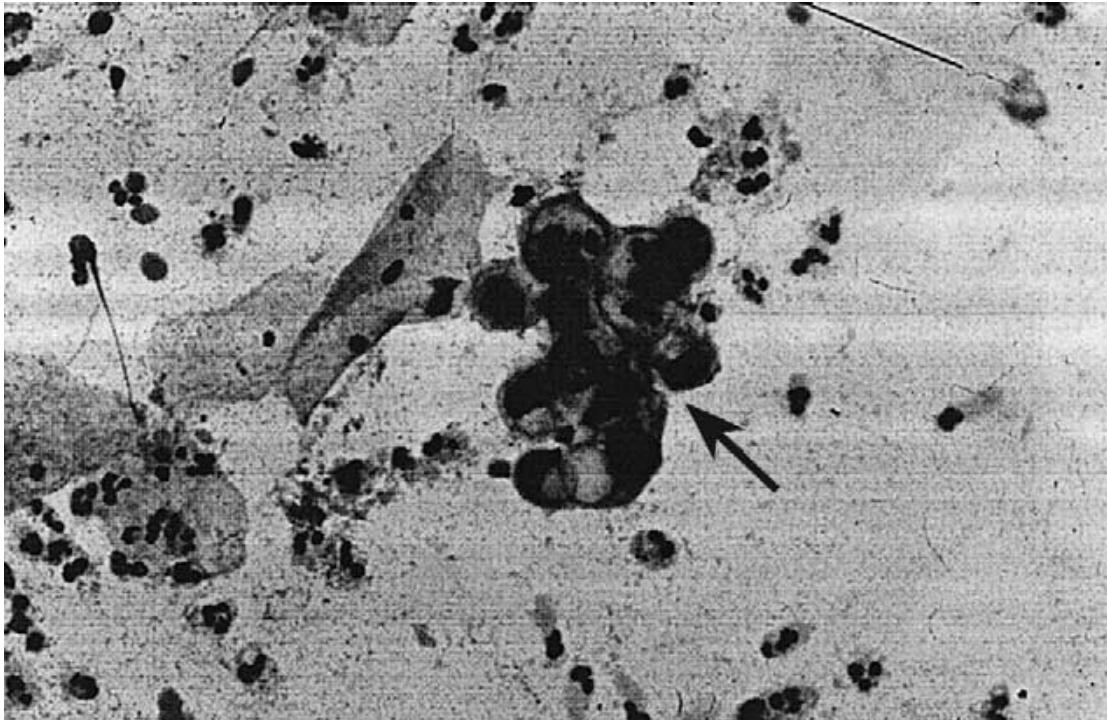


Figure 13. Frottis : adénocarcinome. Amas papillaire de cellules à noyau hyperchromatique avec un cytoplasme vacuolisé.

DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

L'adénocarcinome in situ endocervical correspond à une entité bien caractérisée du point de vue histologique [9]. Le revêtement épithélial cylindrique endocervical et les glandes endocervicales, normalement bordés par un épithélium cylindrique bien différencié et mucosécrétant (figure 13) deviennent limités par un épithélium comportant des signes de transformation épithéliomateuse. Il est pluristratifié, constitué de cellules à noyau hyper chromatique (figure 14), avec des images de mitoses. On a décrit diverses variétés d'adénocarcinome in situ [28,29,30] en fonction du type cellulaire observé, endocervical , intestinal ou endométrial. La variété endocervicale est la plus fréquente. Cette classification n'a aucune influence sur le pronostic. Cependant, la muqueuse glandulaire endocervicale normale est par définition faite de cellules mucosécrétantes et les formes avec persistance de la mucosécrétion peuvent plus facilement échapper au

diagnostic (figure 15). L'adénocarcinome in situ, du point de vue morphologique, pose trois difficultés diagnostiques:

- la définition des précurseurs (dysplasie, hyperplasie atypique).
- l'exclusion d'une infiltration.
- le diagnostic différentiel avec les lésions bénignes.

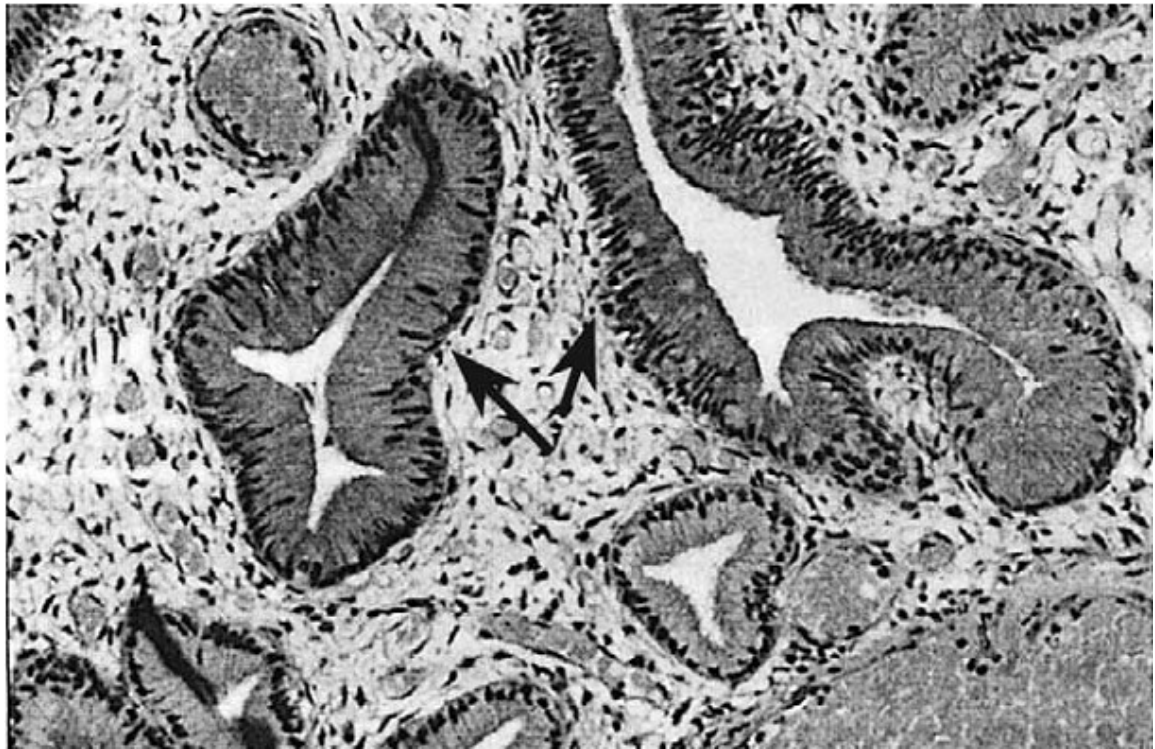


Figure 14. Muqueuse glandulaire endocervicale normale : tubes glandulaires limités par un épithélium régulier mucosécrétant.

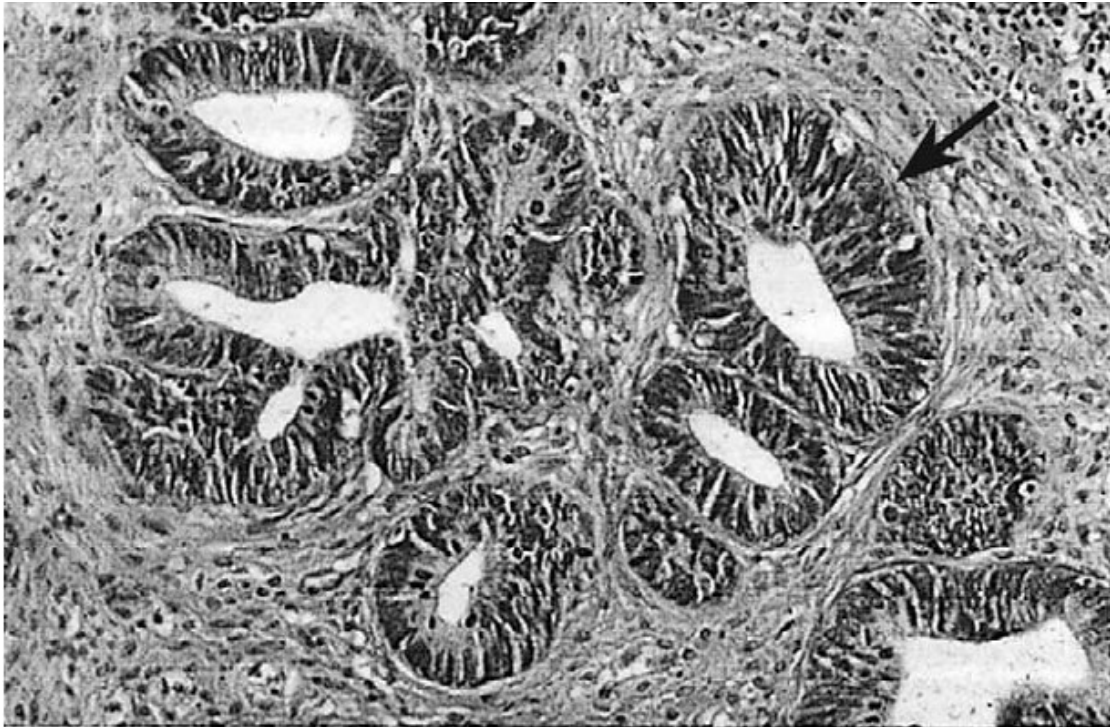


Figure 15. Adénocarcinome in situ endocervical : glandes bordées par un épithélium pluristratifié fait de cellules à noyau hyperchromatique, avec perte de la mucosécrétion



Figure 16. Adénocarcinome in situ endocervical : conservation de la mucosécrétion.

Le seul précurseur incontesté de l'adénocarcinome infiltrant est l'adénocarcinome in situ. De nombreux arguments plaident en faveur d'une filiation entre les deux lésions :

- l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome in situ est d'au moins dix ans inférieur à celui de l'adénocarcinome invasif [26,31,32] ;
- les lésions infiltrantes et in situ ont un aspect histologique voisin et coexistent souvent ;
- la relecture de frottis ou de biopsies antérieures chez des patientes porteuses d'adénocarcinome infiltrant a révélé parfois des adénocarcinomes in situ non diagnostiqués [33]. Si on compare aux néoplasies malpighiennes [34] (où les lésions intraépithéliales sont fréquentes en regard des carcinomes infiltrants), on est frappé par la rareté de l'adénocarcinome in situ par rapport aux adénocarcinomes invasifs. Chaque série publiée ne comporte que peu de cas [33]. Ce sont les difficultés du diagnostic précoce qui expliquent ce paradoxe. D'ailleurs, l'adénocarcinome in situ est souvent découvert fortuitement lors de l'analyse histologique d'une pièce de conisation effectuée pour une CIN malpighienne. Devant une lésion intra épithéliale malpighienne, le pathologiste doit donc toujours regarder attentivement les glandes à fin de ne pas méconnaître une néoplasie glandulaire. L'adénocarcinome in situ concerne généralement la jonction squamo-cylindrique [36] (figure 16) et la zone de transformation. Il s'étend le long du canal endocervical en moyenne sur une longueur de 1 à 1,5 cm , pouvant atteindre jusqu'à 3 cm [1]. Il est parfois multifocal [36,38]. Il est essentiel de préciser l'état des

limites d'exérèse et tout particulièrement de la limite supérieure endocervicale.

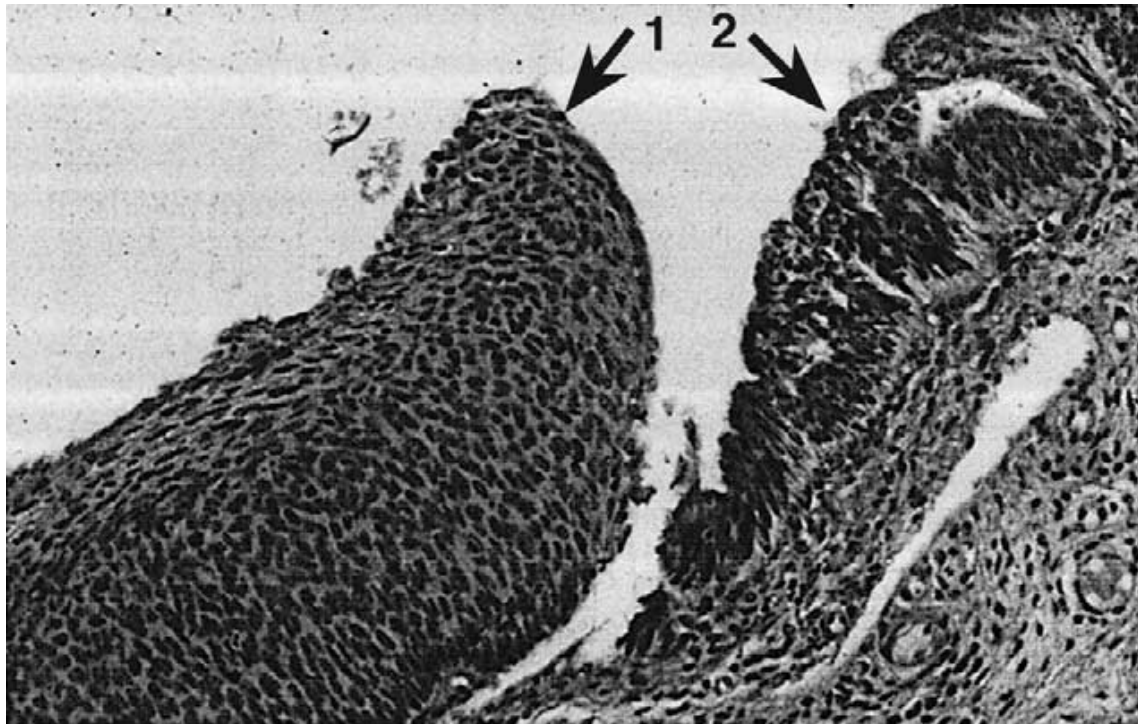


Figure 17. Jonction squamo-cylindrique : CIN malpighienne de haut grade sur le versant malpighien(1) ; adénocarcinome in situ sur le versant endocervical(2).

Exclusion d'une infiltration

Devant un diagnostic d'adénocarcinome in situ, il est fondamental d'éliminer une invasion. Même si le diagnostic d'adénocarcinome in situ a été porté sur biopsie, la conisation s'impose (avec coupes sériées) pour rechercher un foyer infiltrant. Celui-ci se traduit essentiellement par des modifications architecturales. Du fait de l'invasion, le tissu conjonctif situé entre les glandes disparaît. Elles deviennent juxtaposées et constituent des massifs creusés de cavités glandulaires, réalisant des images dites cribriformes ou polyadénoïdes. Parfois entre les glandes néoplasiques on retrouve du stroma fibreux , différent du tissu conjonctif de la muqueuse endocervicale normale. Enfin la topographie des glandes carcinomateuses enchassées profondément, au-delà des cryptes glandulaires, peut aider au

diagnostic d'infiltration. Au niveau de la muqueuse malpighienne normale, l'épithélium, limité par une membrane basale, repose sur un abondant chorion.

On peut ainsi visualiser facilement les différentes étapes morphologiques de la progression néoplasique : CIN, rupture de la membrane basale, bourgeonnement épithéliomateux en direction du chorion (micro invasion stromale débutante), micro invasion constituée puis carcinome épidermoïde infiltrant. Au niveau de la muqueuse endocervicale, les glandes sont très ramifiées et il y a très peu de tissu conjonctif entre elles. De ce fait, les différentes étapes de progression d'une néoplasie glandulaire sont très difficiles à identifier. Même s'il a été décrit des micro invasions stromales débutantes [39] et si Ostor [38] rapporte une importante série d'adénocarcinome micro invasifs , il faut bien admettre que les critères diagnostiques sont subjectifs et peu reproductibles. Ainsi , seules deux entités restent bien définies en pratique , l'adénocarcinome in situ et l'adénocarcinome infiltrant.

II.1.C L'adénocarcinome micro invasif :

L'existence de cette entité est controversée. Les auteurs qui la reconnaissent, utilisent le même critère d'invasion de stroma que pour les carcinomes malpighiens micro-invasifs (inférieur à 5 mm) [50,51,52].

L'adénocarcinome micro-invasif [41] est défini comme un néoplasme glandulaire dans lequel l'étendue de l'invasion du stroma est tellement minime que le risque des métastases des ganglions lymphatiques locaux est négligeable. Contrairement à son homologue épidermoïde, l'adénocarcinome invasif précoce ou micro-invasif reste une catégorie controversée [45]. La FIGO actuelle (1995) omet la mise en scène une référence spécifique aux lésions glandulaires au stade IA [46].

La caractéristique de l'adénocarcinome invasif précoce est l' invasion stromale. La profondeur d'invasion et la largeur de la tumeur doit être mesurée pour la gestion clinique.

Il ya des problèmes pratiques dans l'identification de l'adénocarcinome invasif précocemicroscopiquement.

Bien que l'adénocarcinome microinvasif peut présenter comme un petit adénocarcinome, les cas ayant un extrêmement complexe modèle glandulaire ou petits bourgeons de cellules provenant à partir de H-CGIN sont également rencontrés. Une réaction stromale sous la forme d'un œdème, desmoplasie, ou un infiltrat inflammatoire est un indice utile de la présence de début d'invasion, comme l'acquisition en plus d'un phénotype " squamoïde " par les cellules à l'interface épithélio-stromal. Compte tenu de la complexité architecturale des glandes endocervicales qui sont formées par un épithélium profondément invaginé avec une ramification secondaire et formation de tunnels [47], la mesure précise de la profondeur de l'invasion est souvent problématique dans l'adénocarcinome endocervical microinvasif.

Dans certains cas, il peut ne pas être possible de déterminer si l'invasion est présente ou non. En outre, il n'y a pas de consensus sur la profondeur acceptable d'invasion pour un diagnostic de cancer invasif précoce. Certains chercheurs ont utilisé une profondeur d'invasion de 1, 2, ou 3 mm ou moins et d'autres de 5 mm ou moins [48,49]. Dans certains cas, la profondeur doit être mesurée à partir de la surface plutôt que du point d'origine, ce qui peut être difficile à établir. Par conséquent, l'épaisseur de la tumeur plutôt que la " Profondeur de l'invasion " est souvent mesurée.

II.2 Le rôle du papillomavirus humain(HPV) dans la genèse de l'adénocarcinome du col

II.2.A Définition :

Les HPV appartiennent à la grande famille de papillomaviridae [53] dont 118 génotypes ont été totalement caractérisés et séquencés en 2004. [54] Ce sont des virus qui font 55 nm de diamètre, le génome est un ADN double brin circulaire d'environ 8000 paires de bases. [55]

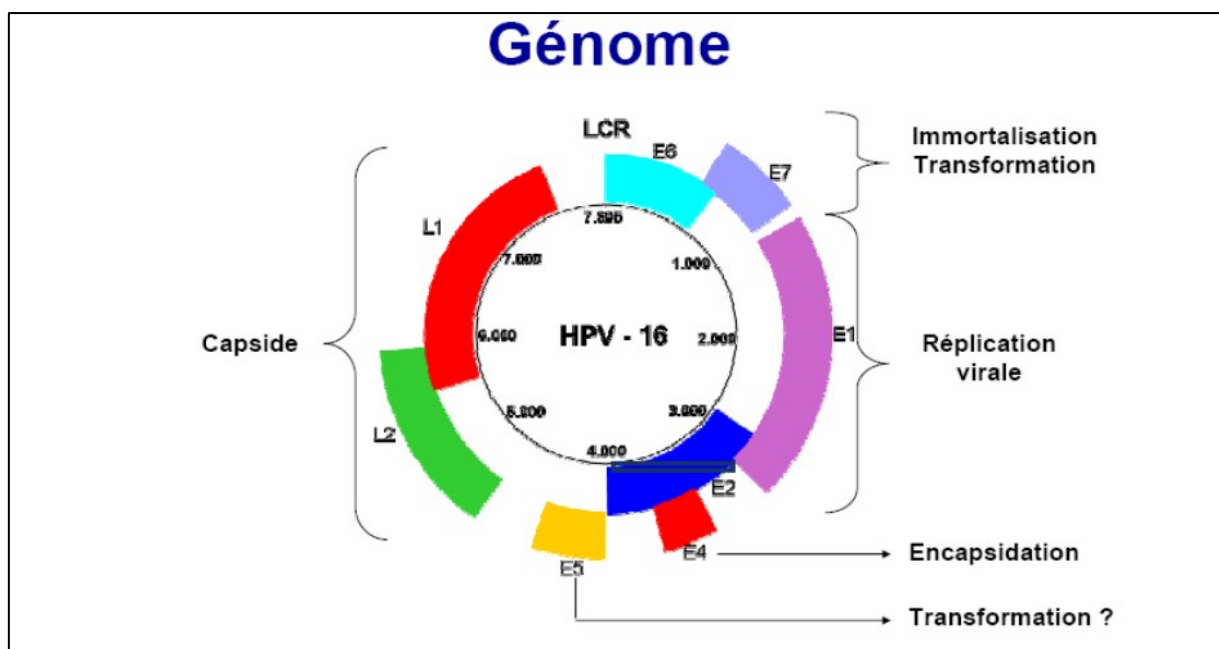


Figure 18. Organisation du génome d'un papillomavirus humain (généotype 16)[56]

Ces virus sont épithéiotropes infectant essentiellement le revêtement cutané et certaines muqueuses ; la majorité d'entre eux infectent la peau, provoquant des lésions bénignes (verrues vulgaires) soit des lésions potentiellement graves c'est le cas d'épidermiolyse verruciforme (maladie héréditaire évoluant vers un cancer cutané dans 25% des cas). Plus de 40 types infectent les muqueuses du tractus génital et anal, les auteurs ont classés les HPV en: bas risque (HPV 6,11,42,43,44,

responsables des condylomes génitaux) ; et haut risque retrouvés dans les cancers invasifs (HPV type 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68) [50,68].

II.2.B Transmission :

La transmission des types responsables de lésions cutanées se fait par contact direct peau à peau ; et pour ceux qui causent l'atteinte génitale, la voie de transmission est essentiellement sexuelle et se fait aussi par contact et non par le sperme ou le sang [54,57,56]. L'infection génitale par un HPV est une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus répandues chez les femmes jeunes sexuellement actives. Le nombre de nouvelles infections génitales par un HPV dans le monde est estimé à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV [56].

II.2.C Epidémiologie :

Les infections à HPV ont un pic de prévalence dans les populations âgées de plus de 20 à 25 ans soit environ 10 ans avant celui des lésions cervicales dysplasiques. La prévalence moyenne des HPV-HR est de 15% ; mais peut atteindre 40% en fonction des populations. On observe une clairance d'infection dans 70% des cas dans à 1 an, et plus de 90% des cas à 3 ans ; quatre facteurs de risque importants conditionnent la persistance de l'infection virale et l'apparition d'une dysplasie : les types viraux HPV-HR, la charge virale, la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection à l'HPV et les facteurs environnementaux tels que les hormones et le tabac.[54,58]

Les HPV à haut risque sont rencontrés dans plus de 99% des cancers du col de l'utérus, parmi les 15 types décrits les plus fréquents sont 16, 18, 45, 31,33. Les HPV 16 et 18 sont respectivement associés à environ 50 et 20% des cancers de col

utérin, le génotype 16 est le plus fréquemment associé aux cancers épidermoïdes et le génotype 18 aux adénocarcinomes. [58]

II.2.D Pathogénie et Oncogénicité

Les HPV ont un tropisme dirigé essentiellement vers les épithéliums malpighiens. Au niveau du col utérin, la cellule cible est représentée par la cellule germinale de la couche basale de la jonction exocol-endocol. Après la contamination et selon le type de l' HPV, plusieurs évolutions sont possibles :

i. L'infection latente :

Dans un certain nombre de cas, après la contamination le virus reste quiescent et l'épithélium apparaît sain, c'est la phase de latence. Les mécanismes de cette latence ne sont pas encore élucidés.

ii. l'infection productive :

Sous l'influence de certains facteurs de risque endogènes et exogènes le virus latent va se multiplier sans s'intégrer au génome de la cellule hôte, c'est la phase de multiplication virale source de contamination.

iii. l'intégration de l'ADN viral :

Après un certain nombre de phénomènes génétiques complexes, faisant intervenir des gènes précoces (E1 ; E2, E4, E6 et E7) et tardifs (L1 et L2), l'ADN viral s'intègre au génome de la cellule hôte.

Cette intégration est une caractéristique des HPV à haut risque (essentiellement les types 16 et 18), ce qui les différencie des HPV à bas risque qui, habituellement, ne s'intègre pas au génome cellulaire. Les gènes codants pour les protéines E6 et E7 des HPV à haut risque sont oncogènes. E6 et E7 fixent respectivement les suppresseurs de tumeurs p53 et pRb les rendant inactifs donc leurs interactions avec des protéines impliquées dans la régulation du cycle

cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose et la surveillance immune, sont à l'origine d'une instabilité génomique à cause de l'intégration du génome viral à celui de la cellule hôte ce phénomène est toujours associé à la cancérisation ; ainsi, les protéines E6 et E7 sont exprimées dans les cellules cancéreuses. Les mécanismes carcinogènes cervicaux ne sont pas univoques, parmi les femmes infectées par le papillomavirus, seule une très petite proportion (1 femme infectée /1000) va développer la maladie , Le plus souvent plusieurs années après le début de l'infection, ce qui suggère l'existence d'autres facteurs ou cofacteurs dans la genèse du cancer du col de l'utérus.

iv. Les conséquences cliniques des infections à HPV-HR :

Les cellules épithéliales du tractus ano-génital infectées par l'HPV acquièrent une morphologie particulière ; les altérations cytologiques et histologiques sont : des irrégularités nucléaires, une augmentation de l'activité mitogène et la présence de koilocytes (grandes cellules vacuolaires productrices de particules virales). Cette phase productive est associée à une néoplasie intraépithéliale cervicale de bas grade (CIN1).

Lors d'une infection avec un HPV-HR, des lésions précancéreuses (CIN2 et CIN3) peuvent alors se développer, caractérisées par une majoration des anomalies nucléaires, du taux de mitose et par une désorganisation de l'architecture cellulaire. Les lésions de CIN3 (ou carcinome in situ) sont fréquemment adjacentes aux zones du cancer invasif caractérisées par une effraction de la membrane basale. Les lésions dysplasiques ont leurs pic de prévalence autour de 35 ans et précèdent de 10 à 15 ans les lésions cancéreuses.

Rôle de l'HPV[59]:

Les HPV ont des propriétés oncogéniques, principalement du fait de leur capacité à produire les oncoprotéines E6 et E7. Étape clé du processus oncogénique, le génome de l'HPV peut s'intégrer au génome des cellules humaines infectées. Dans ce cas, le gène E2 subit des modifications majeures, entraînant la perte de sa fonction de régulateur de l'expression du génome viral et la surexpression des oncoprotéines E6 et E7. Plus de 120 types différents d'HPV ont été identifiés. Parmi eux, 15 types : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82 sont considérés comme étant à haut risque oncogène et comme étant le principal facteur de risque de cancer du col utérin, qu'il soit de type épidermoïde ou glandulaire. Ces HPV de haut risque (HR-HPV) ont été retrouvés dans 99,7 % des cancers du col de l'utérus [60]. Les plus fréquemment rencontrés sont les HPV 16 et 18 (16,1). Si l'HPV 16 est de loin le plus fréquent à la fois en cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome, l'HPV 18 est plus fréquent en cas d'adénocarcinome [69].

L'infection à HPV est extrêmement fréquente, banale et le plus souvent sans conséquence clinique. On estime que 80 % des femmes seront un jour infectées par au moins un type d'HPV[60]. Parce que la contamination se fait essentiellement par voie sexuelle, l'infection survient dès l'adolescence, au moment du début de l'activité sexuelle. Le plus souvent, il s'agit d'une infection transitoire sans conséquences. La majorité des femmes vont se débarrasser de l'infection en 8 à 10 mois et ne développeront jamais de lésion cervicale. L'infection à HPV va persister uniquement chez une minorité d'entre elles. C'est principalement la persistance de l'infection qui peut conduire au développement d'un cancer du col de l'utérus.

L'équipe de El GNAOUI à l'Institut Pasteur du Maroc a réalisé une étude cas témoins portant sur 52 cas de cancer du col traités au centre d'Oncologie de

Casablanca et 52 témoins (femmes se présentant pour un FCV de dépistage systématique): la recherche d'ADN par technique d'hybridation in situ, a montré que 76% des patientes sont HPV positives, contre 15% des sujets témoins [70]. Une étude cas témoin a été réalisée au département de microbiologie à la faculté de médecine de zaragoza: la recherche d'ADN a montré que 93,3% des patientes sont HPV positives, contre 17,5% des sujets témoins [71]. Une étude rétrospective a été réalisée à la division de biologie moléculaire à l'institut des investigations scientifiques et technologique en Mexique a montré que 92 % des patientes ont été infectées par l'HPV [72].

II.3 L'histoire naturelle de l'adénocarcinome du col utérin

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome cervical [9] est superposable à celle du carcinome épidermoïde. Le pathologiste se heurte ici à la difficulté de la définition histologique des précurseurs.

L'infection à l'HPV, et singulièrement l'HPV 18[73], est également incriminée dans la genèse des lésions pré-invasives (CGIN 1 ou 2 et l'adénocarcinome in situ ou CGIN 3), mais il n'est jamais observé de koïlocytose, car l'épithélium glandulaire normal n'est pas pluristratifié et ne permet pas l'expression de l'effet cytopathogène lié à l'HPV. Si une progression de la dysplasie glandulaire vers l'adénocarcinome infiltrant est logique, le diagnostic de dysplasie glandulaire ou d'hyperplasie atypique reste subjectif. Il répond à un revêtement comportant des anomalies nucléaires qui ne sont pas assez marquées pour que l'on puisse retenir le diagnostic d'adénocarcinome. Le seul précurseur incontesté de l'adénocarcinome infiltrant est l'adénocarcinome in situ ou CGIN 3. De nombreux arguments plaident en faveur d'une filiation entre les deux lésions. Dans une série de 5845 patientes comprenant 1476 adénocarcinomes in situ et 4369 adénocarcinomes invasifs, l'âge moyen de

survenue de l'adénocarcinome in situ est de 38,8 ans alors que celui de l'adénocarcinome infiltrant est de 51,7 ans [74]. Les lésions infiltrantes et in situ ont un aspect histologique voisin et coexistent souvent. La relecture de frottis ou de biopsies antérieures chez des patientes porteuses d'adénocarcinome infiltrant a révélé parfois un adénocarcinome in situ non diagnostiqué [33]. Celui-ci s'observe généralement sur une conisation pratiquée pour une CIN malpighienne avec laquelle il est fréquemment associé [75]. Si on compare avec les néoplasies malpighiennes [34] pour lesquelles les lésions intraépithéliales sont fréquentes en regard des carcinomes invasifs, on est frappé par la rareté de l'adénocarcinome in situ par rapport aux cancers glandulaires invasifs [35]. Différents facteurs peuvent être incriminés. La topographie endocervicale de la lésion la rend moins accessible, d'autant qu'elle peut initialement concerner les glandes en respectant l'épithélium de surface, le frottis ne pouvant pas alors la déceler. Les cellules glandulaires desquament peu et l'adénocarcinome est souvent bien différencié ce qui est une source supplémentaire de difficultés diagnostiques. Rappelons de plus que, même si l'on décrit des adénocarcinomes micro-invasifs [38], il faut bien reconnaître que les critères diagnostiques de ceux-ci sont subjectifs et peu reproductibles. Enfin, les marqueurs immunohistochimiques, en particulier la p16, mentionnés précédemment peuvent également aider à différencier l'adénocarcinome de certaines lésions bénignes, en particulier l'hyperplasie microglandulaire pour laquelle le marquage reste modéré[76]..

II.4 Extension locorégionale

L'extension locale se fait de proche en proche [59] ; vers le bas : les culs de sac vaginaux et le vagin. Vers le haut : le canal endocervical, ensuite et précocement, les travées tumorales infiltrant les paramètres. L'extension à la vessie

en avant et au rectum en arrière s'observe à un stade plus avancé de la lésion. L'extension à l'endomètre est possible à la phase terminale. L'extension locorégionale aboutit à un blocage complet du petit bassin ; c'est la carcinose pelvienne.

- L'envahissement du vagin L'extension vaginale peut s'expliquer par la théorie de la croissance continue de la tumeur cervicale au dôme vaginal. Il est également possible que l'atteinte se fasse par un processus d'embolisation lymphatique sous la muqueuse vaginale.
- L'envahissement du paramètre : L'extension au niveau du paramètre semble plutôt se faire appel à un mode d'extension discontinue, mais aussi de façon continue lorsque la tumeur atteint un certain volume, elle franchit les bords latéraux du col et envahit de proche en proche d'abord le paramètre juxta-cervical, c'est-à-dire proximal, puis le paramètre distal pour atteindre finalement la paroi pelvienne. Ces critères d'envahissement entre dans la définition des stades de la classification de FIGO.
- L'envahissement du corps : La propagation au corps utérin est beaucoup plus rare mais quand elle existe, cette atteinte possède une signification péjorative pour le pronostic à distance. Elle se fait soit par envahissement de l'endomètre par un adénocarcinome développé aux dépens de la muqueuse endocervicale, soit plus souvent par extension directe de la tumeur au chorion cervical et au myomètre.
- L'envahissement de la vessie et du rectum L'extension vers la vessie semble reposer sur les mécanismes de croissance continue. L'atteinte rectale repose sur le même mécanisme soit sur celui de la croissance

discontinue via les vaisseaux lymphatiques qui se trouvent au sein des ligaments utéro-sacrés.

La propagation lymphatique est précoce et constitue la voie d'extension la plus importante. L'envahissement lymphatique se fait successivement dans les ganglions des paramètres, les ganglions de la chaîne iliaque externe, les ganglions iliaques primitifs, et enfin les ganglions lombo-aortiques [53].

Comme il peut se faire de façon discontinue sous formes d'embols lymphatiques et/ou vasculaires ou de foyers microscopiques ganglionnaires.

II.5 Extension à distance

La diffusion systémique par voie systémique notamment hématogène est probablement plus fréquente et plus précoce que celle du carcinome épidermoïde [77] expliquant le surcroît des métastases ganglionnaires lomboaortiques, des métastases viscérales et de la carcinose péritonéale.

Les métastases ovariennes sont plus fréquentes, indépendantes de l'atteinte ganglionnaire et de l'atteinte paramétriale [53]

- l'envahissement ganglionnaire : Les vaisseaux lymphatiques représentent la voie d'extension la plus importante du cancer du col. L'extension ganglionnaire se fait essentiellement vers les ganglions pelviens surtout du groupe obturateur. Les ganglions paramétriaux ne sont pas forcément atteints avant les ganglions pelviens. L'envahissement se fait pratiquement toujours de la manière séquentielle suivante : ganglions latéro-pelviens, ganglions iliaques primitifs, ganglions lombo-aortiques et enfin les ganglions présacrés. L'atteinte ganglionnaire n'est pas prise en compte dans la classification FIGO. [78,57,79]

- Métastase à distance : Le poumon est le plus souvent concerné en tant que le premier site métastatique viscéral, les localisations ganglionnaires (lombo-aortiques, susclaviculaires et inguinales) viennent en second lieu, ensuite les métastases osseuses. L'envahissement du péritoine est très rare: Il peut se voir essentiellement au niveau du cul de sac de douglas. D'autres localisations sont plus rares : osseuses, cérébrales..... [77,53].

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN

III.1 Macroscopie :

Le col peut être d'aspect normal dans les formes pré-invasives. [53]

III.1.A Formes bourgeonnantes :

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

III.1.B Formes ulcéreuses :

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

III.1.C Formes infiltrantes :

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

III.1.D Formes mixtes :

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

III.2 Microscopie

III.2.A. Adénocarcinome in situ:

L'adénocarcinome in situ du col utérin fut décrit pour la première fois en 1953 par FRIEDAL et MC KAY [61]. Il s'agit d'une lésion cancéreuse débutante développée à partir des glandes endocervicales qui sont contiguës à la zone de jonction. Les anomalies cellulaires « noyaux allongés, hyper chromatiques » sont retrouvées au niveau des processus glandulaires endocervicaux, sans invasion stromale. Il paraît maintenant que les lésions glandulaires intra épithéliales ont un spectre morphologique apparenté au cancer pavimenteux allant des altérations bénignes aux anomalies graves. L'adénocarcinome in situ correspond à la dysplasie de haut grade [61]. Le nombre des cas des adénocarcinomes in situ semble augmenter [63]. On les détecte souvent de façon fortuite sur des pièces opératoires de conisation ou d'hystérectomie.

III.2.B Adénocarcinome micro invasif :

L'adénocarcinome micro invasif est défini par une infiltration du stroma <5mm. La distinction entre adénocarcinome in situ et adénocarcinome micro invasif est alors très difficile. L'origine, la profondeur et le degré d'infiltration sont également très difficiles à apprécier.

III.2.C Adénocarcinome invasif :

Depuis quelques années, la prévalence des adénocarcinomes infiltrants du col semble augmentée [64,65,66]. L'adénocarcinome du col naît au dépend de l'épithélium de revêtement endocervical, il est précédé d'atypies glandulaires qui constituent les lésions pré invasives. Sur le plan histologique, il existe plusieurs formes dont :

- L'adénocarcinome mucineux : Il s'agit de la variété la plus fréquente. Les formations glandulaires sont tapissées par des cellules mucosecretentes. Cet adénocarcinome est le plus souvent bien différencié. Il est constitué par des formations glandulaires aux contours festonnés, irréguliers, qui s'oppose à l'aspect régulier des glandes endocervicales normales. Le diagnostic différentiel peut se poser avec une hyperplasie micro glandulaire (Figure 19).



Figure 19. Aspect macroscopique d'un adénocarcinome du col utérin[68]

- Adénocarcinome endométriode : (figure 20) L'aspect de cet adénocarcinome est tout à fait comparable à celui de la forme la plus commune des adénocarcinomes de l'endomètre. Le diagnostic différentiel repose sur la clinique et l'examen de la pièce d'hystérectomies ; un

adénocarcinome de l'endomètre étendu au col a déjà infiltré le corps utérin et peut être associé à une hyperplasie de l'endomètre. En revanche l'adénocarcinome du col peut être associé à un adénocarcinome in situ.

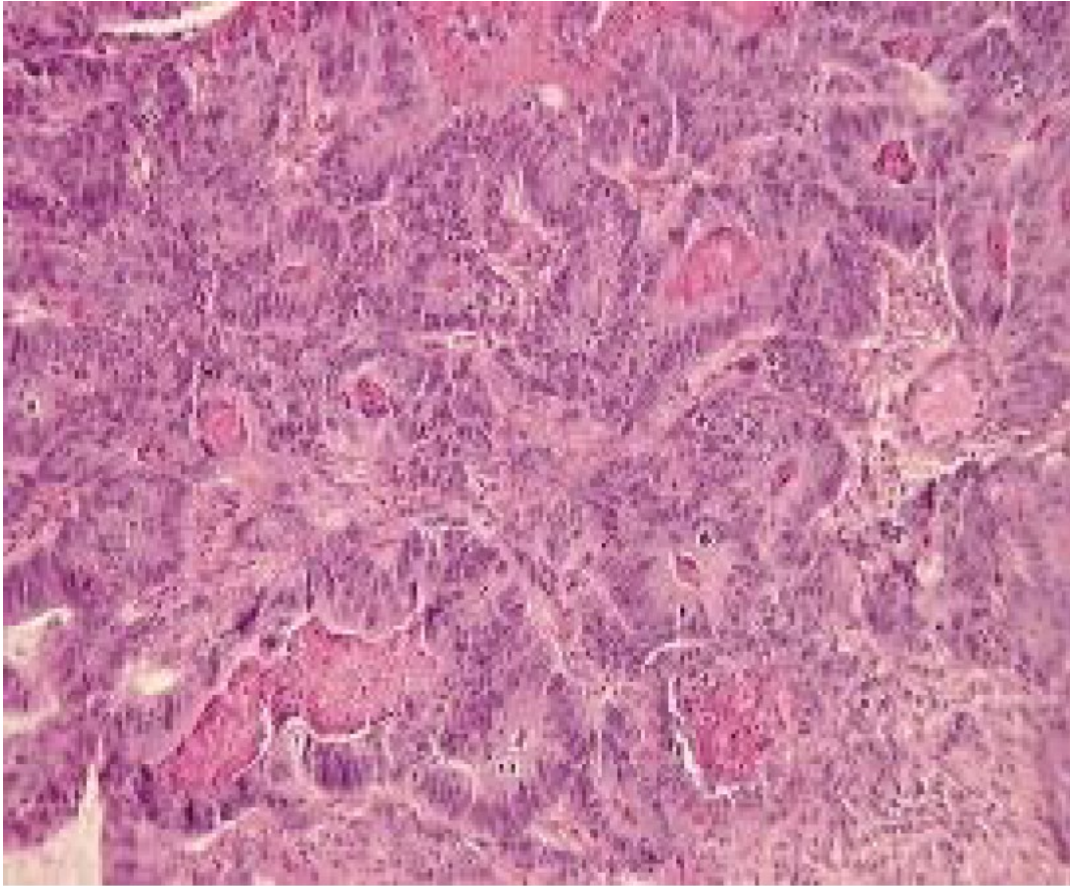


Figure 20. Adénocarcinome endométroïde [68]

- L'adénocarcinome à cellules claires : (figure 21) S'observe dans la tranche d'âge la plus jeune. Cet adénocarcinome peut être associé à l'adenose vaginale. Les formations tumorales sont tapissées par des cellules claires, riche en glycogène.

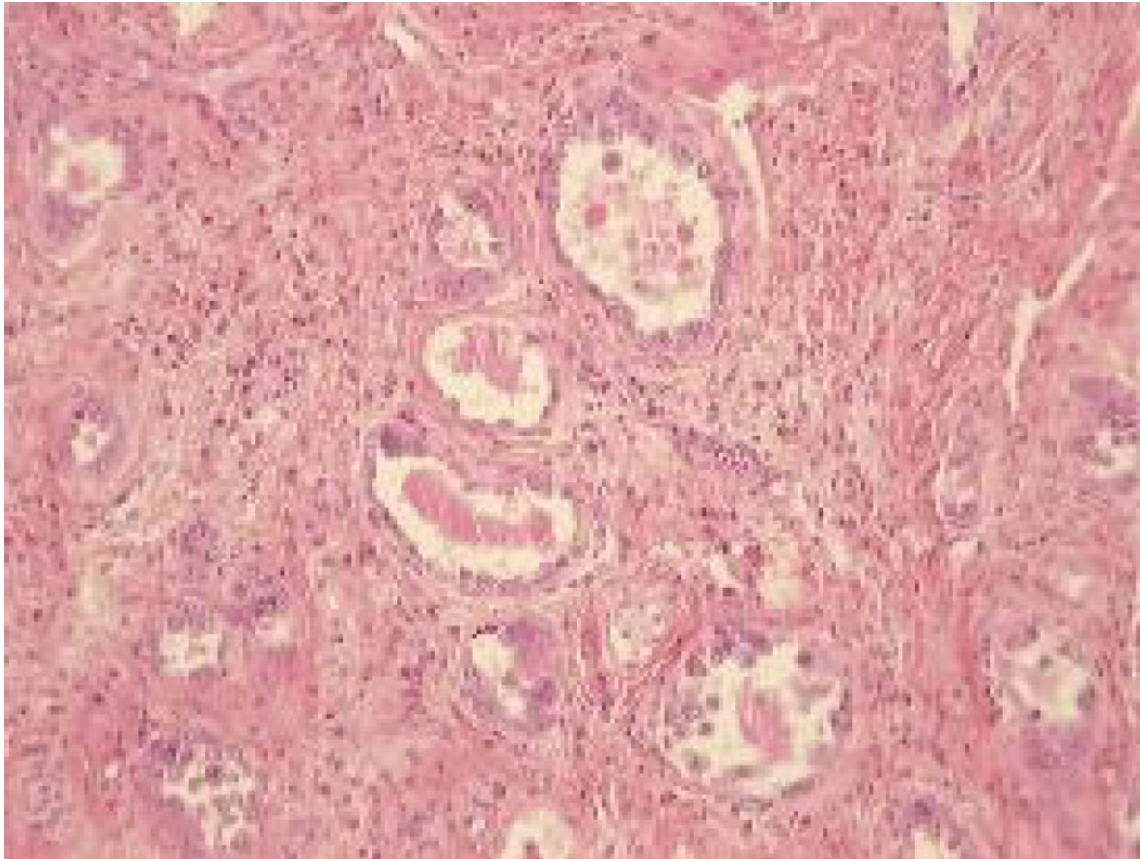


Figure 21. Adénocarcinome du col utérin à cellule claire [68]

- L'adénocarcinome séreux : Cette tumeur est constituée par des végétations papillaires, souvent micro papillaire, tapissées par des cellules particulièrement atypiques. Ce type de carcinome est particulièrement agressif.
- L'adénocarcinome mésonéphrique : Ce type tumoral est exceptionnel. Plusieurs formes architecturales peuvent être observées : glandulaire, rétiforme, solide, fusiforme.
- L'adénocarcinome villoglandulaire : Il s'agit d'un adénocarcinome bien différencié polypoïde essentiellement constitué par des végétations papillaires. A la base de la lésion, il est possible de retrouver un contingent infiltrant, plus au moins superficiel. Il est de bon pronostic, sans évolution métastatique.

DEUXIEME PARTIE :

NOTRE ETUDE

I. MATERIELS ET METHODES :

I.1 Période d'étude

Notre étude est une analyse rétrospective étalée sur une durée de 5 ans entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2013, incluant toutes les patientes porteuses d'un adénocarcinome du col utérin de l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat qui ont bénéficié d'une association radio-chirurgicale comme attitude thérapeutique et qui ont été opérées au service de chirurgie cancérologique de l'INO.

I.2 Matériels et méthode d'étude

Les données analysées ont été extraites à partir du registre situé à l'unité d'épidémiologie de l'institut et qui est enregistré dans une data base sous forme d'un fichier Excel pour les années 2009, 2010, 2012, et 2013. Toutes les données enregistrées dans les dossiers ont été exploitées et analysées. Dans une première étape, nous avons éliminé tous les dossiers ne répondant pas aux critères de l'inclusion dans notre étude, notamment les erreurs d'enregistrement, les patientes n'ayant pas le diagnostic sûr de l'adénocarcinome du col et n'ayant pas bénéficié d'une colpohystérectomie répertoriée au service d'anatomo-pathologie. Finalement nous avons répertorié 10 patientes présentant un adénocarcinome du col et traitées par l'association radio-chirurgicale à l'INO

I.1.A Critère d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- ✓ Les patientes présentant un adénocarcinome du col utérin quel que soit le stade
- ✓ Les patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical radical
- ✓ Une radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante

I.1.B Critère de non inclusion

Les critères de non inclusion sont :

- Les patientes n'ayant pas bénéficié d'une association radio-chirurgicale ;
- Les patientes non opérées au service de chirurgie à l'INO
- Les patientes externes ayant le diagnostic d'un adénocarcinome du col sur un FCV ou une biopsie du col répertoriée au registre d'anatomo-pathologie mais non suivies à l'INO;
- Les arrêts thérapeutiques

I.1.C Paramètres étudiés

Nous avons étudié les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patientes retenues.

I.1.D Méthodes de recueil

Toutes les données ont été recueillies sur la fiche d'exploitation (Annexe 1) à partir des dossiers et des comptes-rendus anatomo-pathologiques répertoriés au service d'anatomo-pathologie à l'INO.

II. RÉSULTATS

II.1 Profil épidémiologique :

Dans notre série, et sur les 5 ans d'étude à l'INO, on remarque que l'adénocarcinome du col de l'utérus augmente en fréquence par rapport à l'ensemble des cancers du col, il arrive en deuxième place après le carcinome épidermoïde.

II.2 La Fréquence :

L'adénocarcinome du col utérin a représenté 6.41% soit 116 cas de l'ensemble des cancers du col utérin, dont le nombre total était de 1807 cas recrutés à l'INO

durant la période allant de janvier 2009 à décembre 2013. Seulement 10 cas (8.6%) ont été candidats à un traitement radio-chirurgical.

Pour l'année 2011, il y avait un problème d'archivage dû à des problèmes techniques d'enregistrement du nombre total des patientes suivies pour un cancer du col voire un adénocarcinome. On a pu répertorier les patientes répondant aux critères d'inclusion à partir du registre du laboratoire d'anatomo-pathologie

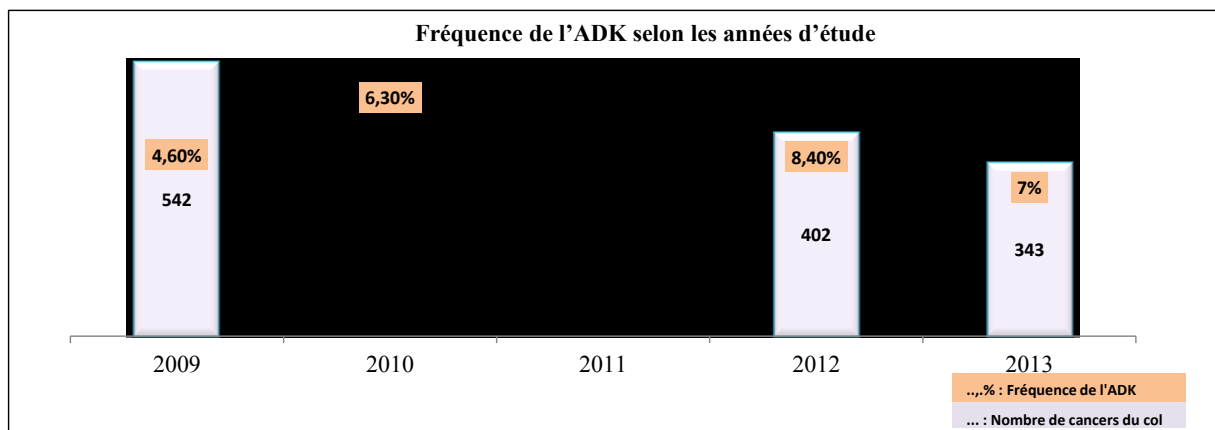


Figure 22. Fréquence de l'ADK selon les années d'étude chez les patientes

II.3 Répartition des malades selon les années de recrutement

Dans notre étude, à part l'année 2009, on note que le nombre des patientes est presque pareil entre les quatre années d'étude,

- 40% des femmes font partie de l'année 2009,
- 10% sont recrutées de l'année 2010,
- 20% sont de l'année 2011.
- 10% sont de l'année 2012.
- 20% sont de l'année 2013.

Tableau 3. Répartition des patientes selon les années d'étude.

Année	Nombre de cas	Pourcentage
2009	4	40%
2010	1	10%
2011	2	20%
2012	1	10%
2013	2	20%
Total	10	100%

II.4 Age :

L'âge médian est de 46 ans, avec des extrêmes entre 34 et 62 ans.

Les tranches d'âge les plus touchées sont :

- entre 35 et 44 ans qui représente 40%
- entre 45 et 54 ans qui représente 30%

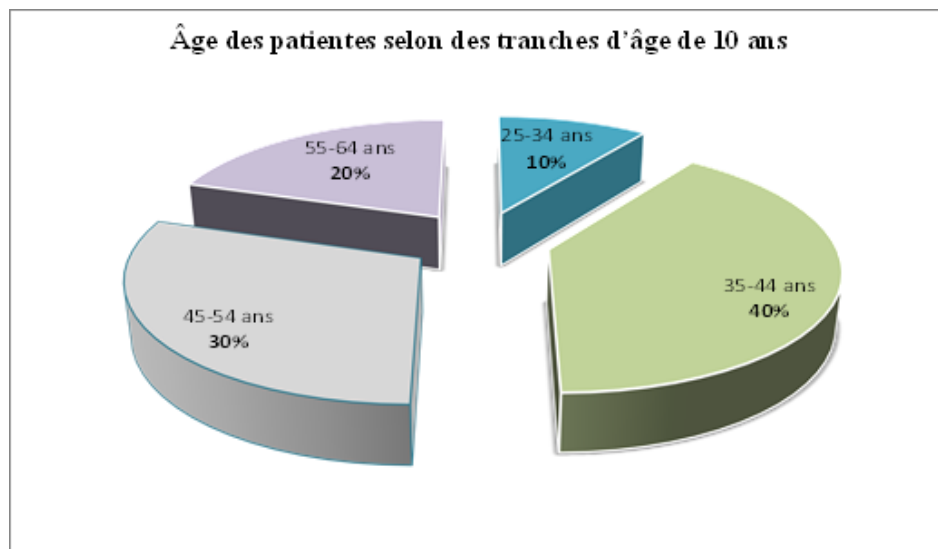


Figure 23. Âge des patientes selon des tranches d'âge de 10 ans

II.5 Statut ménopausal

Seulement 30% de nos patientes sont ménopausées, 40% sont en activité génitale (confirmées), 30% sont non précisées.

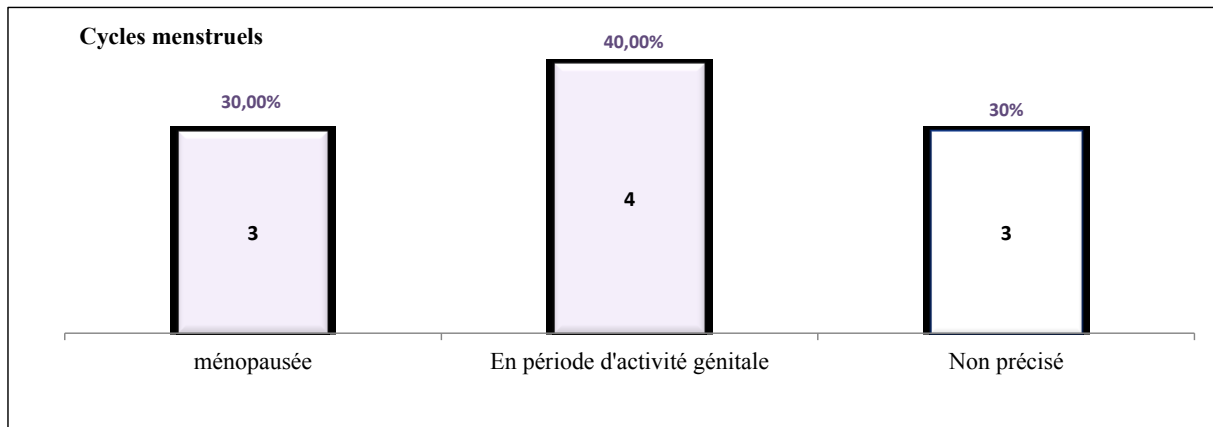


Figure 24. Cycles menstruels chez les patientes

II.6 Etat matrimonial

La majorité des patientes recrutées dans cette étude sont mariées (50%) et seulement 1 patiente est célibataire (10%).

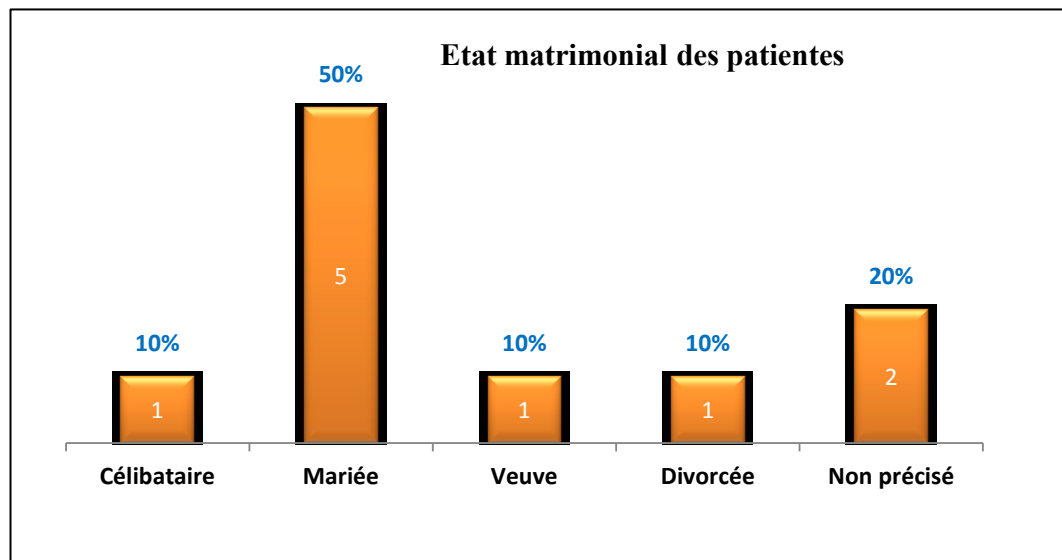


Figure 25. Etat matrimonial des patientes

II.7 Facteurs de risque :

II.7.A Age du premier rapport sexuel :

Il a été précisé chez 5 malades en se référant à l'âge du mariage (50%). Il était avant 20 ans chez 4 patientes (40%), et après 20 ans chez 1 patiente (10%).

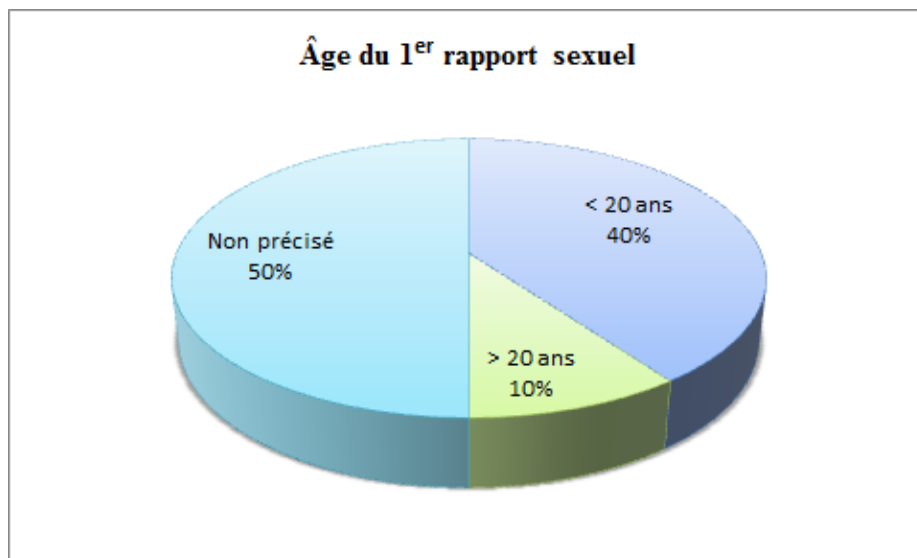


Figure 26. L'Âge du 1^{er} rapport sexuel

II.7.B Contraception orale (CO) :

La notion de prise de contraception orale a été rapportée chez 1 patiente (10%) et dont la durée était supérieure à 5 ans, 1 patiente (10%) n'a jamais pris de CO, cette donnée n'a pas été précisée chez les autres malades.

II.7.C Infections génitales à répétition (IGR) et infections sexuellement transmissibles (IST):

Les notions d'IGR et d'IST n'ont été précisée chez aucune patiente

II.8 Le Tabagisme :

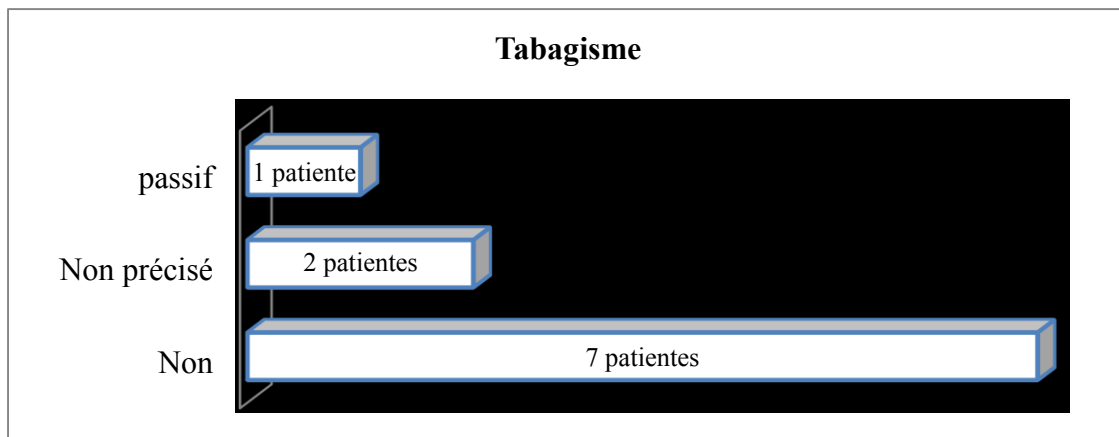


Figure 26. La situation du tabagisme chez les patientes

La notion du tabagisme est absente chez 70% des cas, le tabagisme passif est retrouvé chez 1 patiente (10%), et 2 cas non précisés.

II.9 La parité

II.9.A Nombre de gestes et de parités :

i. Nombre de gestes :

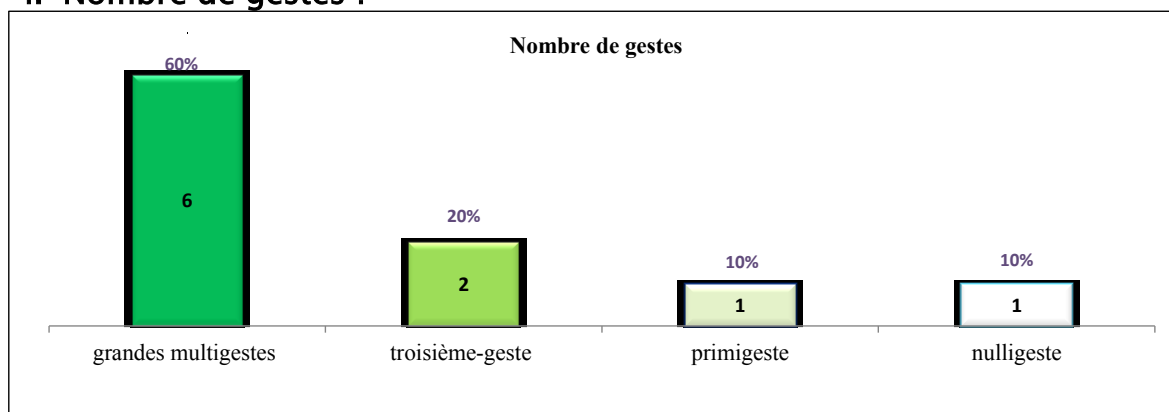


Figure 27. Le nombre de gestes chez les patientes

60% de nos patientes étaient des grandes multigestes (Plus de 4 gestes), 2 patientes sont des troisième-geste (20%), 1 primigeste (10%) et une nulligeste (10%)

ii. Nombre de parités :

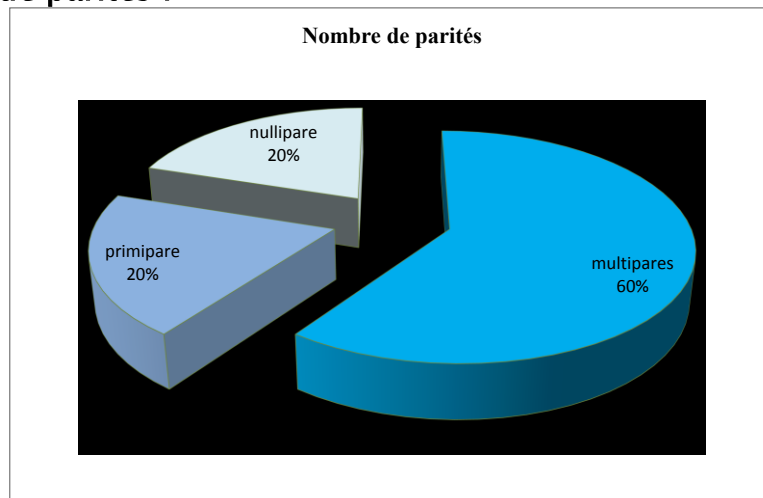


Figure 27. Le nombre de parités chez les patientes

80% de nos patientes étaient des multipares (plus de 3 parités), 1 patiente était primipare (10%) et 1 patiente nullipare (10%).

II.10 La multiplicité des partenaires

Cette notion n'a pas été précisée chez nos patientes

II.11 Le niveau socioéconomique

Il a été précisé seulement chez 3 patientes qui étaient issues d'un bas niveau socio-économique

II.12 Dépistage par frottis cervico-vaginal

Il a été réalisée chez 2 patientes seulement (20%) et dont le résultat a été positif : un FCV suspect de malignité et l'autre a trouvé des cellules malignes d'adénocarcinome.

II.13 Antécédents

II.13.A Médicaux :

Une patiente était diabétique de type 2

II.13.B Chirurgicaux :

Une patiente était opérée à 2 reprises pour polype endométrial(2004) puis pour léiomyome bénin (2008) ; une autre patiente opérée pour adénectomie droite sans compte rendu opératoire (2003)

II.13.C Familiaux :

La notion de néoplasie du col n'a pas été précisée chez les patientes

II.14 Données cliniques

II.14.A Délai diagnostique

Il a été évalué chez 2 patientes seulement et qui était de 5 jours chez l'une et d'un an chez l'autre. Pour les autres patientes, le début de la symptomatologie est méconnu.

II.14.B Motif de consultation

L'hémorragie génitale (les métrorragies) a représenté le motif majeur de consultation. Elle a été retrouvée chez les 10 patientes (100%).

- Elle était soit isolée (20%) soit associée à d'autres signes (80%).
- Les leucorrhées ont été trouvées dans 7 cas (70%).
- Les douleurs pelviennes dans 6 cas (60%).
- Les signes urinaires dans 2 cas (20%).
- Les signes rectaux ne sont retrouvés chez aucun cas (0%).

Tableau 4. Les symptômes révélateurs de la maladie

	Nombre	Pourcentage
Métrorragies isolées	2	20%
Métrorragies+leucorrhées	2	20%
Métrorragies+leucorrhées+douleurs pelviennes	4	40%
Métrorragies+ douleurs pelviennes+ signes urinaires	1	10%
Métrorragies+ leucorrhées+douleurs pelviennes + signes urinaires	1	10%
Total	10	100%

II.14.C L'examen clinique

i. L'état général :

L'amaigrissement a été retrouvé chez 4 patientes (40%), non retrouvé chez 3 patientes (30%) et non précisé chez 3 patientes. L'indice de performance de l'OMS n'a pas été évalué.

ii. L'examen gynécologique :

Il a comporté chez toutes les patientes :

- ❖ L'examen sous spéculum
- ❖ Le toucher vaginal (TV)
- ❖ Le toucher rectal (TR)
- ❖ Pour l'examen sous AG, il n'a été réalisé que chez une seule patiente (10%)
- ❖ Une seule patiente (10%) a bénéficié de la colposcopie.

iii. L'examen du col :

➤ **Tailletumorale:**

Elle était inférieure à 4 cm chez 3 patientes (30%) et supérieure ou égale à 4 cm chez 6 patientes (60%). Elle n'a pas été précisée chez une patiente (10%).

➤ **Caractère de la tumeur:**

Il est le plus souvent bourgeonnant chez 5 patientes (50%) et ulcéro-bourgeonnant chez 3 patientes (30%). Elle n'a pas été précisée chez 2 patientes (20%).

➤ **Etat du vagin:**

Chez les 10 patientes, l'atteinte du vagin n'a pas dépassé les 2/3 supérieurs. Ainsi, elle a été limitée au culs de sac vaginaux chez 4 patientes (40%), le 1/3 sup était atteint chez 2 cas (20%), et le 1/3 moyen chez 2 cas (20%). Le vagin était libre dans 2 cas (20%).

➤ **Etat des paramètres:**

- Ils étaient libres chez 3 patientes (30%).
- Ils étaient envahis chez 7 patientes (70%).

➤ **Aires ganglionnaires:**

L'examen clinique des aires ganglionnaires n'avait pas trouvé d'ADP inguinales ni sus claviculaires chez 4 patientes (40%), les autres cas sont non précisés.

Tableau 5. Caractéristiques de l'examen clinique

Caractéristiques de l'examen clinique		Nbre de patientes	Pourcentage
Taille de la tumeur	<4cm	3	30 %
	>4cm	6	60 %
	NP	1	10 %
Caractère de la tumeur	Bourgeonnante	5	50 %
	UB	3	30 %
	NP	2	20 %
Envahissement du vagin	Non	2	20 %
	Culs de sac vaginaux	4	40 %
	2/3 supérieurs	4	40 %
	1/3 inférieur	0	0 %
Etat des paramètres	Non atteints	3	30 %
	Atteints	7	70 %
Aires ganglionnaires	N0	4	40 %
	NP	6	60 %

III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

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

Elle a révélé un adénocarcinome dans 9 cas (90%) dont 4 (40%) sont bien différenciés, 3 moyennement différenciés et 2 non précisés.

Une seule biopsie (10%) a trouvé un carcinome épidermoïde peu différencié immature (à postériori, le diagnostic définitif était établi sur la pièce opératoire : ADK mucineux endocervical infiltrant + foyer de CIN3).

Le sous-type histologique n'a été précisé que dans un seul cas (10%) : c'était un ADK endocervical villoglandulaire.

Les lésions d'HPV et les embolies vasculaires n'ont pas été précisés sur les biopsies.

Tableau 6. Caractéristiques anatomopathologiques de la biopsie.

		Nombre de patientes	Pourcentage
Type histologique	CE invasif	1	10%
	ADK Endocervical infiltrant	5	50%
	ADK Endocervical villoglandulaire	1	10%
	ADK invasif	3	30%
Différenciation	Bien	4	40%
	Moyen	3	30%
	Peu	1	10%
	NP	2	20%
Lésions de HPV	NP	10	100%
Emboles vasculaires	NP	10	100%

IV. BILAND'EXTENSION :

IV.1 Echographie pelvienne :

Elle a été réalisée chez une seule patiente (10%), elle a révélé l'existence d'une tumeur du col de 4.9cm avec utérus et annexes libres.

IV.2 Tomodensitométrie abdominopelvienne (TDM AP) ou Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM P)

Elles ont été réalisées chez toutes les patientes, dont 8 (80%) avaient bénéficié d'une TDM AP et 3 patientes avaient bénéficié d'une IRM pelvienne (30%) : 2 ont bénéficié une IRM seule et une patiente a bénéficié d'une TDM associée à l'IRM.

En fin 2013, l'institut s'est fait doter d'une IRM qui est devenue l'examen de référence dans le bilan d'extension du cancer du col à l'INO.

Nous avons pu en extraire les informations suivantes :

IV.2.A Taille de la tumeur :

Elle était inférieure à 4 cm chez une seule patiente (10%) , supérieure à 4 cm chez 5 patientes (50%) et non précisée chez 4 patientes (40%).

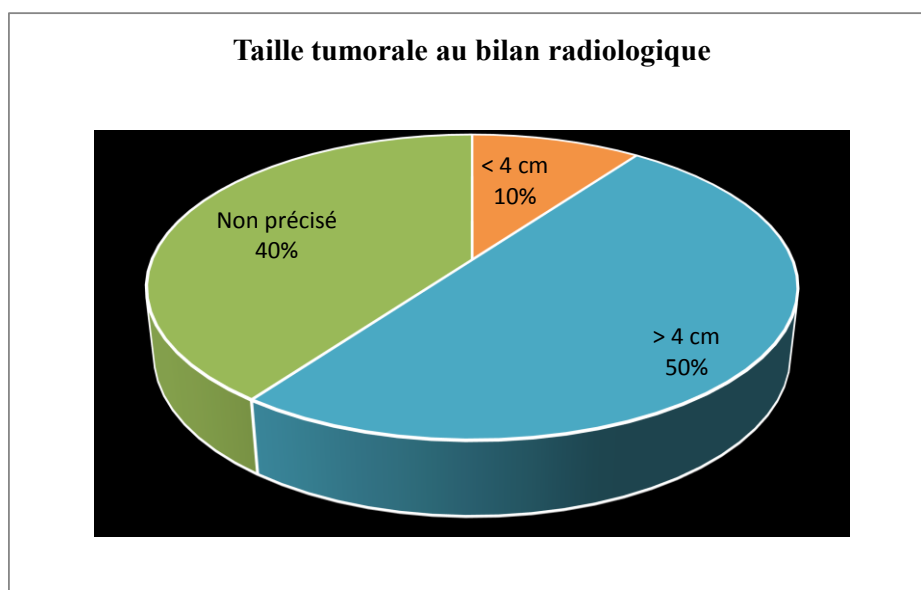


Figure 27. La taille tumorale au bilan radiologique.

IV.2.B Atteinte vaginale :

Le vagin était envahi dans 4 cas (40%), et libre dans 3 cas (30%). Dans les 3 cas restants (30%), l'envahissement du vagin n'a pas été précisé.

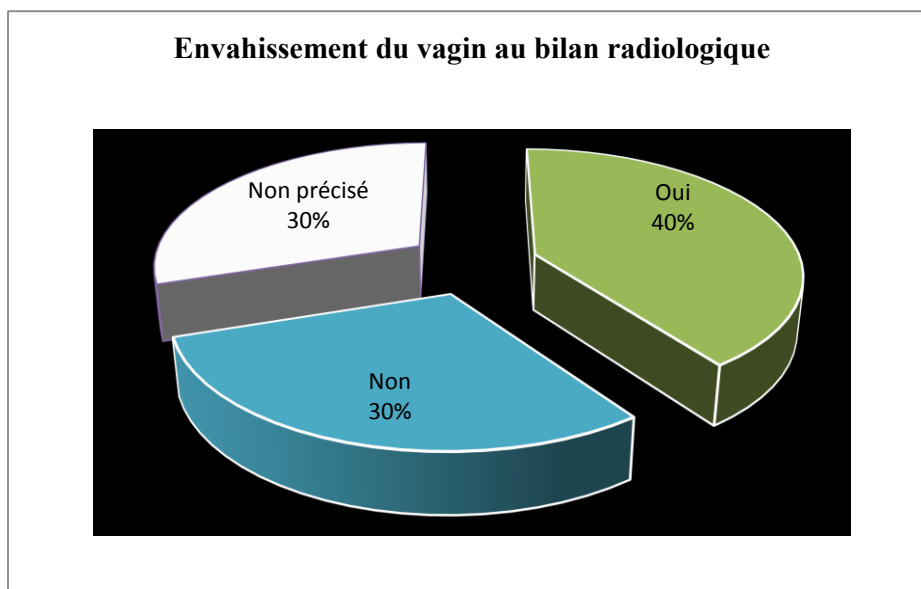


Figure 31. Envahissement du vagin au bilan radiologique

IV.2.C Atteinte du corps utérin :

Elle a été notée dans 4 cas (40%) : 2 au niveau de l'isthme, un au niveau du 1/3 inférieur du corps, et dans un cas, on a trouvé une infiltration du bas utérus avec hydrométrie obstructive et utérus polymyomateux augmenté de volume.

Il n'y avait pas d'envahissement utérin chez une patiente (10%) ; dans 5 cas (50%), il n'a pas été précisé.

Tableau 7. Atteinte du corps de l'utérus au bilan radiologique

	Nombre de patientes	Pourcentage
Oui	4	40 %
Non	1	10 %
NP	5	50 %
Total	10	100%

IV.2.D Atteinte des paramètres :

Les paramètres étaient atteints jusqu'à leur partie proximale dans 1 cas (10%), avec des ganglions paramétriaux droits dans un cas (10%) ; et jusqu'à leur partie distale et bilatéralement dans 1 cas (10%). Ils paraissaient libres dans un cas (10%). Dans les 6 cas restants (60%), l'atteinte paramétriale n'était pas précisée.

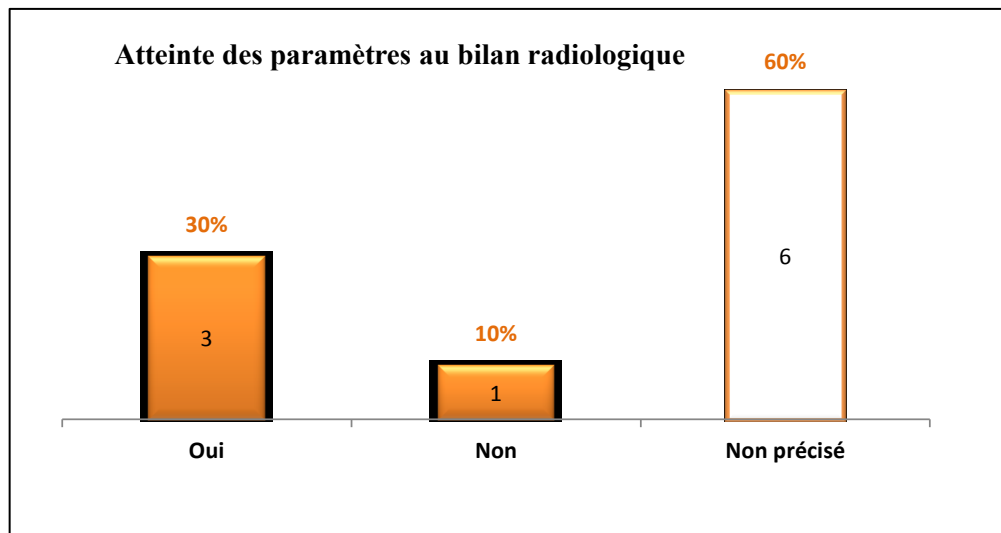


Figure 32. L'Atteinte des paramètres au bilan radiologique

IV.2.E Atteinte des ganglions pelviens

Les adénopathies iliaques externes ont été trouvées dans 2 cas (20%). Les adénopathies iliaques internes ont été notées dans 1 cas (10%) ; et les adénopathies inguinales bilatérales notées dans 2 cas (20%).

En aucun cas, il n'y avait d'atteinte des ganglions lombo-aortiques. Enfin, 6 patientes (60%) n'avaient aucune atteinte ganglionnaire.

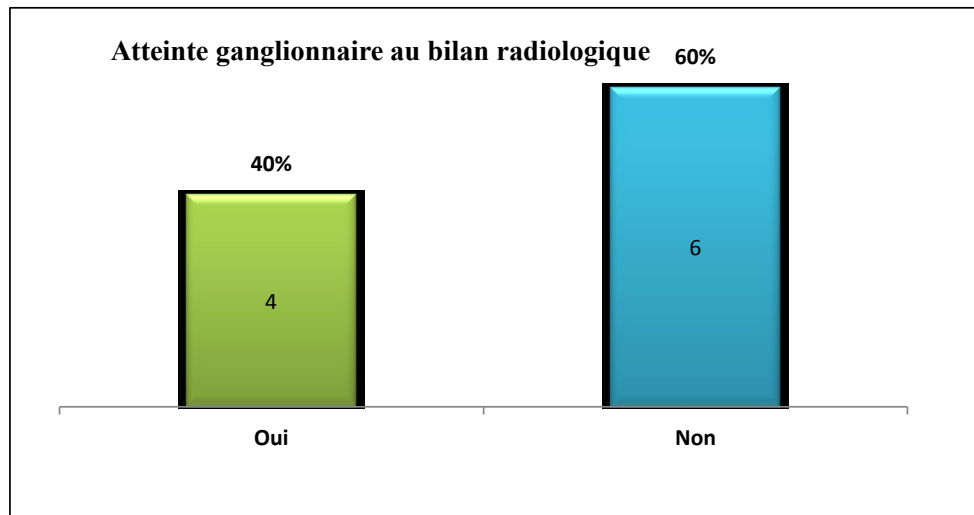


Figure 33. L'Atteinte ganglionnaire au bilan radiologique

IV.2.F Atteinte de la vessie et du rectum :

Dans 2 cas (20%), la vessie était suspecte d'envahissement vu le contact intime de la tumeur avec la paroi post de la vessie sans liseré de séparation. Dans 80% des cas (8 patientes), la vessie était indemne.

Dans 3 cas (30%), on a suspecté une atteinte rectale avec suspicion de bourgeon tumoral endoluminal dans un cas (10%), et l'absence de zone clivage avec la paroi antérieure du rectum dans un cas (10%), et la présence d'un contact intime de la tumeur avec le rectum sans liseré de séparation dans le dernier cas (10%).

6 patientes n'avaient pas d'atteinte rectale (60%). Cette notion n'a pas été précisée chez une patiente (10%).

Tableau 8. La suspicion d'atteinte de la vessie et du rectum

	Nombre de patientes	Pourcentage
Vessie	2	20%
Rectum	3	30%

IV.2.G Urétérohydronéphrose (UHN) :

Il n'y avait pas de retentissement sur le haut appareil urinaire chez toutes nos patientes (100%).

IV.2.H Lésions hépatiques :

Il n'y avait pas de localisations secondaires diagnostiquées au bilan radiologique chez toutes les patientes (100%).

IV.3 Radiographie du thorax :

Elle a été effectuée chez 9 patientes (90%) qui avaient toutes des radiographies pulmonaires normales. Dans un seul cas (10%), cet examen n'a pas été précisé.

IV.4 TDM thoracique :

Elle n'a pas été indiquée vu l'absence de lésions suspectes au niveau de la radiographie standard dans les 9 cas (90%).

Actuellement, toutes les patientes présentant un cancer du col bénéficient à l'INO d'un scanner thoraco-abdominal et d'une IRM pelvienne.

IV.5 Bilan endoscopique : cystoscopie et rectoscopie

La cystoscopie est réalisée chez les patientes suspectes d'atteinte vésicale à la radiologie. L'atteinte vésicale n'a pas été confirmée chez nos patientes.

La rectoscopie est réalisée chez les patientes suspectes d'atteinte rectale à la radiologie. L'atteinte rectale n'a pas été confirmée chez nos patientes.

IV.6 Bilan Biologique :

IV.6.A Taux d'hémoglobine :

La mesure du taux d'hémoglobine a été mentionnée chez les 10 patientes (100%) dont 7 (70%) avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl, et 3 (30%) avaient une anémie mais légère (entre 11.3 et 11.5 g/dl).

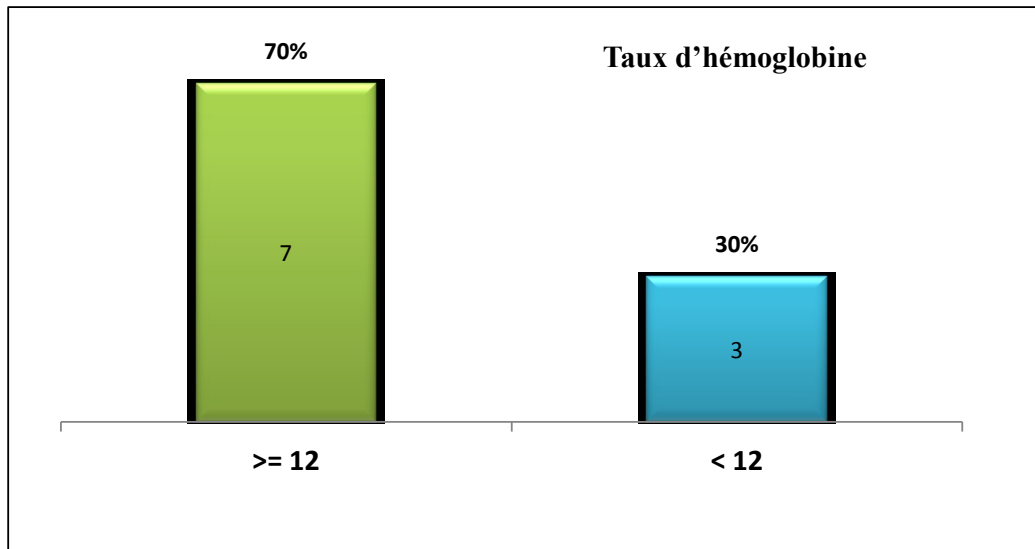


Figure 34. Le Taux d'hémoglobine

IV.6.B Bilan rénal :

Toutes les 10 patientes (100%) avaient une fonction rénale normale. La clairance de la créatinine n'a pas été précisée dans les dossiers médicaux des patientes.

IV.6.C Les marqueurs tumoraux :

Ils n'étaient pas demandés chez nos patientes.

V. CLASSIFICATION:

Les patientes ont été classées selon les critères de la FIGO 2000 en stade IA, IB1, IB2, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, et IVB dans les 10 cas.

Le stade IIB était le plus fréquent qui a représenté 80 % puis un cas était IB2 (10%), un cas était du stade IIA (10%).

Tableau 9. Stades cliniques selon la FIGO

			Nombre de patientes	Pourcentage
Stade I	IA		0	0
	IB	IB1	0	0
		IB2	1	10 %
Total Stade I				10%
Stade II	IIA		1	10 %
	IIB	IIBp	4	40 %
		IIBd	4	40 %
Total Stade II				80%
Stade III	IIIA		0	0 %
	IIIB		0	0 %
Total Stade III				0 %
Stade IV	IVA		0	0 %
	IVB		0	0 %
Total Stade IV				0 %

VI. LE TRAITEMENT:

VI.1 Moyens thérapeutiques :

Les moyens thérapeutiques utilisés chez les patientes sont :

- ❖ La chirurgie première ou la chirurgie de clôture
- ❖ La radiothérapie externe (RTE) seule ou la radio-chimiothérapie concomitante (RCC) en adjuvant ou en néoadjuvant, associée à la curiethérapie.

Tableau 10. Répartition des cas en fonction des moyens thérapeutiques

		Nombre de patientes	Pourcentage
RTE	RTE néoadjuvante	1	10 %
	RTE adjuvante	2	20 %
Total RTE		3	30 %
RCC	RCC néoadjuvante	6	60 %
	RCC adjuvante	2	20 %
Total RCC		8	80 %
Curiethérapie	Curiethérapie néo-adjuvante	2	20 %
	Curiethérapie adjuvante	5	50 %
Total Curiethérapie		7	70 %
Chirurgie	Chirurgie première	3	30 %
	Chirurgie de clôture	7	70 %
Total Chirurgie		10	100%

VI.2 Chirurgie:

Elle a été réalisée chez toutes les patientes (100%) dans le cadre de l'association radio-chirurgicale

Le type d'intervention qui a été pratiquée dans la plupart des cas était la Colpohystérectomie (CHT) avec annexectomie bilatérale, soit :

- Extrafasciale (Piver I) sans curage ganglionnaire
- Ou élargie (Piver III) associée au curage pelvien.

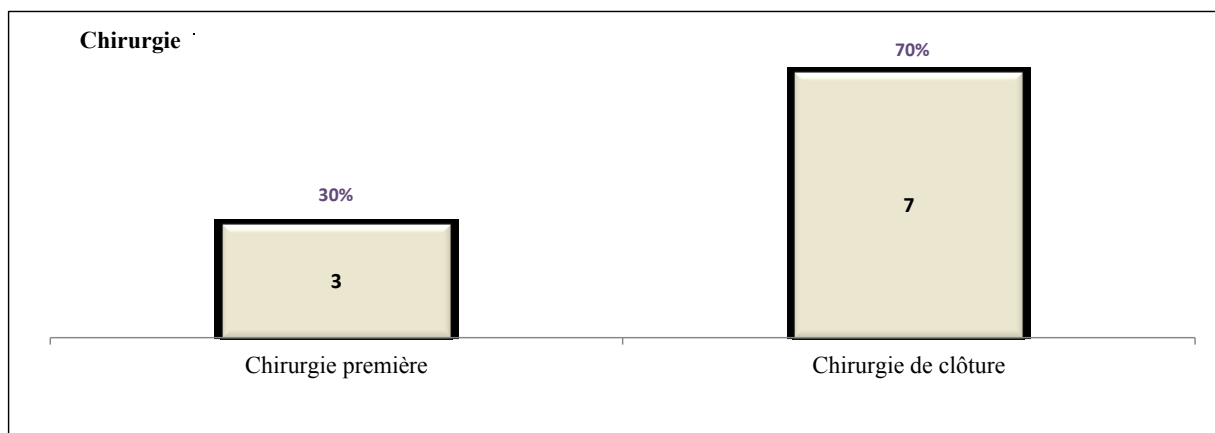


Figure 35. Le type de la chirurgie chez les patientes
Le curage ganglionnaire pelvien était réalisé dans 6 cas (60%).

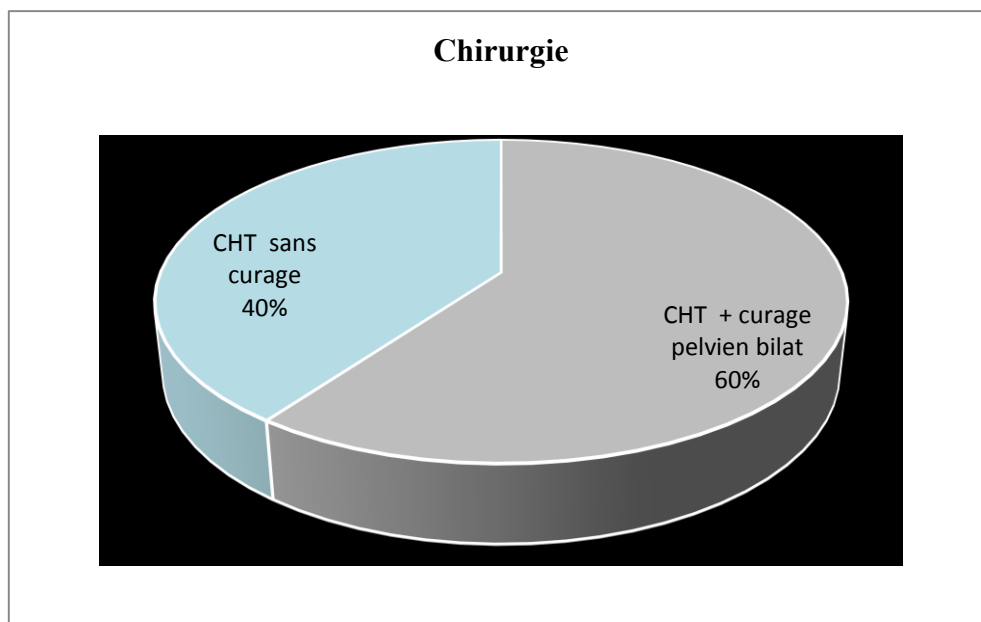


Figure 36. La réalisation du curage chez les patientes

VI.3 Radiothérapie externe :

Elle a été prescrite chez toutes les patientes (100%), soit isolée soit concomitante à la chimiothérapie.

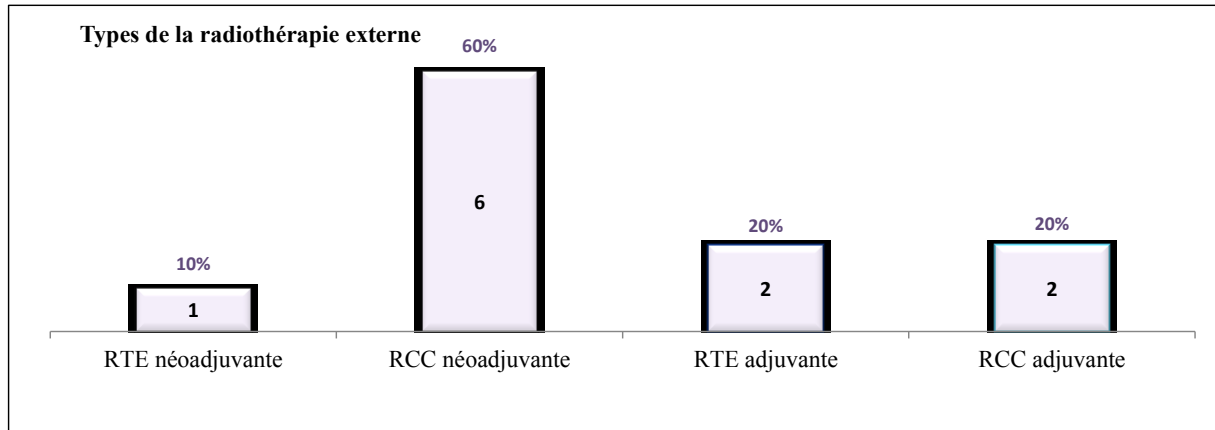


Figure 37. Types de la radiothérapie externe chez les patientes
La Radiothérapie externe isolée :

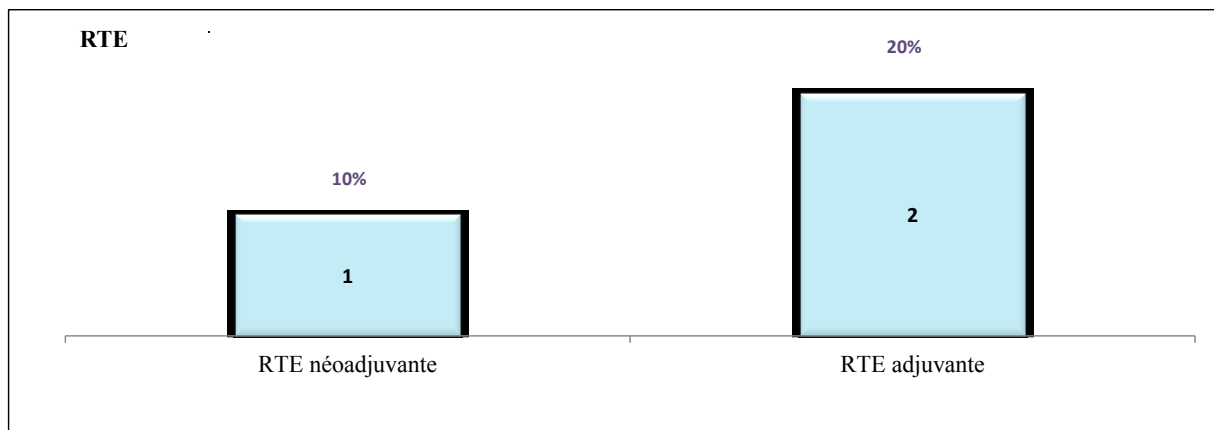


Figure 38. Le type de la radiothérapie externe réalisée pour les patientes

Les caractéristiques de la dose totale, du fractionnement, de l'étalement et des complications vont être détaillées dans les Tableaux suivants.

Tableau 11. Caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante (isolée + RCC)

	RTE adj isolée		RCC adj	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
Dose totale				
46 (Gy)	2	20 %	2	20 %
Fractionnement				
2 (Gy/fr)	2	20 %	2	20 %
Etalement				
4 (jr)	1	10 %	0	0 %
30 – 45 (jr)	1	10 %	2	20 %
surdosage pelvien	0	0 %	0	0 %

VI.4 Radio-chimiothérapie concomitante :

Elle a été instaurée chez 8 patientes (80%). La majorité de ces patientes avaient des stades localement avancés (IIA, IIBp, IIBd).

- 6 cas ont reçu la RCC néo-adjuvante (60%).
- 2 cas ont reçu la RCC adjuvante (20%).

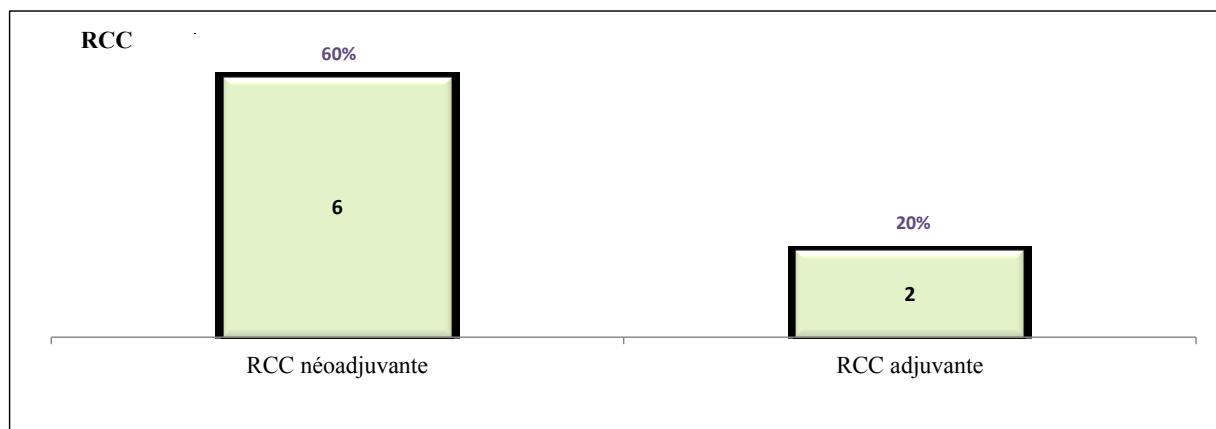


Figure 39. La Radio-chimiothérapie concomitante

VI.5 Curiethérapie :

Elle a été effectuée chez 7 patientes (70%), dans 2 cas, la curiethérapie a été associée à la radiothérapie en néo-adjuvant (20%), et 5 patientes ont reçu la curiethérapie associée à la radiothérapie en adjuvant (50%).

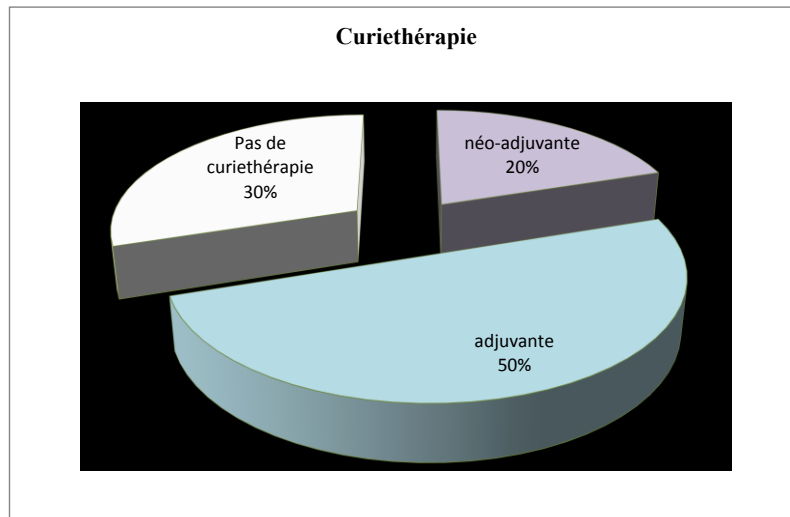


Figure 40. La curiethérapie

La dose totale reçue n'a pas été précisée dans la majorité des cas (4 cas), ni le fractionnement ni l'étalement (7 cas).

1 patiente a reçu 21 Gy, 2 ont reçu 10 Gy.

Tableau 12. Caractéristiques de la curiethérapie

Caractéristiques de la curiethérapie		
Dose totale (Gy)	Nombre de Patientes	Pourcentage
21	1	10 %
10	2	20 %
NP	4	40 %
Total	7	70%

VI.6 Les modalités thérapeutiques :

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement. Donc, Les stratégies thérapeutiques dans l'adénocarcinome du col sont classées en fonction du temps de la chirurgie. Lorsque la chirurgie inaugure le traitement, on parle de chirurgie première ; lorsque la chirurgie vient après les autres traitements, on parle de chirurgie de rattrapage ou de clôture.

VI.6.A Chirurgie première :

3 patientes (30%) ont bénéficié d'une chirurgie première.

Les patientes candidates à la chirurgie première se caractérisent par :

- **L'âge** : 41 – 43 ans
- **L'état général** : est satisfaisant chez les 3 patientes qui ont été opérables d'emblée.
- **Le stade clinique et à l'imagerie** : IIB

Les autres caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques sont les suivantes :

- **Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques:**

Tableau 13. Les caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques

Patiente N°	Age	Examen gynécologique								Biopsie du Col
		Motifs de consultation	Etat général	Examen du col taille tumorale	Aspect de la lésion	Zone de jonction	Envahissement vaginal	Envahissement des paramètres	Aires ganglionnaire	Type histologique
1	41	leucorrhées + métrorragies + douleurs pelviennes	Bon	2cm	Bourgeonnante	détruite	CDS vaginaux infiltrés	paramètre droit proximal	Non Précisé	ADK Endocervical infiltrant moyennement différencié
2	43	métrorragies + leucorrhées + douleurs pelviennes + brulure mictionnelle	Assez Bon	5cm	UB	Envahie	1/3 Sup	Non	Non Précisé	ADK Endocervical infiltrant différenciation NP
3	41	métrorragies + leucorrhées + douleurs pelviennes	Bon	3cm	Bourgeon-nante	Non Précisé	Non	Non	Non Précisé	ADK infiltrant bien différencié

- **Caractéristiques radiologiques :**

Tableau 14. Les caractéristiques radiologiques

Patiente N°	Echo pelvienne Taille tumorale	Scanner/IRM						Stade
		Taille tumorale	Présence d'adénopathies	Envahissement vaginal	Envahissement de l'utérus	Envahissement des paramètres	Atteinte vésicale/ rectale	
1	4,9 cm	Epaississement tissulaire cervico-isthmique	iliasque externe	Epaississement	isthmique	-	Non	II B
2	-	Cervico isthmique >3cm	Non	Oui(fond)	Infiltration du bas utérus + hydrométrie obstructive	Oui bilatérale + Rupture de la zone marginale droite	Non	II B
3	-	Non Précisé	Non	Non	Non	-	Non	II B

- **Caractéristiques anatomo-pathologiques de la pièce opératoire :**

Tableau 15. Les caractéristiques anatomo-pathologiques de la pièce opératoire

Patient N°	Geste chirurgical	type histologique	taille tumeur	extension à l'utérus	Limite latérale	section vaginale	paramètres et annexes	emboles vasculaires	Nombre de ganglions envahis	Effraction capsulaire	Stade histologique	Complication post opératoire	traitement adjuvant
1	CHT élargie type III + curage pelvien bilatéral	ADK muscineux endocervical bien à moyennement différencié	3,2cm	indemne	2mm	envahie	indemne	NP	14N - / 14N	Non	T2AN0Mx	lymphocèle + urétéro hydronéphrose sévère droite	RTE + Curie
2	CHT extrafasciale	ADK Endocervical infiltrant	6cm	isthme + corps utérin 2/3 de la paroi	à 2 mm de la séreuse	indemne	indemne	NP	-	-	pT1b2	TRAUMATIS ME DE L'URETERE DROIT	RCC
3	CHT élargie + curage pelvien bilatéral	ADK Endocervical invasif bien différencié	4 cm * 3,5 cm	indemne (<3mois)	5 mm	indemne	indemne	NP	1N + / 11N	Non	NP	Non	RCC + curiethériapi e

Donc, 2 patientes ont bénéficié d'une chirurgie première de type Piver III avec curage pelvien bilatéral dont 1 était positif ; 1 patiente a bénéficié d'une chirurgie de type Piver I sans curage ganglionnaire.

- a- La longueur de la marge latérale: entre 2 et 5 mm
- b- L'état de la marge latérale : non envahie
- c- L'état des paramètres : non envahis
- d- L'état des annexes et des ovaires : non envahis
- e- Le statut ganglionnaire du curage pelvien: positif dans un cas et négatif dans un cas.
- f- Le traitement adjuvant :
 - La RCC après la CHT extrafasciale sans curage dans 1 cas
 - La RCC associée à la curiethérapie après la CHT élargie avec curage positif dans 1 cas
 - La radiothérapie externe associée à la curiethérapie après la CHT élargie avec curage négatif dans 1 cas.

Tableau 16. Types de la radiothérapie externe adjuvante

	Nombre de Patientes	Pourcentage
RTE adjuvante	1	33%
RCC adjuvante	2	64%

- **Caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante (isolée + RCC)**

Tableau 17. Les Caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante (isolée + RCC)

Radiothérapie adjuvante après chirurgie première						
isolée ou RCC	Délai / chirurgie	dose totale (Gry)	fractionnement (Gry/séances)	Etalement (jours)	Evaluation : Réponse	Complication radique
Isolée	2 mois et 11 Jours	46	2	44	Non Précisé	Cystite radique
RCC	1 mois	46	2	31	Non Précisé	pelvis fibrosé
RCC	2 mois	46	2	31	Non Précisé	Non

- **Les caractéristiques de la chimiothérapie :**

2 patientes ont bénéficié de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie adjuvante.

Le produit utilisé est les sels de cisplatine (cis-diamminodichloroplatine ou CDDP) à la dose de 40 mg/m².

Une patiente a reçu 3 cures et l'autre 4 cures (curage positif).

- **Les caractéristiques de la curiethérapie :**

2 patientes ont reçu la curiethérapie après la RCC

Les caractéristiques de la curiethérapie n'étaient pas précisées chez les 2 patientes concernées.

VI.6.B Chirurgie de clôture :

i. Le nombre de patientes :

Dans notre serie, 7 patientes étaient candidates à un traitement néoadjuvant suivi d'une chirurgie de clôture.

ii. Les caractéristiques cliniques :

L'âge des patientes , par tranches est le suivant :

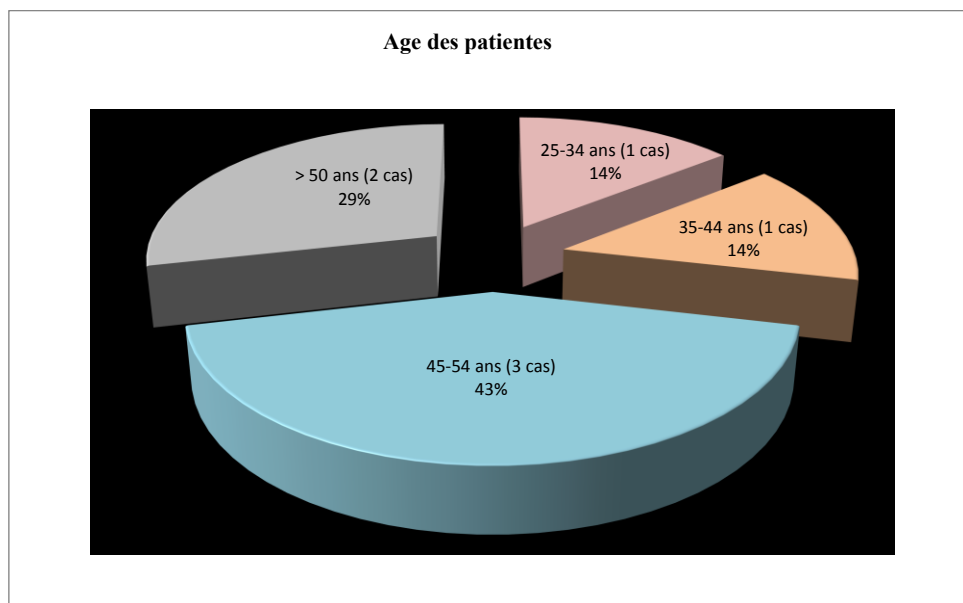


Figure 41. L'âge des patientes

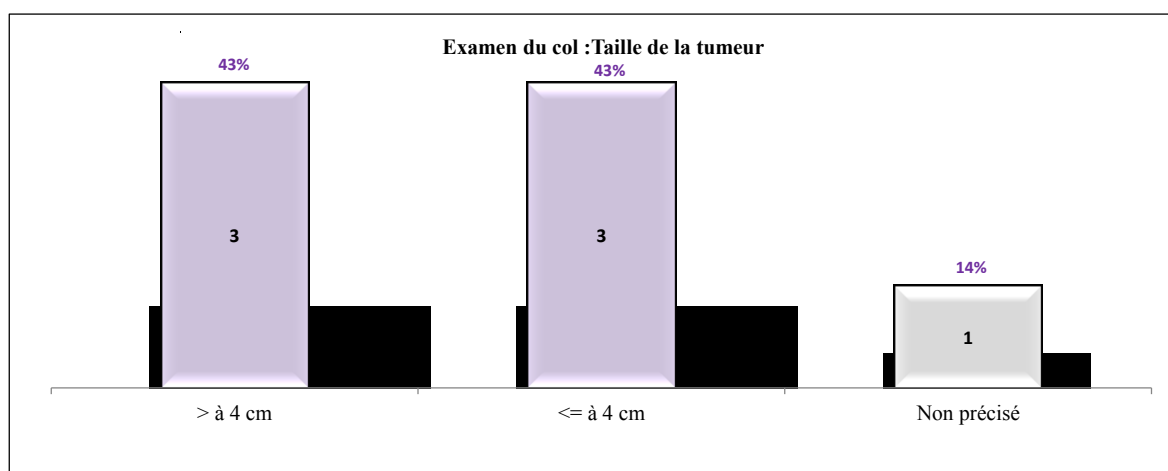


Figure 42. La taille de la tumeur

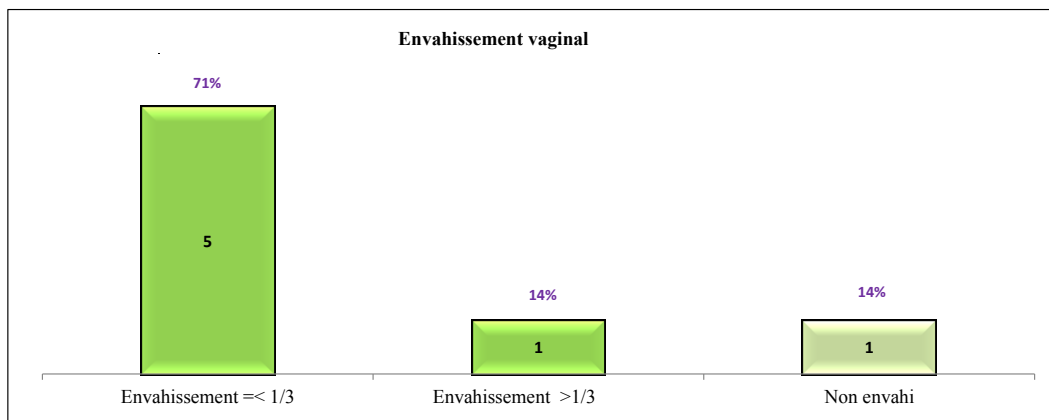


Figure 43. L'envahissement vaginal

A l'examen clinique :

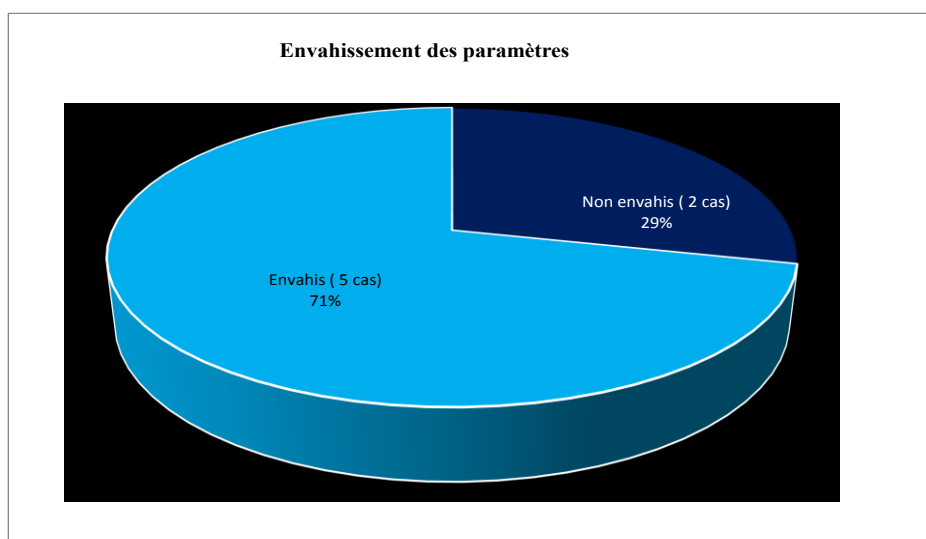


Figure 44. L'envahissement des paramètres

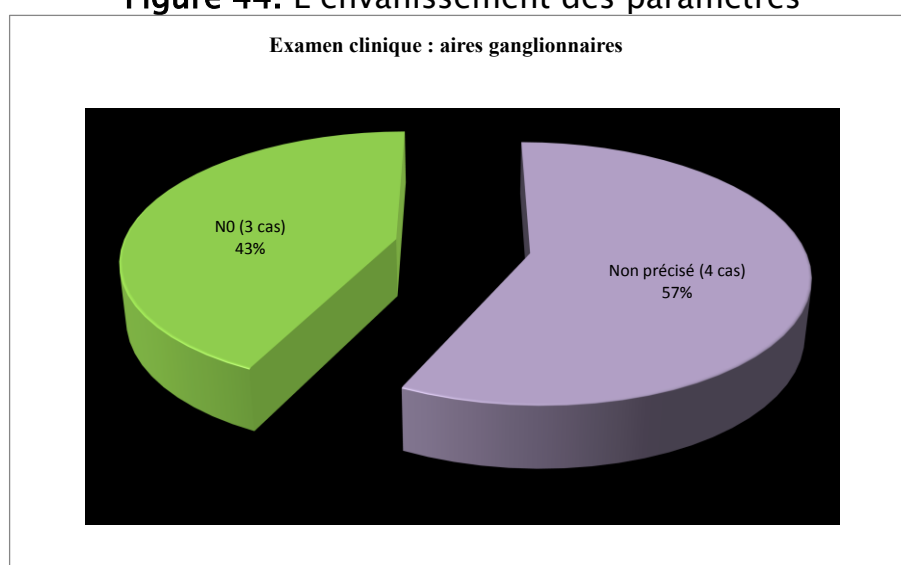


Figure 45. Les aires ganglionnaires à l'examen clinique

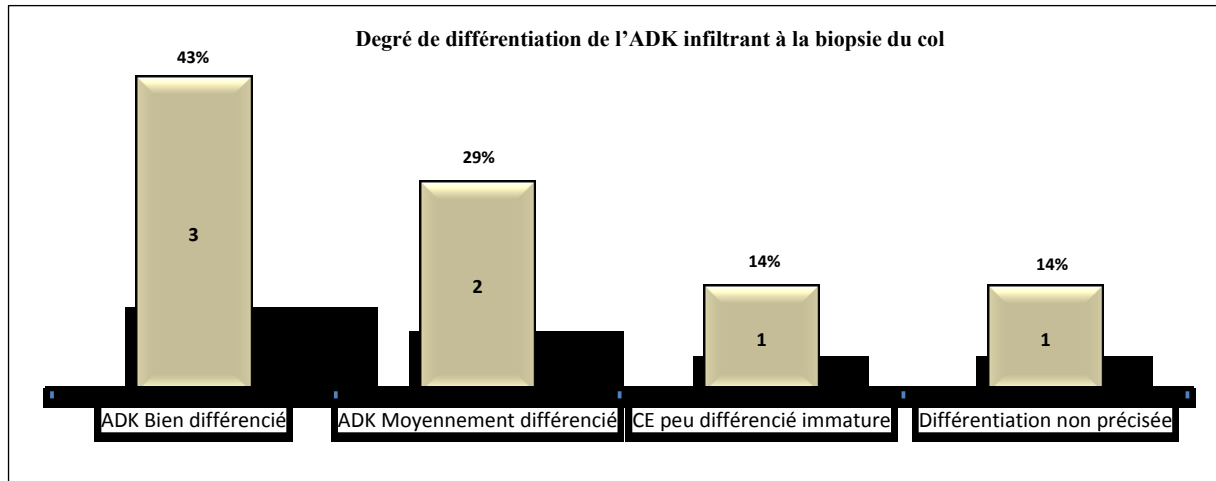


Figure 46. Le degré de différenciation de l'adénocarcinome du col

iii. Les caractéristiques radiologiques :

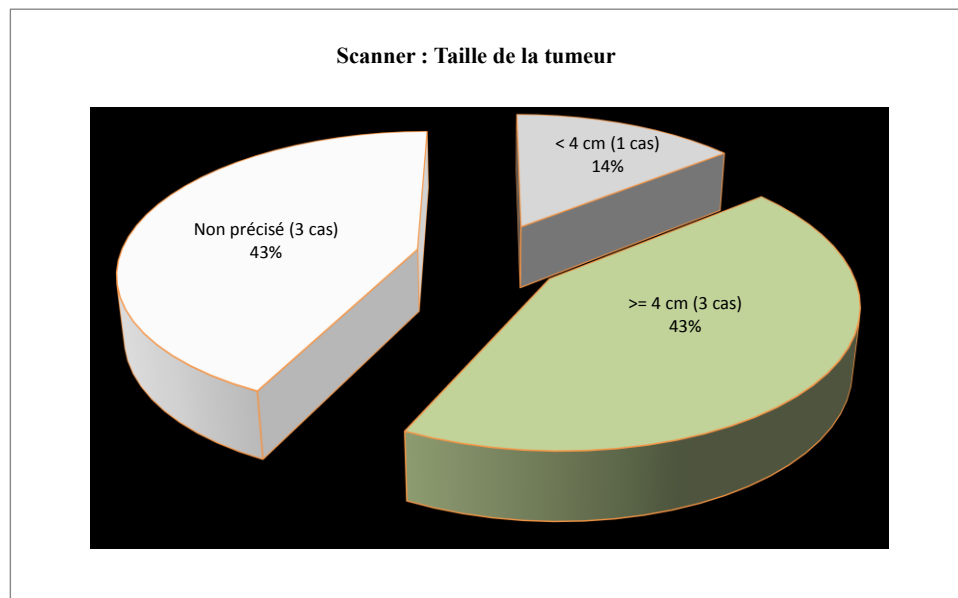


Figure 47. La taille de la tumeur au scanner

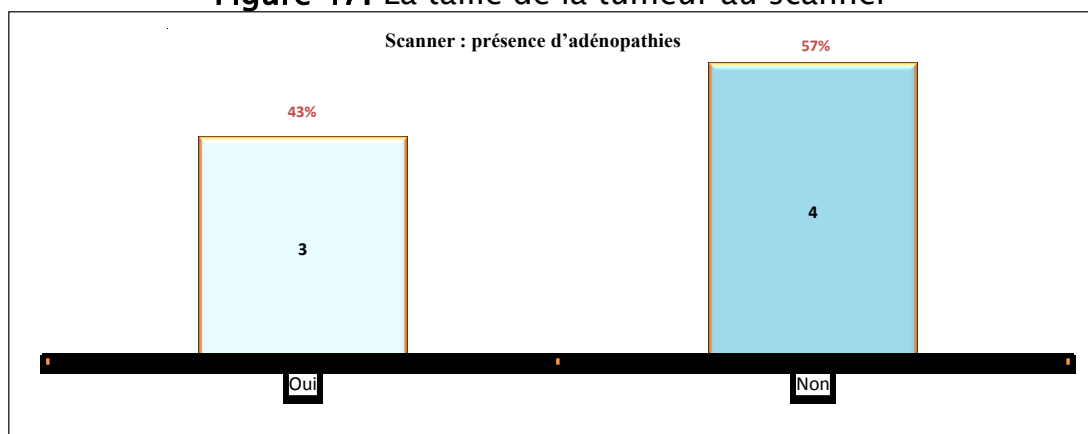


Figure 48. L'atteinte ganglionnaire au scanner

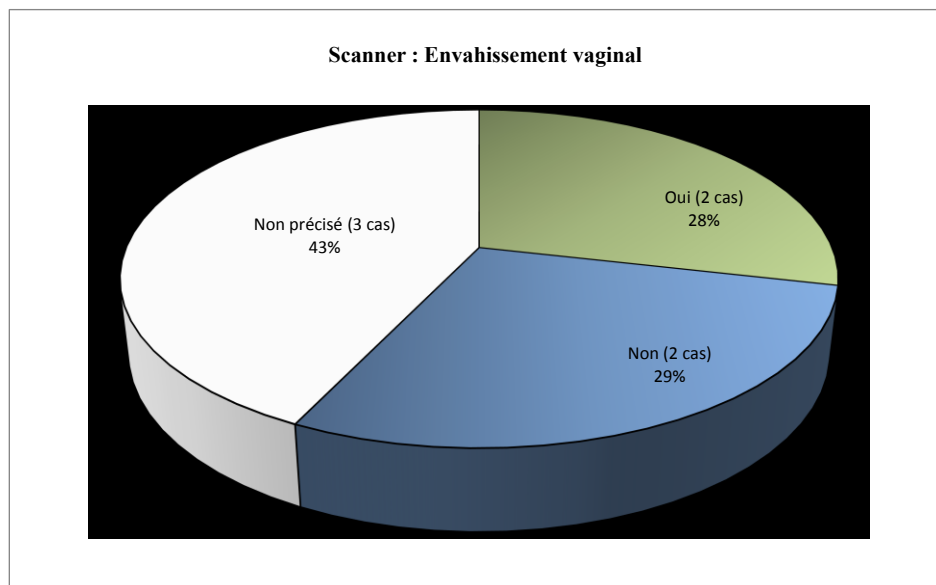


Figure 49. L'envahissement vaginal au scanner

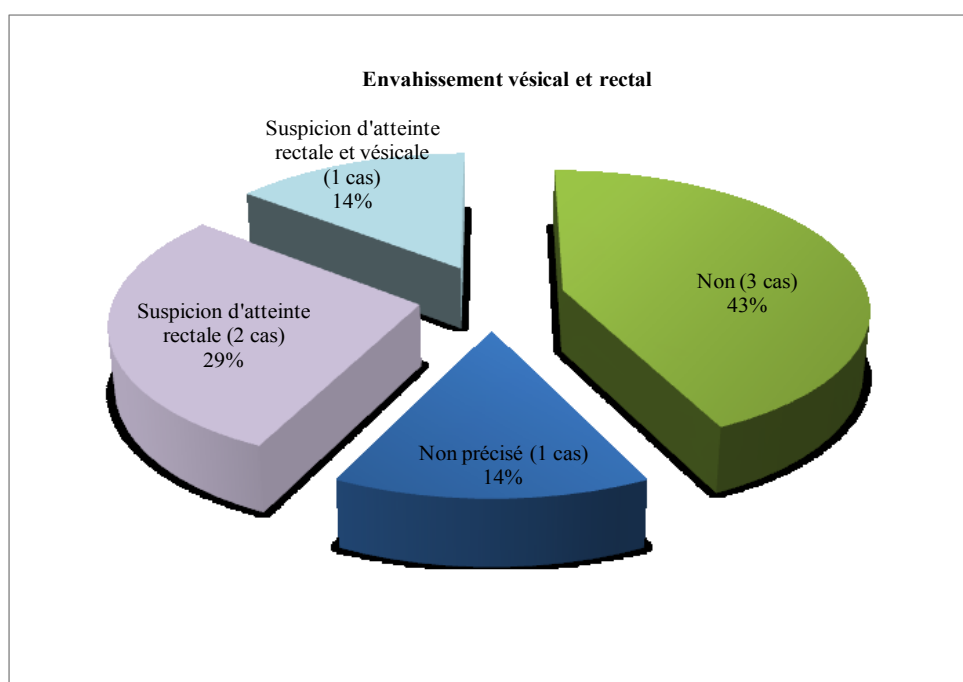


Figure 50. L'envahissement vésical et rectal au scanner

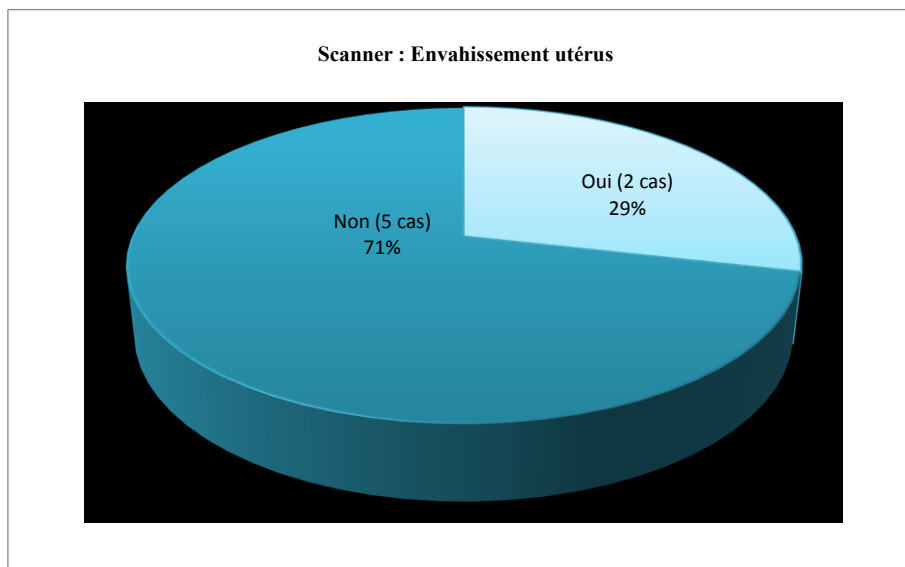


Figure 51. L'envahissement de l'utérus au scanner

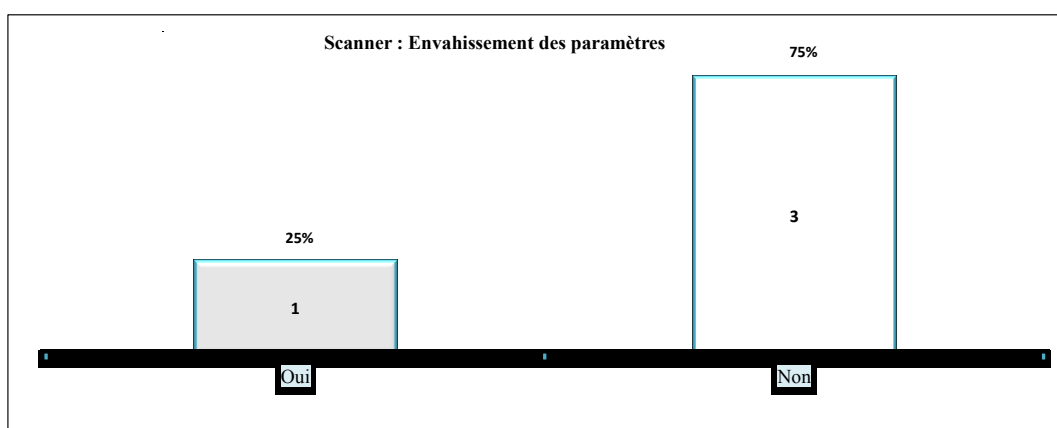


Figure 52. L'envahissement des paramètres au scanner

iv. Le stade FIGO :

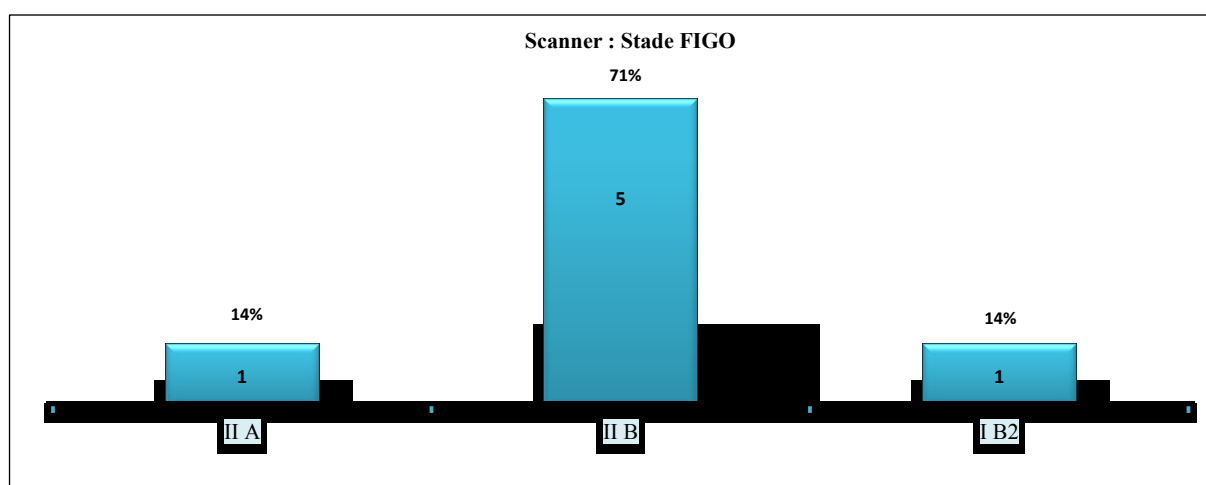


Figure 53. Le stade FIGO au scanner

v. Le traitement néoadjuvant :

Les 7 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie externe : seule (1 patiente), associée à la chimiothérapie concomittente (6 patientes) dont 2 ont bénéficié d'une curiethérapie néoadjuvante après la RCC.

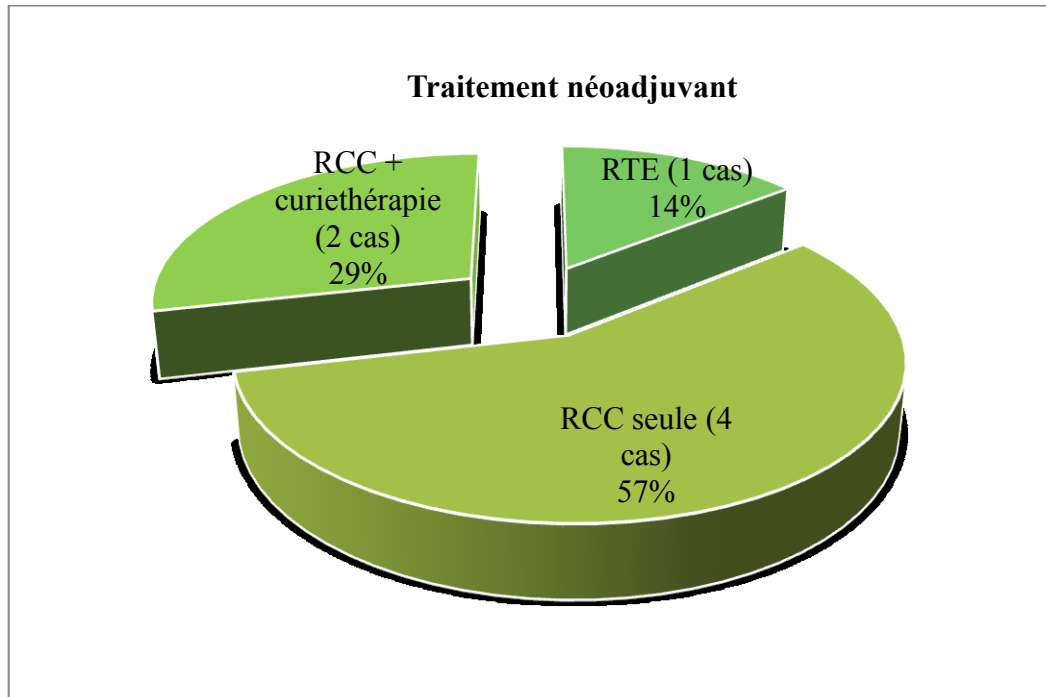


Figure 54. Le traitement néoadjuvant

- la radiothérapie néoadjuvante :**

Tableau 18. Types de la radiothérapie néoadjuvante

	Nombre de Patientes	Pourcentage
RTE néoadjuvante	1	10 %
RCC néoadjuvante	6	60 %

Tableau 19. Caractéristiques de la radiothérapie externe néoadjuvante (isolée et
RCC)

	Nombre de Patientes	Pourcentage
dose totale		
46 (Gy)	7	70 %
Fractionnement		
2 (Gy/fr)	7	70 %
Etalement		
30 – 50 (jr)	7	70 %
surdosage pelvien	0	0 %
Complication radique	0	0 %

• **la chimiothérapie néoadjuvante :**

6 patientes ont bénéficié de la chimiothérapie néoadjuvante en concomitant à la radiothérapie.

Le CDDP est le produit utilisé.

3 patientes ont reçu 5 cures.

2 patientes ont reçu 3 cures.

1 patiente a reçu 4 cures.

• **la curiethérapie néoadjuvante :**

2 patientes ont bénéficié de la curiethérapie après la RCC néoadjuvante à la dose de 18 Gy avec un fractionnement de 3 Gy/fr sur une durée de 8 jours.

vi. L'évaluation du traitement néoadjuvant :

Elle se fait par 3 moyens :

- L'examen clinique
- L'examen sous Anesthésie Générale

- L'imagerie : TDM/IRM

Les résultats étaient comme suit :

La réponse au traitement néoadjuvant

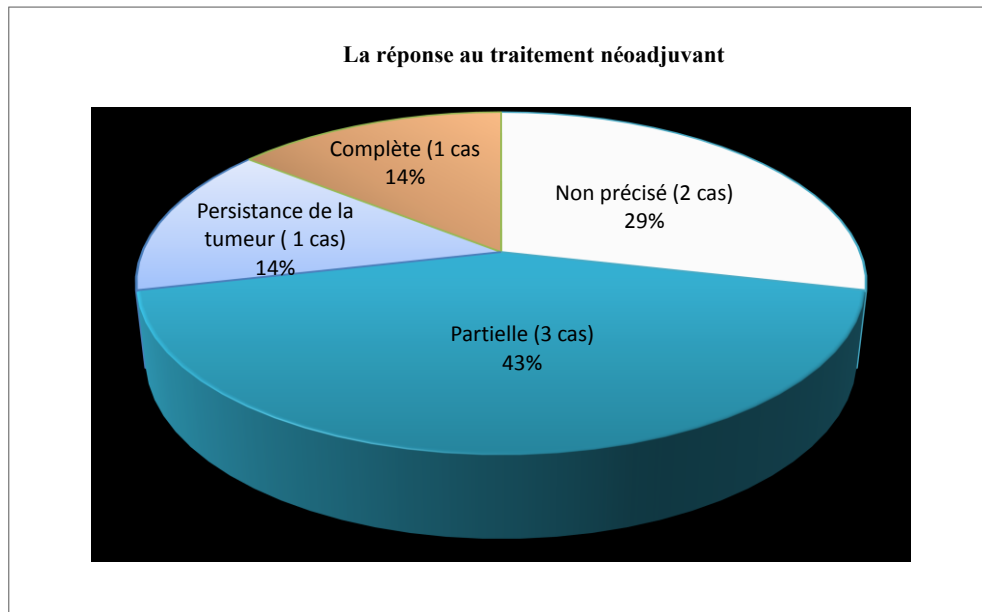


Figure 55. La nature de la réponse au traitement néoadjuvant

➤ Le traitement chirurgical :

- Le Délai du traitement néoadjuvant à la chirurgie :

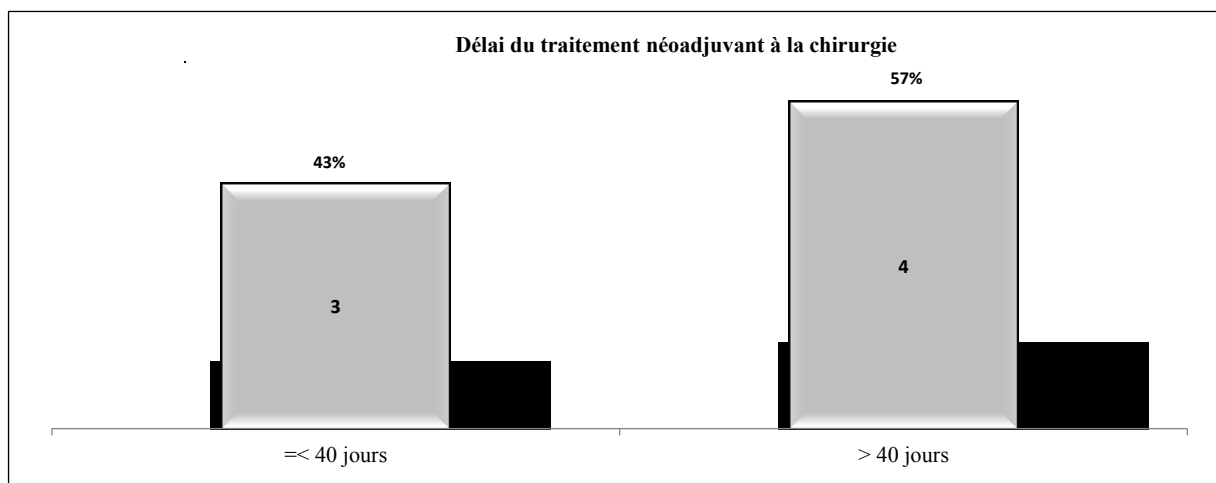


Figure 56. Le délai de traitement néoadjuvant à la chirurgie

- **Le Geste chirurgical** : était soit :
 - ✓ Une Colpohystérectomie élargie aux 2paramètres + curage pelvien bilatéral (CHEL) de type Piver III,
 - ✓ Une Colpohystérectomie extrafasciale de type Piver I.

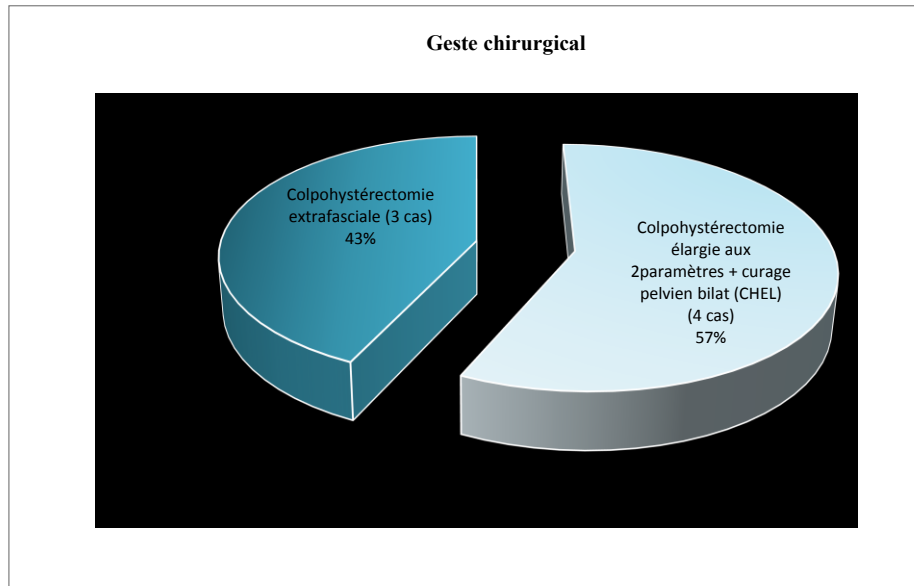


Figure 57. Le geste chirurgical

- **Les résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire** :
 - ✓ **Le Résidu tumoral** : était
 - Présent dans 5 cas
 - Non trouvé dans 2 cas

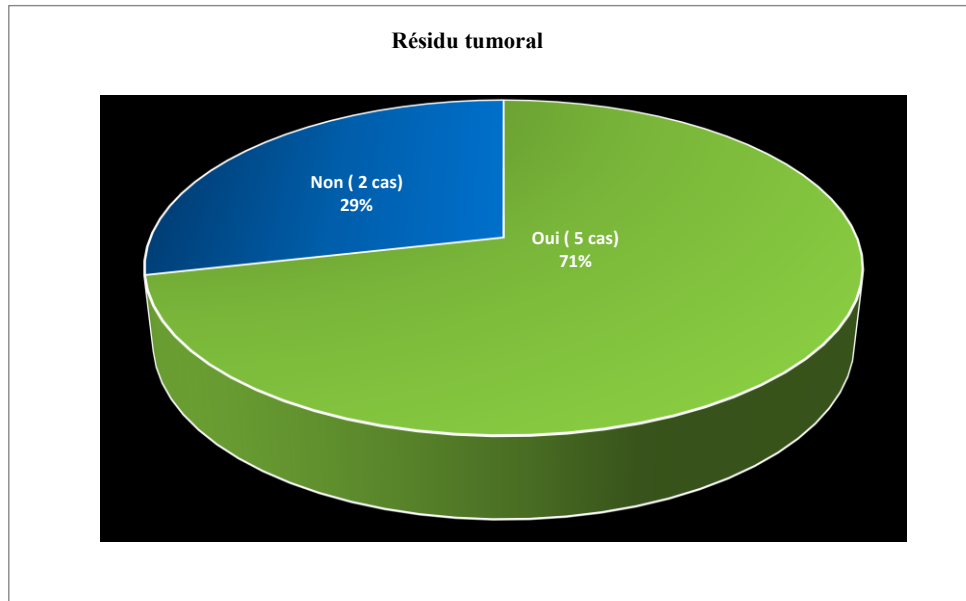


Figure 58. L'état du résidu tumoral

✓ L'extension tumorale à l'utérus : était

- Présente dans 4 cas
- Absente dans 3 cas

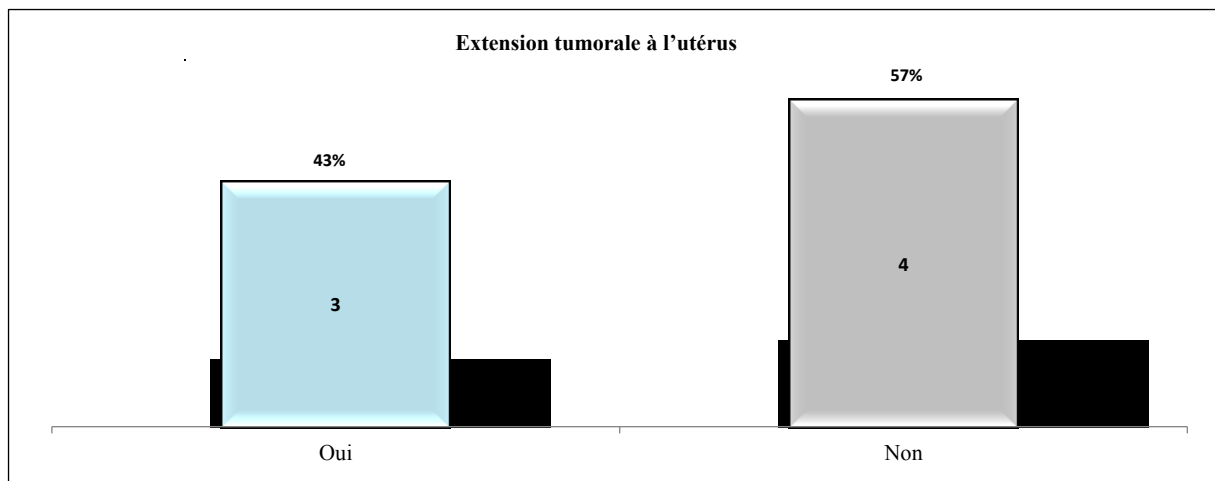


Figure 59. L'extension tumorale à l'utérus

✓ Les marges d'exérèse :

- Saines (> 5 mm) dans 3 cas
- Insuffisantes chez 4 patientes
- Envahies dans aucun cas

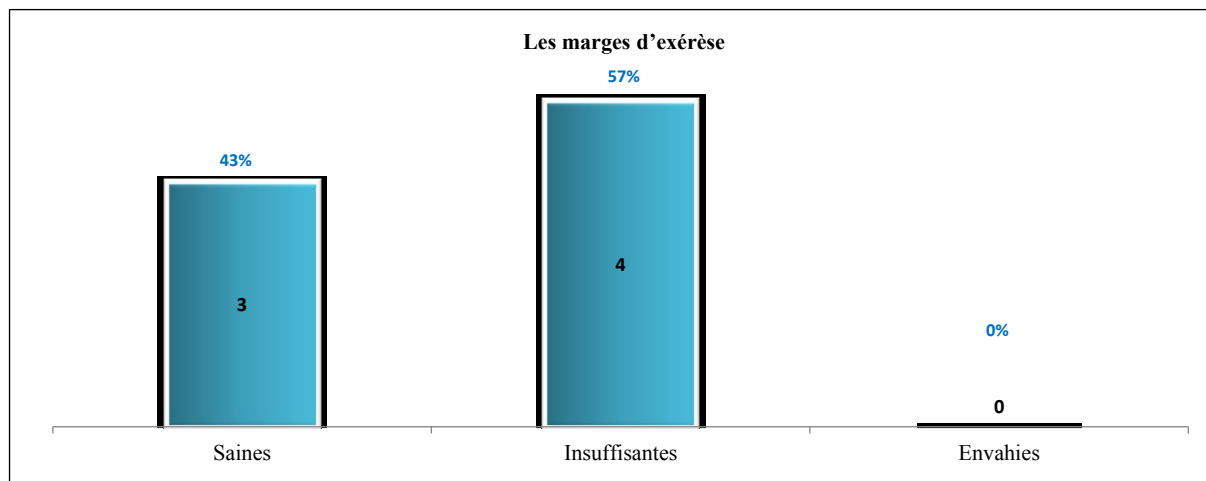


Figure 60. Les marges d'exérèse

✓ La Section vaginale : était:

- Indemne dans 5 cas
- Envahie dans 2 cas

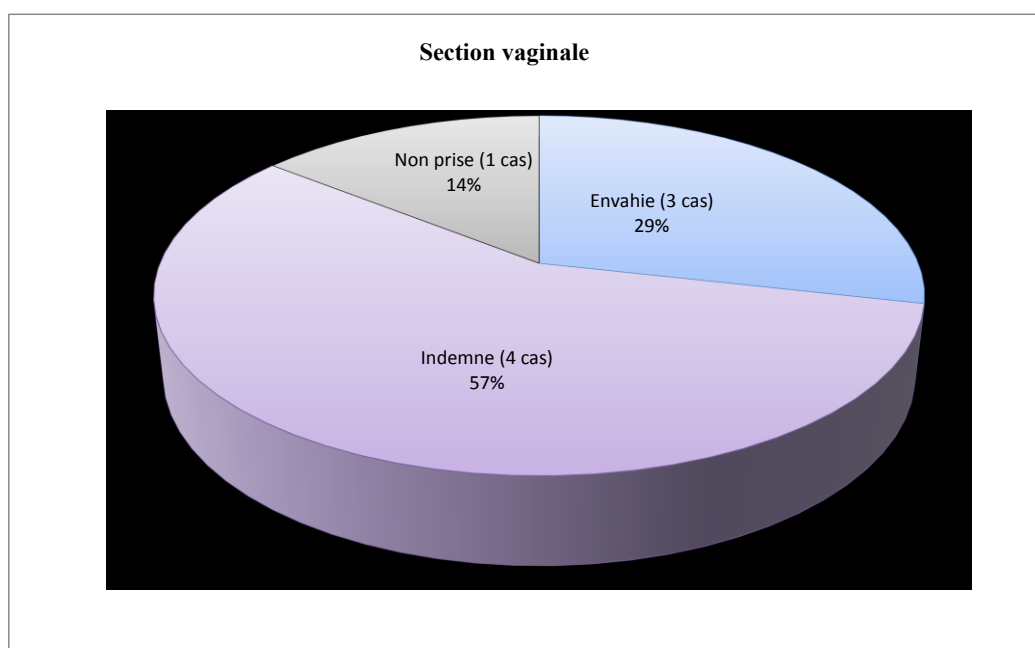


Figure 61. La section vaginale

✓ L'état des paramètres et des annexes était « Non envahis » dans 100% des cas

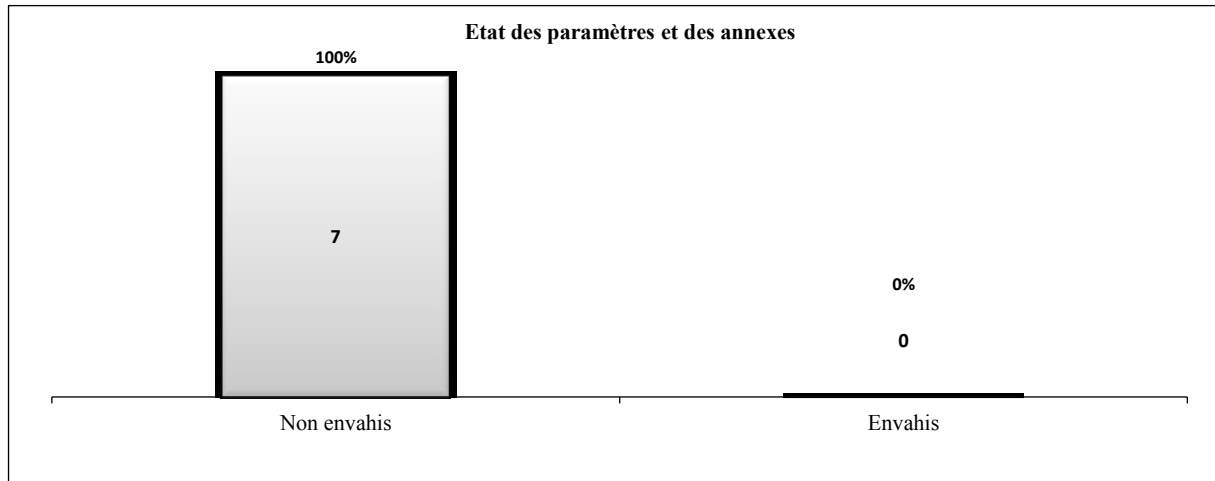


Figure 62. L'état des paramètres et des annexes

✓ Le Nombre de ganglions prélevés au curage pelvien

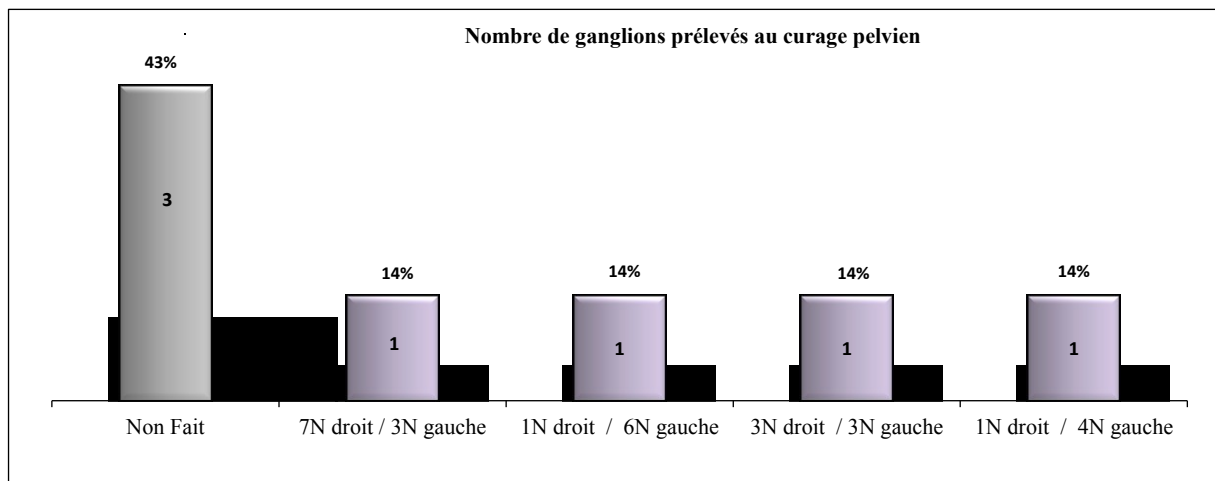


Figure 63. Le Nombre de ganglions prélevés au curage pelvien

✓ Le Résultat du curage ganglionnaire pelvien : était

- Positif chez 1 patiente
- Négatif chez 3 patientes.

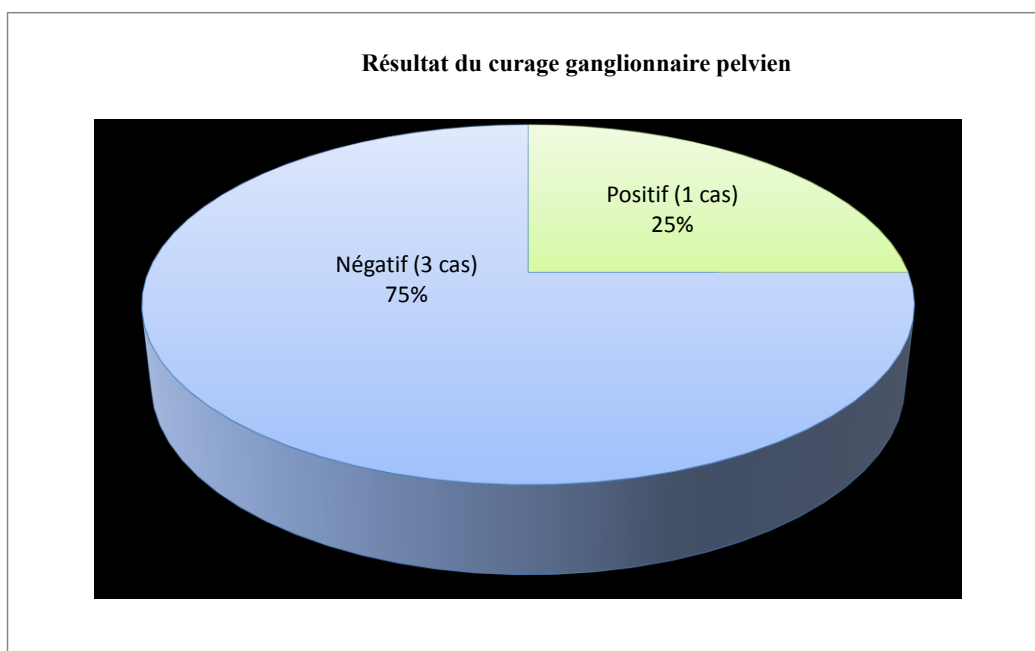


Figure 64. Le Résultat du curage ganglionnaire pelvien

- **Le traitement adjuvant:**

Une curiethérapie était nécessaire chez 3 patientes dont une a reçu une radiothérapie externe associée à la curiethérapie vu son curage pelvien positif.

4 patientes ne nécessitaient pas de traitement adjuvant.

✓ Les caractéristiques de la curiethérapie adjuvante :

Tableau 20. Les caractéristiques de la curiethérapie adjuvante

		Nombre de Patientes	Pourcentage
Dose totale (Gy)	21	1	33 %
	10	2	64 %
Fractionnement (Gy/fr)	NP	3	100 %

- ✓ Les caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante:

Tableau 21. Les caractéristiques de la radiothérapie externe adjuvante

Nombre de Patientes	1
Pourcentage	14%
Dose totale (Gy)	9
Fractionnement (Gy/fr)	3
Etalement (j)	4

Tableau 22. Les résultats anatomopathologiques des pièces opératoires

	Chir 1 ^{ère}			RTE +Chir	RCC +chir	RCC+curi +chir	RCC+chir +curie	RCC+chir +curie+RTE	total
	+RCC	+RCC+Curie	+RTE+curie						
Stade clinique	IIB	IIB	IIBp	IB2	IIBp	IIBp-IIB	IIBp	IIA	
Type histo									
ADK	1	1	1	0	0	1	2	1	7
ADK+CE	0	0	0	0	1	0	0	0	1
NP	0	0	0	1	0	1	0	0	2
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
Différenciation									
Bien	0	1	0	0	0	1	1	0	3
Moyen	0	0	1	0	1	0	0	0	2
Peu	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NP	1	0	0	1	0	1	1	1	5
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
stade histo	pT1b2 Nx	NP	pT2aN0	NP	NP	NP	NP	pT2aN1	
Taille tum/ Résidu									
(-)	0	0	0	1	0	1	0	0	2
<4cm	0	0	1	0	1	1	1	0	4
>=4cm	1	1	0	0	0	0	1	1	4
NP	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
Curage gg									
Négatif	0	0	1	1	0	2	0	0	4
Positif	0	1	0	0	0	0	0	1	2
NF	1	0	0	0	1	0	2	0	4
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
Effraction capsulaire	-	1	0	NP	-	0	-	0	
Marges lat									
Indemnes	1	1	1	1	1	2	2	0	9
envahies	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<1mm	0	0	0	0	0	0	0	1	1
NP	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
Paramètres									
Indemnes	1	1	1	1	1	2	2	1	10
envahies	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NP	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
Utérus									
Envahi	1	0	0	0	0	1	1	1	4
Non envahi	0	1	1	1	1	1	1	0	6
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
Section vaginale									
Envahie	0	0	1	0	1	0	0	1	3
Non envahie	1	1	0	1	0	2	1	0	6
NP	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Total	1	1	1	1	1	2	2	1	10
Emboles vx									
Positifs	0	0	0	0	1	1	0	0	2
Négatifs	0	0	0	1	0	1	0	0	2
NP	1	1	1	0	0	0	2	1	6
total	1	1	1	1	1	2	2	1	10

VII. Complications et toxicités des traitements

VII.1 Complications opératoires :

Elles ont été reportées dans 4 cas (40%) à type de :

- ✓ 2 cas de lymphocèle dont un s'est compliqué d'une urétéro hydronéphrose sévère droite
- ✓ Infection de la paroi avec retard de cicatrisation
- ✓ Traumatisme de l'uretère droit repris en postopératoire.

VII.2 Toxicités liées à la radiothérapie :

Tableau 23. Complications tardives de la RTH

	RTE adj isolée		RCC adj	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
Complication radique				
Fibrose Pelvienne	1	10 %	0	10 %
Cystite radique	1	10 %	0	0 %
NP	0	0 %	1	10 %

VII.3 Toxicités liées à la chimiothérapie

Elles n'ont pas été notées dans aucun dossier.

VIII. RESULTATS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTION :

VIII.1 Réponse aux traitements :

La Réponse aux traitements était :

- Complète : 3 cas
- Stable : 4 cas
- Partielle : 1 cas
- NP : 2 cas

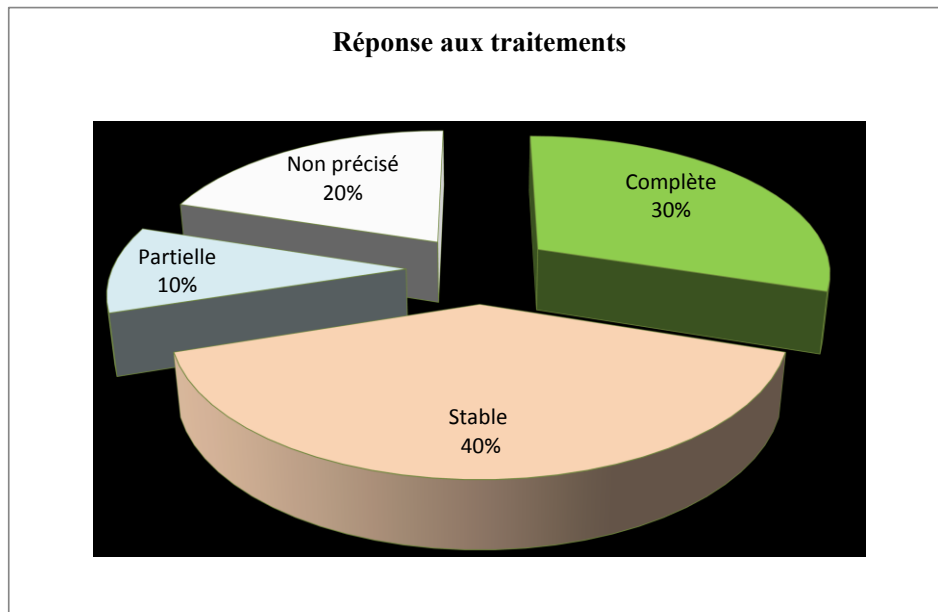


Figure 65. La réponse au traitement

VIII.2 L'Evolution après le traitement :

L'évolution après le traitement a été évaluée après un recul médian de 29.3 mois avec des extrêmes de 5 à 60 mois.

VIII.2.A Rechutes :

Le nombre total de malades qui ont rechuté est de 2 patientes (20%).

Le délai d'apparition était de 13 et 14 mois.

Les caractéristiques des rechutes :

i.1er cas :

Classé cliniquement et à l'imagerie stade IIB selon un seul critère :

- L'envahissement du 1 /3 sup du vagin.
- La suspicion d'envahissement du paramètre proximal
- Le geste chirurgical était une colpohystérectomie élargie + annexectomie bilatérale avec curage pelvien bilatéral.

Après les résultats anatomo-pathologiques, une RTE suivie d'une curiethérapie adjuvante a été indiquée en raison de la présence des facteurs suivants :

- La section vaginale envahie

Par contre, les marges latérales étaient saines, l'utérus et les paramètres étaient indemnes et le curage ganglionnaire était négatif.

L'invasion du stroma cervical et l'invasion lympho-vasculaire n'étaient pas précisées.

ii.2ème cas :

Classé cliniquement et à l'imagerie stade IIA car c'était une tumeur dépassant le col cervico-isthmique et vaginale mesurant > 6 cm mais sans envahissement des paramètres.

Donc La RCC néoadjuvante était indiquée avant la chirurgie vu la taille tumorale.

Le geste chirurgical était une colpohystérectomie élargie avec curage iliaque externe bilatéral.

Après les résultats anatomo-pathologiques, une RTE suivie d'une curiethérapie adjuvante a été indiquée en raison de la présence des facteurs suivants :

- La section vaginale envahie
- Le résidu tumoral de grande taille (6 cm) : mauvaise réponse à la RCC.
- L'atteinte ganglionnaire
- Les marges latérales insuffisantes (quelques microns)
- Le segment inférieur et le corps utérin atteints
- Par contre, les paramètres étaient indemnes.

Les facteurs pronostiques:

- Le stade initial :

Ces malades qui ont rechuté localement étaient à des stades avancés : stade IIA et IIB.

- La taille tumorale :

Ces 2 patientes avaient des tumeurs de 3.5 et de 6 cm.

- Le type histologique :

Le type histologique était :

- Un ADK colloïde infiltrant moyennement différencié
- Un ADK mucineux endocervical moyennement différencié

- L'étalement de la RT et la curiethérapie:

L'étalement de la RT et la curiethérapie était de 46 et 44 jours.

- Le Nombre de cures de chimiothérapie en concomitant à la RT

La première patiente n'a pas reçu de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie; pour la deuxième, Le nombre de cures de chimiothérapie était insuffisant (3 cures) au cours de la RCC,

- Les facteurs de mauvais pronostic dans la pièce opératoire:

Les facteurs de risque de récurrence locale sont :

- La section vaginale envahie qui dépend de la qualité de la chirurgie
- Le résidu tumoral de grande taille : mauvaise réponse à la RCC.
- L'atteinte ganglionnaire
- Les marges latérales insuffisantes
- Le segment inférieur et le corps utérin atteints

En conclusion :

Un stade clinique avancé, une taille tumorale dépassant 4 cm, une dose reçue insuffisante de chimiothérapie, la mauvaise réponse à la RCC, L'atteinte ganglionnaire, Les marges latérales insuffisantes, semblent être les facteurs expliquant la survenue de ces récides locales.

VIII.2.B Décès :

Une patiente était décédée suite à la récide locale

VIII.2.C Survie sans rechute locale:

- patientes ont survécu sans récide.
- Une patiente était perdue de vue.

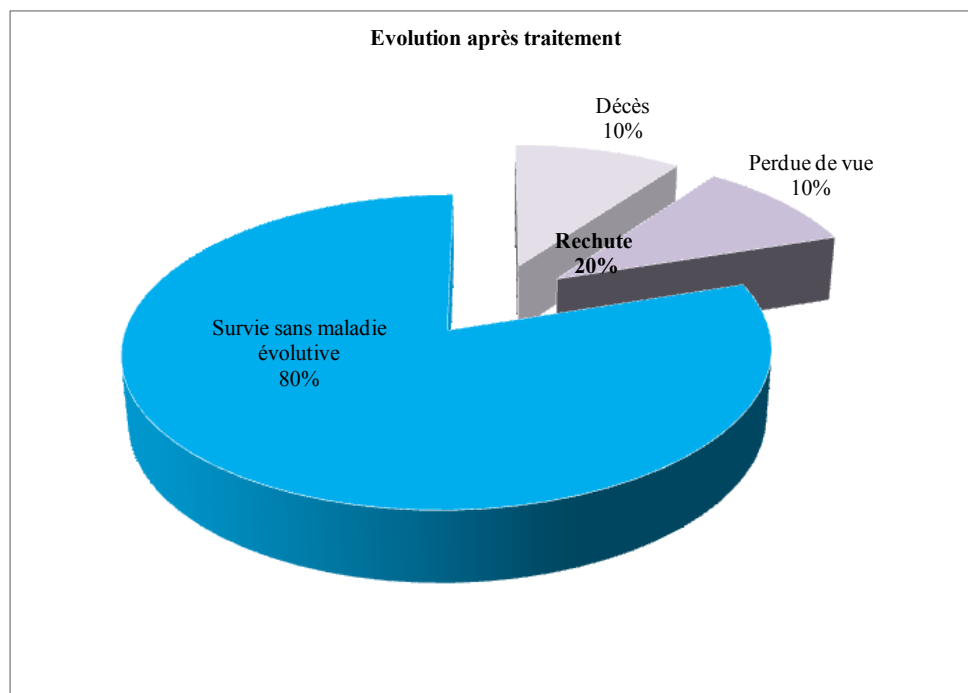


Figure 66. L'évolution après traitement

TROISIEME PARTIE:

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE DE L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN

I.1 Cancer du col

I.1.A Dans le monde

Le cancer du col est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes [80], et le septième au total, avec une estimation de 528 000 nouveaux cas en 2012. Une grande majorité (environ 85%) de la charge mondiale se produit dans les régions les moins développées, où il représente près de 12% de tous les cancers féminins. Les régions à haut risque, (avec ASR estimés à plus de 30% pour 100 000, comprennent l'Afrique de l'Est (42,7%), la Mélanésie (33,3%), le Sud de l'Afrique (31,5%) et l'Afrique Moyenne (30,6%). Les taux sont plus bas en Australie / Nouvelle-Zélande (5,5%) et l'Asie occidentale (4,4%). Le cancer du col reste le cancer le plus fréquent chez les femmes en Afrique et au Moyen-Orient.

Il y avait environ 266 000 décès par cancer du col utérin dans le monde entier en 2012, ce qui représente 7,5% de tous les décès par cancer chez les femmes. Près de neuf sur dix (87%) des décès par cancer du col utérin se produisent dans les régions les moins développées. La mortalité varie de 18 fois entre les différentes régions du monde, avec des taux allant de moins de 2 pour 100 000 en Asie occidentale, en Europe occidentale et en Australie / Nouvelle-Zélande à plus de 20 pour 100 000 en Mélanésie (20,6), en Afrique Moyenne (22,2) et en Est de l'Afrique (27,6).

I.1.B Dans les pays développés et les pays en développement

Chaque année en Afrique subsaharienne [81], le cancer du col est diagnostiqué chez 34,8 femmes sur 100 000, et 22,5 sur 100 000 meurent de cette maladie. Ces chiffres sont à comparer à 6,6 diagnostics et 2,5 décès pour 100 000 femmes en Amérique du Nord. Ces différences dramatiques peuvent s'expliquer par

le manque d'accès à un dépistage efficace et de services de détection précoce et de traitement.

I.1.C Au Maroc

Si l'on excepte les « autres cancers » non spécifiés, les cancers les plus fréquents enregistrés dans la région du grand Casablanca en 2004 [82], étaient les cancers du sein 36,1%, et du col utérin 12,8 % pour les femmes (figure 67),

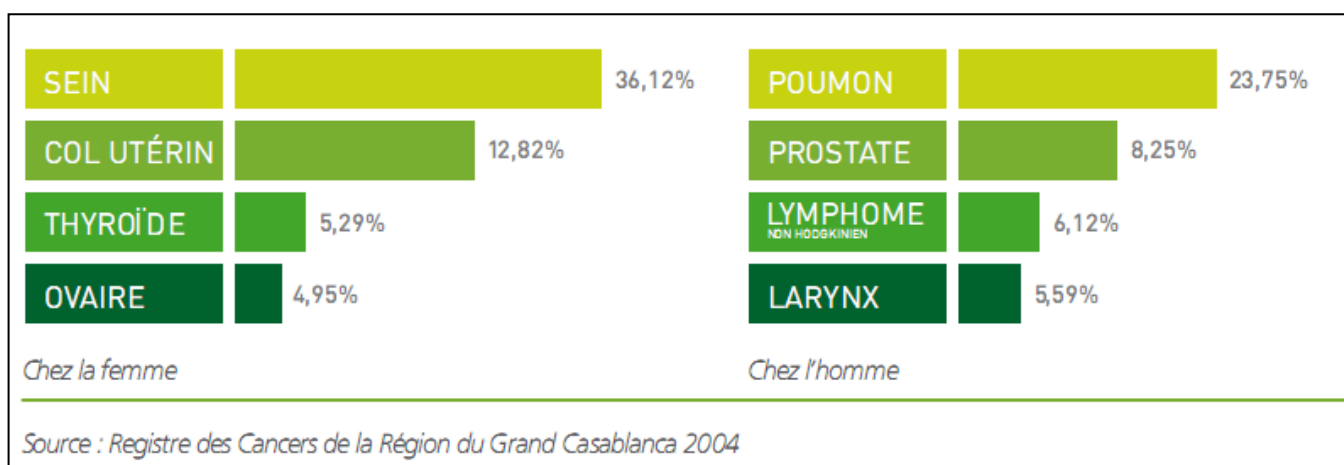


Figure 67. Les 4 cancers les plus fréquents chez la femme et l'homme dans la région du grand Casablanca [82]

Autres sources nationales :

a. Institut National d'Oncologie (INO) :

Entre 2002 et 2007, l'INO a enregistré un nombre total d'environ 30 452 nouveaux cas de cancer [82]. Les cancers les plus fréquents étaient encore le cancer du sein représentant (20,6 %), suivi du cancer du col utérin (12,6 %), du cancer du poumon (6,3 %) et des cancers colorectaux (5,4 %) les deux sexes confondus (Tableau 24).

Tableau 24. Répartition du nombre de cas des principaux types de cancer enregistrés à l'INO de Rabat (2002 à 2007) [82]

Année	Patients de l'INO				
	Nombre de cas	Sein	Col	Poumon	Colon rectum
2002	4896	974	630	297	248
2003	4993	975	601	321	281
2004	5099	1100	617	343	274
2005	4944	1031	576	330	266
2006	5310	1106	749	315	313
2007	5210	1083	660	329	261
Total	30452	6269	3833	1935	1643

- b. Registre du Centre Hospitalier Hassan II de **Fès** : Entre 2004 et 2007, 2286 cas de cancers enregistrés, dont environ 450 cas de cancers digestifs, suivis des localisations cutanées et gynécologiques qui étaient les plus importants
- c. Registre du centre hospitalier d'oncologie d'**Oujda** : Au cours de l'année 2007 le nombre total des cas de cancer enregistrés a été de 1425 cas. Le cancer du sein représentait la plus grande partie avec 35 %, suivi du cancer du col utérin et du cancer colorectal avec 15 % chacun, puis du cancer du cavum avec 12 % ; le reste était réparti entre les autres localisations, moins fréquentes.
- d. Registre du centre hospitalier d'oncologie de **Marrakech** : Le nombre total des cas de l'ensemble des cancers enregistrés en l'année 2007, était de 1700. Chez les femmes, le cancer du sein et le cancer du col représentaient

les proportions les plus élevées avec 20,6 % et 20,3 % respectivement, suivi du cancer colorectal avec 10,1 %.

- e. Registre du centre hospitalier d'oncologie d'Agadir : Durant l'année 2007, le nombre total des cas de cancers enregistrés était de 1208 cas. Le cancer du sein représentait la plus grande partie avec 24,4 %, suivi du cancer du col utérin avec 17,1 % et du cancer du poumon avec 8,1 %

Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) 2004 :

Le cancer du col de l'utérus représentait 12,8 % par rapport au total des cancers estimés chez les femmes au Maroc (Tableau 25).

Tableau 25. Incidence du cancer du col utérin au Maroc, selon RCRC 2004. [94]

	Femmes
Nombre de cas	235
Incidence brute*	12,83
Incidence cumulée	1,48 %
Incidence standardisée*	13,46
Par rapport au total des cancers	12,82 %

* : mesures sont pour 100 000 personnes.

L'incidence standardisée rapportée par le RCRC en 2004 est de 13,46 pour 100 000 femmes/an).

Selon GLOBOCAN 2002 Incidences et mortalité : l'incidence standardisée du cancer du col de l'utérus chez les femmes au Maroc était de 13,0 pour 100 000 femmes/an. Le taux de mortalité standardisé de ce cancer représentait 10,7 pour 100 000 femmes/ an. (Tableau 26).

Tableau 26. Les données de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin, GLOBOCAN 2002 [83].

	Incidence	Mortalité
Nombre de cas	1550	1247
Taux brut*	10,0	8,1
TSA*	13,2	10,7

* : mesures sont pour 100 000 personnes.

TSA : Taux standardisé sur l'âge (population mondiale référence).

- **Comparaison de l'incidence estimée au Maroc avec celle d'autres pays GLOBOCAN 2002**

L'incidence standardisée la plus élevée à l'échelle mondiale a été observée en République de Haïti (87,3/100 000 femmes/an) suivie de celle retrouvée en Tanzanie (68,6/100 000 femmes/an). Au Maroc, cette incidence est de 13,2 pour 100 000 femmes/an, elle était un peu moindre que celle estimée en Algérie, mais plus élevée que celle observée dans d'autres pays tels que l'Espagne et la France (7,6 et 9,8 pour 100 000 femmes/an respectivement) (**Tableau 27**).

Le taux de mortalité standardisé estimé du cancer du col de l'utérus au Maroc était de 10,7 pour 100 000 femmes/100 000/an. Il était très bas par rapport à celui observé en Tanzanie (55,6) où le taux le plus élevé a été enregistré. Ce taux de mortalité était un peu moindre que celui retrouvé en Algérie (12,7) et très élevé par rapport à celui de pays développés tels que l'Espagne et la France (2,2 et 3,1 pour 100 000 femmes/an, respectivement).

Tableau 27. Comparaison des données d'incidence du cancer du col utérin chez les femmes au Maroc avec celles d'autres pays, GLOBOCAN 2002 [83].

Pays	Incidence			Mortalité			Prévalence	
	Nombre de cas	Taux brut*	TSA*	Nombre de cas	Taux brut*	TSA*	1 an	5 ans
Tunisie	284	5,9	6,8	229	4,8	5,5	164	491
Libye	218	8,2	11,9	175	6,6	9,6	123	373
Maroc	1550	10,0	13,2	1247	8,1	10,7	891	2646
Algérie	1726	11,2	15,6	1391	9,0	12,7	997	2959
Tanzanie	7515	40,6	68,6	6009	32,5	55,6	4267	12466
Haïti	2774	64,7	87,3	1484	34,6	48,1	2328	8098
Espagne	2103	10,3	7,6	739	3,6	2,2	1941	8306
France	4149	13,6	9,8	1647	5,4	3,1	3900	16501
Canada	1502	9,5	7,7	581	3,7	2,5	1368	5955
USA	13162	9,0	7,7	5214	3,6	2,3	12000	52293

* : mesures sont pour 100 000 personnes.

[TSA : Taux standardisé sur l'âge (population mondiale référence).

1.2 Adénocarcinome du col

1.2.A Dans le monde :

La fréquence de l'Adénocarcinome (AC) du col de l'utérus a augmenté de façon constante depuis plusieurs décennies contre une diminution marquée du carcinome épidermoïde (CE) au cours de la même période [84–85]. Par conséquent, la proportion de l'AC a montré une augmentation importante de 5% [86] à plus de 20%. [87]

1.2.B Dans les pays développés et en développement

Aux États-Unis, la détection d'un carcinome épidermoïde in situ (CIS) par le dépistage a conduit à des taux réduits du carcinome épidermoïde invasif et à la diminution de la mortalité [88]. Les taux de l'adénocarcinome in situ (AIS) ont augmenté également, mais les taux de l'adénocarcinome invasif n'ont pas diminué

de façon similaire. Pour faire des conclusions à propos de l'efficacité du dépistage, les auteurs ont évalué les tendances de mortalité pour le CE et l'adénocarcinome par rapport à leur incidence, celle de leurs précurseurs et les survies.

Les auteurs ont conclu que l'augmentation du CIS semblait largement disproportionnée par rapport à l'amélioration des taux de mortalité pour le carcinome épidermoïde. Malgré une augmentation des rapports de l'AIS, la baisse de la mortalité pour l'adénocarcinome n'a pas été démontrée de façon concluante.

Aux États-Unis, L'incidence globale de cancer invasif du col utérin a diminué de 54% au cours des 35 années [89], à partir de 13,07 / 100 000 (1973–1975) à 6,01 / 100 000 (2006–2007), et les taux d'incidence ont diminué de 51% et 70,2%, respectivement, entre Blancs et Noirs. Les taux d'incidence de carcinome épidermoïde a diminué de 61,1%, passant de 10,2 / 100 000 (1973–1975) à 3,97 / 100 000 (2006–2007). Les taux d'incidence pour les carcinomes adénosquameux ont diminué de 16% passant de 0,27 / 100 000 (1973–1975) à 0,23 / 100 000 (2006–2007), et les taux d'incidence des adénocarcinomes ont augmenté de 32,2% par rapport à 1,09 / 100 000 (1973–1975) à 1,44 / 100000 (2006–2007). Cette augmentation dans les adénocarcinomes était due à une augmentation de l'incidence chez les femmes blanches; une diminution de l'incidence a été observée pour les femmes noires.

L'adénocarcinome du col utérin constitue environ 20% de tous les cancers du col utérin [90]; ce dernier a marqué un déclin dans les pays développés au cours des 40 dernières années, en raison de la mise en œuvre plus large du dépistage cytologique et la détection accrue de la maladie précancéreuse. Bien que la baisse soit principalement attribuable à une diminution de l'incidence de la variante histologique la plus commune : le carcinome épidermoïde, il y a également eu une

augmentation de l'incidence relative et absolue de l'adénocarcinome et du carcinome adénosquameux (AC) du col de l'utérus au cours de la même période, en particulier chez les jeunes femmes.

Une analyse récente a montré que le dépistage n'a pas d'effet sur l'incidence de l'adénocarcinome du col entre 1971 et 1992. [91]

Dans un groupe brésilien de 51 842 patients atteints de cancer du col utérin, on a observé une augmentation de 55,9% en adénocarcinome sur 10 ans (entre 2000 et 2009).[92]

L'Adénocarcinome a augmenté significativement chez les jeunes femmes (<55 ans) [95], mais pas chez les plus âgées, alors que le cancer épidermoïde a diminué chez les femmes âgées seules. Le fardeau des cancers du col pourrait augmenter à l'avenir si aucune prévention spécifiques pour l'adénocarcinome ne soit mise en œuvre.

Les taux d'incidence de cancer du col de l'utérus ont baissé depuis plusieurs décennies dans des pays développés. Cette tendance a été expliquée par l'effet bénéfique du dépistage cytologique sur l'incidence du carcinome épidermoïde. D'autre part, ces dernières années, l'incidence de l'adénocarcinome cervical rapporté est en augmentation.

Une efficacité inférieure du dépistage cytologique dans la détection de l'adénocarcinome n'a probablement pas contribué à contrer cette tendance. La plupart des informations disponibles sur l'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome est basée sur des données européennes et de l'Amérique du Nord. Aucune information récente n'est disponible à partir de pays méditerranéens;

I.2.C Au Maroc

Aucune étude officielle n'est disponible à partir des registres de cancer nationaux concernant l'adénocarcinome du col [66], une seule étude rétrospective sur 83 cas d'Adénocarcinome du col utérin au niveau du Centre d'oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, entre 1986 et 1992 a trouvé que la proportion des adénocarcinomes du col utérin a augmenté de façon continue dans ce centre.

Tableau 28. Fréquence des adénocarcinomes dans la littérature. [66]

Auteurs [Réf]	Années	%
Tasker [64]	1953-1967	5,9
	1968-1972	9,5
Tamimi [65]	1963-1969	7,7
	1970-1974	13,4
Sahraoui [66]	1975-1979	15,5
	1986-1988	1,9
	1989-1992	18,3

Dans notre série, à l'INO, on a trouvé une augmentation de la proportion de l'adénocarcinome par rapport au CE de 2009 à 2013 de 5.45% à 7.2%

Tableau 29. Fréquence des adénocarcinomes du col à l'INO.

	Années	%
INO	2006	5.5
INO	2008	6.8
Notre série	2009-2010	5.45
	2012-2013	7.2

I.2.D Epidémiologie descriptive

L'âge de survenue :

L'âge de survenue des adénocarcinomes du col utérin est très variable. Certains auteurs trouvent une différence de distribution selon l'âge avec un grand pourcentage de femmes jeunes [59].

L'âge de survenue de l'adénocarcinome du col in situ se situe entre 35 et 45 ans et il est entre 50 et 60 ans pour l'adénocarcinome invasif. [53,59]

Dans la série de Sahraoui, la médiane d'âge a été de 49 ans avec des extrêmes allant de 25 à 76 ans et un pic entre 50–59 ans. [66]

Dans notre série, la médiane d'âge a été de 48 ans avec des extrêmes allant de 20 à 80 ans et un pic entre 50–59 ans

Tableau 30. La médiane et la moyenne d'âge de survenue de l'adénocarcinome du col invasif chez les patientes recrutées à l'INO entre 2009 et 2013

Années	médiane	Moyenne d'âge
2009	52	53,8
2010	50	52,7
2012	48	50
2013	50	50

I.2.E Epidémiologie analytique : Les facteurs de risque :

Les 2 principaux types histologiques du cancer du col ; le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome [96]; et la maladie pré-invasive de ces 2 types histologiques partagent les mêmes facteurs de risque. La majorité de ces facteurs est associée à un risque élevé d'acquisition de l'infection à HPV (l'agent étiologique de la majorité des cancers du col) ou d'une réponse immunitaire moins convenable à cette infection. Les principaux facteurs de risque sont :

- **Le début précoce de l'activité sexuelle** : comparant à l'âge de 21 ans ou plus comme étant l'âge du 1^{er} rapport sexuel, le risque est de 1,5 fois plus entre 18 et 20 ans et 2 fois plus avant 18 ans.
- **Les partenaires sexuels multiples** : comparant à un seul partenaire, le risque est double en cas de 2 partenaires et triple à partir de six partenaires.

Un partenaire sexuel à haut risque (eg, un partenaire ayant des partenaires sexuels multiples ou une infection connue à HPV)

- **Antécédent d'une infection sexuellement transmissible** (eg. Chlamydia trachomatis, herpes génital)
- **Antécédent d'une néoplasie intraépithéliale ou d'un cancer vulvaire ou vaginal**(l'HPV est aussi l'étiologie principale de ces maladies)
- **L'immunodépression** (eg. L'infection à HIV)
- **La contraception orale** est associée à un risque élevé du cancer du col.
- **L'âge du 1^{er} accouchement** (avant 20 ans) et **la parité élevée** (≥ 3 accouchements à terme) sont aussi associés à une exposition élevée à l'HPV à travers les rapports sexuels
- **Le niveau socio-économique** est aussi associé à un risque élevé du cancer du col
- **La génétique** : est un facteur impliqué dans le cancer du col

Le cancer du col est moins répandu chez les femmes ayant un partenaire circoncis. [97]

i. Les facteurs infectieux :

Les infections génitales à répétition constituent un lit pour les dommages cellulaires au niveau du col utérin. Plusieurs agents infectieux sont incriminés dans

la genèse du cancer du col utérin et principalement le Papillomavirus Humain (HPV).[59]

- **Le Papillomavirus Humain (HPV) :**

Le Papillomavirus Humain est fortement incriminé dans la genèse des carcinomes du col utérin [69,71,72,98].Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a mené une analyse portant sur huit études cas témoins menées en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie du Sud-est rassemblant 167 cas d'adénocarcinome invasif du col (112 adénocarcinomes et 55 carcinomes adénosquameux) et 1881 contrôles. Les résultats montrent que l'infection par HPV était associée à un risque 80 fois plus élevé d'adénocarcinome du col dans les populations étudiées [69]. Une étude rétrospective réalisée par Cambruzzi a montré que 79,4% des patientes sont HPV positives (51% HPV 18 et 34% HPV 16) [98].

Au Maroc, L'infection à papillomavirus (HPV) représente la principale étiologie infectieuse des lésions précancéreuses du col de l'utérus [82] avec une prédominance du HPV type 16 et 18[99]. Une enquête réalisée à Rabat, entre 1999 et 2000, a retrouvé une prévalence de 62% chez les patientes hospitalisées à l'Institut National d'Oncologie dont 45% étaient des HPV 18 et 19% des HPV 16. Chez les patientes consultant au niveau des cabinets de gynécologues et laboratoires d'analyses médicales, la prévalence retrouvée des HPV était de 6,3% [99].

High-risk (oncogenic or cancer-associated) types
Common types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Low-risk (non-oncogenic) types
Common types: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Figure 68. Les types d'HPV à haut risque et faible risque oncogène [129]

- **Le Chlamydia Trachomatis et l'herpes simplex virus :**

Cambruzzi a réalisé une étude rétrospective, portant sur 67 cas présentant un adénocarcinome du col utérin, montrant que toutes les patientes sont HSV 2 négatives [98]. Dans le même cadre LULITANOND [101], MENG [100] et TRAN THANH [102] n'ont pas objectivé d'association entre l'adénocarcinome du col utérin et l'infection par l'herpès simplex virus [HSV 2]. Or, YAMKAWA [103] a trouvé que l'infection à HSV 2 est présente dans 27% des cas d'adénocarcinome du col utérin.

Les études réalisées jusqu'à présent n'objectivent pas d'association entre l'infection à chlamydia Trachomatis et la genèse de l'adénocarcinome du col [104,105,106]. L'étude réalisée par Cambruzzi montre que toutes les patientes sont Chlamydia Trachomatis négatives [98].

Au Maroc [82],

Depuis l'instauration de la déclaration obligatoire des IST, le nombre de cas notifiés accuse une augmentation d'année en année : il est passé de 103 343 en 1992 à 350 000 en 2002 où la prévalence des infections cervicales a été estimée à 4,9% [107]. En 2006, plus de 376000 cas d'IST ont été notifiés. Compte tenu de l'importance de la sous notification, de la fréquence du recours aux soins dans le secteur privé et de l'automédication (surtout chez l'homme), le Ministère de la Santé estime l'incidence des IST dans le pays à 600000 nouveaux cas par an. Selon une étude qui a porté sur 841 femmes vues en consultations prénatales et de planification familiale dans cinq établissements de soins de santé de base dans les préfectures de Rabat et Salé en 1999, une grande variété d'infections a été retrouvée chez elles, avec une prévalence totale de 47%. La plupart des infections étaient représentées par les candidoses (8%) et les infections cervicales à gonocoque et/ou à Chlamydia, ce qui représentait 4,8% d'infections cervicales [108].

L'infection par l'HSV [109,110] le chlamydia [111,112,113] ou les autres IST est plutôt un facteur d'exposition à l'infection par l'HPV qu'un facteur causal du cancer du col[114]. Ces infections peuvent moduler l'immunité et, par conséquent, faciliter la persistance de l'HPV oncogène. [115,116]

Herpes simplex (HSV I and II)
Chlamydia trachomatis
Neisseria gonorrhoeae
Syphilis (Treponema pallidum)
Human immunodeficiency virus
Cytomegalovirus
Molluscum contagiosum
Genital ulcer disease
Chancroid (Haemophilus ducreyi)
Granuloma inguinale (Calymmatobacterium granulomatis)
Lymphogranuloma venereum (Chlamydia trachomatis)

Figure 69. Les infections sexuellement transmissibles contigües à l'infection par HPV
[130]

ii. Facteurs sexuels et gynéco-obstétricaux:

➤ **Parité :**

Certains auteurs considèrent la multiparité comme facteur protecteur [66,117,118,118].

➤ **Les comportements sexuels :**

Deux facteurs sont primordiaux: l'âge du premier rapport sexuel et le nombre de partenaires sexuels [59]. Certains auteurs font intervenir également le nombre élevé de rapports sexuels par semaine comme facteur d'aggravation de risque d'atteinte par l'HPV et donc d'adénocarcinome du col utérin.[120]

Dans une étude aux Etats Unis [121], les risques relatifs élevés d'ACIS ont été associés au nombre de partenaires sexuels (2 ou plus) et au plus jeune âge du premier rapport sexuel. Ces données confirment que l'ACIS est une maladie dont l'étiologie est sexuellement transmise. En outre, il y avait légèrement les risques relatifs accrus d'ACIS associés à une histoire de verrues génitales, qui peut être un marqueur de l'exposition aux IST.

➤ **La contraception orale :**

Une analyse collaborative des data de 24 études épidémiologiques a trouvé que dans la population des utilisateurs communs des contraceptifs oraux, le risque du cancer invasif du col augmente avec la durée d'utilisation (≥ 5 ans versus jamais d'utilisation : le risque relatif [RR] 1.90, 95% CI 1.69–2.13). Ce risque diminue après l'arrêt d'utilisation, et après 10 ans ou plus, rejoint celui des non-utilisateurs. [122] Dans la même étude, l'utilisation des contraceptifs oraux pendant 10 ans de l'âge de 20 à 30 ans est estimé augmenter l'incidence cumulative du cancer invasif du col à l'âge de 50 ans de 7.3 à 8.3 par 1000 dans les pays en développement et de 3.8 à 4.5 par 1000 dans les pays développés.

Certaines études suggèrent que l'adénocarcinome apparaît avoir une association plus forte aux contraceptifs oraux (CO) que le carcinome épidermoïde [123], d'autres trouvent une augmentation similaire du risque avec l'élévation de la durée d'utilisation des CO entre l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde.[124]

La prise de contraceptifs augmente le risque d'apparition du cancer du col, en particulier la prise de contraceptifs oraux à long terme. Le risque semble plus clair pour l'adénocarcinome du col que pour le carcinome épidermoïde. [125]

Selon l'étude réalisée par Jayanati S. Lea, 60% des patientes étaient sous contraception orale pendant une durée moyenne de 5 ans. [126]

Une autre 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.[53]

Au Maroc [82], la prévalence contraceptive ou le pourcentage d'utilisation des méthodes contraceptives au moment de l'enquête PAPCHILD (1997) [127] était autour de 59% avec 66% en milieu urbain et 51% en milieu rural alors qu'elle était estimée à 19% en 1980, soit une augmentation de presque 40 points au cours de cette période. Cet accroissement a été plus important en milieu rural (gain de 42 points) qu'en milieu urbain (gain de 30 points). La prévalence contraceptive recouvre des différences importantes selon les milieux et selon les catégories socio-économiques, puisque la prévalence est de 73% à Casablanca et reste inférieure à la moyenne nationale dans les régions du Sud. Plus d'une femme mariée sur deux utilisent une méthode contraceptive moderne, notamment la pilule, qui représente 70% de l'ensemble des méthodes

iii. Le tabagisme :

Le tabagisme actif et passif semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et au cancer du col [59]. Le risque lié au tabagisme est plus élevé pour les femmes HPV positives que pour les femmes HPV

négatives [138]. Le tabagisme pourrait agir par son effet immunosuppresseur, conduisant à une infection chronique active.

Le tabagisme a été rapporté pour être un facteur de risque pour le carcinome épidermoïde [139], mais pas pour l'adénocarcinome du col de l'utérus [135,136,140,141]. Il n'y avait pas de risque accru pour l'ACIS chez les femmes qui fumaient des cigarettes. Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse que les cellules glandulaires sont exposées à des agents cancérigènes pendant les périodes d'ectopie (ou ectropion) et que l'ectopie est diminuée.

Chez les femmes qui fument. En outre, il a été rapporté que la nicotine stimule la croissance des cellules épithéliales chez les femmes saines et que la nicotine stimule la croissance de cellules HPV-immortalisées ectocervicales. Dans une étude *in vitro*, cet effet n'a pas été observé dans des lignées cellulaires endocervicales (le carcinome épidermoïde : RR 1.50, 95% CI 1.35–1.66; l'adénocarcinome: RR 0.86, 95% CI 0.70–1.05). [142,143]

iv. Le niveau socio-économique :

Un niveau socio-économique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé y compris l'adénocarcinome du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources [59]. Les femmes issues d'un niveau socio-économique faible ont souvent une mauvaise alimentation, une hygiène défectueuse et une connaissance presque nulle des problèmes de santé et des comportements préventifs [144].

v. L'absence de dépistage :

Le risque de cancer cervical le plus élevé est observé chez les femmes qui n'ont jamais eu de test de dépistage et chez celles qui n'ont eu qu'un seul examen de dépistage datant de plus de cinq ans [59]. L'absence de surveillance joue donc un

rôle prépondérant dans la survenue d'un cancer du col de l'utérus [145]. Le cancer du col utérin est typiquement un cancer se prêtant idéalement pour le dépistage de masse. Il existe en effet, des lésions précancéreuses infra-cliniques évoluant sur longue durée au cours de laquelle elles sont accessibles à des examens simples et reproductibles (frottis cervico-vaginal et le test HPV). En France, la généralisation du frottis cervico-vaginal a permis déjà une réduction de l'incidence du cancer du col utérin. Le nombre de cas est passé de 5992 en 1975 à 3378 en 2000 soit une diminution de 46% en 25 ans. Aux USA l'incidence est passée de 14,2% en 1973 à 7,5% en 1988 [146]. Et en Norvège, où seulement 5% de la population ont subi un dépistage opportuniste, les taux d'incidence ont chuté de 20% [147]. Beaucoup d'auteurs considèrent l'absence de dépistage comme étant le principal facteur de risque du cancer du col utérin. En l'absence de dépistage organisé, la pratique du dépistage est laissée à l'initiative de chaque médecin et de chaque malade. Une telle politique aboutit à ne surveiller que certaines femmes. Un frottis tous les trois ans correspond au rythme optimal de dépistage, car le frottis annuel n'offre pas de bénéfice appréciable supplémentaire [148].

vi. Les facteurs généraux:

Comme pour les adénocarcinomes de l'endomètre, le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité et la nulliparité sont plus fréquents que dans les carcinomes épidermoïdes [149,150].

vii. Les facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques sont en rapport avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code, pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (human leukocyte antigen). [56]

Il n'y a pas de modèle bien établi d'une base génétique pour le cancer du col utérin. Les études de population ont montré une incidence accrue du cancer du col utérin au sein des familles. A titre d'exemple, une étude suédoise de plus de 9000 frères et sœurs ou demi-frères des sujets atteints d'un cancer du col ou de lésions précancéreuses a attribué 64 pour cent des cas à la génétique et seulement 36 pour cent aux expositions environnementales.

Les résultats des enquêtes à ce jour comprennent une association de cancer du col utérin avec une grande variété de polymorphismes dans une large variété de gènes, y compris ceux qui régulent l'immunité et la susceptibilité, la production de cytokines, l'angiogenèse, les voies de suppresseurs de tumeurs, et les transducteurs de signal ainsi que les voies des activateurs de la transcription.

viii. Le statut immunitaire :

On note également l'immunodépression liée à l'infection VIH qui a fait l'objet de nombreux travaux [53]. Tous ces travaux sont concordants et retrouvent une augmentation significative de la prévalence des infections à HPV, des néoplasies intra épithéliales voire des cancers invasifs du col chez les femmes infectées par le VIH. [50]

➔ Dans notre étude, les facteurs de risque précisés sont la multiparité (80%) et l'âge précoce du 1^{er} rapport sexuel (40%).

II. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARACLINIQUE

II.1 Etude clinique :

II.1.A Circonstances de découverte:

i. Les lésions pré-invasives:

Les signes révélateurs : Les lésions pré-invasives sont asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum. Elles sont le plus souvent de découverte fortuite à l'occasion d'un frottis cervico-vaginal. [59]

ii. Adénocarcinome invasif :

- Métrorragies : C'est le maître symptôme du cancer du col utérin. Typiquement il s'agit de métrorragie faite de sang rouge, indolore, en dehors des règles, pas très abondante et provoquée. Les métrorragies surviennent en général après les rapports sexuels ou la toilette intime.
- Les leucorrhées : Elles constituent le deuxième symptôme capital du cancer du col utérin, elles sont le plus souvent purulentes, malodorantes et parfois striées de sang.
- Autres signes : D'autres symptômes comme les douleurs pelviennes, les troubles urinaires, les troubles rectaux ne se voient habituellement que dans les formes avancées.
- Les douleurs pelviennes : Les douleurs pelviennes ou hypogastriques sourdes et lancinantes traduisent en général l'existence d'une forme étendue. Ce sont soit des douleurs pelviennes en rapport avec la nécrose tumorale et le syndrome inflammatoire, soit plutôt des douleurs par compression ou envahissement nerveux (lombalgies).

➔ Dans notre série, les symptômes révélateurs de la maladie étaient comme

suit :

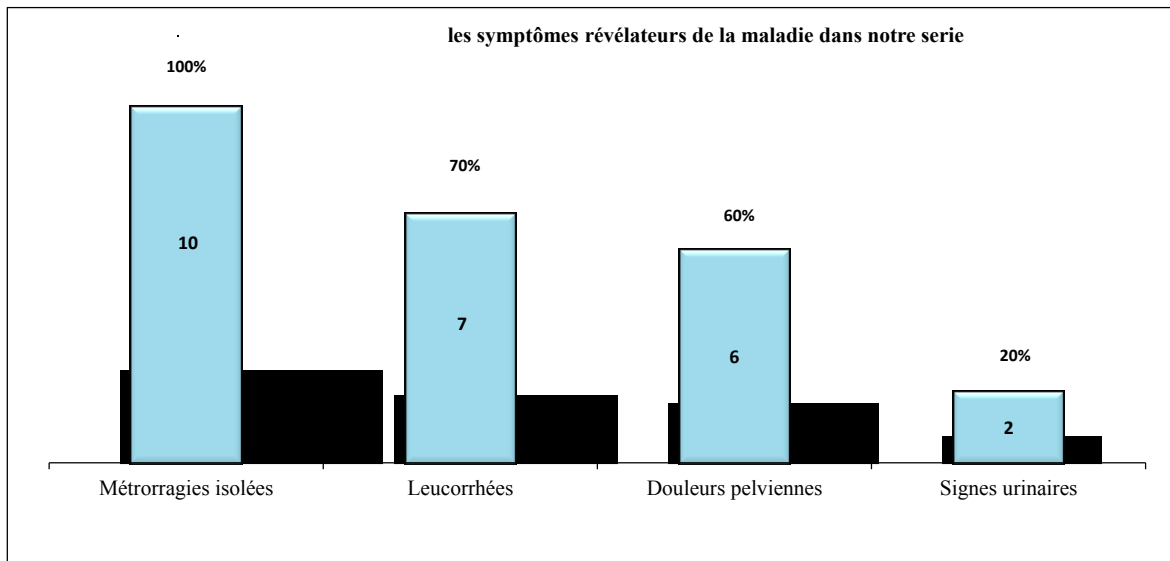


Figure 70. Les symptômes révélateurs de la maladie dans notre série
iii. Les troubles urinaires :

Dans les formes avancées à type de dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, hématurie, incontinence d'urines (fistules), oligurie voire même une rétention aigüe d'urine par étranglement de l'urètre.

- Les troubles rectaux : à type de rectorragie, de syndrome rectal fait : de ténésme, épreintes et faux besoins ou même de fistule recto- vaginale.
- Autres :
 - perte de poids.
 - syndrome anémique.
 - dyspareunie.
 - hydrorrhée.

II.1.B Examen clinique :

- Examen au spéculum : Il fait partie de la routine de l'examen gynécologique. Il permet de visualiser le col et de mieux préciser les caractères macroscopiques de la lésion (aspect, taille, siège). Il faut mettre en évidence une éventuelle extension au vagin.

- Les touchers pelviens: L'examen recto vaginal est important pour l'évaluation de l'extension du cancer.

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

L'invasion des paramètres et des ligaments utéro-sacrés est mieux appréciée par le toucher rectal.

Le toucher rectal et le toucher bi-digital : 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 bi-digital 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.

Enfin l'examen pelvien apprécie la statique des organes pelviens (cystocèle, rectocèle) qui sont des éléments importants dans le choix des méthodes de traitement.

- l'examen général 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.

II.2 Paraclinique

II.2.A Diagnostic positif

i. Frottis cervico-vaginal :

C'est un examen simple et indolore, qui fait normalement partie de l'examen gynécologique et permet de cercler les lésions pré néoplasiques. Il consiste à racler des cellules du col utérin, à les colorer et les fixer sur une lame en verre et à les faire évaluer par un cytologiste qualifié. Le prélèvement du frottis doit porter sur la totalité de la zone de transformation et donc intéresser l'orifice cervical externe et l'endocol. L'instrument utilisé doit être adapté aux conditions anatomiques et notamment à la situation exo ou endocervicale de la jonction pavimento-cylindrique. Le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels, en dehors des menstruations et en l'absence de toute thérapeutique locale ou d'infection [156,157]. Il existe actuellement deux techniques de frottis :

- La technique conventionnelle consiste, en un étalement de l'échantillon sur une lame, suivi d'une 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. Les études récentes rapportent la supériorité du frottis en couche mince [158,159]. Or, le diagnostic cytologique de l'adénocarcinome in situ du col est plus difficile que celui des précurseurs des lésions épidermoïdes ; la topographie endocervicale de la lésion la rend moins accessible, les cellules desquament peu, rendant le diagnostic précoce difficile, même si l'emploi de la brosse endocervicale permet de

recueillir davantage de cellules glandulaires. Le caractère souvent bien différencié des carcinomes glandulaires, proche du tissu cylindrique normal est également une source de difficulté diagnostique.

➔ Dans notre série, le dépistage par FCV a intéressé deux patientes (20%). Les deux étaient positifs.

ii. Colposcopie :

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. Sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique. La colposcopie comporte trois étapes :

- Examen sans préparation du col utérin avant et après nettoyage avec un coton sec afin d'apprécier le chorion sous jacent.

- Examen après application d'acide acétique à 2%. Les anomalies du revêtement du col utérin apparaissent blanchâtres grâce à la coagulation des protéines. Il permet d'apprécier la gravité de la lésion et surtout de visualiser la zone de jonction cylindro-squameuse.
- Examen après badigeonnage au lugol (test de Schiller) ; le lugol se fixe sur le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène et lui donne une couleur brunâtre

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

✓ **La colposcopie normale [53] :**

Le tissu conjonctif et ses vaisseaux sont vus à travers l'épithélium de surface. L'épithélium malpighien est relativement épais : l'exocol est rose pâle. L'épithélium cylindrique est moins épais ; l'endocol 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 micropapilles qui séparent les glandes : la muqueuse, après application d'acide acétique, apparaît comme une juxtaposition de micropapilles blanches « en grains de raisin ».

✓ **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.

✓ **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.

✓ La sensibilité

La sensibilité de l'examen colposcopique est proche de l'absolu : il n'y a pas de néoplasie qui ne donne lieu à un aspect de transformation atypique. Mais la condition est que la lésion soit développée au moins en partie sur l'exocol. Les lésions endocervicales échappent. De ce fait, le taux des faux négatifs, qui est en théorie de 0 %, dépasse en pratique les 20 %. Cette formulation en réalité est inadéquate et il convient de dire plutôt que la colposcopie n'a de valeur que dans les cas où la muqueuse endocervicale saine peut être identifiée clairement. La performance du diagnostic est meilleure lorsque le frottis et la colposcopie sont complémentaires. [160,161].

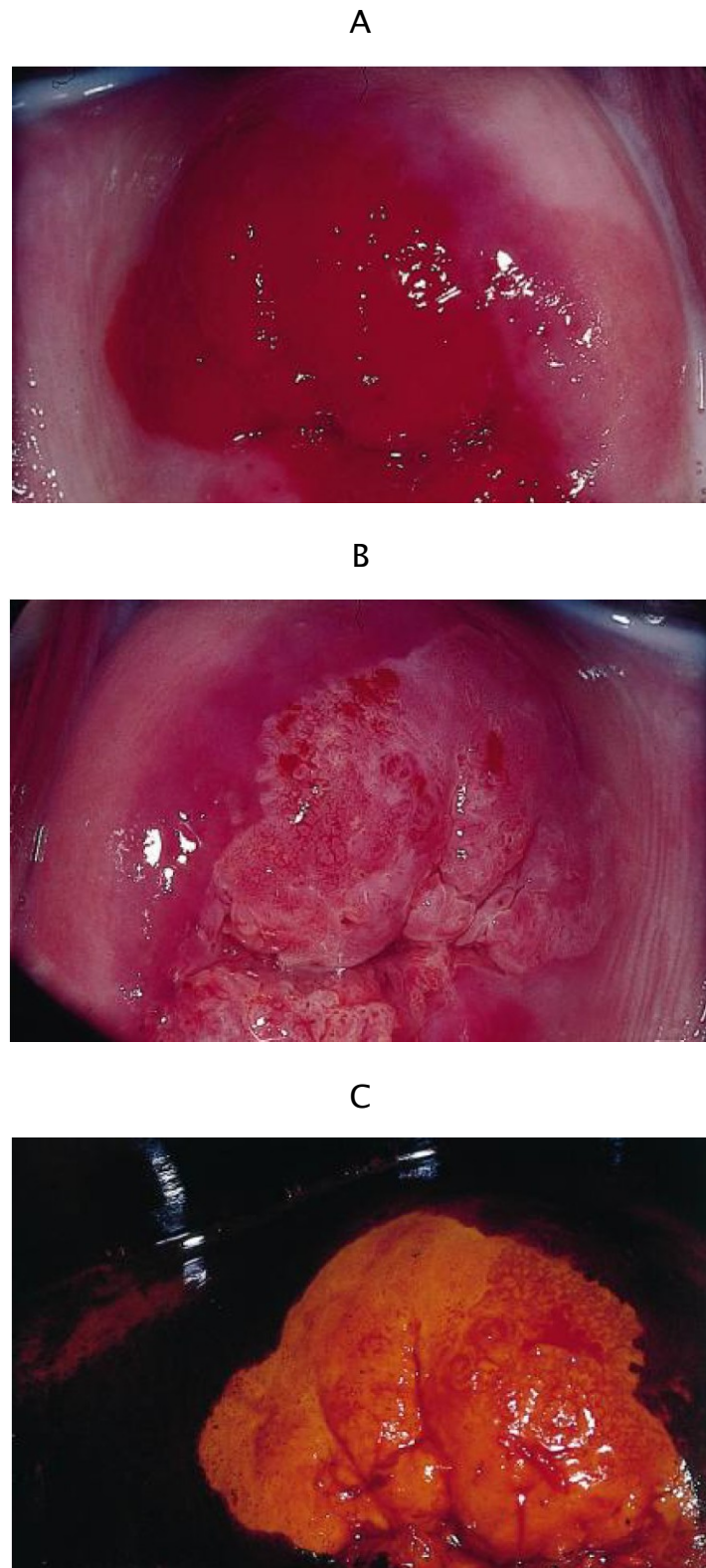


Figure 71. Aspect colposcopique d'un cancer in situ : transformation atypique de grade 2. Zone rouge congestive (A), forte réaction après application d'acide acétique (B), absence de réaction après application de Lugol (C). [53]

La colposcopie est un outil utile pour évaluer les lésions épidermoïdes du col utérin. Cependant, les caractéristiques colposcopiques de CGIN et de l'adénocarcinome invasif ne sont pas bien reconnues [41]. La fusion des villosités et les changements de l'acidophilie à proximité de la jonction pavimento-cylindrique (JPC) ont été signalés dans certains cas [208]. La colposcopie manque de sensibilité pour le diagnostic des lésions glandulaires [163,164], et la biopsie a peu de rôle dans leur diagnostic [211].

iii. La biopsie :

C'est le seul examen qui confirme le diagnostic. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou être dirigée sous colposcopie. La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une dysplasie ou d'une lésion infiltrante.

Le curetage endocervical est indiqué en cas de lésions de l'endocol en raison de sa très mauvaise spécificité il n'a pas d'intérêt lorsque la zone de jonction est visible (colposcopie satisfaisantes). [53]

➔ Dans notre série, une patiente a bénéficié d'une colposcopie (10%) et toutes les patientes ont bénéficié d'une biopsie (100%) et étaient toutes positives.

II.2.B Bilan d'extension :

Il est basé sur l'examen clinique et comprend un bilan locorégional et à distance et il comporte un bilan radiologique, endoscopique et biologique, ce bilan nous permettra de :

- Préciser l'envahissement locorégional et la recherche de métastases à distance.
- En préthérapeutique, il évaluera le retentissement sur l'état général et recherche une éventuelle contre-indication au traitement proposé.

- Enfin, il aidera à établir un pronostic et appréciera la qualité du traitement entrepris.

Le bilan local comporte en plus de l'examen clinique

- Un examen sous anesthésie générale réalisé qui permet d'apprécier le volume tumoral, l'extension latérale vers les paramètres, l'extension antéro-postérieure vers la vessie et le rectum.[53]

➔ Dans notre série, une patiente a bénéficié d'un examen sous AG. Examen sous anesthésie générale doit être réalisé impérativement dans le cadre d'évaluation en présence du radiothérapeute.

i. Bilan radiologique :

- L'échographie pelvienne et endovaginale: La place de l'échographie pour le staging initial paraît limitée ; L'échographie endovaginale est incapable 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 endovaginale détecte les tumeurs de plus de 5mm dans 100% des cas.

➔ Dans notre série, l'échographie pelvienne ne fait pas partie du bilan d'extension. Elle est supplantée par la TDM IRM. Les échographies réalisées chez nos patientes rentrent dans le cadre des bilans réalisés avant d'admission des patientes à notre institut.

- TDM abdomino-pelvienne 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 périvésical ou rectal. L'atteinte ganglionnaire est suspectée lorsqu'il y a une augmentation de volume des ganglions (≥ 1

cm), sinon seuls sont visualisés les axes vasculaires satellites. La tomодensitométrie abdominale permettra de rechercher une dilatation des cavités pyélocalicielles, une atteinte des ganglions lomboartiques (visualisation d'adénopathies en péri-aortique ou interaorticave), voire une atteinte hépatique. La fiabilité de la tomодensitométrie concernant l'extension ganglionnaire varie entre 74 et 95 %.

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : L'IRM apparait comme l'examen de référence dans l'exploration initiale des cancers invasifs du col par son caractère non agressif, multi-planaire, non irradiant, avec une visualisation des vaisseaux sans injection de produit de contraste. Elle doit inclure des coupes en T2 dans des plans spécifiques, une opacification vaginale et une injection intraveineuse de sels de gadolinium dans certains cas. Dans ces conditions, elle permet une excellente appréciation du volume tumoral, de l'extension tumorale locorégionale et guide vers le traitement le plus adapté. L'atteinte ganglionnaire reste encore difficile à certifier sur le seul critère de taille. L'IRM dans le diagnostic d'invasion paramétriale a une performance globale de 90 %, une sensibilité de 71 %, une spécificité de 94 %, une valeur prédictive positive de 67 % et une valeur prédictive négative de 95 %.

- La radiographie du thorax

Elle est systématique à la recherche de métastases pulmonaires et un examen nécessaire pour l'anesthésiste. Actuellement à l'INO, toutes les patientes doivent bénéficier d'une IRM pelvienne et d'une TDM thoraco-abdominale pour une stadification précise en vue d'un traitement adéquat.

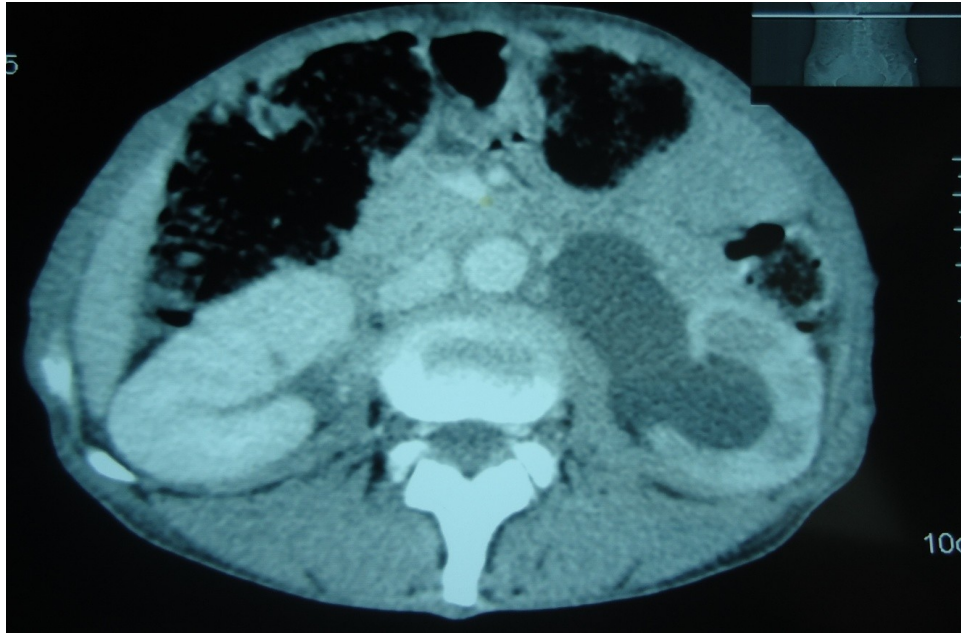


Figure 72. Image scannographique d'une urétéro-hydronéphrose gauche

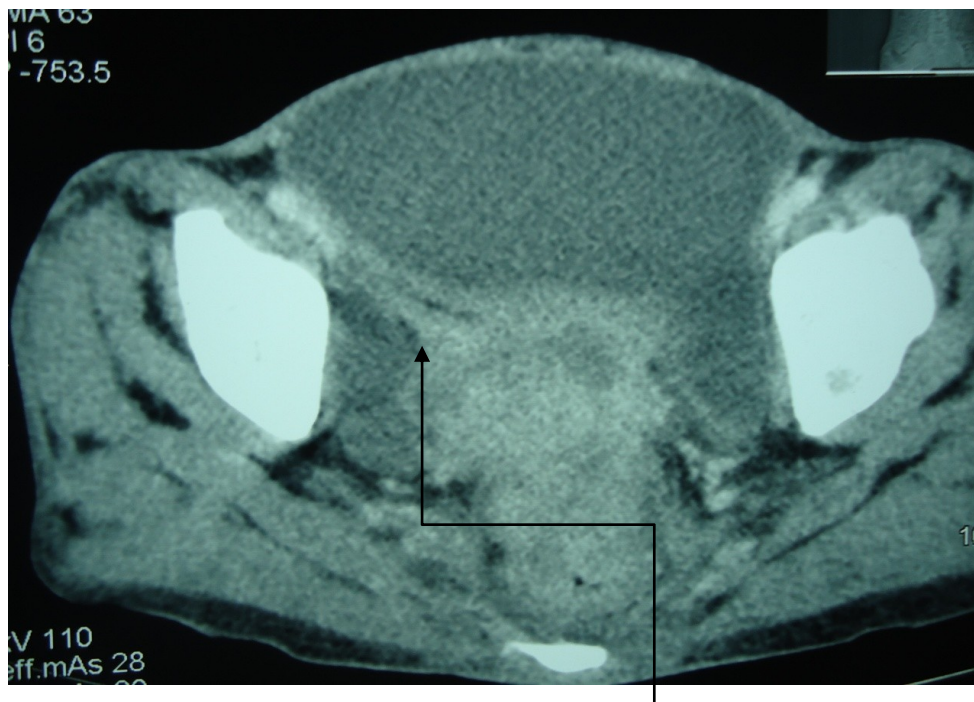


Figure 73. Tumeur du col utérin envahissant la vessie. Noter l'épaississement de la paroi vésicale postérieure avec disparition du liseré graisseux.

ii. Bilan Endoscopique :

- Cystoscopie : Elle doit être systématique si suspicion d'atteinte vésicale, pour le but de préciser les rapports de la tumeur avec la vessie et pour chercher un éventuel envahissement.

La cystoscopie surtout utile en cas de tumeur de grande taille. Il est rare qu'elle apporte des informations intéressantes dans les cancers du col stade I et II. Elle précise les rapports de la tumeur avec la vessie, permet d'examiner le trigone, de rechercher l'existence d'un envahissement direct ou d'un soulèvement et de vérifier l'état des orifices urétéraux en cherchant une éventuelle béance ou un œdème.

- Rectoscopie : La rectoscopie non systématique, doit être pratiquée lorsque la tumeur est à développement postérieur important ou s'il existe une infiltration de la cloison recto-vaginale [36].

➔ Dans notre série, le bilan d'extension réalisé a comporté :

1. Une TDM abdomino-pelvienne dans 70% des cas
2. Une IRM pelvienne dans 30% des cas
3. La radiographie du thorax dans 100% des cas

iii. Bilan biologique:

- a. Bilan biologique général : Il s'agit le plus souvent d'un bilan préopératoire pour les stades I et II, il comporte : une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, une fonction rénale (urée et créatinine sanguine), un bilan hépatique, 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.

Le bilan peut révéler des anomalies surtout dans les stades avancés à type d'une anémie, d'une insuffisance rénale due à une obstruction urétérale ou une altération du bilan hépatique à la suite de métastases.

b. Les marqueurs tumoraux :

Le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas indispensable pour le diagnostic ou pour l'évaluation de l'extension, il est surtout important pour la surveillance post thérapeutique.

Les marqueurs liés à l'adénocarcinome du col sont l'ACE, le CA 19,9 et le CA 125.

Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est utile pour les adénocarcinomes, son taux augmente avec le stade.

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

En pratique, les marqueurs tumoraux ne sont pas demandés dans notre contexte.

III. Classification de la FIGO

Tableau 31. Classification combinée TNM et FIGO des cancers du col utérin[128]

Staging cervical cancer (TNM and International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO])

Primary tumor (T)		
TNM categories	FIGO stages	Definition
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
Tis*		Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded)
T1a [†]	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.
T1a1	IA1	Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread
T1a2	IA2	Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm in depth with a horizontal spread 7.0 mm or less
T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2
T1b1	IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T1b2	IB2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2	II	Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
T2a	IIA	Tumor without parametrial invasion or involvement of the lower one-third of the vagina ^[1,2]
T2a1	IIA1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension with involvement of less than the upper two-thirds of the vagina
T2a2	IIA2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension with involvement of less than the upper two-thirds of the vagina
T2b	IIB	Tumor with parametrial invasion
T3	III	Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina, and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T3a	IIIA	Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T4	IVA	Tumor invades mucosa of bladder or rectum, and/or extends beyond true pelvis (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)
Regional lymph nodes (N)		
TNM categories	FIGO stages	Definition
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1		Regional lymph node metastasis
Distant metastasis (M)		
TNM categories	FIGO stages	Definition
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (including peritoneal spread, involvement of supradavicular, mediastinal, or paraaortic lymph nodes, lung, liver, or bone)

Anatomic stage/prognostic groups			
Stage 0*	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IA1	T1a1	N0	M0
Stage IA2	T1a2	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IB1	T1b1	N0	M0
Stage IB2	T1b2	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIA1	T2a1	N0	M0
Stage IIA2	T2a2	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T3b	Any N	M0
	T1-3	N1	M0

NOTE: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification.

* FIGO no longer includes Stage 0 (Tis).

¶ All macroscopically visible lesions-even with superficial invasion-are T1b/IB.

IV. Traitement

IV.1 Buts

Les buts du traitement sont

- L'exérèse et/ou le contrôle de la tumeur et de ses éventuelles extensions locorégionales.
- L'amélioration de la qualité de vie des patientes en atténuant les symptômes de la maladie.

IV.2 Moyens

IV.2.A La chirurgie

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir un contrôle locorégional de la maladie en réalisant l'exérèse du site tumoral et des relais ganglionnaires intéressés [59].

➤ Traitement conservateur

- **La Conisation :**

La conisation est le traitement de référence des lésions précancéreuses. Elle est également réalisée en cas de discordance cyto-histologique. Les conisations peuvent se faire au bistouri froid, au laser ou à l'anse diathermique. Certaines études rétrospectives ont démontré que l'utilisation du bistouri froid est la technique la plus appropriée [119].

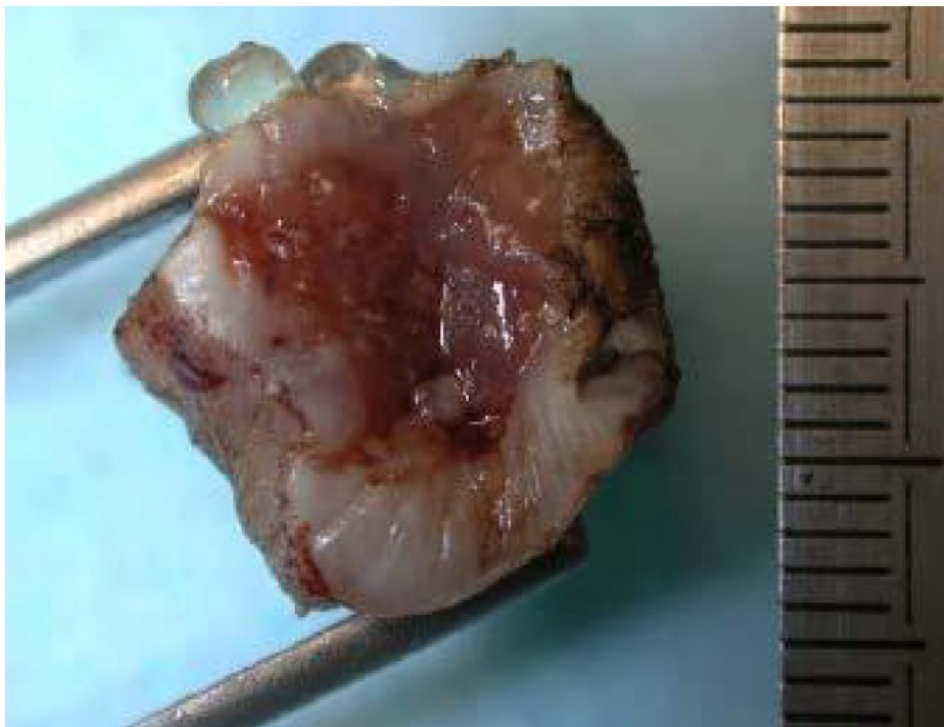


Figure 74. Cône utérin, aspect macroscopique : [59]

La conisation : C'est une exérèse chirurgicale d'un cône du col utérin, sa base à côté du vagin et la pointe vers l'utérus. De nombreux auteurs ont comparé les

différentes techniques de conisation. La conisation à l'anse diathermique est une technique simple, rapide et moins onéreuse que la conisation chirurgicale. La hauteur des conisations chirurgicales est souvent plus élevée que celle des conisations réalisées à l'anse. Les deux techniques semblent avoir des résultats équivalents, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. L'intervention se déroule sous anesthésie générale. On repère par un colorant (lugol) la zone externe malade, on place une bougie dans le col, on fait une incision circulaire quelques millimètres au-delà de la zone malade, puis on pénètre dans le col en cône vers la bougie. La pièce est orientée et adressée au laboratoire, on assure l'hémostase et éventuellement une suture. La conisation est à la fois diagnostique en cas de cancer in situ du col et thérapeutique en cas de dysplasie sévère.

La conisation est un traitement qui préserve la fertilité, et le risque de complications obstétricales est faible.

L'amputation intravaginale du col : L'amputation du col peut être totale et se comprend comme premier temps d'une hystérectomie par voies naturelles, ou uniquement vaginale, ne portant que sur la partie visible au spéculum.

- Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une conisation.
- **La trachélectomie:**

La trachélectomie élargie correspond à l'exérèse élargie du col de l'utérus quelle que soit la voie d'abord choisie. Cette opération consiste à réaliser une colpotrachélectomie élargie au paramètre proximal, tout en préservant la branche ascendante de l'artère utérine. Elle peut être réalisée par trois voies d'abord : voie vaginale, abdominale et la voie laparoscopique.

La technique de trachélectomie vaginale élargie a été mise au point par DARGENT en 1978. L'intervention comporte deux temps : le premier est une

lymphadénectomie pelvienne laparoscopique, suivie d'une intervention élargie par voie basse, comportant la cervicectomie avec colpectomie du tiers supérieur et ablation de la partie proximale des ligaments cardinaux. L'objectif de cette intervention est de traiter chirurgicalement de manière conservatrice des malades ayant un cancer du col utérin à un stade précoce, tout en préservant l'utérus et sa vascularisation et en préservant ainsi leur fertilité. Des études rétrospectives ont été publiées, objectivant l'efficacité de la trachélectomie en cas de carcinome du col utérin de stade précoce (Ia-Ib1). Une étude rétrospective a été réalisée au service de gynécologie au sein de l'hôpital EDOUARD HERRIOT, portant sur 19 patientes traitées par trachélectomie élargie pour adénocarcinome du col utérin de stade <Ib2, objectivant une seule récurrence chez une patiente de 27 ans atteinte d'adénocarcinome de 21 mm de diamètre et présentant des embolus lymphatiques.

[59]



Figure 75. Trachélectomie-face vaginale avec massif cervical et collerette vaginale

[59]

➤ **Traitement radical**

Le but de l'hystérectomie radicale, comme dans toute chirurgie de cancer primaire, est de supprimer la tumeur avec une bonne marge de tissu normal, de veiller à que cette résection soit complète. De nombreuses classifications de l'hystérectomie ont été proposées, la plus courante est celle de Piver qui comprend 5 types d'hystérectomie.

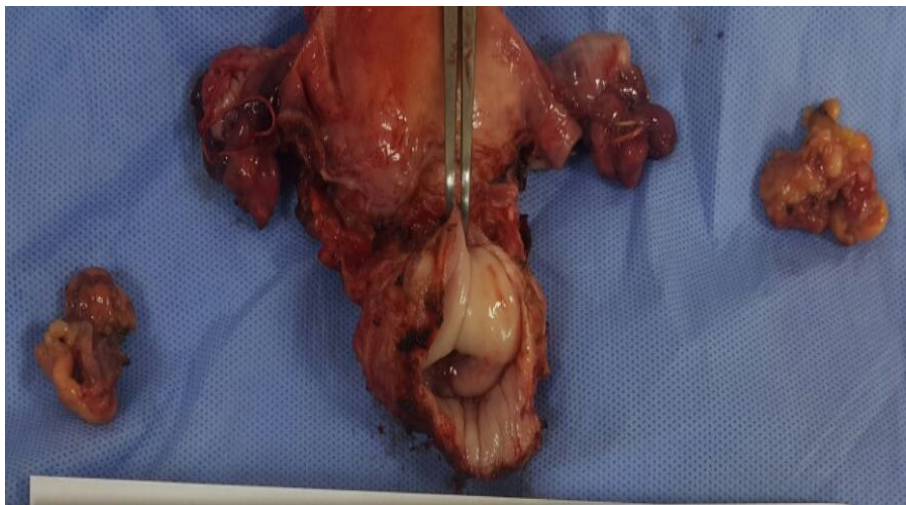


Figure 76. Pièce hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et prise de la tranche vaginale avec curage pelvien

- **Les hystérectomies par voie abdominale :**
 - a. **Type I :** Hystérectomie totale extrafaciale : Hystérectomie simple, permet simplement une exérèse cervicale complète où l'exérèse passe en dehors du fascia utérin.
 - b. **Type II:** wertheim classique : L'uretère sert de repère principal. En effet, le paramètre puis le paracervix sont sectionnés à l'aplomb de l'uretère qui n'est alors pas dégagé, à ce niveau, sur sa face externe.
 - c. **Type III :** vrai wertheim Appelé aussi colpohystérectomie élargie. L'exérèse large qui intéresse le paramètre et le paracervix au plus près de la paroi pelvienne ; la moitié supérieure du vagin est ainsi enlevée avec l'utérus et les ligaments viscéraux associé avec une lymphadénectomie iliaque.

d. Type IV : Exérèse plus large du paramètre et du paquet, colpectomie des trois-quarts.

e. Type V : Exentération partielle.

- **Les hystérectomies par voie basse:**

Deux hystérectomies élargies sont pratiquées : Intervention de SHAUTA-STOECKEL, comparée au type 2 de la classification de Piver et l'intervention de SHAUTA-AMREICH, comparée au type 3 de la classification de piver.

A. La colpohystérectomie élargie [59]

- **Technique chirurgicale de l'hystérectomie élargie**

L'abord abdominal reste la principale voie utilisée pour l'hystérectomie élargie, abdominal ne signifiant pas qu'une laparotomie est indispensable ; il est évident actuellement, de nombreuses publications à l'appui, que l'abord coelioscopique permet de reproduire exactement l'intervention traditionnelle. C'est donc le variant coelioscopique qui sera pris comme type de description pour une hystérectomie élargie de type B (proximale), qui est la forme la plus pratiquée depuis que les tumeurs de gros volume sont principalement traitées par radiochimiothérapie première. Évidemment, tous les autres types d'hystérectomie élargie restent d'actualité et seront décrits (sauf le type D, rarement indiqué en première intention depuis l'avènement de la radiochimiothérapie, plutôt réservé aux récidives latéropelviennes, associé à des gestes d'exentération pelvienne et pratiqué par des chirurgiens habitués et entraînés à ce type d'intervention ultraradicale, comportant souvent des temps de reconstructions complexes, urinaires et digestives). [40]

- **Installation et cœlioscopie**

L'installation est celle de la cœliochirurgie pelvienne standard. Un abord abdominal imprévu doit toujours être envisagé, et le champ opératoire adapté en conséquence. L'utilisation du manipulateur utérin n'est habituellement pas nécessaire sans être contre-indiquée. L'extraction de la pièce opératoire se faisant par voie vaginale, le périnée doit être préparé et accessible. Le positionnement des trocars est standard, devant assurer une exposition correcte, une ergonomie de la chirurgie et la possibilité, en cas de métastase ganglionnaire pelvienne, de réaliser un curage aorto-iliaque bilatéral. La vessie est sondée à demeure. L'intervention doit bien entendu débiter par une exploration minutieuse de cavité abdominale, du foie, de l'omentum et du pelvis ; un examen extemporané de toute lésion suspecte est indispensable avant de débiter l'intervention, qui devra être arrêtée en cas de maladie métastatique.

- **Ouverture de fosses paravésicale et pararectale**

L'intervention commençant par la lymphadénectomie pelvienne complète et/ou avec ganglion sentinelle, l'ouverture de la fosse paravésicale est nécessairement réalisée lors de ce geste, après incision du péritoine latéro-pelvien en regard des vaisseaux iliaque externes, puis effondrant les tissus sous-péritonéaux très lâches et refoulant l'artère ombilicale, puis la vessie vers la ligne médiane. Pour ouvrir la fosse pararectale, il faut repérer l'artère hypogastrique, introduire un instrument mousse dans l'espace cellulaire situé sur son bord médial, agrandir et approfondir l'espace qui se présente comme un puits étroit et profond. L'ouverture de la fosse pararectale au contact de l'artère iliaque interne conduit à laisser l'uretère accolé au péritoine latéro-rectal.

- **Section de pédicules supérieurs et séparation vésicale**

Les ligaments ronds sont coagulés et coupés, le feuillet antérieur (ventral) du ligament large est incisé dans la continuité du traitement du ligament rond en direction du cul-de-sac vésico-utérin, qui est ouvert sur son versant vésical à quelques millimètres du fond du pli. Les septums vésico-utérin puis vésico-vaginal sont directement atteints et développés par décollement avec ou sans aide de coagulation mono ou bipolaire, en restant strictement sur la ligne médiane, jusqu'à dépasser de plusieurs millimètres la zone choisie pour la future incision vaginale. Ces millimètres seront ultérieurement mis à profit pour inciser puis suturer sans risque vésical. La libération vésicale a été comme traditionnellement décrite dès ce stade, mais une autre tactique consiste à donner la priorité aux gestes dorsaux (utéro-sacrés), puis latéraux (paracervix) pour ne pratiquer qu'en fin d'intervention la section des ronds, la libération de la vessie et de l'uretère terminal, rendant de précieux services dans les cas difficiles, maintenant l'utérus suspendu et permettant un abord facilité pour les gestes postérieurs. Les pédicules ovariens sont individualisés, coagulés ou clipés (Hemolok®). En cas de conservation annexielle, c'est le pédicule utéroannexiel qui est coagulé et coupé, en prenant soin de rester à au moins un centimètre de la corne utérine afin de mieux distinguer les vaisseaux à l'intérieur du ligament large.

- **Individualisation et section des vaisseaux utérins et dissection urétérale**

L'artère utérine, avec son trajet sinueux, est identifiée à son origine sur l'artère hypogastrique, en souvenant que seule cette dernière surcroise l'uretère, et disséquée à ce niveau en dégagant le bord médial de l'artère hypogastrique en amont et en aval. Elle est ensuite clipée avec des clips autobloquants (Hemolock®), ou coagulée puis sectionnée à ce niveau, de même que la fréquente veine utérine

superficielle qui l'accompagne. Les vaisseaux utérins superficiels étant coupés, le corps utérin est séparé de la paroi pelvienne. Ils sont alors fermement tractés en direction du fond utérin. L'uretère sousligamentaire est ainsi «découvert ». Il doit être délicatement séparé («décroisé ») du pédicule utérin par abaissement, geste qui n'est bridé que par la présence inconstante de l'artère urétérique dite en T, laquelle doit faire l'objet d'une coagulation très fine sous vision agrandie, le plus à distance possible de l'uretère. Ce geste d'abaissement de l'uretère peut être poursuivi jusqu'à le séparer complètement du paracervix.

- **Traitement du ligament vésico-utérin**

Les ligaments vésico-utérins se tendent alors entre le point le plus distal de visualisation de l'uretère et l'ouverture du septum vésicoutérin. Ils sont mis en évidence par une traction divergente de l'utérus (via le manipulateur ou une pince de traction) et de la vessie (via une pince placée dans la partie latérale du septum). Ils sont ensuite coagulés et coupés à mi-chemin entre la vessie et l'utérus, à l'aplomb de l'uretère qui est ainsi totalement libéré. Seule la coagulation bipolaire est ici autorisée, assortie d'un geste de léger soulèvement qui éloigne l'uretère de la zone thermique.

- **Incision du feuillet postérieur du ligament large, dissection des ligaments utéro-sacrés et ouverture du cul-de-sac de Douglas**

L'incision péritonéale vise le point de section souhaité pour le ligament utéro-sacré homolatéral. Elle croise le trajet de l'uretère selon un angle allongé ; la clé de ce temps est d'inciser le péritoine uniquement jusqu'à atteindre le relief du ligament utéro-sacré. La face latérale de ce ligament peut ensuite être définie et séparée de l'uretère et des nerfs hypogastriques. Pour cela, il faut effondrer le tissu latéralement au ligament utéro-sacré et créer un espace dénommé sacro-utérin par

le japonais Yabuki. Cet espace est en situation latéro-rectale, mais est clairement distinct de la fosse pararectale de Latzko, qui est plus latérale et plus dorsale. En exploitant cet espace, on peut éviter de blesser les nerfs hypogastriques supérieurs, sans avoir besoin de les disséquer et les identifier formellement pour les préserver. En effet, ils sont constamment sous-jacents à l'uretère, formant ce que certains ont appelé le méso-uretère. Il faut donc soigneusement séparer les ligaments utéro-sacrés des nerfs autonomes, ce qui peut être réalisé facilement en utilisant cet espace. L'incision du cul-de-sac de Douglas et l'ouverture du septum rectovaginal précèdent la coagulation et la section des ligaments utéro-sacrés à 10-15 mm de leur insertion utérine. Le point majeur pour le traitement des ligaments utéro-sacrés est d'éviter de blesser l'uretère au cours de sa coagulation et de sa section. C'est un des résultats du geste précédent qui met l'uretère très à distance du ligament utéro-sacré et individualise les ligaments utéro-sacrés entre l'espace sacro-utérin et le septum recto-vaginal.

- **Individualisation et traitement des paracervix**

L'uretère est écarté latéralement, découvrant ainsi le point de coagulation et de section du paracervix, à 15 mm environ de son insertion cervicale. La face dorso-médiale (« postéro-interne ») du paracervix est facile à repérer : elle marque la limite ventrale de la fosse pararectale. Sa face ventro-latérale (antéro-externe) est moins évidente. À ce niveau proche de l'utérus, la zone de la fosse paravésicale n'est pas concernée car elle est latérale à la naissance de l'aileron vésical latéral. Il faut, pour mieux individualiser le paracervix, créer artificiellement une « fossette rétro-vésicale », entre vagin et aileron vésical latéral.

- **Dégagement de la paroi vaginale latérale et résection vaginale**

Le paracervix est une structure quadrangulaire dont un bord est inséré sur le col, un autre vient d'être sectionné, le bord supérieur est visible. Il reste à déterminer son bord inférieur. On soulève le paracervix à partir de son point de section. Le jeu de coagulations bipolaires et sections successives dirigées vers la ligne médiane permet de rejoindre la paroi vaginale. La présentation du cul-de-sac par un présentateur ou par une mèche tassée dans le vagin permet de pratiquer l'incision vaginale à la coagulation monopolaire ou à l'aide d'un instrument de coagulation-section. La seule difficulté est de bien mesurer la colpectomie, en commençant en antérieur et en se repérant au cul-de-sac antérieur bien visible grâce au manipulateur. On saisit fermement la tranche vaginale par une pince à griffes, on observe le col et en conséquence, on incise le vagin à la distance adéquate. La pièce est ensuite extraite par voie vaginale. La suture vaginale peut se faire en points séparés, surjets ou double bourse, les nœuds noués en intra ou extracorporel.

B. La lymphadénectomie :

La lymphadénectomie [59] est habituellement associée à la chirurgie. La lymphadénectomie pelvienne consiste à prélever les ganglions lymphatiques des chaînes iliaques, obturatrices primitives et hypogastriques. La lymphadénectomie pelvienne peut être réalisée par laparotomie, ou par coelioscopie. A l'inverse, la lymphadénectomie para-aortique est réalisée par voie extrapéritonéale en cas d'indication élective, ou transpéritonéale si elle suit une lymphadénectomie pelvienne par cette voie. Lors du curage ganglionnaire, le curage sous veineux doit comporter au minimum 4 ganglions, et doit être adressé séparément au laboratoire d'anatomie pathologique. La lymphadénectomie lomboaortique (ou curage ganglionnaire) doit faire partie de l'arsenal de tout chirurgien prenant en charge un

cancer gynécologique. Elle peut être réalisée en présence de facteurs majeurs de risque d'atteinte ganglionnaire, ou de nécessité en cas d'envahissement macroscopique. L'envahissement ganglionnaire pelvien est un facteur de risque d'atteinte des ganglions lombo-aortiques. La lymphadenectomie lombo-aortique peut être réalisée avec un résultat similaire par laparotomie médiane, ou par coelioscopie, par abord extra ou transpéritonéal.

La lymphadénectomie exhaustive a un triple intérêt [53] :

- Diagnostique, car les différentes techniques d'imagerie sont peu fiables et méconnaissent les métastases microscopiques. Si on ne fait pas une lymphadénectomie étendue aux chaînes lombo-aortiques, on risque de sous-évaluer et sous-traiter un nombre non négligé de patientes.
- Pronostique, car l'envahissement ganglionnaire diminue les chances de guérison.
- Thérapeutique, car les volumineuses adénopathies métastatiques ne pourront être stérilisées par la radiothérapie à des doses acceptables et leur exérèse est toujours possible.

Elle intéresse les collecteurs iliaques externes médiaux (sous veineux) et interiliaques. On doit prélever 8 ganglions (plus ou moins 2) de chaque côté droit et gauche. [133]

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 :

- 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 (+ ou - 4) ganglions, et intéresse les groupes pré et latéro-caves, pré et latéro-aortiques et inter aortico-caves.

Le risque d'une métastase lombo-aortique en absence de métastases ganglionnaires pelviennes est faible < 3%.

C. Exentération pelvienne :

L'exentération pelvienne ou pelvectomie est une intervention très lourde qui consiste à enlever l'utérus avec la vessie (pelvectomie antérieure), l'utérus avec le rectum (pelvectomie postérieure) ou l'utérus avec la vessie et le rectum (pelvectomie totale). Elle est toujours associée à une lymphadénectomie pelvienne. [59]

❖ **Reconstruction pelvienne:**

Lorsqu'une exentération est réalisée, il est souhaitable d'envisager une reconstruction pelvienne au niveau rectal 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. [133]

❖ **Reconstruction vaginale :**

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

❖ **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.

D. Technique du ganglion sentinelle :

Il existe actuellement 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 Technétium99m (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.

En fin de procédure, une vérification visuelle de l'absence de ganglion bleu et de la disparition de la radioactivité est effectuée.

Dans un deuxième temps, une lymphadénectomie pelvienne bilatérale est systématiquement réalisée, associée ou non à une lymphadénectomie para-aortique.

E. Transposition ovarienne:

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino pelvienne. Elle a pour objectif d'éviter les conséquences néfastes d'une ménopause précoce chez les jeunes femmes qui seront traitées par une irradiation pelvienne ou par curiethérapie cervicale. Dans le cancer du col utérin, la transposition latérale divise par trois à quatre la dose reçue par les ovaires. La transposition peut concerner un seul ou les deux ovaires. Les ovaires doivent être transposés dans une zone recevant moins de 2 grays et donc suffisamment haut dans la gouttière pariéto-colique. Il y a deux types de techniques : transposition ovarienne avec section des trompes et transposition ovarienne sans section des trompes. [59]

La transposition ovarienne est indiquée en cas d'une tumeur malpighienne de moins de 2cm, de stade localisé, sans envahissement ganglionnaire chez une malade de moins de 40 ans désirant de grossesse [205].

Cette intervention peut également être réalisée par cœlioscopie. Mais, la transposition ovarienne n'est pas indiquée en cas d'adénocarcinome du col.

➔ Dans notre série, aucun cas de transposition ovarienne n'a été mentionné.

F. Cœliochirurgie :

La cœliochirurgie est une technique chirurgicale permettant d'intervenir sous endoscopie dans la cavité abdominale.

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

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

Au plan thérapeutique, la réalisation d'hystérectomies élargies cœlioscopiques ou vaginales cœliopréparées est possible et sûre 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 cœliochirurgie dans la prise en charge des cancer du col utérin n'est légitime que si les techniques opératoires de base sont parfaitement maîtrisées et intégrées dans des protocoles précis.

IV.2.B La radiothérapie :

La radiothérapie joue un rôle prépondérant dans la curabilité des cancers du col utérin. Elle s'intègre dans le cadre d'un traitement pluridisciplinaire. Plusieurs arguments suggèrent que l'irradiation seule pourrait être inadéquate pour le

traitement de l'adénocarcinome du col. En effet, lorsque les patientes étaient traitées principalement par radiothérapie seule, on observait une différence significative pour la survie en fonction du type histologique au détriment des adénocarcinomes. En revanche, les résultats des séries où la chirurgie était incluse dans le schéma thérapeutique ne montraient pas de différence significative entre l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde. [131]

A-La radiothérapie externe :

La radiothérapie externe a pour objectif de traiter la tumeur primitive, ses extensions macroscopiques (vagin, paracervix, isthme et corps utérin) et ses extensions microscopiques potentielles (extensions ganglionnaires : pelvienne et lombo-aortique). Le champ habituel est un champ irradiant le « grand pelvis » en forme de diamant. La limite supérieure est classiquement à la jonction L4-L5 mais, dans les tumeurs de stades Ib, cette limite peut être abaissée à la jonction L5-S1, la limite latérale déborde de 1 à 2cm les limites latérales osseuses du pelvis, la limite inférieure est déterminée par l'examen vaginal. Une protection médiane est parfois utilisée en cas de curiethérapie utéro-vaginale associée.

Ce volume cible à irradier est précisément déterminé grâce à l'examen clinique, aux examens radiologiques et à la stadification chirurgicale afin d'irradier la tumeur au plus juste en évitant les organes critiques (vessie, intestins,...). Elle utilise des photons de haute énergie. La limite supérieure du volume cible pelvien se situe à la jonction L4-L5, pouvant être ramenée à L5-S1 pour les stades IB et IIA de petit volume sans envahissement ganglionnaire. La limite supérieure dépend de l'extension tumorale. Les limites latérales doivent couvrir la protection des aires ganglionnaires pelviennes

La radiothérapie externe utilise des photons X de haute énergie (10 à 25MV) des accélérateurs linéaires ; L'emploi du télécobalt est déconseillé et abandonné au Maroc.

➤ 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 (CTV tumoral), le corps utérin, les paramètres en totalité. Il est recommandé d'inclure 2cm de vagin sain sous l'extension tumorale macroscopique.

Le volume cible ganglionnaire pelvien ou CTV ganglionnaire dépend du statut ganglionnaire : En l'absence d'atteinte ganglionnaire, seuls les relais iliaques externes et internes sont inclus dans le CTV. 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.

Le volume ganglionnaire lombo-aortique est inclus dans le CTV en cas d'extension macroscopique dans ce territoire. Son irradiation prophylactique en revanche reste aujourd'hui controversée suite aux essais thérapeutiques réalisés qui n'ont pas formellement démontré son utilité [166,167].

- 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 10mm, en sachant que, dans les cas les plus défavorables selon les mouvements de l'utérus, elle devrait atteindre jusqu'à 20mm.

Les systèmes de contention ont été étudiés et semblent améliorer la qualité du repositionnement lors des irradiations pelviennes [166]. L'apport du système de contention permettait de réduire les incertitudes de repositionnement de l'ordre de 3mm dans l'axe tête pied.

Une autre manière de réduire les marges 3 à 5mm, pour tenir compte des incertitudes de positionnement repose sur la vérification en temps réel du repositionnement à chaque séance [166].

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 [171].

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.

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

- Les organes à risque (OAR) :

Les recommandations de contournage de chaque organe sont les suivantes :

- ❖ α – *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 rectosigmoïdienne, ou bien 2cm en dessous et au-dessus du volume cible anatomoclinique [172].

❖ β – Vessie :

La vessie doit être contournée dans tous les contextes d'irradiation pelvienne. Sa délinéation est facilitée lorsque la vessie est pleine, lorsque celle ci n'est pas le volume cible [171].

❖ γ – Intestin grêle :

L'ensemble de la cavité intestinale doit être contournée, plutôt que les anses intestinales séparées (gain de temps, gain de reproductibilité) [174].

❖ δ – Têtes fémorales :

Le contourage à partir de coupes transverses scanographiques est généralement facile à réaliser. Il commence depuis les sommets des têtes fémorales jusqu'au petit trochanter [175].

❖ ϵ – Ovaires :

Le contourage via tomodesitométrie 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 [176. 177].

➤ **Positionnement :**

La patiente est en général installée en décubitus dorsal, bien alignée par les lasers, mains croisées sur la poitrine, avec cale-pied et billot sous les genoux, et si possible l'utilisation d'un matelas ou rarement d'un masque pelvien de contention. La vessie doit être pleine (pas de miction dans l'heure précédent l'acquisition) et le rectum doit être vidé juste avant l'examen afin de les épargner mais ne sont pas réalisés en pratique [171].

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 procubitus, le ventre étant comprimé sur une plaque de positionnement (Belly board) afin de repousser les anses grêles vers le haut.

➤ **Doses prescrites aux points ICRU, étalement et fractionnement :**

Il est habituellement délivré de 45 à 50,4Gy au point ICRU (point d'intersection des quatre faisceaux ou à mi-épaisseur en cas de deux faisceaux) [184,185], dans le pelvis (tumeur et aires ganglionnaires).

Un complément de 15 à 20Gy est alors délivré dans le CTV à risque intermédiaire par curiethérapie utérovaginale. Selon la contribution de la curiethérapie, un complément d'irradiation de 15 à 20Gy peut être délivré dans les paramètres et les ganglions envahis.

Le fractionnement est classiquement de 1,8 à 2Gy 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.

Si le traitement par radiothérapie a un but palliatif (antalgique, hémostatique ou décompressive), la dose est de 30Gy en fractionnement de 3Gy/fraction ou de 20Gy en fractionnement de 4Gy.

➤ Organes à risque et contraintes de doses :

Les organes à risques sont le rectum, la vessie, l'intestin grêle, les têtes fémorales et les ovaires en cas de transposition ovarienne.

L'ensemble de ces paramètres doit donc apparaître sur les histogrammes dose-volume.

Les contraintes de doses à respecter sont rapportées dans le guide des procédures 2007 de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et sont actualisés en 2010 dans cette même revue [187].

➤ Indications de la radiothérapie fondées sur la classification de la FIGO de 2000[151]

- Traitement des cancers du col utérin in situ et micro- invasif (stades IA1 et IA2)

Il repose de manière standard sur la chirurgie par conisation ou hystérectomie, parfois associée à une lymphadénectomie en cas d'emboles. À noter que dans les rares cas où il existerait une contre-indication opératoire, une curiethérapie utéro-vaginale pourrait être envisagée (avec radiothérapie ganglionnaire pour les cancers de stade IA2).

- Traitement des cancers invasifs à extension intra- pelvienne (stades IB, II, III, IVA)

Les cancers de stades IB, IIA, IIB proximaux de pronostic favorable (de diamètre de moins de 4 cm, sans envahissement ganglionnaire après vérification chirurgicale) sont souvent traités par une association radiochirurgicale de première intention comprenant une curiethérapie utérovaginale (permettant de délivrer une dose de 60 Gy) et une chirurgie par colpohystérectomie élargie.

Les cancers de stades IB, IIA, IIB proximaux de pronostic défavorable (de diamètre excédant 4 cm ou avec envahissement ganglionnaire) et ceux de stades IIB distaux, III et IVA sont traités de manière standard par irradiation pelvienne (et lombo-aortique en cas d'envahissement macroscopique) de 45 Gy avec chimiothérapie concomitante, suivie d'une curiethérapie utérovaginale. Cette stratégie a permis d'observer une amélioration significative des taux de contrôle local et de la survie globale. La chirurgie de clôture par colpohystérectomie élargie est optionnelle (mais souvent réalisée) en cas de résidu tumoral six semaines après la fin de la curiethérapie.

- Le traitement des cancers invasifs à extension extrapelvienne

Il n'existe pas de standard mais les options chimiothérapie ou radiothérapie peuvent être proposées.

B- La curiethérapie :

La curiethérapie [53] consiste à placer une source radioactive au contact ou à l'intérieur de la tumeur. Il existe 2 types de curiethérapies :

- la curiethérapie endocavitaire où les sources de radioactivité sont placées au contact direct de la tumeur.
- La curiethérapie interstitielle où les sources de la radioactivité sont rentrées à l'intérieur même de la tumeur. Dans le cancer du col utérin la curiethérapie endocavitaire est très adaptée à cause de la position du col au fond du vagin, organe creux qui peut recevoir la source de radioactivité. L'avantage de la curiethérapie par rapport à la radiothérapie externe est qu'elle permet de délivrer des doses qui ne peuvent être atteintes par la radiothérapie externe. Elle possède en effet des particularités balistiques et physiques avec un gradient de dose extrêmement élevé.

La curiethérapie endocavitaire nécessite l'emploi d'applicateurs qui délivrent la radioactivité. On les divise en deux groupes :

- Les systèmes standardisés dont le plus employé est l'applicateur de Fletcher-suit-Delclos. Il se compose d'une sonde utérine rigide à courbure antérieure et d'un colpostat avec des ovoïdes qui réduit les doses vésicales et rectales.
- Les moulages cervico-vaginaux. Ils sont obtenus à partir d'une empreinte vaginale. Ils sont donc les mieux adaptés à l'anatomie de chaque patiente et à la morphologie de la tumeur. Ils sont réalisés en ptyvinyl. Au sein de ces moulages sont placés des tubes en plastiques qui recevront les sources radioactives. Le matériel radioactif utilisé peut être de l'iridium 192 ou du césium 137. Le débit de la dose radioactive peut varier. On distingue la curiethérapie à bas débit de dose (environ 0,4 Gy/h) de la curiethérapie à haut débit de doses (≥ 12 Gy/h). Le débit peut être aussi continu ou pulsé. La curiethérapie à débit pulsé (PDR : pulsed dose rate) permet de moduler la forme de l'isodose en utilisant d'iridium 192 à un débit de 0,5 Gy/h [137].

Les résultats cliniques préliminaires de la curiethérapie de débit de dose pulsé guidée par l'IRM sont prometteurs, autorisant une diminution de la toxicité sans préjudice sur le contrôle local. Bien que les données sur la place de la TEP restent peu nombreuses, l'utilisation de l'imagerie métabolique semble prometteuse, ouvrant peut-être de nouvelles voies d'optimisation.

La curiethérapie cervicovaginale a pour but de stériliser la maladie microscopique au niveau du col, du tiers supérieur du vagin et des paramètres proximaux où cheminent les uretères. La méthode classiquement utilisée est celle

du bas débit, qui correspond à une dose quotidienne de 10 Gy nécessitant une hospitalisation d'environ une semaine. La curiethérapie réalisée après chirurgie première pour les stades localisés a également évolué avec l'utilisation de La curiethérapie à haut débit de dose. Cette technologie permet à efficacité identique, un traitement ambulatoire ne nécessitant ni hospitalisation ni anesthésie et présentant donc une meilleure acceptabilité pour les patientes. Pour les tumeurs de moins de 4cm, et lorsqu'il existe de bonnes conditions anatomo-cliniques pour la réalisation de la curiethérapie, elle peut représenter le seul traitement de l'axe centro-pelvien. Pour les tumeurs de plus de 4cm, l'irradiation externe est délivrée d'emblée dans l'ensemble du pelvis avant de réaliser la curiethérapie. [131]

➤ **Types de curiethérapie [133]:**

- Curiethérapie endocavitaire :

Dans ce type de curiethérapie, les sources radioactives sont placées au contact de la tumeur.

α- Application :

Les techniques de curiethérapie endocavitaire sont variables en fonction des équipes. Certaines utilisent des systèmes standardisés (applicateurs de Fletcher , Delouche (**Figure 77**) [193], 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, **Figure n°80**). Ce moulage est obtenu à partir d'une empreinte vaginale en alginate. A partir de cette empreinte est réalisé un applicateur en polyvinyle (Pallavit).

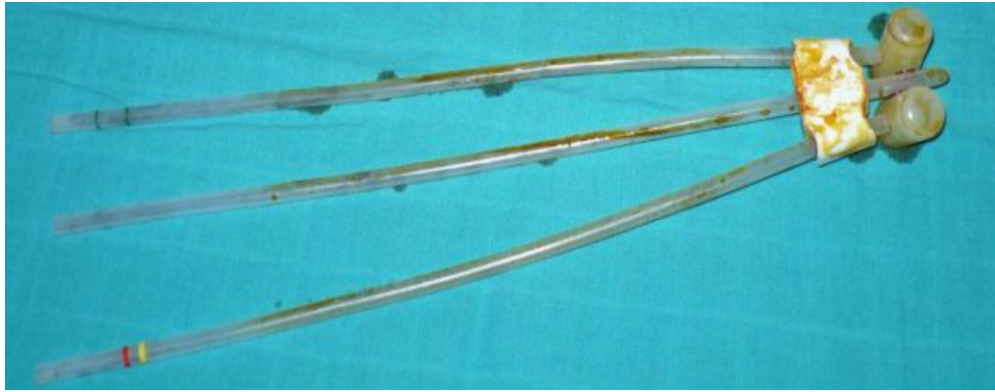


Figure 77. Applicateur de Dellouche

La situation des tubes plastiques qui recevront les sources vaginales varie en fonction de la taille et de la topographie tumorales. Ce système tient donc compte de l'anatomie du vagin, de la topographie et de l'extension (en particulier vaginale) de la tumeur. La seule limite de l'utilisation d'une telle technique est le temps nécessaire à la réalisation du moulage qui doit être effectué pour chaque malade et qui demande au technicien environ une heure.

Si aucune étude n'a comparé l'efficacité de chacun de ces systèmes. La qualité technique des applications constitue un élément important pour le contrôle local. Corn et al. ont revu 128 radiographies de contrôle de curiethérapie de patientes atteintes de CCU de stade avancé. La qualité technique de l'application était le facteur le plus déterminant du contrôle local dans l'analyse multifactorielle, avec un taux de contrôle local à cinq ans de 68% en cas d'application idéale contre 34% en cas d'application inadéquate ($p=0.02$).

Les techniques peuvent également influencer sur l'incidence des complications.

Ainsi, Barillot et al. ont-ils montré une augmentation des complications sévères vésicales et rectales avec l'utilisation des cylindres vaginaux comme applicateurs.

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 de 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.

Puis les sources y sont chargées après le contrôle radiologique de l'application et la dosimétrie. L'implantation des tubes peut donc se faire avec toute la minutie désirée puisqu'elle se fait en atmosphère non radioactive. Le chargement des sources de rayonnement peut être manuel ou automatisé par un projecteur de sources.



Figure 78. Applicateurs moulés de Chassagne et pierquin

- Curiethérapie interstitielle :

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 paravaginaux 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.

- 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.

- **Débit de dose :**

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

Historiquement, la curiethérapie utérovaginale était délivrée à bas débit de dose continu avec un débit moyen de 0.5Gy/h . Cette technique repose sur la mise en place de train de sources fixes, dont l'arrangement permet d'obtenir une distribution de dose relativement identique d'une patiente à l'autre.

Il s'agit d'une irradiation continue, dans le cadre d'une hospitalisation dans une chambre à parois munies de protections.

En curiethérapie à bas débit continu de type Césium, les longueurs des sources radioactives sont choisies en fonction de la taille du col utérin, de

l'extension tumorale initiale, et des stocks de sources disponibles. En cas d'atteinte vaginale étendue, le Césium est remplacé par des fils d'Iridium coupés à la longueur désirée. La longueur de la source utérine dépend de l'extension tumorale endocervicale, et de la profondeur de la cavité utérine, déterminée lors de l'hystérométrie perapplication.

- Curiethérapie de débit pulsé (PDR)

Cette nouvelle technologie utilise le principe d'une source ponctuelle unique d'iridium¹⁹² ayant une activité maximale de un Curie. L'irradiation se fait par pulses, la source se déplace dans les cathéters pas à pas, avec une longueur de pas réglable et des temps d'arrêt programmables. Dans le cas où les temps d'arrêt de la source sont fixes, on obtient une dosimétrie proche de celle d'un fil d'iridium de même activité et de même longueur, si le pas est $>$ à 2,5 fois la taille de la source ponctuelle. La source miniaturisée se déplace pas à pas dans les différents cathéters, afin de réaliser la distribution de dose souhaitée. La durée des pulses est inférieure à une heure, laissant ainsi le temps au personnel soignant de réaliser les soins avec une radioprotection optimale. Le nombre de pulses dépend de la dose à délivrer, de l'activité de la source, et du volume d'irradiation.

- Curiethérapie haut débit de dose : 2Gy/h :

Le traitement est fractionné, ne nécessite pas d'hospitalisation, mais un projecteur de sources radioactives.

La curiethérapie de haut débit de dose (de l'ordre de 2 ou 3Gy par minute), introduite en 1980, a modifié les modalités d'application. De plus, l'utilisation de cette technologie de la source unique se déplaçant pas à pas a permis d'envisager le concept d'optimisation [190].

Ce type de traitement nécessite plusieurs séances, mais le meilleur schéma d'application reste à évaluer.

Deux études randomisées [191,192] et une enquête rétrospective ont comparé les curiethérapies utéro vaginales de haut débit de dose et de bas débit de dose en complément d'une radiothérapie externe pelvienne. Les taux de survie à 5 ans étaient comparables dans les deux études randomisées [191,192] et le taux de contrôle tumoral local paraissait significativement plus élevé dans le groupe haut débit de dose dans l'essai de Shigematsu et al. [192]. Le taux de complications sévères radio-induites était plus élevé dans le groupe haut débit de dose dans l'étude de Shigematsu et al. [203] alors qu'il était plus élevé dans le groupe bas débit de dose dans l'essai de Patel et al. [191]

L'enquête de Orton et al. [193] a reposé sur 17.068 patientes traitées par curiethérapie utéro vaginale de haut débit de dose et 5.666 patientes par curiethérapie utéro vaginale de bas débit de dose. L'index thérapeutique semblait meilleur après curiethérapie de haut débit de dose avec une réduction du taux de complications sévères et une meilleure survie. Cependant, les résultats de cette enquête correspondent à une comparaison historique non randomisée, source de biais qui ont fait l'objet de nombreuses critiques [194]. Il est probable que les techniques de simulation virtuelle des irradiations par imagerie tomodensitométrique associées à l'IRM pelvienne et la planification dosimétrique tridimensionnelle devraient permettre de mieux appréhender les risques dosimétriques de complications aux organes sains, d'améliorer la couverture des volumes cibles tumoraux et, par conséquent, d'augmenter l'index thérapeutique [181].

Comme pour la curiethérapie utérovaginale préopératoire de bas débit de dose, l'augmentation du débit de dose de la curiethérapie utérovaginale de complément augmente le risque de complications digestives et vésicales. Dans une série de 1.456 CCU traités par irradiation exclusive, Perez et al. ont observé une augmentation du taux de complications rectales et vésicales lorsque le débit de dose sur l'isodose de référence de la curiethérapie utérovaginale à bas débit de dose était supérieur à 0,8Gy/h.

➤ **Dose :**

Selon les recommandations de l'ICRU 38, il faut délivrer une dose standard de 60Gy lorsque la curiethérapie est exclusive préopératoire ou de compléter la dose à 60Gy lorsque la curiethérapie est associée à une radiothérapie externe (dose de 15Gy après une irradiation externe ayant délivrée 45Gy ($45 + 15 = 60$)).

En curiethérapie de haut débit de dose : en cas de tumeurs de petite taille, 6 fractions de 7Gy sont délivrées avec une prescription effectuée au point A en complément d'une irradiation externe à la dose de 25Gy. Dans les tumeurs plus évoluées, 4 séances de 7Gy sont effectuées en complément d'une irradiation externe à la dose de 45Gy

Les équivalences de doses tiennent compte des données du rapport α/β , généralement de 10 pour la tumeur et de 3 pour les organes critiques.

$$BED = D \left[1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right]$$

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 [222].

Seules deux études ont été rapportées sur les résultats de la curiethérapie avec optimisation basée sur l'imagerie par IRM. 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. 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.

IV.2.C La chimiothérapie :

La chimiothérapie a un double objectif [131] : améliorer le contrôle locorégional, en facilitant la réalisation de la chirurgie ou en améliorant l'efficacité de la radiothérapie et agir sur la maladie micro métastatique, pour améliorer la survie sans métastases et la survie globale des malades. La chimiothérapie peut être utilisée soit en traitement néo adjuvant ou adjuvant, soit de façon concomitante à la radiothérapie externe pour potentialiser l'effet de l'irradiation. Parmi les produits les plus utilisés, on peut citer : le Cisplatine, le Fluoro-uracile, la Bléomycine, la Mitomycine, la Vincristine Le protocole le plus utilisé est l'association : Cisplatine + 5Fluorouracile.

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur que l'on peut considérer comme chimiosensible, le bénéfice apporté par la chimiothérapie est difficile à définir. Plusieurs drogues ont été essayées dans de nombreux centres en général à titre palliatif. L'analyse des résultats obtenus ne permet pas d'émettre un jugement à propos de ce mode de traitement, car le plus souvent l'échantillon est réduit surtout aux patientes qui ont les stades appliqués sont trop avancés actuellement.

Perspectives d'avenir [133] :

Au congrès annuel de l'ASCO déroulé en 2009, des résultats identiques ont été présentés, avec une différence importante en faveur d'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine-cisplatine précédée d'une RCC (cisplatine et gemcitabine) par rapport à une RCC classique (sels de platine seule). Cependant, dans cette étude, il est difficile de faire la part entre l'effet propre de l'association de la gemcitabine plus la cisplatine concomitante à la radiothérapie et celui de la chimiothérapie adjuvante.

Dans la méta-analyse, les toxicités aiguës sont essentiellement hématologiques et gastro-intestinales sévères, surtout avec le platine comme radiosensibilisant ($p = 0,000002$). La gemcitabine à faible dose est très radiosensibilisante (100 mg/m² par semaine), et doit être évaluée dans d'autres essais cliniques, avec ou sans cisplatine afin de confirmer les résultats présentés au congrès de l'ASCO 2009. De même, l'association paclitaxel plus cisplatine est intéressante et peut augmenter l'efficacité de la RCC.

Rose et Eifel [152] ont rapporté, dans deux revues de la littérature, les perspectives de nouveaux agents cytotoxiques classiques méritant une attention particulière dans les futurs essais thérapeutiques. Ce sont le carboplatine, le paclitaxel, la tirapazamine, le topotecan et la vinorelbine qui agissent comme radiosensibilisants avec un meilleur effet anti-tumoral et une toxicité moindre sur les tissus sains. De plus, Eifel insistait sur les résultats des polychimio-thérapies concomitantes, avec un rôle prépondérant du 5-fluoro-uracile ou de ses analogues en association au cisplatine, même l'analyse des résultats de l'essai du Gynecologic Oncology Group (GOG) - 165 rapportés par Lanciano et al. ne confirmaient pas la

supériorité de la combinaison cisplatine-5-fluoro-uracile-radiothérapie sur celle cisplatine-radiothérapie.

Ces nouvelles associations de polychimiothérapie avec la radiothérapie n'ont fait l'objet que d'essais de phase I, I/II ou II et devront donc être comparées au traitement de référence dans le cadre d'essais de phase III. Une étude de phase I/II du GOG a ainsi testé la recherche de la dose maximale tolérée dans l'association concomitante de paclitaxel, de cisplatine et de la radiothérapie chez 35 patientes atteintes de cancer de stades IB2 I IV A. Que ce soit pour le cisplatine ou le paclitaxel, la dose hebdomadaire recommandée était de 40mg/m². Une étude de phase I a recherché la dose maximale tolérée avec le nedaplatine (sel de platine développé au Japon) administré chaque semaine en concomitance à la radiothérapie. La dose recommandée était de 35mg/m². Que la dose ait été de 25mg/m² ou de 35mg/m², l'ensemble des 12 patientes incluses étaient en situation de réponse complète clinique et radiologique.

Une étude de phase II a montré l'efficacité en termes de réponse locale de l'association de deux cycles de paclitaxel (135mg/m²) et de carboplatine [AUC (aire sous la courbe) 4,5mg/min/ml],

La Combinaison de paclitaxel et carboplatine dans un régime dense de la dose ou administration hebdomadaire a donné un favorable taux de réponse et de toxicité par rapport aux traitements d'association à base de cisplatine. TCDD semble être plus toxique que TCW, mais a abouti à des taux plus élevés de réponse que TCW chez les patients atteints de cancer du col utérin métastatique récurrent qui ont reçu une chimiothérapie antérieure. [153]

IV.2.D Les thérapies ciblées :

Parmi les thérapies ciblées [133], la voie la plus étudiée est celle de l'apoptose, et notamment la voie de la cyclo-oxygénase-2 (cox-2). 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. Une autre voie intéressante est celle de la transmission du récepteur à l'epidermal growth factor (EGFR) avec des résultats pré-cliniques mettant en évidence une synergie des inhibiteurs de l'EGFR en agissant sur le cycle cellulaire (en G1) au niveau de l'apoptose et de la réparation de l'ADN.

L'addition d'agents biologiques [90] pourrait encore améliorer le contrôle de la maladie systémique. Des améliorations récentes dans notre compréhension des événements moléculaires dans les cellules tumorales ont conduit à l'utilisation d'agents ciblant le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et les voies de signalisation, qui jouent un rôle critique dans la croissance tumorale et l'angiogenèse. Le cetuximab, un anticorps dirigé vers le récepteur de l'EGF, est étudié dans plusieurs études cliniques dans le cancer du col, à la fois en tant que monothérapie ou en association avec la radiothérapie. Un récent essai de phase II combinant cetuximab avec le cisplatine et le topotécan pour le cancer du col de pointe démontre, hélas, la toxicité significative. Plusieurs essais cliniques de phase II avec le bevacizumab dans le cancer du col utérin, ciblant la voie du VEGF, ont été lancés. La publication la plus récente a démontré que bevacizumab a été bien toléré, avec des taux de réponse comparables à d'autres études de phase II dans ce cadre. En outre, les inhibiteurs de la tyrosine kinase VEGFR, comme le sorafenib et pazopanib, sont à l'étude en phase I / II des essais cliniques. L'espoir est que ces agents pourraient améliorer les résultats pour les femmes atteintes du

cancer du col de l'utérus et pourraient être de bénéfice particulièrement chez les patients avec une histologie AC, qui a tendance à afficher un taux de récurrence plus faibles

L'objectif du clinicien sera toujours d'optimiser la séquence thérapeutique sans engendrer une morbidité excessive inutile qui dégraderait fortement la qualité de vie des patientes. L'étroite collaboration entre le radiothérapeute le chirurgien, le chimiothérapeute et est indispensable à cette réussite.

Ces nouvelles combinaisons doivent être comparées dans des essais de phase III au standard cisplatine-radiothérapie concomitante avant de changer nos pratiques.

IV.3 Les indications :

IV.3.A Les formes non invasives [9]:

➤ Les lésions glandulaires pré-cancéreuses

Théoriquement, en cas de néoplasie glandulaire, toutes les glandes endocervicales jusqu'à l'isthme sont susceptibles d'être concernées et le seul traitement rationnel d'un adénocarcinome in situ serait l'hystérectomie. En réalité, la distribution préférentielle de la lésion au niveau de la zone de transformation autorise chez la femme jeune, sous réserve d'une exérèse in sano, un traitement conservateur. La conisation est préférable à la résection à l'anse diathermique qui donne plus d'exérèse non in sano et de rechutes.[41]

- **La conisation**

Les lésions intra-épithéliales glandulaires se produisent avec une grande fréquence chez les jeunes femmes qui souhaitent conserver leur fertilité. Actuellement, la gestion prudente, y compris l'excision de la zone de jonction par conisation (en utilisant une forme cylindrique plutôt que d'un échantillon de cône), a

remplacé un traitement radical pour la plupart des cas de CGIN. Les pathologistes favorisent les techniques qui évitent les artéfacts thermiques afin d'améliorer l'évaluation des marges d'exérèse.

Nicklin et al.a établi une relation entre l'âge de la patiente et l'étendue de la maladie. Les femmes de moins de 36 ans se sont révélées avoir une réduction significative de l'étendue linéaire de CGIN proximale. Les auteurs ont proposé une excision plus limitée de l'endocol, soit 1 cm au-delà de la jonction squameuse. Une tendance à une plus grande étendue de la maladie glandulaire a été notée chez les femmes âgées. De même, il est bien établi que la zone de jonction se retire dans le canal avec l'âge, et donc les femmes âgées exige des excisions plus profondes. Le curetage endocervical (CEC) effectué au moment de la conisation peut être un outil utile pour prédire un AIS résiduel chez les femmes qui envisagent la préservation de leur fertilité.

Les données provenant des études rétrospectives et prospectives favorisent l'utilisation de conisation dans la gestion des CGIN, à condition que les conditions suivantes sont remplies (tableau 32).

Tableau 32. Conditions pour accepter un traitement conservateur des CGIN

1	Les marges d'exérèse de la conisation saines de CGIN
2	Examen complet et approfondi de la pièce de conisation par un pathologiste gynécologue expérimenté
3	La prise en charge prévue doit être sécurisante et un bon contrôle doit être suivi
4	le contrôle consiste à une évaluation cytologique et colposcopique

Les patientes avec des marges positives ont sensiblement plus de risques, non seulement, d'avoir une maladie invasive occulte, mais aussi de développer une CGIN récurrente en plus de l'adénocarcinome invasif.

Une campagne de recherche sur le cancer (CRC) a mené une cohorte prospective multicentrique pour étudier le traitement primaire des CGIN par conisation. Cinquante-et-une femmes avec CGIN diagnostiquées sur la pièce de conisation ont été suivies par un contrôle (42 patientes) cytologique et colposcopique si les marges du cône cervical étaient négatives ou par hystérectomie (neuf patientes) si les marges sont positives. Trente-cinq femmes (83%) n'ont montré aucune CGIN résiduelle apparente ni maladie invasive après une période médiane de suivi de 12 mois. Les auteurs suggèrent que quand un diagnostic de CGIN est fait sur une conisation, une nouvelle intervention est inutile chez ces femmes pour lesquelles les marges sont exemptes de la maladie. Ils ont également souligné que le suivi par des frottis cervicaux avec un échantillonnage endocervical et un contrôle colposcopique est recommandé pour ces femmes.

- L'excision large à l'anse diathermique (en boucle) de la zone de transformation

En 1989, un groupe de Bristol, Royaume-Uni, a décrit la technique de " LLETZ" (Large loop excision of the transformation zone), comme une nouvelle méthode thérapeutique pour les femmes ayant un frottis cervical anormal, qui offre les avantages de la conisation simultanément avec une destruction locale et des lésions tissulaires minimales (64).

L'efficacité et la morbidité de LLETZ chez les patientes ont été testées dans une étude prospective incluant 616 patientes. Le traitement a été achevé en un temps moyen de 3,47 min. La morbidité immédiate était minime, et les pièces

histologiques étaient suffisantes dans plus de 90% des cas. Il était possible de traiter près de deux tiers des patientes à leur première visite. Le taux global d'échec de la technique confirmé sur les évaluations ultérieures, 6 mois après le traitement, était de 4,4%.

L'incidence de sténose cervicale après LLETZ est significativement inférieure à celle liée à la conisation à bistouri froid. Pas de différences d'impact sur la fécondité et les symptômes menstruels ont été trouvées, après trois années, entre les femmes traitées par LLETZ pour les frottis cervicaux anormaux et les femmes témoins du même âge, vivant dans la même zone géographique, avec une histoire de frottis négatifs.

Une étude rétrospective des résultats des patients avec AIS gérées par conisation à bistouri froid versus LLETZ sur une période de 38 mois a montré que les marges endocervicales étaient positives avec des anomalies glandulaires dans 24% des cônes par bistouri en comparaison avec 75% des cônes par LLETZ. La conisation préserve la capacité de reproduction; cependant, cela ne garantit pas une absence de maladie résiduelle.

Il faut reconnaître que le succès de ces traitements dépend de l'expérience de l'opérateur, qui peut varier de façon significative. L'opinion courante indique que la conisation en utilisant soit l'anse diathermique soit le bistouri froid est acceptable et recommandée comme traitement de première ligne dans la plupart des cas de CGIN. Le succès du traitement dépend de la profondeur et de la qualité de l'exérèse. Un cône cylindrique aura un taux beaucoup plus élevé d'excision complète qu'une excision conique effilée. Le traitement doit, toutefois, être individualisé en fonction de la patiente en se référant particulièrement à la taille de la lésion, l'âge, et les souhaits en matière de fertilité future.

- L'Hystérectomie

L'hystérectomie a été officiellement préconisée comme le traitement recommandé de H-CGIN. Les premiers rapports ont recommandé une hystérectomie extrafasciale pour les néoplasies cervicales glandulaires de haut grade pour assurer une excision adéquate des lésions étendues au canal cervical et pour exclure une maladie invasive.

Il y a, cependant, un certain nombre de patientes chez lesquelles l'hystérectomie est appropriée, et les critères à considérer sont énumérés ci-dessous (tableau 33). Chaque fois que possible, un cancer occulte doit être exclu, par conisation, avant de commencer l'hystérectomie.

Tableau 33. Indications d' hystérectomie chez les patientes ayant une H-CGIN

1	La patiente a complété son projet de famille ou n'a pas de projet de fertilité ultérieure.
2	Les marges de conisation sont positives après une excision adéquate.
3	Sténose cervicale après une conisation.
4	Récurrence d'une anomalie cytologique de haut grade.
5	patiente non compliant et non prête de suivre un traitement conservateur.
6	conditions gynécologiques associées.

➤ **L'adénocarcinome in situ :**

On peut proposer face à un AIS un arbre décisionnel qui consacre l'hystérectomie chez les patientes n'ayant plus de désir d'enfant, mais qui permet sous certaines conditions (conisation de plus de 25 mm avec marges saines ayant un index de sécurité de plus de 10 mm, chez une patiente compliant à la surveillance) de proposer un traitement conservateur avec une grande sécurité (Figure 79).

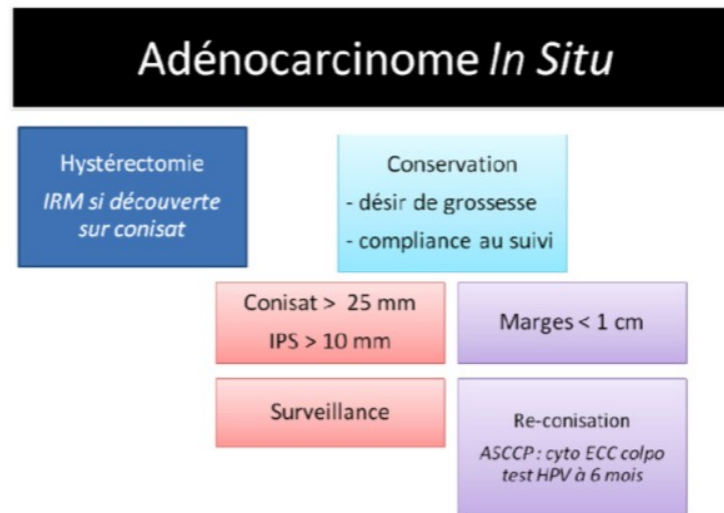


Figure 79. Arbre décisionnel devant un adénocarcinome in situ

À côté du souci de préservation de la fertilité, d'autres arguments militent en faveur d'un traitement conservateur :

- moins de 3 % de lésions in situ et moins de 3% de lésions invasives après conisation avec marges saines ;
- existence malgré l'hystérectomie de lésions vaginales in situ et invasives ;
- suivi post-conisation plus performant depuis l'avènement des tests HPV.

Ces modalités ne sont pas consensuelles : les auteurs français recommandent la pratique des cylindrectomies (résection non plus conique mais cylindrique du col) afin d'obtenir des marges saines non seulement en hauteur mais aussi latéralement au niveau des cryptes glandulaires. La littérature internationale a comparé les performances de la conisation à la lame froide et de l'électrorésection à l'anse diathermique : s'il paraît que la conisation à la lame froide permet plus souvent d'obtenir des marges saines, les performances de l'électrorésection in fine ne semblent pas si mauvaises qu'il faille la condamner, notamment au vu d'une

publication hollandaise récente portant chez des patientes jeunes (Tableau 34), d'autant que cette dernière est la source de beaucoup moins de complications obstétrico-pédiatriques.

Tableau 34. Risques de maladie résiduelle et de récurrence selon le statut des marges de conisation.

Suivi = 39,2 mois	Marges +	Marges — (%)	RR [95 % IC]
AIS résiduel sur la re-conisation	52,8	20,3	4,01 [2,62—6.33]
Adénocarcinome résiduel sur la re-conisation	5,2	0,7	—
AIS dans le suivi post-conisation	19,4	2,6	2,5 [10,5—6,22]
Adénocarcinome dans le suivi post-conisation	8,9	2,9	—
AIS : adénocarcinome in situ.			

IV.3.B Formes micro-invasives (stade IA) :

Il n'y a pas d'uniformité dans le traitement de l'AC micro-invasif du col de l'utérus. Pour le stade IA1, la conisation semble être sécurisante et la lymphadénectomie pelvienne n'est recommandée que lorsqu'une invasion lympho-vasculaire est présente [155]. Malgré le nombre faible de cas reportés, pour le stade IA2, la conisation avec lymphadénectomie pelvienne est conseillée. D'autres études sont souhaitables afin de définir le traitement optimal pour les patientes atteintes d'AC microinvasif du col en particulier au stade IA2. [154]

De la littérature à ce jour, il semble que la conisation est une option raisonnable et sécurisante seulement pour le stade IA1, comme le traitement du carcinome épidermoïde. L'ablation des ganglions pelviens, chez ce groupe ayant un

risque de 1-2% d'invasion, n'est pas nécessaire dans la grande majorité des cas. Etant donné que l'invasion des ganglions pelviens est rare au stade IA1, seules les patientes atteintes pourraient être candidates pour une lymphadénectomie pelvienne, de préférence par laparoscopie pour réduire la morbidité. Bien que le nombre de cas au stade IA2 est faible dans la littérature, l'incidence de récurrence, de l'envahissement des paramètres et des ganglions lymphatiques semble similaire au stade IA1, alors que l'invasion lympho-vasculaire semble être plus fréquente au stade IA2. Le traitement local (par conisation ou trachélectomie avec des marges >3 mm), comme au stade IA1, mais avec une lymphadénectomie pelvienne au moins dans tous les cas avec une invasion lympho-vasculaire, semble indiqué au stade IA2 de l'adénocarcinome.

En général, pour les stades IA1- IA2[133] : La chirurgie est le traitement standard. 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'embolies lympho-vasculaires.

- a. Stade IA1 : Le traitement standard consiste à une conisation, trachélectomie chez les jeunes patientes et une hystérectomie simple (en accord avec la patiente).

En cas d'embolies vasculaires, le curage ganglionnaire est recommandé.

En cas de présence de 2 facteurs de risque intermédiaire de récurrence comme l'atteinte de plus qu'un 1/3 de l'épaisseur stromale du col utérin, taille tumorale plus de 4cm, ou présence d'embolies vasculaires, il faut faire une RT postopératoire.

En cas de présence de facteurs de haut risque comme : la positivité des marges, l'atteinte microscopique des paramètres, ou l'atteinte ganglionnaire, le standard est de faire une RCC complémentaire.

b. Stade IA2 : L'incidence de l'envahissement lympho-vasculaire et des ganglions métastatiques augmentent avec la profondeur d'invasion. Les patientes avec un stade IA2 ont un risque de métastases ganglionnaires approximativement de 7% et d'envahissement lympho-vasculaire de 33% [285]. De ce fait, ces patientes peuvent être traitées par une hystérectomie radicale, une hystérectomie radicale modifiée avec lymphadénectomie pelvienne ou une radiothérapie première. Une trachélectomie élargie vaginale [286] avec une lymphadénectomie cœlioscopique peut être une option lorsqu'une préservation de la fertilité est désirée.

Dans tous les cas, si un traitement conservateur a été entrepris, la surveillance rapprochée est indispensable, et il est conseillé de compléter l'hystérectomie lorsque les grossesses désirées ont été obtenues.

Une publication américaine [154] a comparé les traitements proposés à 3987 patientes (dont 988 ADC) selon le type de traitement (conisation et hystérectomie), l'histologie (SCC et ADC) et le stade (IA1 et IA2) : le pronostic à cinq ans est excellent indépendamment du traitement et comparable entre ADC et SCC, laissant donc la porte ouverte à la conisation chez les patientes désireuses de maternité, ayant des lésions débutantes sans atteinte vasculo-lymphatique.

IV.3.C Formes invasives

Stade IB1 : Il n'y a pas de standard de prise en charge dans les carcinomes de stade IB1. Plusieurs options ayant montré une efficacité équivalente mais différente par leur morbidité : chirurgie, RT et curiethérapie ou l'association radio-chirurgie.

Nous préférons la chirurgie du fait de la classique moindre radiosensibilité de l'adénocarcinome du col utérin.

Le traitement par radiothérapie exclusive est réservé aux patientes présentant des risques importants à la chirurgie, c'est-à-dire : très âgées, grandes obèses ou présentant des tares viscérales importantes.

Le traitement chirurgical standard du stade IB1 consiste à une hystérectomie élargie avec curage ganglionnaire bilatéral. Landoni F et collaborateurs ont montré dans une étude randomisée que l'hystérectomie radicale type Piver III n'apportait pas de bénéfice en termes de survie et de récurrence en comparaison au type Piver II. De plus, le type Piver III engendrait plus de complications sévères de grade 3 [200]. Chez les jeunes patientes on peut proposer une chirurgie conservatrice consistant à une trachélectomie radicale, mais à condition qu'elles présentent de bons facteurs pronostiques : généralement, une taille tumorale $< 20\text{mm}$, sans embolies vasculaires, et sans atteinte ganglionnaire. Plusieurs études ont rapporté un taux de récurrence comparable à l'hystérectomie radicale (approximativement 4%), avec un taux de naissance encourageant [201].

La radiothérapie exclusive pour les stades I permet des taux de guérison équivalents à ceux de l'hystérectomie radicale. Il s'agit d'une radiothérapie conventionnelle avec irradiation externe et d'une curiethérapie endocavitaire.

Quarante à 50Gy sont administrés pendant 4 à 5 semaines en fraction quotidienne. L'irradiation externe précède en général la curiethérapie.

Les protocoles spécifiques de combinaisons radio-chirurgicales se varient considérablement. Les décisions thérapeutiques pour chaque patiente prennent en compte de multiples facteurs comme l'âge, l'état général, les caractéristiques de chaque tumeur afin d'optimiser les traitements en minimisant les effets secondaires.

La combinaison de la chirurgie à la radiothérapie augmente les taux ainsi que les types de complications par rapport à la morbidité de chacune des thérapeutiques

isolées. Les doses d'irradiation doivent être moins importantes que dans la radiothérapie exclusive, et la chirurgie doit être la plus limitée par rapport à la chirurgie exclusive.

En cas de chirurgie première, cette dernière doit être suivie d'une radiothérapie ou radiochimiothérapie en cas de facteurs de mauvais pronostic (facteurs de risque intermédiaire et facteurs de haut risque de récurrence).

Toutefois, près de 80% de ces patientes auront des facteurs péjoratifs après chirurgie et auront une indication à une radiothérapie. Cette attitude donne lieu à de nombreuses controverses du fait de la morbidité importante qui est associée à la séquence chirurgie radicale et radiothérapie.

L'association curiethérapie-chirurgie (curiethérapie première suivie d'une chirurgie 6 à 8 semaines plus tard), permet d'optimiser le contrôle local et de réduire ainsi le risque de récurrence [202].

De plus, la morbidité de la chirurgie n'est pas accrue (elle peut être faite de manière idéale par laparoscopie) par la réalisation d'une curiethérapie première. Néanmoins, il n'y a aucune étude de phase III démontrant de manière formelle la supériorité de la combinaison curiethérapie-chirurgie sur la chirurgie exclusive dans les tumeurs de stade IB1.

➤ **Les adénocarcinomes du col utérin opérables de stades IB2, IIA et IIB :**

Les carcinomes du col utérin, de plus de 4 cm de diamètre, de stade IB2-IIA-IIB de la classification FIGO (Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens ont un risque élevé d'extension tumorale ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique et de rechute tumorale locorégionale et/ou métastatique.

Depuis 1999 [133], après la publication d'études randomisées prospectives, il est actuellement consensuel d'administrer une chimiothérapie concomitante à l'irradiation externe pelvienne, à base de cisplatine.

L'association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie (chimio radiothérapie) par cisplatine ou l'association de 5-fluoro-uracile et de cisplatine améliore significativement les taux de contrôle tumoral local et de survie avec une majoration acceptable de la toxicité aiguë hématologique et digestive.

L'association radio-chimiothérapie est indiquée dans les stades IB2, IIA, IIB avec des facteurs de mauvais pronostic tels un diamètre de plus de quatre centimètres, un envahissement ganglionnaire pelvien, un envahissement microscopique des paramètres et des marges de résection envahies.

En effet, trois stratégies comportant une chirurgie peuvent être discutées. La première consiste à proposer une chirurgie première suivie d'une chimio radiothérapie , Cette stratégie aurait pour avantage d'obtenir une appréciation anatomopathologique précise de l'extension tumorale locorégionale et ganglionnaire pelvienne et lombo- aortique.

La chirurgie première d'une lésion tumorale de gros volume doit être large par nécessité, comprenant une colpo-hystérectomie élargie De plus le risque élevé de rechute tumorale liée au volume de ces tumeurs fait le plus souvent poser l'indication d'une irradiation externe pelvienne postopératoire associée à une chimiothérapie concomitante. [133]

L'association chirurgie étendue et irradiation externe pelvienne post-opératoire augmente significativement le risque de complications tardives sévères urinaires ou digestives. Ces inconvénients ont entraîné l'abandon progressif par la

plupart des équipes de la chirurgie première dans les carcinomes du col utérin localisés de gros volume. [133]

La deuxième approche thérapeutique consiste à effectuer une chimio radiothérapie première [89,94] avec des doses d'irradiation externe pelvienne modérées comprises entre 36 Gy et 40 Gy en quatre à quatre semaines et demi suivie d'un complément par curiethérapie utéro vaginale de 20 à 30 Gy

La dose d'irradiation est modérée afin de permettre une chirurgie d'exérèse systématique et programmée, cinq semaines après la curiethérapie, de type hystérectomie élargie Piver II avec lymphadénectomie pelvienne. [133]

La troisième stratégie chirurgicale possible est de proposer après une association chimio radiothérapie à visée curative avec une dose d'irradiation pelvienne de 45 Gy en cinq semaines et une curiethérapie utéro vaginale de complément jusqu'à la dose cumulée de 75 Gy, une exérèse chirurgicale réduite à type d'hystérectomie extra faciale de manière systématique, le but est de ne pas augmenter le risque de complications sévères tout en essayant d'assurer le meilleur contrôle tumoral local possible. [133]

la radiothérapie pelvienne [154] doit être proposée dans les stades précoces en complément de la chirurgie : dans l'essai du GOG randomisant la surveillance et la radiothérapie pelvienne chez les patientes ayant des tumeurs de plus de 4 cm ou avec invasion stromale de plus d'un tiers ou une atteinte vasculo-lymphatique, la radiothérapie apporte un bénéfice en nombre de récurrences pour les SCC (20 % versus 28 %) mais plus encore pour les ADC et ASC (8,8 % versus 44 %) probablement selon les auteurs par son impact sur la maladie micro métastatique ; [133]

dans le même esprit, l'essai du groupe GOG portant sur 268 patientes dont 50 avaient un ADC avec des facteurs de mauvais pronostic (ganglions envahis et/ou

marges positives) qui randomisait radiothérapie contre radiothérapie chimio sensibilisée (cis platine et 5-fluoro-uracile) met en évidence un bénéfice de la radio chimiothérapie concomitante mais de manière plus marquée pour les ADC (survie globale à cinq ans dans les deux bras respectivement : 55 % versus 82 % pour les formes non épidermoïdes contre 69 % versus 80 % pour les SCC) avec là encore un impact probable sur la maladie micro métastatique ;

➤ **Les adénocarcinomes du col utérin de stade III et IV :**

Le pronostic de l'adénocarcinome au stade III et IV est péjoratif. Selon 2 études rétrospectives, la survie à 5 ans était 0 % pour le stade III et IV

Les modalités thérapeutiques utilisées le plus souvent sont : La radiothérapie La chimiothérapie L'Association radiothérapie/chimiothérapie Chirurgie de réduction tumorale associée à une radiothérapie ou chimiothérapie.

Dans l'étude réalisée par jayanathi; 64 % des cas d'adénocarcinome avancé ont été traités par une radiothérapie exclusive, 24 % des patientes ont été traitées par une chimio radiothérapie et 12 % des patientes ont été traitées par une chimiothérapie.

Selon hisatake ; une chirurgie de réduction tumorale associée à une radiothérapie ou chimiothérapie a été préconisée comme modalité thérapeutique chez toutes les patientes présentant un adénocarcinome du col utérin avancé. [133]

Ces deux études rétrospectives suggèrent que la modalité thérapeutique préconisée n'a pas d'influence sur la survie des malades présentant un adénocarcinome à stade avancé.

[212] La radio-chimiothérapie néoadjuvante est considérée actuellement comme le « traitement de référence » dans la prise en charge du cancer du col localement avancé mais qu'en est-il de la chirurgie ? Nous ne savons pas encore si

celle-ci est indispensable et à quel point celle-ci doit être radicale au cas où elle est réalisée.

Une étude rétrospective [203] portant sur 102 patientes atteintes d'un cancer du col localement avancé, montre les faibles sensibilités et spécificités des examens d'imagerie à la fois pour évaluer l'envahissement ganglionnaire préthérapeutique et le résidu tumoral post radiochimiothérapeutique. Nous n'avons pas démontré de bénéfice sur la SG et SSR de la chirurgie de stadification ganglionnaire cœlioscopique, ni de la chirurgie de clôture.

Cependant seule la chirurgie apporte des renseignements pronostiques fiables importants pour ces patientes. Cependant, ce critère pronostique anatomopathologique se fait au prix d'une certaine morbidité (essentiellement urinaire). Notamment, la cœlioscopie préthérapeutique pour réaliser une lymphadénectomie, surtout si celle-ci concerne les territoires pelviens et lombo-aortiques d'emblée, permet d'adapter la stratégie thérapeutique.

IV.3.D Résumé des indications : dernières recommandations 2015 [213]:

➤ Les stades IA1 et IA2

Les stades IA1 et IA2 de l'adénocarcinome cervical dépendent de l'âge du patient et son désir de maintenir la fertilité. Le pronostic de la maladie microinvasive est excellente, et conservatrice, la chirurgie non radicale est appropriée pour certains patients.

- Pour la plupart des femmes de stade IA1 d'adénocarcinome cervical, nous suggérons l'hystérectomie simple plutôt que l'hystérectomie radicale (Grade 2C). Le curage pelvien n'est pas nécessaire. La Conisation est une option raisonnable chez les femmes qui souhaitent préserver la fertilité et qui n'ont pas l'invasion de l'espace lymphovasculaire.

- Pour les femmes au stade IA2 d'adénocarcinome cervical, nous suggérons l'hystérectomie radicale modifiée plutôt que l'hystérectomie simple, (Grade 2C). Nous réalisons également le curage pelvien chez ces femmes. La trachélectomie radicale est une option raisonnable chez les femmes qui souhaitent préserver la fertilité et qui ne possèdent pas de métastases ganglionnaires et / ou la preuve généralisée de l'invasion de l'espace lymphovasculaire.

➤ **La maladie invasive**

Pour la plupart des femmes avec le stade IB1 ou l'adénocarcinome cervical IIA1 qui sont candidates à la chirurgie, nous suggérons la chirurgie initiale (hystérectomie radicale, Piver II, salpingo- ovariectomie bilatérale , plus le curage pelvien , ainsi que lomboaortique chez les patients atteints de tumeurs à haut risque) plutôt que radiochimiothérapie primaire.

La présence de marges positives ou insuffisante (<5mm), les ganglions lymphatiques positifs, ou l'implication paramétriale microscopique indique un risque élevé de récurrence. Comme avec le CE, nous recommandons LA radiochimiothérapie postopératoire concomitante à base de cisplatine plutôt que la radiothérapie adjuvante (RT) seule pour ces femmes. Bien que le régime optimal n'a pas été établi, nous suggérons le cisplatine hebdomadaire (40 mg / m² à une dose cumulative d'au moins 200 mg / m²) pendant RT

Comme avec le CE, nous recommandons la radiothérapie adjuvante après une hystérectomie pour les femmes qui sont à risque intermédiaire de récurrence (grande taille de la tumeur , profonde invasion du stroma cervical au milieu ou en profondeur d'un tiers , ou l'invasion de l'espace lymphovasculaire). Nous proposons

d'ajouter une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie adjuvante pour les femmes souffrant d'une maladie à risque intermédiaire.

Pour certaines femmes, nous suggérons radiochimiothérapie initiale plutôt que la chirurgie. Ceux-ci comprennent les femmes avec :

- Stade avancé locorégionale IIB à la maladie de l'IVA
- une tumeur volumineuse à un stade précoce (le stade IB2 , IIA2)
- Adénopathies confirmée à l'imagerie ou l'examen clinique

Pour les femmes avec une maladie locorégionale avancée, il est recommandé de ne pas poursuivre la chimiothérapie néoadjuvante suivie d' une hystérectomie en dehors du contexte d'un essai clinique.

IV.3.E Les indications thérapeutiques dans notre série :

Les indications thérapeutiques dans notre série selon le stade FIGO :

- Les indications de la curiethérapie néoadjuvante sont :
 - Taille clinique de la tumeur > 2cm
 - Taille clinique de la tumeur < 2cm avec emboles vasculaires sur la biopsie
 - Pas d'idée sur les emboles lymphatiques

Tableau 35. Les indications thérapeutiques dans notre série selon le stade FIGO

Stade	Traitement Néoadjuvant	Chirurgie de clôture	Facteurs pronostiques	Traitement adjuvant
IB 2	RTE néoadjuvante	Piver III + Curage pelvien	Facteurs de bon pronostic : –Pas de résidu tumoral – Curage pelvien négatif –Emboles vasculaires : négatif –Paramètres et vagin indemnes	Rien
	Traitement néoadjuvant	Chirurgie de rattrapage	Facteurs de risque	Traitement adjuvant
II A	RCC néoadjuvante	(Réponse partielle) Piver III + Curage pelvien	Facteurs de haut risque : – Tumeur = 6cm > 4cm –Limites envahies –Section vaginale envahie	Curiethérapie

Pour le stade II B, 3 patientes ont été candidates à la chirurgie 1^{ère}

Les indications de la curiethérapie adjuvante sont :

- Le résidu tumoral après la RTE
- l'atteinte vaginale < 1/3

Les indications de la RCC adjuvante sont :

- l'atteinte des paramètres
- marges d'exérèse atteintes ou insuffisantes

- le curage ganglionnaire positif

Cas n°	Stade	Chirurgie 1 ^{ère}	Facteurs pronostiques	Traitement adjuvant
1	II B	Piver III + curage pelvien	*Taille tumorale < 4cm *Paramètres indemnes *Marge insuffisante = 2mm *atteinte vaginale *Curage négatif	RTE + Curiethérapie
2	II B	Piver III	Classification histologique : T1B2 *Taille tumorale = 6cm > 4cm *Marges insuffisantes = 2mm *Paramètres indemnes *Vagin indemne	RCC
3	II B	Piver III + Curage pelvien	*Taille = 4cm *Marges saines *Paramètres indemnes *Curage : positif *Vagin indemne	RCC + Curiethérapie

Pour le stade II B, 5 patientes ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant, puis 3 d'entre elles ont subi une chirurgie de rattrapage car elles avaient une réponse partielle, et 2 patientes ont bénéficié d'une chirurgie de clôture

Cas n°	Stade	Traitement Néoadjuvant	Réponse	Chirurgie de rattrapage	Facteurs pronostiques	Traitement adjuvant
4	II B	RCC	Partielle	Piver I	*Résidu tumoral microscopique *Paramètres in demnes *Marges insuffisantes (4mm) *Pas de curage	Curiethérapie
5	II B	RCC	Partielle	Piver I	*Résidu tumoral de 1,8 cm *Marges insuffisantes = 1 mm *Vagin : positif *Emboles vx : positif *pas de curage	Rien
6	II B	RCC	Partielle	Piver I	*Résidu tumoral de taille non précisée *Marges insuffisantes = 1 mm *Paramètres : indemnes *Vagin : indemne *pas de curage	Curiethérapie

Cas n°	Stade	Traitement Néoadjuvant	Chirurgie de clôture	Facteurs pronostiques	Traitement adjuvant
7	II B	RCC+ Curiethérapie	Piver I+ curage	*Pas de facteurs *pas de résidu *Limites saines *Paramètres indemnes *Curage : négatif	Rien
8	II B	RCC+ Curiethérapie	Piver I+ curage	*Résidu tumoral = 2 cm *Limites saines *Paramètres indemnes *Vagin indemne *Curage : négatif	Rien

IV.3.F Adénocarcinome du col utérin et grossesse:

La grossesse est une période privilégiée pour dépister le cancer du col de l'utérus [204], les stades précoces notamment. Il est nécessaire de prêter attention à des symptômes comme des métrorragies, qui peuvent être banalisées au cours de la grossesse.

Les biopsies dirigées associées à la colposcopie sont les techniques de choix afin de confirmer le diagnostic.

Le bilan d'extension se résume en une IRM abdomino-pelvienne, une échographie abdomino-pelvienne et une radiographie thoracique pour les cancers localement avancés.

La décision d'interruption de la grossesse doit être multidisciplinaire et dépend du désir de grossesse de la patiente, du stade et du type histologique du cancer, de l'âge gestationnel et de l'évolution de la maladie.

Le mode d'accouchement recommandé est la césarienne, même si le taux de survie semble identique à l'accouchement par voie basse.

La césarienne protège des complications immédiates et des récidives sur l'épisiotomie, mais le type d'hystérotomie est controversé dans la littérature. Le pronostic du cancer ne semble pas être modifié par la grossesse.

La prise en charge thérapeutique est donc identique à celle des patientes en dehors d'une grossesse, même si quelques adaptations sont nécessaires du fait de l'état gravide.

La chimiothérapie néoadjuvante pendant la grossesse pourrait être une solution chez des patientes atteintes d'un cancer avancé et refusant l'interruption de la grossesse, malgré le manque de preuve de son efficacité et de son innocuité.

➤ **Bilan d'extension**

Il est bien connu que les radiations ionisantes sont délétères pour le fœtus. Le bilan d'extension recommandé comprend donc une échographie abdomino-pelvienne afin d'évaluer le foie et les voies urogénitales et une IRM abdominopelvienne pour déterminer le volume tumoral, l'extension aux organes de voisinage et l'existence d'éventuelles adénopathies.

La radiographie du thorax, réalisée avec une ceinture abdominale, est justifiée à partir du stade IB2 et pour les types histologiques à haut risque (adénocarcinome, cancer à petite cellule).

L'examen clinique sous anesthésie générale et la cystoscopie sont généralement réalisés après la grossesse. Aucune évaluation cœlioscopique, pendant la grossesse, de l'extension tumorale n'a été relevée dans la littérature.

➤ **Interruption de grossesse ou délai de prise en charge**

Une fois le diagnostic de cancer invasif posé, la question de l'interruption ou non de la grossesse se pose. C'est une décision complexe à prendre par les patientes et les praticiens.

Traditionnellement, avant 22 SA, le traitement est immédiat, entraînant l'interruption de la grossesse.

Après 22 SA, aucune étude n'a étudié l'intérêt du délai thérapeutique pour les stades avancés.

De multiples facteurs doivent être pris en compte : le désir des parents, les caractéristiques de la tumeur (taille, stades et type histologique), l'âge gestationnel et l'évolution de la maladie.

En pratique, la majorité des auteurs s'accorde pour dire qu'un délai doit être proposé dans le cas des stades Ib1 épidermoïdes diagnostiqués après 22 SA,

Il est communément accepté qu'un délai de six semaines est raisonnable, mais cette donnée n'est pas scientifiquement prouvée.

Nguyen et Duggan et al. ont préconisé une interruption et un traitement immédiat en cas de grossesse non désirée, de tumeur localement avancée, de types histologiques épidermoïdes peu différenciés ou d'adénocarcinome ou de progression de la maladie pendant la grossesse. Van Vliet a conclu à travers son étude couplée à une revue de la littérature qu'un délai thérapeutique est une option raisonnable si l'âge gestationnel est supérieur à 22 SA, le stade inférieur à IIB, et la taille de la tumeur inférieure à 4 cm, car les facteurs de mauvais pronostic, étaient l'invasion lymphatique, les embolies vasculaires et la taille de la tumeur (supérieure à 4 cm).

Il semblerait donc qu'il n'y ait pas de place à un délai thérapeutique raisonnable, dans une prise en charge curative d'un volumineux cancer du col.

La décision doit ainsi être prise de manière multidisciplinaire (pédiatres, obstétriciens, psychologues) afin de fixer une date de terme de grossesse raisonnable. Elle dépend du stade de la maladie, de l'histologie, de l'âge gestationnel au moment du diagnostic, et du désir de la patiente vis-à-vis de la grossesse et de la maladie.

Dans les cas où le délai est acceptable, un suivi régulier clinique et radiologique mensuel est nécessaire, le traitement devant être débuté si une progression de la maladie est observée.

➤ **Modalité d'accouchement**

La décision de la voie d'accouchement est controversée: lorsqu'une femme enceinte est atteinte d'un cancer invasif du col, peut-on accepter l'accouchement par voie basse sans crainte de dissémination.

De nombreuses études n'ont pas mis en évidence de différence significative en terme de survie, entre l'accouchement par voie basse et la césarienne.

En revanche, Sood et al. en 2000 , décrivent à travers l'étude de patientes dont le diagnostic a été posé en post-partum, un taux de récurrence vaginale trois fois plus important quand l'accouchement s'est fait par voie basse (59 %) plutôt que par césarienne (14 %).

À travers une analyse univariée, l'accouchement voie basse devient le premier facteur de récurrence et le second facteur de mauvais pronostic en terme de survie après le stade de la maladie. En conséquence, il proposerait l'indication d'une chimiothérapie systématique lorsque l'accouchement est fait par voie basse.

Par ailleurs, plusieurs complications secondaires à l'accouchement voie basse chez les patientes atteintes d'un cancer du col ont été décrites, et orientent vers l'indication systématique de césarienne.

Il existe un risque de complications immédiates, d'autant plus que le cancer est volumineux (hémorragie, dilacération cervico-vaginale, infection dans le post-partum et dystocie cervicale).

Onze cas de récurrences sur épisiotomie ont également été décrits dans la littérature. Ils ont été découverts entre six mois et cinq ans après l'accouchement et avec un taux de survie bas : 55 %. Ce risque impose donc, en cas d'accouchement par voie basse, une surveillance étroite et à long terme du périnée et de l'épisiotomie. En cas de récurrence sur l'épisiotomie, il est recommandé de pratiquer une résection de celle-ci et une irradiation locale.

Il existe également des cas de récurrence pariétale sur la cicatrice de césarienne (trois cas d'après l'étude de Brost). Certains auteurs ont rendu l'incision transverse du segment inférieur responsable de ces récurrences et d'une moins bonne survie. Ils ont donc recommandé la réalisation d'une césarienne classique avec hystérotomie verticale, qui aurait de plus l'avantage d'évaluer précisément la taille de la tumeur et son extension au segment inférieur. À l'inverse, l'incision transverse du segment inférieur est privilégiée par d'autres auteurs afin de limiter la perte sanguine et la dissémination de la maladie, si le placenta est antérieur et potentiellement métastatique.

L'ensemble des données de la littérature considère donc la césarienne comme le mode d'accouchement le plus sûr à ce jour, mais il existe des avis controversés concernant le type d'hystérotomie [30,31,33]. Une hystérotomie transversale haute semble être donc la technique la plus raisonnable.

➤ **Pronostic**

- Du cancer pendant la grossesse

Quelques études rétrospectives [26,35] ont mis en évidence une moins bonne survie chez les patientes atteintes d'un cancer du col pendant la grossesse par rapport à des patientes non enceintes au même stade, ainsi qu'une atteinte ganglionnaire plus importante (25 % pendant la grossesse versus 9,5 % chez les patientes non enceintes). L'hypothèse, soulevée pour expliquer ces résultats, a été la sous-estimation clinique du stade de la maladie, car l'appréciation de l'extension paramétriale par l'examen clinique est plus difficile pendant la grossesse à cause de l'hyperlaxité ligamentaire.

Il existe une répartition identique des différents types histologiques chez les femmes enceintes et chez les femmes non enceintes. L'histoire ne modifie donc pas le pronostic du cancer pendant la grossesse.

- De la grossesse avec un cancer du col

L'étude de Sood et Sorosky, en 1996, montre qu'il existe davantage de prématurité, un poids de naissance plus bas, et un nombre plus élevé de morts fœtales (principalement avant 25 SA) chez les femmes enceintes atteintes d'un cancer du col par rapport aux femmes enceintes non atteintes de cancer du col.

En revanche, dans l'étude de Zemlickis et al., les bébés nés de femmes atteintes avaient le même âge gestationnel, le même taux de prématurité, et le même taux de mort-nés que les mères non atteintes de cancer. Ils avaient, de plus, un poids de naissance plus bas, mais sans différence en terme d'hypotrophie.

Par ailleurs, l'efficacité des différentes thérapeutiques ne semble pas être modifiée par la grossesse. Les complications de la radiothérapie peuvent être plus importantes, du fait de la difficulté de la dosimétrie chez les femmes enceintes.

➤ **Traitement**

Les facteurs à prendre en compte dans la prise en charge du cancer invasif du col pendant la grossesse sont nombreux : le terme de la grossesse au moment du diagnostic, le stade tumoral (sa taille, l'extension ganglionnaire et métastatique), l'âge, la parité, le désir de la patiente et du conjoint pour cette grossesse.

Le traitement curatif des volumineux cancers du col est constitué de deux possibilités thérapeutiques : la chimiothérapie néoadjuvante pendant la grossesse ; la radiochimiothérapie concomitante lorsque le fœtus n'est pas viable ou après l'accouchement.

Les indications restent identiques à celles des femmes non enceintes, puisque la grossesse ne modifie pas le pronostic de la maladie, basées sur le stade de la tumeur. Selon l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale et la méta-analyse de Green, le traitement des stades avancés et des tumeurs volumineuses fait appel à la radiothérapie plus ou moins associée à la chirurgie ou à la chimiothérapie.

- Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers avancés du col entraîne une régression de la taille tumorale et est considérée comme une technique prometteuse dans la prise en charge curative [39].

Mais l'utilisation de cette technique pendant la grossesse est controversée puisque son impact sur la croissance et la santé fœtale est mal connu et potentiellement dangereux. En effet, les données existantes à ce sujet sont peu nombreuses (six cas sont rapportés dans la littérature).

La chimiothérapie néoadjuvante durant la grossesse a pour but, dans les cas où la mère refuse le sacrifice de sa grossesse, de prolonger le délai thérapeutique pour atteindre la viabilité fœtale en faisant régresser ou stabiliser la maladie

Parmi les six cas de chimiothérapie néoadjuvante qui sont rapportés dans la littérature, une patiente a eu une réponse complète et les cinq autres ont eu une réponse partielle en diminuant la taille tumorale. Deux patientes sont mortes de la maladie et tous les enfants ont eu une évolution normale.

L'administration de chimiothérapie est contre-indiquée pendant la période d'organogenèse, jusqu'à 13 SA.

L'étude de Doll et al. a décrit les complications fœtales possibles lors de l'utilisation d'une chimiothérapie pendant les deux derniers trimestres de la grossesse : retard de croissance intra-utérin (RCIU), mort-nés, prématurité, altération du développement mental, tératogénicité, petit poids de naissance, avortement spontané, stérilité maternelle. Mais le taux d'anomalies à la naissance quand l'exposition est faite aux deuxième et troisième trimestres est similaire à celui de la population générale (1-3 %).

Les données de la littérature sur l'exposition au cisplatine (agent alkylant neurotoxique) pendant la grossesse sont aussi très faibles. Sur 21 cas rapportés, deux avaient un RCIU, un avait une surdité partielle bilatérale, et un dernier avait une dilatation ventriculaire idiopathique avec des séquelles neurologiques.

Lorsque ce traitement est administré, l'accouchement doit être programmé trois à quatre semaines après la dernière cure pour permettre à la moelle osseuse fœtale de se régénérer]. La chimiothérapie ne doit donc pas être administrée après 35 SA du fait du risque de mise en travail spontané.

- Radiochimiothérapie concomittante

Certains auteurs ont démontré un taux de complications de la radiothérapie accru pendant la grossesse : des complications immédiates ; l'hémorragie secondaire à l'hyper-vascularisation gravidique, les infections après curiethérapie,

les complications digestives radiques (22 % chez les patientes enceintes et six pour cent chez les non enceintes, d'après Nisker et al.), qui seraient dues à la difficulté de réaliser une dosimétrie correcte pendant la grossesse, des complications à long terme ; altération des fonctions ovariennes et sexuelles, lésions du tractus gastro-intestinal et génito-urinaire.

L'étude de Dudan et al. rapporte trois mortes et une complication sur cinq patientes et Thompson décrit cinq complications sur neuf patientes.

Lorsque le fœtus n'est pas viable, de nombreux auteurs préconisent, malgré les problèmes éthiques que cela peut soulever, de laisser le fœtus in utéro au premier trimestre pour éviter les problèmes infectieux de l'évacuation utérine chirurgicale et la perte sanguine.

Après une dose reçue de 40 Gray, l'avortement est spontané, dans 70 à 100 % des cas, entre le vingtième et le soixante-cinquième jour après le début du traitement selon les études. Sood et al. pensent qu'une hystérotomie au deuxième trimestre, souvent verticale, entraîne trop de pertes sanguines et qu'il vaut mieux faire une radiothérapie même si le délai d'expulsion est plus long.

Lorsqu'une césarienne ou une hystérotomie est pratiquée, il faut réaliser dans le même temps un prélèvement iliaque et lomboaortique (si extemporanée positive ou tumeur volumineuse) afin de définir les champs de radiothérapie

Une chimiosensibilisation par des cures hebdomadaires de cisplatine a tendance à être associée à la radiothérapie externe [40]. En effet, cinq essais réalisés chez des patientes en dehors de la grossesse ont démontré le bénéfice de l'association radiochimiothérapique utilisant du cisplatine avec une amélioration de la survie globale de 12 % selon la méta-analyse de Green.

Le traitement complet doit être fait en huit semaines, car il existe une diminution de la survie et du contrôle pelvien avec l'augmentation du temps de traitement.

La radiochimiothérapie est recommandée pour les stades supérieurs ou égaux à Ib2, l'existence de facteurs de mauvais pronostic tels que les ganglions positifs, les embolies vasculaires, la profondeur de la pénétration stromale et chez les femmes avec un haut risque de morbidité et mortalité chirurgicale.

Par ailleurs, Sood et al. ont reconsidéré l'indication première chirurgicale des stades Ib2 au profit de la radiothérapie, car 33 % de ces patientes se sont révélées être envahies au niveau ganglionnaire (d'où l'intérêt d'un picking ganglionnaire lors de la césarienne).

L'association ou non à la curiethérapie est encore débattue. Un geste chirurgical complémentaire, associant une hystérectomie et une lymphadénectomie, semble apporter un bénéfice pour les volumineux cancers du col utérin ne dépassant pas 6 cm et lorsque l'on suspecte l'existence d'un résidu tumoral après radiochimiothérapie.

V. Complications post-thérapeutiques

V.1 Complications chirurgicales

V.1.A Complications per-opératoires

Il y a ceux qui sont liées à toute chirurgie à savoir [53] : réaction allergique à l'anesthésique, l'hémorragie per-opératoire.....

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.

La fréquence des complications varie en fonction du terrain, de la voie d'abord, de l'importance du geste opératoire et d'une irradiation préalable éventuelle. [131]

Les hystérectomies élargies exposent à un certain nombre de complications. La mortalité est aujourd'hui très limitée (inférieure à 1%) grâce à l'amélioration des techniques de l'anesthésie réanimation et de la chirurgie.

Les complications per-opératoires sont représentées par l'hémorragie, les plaies urinaires et digestives et plus rarement les traumatismes neurologiques en particulier les lésions du nerf obturateur.

V.1.B Complications post- opératoires

➤ Les complications urinaires :

Les fistules urétéro-vaginales :

Elles peuvent être précoces, dues au traumatisme [59] opératoire méconnu, ou le plus souvent tardif, secondaire à une nécrose de la portion juxta- vésicale de l'uretère. Leur fréquence dépend directement de l'étendue de l'exérèse. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'on pousse loin l'exérèse des paramètres à la face postérieure de la vessie, et d'autant moins fréquentes si la chirurgie est exclusive

Les fistules vésico-vaginales :

Elles sont relativement rares. Selon GERBAULET, elles représentent 0,5 à 4%, DARGENT [108] donne un taux de 3,2%, alors que QUERLEU [109] retrouve 0,8% de fistules urinaires après hystérectomie élargie proximale contre 7,7% après chirurgie élargie distale.

Les facteurs de risque des fistules vésico-vaginales sont les mêmes que pour les fistules urétéro-vaginales : l'étendue de l'exérèse et l'expérience de l'opérateur.

Les complications fonctionnelles urinaires :

Les troubles de la fonction de la miction sont très divers en nature, fréquence, gravité et évolution.

En phase postopératoire immédiate, une rétention due à un spasme du sphincter strié de l'uretère et à une atonie du détrusor, est fréquente mais rapidement et spontanément résolutive. A long terme, un syndrome d'urgence mictionnelle et/ou un syndrome d'incontinence urinaire d'effort peuvent se développer.

La chirurgie radicale peut également entraîner des sténoses urétérales postopératoires et d'autres perturbations fonctionnelles à type d'atonie ou de dilatation. Or, elles sont le plus souvent asymptomatiques et doivent être recherchées systématiquement par l'urographie intraveineuse 3 mois après l'intervention.

➔ Dans notre série, nous n'avons pas relevé de fistules. c'est dire l'intérêt d'adapter l'étendu de la chirurgie au stade à la réponse à la RCC. Le seul cas de traumatisme de l'urètre a été réparé par suture termino-sur une sonde double J tutrice. L'évolution a été favorable sans fistules urétérales et la sonde double J a été retiré quatre semaine plus tard par cystoscopie.

La dyskinésie vésico-urétrale :

Les dysfonctionnements vésicaux sont secondaires à la section des filets nerveux du détrusor. Cette dénervation est associée à l'hypertonie consécutive qui porte à la fois sur le détrusor et sur la musculature lisse de l'urètre. Elles sont fréquentes et d'expressions cliniques multiformes.

Elles ont l'avantage d'être dans la plupart des cas spontanément résolutive et le plus souvent un drainage vésical correct permet un retour à la fonction normale.

Les urétérohydronéphroses (UHN) :

Elles sont rares. Elles apparaissent surtout au troisième mois et peuvent être uni ou bilatérales. Il peut s'agir d'une urétérohydronéphrose vraie et réversible sans avoir recours à la chirurgie, comme il peut s'agir d'une Urétéro-hydronéphrose persistante ou s'aggravant à 2 urographies intra-veineuses à 3 mois d'intervalle et rendant dans ce cas la chirurgie indispensable.

➤ Les complications infectieuses :

Elles sont représentées essentiellement par les infections urinaires. Les cystites constituent les principales complications et elles sont pratiquement inévitables lorsqu'une sonde vésicale est installée pendant une durée de plus de 48 heures. PIGNEUX [72] rapporte un taux de cystites plus élevé après une radiothérapie (9% contre 3%), pour WINTER : une infection des voies urinaires survient chez 5 à 10% des patientes après hystérectomie totale.

➤ Les complications digestives :

Elles sont tardives (sténose, fistule, occlusion). Elles sont généralement rares après un traitement chirurgical, et augmentent si une radiothérapie postopératoire est administrée.

Leur fréquence varie selon les publications et selon le type de chirurgie. Pour CASTAIGNE [110], les complications postopératoires les plus fréquentes dans les exentérations pelviennes sont digestives, sous la forme de fistules (dans 12 à 32% des cas) ou d'occlusions intestinales (dans 5 à 12 % des cas). Pour DURAND , les complications digestives majeures représentent 0,7% de l'ensemble des complications.

➤ **Les lymphocèles :**

Les lymphocèles, peuvent être fréquentes. Elles apparaissent chez 20% des malades au maximum (WINTER). La majorité des lymphocèles sont asymptomatiques et détectées uniquement par des études d'imagerie telles que la TDM durant le suivi. Ces lymphocèles sont plus fréquentes en cas d'envahissement ganglionnaire et/ou de radiothérapie postopératoire.

Dans la littérature, PIGNEUX rapporte un taux de 2%, KOCHBATI [111] sur une série de 45 femmes a trouvé un seul cas de lymphocèle soit 2, 22%, alors que DURAND a trouvé 25 cas de lymphocèle (8,02%) sur une série de 312 patientes.

➔ Dans notre série, notre attitude est de ne pas péritoniser au niveau des sites du curage pelviens. Nous relavons moins de lymphocèles symptomatique ; les lymphocèles diagnostiqués sont, lors des échographies réalisées, en postopératoires ou au cours du scanner de dosimétrie ; ne nécessitant aucun traitement et sans de résolution spontanée

➤ **Mortalité post opératoire :**

Les causes de mortalité sont les complications thrombo-emboliques, les infections et les hémorragies. La mortalité des hystérectomies élargies n'est pas nulle mais dans les séries actuelles, elle est inférieure à 1%. Celle des exentérations pelviennes est plus importante : elle est de 0,3% selon GERBAULET, de 0,4% pour DURAND et de moins de 10% selon CASTAIGNE.

V.2 Les complications post radiques :

Elles peuvent être dues à la radiothérapie externe ou à la curiethérapie. [59] Ces complications sont liées à la dose administrée, au volume irradié et au mode d'administration.

D'après DURAND, les complications de la radiothérapie sont plus rares, plus tardives, mais plus difficiles à traiter et plus invalidantes que les séquelles de la chirurgie exclusive. Le taux de complications sévères (invalidantes nécessitant souvent un traitement chirurgical et/ou laissant des séquelles importantes) ne doit pas dépasser 2 à 3 % dans les stades précoces et 5 à 8% pour les cancers avancés.

L'exposition des tissus à la radiothérapie, a des conséquences à court et à long terme, d'intensité et de gravité variable. Le EORTC (European Organisation for Research and treatment of Cancer) a proposé un système de cotation des effets secondaires [131] :

- Grade 1 : complications mineures, gêne fonctionnelle discrète.
- Grade 2 : complications modérées nécessitant un traitement symptomatique.
- Grade 3 : complications entraînant un retentissement sur la qualité de vie pouvant indiquer une hospitalisation ou une intervention chirurgicale mineure.
- Grade 4 : implique la nécessité d'une intervention chirurgicale majeure ou une hospitalisation de longue durée.
- Grade 5 : complications fatales.

Il s'agit principalement d'effets digestifs, urinaires et muqueux qui se manifestent habituellement dès la dose de 15 à 20 Gy.

Les complications précoces de la radiothérapie sont généralement peu importantes : asthénie, nausées et parfois vomissements, diarrhées et signes de rectite, cystites radiques, réactions cutanées et troubles hématologiques.

La plupart de ces complications peuvent être traitées d'une façon symptomatique.

Le risque après une application rigoureuse de curiethérapie est faible.

Néanmoins des signes de rectite et plus rarement de cystite peuvent parfois se développer.

Les complications tardives de la radiothérapie représentent le facteur limitant de ce traitement. Elles peuvent atteindre différents organes :

Peau et tissu sous cutané : fibrose ou sclérose sous cutanée parfois accompagnée de télangiectasie. La radiodermite et la radiomucite prédominent au niveau vulvo-vaginal, au pli inter fessier et aux régions inguinales [131].

Fibrose pelvienne : pouvant aller jusqu'au pelvis gelé.

Vagin : atrésie ou symphyse vaginale. La nécrose vaginale est exceptionnelle. La sécheresse muqueuse et la sténose [131] nécessitent dès la fin du traitement des conseils de prévention avec mise en place de dilateurs vaginaux, de topiques locaux à base d'œstrogène ou des lubrifiants.

Vessie : cystite radique, hématuries d'importance variable et parfois dysurie, voire incontinence, rarement fistule vésicale le plus souvent vésico-vaginale.

Rectum : c'est le segment intestinal le plus exposé après curiethérapie car sa dose de tolérance est limitée.

La sévérité des rectites tardives est très variable allant de quelques traces de sang dans les selles ou d'épisodes diarrhéiques intermittents à un syndrome rectal intense avec ténésmes, faux besoins, réctorragies et émissions glaireuses. Une sténose rectale peut s'installer et évoluer vers une fistule recto-vaginale.

Sigmoïde : Sigmoïdite radique, si surdosage : sténose avec douleurs et troubles sub-occlusifs.

Le grêle : iléites aiguës, grêle radique, des sténoses ou fistules peuvent se développer et entraîner un syndrome d'occlusion ou de péritonite.

Les complications osseuses : sont exceptionnelles. les radiolésions de la hanche [131] sont présentées par la nécrose du col fémoral avec fracture, nécrose céphalique avec sténose ostéochondrale et les nécroses acétabulaires. Le délai moyen de survenue est de 16 mois après la fin de l'irradiation.

Les sténoses urétérales : post radiques sont rares. Elles entraînent des douleurs lombaires ou une infection [131].

V.3 Complications de la chimiothérapie:

La chimiothérapie a plusieurs complications [53], l'association d'une chimiothérapie au traitement radio-chirurgical des cancers du col peut majorer le risque des complications loco-régionales en raison de l'effet délétère potentiel propre à chaque agent cytotoxique utilisé.

La toxicité hématologique reste en tête de la liste des complications aiguës, ensuite l'atteinte digestive sous formes de vomissements, diarrhées, sans oublier les rectites, les cystites, les fistules, les occlusions pour les formes tardives.

V.4 Complications des associations radio-chirurgicales

Les associations de radio-chirurgies sont pourvoyeuses de complications sévères [132], ainsi l'irradiation lombo-aortique post-opératoire augmente le risque de ces complications.

Perez et al. [132] a 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 et d'une étude prospective non randomisée; ils ont présenté la survenue de complications urinaires sévères (4,1% et 4,5%) avec toutefois un taux de complications digestives plus élevé de 7%.

La série de Calais et al qui comportait 66 patientes traitées par irradiation externe suivie de curiethérapie et de chirurgie montre également que les

complications digestives sévères de cette association étaient deux fois plus nombreuses que les complications urinaires (3% versus 1,5%)

La stratégie de chirurgie suivie de radiothérapie est responsable d'une morbidité plus importante que celle décrite après la réalisation de stratégies d'irradiations pré-opératoires. L'analyse de ces séries a montré 9 à 12% de complications urinaires sévères, 4 à 15% de complications digestives sévères et des taux de lymphoedèmes et des lymphocèles post-thérapeutiques supérieurs à 10%.

V.5 Complications de la RCC :

L'augmentation des toxicités aiguës est connue pour l'association radio-chimiothérapie par rapport à la radiothérapie seule dans les cancers du col, avec un odds ratio variant de 2,22 pour la toxicité gastro-intestinale à 8,6 pour la toxicité sur les plaquettes. Les toxicités les plus fréquentes sont hématologiques, gastro-intestinales, muqueuses et cutanées. [132]

Une méta-analyse récente montre une augmentation de la toxicité digestive ($p=0.000002$) en cas de radio-chimiothérapie concomitante utilisant un sel de platine par rapport à la radiothérapie seule. Il n'y a cependant pas de différence en cas de chimiothérapie sans sel de platine. Elle montre une augmentation du taux de neutropénie.

Cette méta-analyse ne montre pas de différence concernant les toxicités aiguës en termes d'anémie, de thrombopénie, de toxicité génito-urinaire et de toxicité cutanée.

Les toxicités tardives posent le problème de leur cotation, il faut utiliser une échelle commune d'où la proposition de l'échelle SOMA-LENT, fruit de la collaboration de groupes de travail de l'EORTC et du RTOG [249]. Cependant, elle

est peu utilisée car trop complexe. Actuellement, l'échelle CTCAE v3 semble adaptée à l'évaluation des toxicités aiguës et tardives et utilisable en pratique courante.

L'enregistrement incomplet, le suivi insuffisant et l'utilisation d'échelles de cotations différentes, rendent les comparaisons entre les différents bras de traitements difficiles. Deux essais décrivent la toxicité tardive et ne retrouvent pas de différence significative entre les bras radiothérapie et les bras radio-chimiothérapie. L'actualisation de l'essai GOG 120 ne retrouve pas de différence significative en terme de toxicité tardive, entre les bras radio-chimiothérapie, avec du cis platine et le bras avec de l'hydroxyurée. [132]

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. 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.

Les différents essais randomisés concernant la RCC ont démontré que les effets secondaires aigus sont majorés par l'association RCC versus RT seule. Ces toxicités sont essentiellement :

- Hématologiques : neutropénie (grade de 1 à 4), anémie (grade 1 à 4) et thrombopénie (grade de 1 à 4).
- Digestives : anorexie, nausées, vomissements et diarrhées.
- Rénale : c'est une toxicité qui est propre au CDDP (d'où la nécessité d'une bonne hydratation avant la cure).

VI. L'évolution et la surveillance post thérapeutique

VI.1 Rythme et modalités de surveillance

La surveillance a pour objectif de dépister précocement les récives locorégionales [132], les métastases, et les complications du traitement. Elle vise également à apprécier et à améliorer éventuellement la qualité de vie des patientes tout en leur assurant une prise en charge psychologique.

Cette surveillance doit être régulière, elle est surtout clinique mais aussi biologique et radiologique.

Les modalités de surveillance post thérapeutique des CGIN : 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. [53]

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.

Surveillance au cours du traitement : [132]

La surveillance est hebdomadaire permettant de dépister les complications aiguës et les traiter.

1 – En cas de RCC :

La surveillance au cours du traitement a pour objectif de dépister ses effets secondaires.

Un interrogatoire et un examen clinique minutieux permettent de trouver des signes digestifs, urinaires, cutanéomuqueux 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 CT.

2– En cas de curiethérapie :

Il faut prévenir le risque thromboembolique par l'administration systématique d'une héparinothérapie prophylactique.

Après la curiethérapie, la patiente doit poursuivre les irrigations vaginales à la Bétadine.

Suivi post-thérapeutique :

Objectifs :

- Détecter les récurrences locales ou à distance.
- Détecter des effets indésirables liés au traitement.
- Dépister un second cancer (vulve et vagin notamment).
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.
- Améliorer la qualité de vie y compris sexuelle.

Fréquence :

Les modalités de surveillance post thérapeutique des cancers invasifs : [59]

Le rythme :

- 1^{er} contrôle : 4 à 6 semaines après la fin de traitement.
- 0-2 ans : tous les 3 mois.
- 3-5 ans : tous les 6 mois.
- Après 5 ans : tous les ans.

Les modalités :

- Un interrogatoire minutieux afin de prendre en charge la patiente sur le plan psychologique, apprécier sa qualité de vie notamment en ce qui concerne la vie sexuelle.
- Un examen gynécologique : réalisation des touchers pelviens afin d'apprécier la souplesse des parois et des paramètres.
- Un examen clinique général : abdominal (palpation du foie et des fosses lombaires), ganglionnaire (ganglions inguinaux, de Troisier), examen pleuro pulmonaire.
- Des examens paracliniques complémentaires : Radiographie pulmonaire annuelle, une IRM après un mois ou un PET scanner après 3mois permet d'apprécier la réponse au traitement, d'autres examens pourront être proposés en cas de signes d'appel.

VI.2 Récidives

Les récidives peuvent être pelviennes ou vaginales. Ces dernières se manifestent surtout par des leucorrhées ou des saignements vaginaux. L'examen clinique permet de mettre en évidence la reprise évolutive du processus néoplasique au niveau du vagin. La confirmation diagnostique est apportée par la biopsie. [132]

Le diagnostic des récidives pelviennes est facile lorsque la récidive atteint le vagin ou lorsqu'il existe un envahissement vésical ou rectal ou encore une compression urétérale, vasculaire ou nerveuse. Par contre, dans le cas d'une induration pelvienne, il est difficile par le seul examen clinique de faire la part entre une réaction fibreuse post radique et une véritable infiltration néoplasique, d'où l'intérêt de la TDM abdomino-pelvienne et de l'IRM qui permettent de visualiser la masse intra pelvienne et les adénopathies si elles existent.

Cependant, seul l'examen histologique confirme la récidive. Dans la littérature, le risque de récidive est observé avec des fréquences de 6 à 50% selon les séries. [132]

Selon Fotiou les facteurs de risque de récurrence du cancer du col sont : le stade clinique, le volume de la tumeur, l'envahissement lymphatique et parfois, l'aspect histologique adénomateux. Dans les stades précoces traités chirurgicalement (I, IIA) : l'envahissement lymphatique et la présence de cellules cancéreuses aux marges de la pièce opératoire sont fortement prédictifs d'une récurrence. [132]

Selon le stade clinique, le taux de récidives locorégionales et de métastases est plus élevé chez les femmes ayant un stade avancé.

Selon le type histologique, les taux de récidives et en particulier en topographie pelvienne, sont significativement plus élevés pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes : 28,6% versus 13,3% [132].

Les autres facteurs de risque sont analysés sur les pièces d'hystérectomie ou de lymphadénectomie. Les tumeurs volumineuses, l'envahissement stromal profond et vasculaire sont fortement corrélés au risque de rechute.

Dans une série de 386 patientes, Girinsky et collaborateurs ont montré une perte de taux de contrôle local et de survie globale de 1% par jour lorsque la durée totale du traitement dépassait 52 jours. La curiethérapie doit donc être effectuée le plus rapidement possible après fin de la radiothérapie externe ou même avant.

Evans et Bergsjo , en 1965, ont mis en évidence l'impact clinique de l'anémie chez des patientes traitées au Norwegian Radium Hospital. 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. [132]

Girinski et al. ont montré dans une étude rétrospective de 386 patientes traitées à l'IGR entre 1973 et 1983, que l'anémie pendant la radiothérapie entraînait un risque relatif de récurrence locale de 1.6 et un risque de récurrence locale et métastatique de 1,8 alors que l'anémie avant la radiothérapie n'était pas un facteur significatif. [132]

Prise en charge des récurrences :

La prise en charge thérapeutique des récurrences est difficile. Elle dépend avant tout de la localisation, de la récurrence et du traitement antérieur.

Les récurrences pelviennes et lombo-aortiques peuvent être traitées par radiothérapie (irradiation externe et/ou curiethérapie) si la récurrence survient en territoire non irradié. Ce traitement peut avoir un but curatif pour une récurrence limitée ou un but palliatif, antalgique et décompressif pour une récurrence massive.

Une chirurgie lourde, type exentération pelvienne est indiquée chez des patientes initialement traitées par radiothérapie. Elle est réalisable pour une récurrence

centro-pelvienne mobile chez une malade en bon état général, et qui ne présente pas de métastases à distance.

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.

VI.3 Métastases

Les métastases [133] peuvent être ganglionnaires ou viscérales. Au niveau des ganglions, il faut particulièrement rechercher les métastases lombo-aortiques dont la détection indique un curage ganglionnaire dans les stades IB et IIA, et une irradiation lombo-aortique. Le taux d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique varie de 8% pour les stades IB à 30% pour les stades III.

Les métastases viscérales intéressent le poumon, l'os, le péritoine, le tube digestif, et plus rarement le foie, et le cerveau (Tableau 35).

Tableau 36. Fréquence des métastases en fonction du siège [132]

Siège	Fréquence
Poumon	21%
Ganglions lombo-aortiques	11%
Métastases osseuses isolées	16%
Cavité abdominale	8%
Ganglion sus claviculaire	7%
Foie	4%
Ganglion inguinal,	3%

La dissémination métastatique qui atteint selon les séries de 12% à 27% , est plus fréquente dans les stades avancés, ou on peut l'observer jusque dans deux tiers des cas en cas d'envahissement ganglionnaire , ces deux facteurs sont d'ailleurs liés.

Selon Martel, contrairement aux récides locales, le taux de métastases reste équivalent entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (12,2% contre 11,2%) [132].

Le pronostic des métastases est très sombre. Dans un certain nombre de cas, le traitement est avant tout symptomatique, pouvant comporter une irradiation à visée antalgique.

VII. Pronostic et facteurs pronostiques :

VII.1 Le pronostic :

Plusieurs auteurs rapportent le mauvais pronostic des adénocarcinomes du col utérin du fait de leur dissémination précoce et de la réponse médiocre au traitement liée à la moindre radiosensibilité. Martel [59] rapporte une forte proportion de foyers d'adénocarcinome persistants dans les pièces opératoires après radiothérapie.

Le type histologique :

Les données bibliographiques paraissent très divergentes. Les études comparant les pronostics des cancers glandulaires et des cancers épidermoïdes, donnent des résultats variables, mais le plus souvent les adénocarcinomes auraient un caractère plus péjoratif.

Le pronostic des ADK est fortement corrélé à la taille tumorale, à l'atteinte ganglionnaire et au degré de différenciation de la tumeur. Le pronostic global des

adénocarcinomes par rapport aux CE, à stade égal, ne semble pas différent pour de nombreux auteurs.

Ainsi Guillimotonia [132], après avoir comparé la survie de 101 patientes atteintes d'adénocarcinome à celle de 1.138 patientes porteuses d'un carcinome épidermoïde et toutes traitées pendant la même période, rapporte qu'il n'a pas été trouvé de différence significative pour la survie globale libre de maladie. Il n'a pas été noté non plus un taux plus élevé de métastases à distance pour le groupe de malades ayant un adénocarcinome.

A l'opposé, Martel [59] fait le constat d'une survie à 5 ans de 60% pour les adénocarcinomes de stade I et de 90% pour les carcinomes épidermoïdes du même stade. Moberg et coll., de même que Kjorstad et coll., rapportent également des études concluant au caractère péjoratif de l'adénocarcinome et suggèrent que les malades opérées auraient un risque plus élevé de récives.

Pour Vijaya Galic (USA) le type histologique d'adénocarcinome a un impact négatif sur la survie que ce soit à stade précoce ou à un stade avancé. [205]

Dans une étude comparative de l'AC avec le CE, Yoo-Young Lee (Korea) a observé aussi que l'AC pure du col de l'utérus pourrait entraîner un résultat pire en terme de survie que le CE aux stades précoces (IB-IIA)[206].

VII.2 Facteurs pronostiques :

Dans un rapport portant sur l'adénocarcinome dans la région sud-ouest des Pays-Bas, Baalbergen [207]a montré qu'une plus longue survie était pour les patientes atteintes de la maladie à un stade précoce, les patientes plus jeunes et après la chirurgie primaire. Il a trouvé aussi que le stade FIGO, les métastases lymphatiques et leur grade sont de valeur pronostique pour la survie dans l'adénocarcinome

Kodama [208] (Japon) a trouvé que l'invasion vaginale et les métastases ganglionnaires sont des indicateurs indépendants pour les taux de survie sans maladie et la survie globale chez les patientes ayant une atteinte paramétriale dans les stades IB–IIB traités par chirurgie radicale et traitement adjuvant. Le taux de survie est excellent chez les patientes sans ces facteurs de risque. La récurrence hématogène peut être évidente chez les patientes présentant des carcinomes non squameux.

➤ **L'âge :**

Il est difficile en revoyant la littérature de se faire une idée de l'impact pronostique de l'âge. Dans l'étude réalisée au centre d'oncologie au sein du CHU IBN ROCHD à Casablanca ; l'âge comme facteur pronostic a été significatif, et pour certains auteurs il reste un facteur influençant.

En effet, un âge jeune (< 40 ans) a été retrouvé comme facteur de mauvais pronostic pour l'évolution locale et la survenue de métastases dans neuf études [59], tandis que d'autres travaux trouvent un meilleur pronostic aux cancers survenant chez les femmes jeunes [59].

Dans la série rétrospective de l'IGR, l'âge inférieur à 30 ans est un facteur de mauvais pronostic puisque la survie de ces patientes est de 69%, contre 85% en cas d'âge supérieur à 30 ans.

➤ **La taille tumorale et Les caractéristiques de la tumeur :**

• **La taille tumorale :**

L'analyse de la littérature [59] permet de retrouver une corrélation très marquée entre le volume tumoral et le pronostic. Dans l'étude réalisée au centre d'oncologie Ibn Rochd à Casablanca, le pourcentage de malades en contrôle locorégional maintenu est de 96% si la taille tumorale est <4 cm contre 70% si la

taille ≥ 4 cm. Dans une autre étude, la survie à 5 ans était de 86% si la taille tumorale est ≤ 4 cm contre 65% si la taille est > 4 cm. Selon Hisatake Ishikawa, la survie à 5 ans de l'adénocarcinome du col est de 95,3% si la taille tumorale est ≤ 3 cm contre 43,2% si la taille tumorale est > 4 cm.

Il est important et aussi corrélé au risque de récurrence centro-pelvienne et/ou extra-pelvienne après traitement : le risque d'échec pelvien après RT est supérieur à 35% pour les tumeurs de tailles importantes [59].

Selon Werner-Wasik [59], les patientes avec tumeurs volumineuses (> 5 cm), ont plus de risque de récurrence que les patientes porteuses de petites tumeurs (56% contre 22%).

Le volume tumoral influence également la survie : Winter [59] rapporte que le taux de survie des patientes présentant des tumeurs de petite taille ($< 2,5$ cm) est de 91%, quel que soit le statut ganglionnaire. Chez les patientes présentant des tumeurs importantes, il est de 70%.

- **Les caractéristiques histologiques des malades opérées :**

Pour les patientes, ayant un stade précoce, traitées par chirurgie radicale [133]: Les facteurs de haut risque de récurrence sont la présence de métastases ganglionnaires, l'extension aux paramètres et les marges positives [59]

Les facteurs de risque intermédiaires de récurrence sont la taille tumorale, la profondeur de l'invasion du stroma $> 1/3$, et la présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires [59]

Il n'existe pas de facteur prédictif de la présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie [203]. L'envahissement ganglionnaire pré-thérapeutique et la présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie sont des facteurs pronostiques péjoratifs sur la survie sans récurrence et la survie globale

- **Le stade clinique :**

Le stade clinique [59] est un excellent facteur pronostique. Il y'a une bonne corrélation entre le stade clinique et le volume tumoral d'une part et l'envahissement ganglionnaire d'autre part. Selon A.recoules-arche : le taux de survie à 5 ans des patientes au stade IB1 est de 86% contre 77% pour celles qui sont au stade IB2 et 60% pour celle qui sont au stade IIB. D'après Sahraoui [59] : le pourcentage de malades en contrôle locorégional maintenu passe de 93% pour les stades localisés à 40 %pour les stades avancés. Dans une étude rétrospective réalisée par hisatake Ishikawa [59], la survie à 5 ans de l'adénocarcinome passe de 88% pour le stade I à 44,9% pour le stade II.

Le pronostic est essentiellement [133] lié au stade clinique (FIGO). Le taux de survie varie significativement quand il s'agit d'un stade avancé. Selon Waggoner et Benedet [59] la survie diminue si le stade avance.

- **L'envahissement ganglionnaire :**

L'atteinte ganglionnaire et le volume tumoral constituent les facteurs pronostiques essentiels des cancers du col utérin Selon Sahraoui [59], le pourcentage de malades en contrôle locorégional maintenu passe de 95% si les ganglions ne sont pas envahis à 63% s'ils le sont. D'après A.recoules-arche, La survie passe de 86% si les ganglions ne sont pas envahis à 55% en cas d'atteinte ganglionnaire. Selon Hisatake, la survie à 5 ans est de 89,2% si pas d'envahissement ganglionnaire contre 13% si positivité d'au moins 3 ganglions.

Les métastases ganglionnaires [133] pelviennes et surtout lombo-aortiques : Elles se traduisent par un mauvais pronostic. En effet, parmi les patientes qui ont eu un staging chirurgical ou une lymphadénectomie, la survie à 5 ans est corrélée au nombre de ganglions envahis.

Selon Waggoner, elle est de 62% en cas d'un seul ganglion atteint, 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.

- **Autres facteurs pronostiques :**

- L'anémie :**

De nombreuses études rétrospectives [133] ont montré le rôle péjoratif d'une concentration d'hémoglobine inférieure à 10g/dl sur le contrôle local du cancer du col et la 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. [133]

Il y a une corrélation entre le stade tumoral et la fréquence de cette anémie, définie par une concentration d'hémoglobine inférieure à 12 g/dl [133]

La fréquence de l'anémie varie en effet dans les séries publiées de 25 % en cas de cancer de stade I, à 33 % en cas de cancer de stade II et jusqu'à 40 % en cas de cancer de stade III. Il y a aussi une corrélation entre l'anémie et la survie des patientes et c'est l'un des facteurs pronostiques les plus importants après le stade et la taille tumorale. L'anémie est donc un facteur de pronostic défavorable, souvent lié au stade et à la taille tumorale, mais ce n'est pas un facteur indépendant.

Grogan et al. [133] ont montré que les patientes non anémiques en début de traitement et qui le devenaient durant la radiothérapie ont un pronostic aussi défavorable que les patientes initialement anémiques.

Les associations de radiothérapie et de chimiothérapie induisent des anémies plus fréquentes et plus profondes, ce qui probablement justifie de les prévenir et d'anticiper leur traitement [133].

Par ailleurs, on sait que l'oxygénation de ces tumeurs est directement liée à la concentration d'hémoglobine. La compensation de l'anémie par transfusion permet certainement de modifier le pronostic chez les patientes initialement anémiques ou celles le devenant en cours d'irradiation.

Après la publication des résultats de l'étude randomisée de Bush [133], mettant en évidence l'intérêt de la compensation de l'anémie par transfusion chez les patientes traitées par irradiation exclusive, la majorité des équipes s'est accordée pour transfuser systématiquement toute patiente ayant une concentration d'hémoglobine inférieure à 12g/dl avant l'irradiation.

Si sa compensation plutôt par transfusion est recommandée dans les Standards Options et Recommandations (SOR) de la Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer en dessous de 10g/dl, l'idée de mettre en place un traitement par érythropoïétine semblait logique. Cependant, aucune étude n'a montré de bénéfice en termes de survie de l'association de radiothérapie et d'érythropoïétine ; au contraire certaines études ont démontré un effet délétère de cette association du fait d'un risque accru de complications cardiovasculaires dans le bras érythropoïétine et d'une diminution non significative du taux de survie [133].

Les facteurs biologiques [53] :

On trouve :

Le 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 y ont 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.

Ni la présence de l'ADN [209] de l'HPV, ni le type de l'HPV avait une signification pronostique dans le cancer du col utérin.

Chez 63 femmes atteintes de tumeurs à un stade précoce soumises à la chirurgie, aucune différence n'a été observée dans la fréquence des métastases ganglionnaires, l'invasion vasculaire ou le pronostic lié au type de l'HPV.

La radiosensibilité intrinsèque [53] :

Elle peut être étudiée in vitro ; et qui a montré qu'il existe une corrélation entre la proportion des cellules survivantes à 2Gy in vitro et le contrôle de la tumeur.

L'oxygénation et la vascularisation tumorales :

L'hypoxie tumorale est une cause d'échec du traitement par irradiation.

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 pronostic.

Les facteurs moléculaires :

La surexpression de l'oncogène c-myc est un facteur de mauvais pronostic ainsi qu'une expression réduite ou absente du gène FHIT, suppresseur de la tumeur, est retrouvé dans 66% des cancers du col avancés.

Une étude [210] montre que les microARN sont impliqués dans la radiorésistance des cellules du cancer du col ; et qu'une signature de miARN spécifiques : miR-630, miR-1246, miR-1290 and miR-3138 favorise cette radiorésistance.

L'index mitotique (MI), l'index apoptotique (AI) : une étude [211] a déterminé l'index mitotique (MI), l'index apoptotique (AI), le ratio de ces deux indexes (MI/AI) dans les glandes endocervicales normales, l'adénocarcinome in situ (AIS) et

l'adénocarcinome invasif du col pour évaluer la relation à travers ces indices avec leurs différentes expressions clinicopathologiques. Cette étude a montré que la prolifération tumorale est significativement corrélée à l'activité apoptotique dans l'adénocarcinome du col. Le ratio MI/AI est un facteur pronostique indépendant associé à la survie des patientes. La détermination histologique du ratio MI/AI est prouvée d'être un complément économique et potentiellement utile pour prédire le devenir clinique des patientes ayant un adénocarcinome du col.

VIII. DEPISTAGE ET PREVENTION

Depuis l'identification de l'HPV dans l'étiologie de cette pathologie [214], les techniques de dépistages se sont accrues : cytologie exfoliatrice (frottis cervico-vaginaux ou encore test de Papanicolaou), colposcopie, marqueurs moléculaires de l'HPV, etc. Ces possibilités techniques, associées à des campagnes de sensibilisation, ont permis dans nombre de pays du Nord de réduire la mortalité par cancer du col utérin.

VIII.1 La prévention secondaire : le dépistage

La prévention secondaire passe par le dépistage des lésions pré-cancéreuses, le bon suivi des patientes à risque et le traitement des lésions aux stades précoces.

i. Le frottis cervico-vaginal :

La valeur prédictive de cytologie glandulaire anormale est compromise par plusieurs facteurs. Tout d'abord, la valeur prédictive positive, pour la pathologie néoplasique et pré-néoplasique, des frottis montrant des anomalies cytologiques glandulaires de haut grade varie entre 17% et 95,7%. Deuxièmement, il y a des lésions bénignes qui imitent les néoplasies cervicales glandulaires. Les artefacts des frottis peuvent donner lieu à des frottis anormaux.

Une étude topographique CGIN a constaté que la maladie implique à la fois la surface et l'épithélium glandulaire. Elle a également affecté un nombre variable de quadrants, y compris les glandes sous la zone de transformation dans environ les deux tiers des cas, elle n'était multifocale qu'occasionnellement (13–17%), étendue au-delà du canal endocervical à une distance variable (jusqu'à 30 mm), et elle a été associée à une dysplasie épidermoïde dans environ la moitié des cas.

Pour les difficultés du diagnostic cytologique, le diagnostic cytologique de l'adénocarcinome in situ du col est plus difficile que celui des précurseurs des lésions épidermoïdes infiltrantes, pour de multiples raisons. La topographie endocervicale de la lésion la rend moins accessible, d'autant qu'elle peut au début atteindre les glandes en respectant l'épithélium de surface de l'endocol, le frottis ne pouvant alors la déceler. Les cellules desquament peu, rendant le diagnostic précoce difficile, même si l'emploi de la brosse endocervicale permet de recueillir davantage des cellules glandulaires.

La cytologie en milieu liquide pourrait améliorer la sensibilité et la spécificité diagnostiques [25].

ii. La colposcopie :

L'inspection visuelle du col après application d'acide acétique à 3–5 % ou d'iode Lugol® est une technique jugée fiable avec une sensibilité voisine de celle des examens cytologiques [1,3,4]. Les obstacles sont, là encore, les dépistages trop irréguliers et les consultations très tardives.

iii. Le dépistage de l'HPV par PCR :

La prévalence de l'infection par l'HPV qui est l'agent causal de cette maladie varie suivant les régions géographiques. Elle a été étudiée dans trois régions

différentes du Maroc ainsi que les facteurs de risque qui lui sont liés. L'amplification génique par « PCR » a été utilisée pour le diagnostic de l'HPV.[215]

Les résultats obtenus montrent que le taux d'infection diffère d'une région à l'autre. Des taux alarmants ont été détectés dans la ville de Fès : (47 %), dans les villes ou communes périphériques de Fès (Sefrou, Sidi Harazem, Oulad Taib) : (59,1 %), par rapport à deux villes éloignées de Fès (Rissani et Ouazzane) : 18 %. Une étude menée en 2003 sur 447 patients à Rabat a montré un taux d'infection de 6 % [6]. Cette donnée confirme la grande hétérogénéité de l'infection entre les différentes régions et laisse supposer que le risque d'infection est multifactoriel.

Une intention plus particulière doit être adressée aux femmes n'ayant jamais eu d'enfants et aussi aux femmes présentant un antécédent de fausses couches ou d'avortement naturel. Cela suggère qu'il faut réunir les efforts afin d'établir un protocole de dépistage surtout chez les femmes habitant dans les régions à risque tout en tenant compte des facteurs de risque propres à ces régions. Le dépistage ne doit pas être limité aux sujets de moins de 45 ans, il doit être prescrit même au-delà de cet âge.

Des études plus précises sur le mode de vie (surtout les mesures d'hygiène) doivent être menées dans ces régions afin de déterminer les facteurs responsables de ces taux d'infections. Aussi, il serait judicieux de déterminer les génotypes prédominant dans l'objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins mis sur le marché et éventuellement pour l'élaboration de nouveaux vaccins répondant aux spécificités (les génotypes prédominants) de notre population.

VIII.2 La prévention primaire : vaccination :

Il existe depuis peu des raisons d'espérer. Le champ des possibilités de prévention s'est élargi avec l'arrivée de vaccins anti-VPH. [215] Ces vaccins prophylactiques ciblent deux des types viraux les plus oncogènes (souches 16 et 18) dans le cas du Cervarix®, développé par la compagnie pharmaceutique Glaxo Smith Kline (GSK), et quatre souches virales (6, 11, 16 et 18) pour le Gardasil® de la firme Merck and Co. Ces vaccins sont produits à partir de la protéine majeure L1 de la capsid virale, elle-même fabriquée par ingénierie génétique. Étant dépourvus de matériel génétique viral, ils rassurent quant aux risques infectieux et oncogène. D'un point de vue fonctionnel, ces vaccins renforcent l'immunité humorale locale, notamment dans la région endocol-exocol tapissée de cellules épithéliales plus vulnérables aux lésions induites par les papillomavirus. Les anticorps libérés au niveau du col utérin sont neutralisants, spécifiques et assurent une protection durable sur trois années de suivi post-vaccination. Avec le recul dont on dispose, qui n'est, certes, que de quelques années, des effets indésirables graves ou des contre-indications n'ont pas été signalés. Ainsi, ces vaccins bivalents et tétravalents permettront l'installation de programme de prévention primaire. Ils sont destinés en priorité aux sujets naïfs n'ayant jamais rencontré le virus ou qui sont au tout début de leur vie sexuelle. Les préadolescentes et les adolescentes constituent donc la population cible. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommandent de proposer ces vaccins aux jeunes filles de 14 ans, et ensuite aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas de contacts sexuels ou qui sont dans l'année de leurs premières relations sexuelles. Aux États-Unis, The Advisory Committee on Immunization Practices propose dans ses recommandations de vacciner les réadolescentes de 11 à

12 ans en priorité et de procéder à des vaccinations de rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes de 13 à 26 ans non vaccinées et peu exposées aux VPH 6, 11, 16 et 18 . Les âges (seuil et limite supérieure) sont encore discutés, mais ils devront être fonction de l'âge moyen des premières relations sexuelles. Il faut, cependant, souligner que l'introduction de ces vaccins dans les stratégies de prévention n'élimine pas la nécessité de continuer les tests de dépistage, et que ce sont des vaccins qui sont sans actions thérapeutiques sur des lésions précancéreuses sévères ou des cancers déjà établis. Néanmoins, des lésions de bas grade peuvent régresser à la suite de la vaccination anti-VPH.

CONCLUSION

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer féminin dans le monde, après celui du sein.

L'adénocarcinome du col utérin représente 10 à 20 % des lésions malignes et pré malignes du col utérin et se distingue nettement des néoplasies intraépithéliales et des carcinomes malpighiens invasifs.

L'objectif du travail est d'exposer les particularités de l'adénocarcinome du col par rapport au carcinome épidermoïde sur les plans épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques, tout en insistant sur l'association radio-chirurgicale comme modalité thérapeutique de choix.

L'adénocarcinome in situ est une lésion HPV induite (rôle prépondérant de HPV16 et 18) se développant au niveau de l'épithélium glandulaire : sa situation endocervicale préférentielle explique les difficultés diagnostiques et de suivi après traitement conservateur.

Si l'hystérectomie reste le traitement de référence, les traitements conservateurs bien conduits (résection in sano des lésions avec marge de plus de 1 cm, étude minutieuse de la pièce opératoire, compliance au suivi) sont envisageables chez les patientes jeunes désireuses de maternité.

Les adénocarcinomes invasifs se caractérisent par un diagnostic plus difficile en raison de leur développement endocervical, et un pronostic altéré par rapport aux carcinomes épidermoïdes en particulier dans les stades avancés avec une plus grande fréquence de l'atteinte ganglionnaire et de la diffusion métastatique.

Leur traitement doit tenir compte de la gravité particulière des facteurs de mauvais pronostic (stade FIGO, taille tumorale, atteinte ganglionnaire) en particulier dans les formes évoluées et comprend à côté de la chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.

L'association radio-chirurgicale est le traitement de référence des cancers du col localisés. La radiothérapie seule a été considérée pendant longtemps comme le traitement de première intention des formes avancées des cancers du col utérin. Actuellement, la radio-chimiothérapie concomitante est devenue le traitement de référence comprenant également une curiethérapie permettant d'optimiser le contrôle local de la maladie.

La pratique régulière du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter précocement. C'est d'ailleurs la méthode de dépistage la plus courante et la plus efficace.

La vaccination anti-HPV est une approche plus prometteuse.

RESUMES

RESUME

Le cancer du col est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, et le deuxième au Maroc.

L'Adénocarcinome du col utérin constitue environ 20% de tous les cancers du col utérin, et il a augmenté significativement chez les jeunes femmes ces dernières décennies par rapport au carcinome épidermoïde.

Notre étude est une analyse rétrospective étalée sur une durée de 5 ans (entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2013), incluant toutes les patientes porteuses d'un adénocarcinome du col utérin de l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat, qui ont bénéficié d'une association radio-chirurgicale comme attitude thérapeutique et qui ont été opérées au service de chirurgie cancérologique de l'INO .

L'âge médian est de 46 ans, avec des extrêmes d'âge entre 34 et 62 ans. 80% de nos patientes sont des multipares.

La contraception orale, l'infection à papillomavirus (HPV), surtout les types 16 et 18 sont associés à un risque élevé de l'adénocarcinome du col.

Le dépistage par frottis cervico-vaginal positif a permis d'orienter le diagnostic chez 20% des patientes .

L'hémorragie génitale (métrorragies) a représenté le motif majeur de la consultation soit 100% des cas.

Le Stade IIB a représenté 80% des cas, le stade IB2 est chez 10%, et le stade IIIB est chez 10%.

La Tomodensitométrie abdominopelvienne ou Imagerie par résonance magnétique pelvienne est réalisée chez 100% des patientes comme principal bilan d'extension.

Seulement 8,6% des patientes ayant un adénocarcinome du col ont été candidates à un traitement radio-chirurgical à l'INO.

L'association radio-chirurgicale est une option thérapeutique efficace de l'adénocarcinome du col utérin devant sa résistance qui est plus élevée à la radiothérapie seule.

La chirurgie première chez les patientes adéquates doit être radicale (type Piver III) avec curage ganglionnaire.

Le type de la radiothérapie adjuvante dépend des facteurs de risque : l'atteinte ganglionnaire, des marges de résection, des paramètres et du vagin.

La chirurgie de clôture ou de rattrapage améliore considérablement le contrôle loco-régional: lorsque le résidu post radiothérapie est nul ou minime La colpohystérectomie Piver I est suffisante pour réduire les complications post-thérapeutiques.

La qualité de la chirurgie, la réponse histologique post-radique (résidu tumoral, l'état des paramètres et du vagin) et l'atteinte ganglionnaire sont des facteurs pronostiques considérables de l'adénocarcinome du col.

ABSTRACT

The radio-surgical combination in the treatment of adenocarcinoma of the cervix: a retrospective study of ONI (Rabat) about 10 cases over 5 years from 2009 to 2013

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women throughout the world, and the second in Morocco.

Adenocarcinoma of the cervix constitutes 20 % of cervical cancers. It has been significantly growing over the past decades comparing to the epidermoid carcinoma.

Our study is a retrospective analysis across 5 years (between 1st January 2009 and the 31st December 2013) including all patients carrier of cervical adenocarcinoma from the Oncological National Institute (ONI) of Rabat and who has beneficiated from an association of radiotherapy and surgery as a therapeutic treatment and who has been operated in the service of cancer surgery in the ONI.

The median age of our patients is 46 years old, and upper and lower ages are respectively 34 and 62. 80 % of them are multiparous.

Oral contraception, HPV infection, and particularly types 16 and 18 are associated to a high risk of cervical adenocarcinoma.

A positive pap screening test for cervical cancer (previously known as a smear test) was realized for 20 % of the patients.

Genital haemorrhaging represents the major reason for consultation of 100 % of cases.

The stage IIB has represented 80 % of cases, while 10 % were in stage IB2, and 10 % in stage IIB.

Abdominopelvic computed tomography or magnetic resonance imaging was performed for 100 % of patients as the primary assessment.

Only 8.6 % of patients carrying a cervical adenocarcinoma have been subject of radiosurgery treatment at the ONI.

The radiosurgery is an efficient therapeutic strategy of the cervical adenocarcinoma particularly according to its resistance which is higher than radiotherapy alone.

The primary surgical treatment for patients should be radical (type Piver III) with a cervical gland dissection.

The adjuvant radiotherapy depends of factors of risk: lymph node involvement of resection margins, of parameters, and of vagina.

Surgical closure or catching up considerably promotes the local/regional control. The Piver I type is sufficient for decreasing the post-therapeutic problems.

The quality of the surgery, the histological response post-radiation (residual tumor, parameters, vagina) and the lymph node damage are significant prognostic factors of the adenocarcinoma of the cervix.

ملخص

الجمع بين العلاج الإشعاعي والجراحة في علاج سرطانات عنق الرحم الغدية : دراسة إحصائية

من المعهد الوطني للأنكولوجيا (INO) (الرباط) لعشر حالات على مدى 5 سنوات من 2009- إلى 2013

يعتبر سرطان عنق الرحم رابع أنواع السرطان الأكثر انتشارا لدى النساء في العالم والثاني على مستوى المغرب. تمثل سرطانات عنق الرحم الغدية حوالي 20٪ من مجموع سرطان عنق الرحم، وقد سجلت ارتفاعا بشكل كبير بين النساء الشابات في العقود الأخيرة مقارنة مع سرطان الخلية الحرشفية. هذا البحث هو دراسة إحصائية تتمثل في تحليل جميع حالات الإصابة بسرطانات عنق الرحم الغدية و التي تمت معالجتها في المعهد الوطني للأنكولوجيا (INO) في الرباط، على مدى خمس سنوات في (الفترة الممتدة من فاتح يناير 2009 إلى غاية 31 دجنبر 2013)، و التي اعتمد في علاجها على الجمع بين العلاج الإشعاعي والجراحة. متوسط عمر النساء المريضات في دراستنا هو 46 عاما (بين 34 و 62 سنة) و 80٪ منهن مكررات الولادات. يرتفع احتمال الإصابة بسرطان عنق الرحم الغدي باستعمال حبوب منع الحمل ، وعدوى فيروس الورم الحليمي (HPV)، وخصوصا النوعين 16 و 18 . تم إجراء فحص مسحة عنق الرحم على 20٪ من المريضات وكان إيجابيا. يمثل النزيف الرحمي السبب الرئيس لمراجعة الطبيب في 100٪ من الحالات. باعتماد تصنيف الفيدرالية العالمية لأمراض النساء والتوليد ، حصلنا على النتائج التالية : (80 %) مرحلة IIB و (10%) مرحلة IB2 و (10%) مرحلة IIB . في 100٪ من الحالات تم اعتماد التصوير المقطعي الحوضي (MP TDM) أو التصوير الحوضي بالرنين المغناطيسي (MRI P)، كمنصة رئيسية . مثلت نسبة 8.6٪ فقط من مريضات سرطان عنق الرحم الغدي اللواتي كن مرشحات لتلقي العلاج الإشعاعي والجراحي معا في المعهد الوطني للأنكولوجيا INO. الجمع بين العلاج الإشعاعي والجراحة هو الخيار الفعال لسرطانات عنق الرحم الغدية، التي تقاوم بشكل أكبر إذا تم الإعتماد على العلاج بالأشعة لوحده .

يجب أن تكون الجراحة الأولية جذرية للمريضات المناسبات من نوع (Piver III) مع استئصال العقد اللمفاوية الحوضية.

نوع العلاج الإشعاعي المساعد يعتمد على استحضار عوامل الخطر التالية : إصابة العقد اللمفاوية بالسرطان، وحالة هوامش القطعة الجراحية، وغصابة المهبل وغشاء عضلة الرحم.

الجراحة الاغلاقية أو اللاحقة تحسن بشكل ملحوظ التحكم الموضعي . ويعتبر نوع Piver I كاف لتقليل مشاكل ما بعد العلاج.

جودة العملية الجراحية ،و الاستجابة النسيجية بعد العلاج الإشعاعي (الورم المتبقي، المعالم والمهبل) وتورط العقد اللمفاوية هي العوامل الإنذارية الأساسية لسرطانات عنق الرحم الغدية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **LEGUERRIER A**
Nouveau dossier d'anatomie PCEM : petit bassin
Renne : 2^{ème} édition revue et corrigé, 2002 : 208 p
2. **GRIGNON G**
Précis de cytologie et histologie
Paris : Ellipes édition Marketing, 2002 : 270 p
3. **GUILLAUME B-M**
L'artère utérine
Mémoire : sciences biologiques et médicales Nantes 2001
4. **KAMINA P, DEMONDION X, RICHER JP et al**
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin
EMC Gynécologie 10-A-10, 2003 : 28p
5. **MARIKO K**
Aspects histopathologiques des cancers du col de l'utérus au mali : à propos de 845cas
Thèse : Med. Bamako 2008 n° 30
6. **NETTER FH**
Atlas d'anatomie humaine
Paris : édition Maloine, deuxième édition 1998 : 244p
7. **ROUVIERE H, DELMAS A**
Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle tome II
Paris : Masson quatorzième édition, 1997 : 686p
8. **KAMINA P**
Anatomie opératoire : Gynécologie & Obstétrique
Maloine, 2000
9. **P. TRANBALOC**
Adénocarcinome in situ de l'endocol : difficultés du diagnostic cyto-histologique.
Gynécol Obstét Fertil 2002 ; 30 : 308-15
Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS
10. **BOUSFIELD L, PACEY F, YOUNG Q, KRUMINS I, OSBORN R.**
Expanded cytologic criteria for the diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix and related lesions.
Acta Cytol 1980 ; 2 : 283-96.
11. **HOPKINS MP, ROBERTS JA, SCHMIDT RW.**
Cervical adenocarcinoma in situ.
Obstet Gynecol 1988 ; 7 : 842-4.
12. **GLOOR E, HURLIMANN J.**

Cervical intraepithelial glandular neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia).

Cancer 1986 ; 5 : 1272-80.

13. NOVOTNY DB, MAYGARDEN SJ, JOHNSON DE, FRABLE WJ.

Tubal metaplasia. A frequent potential pitfall in the cytologic diagnosis of endocervical glandular dysplasia on cervical smears.

ActaCytol1992 ; 3 : 1-10.

14. SUH KS, SILVERBERG SG.

Tubal metaplasia of the uterine cervix.

Int JGynecolPathol1990 ; 2 : 122-8.

15. JONASSON JG, WANGH H, ANTONIOLI DA.

Tubal metaplasia of the uterine cervix: a prevalence study in patients with gynecologic pathologic findings.

Int J GynecolPathol1992 ; 1 : 89-95.

16. YOUNG RH, CLEMENT PB.

Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix.

SeminDiagnPathol1991 ; 4 : 234-49.

17. FERRY JA, SCULLY RE.

Mesonephric remnants, hyperplasia and neoplasia in the uterine cervix.

Am J SurgPathol1990 ; 14 : 1100-1.

18. YOUNG RH, SCULLY RE.

Atypical forms of microglandular hyperplasia of the cervix simulating carcinoma.

Am J SurgPathol1989 ; 13 : 50-6.

19. SPEERS WC, PICASO LG, SILVERBERG SG.

Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen in microglandular hyperplasia and adenocarcinoma of the endocervix.

Am J ClinPathol1983 ; 79 : 105-7.

20. CANDY J, ABELL MR.

Progestogen-induced adenomatous hyperplasia of the uterine cervix.

JAMA 1968 ; 203 : 323-6.

21. LEE KR, FLYNN CE.

Early invasive adenocarcinoma of the cervix.

Cancer2000 ; 8 : 1048-55.

22. TAYLOR HB, IREY NS, NORRIS HJ.

Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives.

JAMA 1967 ; 20 : 637-9.

23. BROWN LJ, WELLS M.

Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia : a premalignant lesion ?

J ClinPathol1986 ; 3 : 22-8.

24. NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP.

The Bethesda system for reporting cervical /vaginal cytologic diagnoses.
JAMA 1989 ; 262 : 931-4.

25. ASHFAQ R, GIBBONS D, VELA C, SABOORIAN MH, ILIYA F.

ThinPrepPap Test. Accuracy for glandular disease.
ActaCytol1999 ; 4 : 81-5.

26. BOUSFIELD L, PACEY F, YOUNG Q, KRUMINS I, OSBORN R.

Expanded cytologic criteria for the diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix and related lesions.
ActaCytol1980 ; 2 : 283-96.

27. BROWN LJ, WELLS M.

Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia : a premalignant lesion ?
J ClinPathol1986 ; 3 : 22-8.

28. JAWORSKI RC.

Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma in situ, and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix.
SeminDiagnPathol1990 ; 3 : 190-204.

29. OSTOR AG, PAGANO R, DAVOREN RA, FORTUNE DW, CHANEN W, ROME R.

Adenocarcinoma in situ of the cervix.
Int J GynecolPathol1984 ; 2 : 179-90.

30. TROWELL JE.

Intestinal metaplasia with argentaffin cells in the uterine cervix.
Histopathology 1985 ; 5 : 551-9.

31. BERTRAND M, LICKRISH GM, COLGAN TJ.

The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ : implications for treatment.
Am J Obstet Gynecol1987 ; 15 : 21-5.

32. LUESLEY DM, JORDAN JA, WOODMAN CB, WATSON N, WILLIAMS DR, WADDELL C.

A retrospective review of adenocarcinoma-in-situ and glandular atypia of the uterine cervix.
Br J Obst et Gynaecol1987 ; 9 : 699-703.

33. KASHIMURA M, SHINOHARA M, OIKAWA K, HAMASAKI K, SATO H.

An adenocarcinoma in situ of the uterine cervix that developed into invasive adenocarcinoma after 5 years.
Gynecologic Oncology1990 ; 3 : 128-33.

34. BODDINGTON MM, SPRIGGS AI, COWDELL RH.

Adenocarcinoma of the uterine cervix : cytological evidence of a long preclinical evolution.
Br J Obstet Gynecol1976 ; 83 : 900-3.

35.FRIEDEL GH, TUCKER TC, MCMANMON E, MOSER M, HERNANDEZ C,NADEL M.

Incidence of dysplasia and carcinoma of the uterine cervix in an Appalachian population.

J Natl Cancer Inst 1992 ; 8 : 1030-2.

36.ANDERSEN ES, ARFFMANN E.

Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix : a clinico-pathologic study of 36 cases. Gynecologic Oncology 1989 ;3 : 1-7.

37.PICKEL H.

On the localisation of the adenocarcinoma in situ of the cervix uteri.

Arch Gynakol 1978 ; 22 : 247-54.

38.OSTOR A, ROME R, QUINN M.

Microinvasive adenocarcinoma of the cervix : a clinicopathologic study of 77 women. Obstet Gynecol 1997 ; 8 : 88-93.

39.ROLLASON TP, CULLIMORE J, BRADGATE MG.

A suggested columnar cell morphological equivalent of squamous carcinoma in situ with early stromal invasion.

Int J Gynecol Pathol 1989 ; 3 : 230-6.

40.PUECH F

Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique

COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS: 2010;39:S1 – S342

41.A.A. EL-GHOBASHY, A.M. SHAABAN, J. HEROD & C.S. HERRINGTON

The pathology and management of endocervical glandular neoplasia

Int J Gynecol Cancer 2005, 15, 583-592

42.TAVASSOLI FA, HOEFLE H, HOLLAND R ET AL.

Tumours of Uterine cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.

Lyon: IARC Press, 2003.

43.NHSCSP.

Achievable standards, benchmarks for reporting, and criteria for evaluating cervical cytopathology.

NHSCSP publication 1, 2000.

44.PARK JJ, SUN D, QUADE BJ ET AL.

Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia?

Am J Surg Pathol 2000;24:1414-9.

45.OSTOR AG.

Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix.

Int J Gynecol Pathol 2000;19:29-38.

46.FIGO.

Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer. Report of the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Int J Gynaecol Obstet 1995;50:215-6.

47. FLUHMANN CF.

Focal hyperplasia (tunnel clusters) of the cervix uteri.

Obstet Gynecol 1961;17:206-14.

48. QIZILBASH AH.

In-situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinical, cytologic and histologic study of 14 cases.

Am J Clin Pathol 1975;64:155-70.

49. KURIAN K, AL-NAFUSSI A.

Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 121 cases.

J Clin Pathol 1999;52:112-7.

50. NDAYE MUBIAYI

Histoire du suivi des femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. (Analyse rétrospective de 148 cas (1996-1999) 2000 ;

51. TRANBALOC P

Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin

Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 36, Issue 6, June 2008, Pages 650-655.

52. CORNÉLIS F, HOUDOUIN NASRINE CALLET L, FERRAND J

Les lésions glandulaires primitives du col.

Revue Française des Laboratoires, Volume 2002, Issue 346, October 2002, Pages 29-35,

53. THESE :

Thèse : L'adénocarcinome du col utérin : étude rétrospective de 64 cas, CHU HASSAN II de Fès entre janvier 2006 au 31 décembre 2008

Université de médecine de Fès

54. MONSONEGO J

Traité des infections et pathologie génitale à papillomavirus; 2007

55. BLANC B

Histoire naturelle du col utérin. 1993

56. DUPORT N

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

Institut de veille sanitaire. 2007

57. KHADIRI L

Cancer du col utérin (à propos 610 cas) 2003.

58. SAMOUELIAN V

Détection de l'envahissement ganglionnaire dans le cancer du col utérin ; 2007.

59.THESE : L'ADENOCARCINOME DU COL UTERIN : ETUDE RETROSPECTIVE DE 5 CAS,

CHU HASSAN II de Fès entre janvier 2001 à décembre 2006

Université de Médecine de Fès, 2007

60.IWASAKA T

Neoadjuvant Chemotherapy with mitomycin C, Etoposide, and Cisplatin for

Adenocarcinoma of the cervix; Saga medical school; Japan

Gynecologic oncology 1998 ; 70 ; 236-240

61.FRIEDEL GH, MCKAY DG.

Adenocarcinoma in situ of the endocervix.

Cancer 1953; 6:887-97.

62.P. TRANBALOC

Natural history of precursor lesions of cervical cancer

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 650-655

63.FÉTISSOF F

Anatomopathologie des carcinomes infiltrant du col utérin

EMC ; Gynécologie ; 2002 ; 605-A-35

64.TASKER JT, COLLINS JA.

Adenocarcinoma of the uterine cervix

Am J ObstetGynecol; 1974; 118; 344; 8

65.TAMIMI HK, FIGGE DC

Adenocarcinoma of the uterine cervix

GynecolOncol; 1982; 13; 335; 44

66.SAHRAOUI, N. BOURAS, A. ACHARKI, A. ET AL.

Adénocarcinome du col utérin : étude rétrospective de 83 cas. Centre d'oncologie,

CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Gynécolobstét & fertilité 2002; 30; 292; 8

67.NHSCSP.

Histopathology reporting in cervical screening Sheffield:

Working party of the Royal College of Pathologists and the NHS Cervical Screening

Programme 1999:16-24.

68.ANAES

Service de l'évolution de technologie -service d'évaluation économique /mai 2004.

69.XAVIER D

HPV et cancer du col utérin

JNCI, 1^{er} mars, volume 98, N 5, pp 303-315 & 292-293

70.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.
- 71. BERNAL M, BURILLO I, I MAYORDOMO J, MOROS M, BENITO R , GIL J**
Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix; a case-control study in Zaragoza,
Spain Infectious Agents and Cancer 2008, 3:8 doi: 10.1186/1750-9378-3-8
- 72. LÓPEZ-REVILLA R, MARTÍNEZ-CONTRERAS L, AND SÁNCHEZ GARZA M**
Prevalence of high-risk human papillomavirus types in Mexican women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma
Infectious Agents and Cancer 2008, 3:3 doi: 10.1186/1750-9378-3-3
- 73. RIETHDORF S, RIETHDORF L, MILDE-LANGOSCH K, PARK TW, LONING T.**
Differences in HPV 16- and HPV 18 E6/E7 oncogene expression between in situ and invasive adenocarcinomas of the cervix uteri.
Virchows Arch 2000;437(5):491-500.
- 74. PLAXE SC , SALTZSTEIN SL.**
Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening.
Gynecol Oncol 1999;75(1):55-61
- 75. COLGAN TJ, LICKRISH GM.**
The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma in situ, with and without associated squamous dysplasia.
Gynecol Oncol 1990;36(2):246-9.
- 76. MCCLUGGAGE WG.**
Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions.
Int J Gynecol Pathol 2006;25(2): 101-20.
- 77. VANDENBROUCKE L., ROBERT A.-L., LAVOUE V., FOUCHER F., HENNO S.**
L'adénocarcinome du col utérin : particularités diagnostiques et thérapeutiques,
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2013) 42, 207 – 216
- 78. 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
- 79. B. FERVERS, M. RESBENT, E. FONDRIER**
Cancers invasifs du col utérin stades non métastatiques.
Fédération des centres nationale de lutte contre le cancer et la société française
- 80. CERVICAL CANCER ESTIMATED INCIDENCE, MORTALITY AND PREVALENCE
WORLDWIDE IN 2012**
<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
- 81. STATISTIQUES MONDIALES SUR LE CANCER DE COL**
http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC)
COMMUNIQUE DE PRESSE N° 223 ; 12 décembre 2013

82.LE PNPCC

Le Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer 2010 – 2019

83.FERLAY J ET AL.

International Agency for Research on Cancer (IARC).
GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.
Lyon, France: IARC Press ; 2004.

84.SASIENI P, ADAMS J.

Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England.
Lancet 2001;357:1490-3.

85.SMITH HO, TIFFANY MF, QUALLS CR, KEY CR.

The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study.
Gynecol Oncol 2000;78:97-105.

86.KJORSTAD KE.

Adenocarcinoma of the uterine cervix.
Gynecol Oncol 1977;5:219-23.

87.YOO-YOUNG L, CHEL HUN C, TAE-JOONG K, ET AL.

A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA
Gynecologic Oncology 120 (2011) 439-443.

88.MARK E, SOPHIA S, JOSEPH CARREON, SUSAN S.

Devesa Mortality Trends for Cervical Squamous and Adenocarcinoma in the United States
American Cancer Society, February 2005 (www.interscience.wiley.com)

89.CERVICAL CANCER TRENDS IN THE UNITED STATES:

A 35-Year Population-Based Analysis

90.LILIAN T, MARIE-CLAUDE B, GILLIAN T,

Adenocarcinoma: A unique cervical cancer
Gynecologic Oncology 116 (2010) 140-146

91.THE LANCET: <http://www.thelancet.com/>

Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England
Volume 357, No. 9267, p1490-1493, 12 May 2001

92.RODRIGUES AN, FERREIRA CG, BERGMANN A, ET AL.

Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a sub-optimally screened cohort: A population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil

- Gynecologic Oncology (2014) 10-1016
- 93. REGISTRE DES CANCERS.**
Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, 2007.
- 94. REGISTRE DES CANCERS DE LA REGION DU GRAND CASABLANCA 2004.**
- 95. INCREASING TRENDS OF CERVICAL ADENOCARCINOMA INCIDENCE in Central Italy despite Extensive Screening Programme, 1985-2000**
- 96. FRUMOVITZ M**
Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis
<http://www.uptodate.com>, Jun 03, 2015
- 97. CASTELLSAGUE X, BOSCH FX, MUÑOZ N, ET AL.**
Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners.
N Engl J Med 2002; 346:1105.
- 98. CAMBRUZZI ET AL**
Herpes simplex virus type 2 and chlamydia trachomatis in adenocarcinoma of the uterine cervix
Gynecologic oncology 105 (2007) 172-175.
- 99. AMRANI M, LALAOUI K, ELMZIBRI M, ROUAS L, BENKIRANE L, LAMAALMI N, REGRAGUI A, GAMRA L, BELABBAS M. A**
Typage HPV et dépistage du cancer du col de l'utérus : Résultats d'une étude critique marocaine
Maroc médical 2002, vol. 24, no3, pp. 206-211
- 100. MENG XJ, SUN Y, CHEN MH, LIU ZH, ZHANG YX, LI XZ, ET AL.**
Viral etiology of cervical carcinoma. Human papilloma virus and herpes simplex virus type 2
Chin Med J (Engl) Feb 1989; 102(2):94-9.
- 101. LULITANOND V, CHANTRATITA W, THAMMAPRASERT K, NIMMANAHAEMINDA**
Detection of herpes simplex virus type 2 Bgl II N fragment in paraffinembedded cervical tissue sections using nested polymerase chain reaction
Mol Cell Probes Dec 1994;8 (6): 441-7.
- 102. TRAN-THANH D, PROVENCHER D, KOUSHIK A, DUARTE-FRANCO E, KESSOUS A, DROUIN P, ET AL.**
Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix
Am J Obstet Gynecol Jan 2003; 188(1):129-34
- 103. YAMAKAWA Y, FORSLUND O, CHUA KL, DILLNER L, BOON ME, HANSSON BG.**
Detection of the BC 24 transforming fragment of the herpes simplex virus type 2 (HSV-2) DNA in cervical carcinoma tissue by polymerase chain reaction (PCR)
APMIS Jun 1994; 102(6):401-6

- 104. CASTELLSAGUE X, DIAZ M, DE SANJOSE S, MUNOZ N, HERRERO R, FRANCESCHI S, ET AL**
International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group;
Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its
cofactors: implications for screening and prevention,
J Natl Cancer Inst Mar 1 2006; 98(5):303-15
- 105. KOSKELA P, ANTTILA T, BJORGE T, BRUNSVIG A, DILLNER J, HAKAMA M, ET AL**
Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer.
Int J Cancer Jan 1 2000; 85 (1):35-9.
- 106. SMITH JS, BOSETTI C, MUNOZ N, HERRERO R, BOSCH FX, ELUF-NETO J, ET AL**
IARC multicentric case-control study. Chlamydia trachomatis and invasive cervical
cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study,
Int J Cancer Sep 1 2004; 111 (3):431-9
- 107. KHATTABI H.**
Nap of Morocco.
WHO work shop 1 – 4 Jun 2004.
- 108. IDRISSE AZZOUZI A.**
Evaluation de la qualité de prise en charge des infections sexuellement transmissibles
à la préfecture de Sale.
Mémoire maîtrise de l'Institut National de l'Administration Sanitaire. Option : Santé
publique ;
Rabat; 2004 :22.
- 109. HERRINGTON CS.**
Human papillomaviruses and cervical neoplasia.
(II. Interaction of HPV with other factors.)
J Clin Pathol 1995; 48:1.
- 110. HARA Y, KIMOTO T, OKUNO Y, MINEKAWA Y.**
Effect of herpes simplex virus on the DNA of human papillomavirus 18.
J Med Virol 1997; 53:4
- 111. ANTTILA T, SAIKKU P, KOSKELA P, ET AL.**
Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous
cell carcinoma.
JAMA 2001; 285:47
- 112. MADELEINE MM, ANTTILA T, SCHWARTZ SM, ET AL.**
Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by
histology, HPV type and HPV cofactors.
Int J Cancer 2007; 120:650

113. JASON D

Cervical intraepithelial neoplasia_ Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention

<http://www.uptodate.com>, Jul 17, 2015

114. JHA PK, BERAL V, PETO J, ET AL.

Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer risk.

Lancet 1993; 341:1116

115. ZHONG G, FAN T, LIU L.

Chlamydia inhibits interferon gamma-inducible major histocompatibility complex class II expression by degradation of upstream stimulatory factor 1.

J Exp Med 1999; 189:1931

116. SILINS I, RYD W, STRAND A, ET AL.

Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus.

Int J Cancer 2005; 116:110

117. SOPHIA S , MARK E.

Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study

Gynecologic oncology 103; 2006; 541-546

118. S. OMNES, P. MORICE, S. CAMATTE, R. ROUZIER, ET AL.

Modalities and limits of conservative treatment of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: nine-case analysis and literature review

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2003; 31; 912-919

119. F. DEDECKER, O. GRAESSLIN, S. BONNEAU, C. QUEREUX

Persistence and recurrence of in situ cervical adenocarcinoma after primary treatment. About 121 cases.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 616-622

120. GIRAUD J-R, COIFFIC J, POULAIN P, KERISIT J

Intérêt de la recherche des néoplasies intraépithélial chez les femmes traitées pour annexite

J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod; 1997, 26,798-803

121. MARGARET M. MADELEINE,2 JANET R. DALING,M. ET AL.

Human Papillomavirus and Long-term Oral Contraceptive Use Increase the Risk of Adenocarcinoma in Situ of the Cervix1

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

Galloway, Vol. 10, 171-177, March 2001

122. APPLEBY P, BERAL V, ET AL.

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies.

- Lancet 2007; 370:1609
- 123. FRANCO EL, SCHLECHT NF, SASLOW D.**
The epidemiology of cervical cancer.
Cancer J 2003; 9:348
- 124. GREEN J, BERRINGTON DE GONZALEZ A, SWEETLAND S, ET AL.**
Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years:
The UK National Case–Control Study of Cervical Cancer.
Br J Cancer 2003; 89:2078
- 125. LACEY ET AL**
Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999 Dec; 8(12):1079–85
- 126. JAYANATI S. LEA, M.D**
Stage IIB–IVB cervical adenocarcinoma; prognostic factors and survival;
University of texas southwestern medical center
Gynecologic oncology 2002; 84; 115–119
- 127. PLAN ARAB PROJECT FOR CHILD DEVELOPMENT (PAPCHILD).**
Ministère de la Santé, Ligue of Arab States.
Rabat, Maroc, 2000
- 128. RÉFÉRENCES :**
1– Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix.
Int J Gynecol Obstet 2009; 105:107.
2– Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vuva, cervix, and endometrium
Int J Gynecol Obstet 2009; 105:103.
Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.
- 129. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.**
National Cancer Institute Factsheet. Human papillomavirus and cancer: Questions and answers
www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV (Accessed on June 11, 2012)
- 130. JHA PK, BERAL V, PETO J, ET AL.**
Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer risk
Lancet 1993; 341:1116.
- 131. MARYAMA MIMOH**
Thèse : La radiothérapie palliative dans les cancers du col utérin stade IVa.
UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR ; ANNEE 2013
- 132. KHALIL IBRAHIM J**

Cancer du col uterin expérience de l'ino a propos de 573 cas caractéristiques
épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques.
université sidi mohammed ben abdella faculte de medecine et de pharmacie

133. EL MAJJAOU S

Cancer du col utérin expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 646 cas
caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et
pronostiques

Université sidi mohammed ben abdella faculte de medecine et de pharmacie

134. ABDELLAOUI L.

Cancer du col utérin traitement chirurgical (à propos de 49 cas)

Université sidi mohammed ben abdella faculte de medecine et de pharmacie

Thèse N° 104/10 ; 2010

135. PARAZZINI, F., LA VECCHIA, C., NEGRI, E., FASOLI, M., AND CECCHETTI, G.

Risk factors for adenocarcinoma of the cervix: a case-control study.

Int. J. Cancer, 57: 201-204, 1988

136. BRINTON, L. A., TASHIMA, K. T., LEHMAN, H. F., LEVINE, R. S. ET AL.

Epidemiology of cervical cancer by cell type.

Cancer Res., 47: 1706-1711, 1987.

137. C. CHARGARI, N. MAGNE, I. DUMAS, C

Place de l'imagerie tridimensionnelle en curiethérapie: l'exemple de la curiethérapie
gynécologique.

Haie-Meder Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

Résumes / Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 701-712

138. JR DALING ET AL

The relationship of human papillomavirus-related cervical tumor to cigarette
smoking, oral contraceptive use and prior herpes simplex type

2 infection

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5-541-548

139. MARGARET M. MADELEINE, JANET R. DALING,STEPHEN M. ET AL.

Human Papillomavirus and Long-term Oral Contraceptive Use Increase the Risk of
Adenocarcinoma in Situ of the Cervix1

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Galloway, Vol. 10, 171-177, March
2001

140. HOPKINS, M. P., AND MORLEY, G. W.

A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix.

Obstet. Gynecol., 77: 912-917, 1991. 41.

141. CRITCHLOW, C., WOLNER-HANSEN, P., ESCHENBACH, D. A. ET AL.

Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception specific
cervical infection, smoking, and douching.

Am. J. Obstet. Gynecol., 173: 534-543, 1995

142. INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER.

Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies.

Int J Cancer 2007; 120:885.

143. APPLEBY P, BERAL V, ET AL

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer,. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies.

Int J Cancer 2006; 118:1481.

144. BLUMENTHAL P, DONNAY F., EDOUARD E, ISLAM M

Prévention du Cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées
Out look. 2000, 18, 1,345-353

145. RENAUD R

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

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

146. SCHWARTZ D

Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide.
Thèse Méd. Genève, 2002, 10250

147. DROUIN P, FORTIER M, KREPAT G, INHABER S

Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada. Société des gynécologues oncologues du Canada

148. CHAN P, SUNG HY, SAWAYA GF

Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening; US women less than 30 years old

Obstet.Gynecol, 2003,102, 4,565-573

149. MILSON I, FRIBERG LG.

Primary adenocarcinoma of the uterine cervix : A clinical study.
Cancer 1983 ; 52 : 942-7.

150. CHEN RJ, CHANG DY, YEN ML, LEE EF, HUANG SC, CHOW SN, ET AL.

Prognostic factors of primary adenocarcinoma the uterine cervix.
Gynecol Oncol. 1998 ; 69 : 157-64

151. POINTREAU, Y ,RUFFIER LOUBIÈRE, A DENIS, F, BARILLOT, I,

Cancer du col utérin,

Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique
2010

152. N. MAGNE, E. DEUTSCH, C.

Mise au point : Données actuelles des associations chimioradiothérapeutiques et place potentielle des thérapies ciblées dans les cancers du col utérin
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 31–36

153. SOFIE TORFS, ISABELLE CADRON, FREDERIC AMANT, ET AL.

Evaluation of paclitaxel/carboplatin in a dose dense or weekly regimen in 66 patients with recurrent or primary metastatic cervical cancer
European Journal of Cancer, Volume 48, Issue 9, June 2012, Pages 1332–1340

154. VANDENBROUCKE L

L'adénocarcinome du col utérin : particularités diagnostiques et thérapeutiques,
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2013) 42, 207—
216

155. KARIN C.H.M. BISSELING , RUUD L.M. BEKKERS , ROB M. ROME , MICHAEL A.

Quinn
Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A retrospective study and review of the literature
Gynecologic Oncology 107 (2007) 424–430

156. JONDET M

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

157. BARASSO R

Cancer du col: quel dépistage avant 40 ans ?
Reprod.Hum. Horm, 1995, 8, 7,413–415

158. 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

159. SCHWARTZ D

Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide. Thèse Méd. Genève, 2002, 10250

160. B. FERVERS, M. RESBENT, E.FONDRINIER

Cancers invasifs du col utérin stades non métastatiques.
Fédération des centres nationale de lutte contre le cancer et la société française.

161. MONSONEGO J

Colposcopie : apport du test HPV en pratique clinique
Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 32, Issue 1, January 2004,
Pages 62–74.

162. LICKRISH GM, COLGAN TJ, WRIGHT VC.

Colposcopy of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the cervix.
Obstet Gynecol Clin North Am 1993;20: 111-22.

- 163. LUESLEY DM, JORDAN JA, WOODMAN CB, WATSON N, WILLIAMS DR, WADDELL C.**
A retrospective review of adenocarcinoma-in-situ and glandular atypia of the uterine cervix.
Br J Obstet Gynaecol 1987;94:699-703.
- 164. CULLIMORE JE, LUESLEY DM, ROLLASON TP ET AL.**
A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN)—a preliminary report.
Br J Obstet Gynaecol 1992;99:314-8.
- 165. OSTOR AG, DUNCAN A, QUINN M, ROME R.**
Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases.
Gynecol Oncol 2000;79:207-10.
- 166. HOLCOMB K., GABBUR N., TUCKER T. ET AL.**
accelerator in the treatment of locally advanced cervix carcinoma: a comparison of survival and recurrence patterns.
Eur J Gynaecol Oncol 2001.
- 167. ROTMAN M., AZIZ H., EIFEL PJ.**
Irradiation of Pelvic and Para-Aortic Nodes in Carcinoma of the Cervix.
Semin Radiat Oncol 1994;4:23-9.
- 168. ROTMAN M., CHOI K., PAJAK T. ET AL.**
Prophylactic Extended Field Irradiation of the Para-Aortic Lymph Node Chain in Stage IIB and Selected Stage IB and IIA Carcinomas of the Cervix. 10-Yr Treatment Results of RTOG 79-20.
JAMA/Jama 1995;274:387-93.
- 169. MITINE C., HOORNAERT MT. ET AL.**
Radiotherapy of pelvic malignancies: impact of two types of rigid immobilisation devices on localisation errors.
Radiother Oncol 1999;52:19-27.
- 170. STROOM JC., OLOFSEN-VAN ACHT MJ. ET AL.**
On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:499-506.
- 171. BUCHALI A., KOSWIG S., DINGES S. ET AL.**
Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer.
Radiother Oncol 1999 ; 52 :29-34.
- 172. BLANCHARD P., CHAPET O.**
Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le rectum
Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 4-5, July 2010, Pages 354-358

- 173. POINTREAU Y., ATEANA I., DURDUXB C.**
Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : la vessie
Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 363-368
- 174. MARTIN É., POINTREAU Y. ET AL.**
Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : intestin grêle
Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 4-5, July 2010, Pages 350-353
- 175. SARGOSA P., MAMOUA N., DEJEANA C.**
Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'os chez l'adulte
Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 386-391
- 176. WALLACE WH., THOMSON AB., KELSEY TW.**
The radiosensitivity of the human oocyte.
Hum Reprod 2003;18:117-21.
- 177. GROSS E., CHAMPETIER C., POINTREAU Y.**
Tolérance à l'irradiation des tissus sains : les ovaires
Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 373-375
- 178. FNCLCC.**
Standards, options et recommandations. Cancers invasifs du col utérin, stades non-métastatiques.
Paris: John Libbey; 1999 (Cancer FNCLCC,).
- 179. IN : STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS (SOR), ED.**
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française d'oncologie gynécologique. Montrouge : Cancers invasifs du col utérin (stades non métastatiques).
John Libbey ; 1999
- 180. GREER BE., KOH WJ. ET AL**
Expanded pelvic radiotherapy fields for treatment of local-regionally advanced carcinoma of the cervix : outcome and complications.
Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1141-50.
- 181. KIM RY., MCGINNIS LS., SPENCER SA. ET AL.**
Conventional four-field pelvic radiotherapy technique without computed tomography treatment planning in cancer of the cervix: potential geographic miss and its impact on pelvic control.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:109-12.
- 182. KIM RY., MCGINNIS LS., SPENCER SA. ET AL.**
Conventional four-field pelvic radiotherapy technique without CT treatment planning in cancer of the cervix: potential geographic miss.
Radiother Oncol 1994;30:140-5.
- 183. FINLAY MH., ACKERMAN I. ET AL.**
Use of CT simulation for treatment of cervical cancer to assess the adequacy of lymph node coverage of conventional pelvic fields based on bony landmarks.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:205-9.

- 184. CHAUDAUDRA J., BRIDIER A.**
Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62.
Cancer Radiother 2001;5:472-8.
- 185. Www.ICRU.org.**
- 186. GIRINSKY T., REY A. et al.**
Overall treatment time in advanced cervical carcinoma. A critical parameter in treatment outcome.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993
- 187. GERARD JP., ORTHOLAN C., POINTREAU Y. (eds).**
Guide des procédures de radiothérapie externe 2007 – SFRO.
Cancer Radiother 2008;12:3-4.
- 188. DOSE DE TOLERANCE A L'IRRADIATION DES TISSUS SAINS.**
Cancer Radiother 2010;4-5:227-410.
- 189. BARILLOT I.**
Les cancers du col utérin : place de la radiothérapie avec modulation d'intensité.
Cancer Radiother 2009;13:507-10.
- 190. BASTIN K., BUCHLER D., STITT J. et al.**
Resource utilization: high dose rate versus low dose rate brachytherapy for gynecology cancer.
Am J Clin Oncol 1993
- 191. PATEL FD., SHARMA SC. et al.**
Low dose rate versus high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix : a clinical trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:335-41.
- 192. SHIGEMATSU Y., NISHIYAMA K. et al.**
Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high dose-rate : a comparative study with a low dose-rate system.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:351-6.
- 193. ORTON C., SEYEDSADR M., SOMNAY A.**
Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:1425-34.
- 194. EIFEL P.**
High-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix : high tech or high risk ?
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:383-6.
- 195. VISSER AG., SYMONDS RP.**
Dose and volume specification for reporting gynaecological brachytherapy: time for a change.
Radiother Oncol 2001;58:1-4.
- 196. PEREZ CA., GRIGSBY PW. et al.**

Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:307-17.

197. LANCIANO RM., WON M. et al..

Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix : a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:667-76.

198. ESCHE BA., CROOK JM., HORIOT JC.

Dosimetric methods in the optimization of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:1183-92.

199. SINISTRERO G., SISMONDI P. et al.

Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary.

Radiother Oncol 1993;26:203-11.

200. SELMAN TJ., LUESLEY DM. et al.

A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer.

Gynecol Oncol 2005;99:206-14.

201. PLANTE M., RENAUD MC., FRANCOIS H. et al.

Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery.

An updated series of 72 cases and review of the literature.

Gynecol Oncol 2004;94:614-23.

202. YANN D., EMMANUEL B.

Le cancer du col utérin : Principes de prise en charge

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 37 (2008) – Hors-série 2 – F51-F56

203. V. LAVOUÉ

Place de la chirurgie avant et après radiochimiothérapie des cancers du col localement évolués : à propos de 102 cas

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2011) 40, 11—21

204. VINCENS, D. DUPAIGNE, R. DE TAYRAC , P. MARES

Prise en charge des volumineux cancers invasifs du col de l'utérus pendant la grossesse

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 365-372

205. VIJAYA GALIC

Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer ;

Gynecologic Oncology 125 (2012) 287-291

206. YOO-YOUNG LEE

- A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA ;
Gynecologic oncology 120 (2011) 439-443
- 207. BAALBERGEN,A, GRAHAM,B STRUIJK,D AND TH.J.M. HELMERHORSTD,**
Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix
Gynecologic Oncology 92 (2004) 262-267 :
- 208. NORIKO SEKI, KEIICHIRO NAKAMURA, ET AL.**
Prognostic factors in pathologic parametrium-positive patients with stage IB-IIIB cervical cancer treated by radical surgery and adjuvant therapy Junichi Kodama ,
Gynecologic Oncology 105 (2007) 757-761
- 209. KRISTENSEN, F. KARLSEN, A. JENKINS, ET AL.**
Human papilloma virus has no prognostic significance in cervical carcinoma •
European Journal of Cancer, Volume 32, Issue 8, July 1996, Pages 1349-1353
- 210. BIN ZHANG, JUN CHEN, ZHENGHUA REN, YONGBIN CHEN, ET AL**
A specific miRNA signature promotes radioresistance of human cervical cancer cells,
Cancer Cell International 2013, 13:118
- 211. TSIN-WAH LEUNG,A, WEI-CHENG XUE,B ANNIE N.Y. ET AL.**
Proliferation to apoptosis ratio as a prognostic marker in adenocarcinoma of uterine cervix
Gynecologic Oncology 92 (2004) 866-872 :
- 212. BORDET D, C. PHILIPPSON, D. HERTENS, I. VEYS, J.-C. SCHOBENS, J.-M. NOGARET**
Traitement par radio-chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie du cancer du col utérin localement avancé Revue de 22 patientes à l'Institut Institut Jules-Bordet Belgique.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 : 23-27.
- 213. MARCELA G, MARCELA G, JOHN O AND AL**
<http://www.uptodate.com/>
Juillet 2015
- 214. A. LY**
Le cancer du col utérin : nouveaux vaccins, nouvelles perspectives ?
J. Afr. Cancer (2009) 1:65-67
DOI 10.1007/s12558-009-0023-2
- 215. B. BENNANI, K. EL RHAZI · S. BENNIS · C. NEJJARI · M.A. MELHOUF · K. ZENATI · L'H. OUAFIK · A. AMARTI RIFFI**
Hétérogénéité géographique de la prévalence de l'infection à HPV : résultats d'une étude au centre nord du Maroc
J. Afr. Cancer (2011) 3:104-110
DOI 10.1007/s12558-011-0154-4

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

Etat civil	Année	
	Prénom	
	Nom	
	N° dossier	
	Age	
	Statut matrimonial	
	Niveau socio-économique	
	Origine	
	Profession	
	Antécédents	Médicaux
Chirurgicaux		
Tabagisme		
Gynéco- Obstétricaux		Age du 1er rapport sexuel
		Age de la 1ère grossesse
		Utilisation de contraception orale
		Durée de contraception orale
		Infections génitales à répétition
		Infections sexuellement transmissibles
		Frottis cervico-vaginal
		Résultat FCV
		Antécédent des cancers gynécologiques
		Cycles menstruels
		Gestité
		Parité
Clinique	date de la 1ère consultation	
	consultation à l'INO	
	Retard diagnostique	
	Motifs de consultation	
	Amaigrissements	
	Examen gynécologique	Examen du col (taille de la tumeur)
		Aspect de la lésion
		Zone de jonction

		Envahissement vaginal
		Envahissement des paramètres
	Aires ganglionnaires	Inguinale
		Sus-claviculaire
Paraclinique	Colposcopie	
	Méthode de détection du HPV	
	Biopsie du Col	Type histologique
		Différenciation
	Echo pelvienne	Réalisée
		Taille de la tumeur
		Utérus + Annexes
	Examen sous AG	Réalisé
		Taille de la tumeur
		Envahissement
	TDM AP	Réalisé
		Taille de la tumeur(cm)
		Présence d'adénopathies
		Envahissement vaginal
		Envahissement de l'utérus
		Atteinte vésicale
		Atteinte rectale
		Retentissement sur le Haut appareil
		Localisation secondaire
	IRM P	Réalisée
		Siège de la tumeur
		Taille en cm
		Envahissement vaginal
		Envahissement des paramètres
		Envahissement de l'Utérus
		Envahissement des annexes
		Atteinte vésicale
		Atteinte rectale
		Retentissement sur le Haut appareil
		Présence d'adénopathies
	Radiographie pulmonaire	Réalisée
	Biologie	Taux d'hémoglobine
		Créatininémie

Stade FIGO	
Traitements	Type
	Date de début du traitement
Radiothérapie néoadjuvante	Réalisée
	dose totale (Gy)
	fractionnement (Gy/séances)
	Etalement (jr)
	Surdosage pelvien : Oui/Non
	Surdosage pelvien : Dose totale
	surdosage pelvien : fractionnement (Gy/séances)
	Surdosage pelvien : Etalement (jr)
	Evaluation : Délai (jrs)
	Evaluation : Réponse
	Complication radique
Chimiothérapie néoadjuvante	Réalisée
	Type : concomitante
	Produits
	Dose (mg/m2)
	nombre de cures
Evaluation	délai (jrs)
	Réponse
	Complication post chimiothérapique
Chirurgie	Réalisée
	Délai / à la RTE (jrs)
	Geste
	Ana-path de la Pièce Opératoire(PO) : type histologique
	Ana-path (PO) : différenciation
	Ana-path (PO) : grade histologique
	Ana-path (PO) : taille de la tumeur
	Ana-path (PO) : Résidu Tumoral
	Ana-path (PO) : extension tumorale à l' utérus
	Ana-path (PO) : Limites latérales
	Ana-path (PO) : section vaginale
	Ana-path (PO) : paramètres
	Ana-path (PO) : annexes
	Ana-path (PO) : embolies vasculaires
	Curage pelvien(CP) : Nbre de ganglions prélevés
	CP : Nbre de ganglions envahis
	CP : Effraction capsulaire

	Radiothérapie adjuvante	Complication post op
		Réalisée
		Delai / chirurgie
		dose totale (Gry)
		fractionnement (Gry/séances)
		Etalement (jr)
		Surdosage pelvien : Oui/Non
		Surdosage pelvien : Dose totale
		surdosage pelvien : fractionnement (3Gry/séances)
		Surdosage pelvien : Etalement (jr)
		Evaluation : Délai
		Evaluation : Réponse
		Complication radique
	Chimiothérapie adjuvante	Réalisée
		Type
		Produits
		Dose (mg/m2)
		nombre de cures
		Complication post chimiothérapique
	Curiethérapie	Réalisée
		Dose totale (gry)
Evaluation	délai	
	Réponse	
	Récidives	
	Délai de récidence	
	Traitement	
Evolution	date de dernière consultation	