



ANNEE 2009

THESE 45

**PROFIL EPIDEMIO – CLINIQUE, THERAPEUTIQUE
ET EVOLUTIF DU CANCER DU COL UTERIN
AU CHU MOHAMMED VI**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2009

PAR

Mr. Mohamed ERRHAIMINI

Né le 25/02/1982 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cancer du col de l'utérus – Epidémiologie – Clinique – Traitement – Evolution

JURY

Mr. A. OUSSEHAL

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

Mr. A. TAHREI JOUTEI HASSANI

Professeur agrégé de Radiothérapie

RAPPORTEUR

Mr. H. ABBASSI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. SOUMMANI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. B. BELAABIDIA

Professeur d'Anatomie-Pathologique

} **JUGES**

Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah

: Pr. AIT BEN ALI Said

: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL

COOPERATION : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique A
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique B

Pr. TAZI

Imane

Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique A
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique B
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. BEN ELKHAIAT BEN OMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ARSALANE	Lamiae	Microbiologie- Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique

Profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif du cancer du col utérin au CHU Mohammed VI

Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



*Je dédie cette
thèse....* 

A MON ADORABLE MÈRE,

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon attachement à toi. Tu as toujours été mon exemple car tout au long de votre vie, je n'ai vu que droiture, humanisme, sérieux et bonté. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de la liberté, de ton cœur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que j puisse te combler à mon tour. . . .

A MON TRÈS CHER PÈRE,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin. . . .

A MES TRÈS CHERES SŒURS BOUCHRA ET SALWA

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection. Merci d'avoir été toujours à mes côtés pour me donner la force de continuer et d'avancer. Veuillez trouver dans ce travail le fruit de votre dévouement, l'expression de ma gratitude et mon profond amour. Puisse dieu vous préserve des malheurs de la vie, vous procurer longue vie et réaliser tous tes rêves. . . .

A MES CHERS FRÈRES MAROUANE ET EZZOUBEIR,

Avec votre grand sens de l'humour et votre générosité, vous avez toujours su rendre heureux tous ceux qui vous entourent. Vous avez toujours été avec moi, par votre esprit et votre cœur et rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers vous. J'espère que vous trouverez dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Que notre Dieu, tout puissant, vous protège, vous procure bonne santé, vous aide à réaliser vos vœux les plus chers et consolider notre fraternité. . . .

A MES BELLES-SOEURS ; LÉILA ET ZAINA

En reconnaissance pour la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude ainsi que l'amour sincère que je vous porte.

Que Dieu vous accorde santé, longue vie et beaucoup de bonheur.

A MES BEAUX-FRÈRES ; BRAHIM ET OTHMANE

Puisse Dieu le tout puissant vous procure santé et longue vie et vous apportent le bonheur que vous méritiez.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PERES

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes. Puisse Dieu, tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde et de vous accueillir dans son saint paradis. . . .✍

A MES GRANDES MÈRES

A MES ONCLES ET LEURS ÉPOUSES,

A MES TANTES ET LEURS ÉPOUX,

A TOUS MES COUSINS ET COUSINES,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon indéfectible attachement familial et en reconnaissance de votre soutien et vos encouragements. . . .

A TOUTE MA FAMILLE,

Avec toute mon affection.

A MES CHERS AMIS

Merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble. Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite. . . .

A TOUS CEUX OU CELLES QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS DE CITER,

*A TOUT LE PERSONNEL MÉDICAL ET PARAMÉDICAL DU SERVICE
D'ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIE AU CHU MOHAMED VI DE MARRAKECH,*

A TOUS LES PATIENTS QUI ME SERONT CONFIES,

*A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRES OU DE LOIN À
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL,*

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE : Pr. A. OUSEHAL

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : Pr. A. TAHRI

Vous m'avez ébloui par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines, je vous remercie pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux, de m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. A. SOUMMANI

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faite l'honneur de juger ce modeste travail. Soyer assuré de notre grand respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : PR. B. BELAABIDIA

Nous vous remercions de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : PR. H. ABBASSI

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

Je remercie également. . .

DR EL KHOUCHANI, DR BENHAMIDOUNE

Nous vous sommes reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

INTRODUCTION :	1
MATERIEL ET METHODE :	5
RESULTATS :	6
I- Fréquence	7
II- Caractéristiques socio-démographiques.....	8
1. Origine Géographique.....	8
2. Statut socio-professionnel	8
III- Caractéristiques épidémiologiques	9
1. Age des patientes.....	9
2. Parité.....	10
3. Statut hormonal.....	10
4. Contraception.....	11
5. Dépistage par Frottis cervico-vaginal.....	12
6. Antécédents médico-chirurgicaux.....	13
IV- Clinique	13
1. Délai à la consultation	13
2. Signes fonctionnels.....	14
3. Examen clinique.....	15
V- Anatomie pathologie	16
1. Aspect macroscopique.....	16
2. Type histologique.....	16
VI- bilan d'extension	17

1. Radiographie thoracique.....	17
2. Imagerie abdomino-pelvienne.....	17
3. Urographie intra-veineuse.....	18
4. Bilan endoscopique	18
5. Résultats du bilan d'extension.....	19
VII- Classification :	19
VIII- Traitement :	20
1. Modalités thérapeutiques.....	20
2. Stratégie thérapeutique	23
3. Complications	24
IX- Evolution :	25
1. Réponse clinique au traitement.....	25
2. Surveillance	26
3. Récidive locorégionale.....	27
4. Evolution métastatique.....	27
5. Survie globale.....	28
 DISCUSSION :	 29
I – Rappels	30
1. Rappel embryologique.....	30
2. Rappel histologique.....	30
3. Rappel anatomique.....	34
II – Histoire naturelle du cancer du col utérin :	38

1. L'infection à papillomavirus Humain (HPV).....	39
2. Lésions précancéreuses.....	41
3. Cancer invasif du col de l'utérus.....	44
3-1 Carcinome épidermoïde.....	45
3-2 Adénocarcinome.....	46
3-3 Autres carcinomes.....	47
3- Autres tumeurs du col utérin.....	47
4. Modalités d'extensions.....	48
III- Epidémiologie ;	49
1. Incidence et Mortalité.....	49
2. L'âge.....	52
3. Facteurs de Risque.....	53
IV- Clinique :	59
1. Délai à la consultation.....	59
2. Signes fonctionnels.....	59
3. Examen clinique.....	61
V- Moyens diagnostiques :	65
1. Frottis cervico-vaginal.....	66
2. Colposcopie.....	66
3. Biopsie.....	69
VI- Anatomie pathologie :	69
1. Aspect macroscopique.....	69

2. Type Histologique.....	70
VII– Bilan d’extension :	71
1. Données de l’examen clinique.....	71
2. Bilan para-clinique.....	72
3. Bilan initial.....	80
VIII–Classification :	81
IX– Traitement :	86
1. But du traitement.....	86
2. Moyens thérapeutiques.....	86
3. Stratégie thérapeutique.....	105
4. Complications.....	110
X– Evolution :	116
1. Réponse clinique au traitement.....	116
2. Surveillance.....	116
3. Récidive loco-régionale.....	117
4. Evolution métastatique.....	118
5. Survie globale.....	119
6. Facteurs pronostiques.....	121
XI– Prévention :	122
1. Prévention primaire.....	122
2. Prévention secondaire.....	126
CONCLUSION	134

ANNEXES	137
---------------	-----

RESUMES

BIBLIOGRAPHIQUES

ABREVIATIONS

Liste des abréviations

Anomalies cytologiques :

ASC	: cellules épidermoïdes atypiques
LIEHG	: lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade
LIEBG	: lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade

Lésions histologiques :

CIN 1	: néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 1 ou dysplasie légère
CIN 2	: néoplasie cervicale intra-épithéliale intermédiaire (souvent regroupée avec les CIN 3)
CIN 3	: néoplasie cervicale intra-épithéliale sévère incluant le carcinome in situ

Autres termes :

ACHE	: Adéno-colpo-Hystérectomie élargie
ADP	: Adénopathie
CT	: Chimiothérapie
FCV	: frottis cervico-vaginal
FIGO	: Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens.
HPV(ou PVH)	: Human papillomavirus (papillomavirus humain)
HSCA	: Hystérectomie sans conservation annexielle
IST	: infection sexuellement transmissible
PDV	: perdu de vue
RT	: Radiothérapie
TV	: toucher vaginal



INTRODUCTION

I. Introduction :

Le cancer du col de l'utérus occupe le deuxième rang des cancers féminins dans le monde. Selon les prévisions de l'organisation mondiale de la santé, 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dont 83% sont observés dans les pays en développement [1].

Au Maroc, il demeure un véritable problème de santé publique avec une estimation, d'environ 6000 nouveaux cas et environ 3000 décès par an [2].

Il est actuellement bien établi que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin. D'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme cofacteurs de la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col de l'utérus [3-4].

Le cancer du col utérin est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, dont le signe majeur est l'hémorragie génitale [3].

Il existe pour dépister ce cancer, un test simple non invasif, non douloureux, sans danger et peu coûteux dont l'efficacité a été prouvée, il s'agit du frottis cervico-vaginal qui peut être réalisé par tous les médecins.

L'expérience dans les pays développés a montré que des programmes de dépistage organisé bien planifiés, pouvaient considérablement réduire le nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin et le taux de mortalité associée [1].

II. Buts du travail :

Ce travail a pour objectifs :

- ❖ De définir la place du cancer du col utérin dans la pratique quotidienne au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohamed VI, de Marrakech.

Et à travers ça :

- ❖ De dresser un profil épidémio-clinique de ce cancer dans la région de Marrakech-Tensift Al Haouz.
- ❖ D'évaluer la prise en charge de nos patientes au sein du C.H.U Mohammed VI, dans l'optique d'une optimisation future de cette prise en charge.

*MATIERES
ET
METHODES*

I. Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 246 cas de cancers du col utérin colligés au service d'oncologie-Radiothérapie du centre Hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, la période d'étude est de 5 ans, étalée du 01 janvier 2002 au 31 décembre 2006.

Les critères d'inclusion des patientes retenus sont les suivants :

- Tous les cas de cancers du col utérin histologiquement prouvés
- Sans restriction d'âge
- Tous stades cliniques confondus

II. Méthode :

Une fiche d'exploitation a été élaborée afin de recueillir de chaque dossier clinique exploité : (Annexe 1)

- Les données sociodémographiques et épidémiologiques
- Les données cliniques
- Les données histologiques
- Les données radiologiques
- Les données thérapeutiques
- Les données évolutives

Ces données ont été analysées avec le logiciel de bio-statistique SPSS dans sa version 10.5.



RESULTATS

I- Fréquence :

De janvier 2002 à décembre 2006, 246 cas de cancers du col utérin ont été traités dans notre formation, Ce qui représente environ 9 % de tous les cancers colligés durant cette période, et 28,4 % des cancers gynéco-mammaires.

Ainsi le col de l'utérus représente la deuxième localisation cancéreuse chez la femme, après le cancer du sein.

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

Année	2002	2003	2004	2005	2006
Nombre de cancer du col	34	61	57	50	44

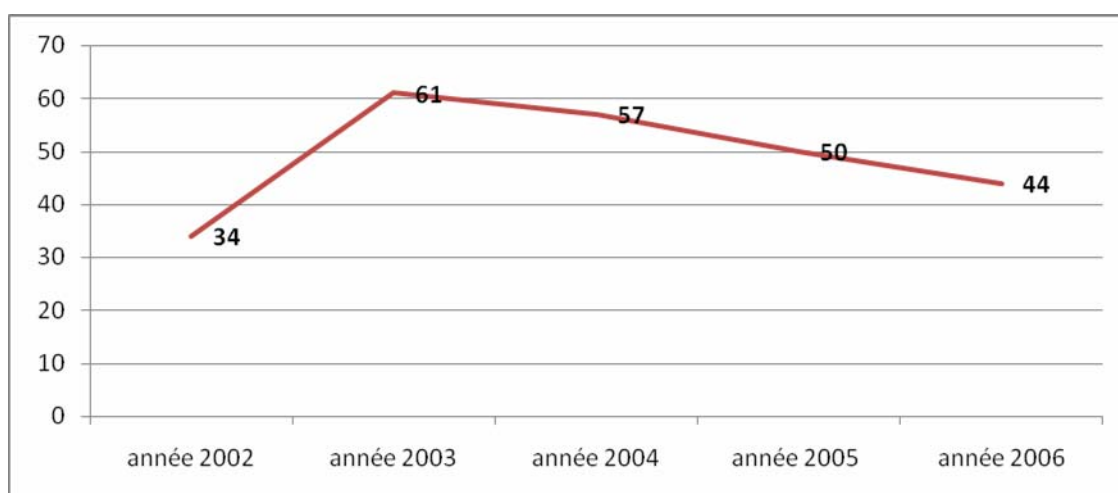


Figure 1 : Répartition des malades selon l'année de recrutement

Tableau II : Fréquence des cancers gynéco-mammaires durant la même période (2002-2006)

Cancers gynéco-mammaires	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Cancer du sein	506	58,5
Cancer du col utérin	246	28,4
Cancer de l'ovaire	64	7,4
Cancer de l'endomètre	31	3,6
Cancer de la vulve	18	2,1
total	865	100

II. caractéristiques sociodémographiques :

1 – L'origine géographique :

La majorité de nos patientes (39,4%) proviennent de la ville de Marrakech.

Tableau III : Répartition des patientes selon l'origine géographique

		Nombre de cas	Pourcentage (%)
URBAIN	Marrakech	97	39.4
	Autres villes	61	24.8
RURAL		88	35.8

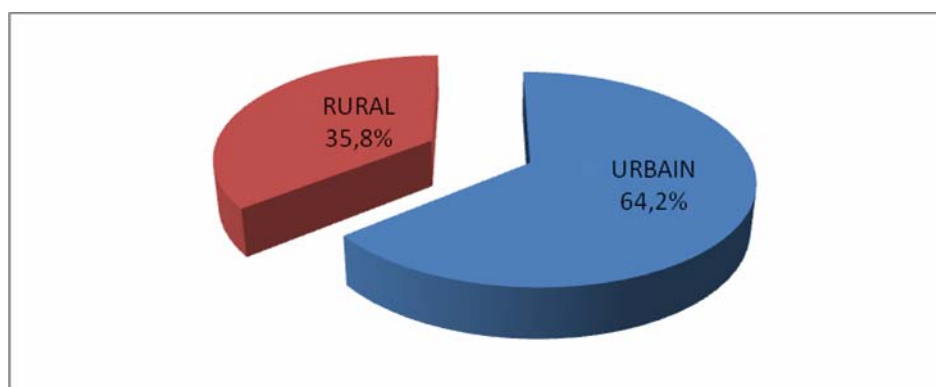


Figure 2 : Répartition des patientes selon l'origine géographique :

2 – statut socio-économique :

Dans notre série, 225 patientes (soit 91.3 % des cas) étaient sans profession rémunérée. La profession des conjoints n'a pas pu être précisé.

Sur l'ensemble de nos patientes, seulement 12 étaient mutualistes, soit 4.9 % des cas. Le niveau socio-économique rapporté par notre étude est bas chez 201 malades, soit 81,7 % des cas.

III- Caractéristiques épidémiologiques

1 – l'âge des patientes :

La moyenne d'âge de nos patientes est de 51,17 ans, avec des extrêmes de 28 et 83ans.

Tableau IV: Répartition des femmes par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre de femmes	Pourcentage(%)
Entre 20 et 30 ans	3	1.2
Entre 30 et 40 ans	35	14.2
Entre 40 et 50 ans	71	28.9
Entre 50 et 60 ans	84	34.1
Plus de 60 ans	53	21.6
TOTAL	246	100

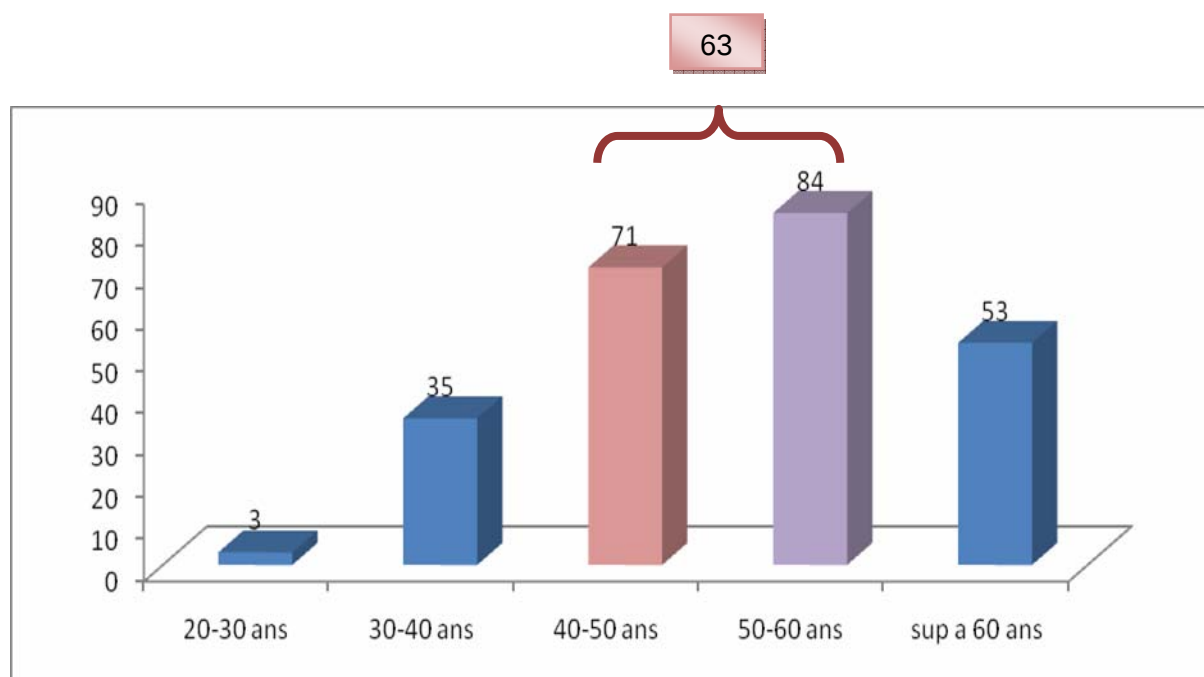


FIGURE 3 : Répartition des femmes par tranche d'âge.

Les femmes âgées entre 40 et 60 ans sont les plus touchées, représentant 63% des cas.

2 – La parité

Elle a été Précisée dans les 246 cas, la parité moyenne était voisine de 5 pares / femme.

La multiparité (soit 3 pares et plus) a été retrouvée chez 202 de nos patientes (82,1% des cas). 35 femmes avaient moins de 3 enfants (14,5 %), et seulement 9 étaient nullipares (3.4%).

Tableau V: Répartition des malades selon la parité

parité	nombre	Pourcentage (%)
Multipare	202	82.1
Paucipare	35	14.5
nullipare	9	3.4
total	246	100

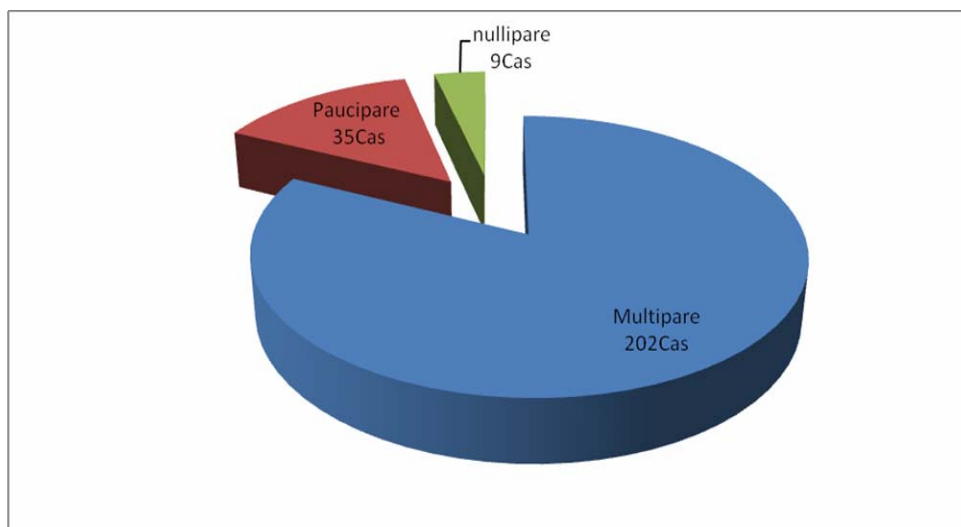


FIGURE 4 : Répartition des malades selon la parité

3 – Statut hormonal :

Selon le statut hormonal, 132 femmes étaient ménopausées, soit 53,7% des cas, versus 114 non ménopausées soit 46,3 %.

Tableau VI : Répartition des malades selon le statut hormonal

Statut hormonal	Nombre de cas	Pourcentage (%)
ménopausées	132	53.7
Non ménopausées	114	46.3
<u>totale</u>	246	100

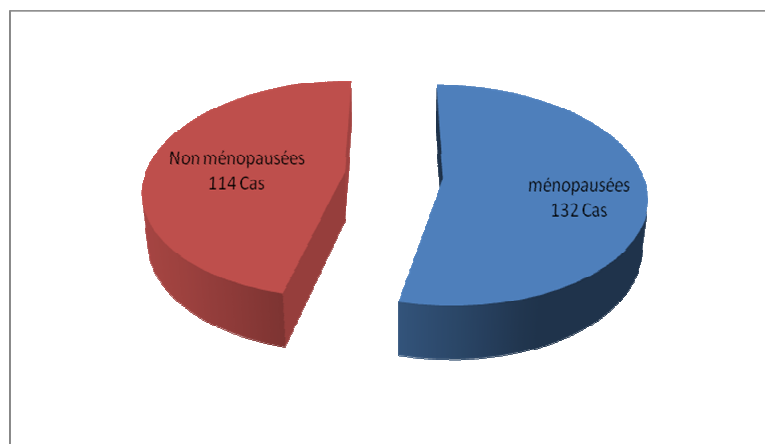


FIGURE 5 : Répartitions des malades selon le statut hormonal

4- moyens de contraception

En ce qui concerne la contraception :

- 36,2% des patientes n'ont jamais utilisé de moyen de contraception.
- 51.2% sont ou ont été sous contraception orale hormonale. la durée moyenne est de 6 ans.
- 10.6 % ont utilisé une contraception mécanique (DIU).
- 2.1% ont eu une ligature des trompes.

Tableau VII : Répartition selon les moyens de contraception

Moyen de contraception	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Pas de contraception	89	36,2
Contraception orale hormonale	126	51.2
D I U	26	10.6
Ligature des trompes	5	2
total	246	100

5– Dépistage par frottis cervico- vaginal :

Cet examen de dépistage systématique n'a été malheureusement réalisé que par 23 patientes, soit 9.3% des cas.

Tableau VIII : Dépistage par frottis cervico-vaginal :

Frottis cervico-vaginal	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fait	23	9.3
Non fait	223	90,7

6– Antécédents Médico-chirurgicaux:

6-1 Antécédents gynécologiques :

Dans notre étude, nous avons trouvé des antécédents de :

- Fibrome utérin dans 2 observations, soit 0.8 % des cas.
- Grossesse extra utérine dans 1 observation, soit 0.4 % des cas.
- Avortement précoce dans 4 observations soit, 1.6 % des cas.

Concernant les facteurs de risques infectieux, nous avons noté :

- La notion de partenaires multiples dans 9 observations, soit 3,7 % des cas
- Des Antécédents d' IST à répétition dans 24 observations, soit 9.8 % des cas
- l'âge du premier rapport sexuel se situe entre 15 et 20 ans pour plus de la moitié de nos patientes (60,6% des cas).

Tableau IX : Répartition des patientes selon l'âge du premier rapport sexuel

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Avant 15 ans	65	26.4
Entre 15 et 20 ans	149	60.6
Entre 20 et 25 ans	27	11.0
Au-delà de 25 ans	5	2.0

6-2 Tabagisme :

La notion de tabagisme a été retrouvée dans deux observations, soit 0,8% des cas.

6-3 Antécédents médicaux :

- diabète dans 8 observations, soit 3.3 % des cas
- HTA dans 10 observations, soit 4 % des cas
- asthme dans 1 observation, soit 0.4 % des cas
- tuberculose pulmonaire traitée chez 2 patientes, soit 0.8 %

6-4 Antécédents chirurgicaux :

- ❖ les antécédents chirurgicaux sont représentés par :
- Une chirurgie viscérale dans 2 observations, soit 0.8 % des cas.
 - une chirurgie pelvienne dans 3 observations, soit 1.2 % des cas (1 cas de grossesse extra utérine, et 2 cas de fibrome).
 - La ligature des trompes dans 5 observations (à but contraceptif).

IV. Caractéristiques Cliniques:

1- le délai à la consultation :

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation, a pu être évalué chez les 246 patientes. Ce délai moyen est d'environ 9 mois avec des extrêmes allant de 1 à 60 mois. 52,4% des cas ont consulté au delà de 6 mois.

Tableau X : Délai à la consultation

Délai de consultation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Inférieur à 3 mois	30	12,2
Entre 3 et 6 mois	87	35,4
Entre 6 et 12 mois	60	24,4
Plus de 12 mois	69	28,0

2- Signes fonctionnels :

La stratégie diagnostique classique consistait à penser au cancer du col utérin devant toute métrorragie.

La stratégie moderne consiste à dépister le cancer du col utérin aux stades infracliniques avant l'apparition des signes fonctionnels.

Ainsi, seulement 6 cas ont été diagnostiqués aux stades infracliniques.

Quant à la quasi-totalité des cas, le diagnostic a été posé au stade symptomatique avec comme maître symptôme, les métrorragies (dans **91,8%** des cas) provoquées par les rapports sexuels et ou les toilettes intimes chez 80,5% des cas, et spontanées chez 11,3 % des patientes.

Ces métrorragies étaient isolées ou associées à d'autres symptômes :

- ✓ les leucorrhées retrouvées dans 65% des cas
- ✓ les douleurs pelviennes dans 58,4%
- ✓ signes urinaires :
 - Brûlure mictionnelle ++ (dans 25,6 % des cas)
 - Dysurie (dans 5,2 % des cas)
 - Pollakiurie (dans 9,6% des cas)
 - Hématurie (dans 0,8% des cas)
- ✓ autres signes : constipation (0,8%), lombalgie (1,2%), dyspareunie (3%).

Tableau XI : Répartition des malades selon les signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Métrorragies :		
Provoquées ;	198	80,5
Spontanées ;	27	11,3
Leucorrhées	159	65
Douleur pelviennes	143	58,4
Signes urinaires	33	13,4
constipation	5	2
Lombalgie	2	0,8
Dyspareunie	3	1,2
Découverte fortuite	6	2,4

3– Examen clinique :

Dans notre série, l'altération de l'état général définit par un indice de KARNOFSKY (Annexe 3) inférieur à 80%, a été retrouvée chez 86 patientes, soit 35 % des cas.

➤ **Le toucher vaginal a retrouvé :**

- ✓ une taille tumorale clinique moyenne de 5 cm avec des extrêmes de 2 et 9 cm
- ✓ Une atteinte du vagin chez 170 patientes, soit 69,1 % des cas : atteinte des 2/3 supérieurs dans 60,5% tandis que l'extension au 1/3 inférieur n'a été retrouvée que dans 8,6 % des cas.

➤ **Le toucher rectal a retrouvé :**

- ✓ Une atteinte de la paroi rectale chez 6 patientes soit 2,4 % des cas
- ✓ Une atteinte des paramètres chez 171 patientes (soit 69,5 % des cas) ; avec des paramètres infiltrés dans 41,9% des cas, et fixés dans 27,6% des cas.

➤ **L'examen des aires ganglionnaires :**

Les aires ganglionnaires étaient libres chez 245 patientes, par contre on note des adénopathies inguinales dans une observation, soit 0,4 % des cas.

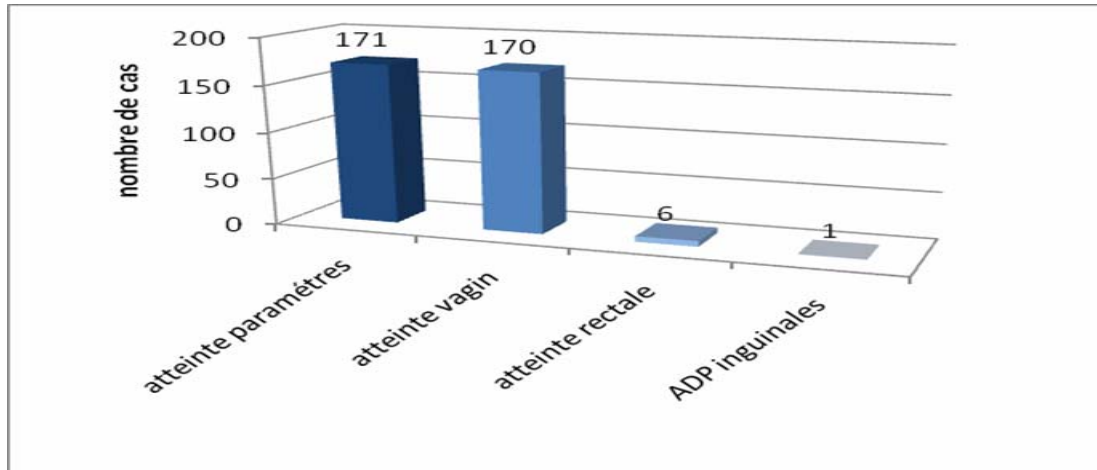


Figure 6 : Données de l'examen clinique.

V – ANATOMIE-PATHOLOGIE :

1 – Aspect macroscopique :

L'aspect ulcéro-bourgeonnant du cancer du col utérin a été retrouvé chez 212 patientes, soit 86,1% des cas.

2 –type histologique :

Le type histologique a été déterminé par la biopsie du col de l'utérus, qui a été réalisée chez toutes nos malades. Le type histologique prédominant est le carcinome épidermoïde retrouvé dans 92,7% des cas. L'adénocarcinome vient en seconde position avec un pourcentage de 5,7 % des cas.

Les autres types histologiques sont plus rares :

- ✓ Carcinome adénoquameux (0,8% des cas).
- ✓ Sarcome (0,4% des cas).
- ✓ Carcinome à cellule neuroendocrine (0,4% des cas).

Tableau XII: Répartition des malades selon le type histologique

	Nombre de cas	Pourcentage %
Carcinome Epidermoïde	228	92.7
Adénocarcinome	14	5,7
Sarcome	1	0.4
Carcinome adénosquameux	2	0.8
Carcinome à cellule neuroendocrines	1	0,4
Totale	246	100

Tableau XIII : Répartition selon le type histologique et le degré de différenciation

	Bien différencié	Moyennement différencié	indifférencié
Carcinome épidermoïde	92	108	28
Adénocarcinome	9	4	1

VI – BILAN D’EXTENSION

1– Radiographie thoracique :

La radiographie du thorax a été réalisée chez 237 patientes, soit 96,3% des cas.

Elle était normale chez 235 patientes soit 95.5 %.

Par ailleurs on a noté des images évocatrices de localisations secondaires chez 2 patientes, soit 0,8 % des cas.

2– imagerie abdomino–pelvienne

Dans notre série, 239 patientes ont bénéficié d’une imagerie abdomino–pelvienne soit 97.15 % des cas.

Tableau XIV : Répartition des malades selon l'imagerie abdomino-pelvienne(ABP)

	Nombre de cas	Pourcentages (%)
Echographie abdomino-pelvienne	72	29.3
Scanner abdomino-pelvien	167	67.9
I.R.M abdomino-pelvienne	0	0
Non faite	7	2.8
total	246	100

En raison du coût élevé de l'IRM, seul le scanner et l'échographie abdomino-pelvienne ont été réalisés chez nos patientes.

3- Urographie Intra-Veineuse (U.I.V) :

Cet examen a été réalisé chez 145 patientes (soit 58.9 % des cas) le plus souvent couplée à la TDM, afin de détecter un éventuel retentissement du cancer sur le haut appareil urinaire.

4- Bilan endoscopique :

4-1 cystoscopie :

Dans notre série, la cystoscopie a été demandée lorsqu'on suspectait une atteinte vésicale. Ainsi 39 de nos patientes (soit 16.8% des cas) ont bénéficié de cet examen, et l'atteinte vésicale a été trouvée chez 18 malades (soit 7,3 % des cas).

4-2 Rectoscopie :

La rectoscopie a été pratiquée lorsqu'on suspectait une atteinte rectale (tumeur à développement postérieur important ou infiltration de la cloison recto-vaginale à l'examen clinique et/ou sur les images tomodensitométriques). Cet examen a été réalisé chez 25 patientes (soit 9.1 % des cas) et l'atteinte rectale n'a été retrouvée que chez 5 malades (soit 2,0 % des cas).

5 – Résultats du bilan d'extension :

Dans notre étude et au terme de ce bilan, nous avons pu détecter :

- Une urétéro-hydronéphrose (U.H.N) chez 54 patientes, soit 21.9% des cas
- Des adénopathies : - iliaques chez 29 patientes, soit 11,8% des cas
-Lombo-aortiques chez 6 patientes, soit 2,5 % des cas
- Une atteinte vésicale chez 18 patientes, soit 7.4% des cas
- Une atteinte rectale chez 5 patientes, soit 2,0 % des cas
- des métastases hépatiques chez 2 patientes, soit 0.8% des cas
- Des métastases pulmonaires chez 2 patientes, soit 0.8 % des cas

Par ailleurs, ce bilan n'a révélé aucune anomalie chez 130 patientes, soit 52,8% des cas

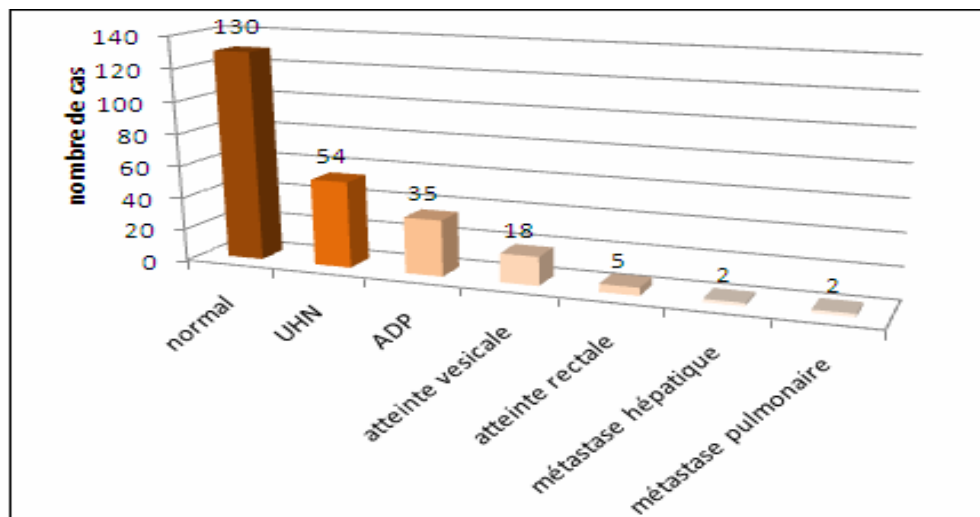


Figure 7 : répartition des patientes selon les résultats du bilan d'extension

VII – CLASSIFICATION :

Nous avons procédé à une stadification basée sur les données de l'examen clinique et complétée par les données du bilan d'extension. Pour cela, nous avons adopté la classification de la F.I.G.O et de l'IGR (voir annexe 4).

Ainsi, nous avons trouvé :

- ❖ 48 cas de cancer **stade I**, soit 19.5 % des cas
- ❖ 103 cas de cancer **stade II**, soit 41.8 % des cas
- ❖ 61 cas de cancer **stade III**, soit 24.8 % des cas
- ❖ 34 cas de cancer **stade IV**, soit 13.9 % des cas

Tableau XV : Répartition des patientes selon le stade clinique.

STADE		Nombre de cas	Pourcentage(%)
STADE 0		0	0
STADE I	IA	2	0.8
	IB	46	18.7
STADE II	IIA	19	7.8
	IIB proximal	49	19,9
	IIB Distal	35	34,1
STADE III	IIIA	7	2.9
	IIIB	54	21.9
STADE IV	IVA	23	9.3
	IVB	11	4.5

La plupart de nos patientes ont consulté à un stade localement avancé ou métastatique (IIB distal à IVB), soit 72,7 % des cas.

VIII –TRAITEMENT :

1 –Modalités thérapeutiques :

La majorité des malades ont bénéficié d'un traitement chirurgical qui était souvent associé à la radiothérapie ou à la radiochimiothérapie en fonction du stade clinique.

1-1 Traitement chirurgical :

La chirurgie du cancer du col utérin, dans les stades opérables, est une technique à prétention carcinologique lourde, qui vise à pratiquer dans la continuité une exérèse de l'utérus, des tissus avoisinants (paramètres, ligaments utéro-sacrés, une collerette du fond vaginale de 2 à 3 cm), et son atmosphère cellulo-lymphatique.

Dans notre série, 152 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical, soit 61.8 % des cas. L'ACHE était le geste le plus pratiqué avec 92.8 % des cas traités chirurgicalement.

Tableau XVI: type de chirurgie selon le stade

	STADE I		STADE II		STADE III	
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
ACHE	1	35	18	81	6	0
HTSCA	0	10	0	0	0	0
Hystérectomie totale	1	0	0	0	0	0

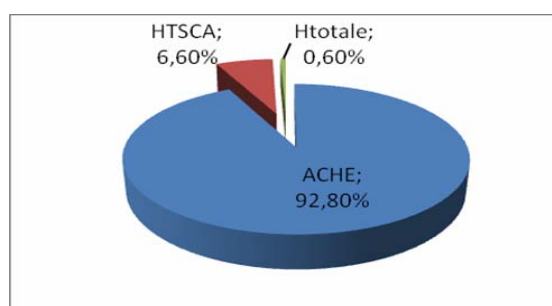


Figure 8 : répartition des patientes opérées selon le geste chirurgical.

a- résultats anatomo-pathologique :

L'étude anatomo-pathologique des pièces opératoires a trouvé :

- ✓ Une taille tumorale moyenne de 7 cm avec des extrêmes de 2 à 13 cm.
- ✓ Un carcinome épidermoïde chez 150 patientes (soit 98,7%), et un adénocarcinome chez 2 patientes (soit 1,3%).
- ✓ Une collerette vaginale indemne chez 103 patientes (soit 43,1%), et envahie chez 38 patientes (soit 15,4%). La taille de la collerette vaginale variée entre 1 et 3 cm.

- ✓ Un envahissement ganglionnaire chez 29,3 % des patientes. Le curage avait ramené 11 ganglions en moyenne.
- ✓ Un envahissement des paramètres chez 33,7 % des patientes.

1-2 la Radiothérapie :

La radiothérapie externe en cobalt 60 et à l'accélérateur linéaire, à été faite chez 211 patientes, soit 85,7 % des cas le plus souvent en association avec la chimiothérapie. Elle a été réalisée en préopératoire dans 8,1 % des cas, et en post opératoire dans 51,6 % des cas.

La radiothérapie exclusive était indiquée chez 26 % des patientes, dont 15 % des cas pour des stades avancés : III et IV.

Tableau XVII : répartition des patientes traitées par radiothérapie :

Radiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Pré- opératoire	20	8,1
Post – opératoire	127	51,6
Exclusive	64	26,0
Non faite	35	14,2
totale	246	100

1-3 la Curiethérapie vaginale et utéro-vaginale :

Dans notre étude, 111 patientes ont été traitées par une curiethérapie. Dans 94.5 % des cas cette curiethérapie était associée à une radiothérapie externe.

Tableau XVIII : patientes traitées par curiethérapie vaginale et utéro vaginale

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Curiethérapie utéro-vaginale	18	16,2
Curiethérapie vaginale	93	83,8

1-4 la chimiothérapie :

La chimiothérapie a été indiquée chez 122 patientes soit 49,6% des cas. Elle était indiquée :

- en néo adjuvant chez 28,4% des cas : 2 à 3 cures avant association radio–chimiothérapie, à base de 5Fluorouracile + Cisplatine.
- En concomitance avec la radiothérapie chez 42,7% des cas, en post opératoire ou en exclusif, à base de cisplatine.
- A visée Palliative chez 6,9 % des cas.

2 – Stratégie thérapeutique :

Les malades étaient traitées selon 5 modalités :

- 117 malades soit 47,6% ont bénéficié d'un traitement par association radio–chirurgicale (stade I, II et IIIa) : 20 cas (8,1%) étaient irradiés avant l'acte chirurgical, et 97 cas (39,5%) en post opératoire.
- 35 patientes soit 14,2% ont été traitées par chirurgie première puis par association radiochimiothérapie (stade I, II et IIIa) avec atteinte ganglionnaire à l'étude anatomo–pathologique).
- 70 malades soit 28,5% ont été traitées par chimiothérapie première puis par association radiochimiothérapie exclusive (stade III et Iva)
- 7 cas ont été traitées par radiothérapie seule (si contre indication aux autres traitements) soit 2,8% cas.
- 17 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative (stade métastatique) soit 6,9% des cas.

Ainsi la modalité thérapeutique la plus utilisée était l'association radio–chirurgicale.

Tableau XIX : Modalités thérapeutiques :

Modalités thérapeutiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
RT + Chirurgie	20	8,1
Chirurgie + RT	97	39,5
Chirurgie première + association CT –RT	35	14,2
CT première + association CT –RT	70	28,5
RT seule	7	2,8
CT palliative	17	6,9
TOTAL	246	100

Les schémas thérapeutiques en fonction du stade clinique sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XX : Schémas thérapeutiques en fonction du stade clinique

Traitement	Ia	Ib	IIa	IIb		IIIa	IIIb	IVa	IVb	Total
				proximal	distal					
RT+Chirurgie		8	2	7	3					20
Chirurgie+RT	2	33	14	26	19	3				97
Chirurgie première + association CT – RT		4	2	13	13	3				35
CT première + association CT –RT						1	52	17		70
RT seule		1	1	3			2			7
CT palliative								6	11	17
Total	2	46	19	49	35	7	54	23	11	246

3 – complications :

Dans notre étude, nous avons noté :

- Des complications post opératoire chez 8 cas (soit 3,3%) :
 - ✓ 1 Cas de fistule vésico vaginale
 - ✓ 4 Cas d'infections urinaires
 - ✓ 3 cas d'infections de la paroi

- Des complications post radiothérapie chez 11 cas (soit 4,5%) :
 - ✓ 6 cas de fibrose post radique
 - ✓ 2 cas de dermite post radique
 - ✓ 1 cas de cystite radique révélée cliniquement par une dysurie
 - ✓ 2 cas de rectite radique révélée par des réctorragies

- Des complications post chimiothérapie chez 9 cas (soit 3,6%) :
 - ✓ Leucopénie chez 5 patientes
 - ✓ Thrombopénie chez 2 patientes.
 - ✓ Anémie chez 2 patientes

X – Evolution :

1 – Réponse clinique au traitement :

Au terme des traitements reçus par nos patientes, nous avons noté :

- 54,9 % de réponses objectives :
 - o 47,6 % de réponse complète
 - o 7,3 % de réponse partielle.

- 19,9 % d'échec thérapeutique

- 25,2 % de nos patientes ont été perdues de vue au cours ou après traitement.

Tableau XXI : répartition des patientes selon l'évolution après traitement.

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Réponse clinique complète au traitement	117	47.6
Réponse clinique partielle au traitement	18	7.3
Echec thérapeutique	49	19.9
PDV	62	25.2
TOTAL	246	100

Tableau XXII : répartition des 184 patientes suivies selon le stade

STADE	STADE I	STADE II	STADE III	STADE IV
Réponse complète au traitement	33	72	12	0
Réponse partielle au traitement	0	10	6	2
Echec thérapeutique	0	5	25	19

2- Surveillance :

La surveillance post thérapeutique s'est faite en consultation tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6mois pendant 3ans puis tous les ans.

Elle était basée essentiellement sur l'interrogatoire, un bon examen clinique et des examens para cliniques annuels, à savoir l'échographie pelvienne ou TDM abdomino-pelvienne lorsque nous suspectons une récidence loco régionale et une radiographie thoracique. D'autres examens ont été demandés selon le contexte clinique.

Le recul moyen de notre étude est de 33,5 mois.

3- Récidive locorégionale :

39 de nos patientes ont présenté une récurrence locorégionale, soit 21,19 % des cas. Ces récurrences étaient pelviennes chez 26 cas (66,6%) et vaginales chez 13 cas (33,3%).

Le délai de récurrence moyen était de 17,5 mois.

4- Evolution métastatique :

12 patientes ont présenté des métastases, soit 6.5 % des cas.

Les métastases étaient ganglionnaires chez 6 patientes (50 %), viscérales chez 5 cas (pulmonaire dans 1 cas, hépatique dans 3 cas, colique dans 1 cas) et cérébrale chez une patiente.

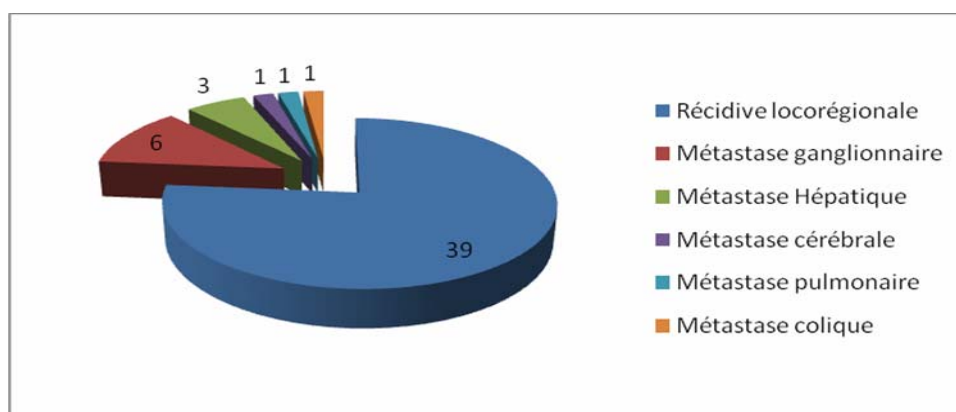


Figure 8 : Répartition des patientes selon le type de récurrence

Tableau XXIII : récurrence selon le stade clinique :

	STADE IIB	STADE III	STADE IV
Récurrence locorégionale	4	21	13
métastases	2	4	6

5– SURVIE GLOBALE:

La survie globale est de 86,9 % à un an et de 71,7 % à 3ans.

La survie à 3 ans n'a été évaluée que pour les patientes recrutées au service de radiothérapie oncologie du CHU Mohammed VI, entre le 01 janvier 2002 et le 31 décembre 2005.

Tableau XXIV : survie globale à 1 an et à 3 ans en fonction du stade FIGO

Stades	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Survie à 1ans	100 %	95, 4 %	74 %	57,1 %
Survie à 3ans	100 %	80 ,4 %	48,8 %	33 ,3 %



DISCUSSION

I- RAPPELS :

1- Rappel Embryologique : [5-6]

Le col utérin naît de la fusion de la partie moyenne des canaux de Muller. L'épithélium malpighien de l'exocol provient de l'épithélium du canal utérin primitif.

L'épithélium cylindrique devient mucipare par métaplasie de ce même épithélium primitif. Certaines cellules indifférenciées dites cellules de réserve présentes au niveau de l'endocol, possèdent la possibilité de manifester une différenciation malpighienne ou cylindrique. Le canal extérieur du mésonephrose peut persister sous forme de vestiges wolffiens au niveau du col ce qui permet d'expliquer la présence de certaines tumeurs.

2- Rappel Histologique : [7-8-9-10-11]

Le col de l'utérus est tapissé par deux types d'épithélium (figure 9):

- Épithélium pavimenteux (appelé également épithélium malpighien)
- Épithélium cylindrique (appelé également épithélium glandulaire).
- Zone de jonction ou de transition séparant les 2 types d'épithélium.

L'épithélium pavimenteux stratifié est constitué de plusieurs couches de cellules de plus en plus plates. Il tapisse normalement la plus grande partie de l'exocol et du vagin. Il est opaque et de couleur rose pâle avant la ménopause (figure 10).

Sa couche inférieure (basale), constituée de cellules rondes, est fixée à la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent. Après la ménopause, l'épithélium pavimenteux s'amincit (moins de couches cellulaires), il prend une couleur rose blanchâtre et devient plus fragile, donc plus sensible aux traumatismes, ce qui se traduit souvent par de petites hémorragies ou pétéchies. [7-8]

L'épithélium cylindrique tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol. Il est constitué d'une seule couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale. Cet épithélium est donc beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux qui tapisse l'exocol. A l'examen au spéculum endocervical, il apparaît d'un rouge brillant.

[7](Figure 11)

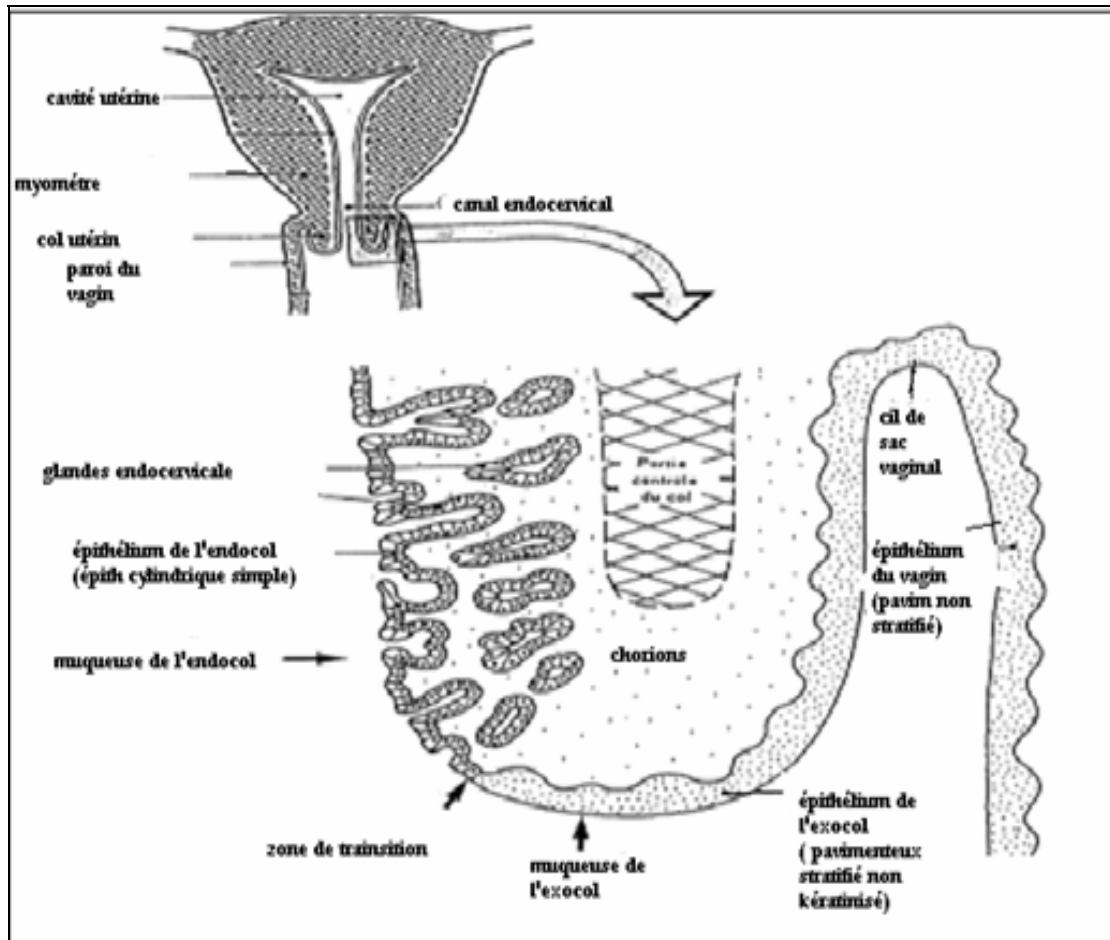


Figure 9: schéma montrant l'épithélium endocervical, l'épithélium exocervical et la zone de transition. [11]

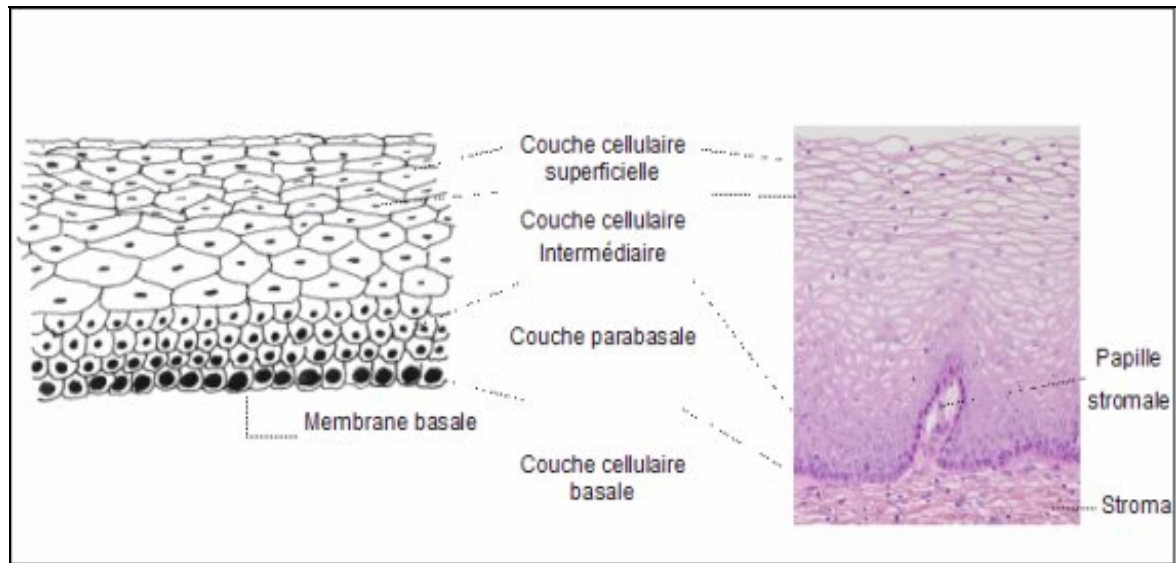


Figure 10: Epithélium pavimenteux stratifié (x20) [11]

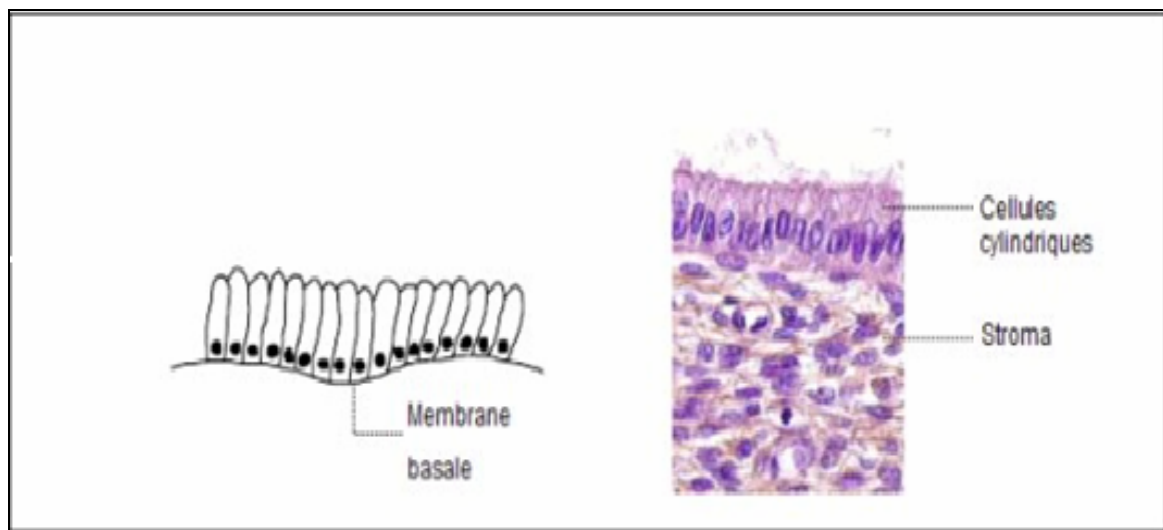


Figure 11: Epithélium cylindrique (x40) [11]

La jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) se présente sous la forme d'une ligne étroite, marquée par une dénivellation à cause de la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique. (Figure 12)

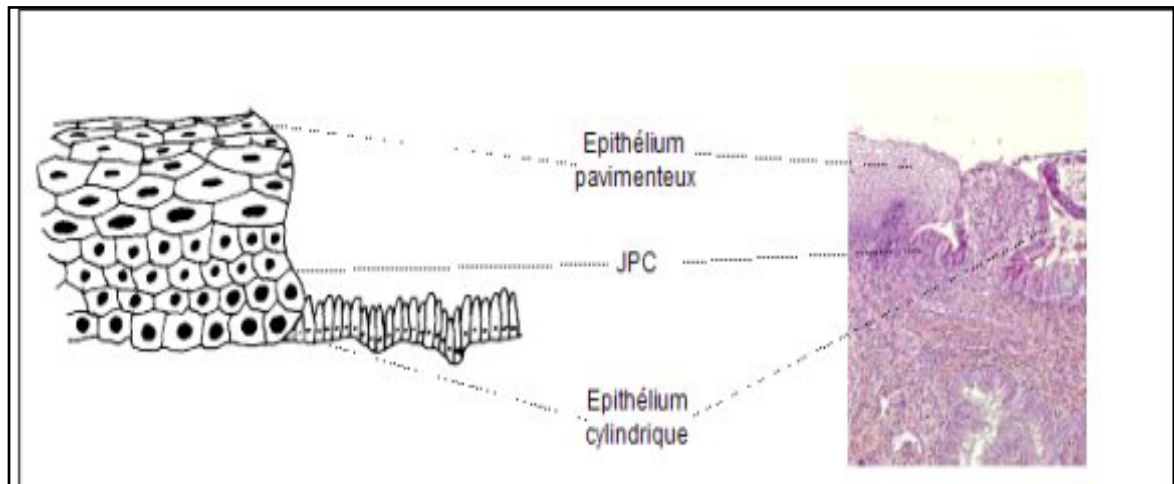


Figure 12 : Jonction pavimento-cylindrique (x10) [11]

La localisation de la JPC originelle varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, le traumatisme provoqué par l'accouchement et l'utilisation ou non d'une contraception orale [7-8]. (figure 13)

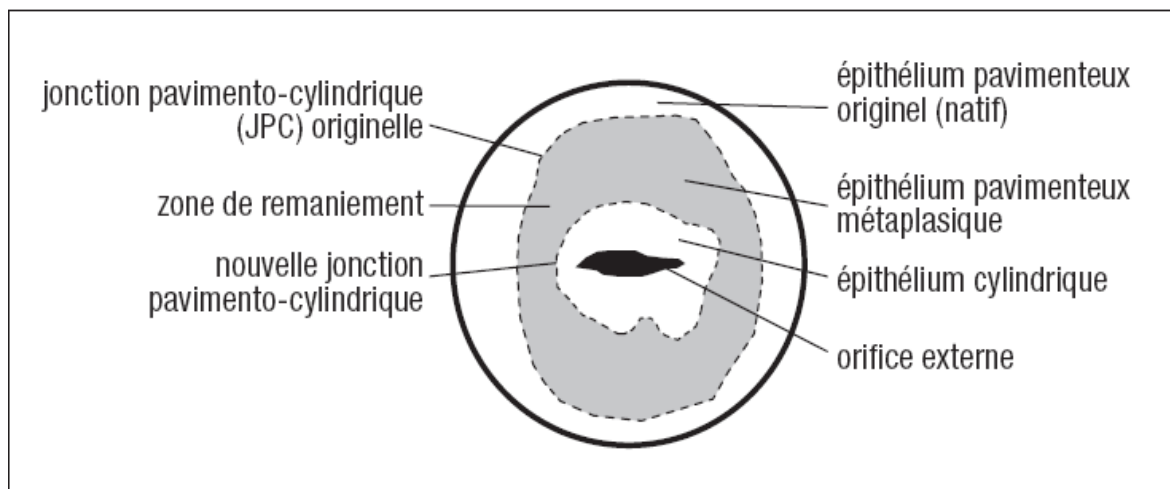


Figure 13 : Zone de remaniement du col de l'utérus d'une femme en activité génitale. [8]

Lorsqu'il est exposé à l'acidité vaginale, l'épithélium cylindrique est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié, constitué d'une couche basale de cellules polygonales dérivées des cellules de réserve sub-épithéliales.

C'est ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux qui est appelé métaplasie pavimenteuse et qui donne naissance à une nouvelle JPC.

Une fois arrivé à maturation, l'épithélium pavimenteux nouvellement formé ressemble beaucoup à l'épithélium pavimenteux originel. Toutefois, à l'examen visuel, la JPC nouvellement formée est différente de la JPC originelle.

La zone de remaniement correspond à la région du col entre la JPC originelle et la nouvelle JPC, là où s'est produite la métaplasie pavimenteuse, c'est-à-dire là où l'épithélium cylindrique a été remplacé par un épithélium pavimenteux. [7-9]

3 – RAPPEL ANATOMIQUE [5-12-13-14]

3-1 Configuration de l'utérus et du col de l'utérus :

L'utérus est l'organe de la gestation ; situé entre la vessie et le rectum, au dessous des anses intestinales et du colon iléo-pelvien et au dessus du vagin. Il représente vers sa partie moyenne un rétrécissement appelé isthme et qui le divise en 2 parties : supérieure qui est le corps et inférieure qui est le col. [5]

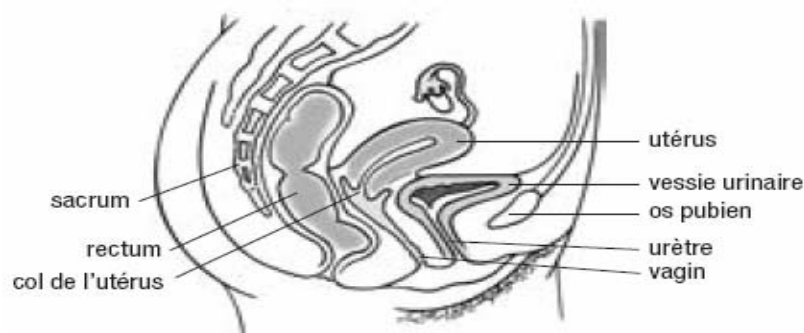


Figure 14 : vue latérale de l'utérus et du col de l'utérus [8]

Le corps utérin est de forme conoïde et aplati d'avant en arrière ; le fundus de l'utérus est fortement convexe dans le sens antéropostérieur, rectiligne transversalement chez la nullipare et convexe chez la multipare.

Les cornes utérines prolongent le fundus et se continuent avec les trompes, elles donnent insertion aux ligaments ronds et propres de l'ovaire.

Le col est cylindrique et un peu enflé à sa partie moyenne. Il est divisé en deux portions par l'insertion vaginale :

- la portion supra-vaginale, prolongeant le corps.
- la portion vaginale (anciennement appelée intra-vaginale), visible au spéculum et accessible au doigt par le toucher vaginal. Celle-ci est percée à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col qui donne accès au canal cervical. L'aspect en est variable : chez la nullipare, l'orifice est punctiforme ; chez la primipare, l'orifice s'allonge transversalement avec une lèvre antérieure, une lèvre postérieure et deux incisures latérales. Chez la multipare, le canal cervical prend l'aspect d'une fente large et irrégulière. [12-13-14]

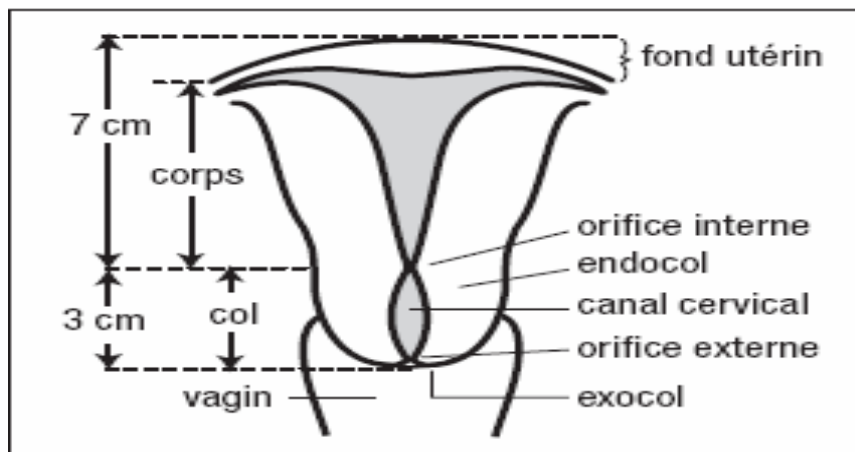


Figure 15 : Schéma illustrant la configuration interne de l'utérus [8]

3-2 Rapports :

L'utérus ayant dans son ensemble la forme d'un cône aplati d'avant en arrière, on lui distingue : deux faces antérieure et postérieure, deux bords latéraux, une base dirigée en haut et un sommet tourné vers le bas qu'est le col.

Le col utérin répond :

- En avant : à la vessie par l'intermédiaire d'une couche de tissu cellulaire lâche, sans interposition de péritoine.
- En arrière : aux anses intestinales et au rectum, par l'intermédiaire du péritoine qui se réfléchit sur la face antérieure du rectum formant le cul de sac recto-vaginal de Douglas.
- Latéralement : aux ligaments larges (ou paramètres) qui sont longés par les artères et veines utérines et l'uretère pelvien (figure 2.8).

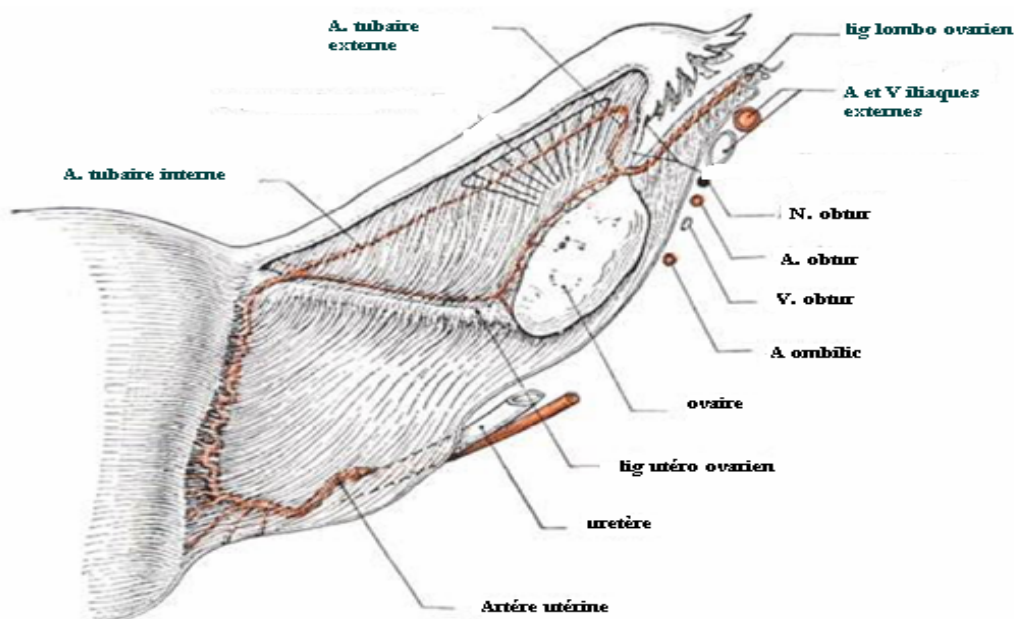


Figure 16 : rapport de l'utérus. Vue de face [12]

- En haut : au corps de l'utérus duquel il est séparé par l'isthme.
- En bas : à la paroi vaginale. Le vagin s'attache sur toute la paroi du col utérin de telle sorte qu'on peut diviser le col en 2 parties : extravaginale et vaginale.

3-3 Vascularisation [14] :

Les artères qui alimentent l'utérus et le col sont issues des artères iliaques internes et de leurs branches utérines, cervicales et vaginales.

Les branches cervicales descendent sur toute la longueur du col en position 3 heures et 9 heures. Les veines du col cheminent parallèlement aux artères.

3-4 Drainage lymphatique : [1]

Le col de l'utérus a un riche réseau lymphatique, particulièrement abondant dans les couches musculaires. Le drainage cervical part du réseau collecteur péricervical et se jette dans trois pédicules principaux.

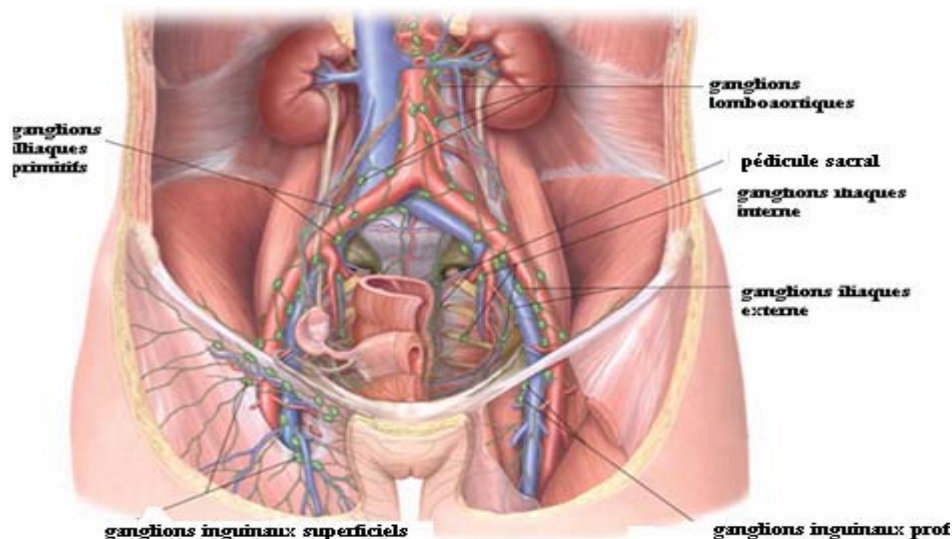


Figure 17 : schéma illustrant le drainage lymphatique du col de l'utérus. [12]

Le pédicule pré-urétéral, qui traverse le paramètre et atteint les ganglions iliaques externes (ganglion obturateur de Leveuf et Godard sous la veine), qui constituent le groupe médian situé au-dessus du nerf obturateur et en dehors de l'artère ombilicale et contre la paroi pelvienne. Ils se drainent dans les ganglions situés au niveau de la bifurcation iliaque externe-iliaque interne.

Le pédicule iliaque interne, en arrière de l'uretère, se jette dans les lymphatiques iliaques internes (hypogastriques).

Le pédicule sacral, se porte en arrière au sein des ligaments utérosacrés, se jette dans les lymphatiques sacraux et dans ceux du promontoire dans l'angle de la bifurcation aortique. On distingue également le groupe intermédiaire (entre artère et veine) et le groupe latéral (au-dessus de la veine).

Les ganglions pelviens se drainent ensuite vers les ganglions iliaques primitifs puis vers les ganglions lomboartiques (Figure 17).

3-5 Innervation :

Les nerfs viennent du plexus hypogastrique. L'exocol ne possède pas de terminaisons nerveuses. En revanche, l'endocol possède de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles ce qui le rend sensible aux stimuli douloureux, aux blessures et à l'étirement.

II- Histoire naturelle du cancer du col utérin :

L'épithélium pavimenteux stratifié qui tapisse le col constitue une protection contre les substances toxiques et les infections.

Dans des conditions normales, les couches supérieures se renouvellent sans cesse, assurant ainsi le maintien de l'intégrité de la couverture épithéliale, grâce à la formation constante et ordonnée de nouvelles cellules dans la couche basale. Cependant, en présence d'une infection à HPV persistante et autres cofacteurs, les cellules pavimenteuses métaplasiques de la zone de remaniement prennent un aspect anormal. On parle alors de lésion précancéreuse épidermoïde du col ou dysplasie. Par la suite, ces cellules vont proliférer de façon désordonnée, typique d'une évolution cancéreuse, et conduire au carcinome épidermoïde.

De ce fait, le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital en passant par les différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection. [15-16]

1- L'infection à Papillomavirus humain (HPV):

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) dont le génome est constitué d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques. La région L (Late) code pour les protéines de structure L1 et L2 composant la capsid. La région E (Early) code pour 7 protéines non structurales E1-E7. La dernière région, non codante, contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription. Il existe un peu plus de 120 génotypes différents qui se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens [17,18].

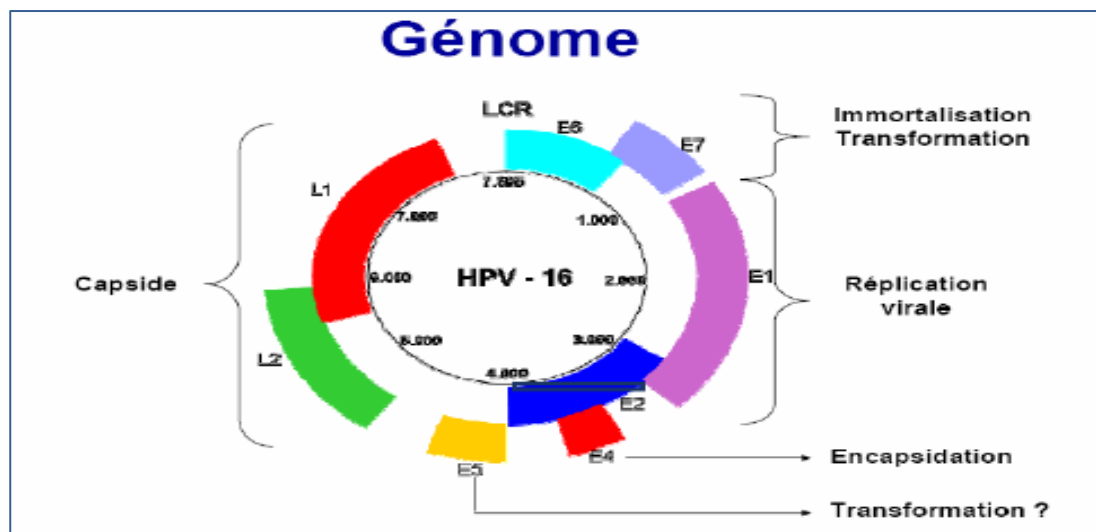


Figure 18 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génétype 16) [17]

L'infection génitale par un HPV est une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus répandues chez les femmes jeunes sexuellement actives. Le nombre des 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. L'infection persistante à HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause du cancer du col utérin [18-19-20].

Ce virus est transmis par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports ; la prévention de la transmission est très difficile : les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces. Car le virus peut être présent sur toute la zone anogénitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années. [17-21-22]

Il existe plus de 50 génotypes d'HPV pouvant infecter la sphère ano-génitale sur plus de 120 existants ; seuls 18 sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin dont 12 de façon bien établie. Parmi ceux-ci, 8 génotypes (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) sont impliqués dans 95 % des cancers du col utérin [18-23].

Les génotypes 16 et 18 sont responsables dans les pays occidentaux d'un peu plus de 70 % des cancers du col utérin, ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins anti-HPV. L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie. [20-24-25-26]. Par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle. Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire.

En effet, la clairance virale (élimination de l'infection virale) des HPV est assez rapide et fréquente, en moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois [27-28-29-30-31].

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène) ils peuvent être subdivisés en trois catégories : [32]

➤ **Cofacteurs liés au HPV :**

- Type viral
- infection simultanée avec plusieurs types oncogéniques ;
- Quantité importante de virus (forte charge virale).

➤ **Facteurs endogènes :**

- Statut immunitaire
- La parité : le risque de cancer du col augmente avec une parité plus importante.

➤ **Facteurs exogènes :**

- Tabagisme
- Coïnfection avec le VIH ou d'autres germes transmis sexuellement, comme le virus herpes simplex 2 (HSV-2), Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrhoeae
- utilisation prolongée des contraceptifs oraux (> 5 ans).

2– Lésions précancéreuses :

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif [16-17-33].

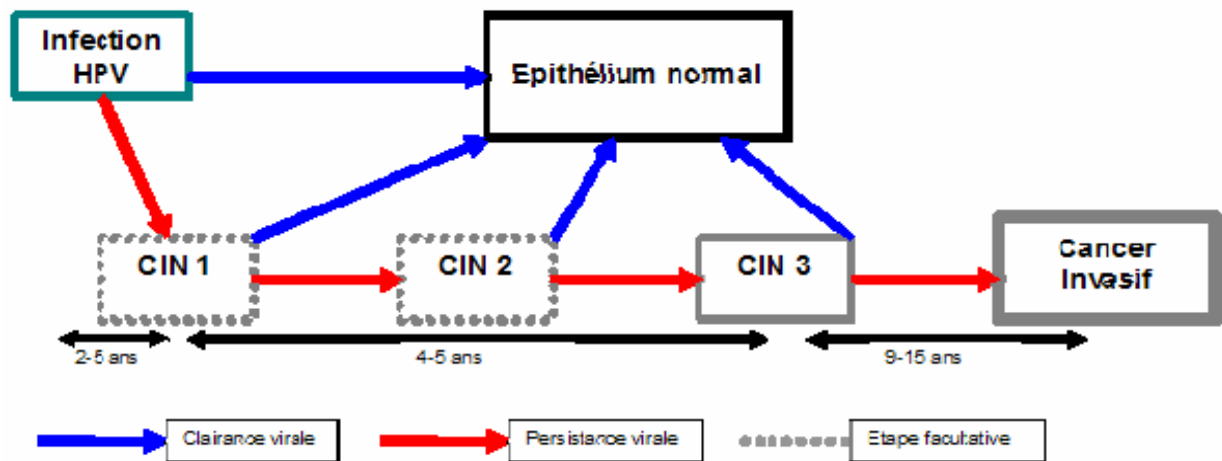


Figure 19 : Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV.^[17]

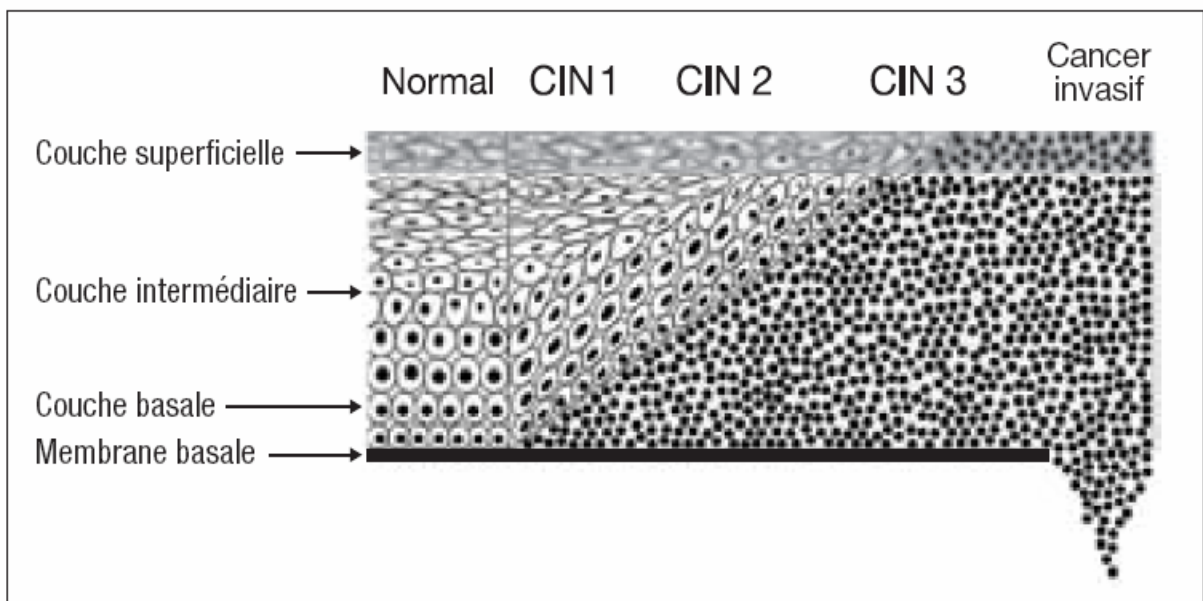


Figure 20 : Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif.^[32]

Ces lésions sont appelées soit dysplasies (légères, moyennes ou sévères) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), soit néoplasies cervicales intraépithéliales selon celle de Richart (CIN pour cervical intraepithelial neoplasia) ^[18-32].

Mais, c'est finalement la classification de Bethesda qui sert de référence d'après les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) suite à l'abandon de la classification de Papanicolaou. Définie par un consensus en 1988, la classification de Bethesda a été réévaluée en 1991 puis plus récemment en 2001 [32]. (Annexe 2)

Tableau XXI: Lésion précancéreuse du col de l'utérus : différentes terminologies employées. [32]

Classification cytologique (employée pour le dépistage)		Classification histologique (employée pour le diagnostic)	
Pap (frottis)	Système Bethesda	CIN	Classifications descriptives OMS
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ASC-US ASC-H	Atypie	Atypie
Classe III	LIEBG	CIN 1, y compris condylome plan	Koïlocytose Dysplasie légère
Classe III	LIEHG	CIN 2	Dysplasie modérée
Classe III	LIEHG	CIN 3	Dysplasie sévère
Classe IV	LIEHG	CIN 3	Carcinome <i>in situ</i>
Classe V	Cancer invasif	Cancer invasif	Cancer invasif

CIN : néoplasie cervicale intraépithéliale ; **LIEBG** : Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade ;
LIEHG : Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade ; **ASC-US** : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ; **ASC-H** : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade.

Les lésions détectées par le frottis cervico-vaginal et les résultats de leur analyse cytologique doivent donc être codifiés selon le système de Bethesda qui rend compte de la qualité du prélèvement et des anomalies éventuelles.

Sont ainsi notées les modifications cellulaires bénignes telles les infections (herpès, mycose) ou les réactions inflammatoires dans le cadre du stérilet et les anomalies cellulaires épithéliales précancéreuses. Ces dernières sont répertoriées en lésions intraépithéliales de bas grade ou de haut grade. L'infection à HPV est Classée dans les lésions de bas grade et sa présence est détectée par la mise en évidence de koïlocytes pathognomoniques de cette virose.

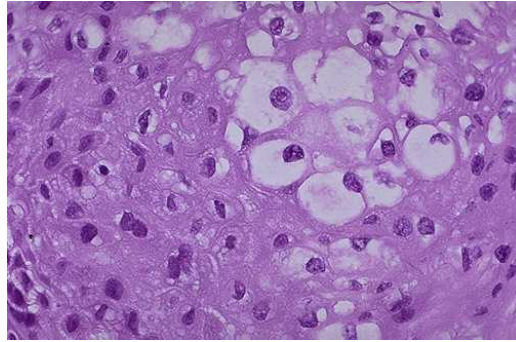


Figure 21 : Cellules vacuolisées à gros noyaux (Koïlocytes) [11]

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les carcinomes in situ assimilés aux CIN 3 [29]. La clairance virale signifie que les tests ne détectent plus l'ADN viral, cependant, les connaissances actuelles ne nous permettent pas de dire avec certitude que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable [27].

3- Cancer invasif du col utérin :

Le cancer devient invasif quand les cellules atypiques envahissent l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux, sous-jacent à la membrane basale.

Le processus débute par un stade micro invasif, invisible à l'œil nu lors de l'examen au spéculum et qui ne peut être diagnostiqué qu'après examen histologique d'un échantillon de tissu provenant d'une biopsie par conisation ou d'une hystérectomie. [32]

Le stade micro-invasif évolue ensuite vers des lésions plus importantes qui peuvent s'étendre au vagin, aux parois pelviennes, à la vessie, au rectum et aux organes distants. S'il n'est pas traité, le cancer du col évolue de façon tout à fait prévisible et l'issue en sera presque toujours fatale. [32]

La majorité des cancers du col de l'utérus est représentée par deux types histologiques [34-35-36] :

3-1 carcinome épidermoïde :

Également appelé malpighien, il est le type histologique le plus répandu (75 % des cancers du col) et débute dans la zone de jonction cylindro-malpighienne.

a- Aspect macroscopique :

Les lésions débutantes peuvent se présenter sous forme d'une induration focale, d'une lésion ulcérée ou en relief. Les lésions se développent dans la quasi-totalité des cas sur une zone de transformation et s'étendent de façon variable sur le reste de la surface exocervicale. Par la suite, en se développant, cette lésion peut se présenter sous forme exophytique, polypoïde ou sous forme endophytique, essentiellement infiltrante.

b- Aspect microscopique :

Ce carcinome tend à reproduire un épithélium malpighien et montre parfois une kératinisation. Classiquement, on distingue des formes :

- à grandes cellules kératinisantes.
- à grandes cellules non kératinisantes.
- à petites cellules.

Actuellement, on retient essentiellement deux formes : kératinisante et non kératinisante. En effet, la forme à petites cellules recouvre au moins partiellement les carcinomes à différenciation neuroendocrine, L'association avec une CIN est habituelle. Quelques particularités histologiques peuvent être signalées : acantholyse avec architecture pseudoglandulaire, dépôts d'amylose, infiltration par des éosinophiles [35].

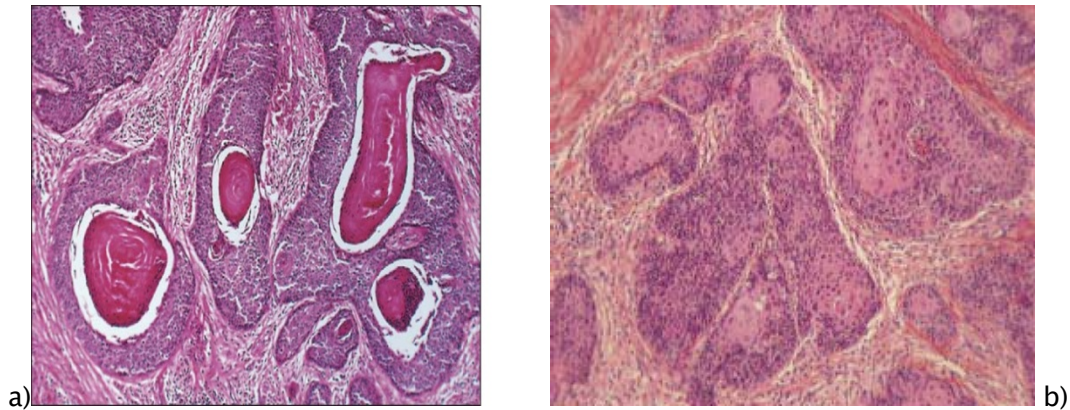


Figure 22 : carcinome épidermoïde a) type kératinisant, b) à grande cellule non kératinisant. [34-35]

3-2 Adénocarcinome :

L'adénocarcinome correspondant aux lésions glandulaires est plus rare (5 % à 20 %).

Actuellement on constate une augmentation de leur fréquence tant absolue que relative, notamment chez les femmes jeunes (moins de 35 ans). Les adénocarcinomes n'infiltrant pas comme le carcinome épidermoïde, il peut s'agir d'une infiltration sous formes de glandes.

a- Aspect macroscopique :

Dans la plupart des cas, l'adénocarcinome apparaît sous forme polypoïde, exophytique, papillaire. Dans 15 % des cas, le col est augmenté de volume ou ulcéré. Dans 15 % des cas, il n'existe pas de modification macroscopique. Même sans modification macroscopique, la tumeur peut être profondément infiltrante.

b- Aspect microscopique :

Sur le plan microscopique, on observe une différenciation glandulaire. Cet aspect microscopique peut être très variable selon le degré de différenciation, le type de l'adénocarcinome, l'importance des atypies cytologiques, de la mucosécrétion, de la réaction desmoplastique.

Le contingent infiltrant peut être associé à un contingent papillaire de surface, à un adénocarcinome in situ, à une CIN, etc.

Si plusieurs types d'adénocarcinomes sont associés, la classification est fondée sur le type prédominant, les autres types n'étant mentionnés que s'ils représentent plus de 10 % de la masse tumorale. [35-34]

3-3 Autres carcinomes :

- Carcinome adénoquameux : il s'agit d'une tumeur associant un contingent de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome.
- Carcinome à cellules vitreuses : adénocarcinome peu différencié ou de carcinome adénoquameux. Les cellules tumorales sont volumineuses. Elles présentent un cytoplasme vitreux, granulaire, fortement éosinophile. Les noyaux sont également volumineux, avec un nucléole proéminent.
- Carcinome adénoïde kystique : observé chez des patientes plus âgées. Les cellules myoépithéliales sont plutôt difficiles à visualiser. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur profondément infiltrante, s'accompagnant d'invasion lymphatique.
- Carcinome adénoïde basal : observé chez les femmes âgées, sur le plan microscopique, on observe des nids ou des cordons de petites cellules, montrant en périphérie une disposition palissadique.

3-4 Autres tumeurs du col utérin :

❖ Les tumeurs primitives :

Exceptionnellement, certaines tumeurs primitives peuvent se développer au dépend du col utérin :

- Les sarcomes (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome embryonnaire).
- Les choriocarcinomes.
- Les mélanomes

❖ Les tumeurs secondaires.

4- Modalités d'extensions :

L'extension se fait dans plusieurs directions :

➤ Extension locorégionale :

L'extension locale se fait de proche en proche ; vers le bas : les culs de sac vaginaux et le vagin. Vers le haut : le canal endocervical, ensuite et précocement, les travées tumorales infiltrent les paramètres comprimant les uretères.

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 très rare, elle est possible à partir d'un adénocarcinome endocervical [35].

➤ Extension Lymphatique :

La propagation lymphatique est précoce et constitue la voie d'extension la plus importante du cancer du col utérin.

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 [35-34].

➤ Extension hématogène :

Les métastases à distance sont rares, elles se font par voie hématogène et se voient dans plus de la moitié des cancers avancés. Les plus fréquentes sont hépatiques et pulmonaires, plus rarement osseuses ou cérébrales [35].

III– EPIDEMIOLOGIE

1– Incidence et Mortalité :

1-1 Dans le Monde

Le cancer du col utérin, maladie virale sexuellement transmissible, constitue un problème majeur de santé publique : avec plus de 500 000 nouveaux cas par an en 2005, il s'agit du deuxième cancer de la femme dans le monde en terme d'incidence, notamment dans les pays en voie de développement où surviennent 83 % des nouveaux cas [37–38].

Le risque pour une femme de développer un cancer du col utérin au cours de sa vie est estimé à 4 % dans ces régions et inférieur à 1% dans les pays industrialisés [37].

Il existe donc de grandes disparités géographiques liées au milieu socioculturel et à l'accessibilité aux modes de prévention et de dépistage qui ont permis de faire diminuer l'incidence dans les pays industrialisés ces dernières années [38].

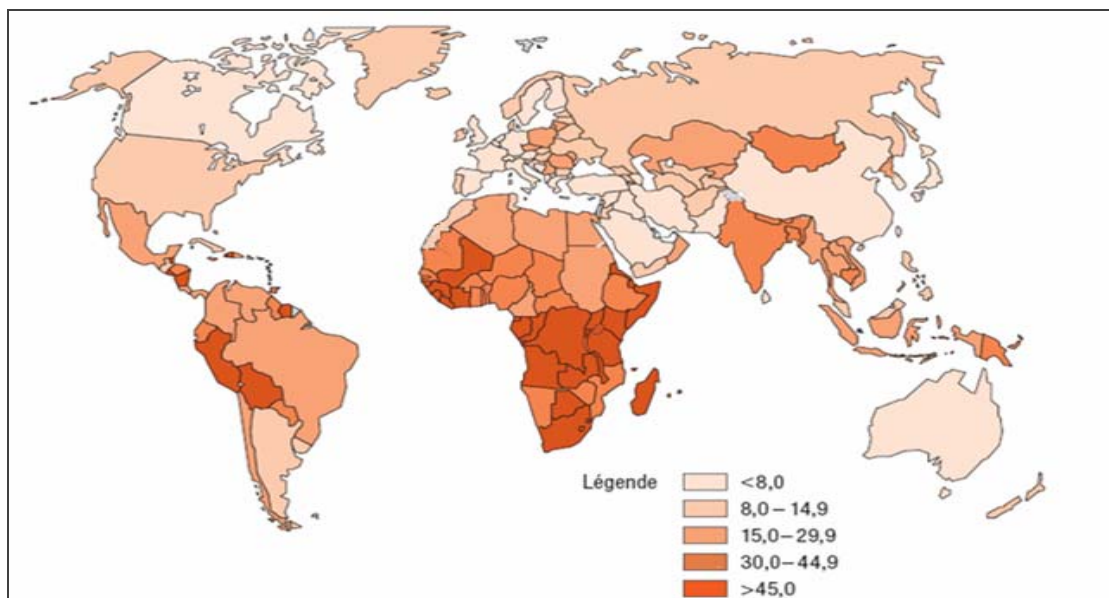


Figure 23 : Taux d'incidence du cancer du col dans le monde pour 100 000 femmes (tous âges confondus), standardisés sur l'âge de la population standard de l'OMS (2005). [1]

Les estimations les plus récentes concernant la mortalité mondiale totale imputable au cancer du col de l'utérus font état de 260 000 décès pour l'année 2005, dont 95% dans les pays de revenus faible ou moyen ou il est la première cause de mortalité par cancer. [1]

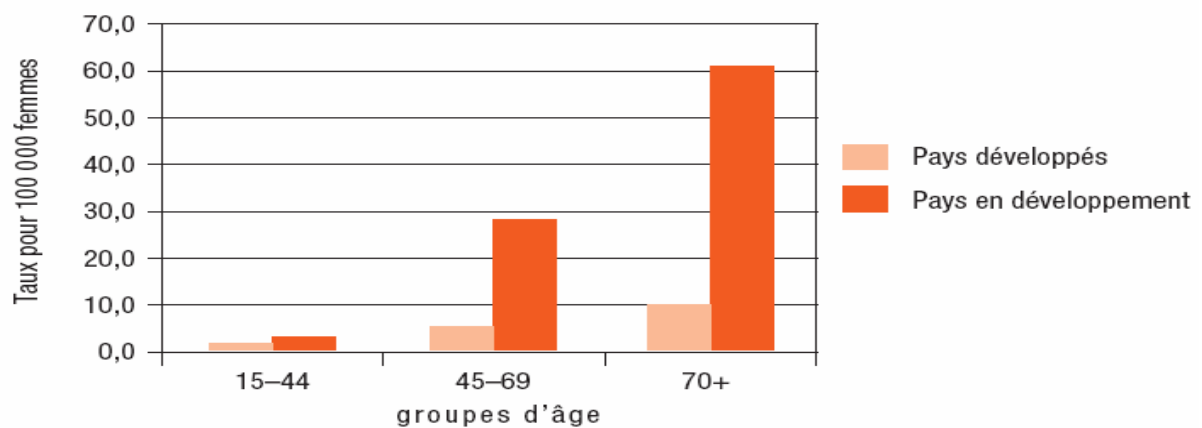


Figure 24 : Taux de mortalité par cancer du col, standardisés sur l'âge, dans les pays développés et les pays en développement (2005). [1]

Sur le plan régional :

L'Afrique orientale est la plus touchée avec un taux d'incidence de 42,7 pour 100 000 femmes et un taux de mortalité standardisé de 34,6 pour 100 000 femmes.

L'Asie orientale et l'Australie sont les continents les moins touchés. Alors que l'Afrique (à l'exception des pays du Maghreb), l'Amérique centrale, l'Inde qui recense à elle seule 26% des cas, ont l'incidence la plus élevée. [39-40]

Aux Etats Unis, « the American cancer society » a estimé le nombre de nouveaux cas à 11 150 avec environ 3670 décès par cancer du col utérin en 2007. [34]

Dans l'union Européen, le nombre de nouveau cas est estimé à 30 400 et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus à 13 500 en 2004. La situation est hétérogène selon les pays, le taux d'incidence varie de 4,0 (Finlande) à 12,9 (Autriche) cancer invasif pour 100 000 femmes. En France, le cancer du col utérin est le dixième cancer chez la femme avec 3068 nouveaux cas en 2005, le nombre de décès est estimé à 1065, ce qui en fait la quinzième cause de décès par cancer. [38-41-42]

1-2 Au Maroc

Selon les statistiques du GLOBOCAN publiés en 2002, le cancer du col de l'utérus représente 14,7% de tous les nouveaux cas de cancer (16,3 % en Algérie mais seulement 6,8 % en Tunisie). d'après ces statistiques, L'incidence du cancer du col utérin au Maghreb reste élevée, à l'exception de la Tunisie qui a une incidence beaucoup plus faible. [40]

Le taux de mortalité standardisé en fonction de l'âge est presque aussi élevé que le taux d'incidence dans ces 3 pays.

Dans le registre des cancers du grand Casablanca, Le cancer du col utérin représente 12,82% du nombre total des cancers colligés en 2004. L'incidence standardisée est estimée à 13,46 cas pour 100000 femmes (dans le registre des cancers de la Tunisie du Nord l'incidence est estimée à 5,9 cas pour 100000 femmes en 1998 ; et le registre du cancer d'Alger fait état de 14,3 cas pour 100000 femmes en 2004). [43]

Tableau XXII : incidence du cancer du col utérin selon le registre du grand Casablanca (2004). [43]

	Femmes
Nombre de cas	235
Incidence brute	12,83
Incidence cumulée 0-74 ans	1,48%
Incidence standardisée	13,46
Pourcentage par rapport au total des cancers	12,82%

Les données recueillies du registre du cancer de l'institut National d'Oncologie de Rabat (l'INO) rapportent que lors de ces dernières années, plus de 500 nouveaux cas sont diagnostiqués et traités chaque année.

Le nombre de cancer du col utérin survenant annuellement sur l'ensemble des 5 centres d'oncologie publiques et privés (Rabat et Casablanca) est estimé à 6000 dont 2250 sont traités. Ces chiffres ne reflètent pas la réalité puisque les institutions privées sont exclues du compte (maternités, cliniques privées, services de chirurgie....). [2-4]

Selon une étude rétrospective réalisée dans la région de Marrakech Tensift AL Haouz sur une période de 10ans (entre 1995 et 2005), le cancer du col utérin représente la deuxième localisation des cancers de la femme (9,1%), après le cancer du sein (9,5%). [44]

Dans notre série, le cancer du col utérin occupe la deuxième place des cancers de la femme après le cancer du sein, et représente 9% de tous les cancers colligés entre l'année 2002 et 2006.

2- l'Age

L'âge moyen de survenue des cancers du col utérin est de 51 ans [33]. Les études épidémiologiques ont montré deux pics d'incidences du cancer du col utérin [45]:

- Entre 44 et 49 ans dans le groupe comprenant le Danemark, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Norvège et la Slovénie
- Et entre 50 et 65 ans dans le groupe comprenant la plupart des registres américains, africain et asiatiques en plus de la Finlande et la Pologne.

En France, l'âge des malades se situe entre 45 et 53 ans, l'âge moyen des cancers invasifs est de 55 ans, celui des lésions pré invasives entre 30 et 35 ans. [37]

Au Maroc selon l'équipe du centre d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca, la population la plus atteinte est âgée entre 50 et 54 ans, avec une moyenne d'âge de 53,5 ans (+/- 11,8). [2].

Tableau XXIII : Age moyen au diagnostic du cancer du col utérin selon les séries

	Age moyen
C.Morrand [46]	51 ans
N.Mubiayi [47]	49 ans
J.Lakonde [48]	48 ans
A.Benider [43]	53,5 ans
M.Aiterraisse [44]	51 ans
Notre série	51,17 ans

CHANRITH et TECH [49] ont noté que 8 % des patientes ont moins de 40 ans, contre 22% des femmes entre 50 et 60 ans. Dans notre série également la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 50 et 60 ans, avec une moyenne d'âge de 51,17 ans.

3 – facteurs de risque : [3-50-51-52-53]

Le virus du papillome humain (VPH) est considéré comme la cause principale du cancer du col utérin. [54]

L'analyse de données groupées provenant de 11 études cas- témoins menée dans 9 pays incluant 1918 femmes présentant un cancer du col utérin ont montré que 8 types de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, et 58) étaient impliqués dans 95 % des cancers du col utérin. Le HPV 16, type le plus courant, est impliqué dans 50 à 60 % des cancers du col. Le HPV 18, second type le plus courant, est en cause dans 10 à 12 % des cas. [55-56]

Les types les plus courants de HPV à haut risque varient selon les pays.

3-1 Facteurs de risque infectieux :

a- Activité sexuelle précoce :

Les femmes qui ont leur première relation sexuelle à un jeune âge augmentent leur risque de développer le cancer du col de l'utérus. Il serait probable que le virus du papillome humain (VPH) infecte plus facilement le col de l'utérus d'une jeune femme, parce que les cellules du col de l'utérus sont immatures. Le HPV est une maladie sexuellement transmissible. Certains types de VPH peuvent causer la transformation des cellules du col de l'utérus en cellules cancéreuses.

[3-50]

Dans notre contexte marocain, le début d'activité sexuelle est déterminé par l'âge au mariage. Dans l'étude de Acharki [57] 80% des patientes ont eu un rapport sexuel avant l'âge de 18 ans, dont 45 % d'entre elles avant la puberté.

Dans notre série, 26 ,4 % des patientes ont eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans et 60,6% avant l'âge de 20 ans.

b- Le nombre de partenaires sexuels masculins :

Les femmes qui limitent le nombre de partenaires sexuels diminuent leur risque de développer le cancer du col de l'utérus. Elles ont aussi un risque inférieur d'IST et d'infection pelvienne par rapport aux femmes qui ont un plus grand nombre de partenaires. [3]

Aussi, Le comportement sexuel du conjoint semble décisif. Certaines études ont permis de constater une relation linéaire entre les comportements sexuels masculins et le taux d'infection par l'HPV au sein des femmes atteintes d'un cancer du col utérin [52]. Il semble que les femmes dont les conjoints ont plusieurs partenaires sexuels ont plus de risque de développer un cancer du col utérin.

Acharki [57] rapporte une multiplicité des partenaires chez 13, 6 % des Patientes.

Dans notre étude, la notion de partenaires multiples a été notée chez 3.7 % des Malades

c- Les infections génitales à répétition :

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.

Les femmes présentant des infections génitales à répétition, courent un plus grand risque de développer le cancer du col de l'utérus que celles qui ne le sont pas [50].

Certaines affections virales sexuellement transmissibles jouent un rôle promoteur dans la pathogenèse du cancer du col utérin. Il semble que les femmes qui sont à la fois infectées par l'HPV et un agent sexuellement transmissibles comme le Chlamydia Trachomatis et le virus de l'Herpes Simplex2 (VHS-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas co-infectées. [3-52]

Le rôle du Chlamydia Trachomatis a été fortement évoqué mais des études sur biopsie n'ont pas démontré son rôle direct. Il est possible que la cervicite due au Chlamydia Trachomatis entraîne une métaplasie qui facilite l'infection par l'HPV.

Dans l'étude cas-témoins réalisée par El Gnaoui [54], les anticorps anti Chlamydia Trachomatis ont été retrouvé dans 31% des cas de cancer du col utérin comparé à 11% chez les témoins [54].

Une autre étude menée en 2002 à montré que parmi les femmes infectées à l'HPV, le VHS-2 était associé à une multiplication par trois du risque de développer un cancer du col utérin. [53]

Dans notre série, nous avons noté des antécédents d'infection génitale à répétition chez 9,8 % des patientes.

Selon Acharki 32,3% des patientes ont présenté une infection génitale à répétition.

Tableau XXIV : répartition des patientes selon les facteurs de risques infectieux

	Acharki [57]	Notre série
Rapports sexuels précoce (avant l'âge de 20 ans)	80% des cas	87 % des cas
Partenaires multiples	13.6 % des cas	3.7 % des cas
Infections génitales à répétition	32.3 % des cas	9.8 % des cas

3-2 les Autres facteurs ou cofacteurs :

La grande majorité des femmes infectées par un type de VPH oncogène ne développent pas de cancer du col, ce qui laisse à penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que le VPH, augmentent le risque de provoquer la maladie.

a- la parité :

Les femmes ayant accouché d'un grand nombre d'enfants ont un risque plus élevé de développer un cancer du col utérin.

Les données groupées de huit études cas-témoin sur le cancer invasif du col utérin et deux études sur le cancer in situ (cis) provenant de quatre continents semblent montrer que, par rapport à des femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui en ont eu trois ou quatre ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin ; celles qui en ont eu sept ou plus ont 3,8 fois plus de risque. [52]

D'autres études corroborent cette relation positive établie entre le nombre d'enfants et le cancer du col. La raison physiologique de cette association n'est pas claire ; des facteurs hormonaux liés à la grossesse ou le traumatisme cervical lié à l'accouchement sont des explications possibles.

D'après certains auteurs, la grande multiparité est un sérieux facteur de risque étant donné que la grossesse peut produire des changements dans l'épithélium cervical qui peut évoluer vers un état dysplasique. [56-57]

Ainsi, nous rapportons dans notre série un nombre élevé de patientes multipares présentant un cancer du col utérin. Cette proportion est de 82,1% des cas, avec une parité moyenne avoisinant 5 pares.

Lankonde [48] a noté dans sa série une parité moyenne de 7.

Acharki [57] rapporte une multiparité (supérieur à 3) chez 62.3% des patientes.

b- contraception hormonale :

Elle est aussi considérée comme un facteur potentiel du développement du cancer du col utérin. Il semble bien que les oestroprogestatifs et la dépomédroxyprogesterone, après correction des facteurs sexuels, augmentent le risque tout au moins chez les femmes qui les utilisent depuis plus de 5 ans. Tandis que les méthodes de barrière diminuent ce risque.

Selon les études cas témoins menées par l'IARC (International Agency for Research Cancer), la contraception aurait un rôle de potentialisation chez les femmes HPV positives.

Le risque relatif ajusté était de 2,82 entre 5 et 9 ans de contraception et de 4,03 après 10ans.

L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical des femmes qui n'ont pas contracté l' HPV. Ces résultats suggèrent que la contraception orale pourrait promouvoir certaines étapes de l'histoire naturelle de l'infection à HPV en augmentant la probabilité de carcinogenèse. D'autre part, les femmes sous contraception orale utilisent moins fréquemment les protections mécaniques ce qui augmente le risque de contamination par HPV. [58-3]

Dans notre série : 51,2% des malades ont utilisé un contraceptif oral pendant une durée moyenne de 6 ans alors que 10,6% ont utilisé un dispositif intra utérin.

c- Tabagisme :

Le tabagisme semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et du cancer. Fumer fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifiés comme pouvant affecter le risque de cancer du col de l'utérus. [58-3].

Plusieurs études ont montré que les fumeurs ont un risque deux fois supérieur aux non-fumeurs. Kjaer [58] attribue ce risque à un effet direct sur l'épithélium cervical et à une action immunosuppressive.

L.A Briton [52] a mis en évidence dans son étude une corrélation étroite entre le nombre de cigarettes, la durée du tabagisme et le risque de cancer du col utérin.

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes. Ainsi, dans notre étude, seules 2 malades étaient fumeuses ce qui a représenté 0,8% des cas.

d- Facteurs socio-économiques :

Le cancer du col de l'utérus est associé aux classes défavorisées avec un bas niveau socio-économique.

Les femmes d'un niveau socio économique faible ont souvent des revenus limités, un accès restreint au service de santé, une mauvaise alimentation et une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs.

Dans notre contexte, la plupart des patientes (81,7% des cas) sont issues de milieux défavorisés.

e- Facteurs nutritionnels :

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués, mais le seul qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique).

En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col utérin [53].

f- facteurs liés au terrain :

- Tout mécanisme susceptible d'altérer les défenses immunitaires (malades transplantés, VIH) favorise le développement des HPV et, par là même, le risque de cancer du col.
- Certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code, pour les protéines présentatrices d'antigène de surface ont été rapportés.[53-3]

IV– CLINIQUE : [56–57–58–59–60]

1– le délai à la consultation :

Nos malades ont consulté tardivement, après un délai moyen de 9 mois. Dans la littérature ce délai est de l'ordre de 4 mois, en raison d'un suivi gynécologique plus rigoureux comportant la pratique régulière d'un FCV. [57]

Dans notre contexte, il existe des considérations sociales (pudeur...) qui empêchent les femmes de consulter pour des signes gynécologiques. Ces contraintes pourraient expliquer le long délai à la consultation et donc le diagnostic à des stades avancés.

2– signes fonctionnels d'appel : [59–60–61]

Le cancer du col peut être latent de découverte fortuite, c'est le cas des formes infra cliniques. Dans les stades avancés, les signes cliniques vont apparaître. Ce sont : les métrorragies, les leucorrhées ou des signes de retentissement ou d'extension

2-1 Métrorragies :

C'est le maître symptôme du cancer du col utérin. Typiquement c'est une perte de sang rouge vif, indolore, en dehors des règles, pas très abondante et dont le caractère pathognomonique, est d'être provoqué. Les métrorragies surviennent en général après les rapports sexuels ou la toilette intime [59]. Parfois elles sont moins typiques :

- Très abondantes faisant admettre la patiente en urgence ;
- Peu abondantes marrons ou noirâtres ;
- A type de méno–métrorragies surtout en période ménopausique.

Mubiayi [47] rapporte des métrorragies comme signe révélateur dans 68.9% des cas et Lakonde [48] les trouve dans 95,6 % des cas.

Dans la série de Morand [46] la majorité des patientes ont présenté des métrorragies lors du diagnostic (92,2%). Selon l'étude de Acharki [57] le maitre symptôme révélant le cancer du col utérin était les métrorragies, présentes dans 88,7 % des cas.

Dans notre série, les métrorragies étaient rapportées par la plus part de nos patientes. (91,8 % des cas). Ces métrorragies étaient provoquées par des rapports sexuels et ou par des toilettes intimes chez 80,5% des patientes.

2-2 les leucorrhées :

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

Acharki rapporte 38.3% de patientes présentant des leucorrhées. Dans notre série, la notion de leucorrhées a été noté chez 159 patientes soit 65 % des cas.

2- 3 les douleurs pelviennes :

Les douleurs pelviennes ou hypogastriques, traduisent en général l'existence d'une forme étendue. Ce sont soit des douleurs pelviennes sourdes, lancinantes, en rapport avec la nécrose tumorale et le syndrome inflammatoire, soit plutôt des douleurs par compression.

Morand [46] rapporte des douleurs pelviennes chez 9 patientes soit 14.7 % des cas. Dans notre étude les douleurs pelviennes étaient présente chez 143 patientes, soit 58.9% Des cas.

Tableau XXV : Symptomatologie révélatrice du cancer du col selon les différentes séries.

	Métrorragies	Leucorrhées	Douleurs pelviennes
C.Morrand (2008)	92,2%	9,8%	14,7%
A.Acharki (1997)	88,7%	38,3%	–
J.Lakonde (1998)	95,6%	45,6%	–
N.Mubiayi (2002)	68,9%	–	–
Notre série	91,8%	65%	58,9%

2-4 Les signes urinaires :

A type de dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, hématurie, incontinence urinaire, oligurie voire même une rétention aigue d'urine par étranglement bilatéral des uretères.

Dans notre série, 13.4 % des patientes ont présenté des signes urinaires.

2-5 les signes rectaux :

A type de réctorragie, syndrome rectal : fait de ténésmes, épreintes et faux besoins. Ces signes rectaux ont été rapportés par 4 de nos patientes, soit 1,6% des cas.

2-6 Autres :

- Hydrorrhée peut être provoquée par le cancer de l'endocol.
- Dyspareunie.
- Altération de l'état général

3– Examen clinique : [59–60–61]

Cet examen doit être effectué dans de bonnes conditions en position gynécologique, avec vessie et rectum vides. L'examen sous anesthésie générale permet une meilleure appréciation de l'extension loco-régionale du cancer, la malade étant bien relâchée et l'examineur n'étant pas gêné par la douleur qu'il provoque.

L'évaluation doit être faite par 2 examinateurs chirurgien et radiothérapeute, Confrontant leur examen. Il est préférable, que cet examen soit précédé par un traitement anti-inflammatoire et anti-infectieux pour faire diminuer les phénomènes inflammatoires.

3-1 Examen au spéculum :

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

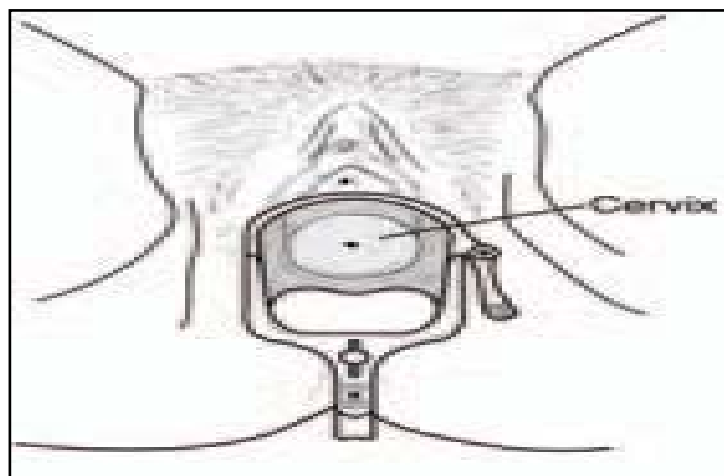


Figure 25 : Schéma illustrant l'examen du col utérin sous spéculum.^[61]

Les formes observées sont :

- Des formes bourgeonnantes, réalisant un aspect de « gros col » Tumoral. Ces formes sont souvent hémorragiques au contact.
- Des formes ulcérées à fond nécrosé détruisant le col.
- Des formes mixtes (ulcéro-bourgeonnant).
- Et des formes beaucoup plus infiltrantes qui s'étendent vers l'endocol et l'isthme, réalisant des formes appelées « col en barillet ».



Figure 26: aspect bourgeonnant du cancer du col utérin [7]



Figure 27: aspect ulcéré du cancer du col utérin [7]

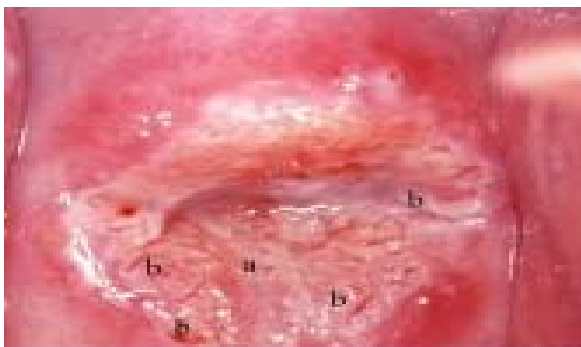


Figure 28 : aspect infiltré du cancer du col utérin [7]

Le col peut être d'aspect quasi-normal dans les formes limitées ou dans les cancers de l'endocol. Au retrait du spéculum, les parois vaginales sont examinées à la recherche d'une extension vaginale.

3-2 Le toucher vaginal :

Il va apprécier :

- L'induration ;
- Le volume du col ;
- Le degré d'infiltration du dôme vaginal ;
- Le volume et la mobilité de l'utérus, jugeant de l'existence d'éventuels phénomènes adhérentiels pelviens.

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

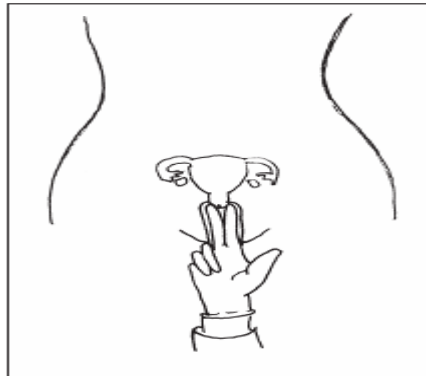


FIGURE 29 : schéma illustrant le toucher vaginal. [6]

3-3 Le toucher rectal et le toucher bi digital :

- ✓ Le toucher rectal est un examen indispensable, car il nous 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 d'évaluer l'extension postéro-latérale le long des ligaments utéro-sacrés et l'infiltration des paramètres, ainsi que l'état de la cloison recto-vaginal.

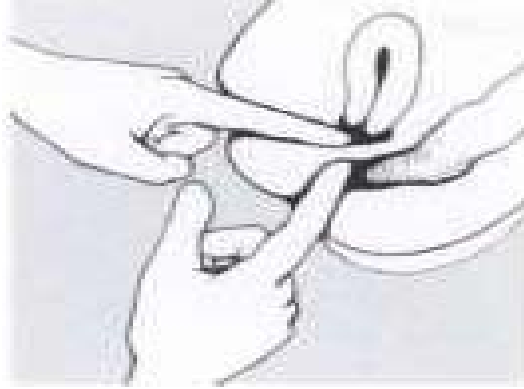


Figure 30 : schéma illustrant le toucher bi digital [59].

3-4 Examen général :

Il doit comporter :

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

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

V- MOYENS DIAGNOSTIQUES : [56-57-61-62]

La méthode diagnostique standard des lésions précancéreuses et du cancer invasif infra – clinique du col consiste à réaliser une biopsie dirigée sous contrôle colposcopique.

Si la zone de jonction ou la zone de remaniement se trouvent partiellement ou totalement dissimulée dans le canal endocervical, il faut utiliser un spéculum endocervical pour visualiser la lésion toute entière et faire un curetage endocervical pour prélever un échantillon destiné à l'analyse histologique. [64]

1– Frottis cervico – vaginal :

L'examen cytologique du col ne peut à lui seul établir le diagnostic ; il constitue simplement une technique de dépistage des lésions pré-invasives du col. Il peut suggérer un processus invasif si des cellules hautement atypiques sont présentes sur le frottis, associées à des débris tumoraux. Les chances de diagnostic d'un cancer invasif chez une femme asymptomatique présentant une cytologie cervicale anormale dépendent du degré d'anomalie cytologique. [65]

Même si le frottis cervical est négatif, un processus invasif peut néanmoins être présent, notamment si la lésion est nécrotique et ne desquame pas les cellules. Par conséquent, si l'aspect du col est anormal ou si la texture et/ou la consistance font évoquer la possibilité d'une malignité, la femme doit consulter un spécialiste pour des investigations plus poussées, quel que soit le résultat du frottis du col. [65–64]

Les caractéristiques cytologiques évoquant une pathologie invasive précoce sont [65] :

- la tendance à la formation de larges amas cellulaires plutôt que des cordons ;
- des cellules et/ou des noyaux plus petits, moins colorés ;
- la différenciation cytoplasmique ;
- des prolongements vers le cytoplasme, parfois kératinisés ;
- un pléomorphisme accru ;
- des anomalies nucléaires plus évidentes ;
- la perte de l'aspect rond des cellules.

2– Colposcopie :

L'examen colposcopique consiste à examiner la filière génitale basse, essentiellement le col, le vagin, voir la vulve, avec un microscope binoculaire permettant un agrandissement des structures épithéliales de recouvrement.

Cet agrandissement permet de mieux appréhender les anomalies visualisées avant puis après sensibilisation de ces épithéliums par un certain nombre de tests dont l'application d'acide acétique à 3 ou 5%, puis au lugol à 5% (test de Schiller).[66-64]

Le principe de l'examen colposcopique consiste à visualiser le chorion au travers de l'épithélium de recouvrement malpighien pluristratifié. Le principe général de cet examen est lié aux variations de couleur en fonction du statut de l'épithélium de recouvrement.

En résumé : la colposcopie comporte trois temps :

- L'examen du col utérin sans préparation.
- Le test à l'acide acétique à 2%.
- Le test au lugol

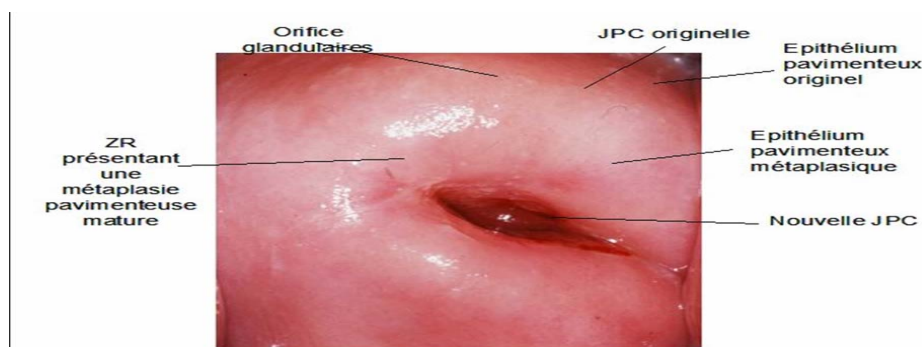


Figure 31 : image du col utérin à la colposcopie. [66]

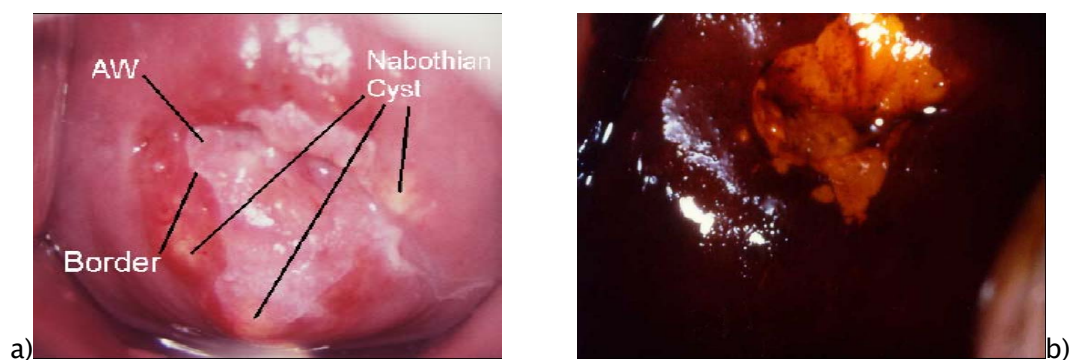


Figure 32 : image du col utérin à la colposcopie .

a)Test à l'acide acétique, b) test au lugol. [66]

L'examen à la colposcopie doit être effectué, sous préparation oestrogénique et toujours en phase pré ovulatoire en cas de cycles naturels pour s'assurer d'une glaire bien transparente. Elle permet de localiser la zone de jonction pavimento-cylindrique, la zone de transformation et l'étendue des lésions ; enfin, elle permet de faire des biopsies dirigées seules capables d'affirmer le diagnostic.

La zone de transformation :

La zone de transformation représente la partie de l'endocol inversée d'étendue variable. Ses limites vont de la jonction originelle, à l'époque de l'ectropion, à la jonction actuelle, celle du jour de l'examen. En cours de transformation, l'épithélium malpighien est métaplasique, immature d'abord, très actif, puis mature et enfin normal, bien chargé en glycogène. La transformation peut aussi être pathologique et le tissu métaplasique se transforme en tissu dysplasique.

Le repérage des limites de la zone de transformation est fondamental : le cancer démarre presque toujours à son niveau.

Le premier but du colposcopiste est donc de décider, à partir des images qu'il perçoit par les trois temps de l'examen, si la zone de transformation est normale ou atypique, et dans ce dernier cas de la délimiter, afin de pouvoir en assurer ultérieurement la destruction si la biopsie confirme l'existence d'une anomalie [63-66].

En France et selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé [67], il est recommandé de faire une colposcopie après une cytologie anormale. Si la colposcopie est considérée comme normale avec jonction pavimento-cylindrique parfaitement vue, on propose un nouveau frottis après un intervalle de 3 à 6 mois. Au cours de cette surveillance, une nouvelle positivité de la cytologie évoquant une lésion de haut grade impose une conisation même si la colposcopie est normale.

Si la jonction pavimento-cylindrique n'est pas vue ou mal vue, la colposcopie doit être considérée comme non satisfaisante. Elle impose dans ce cas une nouvelle cytologie et une éventuelle conisation [67].

Aux USA, la colposcopie est réservée aux cas où la cytologie révèle une lésion de haut grade. Pour les lésions de bas grade, on préconise la répétition des frottis [66].

3- BIOPSIE :

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

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

A l'aide d'une pince à biopsie, le chirurgien excise un ou plusieurs petits fragments de tissus (1 à 3 mm de large) à partir des régions anormales du col. Les régions excisées saignent généralement très peu. Les échantillons tissulaires sont ensuite placés dans un récipient contenant du liquide fixateur (formol). Ce récipient est étiqueté et envoyé au laboratoire pour un diagnostic histopathologique précis de façon à adapter le traitement à chaque cas. [64-62]

Dans notre série, la biopsie a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas.

VI-ANATOMIE PATHOLOGIE :

1- Aspect Macroscopique :

L'aspect ulcéro-bourgeonnant est fréquent dans notre étude avec 86,1 % des cas, ce qui est similaire aux résultats de la littérature. [43-54]

Tableau XXVI : taille tumorale moyenne selon les séries

	Taille moyenne	Extrêmes
D.NUGYEN	6 cm	–
A.Kahlain	7 cm	De 1 à 12 cm
Notre série	7 cm	De 1 à 13 cm

Dans notre série, la taille tumorale moyenne est de 7 cm, ceci peut être expliqué par le diagnostic à un stade avancé du cancer du col de l'utérus chez nos patientes.

2– Type histologique :

Sur le plan histologique, le carcinome épidermoïde est le plus fréquent des cancers infiltrants du col (75 à 90 % selon les séries) [30]. Sa fréquence tend néanmoins à diminuer du fait du dépistage cytologique systématique.

Une grande disparité persiste cependant entre pays riches et pays pauvres. Classiquement, cette tumeur est plutôt observée chez les femmes âgées. Actuellement, on observe une augmentation de sa fréquence chez les femmes jeunes. 50% des cas sont observés avant 50 ans, et 25 % avant 35 ans [68].

La fréquence des Adénocarcinomes est en augmentation. Actuellement ce type histologique représente 5 à 25 % des cancers invasifs du col utérin alors qu'il y a une vingtaine d'année, sa fréquence était estimée à 5 % [30].

Cette augmentation concernerait essentiellement les femmes jeunes. Elle s'expliquerait, en partie, par la baisse des carcinomes épidermoïdes dont les lésions précancéreuses sont mieux dépister par le FCV [68-69-70].

A.RECOULES [68] a rapporté dans son étude, une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome, puisque de 1985 à 1989 il représentait 10 % des cancers invasifs du col, puis 14% de 1990 à 1994 et enfin 16 % de 1995 à 1998.

Harisson [72] en 1993 trouve un taux de 25% d'adénocarcinome. En 2001, GRISARU et al [69] rapportent dans leur étude 29 % d'adénocarcinome et 62 % de carcinome épidermoïde.

Ainsi, on constate une augmentation dans les séries les plus récentes de la proportion d'adénocarcinome.

Dans notre série, la proportion du carcinome épidermoïde reste élevée avec 92,7 % des cas, ceci peut être expliqué par l'absence de dépistage systématique dans notre contexte. Concernant les adénocarcinomes, ils ne représentent que 5,7 % des cas. Les autres types histologiques sont très rares.

VII– BILAN D'EXTENSION : [71–72–56–57]

Le diagnostic de cancer du col utérin ayant été fait, se pose le problème du bilan d'extension.

Ce bilan ne se justifie que dans les cancers invasifs. Il doit être basé essentiellement sur un bon examen clinique associé à un ensemble d'examens complémentaires, dans le but de dresser une cartographie locale, locorégionale et générale de chaque cancer du col utérin.

1– Données de l'examen clinique :

- Le toucher vaginal : précise la taille de la tumeur et l'extension au vagin.
- Le toucher rectal : précise l'extension aux paramètres et au rectum.

Tableau XXVII : Résultats de l'examen clinique

Examen clinique		Morrand ^[45]	Notre série
Atteinte paramétriale	oui	66,7 %	69,5%
	Non	33,3 %	30,5 %
Atteinte vaginale	aucune	38,3%	30,9%
	2/3 supérieur	51,7 %	60,5%
	1 /3 inférieur	10 %	8,6 %
Atteinte de la Paroi vésico-vaginale		20 % des cas	-
Atteinte de la Paroi recto-vaginale		10 % des cas	2,4% des cas

2- Bilan para clinique :

Les examens para cliniques sont faits afin :

- ✓ D'apprécier le volume tumoral
- ✓ De Préciser l'envahissement locorégional
- ✓ De préciser l'extension ganglionnaire, et de rechercher des métastases à distance.
- ✓ D'apprécier le retentissement sur le haut appareil urinaire.
- ✓ De définir des facteurs qui sont susceptibles d'intervenir dans le choix de la stratégie thérapeutique.

2-1 les moyens d'imagerie :

Les moyens d'imagerie constituent un complément de l'examen clinique gynécologique.

L'IRM, la tomodensitométrie, et l'échographie (endovaginale ou transpéritéale) restent les examens les plus utilisés.

a- Echographie Abdomino-pelvienne :

L'échographie pelvienne donne des renseignements sur le volume tumoral cervical et sur une éventuelle extension aux paramètres. Elle recherche également une pathologie utérine ou annexielle ^[73-74].

En explorant le pelvis, elle permet de préciser les mensurations du volume tumoral lorsqu'il est important. L'utilisation de sondes endovaginales ou endorectales permet de visualiser les atteintes vaginales, paramétriales, les envahissements vésicaux et rectaux ainsi que les envahissements des cloisons recto-vaginale et vésico-vaginale [74].

Au niveau de l'arbre urinaire, l'échographie permet de montrer une distension des cavités pyélocalicielles [71].

Au niveau de la cavité abdominale, l'échographie peut être utile dans le bilan d'extension à distance. Elle permet de rechercher des métastases hépatiques et une éventuelle ascite. Elle est également utilisée pour la recherche d'adénopathies profondes mais reste moins sensible que la tomодensitométrie abdomino pelvienne [73-75].

L'échographie permet également d'apprécier l'évolution de la tumeur pendant le traitement.

b- la TDM abdominopelvienne (ABP) :

La TDM ABP, apprécie l'extension locale et évalue le volume tumoral, mais ne différencie pas nettement le col du corps utérin. L'extension isthmique ou corporeale est donc difficile à préciser. Les tumeurs localisées du col sont peu visibles.

La TDM a une sensibilité de 70% pour détecter une infiltration paramétriale. Pour l'extension à la paroi vésicale postérieure ou à la paroi rectale antérieure, elle est peu sensible et des faux positifs sont possibles. la fiabilité de la TDM concernant l'extension ganglionnaire varie entre 74 et 95 % [75]. on considère que tout ganglion de plus d'un centimètre dans son petit axe est suspect.

La TDM abdominale reste plus performante quand il s'agit de rechercher une dilatation des cavités pyélocalicielles, une atteinte des ganglions lombo-aortiques. [72-81]

c- l'imagerie par résonance magnétique :

Avec l'apparition de l'imagerie par résonance magnétique .la stratégie des explorations d'imagerie a évolué. En quelques années, L'IRM s'est imposée comme l'examen de référence dans le bilan initial et la surveillance après traitement du cancer du col de l'utérus. [76]

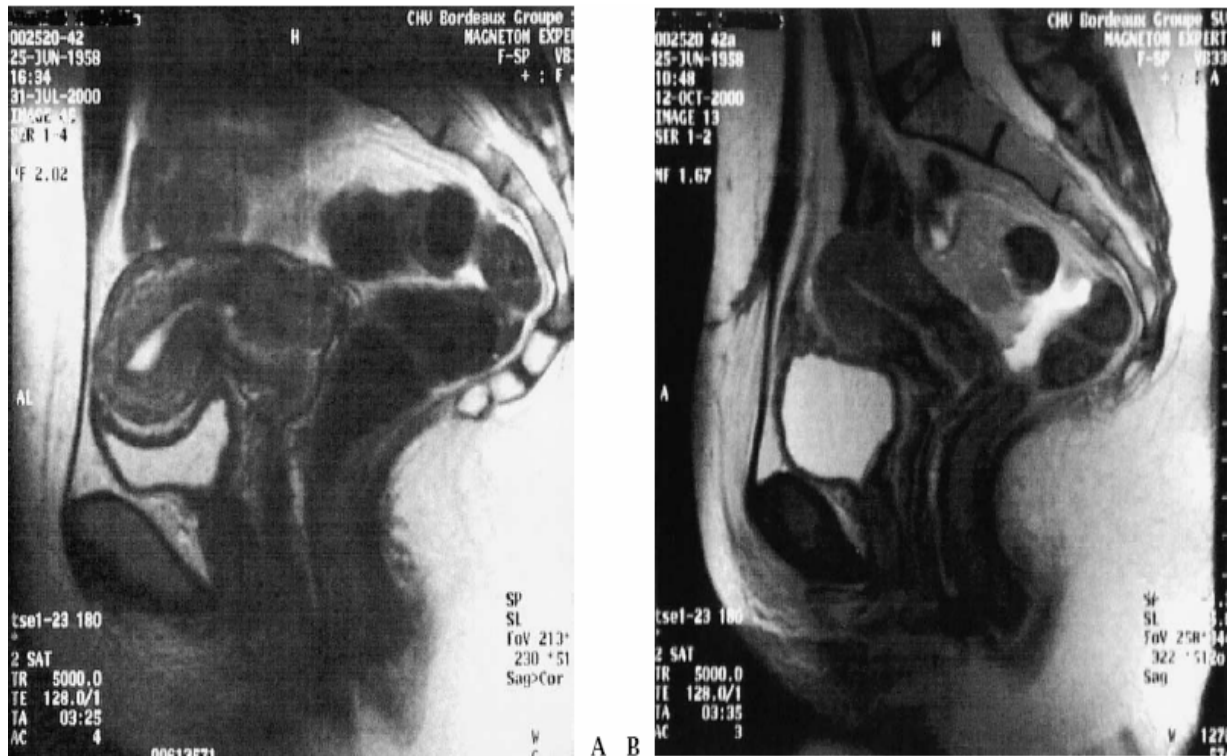


Figure 33 : Image sagittale du pelvis par résonance magnétique (séquence pondérée en T2) : A: vessie vide, B : vessie pleine. [81]

L'IRM a montré sa supériorité par rapport à la TDM pour évaluer le volume tumoral et ses extensions (paramètres, endocol, isthme, utérus) dans de nombreuses études [79].

En effet la tumeur présente un signal différent du col sain restant et du corps utérin, ce qui permet d'évaluer l'extension à l'isthme et au myomètre.

La précision diagnostique de l'IRM pour la détermination du volume tumoral est de 85 à 95 % contre 65 % pour l'examen clinique. [81]



Figure 34 : mesure du volume tumoral grâce à l'IRM [81]

L'IRM permet d'apprécier également :

- L'extension aux parois vaginales
- L'extension aux paramètres, avec une fiabilité équivalente à celle de l'examen clinique (90 et 85 % contre 72% pour la TDM).
- L'extension aux organes adjacents, qui se traduit par une modification de la paroi qui perd son hyposignal physiologique et apparaît irrégulière.
- L'état de l'arbre urinaire à la recherche d'une hydronéphrose.
- Les chaînes ganglionnaires lomboaortiques et pelviennes .les adénomégalie pelviennes sont considérées comme pathologiques lorsque leur diamètre est supérieur ou égal à 1 cm.
- La position de l'utérus pour guider la curiethérapie pré-opératoire.

Malgré la limite de l'IRM à détecter les ganglions de très petite taille, elle reste l'examen fondamental du bilan d'extension. Son taux de fiabilité dans l'appréciation du stade est entre 80 et 90 %. [80]

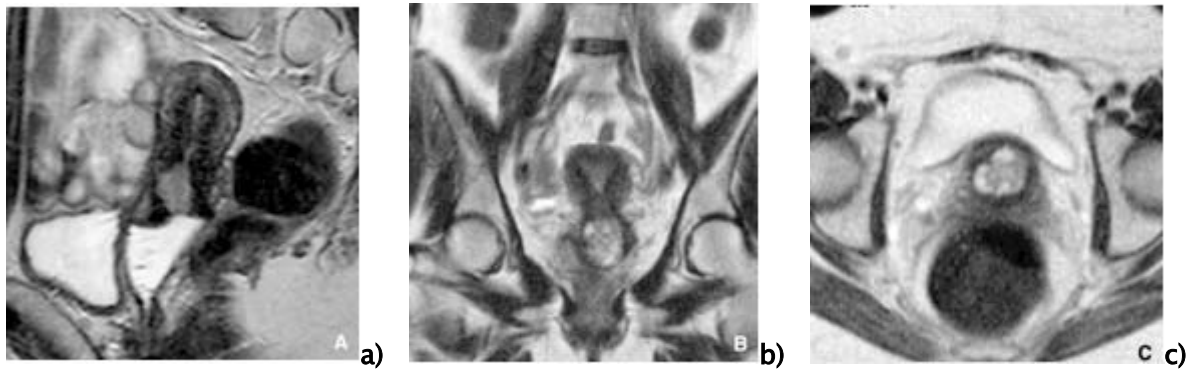


Figure 35: cancer du col utérin stade IB2 en imagerie par résonnance magnétique :
a) coupe sagittale, b) coupe coronale, c) coupe transversal [82]

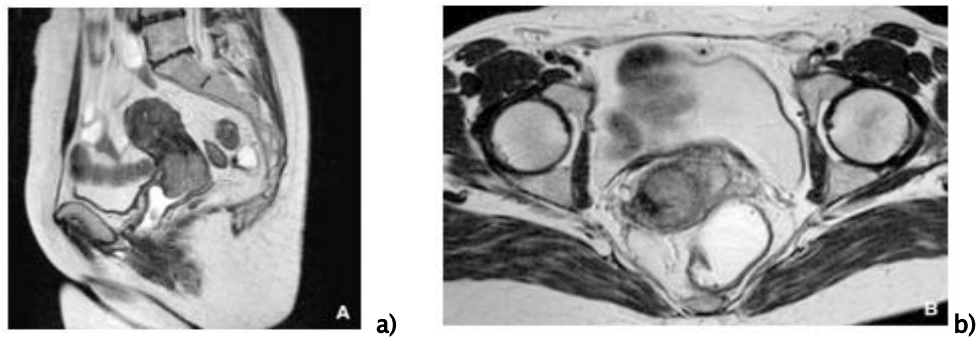


Figure 36 : cancer du col utérin stade II en imagerie par résonnance magnétique :
a) coupe sagittale, b) coupe transversale [82]

d- L'urographie intraveineuse : (UIV) [72]

Cet examen est de moins en moins utilisé, il permet de donner deux types de renseignement :

- ✓ Des éléments anatomiques sur l'appareil urinaire (existence d'une duplication urétérale, présence d'un rein pelvien : renseignement capital à connaître en cas de radiothérapie)
- ✓ Des éléments concernant le retentissement éventuels du cancer du col utérin sur l'arbre urinaire (hydronéphrose secondaire à une extension tumorale au niveau de l'extrémité distale de l'urètre, rein muet, retard de sécrétion).



Figure 38 : UIV montrant une compression de l'uretère droite [59]

e- La radiographie thoracique de face et de profil : [84]

Bien que les métastases pulmonaires soient rares, leur présence éventuelle doit être écartée.

f- tomographie par émission de positons (PET scan) : [81-83]

Cet examen ne fait pas partie du bilan initial du cancer du col utérin, c'est une technique d'investigation médicale qui fournit des informations sur le fonctionnement des tissus normaux et pathologiques. Elle donne au médecin des informations spécifiques sur le métabolisme des tissus dans leur contexte anatomique.

❖ **Principe :**

La patiente reçoit une injection par voie veineuse d'un produit dit traceur radioactif (18-fluoro-désoxy-glucose ou 18-FDG), qui se répartit dans l'organisme selon le niveau métabolique des cellules constituant les différents organes, et qu'on détecte alors avec un scanner particulier qui détecte les émissions de positons liés à la radioactivité du traceur.

La fixation de la substance reflète le fonctionnement et l'activité des cellules, en l'occurrence, avec le 18-FDG, la quantité de glucose (sucre) qu'elles utilisent.

Or les cellules cancéreuses utilisent plus de glucose que les cellules normales ce qui est à l'origine de l'effet différentiel.

Bien que son utilisation dans le cancer du col utérin soit toujours à l'étude, le PET scan permet d'apprécier la récurrence tumorale et la détection des métastases ganglionnaires, avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 100% nettement supérieure à l'IRM (sensibilité de 73% et une spécificité de 83 %).

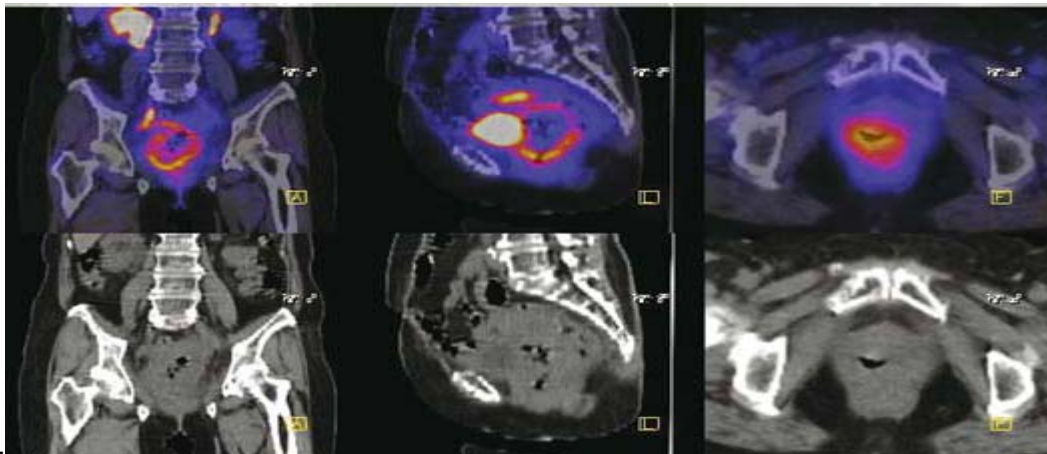


Figure 37 : PET scan montrant une récurrence pelvienne (zone d'hyperfixation) chez une patiente traitée 2ans auparavant pour un carcinome épidermoïde du col [78]

2-2 le bilan endoscopique : [84]

a- Cystoscopie :

Elle est utilisée en cas de suspicion d'invasion vésicale. Elle permet:

- d'examiner le trigone, en recherchant l'existence d'un envahissement direct ou d'un soulèvement.
- de repérer les orifices urétéraux en recherchant une éventuelle béance ou un œdème,
- d'explorer toutes les parois vésicales à la recherche d'un envahissement avec la présence éventuelle de bourgeons hémorragiques qui seront biopsiés.

Les biopsies de ces zones suspectes sont nécessaires pour confirmer le diagnostic. Il est toutefois important de rappeler qu'un envahissement sous-muqueux de la vessie n'est pas toujours visible à la cystoscopie.

b- Recto-sigmoidoscopie :

Ce type d'examen n'est utile qu'en cas d'invasion tumorale postérieure et d'infiltration de l'espace recto-vaginal. Il permet d'observer la muqueuse du rectum et du colon inférieur, qui peut être normale, congestive, fixe, ou présenter des végétations friables et sanguinolentes.

La lumière peut être également sténosée par une extension de la tumeur cervicale jusqu'à la couche musculaire, des biopsies doivent être pratiquées.

2-3 les marqueurs tumoraux :

Le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas indispensable pour le diagnostic ou pour l'évaluation de l'extension, il est important pour la surveillance post thérapeutique. En fait, le dosage d'un marqueur (Squamous Cell Carcinoma pour les carcinomes épidermoïdes, CA125 pour les adénocarcinomes) est recommandé dans le cadre du bilan initial pour obtenir une valeur de référence. Sa variation ultérieure étant l'un des éléments d'appréciation de l'efficacité du traitement et de l'évolution de la maladie pour les formes avancées [59].

Le marqueur Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) est positif dans 30 à 100% des cas de carcinomes invasifs du col utérin, en fonction du stade tumoral. En cas de récurrence, le taux est élevé chez 45 à 78% des malades. Il peut donc jouer un rôle dans la détection des récurrences. Il existe une corrélation entre le taux de SCC d'une part et l'évolution tumorale d'autre part : une augmentation du taux de SCC est un signe de progression ou de récurrence tumorale. Il est utile dans les cas d'histologie épidermoïde ou adénosquameuse mais pas pour les adénocarcinomes

[59-61].

Certains auteurs, lors de très récentes études ont montré que l'élévation du taux de SCC au delà de 4ng/ml ou 8ng/ml peut être considéré comme un facteur de haut risque de métastases ganglionnaires [63].

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

3– Bilan initial :

Actuellement le bilan d'extension initial du cancer du col doit être basé sur [59] :

- L'examen clinique (toucher vaginal et rectal)
- Un bilan para-clinique comportant :
 - Une IRM abdomino-pelvienne, qui est devenu le meilleur moyen pour définir la taille tumoral et son extension.
 - Cystoscopie et Rectoscopie en cas de suspicion d'atteinte vésicale ou rectale
 - Radiographie thoracique.

Tableau XXVIII : répartition des patientes selon les examens complémentaires

Examens complémentaires	MORAND [57]	Notre série
Echographie ABP	0 %	29.3 %
TDM ABP	0 %	67.9 %
IRM ABP	88 ,5%	0 %
UIV	0 %	58.9 %
Cystoscopie	36 %	16.8 %
Rectoscopie	0,61 %	9.1 %
Radiographie thoracique	100 %	96.3 %

VIII – CLASSIFICATION :

Une fois le diagnostic du cancer du col utérin posé et le bilan d'extension réalisé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic.

Il existe un certain nombre de systèmes de classification du cancer : [85]

- Classification de la fédération internationale des gynécologues et obstétriciens (FIGO), la plus utilisée [76] ;
- Classification TNM ;
- Classification de l'institut Gustave-Roussy (voir annexe 4): distingue les atteintes proximales des atteintes distales du paramètre afin de définir des critères d'opérabilité.
- Classification du MD Anderson cancer center (voir annexe 4).

Pour classer le cancer du col utérin, il est recommandé d'utiliser la classification de la Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens (FIGO), qui détermine le stade du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants. [76]

En revanche, cette classification ne prend pas en considération l'atteinte ganglionnaire qui est un facteur pronostic important [86].

Tableau XXIX: Classification F.I.G.O du cancer du col [57]

stades FIGO	Caractéristiques
<u>Stade 0</u>	<u>Carcinome in situ</u>
<u>Stade I</u>	<u>Carcinome limité au col</u> - IA : carcinome micro invasif (diagnostic seulement histologique) • IA1 : invasion du stroma inférieur ou égal à 3 mm sans dépasser 7 mm en largeur. • IA 2 : invasion du stroma entre 3mm et 5mm sans dépasser 7 mm en largeur - IB : le carcinome clinique limité au col ou lésion précliniques supérieures au stade IA2 • IB1 : carcinome du col inférieur ou égal à 4 cm de diamètre • IB2 : carcinome du col supérieur ou égal à 4 cm
<u>Stade II</u>	<u>Carcinome étendu au-delà du col sans atteindre la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin</u> - IIA : extension vaginale au 2/3 supérieur sans atteindre les paramètres - IIB : extension d'au moins un des paramètres
<u>Stade III</u>	<u>Carcinome étendu à la paroi pelviennes cliniquement et / ou atteinte du tiers inférieur du vagin et / ou hydronéphrose ou rein muet</u> - IIIA : carcinome étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne - IIIB : carcinome étendu jusqu' à la paroi pelviennes et / ou rein muet
<u>Stade IV</u>	<u>Carcinome étendu à la vessie et /ou rectum</u> - IVA : carcinome étendu à la vessie et/ou rectum - IVB : métastases à distance

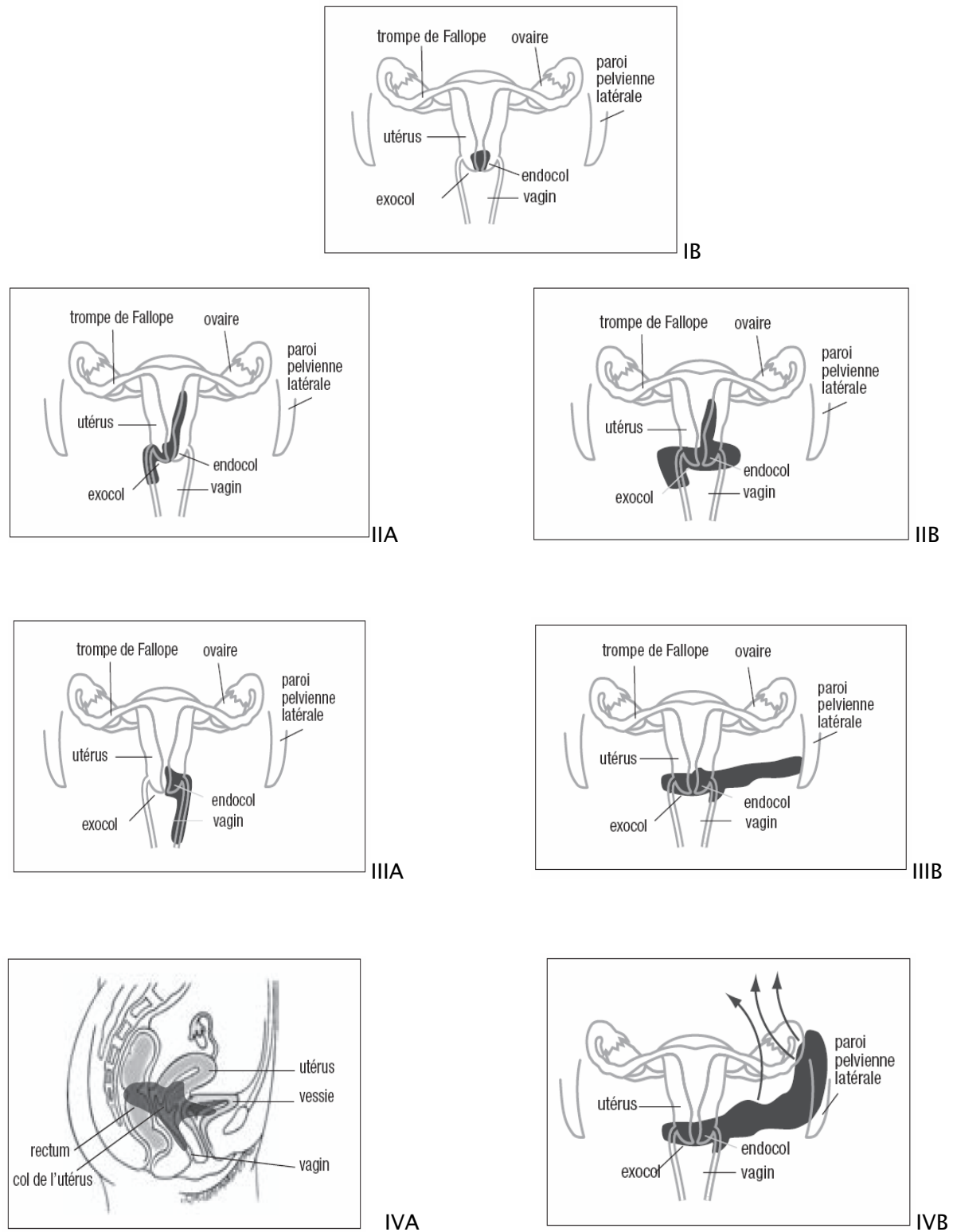


Figure 39 : schémas illustrant la classification la FIGO : [86]

Tableau XXX : Stadification du cancer du col utérin : (TNM et FIGO) [34]

Catégories TNM	Stades FIGO	caractéristiques
Tx		Renseignement insuffisant pour classer la tumeur primitive
T0		Pas de signes de tumeur primitive
Tis	0	Carcinome in situ
T1 • T1a • T1a1 • T1a2	I • IA • IA1 • IA2	Carcinome cervical limité à l'utérus. • Carcinome micro invasif diagnostiqué par la seule histologie • Invasion du stroma inférieur à 3 mm en profondeur et inférieur à 7 mm en extension horizontale. • Invasion du stroma supérieur à 3 mm et inférieur à 5mm en profondeur et inférieur à 7mm en extension horizontale
T1b	IB	Lésion cliniquement visible limitée au col ou lésions microscopique supérieure à T1a2
T1b	IB1	Lésion cliniquement visible inférieure à 4 cm dans son plus grand diamètre.
T1b2	IB2	Lésion cliniquement visible supérieure à 4 cm dans son plus grand diamètre.
T2	II	Carcinome cervical s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois pelviennes ou les tiers inférieurs du vagin.
T2a	IIA	Sans envahissement du paramètre
T2b	IIB	Avec envahissement du paramètre
T3	III	Carcinome cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou intéressant le tiers inférieurs du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.
T3a	IIIA	Carcinome cervical s'étendant au tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne.
T3b	IIIB	Carcinome cervical s'étendant à la paroi pelvienne et /ou hydronéphrose ou d'un rein muet.
T4	IVA	Tumeur envahissement la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin.
M1	IVB	Métastases à distance

Adénopathies régionales :

Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N0	Pas de signes d'envahissement ganglionnaire.
N1	Signes d'envahissement ganglionnaire

Dans notre série, les patientes ont été classées selon la classification FIGO. Les stades limités (stade Ia, Ib, IIa, IIb proximal) ont représenté 27.3% et les stades avancés (IIb distal, III, IV) 72,7 % de la population étudiée.

Ces résultats rejoignent ceux retrouvés par Acharki [57] et son équipe : sur 337 cas de cancer du col utérin recrutés au Centre d'Oncologie IBN ROCHD de CASABLANCA entre 1980 et 1990, les stades avancés représentent 58,2%.

Lakonde [48] au Cameroun, lors de l'analyse d'une population de 111 femmes atteintes de cancer du col utérin, a trouvé que les stades limités représentaient 31,5% alors que les stades avancés représentaient 68,5%.

Martel en France [88] rapporte par contre la prédominance des stades localisés. Durand (suisse) [89] également lors d'une étude portant sur 312 cas de cancer du col utérin a trouvé que :

- 73,4% des malades étaient au stade IB.
- 9% étaient au stade IIA.
- 17,6 % étaient au stade IIB.

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

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

IX– TRAITEMENT :

Le traitement du cancer du col utérin est multidisciplinaire et fait appel à la chirurgie, à la radiothérapie et à la chimiothérapie [90-91-92].

1 – But du traitement :

Le but du traitement est double :

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

2– Moyens Thérapeutiques :

2-1 Chirurgie :

La place de la chirurgie est majeure dans les formes débutantes (stades I ET II de la FIGO) [94].

La chirurgie permet d'obtenir un contrôle locorégional et de disposer de facteurs pronostiques de première importance.

a- Chirurgie conventionnelle :

a-1 la Conisation :

La conisation est le traitement de référence des lésions intraépithéliales du col utérin. Elle est principalement recommandée pour les femmes souhaitant une grossesse et acceptant une surveillance régulière.

Elle est également réalisée en cas de discordance cyto-histologique, lorsque la ligne de jonction pavimento cylindrique pénètre à l'intérieur du canal cervical ou ne peut être suivie en colposcopie.

Les conisations peuvent se faire au bistouri froid, au bistouri électrique, au laser ou à l'anse diathermique. La technique consiste à passer à 5mm au delà de la lésion exocervicale et à obtenir au moins 10mm du canal endocervical. Elle ne peut être pratiquée que par un spécialiste et doit être réalisée sous anesthésie ou sous sédation. [93-95]

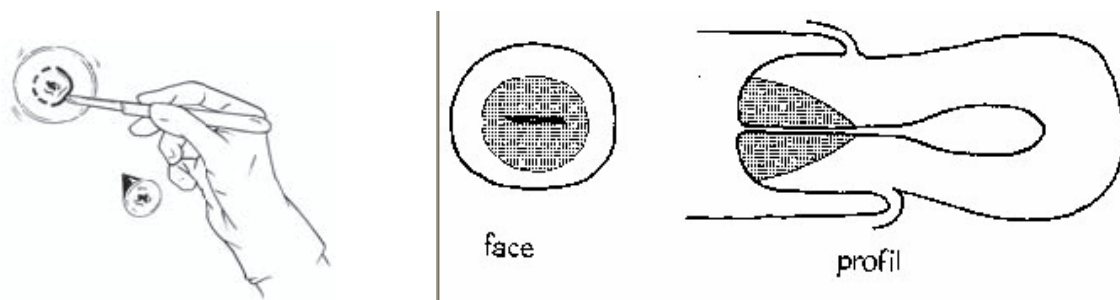


Figure 40 : représentation schématique de la conisation [93].

a-2 Amputation du col :

Les femmes atteintes d'un cancer en stade IA1 peuvent choisir l'ablation du col utérin et la conservation de l'utérus en vue d'une grossesse future.

L'amputation du col peut être : [83]

- ✓ Totale et se comprend comme le premier temps d'une hystérectomie par les voies naturelles.
- ✓ Ou uniquement vaginale, ne portant que sur la partie visible au spéculum.

a-3 Trachélectomie vaginale élargie :

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 [96-98].

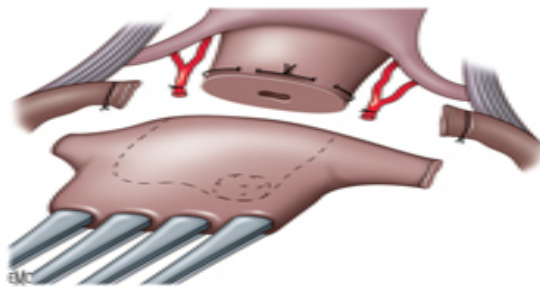


Figure 41 : Représentation schématique de la trachélectomie vaginale élargie [96].

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

Lorsque la tumeur est classée IA ou IB1 moins de deux centimètres avec un envahissement restreint de l'endocol et en l'absence de métastases ganglionnaires et d'embols vasculaires, la trachélectomie semble sécuritaire sur le plan oncologique. [98]

Dans notre série, la trachélectomie vaginale élargie n'a été réalisée chez aucune patiente.

a-4 Adéno-colpohystérectomie élargie (ACHE) :

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

L'adéno-colpohystérectomie élargie est l'intervention de référence pour le cancer cervical invasif. Elle peut être exécutée par voie vaginale : c'est l'intervention de SCHAUTA, par voie abdominale : c'est l'intervention de WERTHEIM, par voie coelioscopique ou vaginale assistée par coelioscopie [97-59].

En fonction de l'étendue de l'exérèse des paramètres, on décrit 5 types d'ACHE par voie abdominale (WERTHEIM) classés selon Piver et Ruteldge [94] :

- **Type I** : Hystérectomie extra faciale décrite par Te Linde ou le dôme vaginal est dégagé et le paramètre sectionné au ras du complexe vagin/utérin sans décroisement uretère /artère utérine.
- **Type II** (Wertheim classique) : ou la dissection de l'uretère jusqu' à son entrée dans la vessie permet d'exposer une large portion du vagin et ou l'artère utérine est liée lors du décroisement uretère/ artère utérine.
- **Type III** : suivant Meigs, ou le paramètre est lié en dehors de l'uretère
- **Type IV** : d'après Margara, ou le paramètre est contrôlé au ras de la paroi pelvienne.
- **Type V** : comportant une cystectomie partielle associée.



Figure 42 : représentation schématique des colpohystérectomies élargies selon Piver et Ruteldge [94]

La lymphadenectomie :

La lymphadénectomie est habituellement associée à la chirurgie. Son rôle de stadification est reconnu [99]. La lymphadénectomie pelvienne consiste à prélever les ganglions lymphatiques des chaînes iliaques, obturatrices primitives et hypogastrique.

Elle peut être réalisée par laparotomie, par voie extrapéritonéale ou par coelioscopie. En pratique, la lymphadénectomie pelvienne est effectuée de préférence par voie transpéritonéale, sauf si la fertilité doit être particulièrement préservée (grossesse débutante ou indication de trachélectomie élargie). A l'inverse, la lymphadénectomie para-aortique est réalisée par voie extrapéritonéale en cas d'indication sélective, 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.

Dans notre série, 92,8% des patientes opérées ont bénéficié d'une adéno-colpohystérectomie élargie. Le curage pelvien a été réalisé chez toutes ces patientes.

L'étude histologique de la pièce opératoire, a montré un envahissement ganglionnaire chez 29,3 % des cas opérés. Ce dernier est un facteur de mauvais pronostic. Acharki [57], a trouvé un taux d'envahissement ganglionnaire plus important (38.8%).

Gerbaulet et Cohen [71] trouvent que le taux d'envahissement ganglionnaire varie de 8 % pour les stades IB à 30 % pour les stades III.

Selon R.Vilet [70] dans la série de l'institut GUSTAVE ROUSSY, où toutes les patientes ont eu un curage lombo-aortique, le taux d'envahissement ganglionnaire a été de 9 %, avec une corrélation avec la taille de la tumeur cervicale (5% pour les tumeurs inférieures à 4cm, et 13 % pour les tumeurs supérieures à 4 cm).

a-5 Colpohystérectomie de SCHAUTA :

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

La voie coelioscopique est la seule à pouvoir assurer la lymphadénectomie de manière atraumatique [99].

a-6 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.

La préservation ovarienne, particulièrement logique dans les carcinomes épidermoïdes non hormonodépendants, est une option thérapeutique d'autant plus acceptable que l'incidence des métastases ovariennes est extrêmement faible quand les tumeurs sont de petite taille [94].

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

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

Son efficacité, de l'ordre de 75% des cas avec activité hormonale, est liée à la hauteur de la transposition et à l'âge de la malade [94-100].

a-7 Exentération pelvienne ou pelvectomy:

L'exentération pelvienne ou pelvectomy est une intervention très lourde qui consiste à enlever l'utérus avec la vessie (pelvectomy antérieure), l'utérus avec le rectum (pelvectomy postérieure) ou l'utérus avec la vessie et le rectum (pelvectomy totale).Elle est toujours associée à une lymphadénectomie pelvienne [74].

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

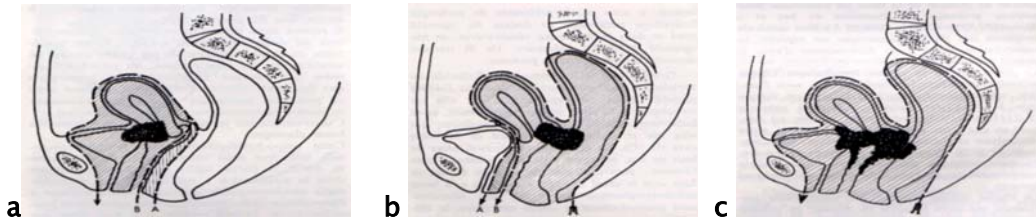


FIGURE 43 : représentation schématique de la pelvectomie antérieure(a), Postérieure (b), totale(c) [74]

On distingue deux types d'exentérations pelviennes :

- Les exentérations curatives ou radicales sont indiquées dans les stades avancés des cancers du col utérin et dans les récurrences des cancers du col utérin traités initialement par radiothérapie.
- Les exentérations palliatives sont destinées à améliorer la qualité de vie, essentiellement en cas de fistule urinaire ou digestive [101].

La qualité de vie des patientes peut être améliorée grâce à l'utilisation des techniques de reconstruction .Elles permettent d'une part de diminuer le nombre de stomies ou d'en améliorer l'appareillage et d'autre part de procéder à une reconstruction vaginale pour autoriser la reprise de l'activité sexuelle [97-63].

Cette chirurgie lourde présente des contre-indications : d'ordre général, anatomique et/ou psychologique et surtout carcinologique, qui sont la présence de métastases péritonéales, ganglionnaires à distance , hépatique, pulmonaire [101-102].

La morbidité postopératoire de l'exentération pelvienne reste élevée. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont digestives (fistules et occlusions) et urinaires. Le taux de morbidité est de 6 à 40 % alors que la mortalité est de 5 à 15 % [103].

b-la Coeliochirurgie : [100-104]

L'introduction de la coelioscopie dans le traitement du cancer du col utérin date de plus de 15 ans. Elle est utilisée depuis 1986 pour la réalisation des lymphadénectomies pelviennes et depuis 1991 pour les lymphadénectomies para-aortiques [105].

C'est la chirurgie vidéo-endoscopique, mini-invasive qui présente plusieurs avantages :

- ✓ éviter une laparotomie dans les cancers de bas stade, de faible volume tumoral sans envahissement ganglionnaire.
- ✓ éviter, en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne ou de stade localement évolué, une irradiation étendue systématique para-aortique si l'exploration est négative à ce niveau.
- ✓ La coelioscopie exploratrice permet de limiter le nombre des chirurgies « inutiles » pour les formes relevant d'une exentération pelvienne qui présenteraient une diffusion métastatique infraclinique.
- ✓ l'évaluation plus précise et plus complète de la cavité péritonéale par rapport à la laparotomie.
- ✓ la possibilité de réaliser des prélèvements orientés de façon optimale pour l'histologie.
- ✓ les suites sont plus allégées et la cicatrice est plus petite.

Le risque principal étant l'essaimage des cellules carcinomateuses d'où l'intérêt de respecter les contre-indications notamment l'adénocarcinome et la carcinose péritonéale [104].

Plusieurs utilisations de la coeliochirurgie ont pris leur place dans la pratique de certaines équipes. Elle reste la technique la plus fiable parmi les moyens diagnostiques pour obtenir l'information sur le statut ganglionnaire. Il s'agit d'un geste de valeur pronostique plus que thérapeutique conditionnant le traitement complémentaire.

La lymphadenectomie pelvienne par coelioscopie est actuellement bien codifiée et ses résultats sont comparables à ceux de la laparotomie, avec recherche possible d'un **ganglion sentinelle**.

Le ganglion sentinelle est défini comme le premier relais ganglionnaire dans le territoire de drainage lymphatique d'une tumeur, sa recherche a pour but de réduire la morbidité de la chirurgie en évitant les curages inutiles.

Son repérage fait appel préférentiellement à une méthode combinant colorimétrie et repérage isotopique après injection intracervicale ou peritumorale.

L'absence d'atteinte métastatique du ganglion sentinelle dispenserait alors de réaliser le curage complet, mais toute cette procédure n'en est encore qu'au stade d'études de faisabilité et des études prospectives multicentriques seront nécessaires afin d'en valider le principe comme est le cas dans d'autres localisations cancéreuses. [106-107]

L'abord coeliochirurgical dans les cancers du col de stade avancé ne semble pas être idéal.

3- Radiothérapie :

Le cancer du col utérin est un cancer radiosensible et radiocurable. Son accessibilité anatomique a permis depuis longtemps son traitement avec succès par les corps rayonnements ionisants.

La radiothérapie joue un rôle central dans le traitement de la plupart des cancers invasifs du col utérin. Elle s'intègre dans le cadre d'un traitement pluridisciplinaire.

La radiothérapie peut être utilisée à visée curative seule ou en association avec la chirurgie +/- la chimiothérapie, ou à visée palliative pour soulager certains symptômes associés au cancer invasif du col utérin, en particulier les douleurs osseuses et les saignements vaginaux.

[93]

❖ Principe

Cette technique de traitement consiste à irradier la tumeur et ses extensions locorégionales. L'irradiation est comparable à un faisceau de lumière à très haute énergie, qui pénètre dans le corps pour endommager et détruire les cellules cancéreuses. Elle exerce au passage un effet moindre sur les cellules normales à division rapide de la peau, de la vessie et du gros intestin, à l'origine des effets secondaires réversibles observés pendant, ou tout de suite après la radiothérapie.

❖ **Types de radiothérapie**

Il existe deux catégories de radiothérapie selon le positionnement de la source d'irradiation par rapport au patient :

- radiothérapie externe : source d'irradiation éloignée du patient
- Curiethérapie : petites sources radioactives placées au contact direct des cellules tumorales ou du lit tumoral.

Les traitements curatifs du cancer du col utérin reposent généralement sur la combinaison de radiothérapie externe pelvienne et la curiethérapie vaginale. [93-109]

3-1 Radiothérapie externe :

Elle est réalisée soit par un appareil en cobalt 60 qui émet des photons Gama de 1,25 MEV, soit par un accélérateur de particules, qui accélère les électrons à des vitesses élevées, jusqu'à ce qu'ils frappent leur cible et libèrent leur énergie sous forme de photons X de 4 à 25 MV. [93-108]

Pour l'irradiation des cancers du col utérin, les photons de haute énergie (10 à 25 MV) provenant d'un accélérateur linéaire sont idéals. [109]

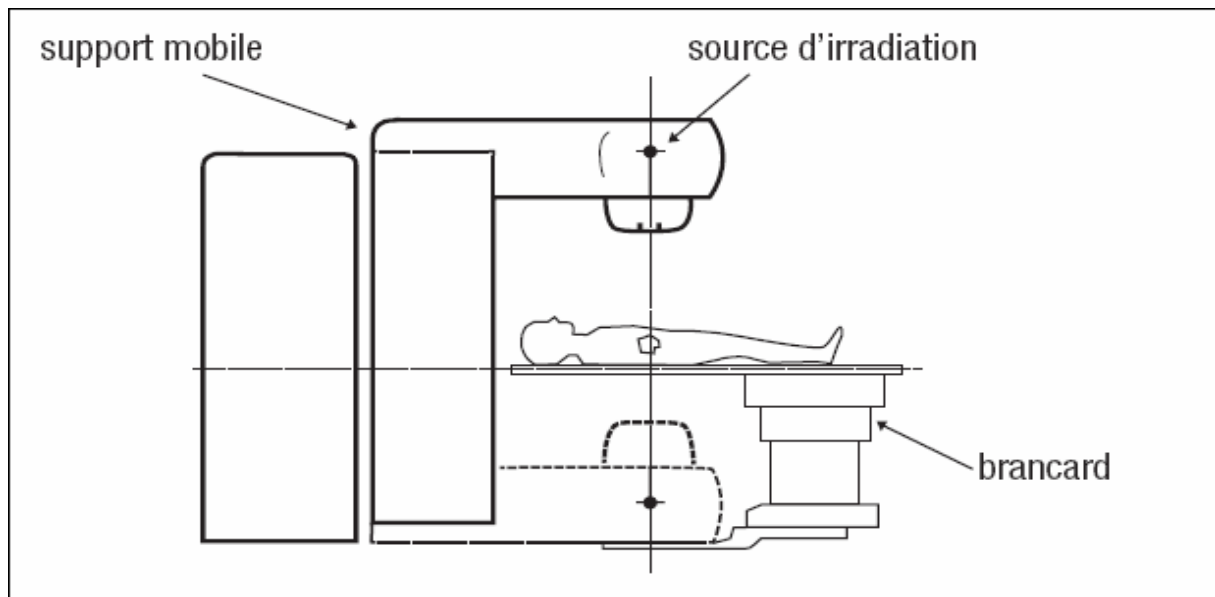


Figure 44: schéma illustrant la radiothérapie externe [93]

a- Définition des volumes à irradier :

La définition du volume à traiter tient compte des données de l'examen clinique, de l'imagerie et des risques de l'extension microscopique.

Le volume cible tumoral (GTV :Gross tumor volume) comprend la tumeur et ses extensions visibles. Le volume-cible anatomo-clinique (CTV :clinical target volum) inclut le GTV et l'extension microscopique potentielle de la lésion (utérus, annexes, paramètres relai ganglionnaires pelviens et marge de sécurité au niveau du vagin) [108]. Enfin, il faut tenir compte des incertitudes de positionnement et des mouvements internes de la cible, permettant ainsi de définir ainsi le PTV (Planning Target Volume) ($PTV = CTV + 7 \text{ à } 10 \text{ mm}$). [95-96]

b- Doses de l'irradiation :

La dose dépend de l'objectif clinique (curatif ou palliatif), de la stratégie thérapeutique (radiothérapie exclusive ou association radio-chirurgicale). La dose requise pour stériliser les lésions utérines est de 65 à 70 Gy, pour les adénopathies métastatiques de 60 à 70 Gy, et pour la maladie résiduelle microscopique de 45 à 55Gy. [109]

La radiothérapie préopératoire est une irradiation utilisée dans les tumeurs très bourgeonnantes et les gros cols pour réduire le volume tumoral et permettre ensuite une curiethérapie complémentaire sur un col tumoral de volume réduit. Une irradiation postopératoire est indiquée en cas d'atteinte ganglionnaire ou paramétriale ou en cas d'exérèse incomplète [85].

Le protocole de radiothérapie exclusive débute par une irradiation externe de 50 Gy sur le pelvis suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale de 20 Gy. Des compléments de dose peuvent être délivrés au niveau du volume latéro-pelvien (paramètres envahis et aires ganglionnaires envahies : 15 à 20Gy) [109].

La dose tolérable est variable selon les organes critiques, elle ne doit pas dépasser : 60 à 65 Gy pour le rectum et la vessie, 50 à 60 Gy pour le sigmoïde et 45 Gy pour le grêle. Le vagin,

l'utérus et les uretères sont relativement radiorésistants. Les ovaires sont très radiosensibles et perdent après 10 Gy leur fonction endocrine et germinative [109-110].

L'étalement et le fractionnement classique est de 2Gy par séance et 5 séances par semaine. Chez les patientes fragiles, après chirurgie ou sur des champs plus grands, une dose par fraction de 1,8Gy est recommandée [109-111].

c- Techniques d'irradiation :

Deux principales techniques sont possibles suivant les ressources disponibles en matière d'équipement ou d'accès à l'imagerie :

c-1 Traitement par faisceaux orthogonaux (4 champs) :

Les limites sont définies par rapport à des repères cliniques et osseux :

La limite supérieure des champs est située en L5-S1 en l'absence d'atteinte ganglionnaire et L4-L5 en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne. Elle peut être montée jusqu'en D12-L1 pour traiter les ganglions lombo-aortiques (2ou4 faisceaux).

La limite inférieure des champs est définie selon l'atteinte vaginale et doit être située 4 cm au-dessous du bord inférieur de la lésion [108]. En cas d'extension au tiers moyen, l'ensemble du vagin doit être traité.

Latéralement, la limite se situe à 1,5cm en dehors du détroit moyen. La limite antérieure des faisceaux est à mi-symphise pubienne et la limite postérieure à la moitié du rectum ou à mi-S2-S3 selon les auteurs [108]. Le traitement est réalisé en décubitus dorsal, avec un appui-genoux, et vessie pleine afin de protéger la muqueuse vésicale et les anses digestives.

Dans notre série, les patientes ont été traitées par la radiothérapie conventionnelle.

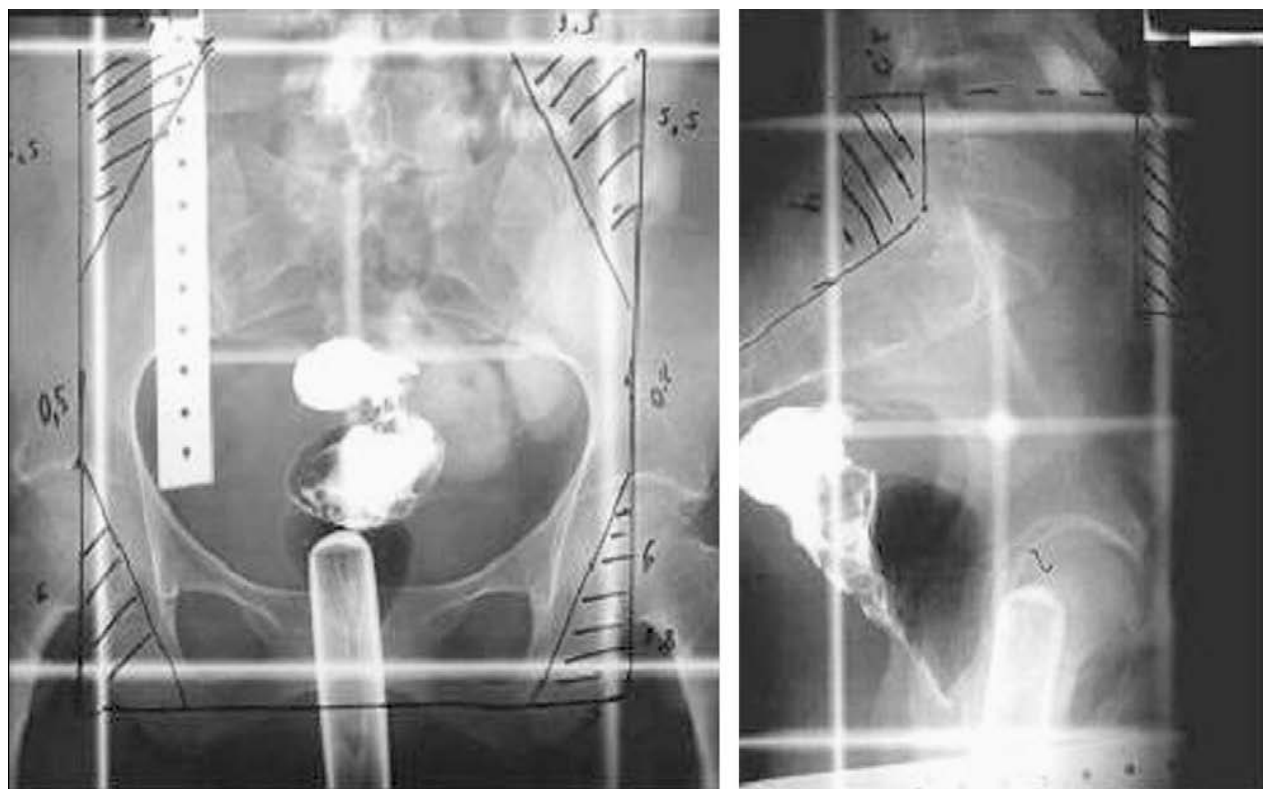


Figure 45 : radiothérapie conventionnelle en 2 dimensions (4 champs). [111]

c-2 Traitement avec simulation virtuelle : radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) :

Elle permet d'irradier correctement le volume-cible en diminuant le volume irradié de 7 à 10% et de mieux épargner la vessie et le rectum, et ceci en mieux conformant les champs de traitement à la forme et au volume de la tumeur et en protégeant les organes de voisinage grâce aux nouvelles technologies, notamment les simulateur-scanners, les outils de Contourage et de dosimétrie et aussi à l'apparition des accélérateurs multilames. [109-111]

d- contrôle de qualité par imagerie : [109]

- Les bons positionnements de la patiente et du champ sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle (gammagraphie ou imagerie portale) au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine et de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement.
- La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.
- La dose résultante des imageries de contrôle doit être prise en compte dans la prescription et le compte rendu de fin d'irradiation.

3-2 La curiethérapie :

La curiethérapie joue un rôle important dans le traitement des cancers du col utérins. Elle a pour but de stériliser la maladie microscopique au niveau du col, du tiers supérieur du vagin et des paramètres proximaux ou cheminant les uretères.

L'anatomie vaginale constitue une situation idéale pour la curiethérapie puisqu'elle va permettre la mise en place in situ des sources radioactives. On distingue deux types de curiethérapie. La curiethérapie endocavitaire et interstitielle. [83-108]

a- Technique de curiethérapie

a-1 La Curiethérapie endocavitaire :

Les sources radioactives (césium 137 ou iridium) sont au contact de la tumeur.

Les techniques varient en fonction des équipes. Certaines correspondent à des systèmes standardisés et d'autres sont adaptées à l'anatomie de chaque patientes :

- Système de Fletcher : fait parti des systèmes standardisés, le plus employé en particulier aux Etats-Unis. Il comporte une sonde utérine rigide à courbure antérieure « régulière » mais de longueur variable, permettant de corriger les rétro et latéroversion utérines. Il comporte un colpostat qui contient des protections qui réduisent les doses vésicales et rectales.
- Système de Delouche : il est constitué par des jeux de trois applicateurs de taille différente, à usage unique. Ces applicateurs en matières plastique, sont constitués de deux cylindres vaginaux contenant deux tubes creux destinés à recevoir les sources vaginales. Un troisième tube en plastique médian est destiné à recevoir la source utérine.

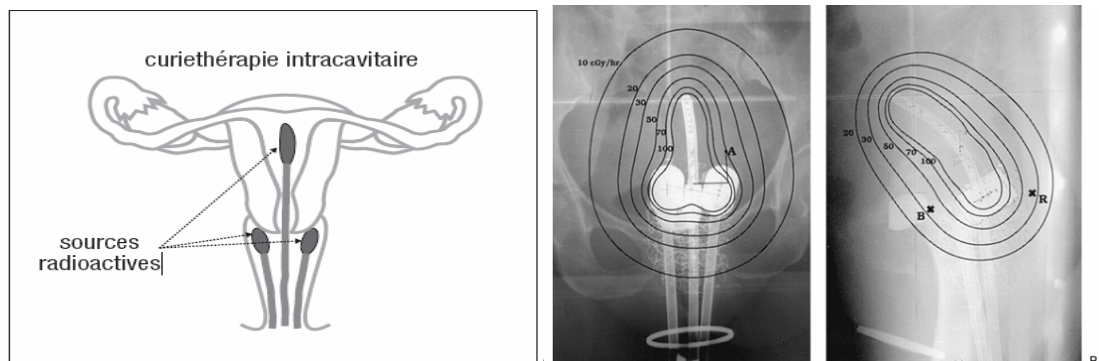


FIGURE 46 : schéma illustrant la curiethérapie intracavitaire (système DE Delouche), [93]

- Système de Moulage cervico-vaginal (plus adapté) : ce moulage est obtenu à partir d'une empreinte vaginale en alginate. A partir de cette empreinte est réalisée un applicateur en

polyvinylyl. L'orifice cervical est repéré sur l'empreinte vaginale qui sera percée d'un orifice permettant le passage de la sonde utérine recevant la source utérine.

Quelle que soit la technique utilisée, la mise en place du matériel endo utérin est effectué sous anesthésie générale ou rachianesthésie. La mise en place d'une sonde urinaire constitue le premier temps de l'application.

Des radiographies de face et de profil sont effectuées pour vérifier la qualité de l'application.

a-2 La Curiethérapie interstitielle :

Les sources radioactives sont placées à l'intérieur de la tumeur :

Certaines extensions tumorales peuvent être incluses dans le volume de curiethérapie. C'est le cas d'extensions paramétriales ou paravaginales massives d'un cancer du col utérin. le matériel radioactif utilisé est soit l'irridium192, soit l'iode 125.

Avec ce type d'implantation des taux de contrôle local élevés ont été rapportés malgré le caractère étendu de la tumeur. Les complications sont généralement plus nombreuses qu'avec une curiethérapie endocavitaire.

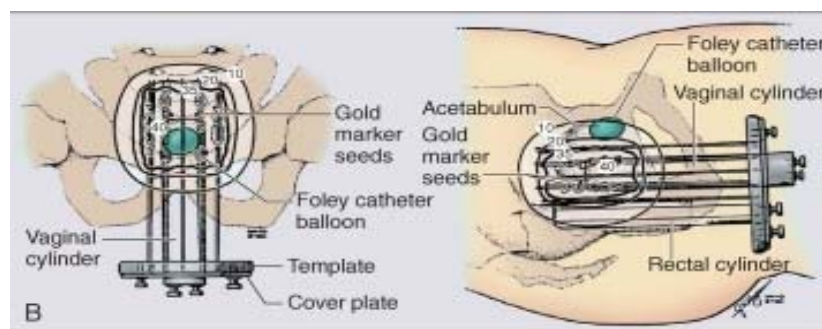


Figure 47 : schéma illustrant la curiethérapie interstitielle.^[83]

b- doses et volume à irradier :

La couverture du volume tumoral macroscopique (GTV) et du volume cible anatomoclinique (CTV) par la curiethérapie, est cruciale pour l'obtention du contrôle local. L'évaluation du volume tumoral macroscopique débute par l'examen clinique, avec une description précise matérialisée par un schéma comportant les mensurations tumorales dans les trois dimensions. Si les dimensions antéropostérieures et latérales sont aisément accessibles cliniquement, la hauteur tumorale est difficilement évaluable, en particulier lorsque la tumeur s'étend dans la région endocervicale et/ou endométriale. La tomodensitométrie et plus encore l'IRM permettent une évaluation plus fiable de la configuration, de la topographie et de l'extension tumorale. [108]

La curiethérapie délivre une dose inhomogène, des doses très élevées sont délivrées à quelques millimètres de la source et des doses très faibles à 1 ou 2 centimètres de la source (notion de gradient de dose). Cette inhomogénéité de répartition de la dose est à la base de l'efficacité et de la bonne tolérance de la curiethérapie si l'application est correcte et l'indication bien adaptée [108].

Ces doses sont délivrées soit à bas débit de dose (0,4 Gy par heure) ou grâce à des projecteurs de source, à haut débit de dose (2 à 3 Gy par minute). La méthode classiquement utilisée est celle du bas débit qui correspond à une dose quotidienne de 10 Gy nécessitant une hospitalisation d'environ 5 jours pour une curiethérapie utéro-vaginale préopératoire de 50 Gy.

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 [110-111-112].

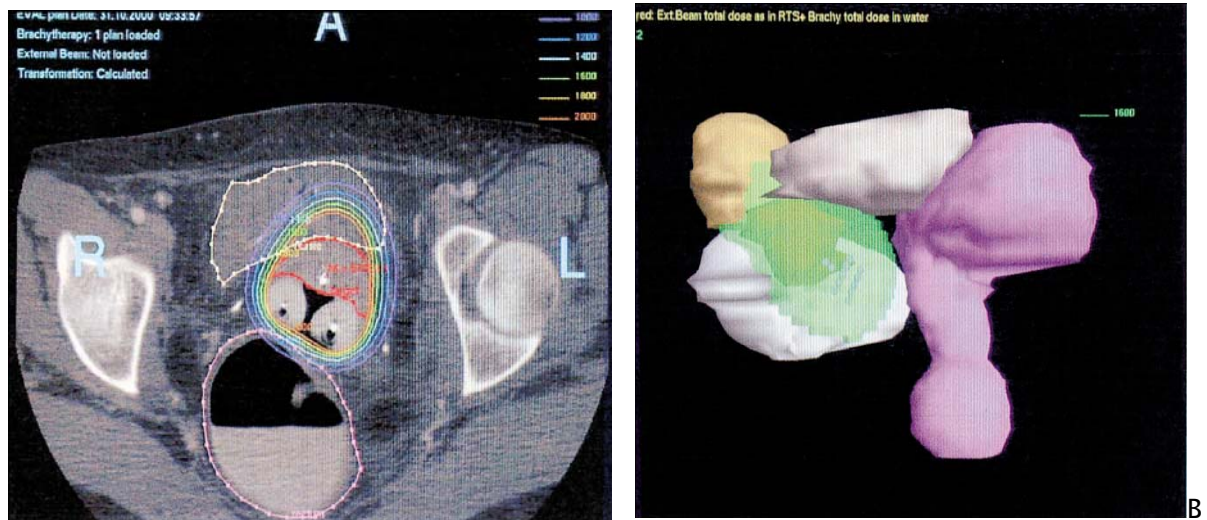


Figure 48 : Distribution de dose en curiethérapie. A : sur coupes transverses tomodensitométriques. B : vue tridimensionnelle [108]

4- la Chimiothérapie:

La chimiothérapie a un double objectif :

- Améliorer le contrôle locorégional en facilitant la réalisation de la chirurgie et en améliorant l'efficacité de la radiothérapie.
- Agir sur la maladie micro métastatique pour améliorer la survie sans métastases et la survie globale des malades [97].

La chimiothérapie peut être utilisée soit en néo adjuvant, soit en adjuvant de façon concomitante à la radiothérapie externe pour potentialiser l'effet de l'irradiation, soit à visée palliative en cas de maladie métastatique.

La chimiosensibilisation améliore significativement le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale obtenue par radiothérapie dans les stades limités avec une tumeur volumineuse (IB, IIA) et dans les stades localement avancés (IIB, III, IV). [85]

L'administration de la CT nécessite le respect des bonnes pratiques [97] :

- contrôle de la fonction rénale (clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min) avec hyperhydratation intraveineuse et orale ;
- surveillance de la numération formule sanguine ;
- administration d'antiémétiques (association corticoïdes et setrons) ;
- éducation des patientes (hygiène alimentaire, soin de bouche, hygiène des muqueuses).

4-1 Radio-chimiothérapie concomitante : [114-115-116]

Il y a quelques années, l'association radiothérapie externe et curiethérapie représentait le traitement standard des cancers du col utérin localement évolués.

Avec cette combinaison, les taux d'échecs locaux (poursuite évolutives et récidives locales) étaient de 20 à 50 % dans les cancers de stade IIB et de 50 à 75 % pour ceux de stade III. Durant ces dix dernières années, de nombreuses études ont évalué l'apport d'une chimiothérapie concomitante. Ces études ont montré une amélioration significative du contrôle local et de la survie globale par la radio-chimiothérapie concomitante contenant du Cisplatine pour les stades IB, IIA, et IIB ayant des facteurs de mauvais pronostic. En revanche ce bénéfice semble moins net pour les stades III et IV.

La synergie RT-CT est démontrée essentiellement pour les associations à base de Cisplatine :

- soit Cisplatine hebdomadaire (40 mg/m²/semaine) le long de l'irradiation externe +/- pendant la curiethérapie ;
- soit Cisplatine 75 mg/m² j1, associé à une infusion continue de 5 fluoro-uracile (1 g/m² sur 24 heures) durant 4 jours, réalisée toutes les 3 semaines (j1 = j21) : deux cycles pendant la RT externe +/- un cycle durant la curiethérapie LDR ;

Selon Rose [117] et Eifel [114], de nouveaux agents cytotoxiques méritent une attention particulière dans les futurs essais thérapeutiques. Ce sont le carboplatine, le paclitaxel, la tirapazamine, le topotecan et la vinoralbine qui agissent comme radiosensibilisants avec un meilleur effet antitumoral et une toxicité moindre sur les tissus sains.

4-2 Chimiothérapie palliative :

La chimiothérapie palliative à base de cisplatine est indiquée dans les stades métastatiques du cancer du col utérin [76].

Dans notre série, l'association radio-chirurgicale représentait le traitement le plus utilisé ; elle a été réalisée chez 47,6% des patientes. Ce protocole nécessite l'existence d'une étroite collaboration entre les chirurgiens et les radiothérapeutes.

Ainsi, les doses délivrées sont moins importantes que lors de l'irradiation exclusive et la chirurgie est plus limitée que dans le cas de chirurgie radicale exclusive.

L'association radiochimiothérapie concomitante a été réalisée chez 28,5% des patientes. Elle a été indiquée aussi après chirurgie, chez 14,2% des cas.

Le traitement par radiothérapie seule a été indiqué chez 2,8% des cas et la chimiothérapie palliative chez 6,9% des patientes.

3- Stratégie thérapeutique :

3-1 Cancer in situ [103-63] :

Le traitement des cancers in situ doit rester d'une part le plus conservateur possible afin de préserver l'intégrité de la fonction cervicale, mais d'autre part il doit faire disparaître la totalité de la lésion cervicale notamment au niveau des glandes endocervicales qui peuvent être comblées par le processus atypique.

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

Les méthodes de résection sont habituellement indiquées. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines.

Les méthodes destructives (vaporisation laser ou cryothérapie) ont comme principal inconvénient, l'absence de pièce opératoire permettant l'étude anatomopathologique de la lésion.

3-2 Cancer micro-invasif :

La chirurgie est le traitement standard des stades IA. La conisation ou l'amputation intravaginale du col au bistouri froid, nécessaires pour le diagnostic, sont suffisantes sur le plan thérapeutique pour les stades IA1 jusqu'à 1mm d'infiltration en profondeur et de 1 à 3mm en l'absence de facteurs de mauvais pronostic.

La conisation en tant que geste thérapeutique doit être in sano. Elle est principalement recommandée pour les patientes souhaitant une grossesse et acceptant une surveillance cervicale régulière. [85-63]

Au delà de 3mm (stade IA2) qu'il y'ait ou non des facteurs de mauvais pronostic, l'hystérectomie est recommandée. La plupart des cliniciens traitent les stades IA2 comme d'authentiques IB1 (car risque ganglionnaire important et évolution s'approchant des cancers invasifs). En présence d'embols lymphatiques, il est recommandé de réaliser une hystérectomie élargie de type II avec une lymphadénectomie iliaque externe sous veineuse et interiliaque [85-63-76].

Dans notre série, les 2 patientes ayant présenté un carcinome micro-invasif ont été traitées par la chirurgie (1 cas traité par hystérectomie totale, l'autre cas par adéno-colpohystérectomie élargie) associée à la radiothérapie.

3-3 Le cancer invasif :

La stratégie thérapeutique dans les cancers invasifs diffère selon les écoles. La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer en collaboration avec la Société Française d'Oncologie Gynécologique ont établi l'opération Standards, Options et Recommandations (SOR 2002) pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin.

❖ Selon les SOR 2002 ^[85] :

- **Stades IB, IIA, IIB proximaux** (taille tumorale inférieure à 4 cm) :

3 options :

1- chirurgie :

➤ **Standard**

- Stade IB : piver II ou III
- Stades IIA ou IIB : Piver III ou IV
- Lymphadénéctomie

Si atteinte ganglionnaire ou paramétriale :

- ✓ **Standard** : radiochimiothérapie concomitante post opératoire.
- ✓ **Option** : irradiation para aortique.

2- Association radio-chirurgie :

➤ **Standard :**

- Curiethérapie (précédée ou non d'une radiothérapie externe).
- Chirurgie : Piver II ou III + lymphadénéctomie.

Si atteinte ganglionnaire ou paramétriale :

- ✓ **Standard** : radiochimiothérapie concomitante post opératoire.
- ✓ **Option** : irradiation para aortique.

3- Radiothérapie :

- **Standard** : radiothérapie externe et curiethérapie.

Si tumeur persistante après le traitement : Hystérectomie complémentaire après un délai de 6 à 8 semaines.

- **Stades IB, IIA, IIB proximaux** (taille tumorale supérieure à 4 cm sans envahissement ganglionnaire para aortique) :
 - **Standard** : radiochimiothérapie concomitante (RT externe + curiethérapie).
 - **Option** : hystérectomie complémentaire après un délai de 6 à 8 semaines.
- **Stades IIB Distal, III, IVA:**
 - **Standard** :
 - radiochimiothérapie concomitante (RT externe + curiethérapie)
 - Irradiation para-aortique si des ganglions para-aortiques sont impliqués
 - **Option** : la chirurgie sous forme d'une exentération pelvienne peut être proposée pour les stades IVA. Cette attitude est retenue en particulier lorsqu'il n'existe pas d'envahissement paramétrial fixé à la paroi ni d'extension lombo-aortique de la maladie.

- ❖ Selon les recommandations de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO 2008) [76]

- Stade IVB : chimiothérapie palliative à base de cisplatine

- ❖ Selon le Consensus du staff d'oncologie Gynéco Mammaire du CHU de Casablanca 2001 [118].

➤ Pour le stade IA1 : le traitement est chirurgical

- Conisation

Ou

- Hystérectomie simple en fonction de l'âge et du désir de grossesse de la patiente.

➤ Pour les stades IA2 : le traitement est chirurgical :

- Adéno-colpohystérectomie élargie (ACHE) si l'âge de la patiente > 45 ans.
 - ACHE avec transposition ovarienne si l'âge de la patiente < 45 ans.

➤ Pour les stades IB1 : le traitement est fonction de l'âge :

- Age < 45 ans : ACHE avec transposition ovarienne + radiothérapie en fonction des résultats.
 - Age > 45 ans : une curiethérapie première (50 Gy) + ACHE + radiothérapie externe en fonction des résultats anatomopathologiques.

➤ Pour les stades IB2, IIA, et IIB proximal :

- Traitement néo adjuvant : association radiochimiothérapie concomitante : radiothérapie initiale à 20 Gy.
 - Si bonne réponse : une curiethérapie complémentaire à 40 Gy.
 - Si réponse négative ou nulle : rajout de 20 Gy en radiothérapie et 20 Gy en curiethérapie.

(+) ACHE

➤ Pour les stades > IIB proximal:

- Association radiochimiothérapie exclusive.
Ou
- Radiothérapie exclusive : dose totale de 70 Gy : 20 Gy par radiothérapie externe et 50 Gy par curiethérapie utéro-vaginale, si contre indication a la chimiothérapie.

➤ Pour les stades IV : Si fistule : pelvectomie (chirurgie palliative) +/- radiochimiothérapie concomitante.

En l'absence de fistule : Association radiochimiothérapie exclusive.

4- COMPLICATIONS :

Le caractère spécifique des complications après traitement pour un cancer gynécologique a conduit à la réalisation d'un glossaire dit « Franco Italien » qui permet de comparer les complications entre les différentes méthodes thérapeutiques.

Ces complications sont codées selon ce glossaire en fonction de l'organe lésé, selon un grade de 1 à 4 :

- **Grade1** : complications mineures : préjudice presque négligeable, gêne fonctionnelle discrète.

- **Grade2** : complications modérées altérant l'activité normale de façon continue ou passagère.
- **Grade3** : complications sévères : altération tissulaire ou organique grave et permanente nécessitant une hospitalisation (transfusion ou chirurgie : fistule, occlusion).
- **Grade4** : complications létales.

Il faut souligner que l'amélioration des techniques de traitement, une meilleure connaissance en radiothérapie des doses critiques aux organes sains, l'adaptation des doses de radiothérapie, les associations radio-chirurgicales raisonnables (non maximalistes) , ont entraîné une chute significative du taux de complications et de leur gravité .Les taux de complications sévères de Grade 3, qui atteignaient 17% par an jusqu'en 1977, est tombé à 4% en 1988 et à 2% voire moins depuis 1989 [119].

Les principales complications en fonction de la thérapeutique sont :

4-1 Les complications chirurgicales :

a- Les complications peropératoires :

Elles sont représentées par : des hémorragies nécessitant la transfusion dans 15 % des cas, des plaies vésicales, urétérales ou digestives dans 2 à 3% des cas et des complications thrombo-emboliques [74].

b- Les complications postopératoires [96-94]:

b-1 Les complications urinaires :

Se sont essentiellement les troubles fonctionnels urinaires à type de dysurie, parfois les sténoses urétérales, les fistules vésicales ou urétérales secondaires. Elles s'observent surtout quand le traitement a été radio-chirurgical.

- ✓ Les fistules urétéro-vaginales :

Elles peuvent être précoces, dues au traumatisme opératoire méconnu, ou le plus souvent tardives, secondaires 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.

Dans notre série, aucun cas de fistule urétéro-vaginale n'a été retrouvé.

✓ Les fistules vésico-vaginales :

Elles sont relativement rares. Selon Gerbaulet [110], elles représentent 0,5 à 4%, alors que Querleu [120] 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 [119-110-96].

Dans notre série, on a retrouvé 1 cas de fistule vésico-vaginale ce qui a représenté 3,7% de l'ensemble des complications

✓ 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.

- Les dyskinésies vésico-urétrales :

Les dysfonctionnements vésicaux sont secondaires à la section des filets nerveux du détrusor. Cette dénervation est souvent 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 résolutives 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 urétérohydronéphrose persistante ou s'aggravant à 2 urographies intraveineuses à 3 mois d'intervalle ou plus et rendant dans ce cas la chirurgie indispensable.

b-2 Les complications infectieuses :

Elles sont représentées essentiellement par les infections urinaires. Les cystites constituent les principales complications infectieuses et sont pratiquement inévitables lorsqu'une sonde vésicale est installée pendant une durée de plus de 48 heures. Pigneux [119] rapporte un taux de cystites plus élevé après une radiothérapie (9% contre 3%).

Dans notre étude, on a retrouvé 3 cas d'infections pariétales ce qui correspond à 11,1% de l'ensemble des complications chirurgicales et un 4 cas d'infection urinaire soit 14,8%.

b-3 Les complications digestives :

Elles sont tardives (sténose, fistule, occlusion).Elles sont généralement rares après un traitement chirurgical, mais elles augmentent si une radiothérapie postopératoire est administrée [110].

Leur fréquence varie selon les publications et selon le type de chirurgie. Pour CASTAIGNE [121], 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 [89] les complications digestives majeurs représentent 0,7% de l'ensemble des complications

b-4 Les lymphocèles

Les lymphocèles, recherchés systématiquement, peuvent être relativement fréquents. ils apparaissent chez 20% des malades au maximum [120]. La majorité des lymphocèles sont asymptomatiques et détectés uniquement par des études d'imagerie telles que la TDM durant le suivi. Ces lymphocèles sont plus fréquents en cas d'envahissement ganglionnaire et/ou de radiothérapie postopératoire [110-120-96].

b-5 mortalité post opératoire :

Les causes de mortalité sont les complications thrombo emboliques, suivies par 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 [110], de 0,4% pour Durand [89] et de moins de 10% selon Castaigne [121].

4-2 Les complications post radiques :

Les complications de la radiothérapie peuvent être dues à la radiothérapie externe ou à la curiethérapie. Ces complications sont liées à la dose administrée, au volume irradié et au mode d'administration.

D'après Durand [89], les complications de la radiothérapie sont plus rares, plus tardives, mais plus difficiles à traiter et plus invalidantes que celles 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.

Les complications précoces de la radiothérapie externe sont généralement peu importantes : asthénie, nausées et parfois vomissements, diarrhées et signes de rectite, cystite

radique, réactions cutanées et troubles hématologiques. La plupart de ces complications peuvent être traitées de façon symptomatique et sont réversibles.

Le risque de complications 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.
- Fibrose pelvienne : pouvant aller jusqu'au pelvis gelé.
- Vagin : atrésie ou symphyse vaginale. La nécrose vaginale est exceptionnelle.
- Vessie : cystite radique, hématurie 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 et radiothérapie externe 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, rectorragies 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 : grêle radique, des sténoses ou fistules peuvent se développer et entraîner un syndrome d'occlusion ou de péritonite.
- Les complications osseuses : sont exceptionnelles.
- Les sténoses urétérales : post radiques sont rares.

Dans notre série, les complications post radiques ont représenté 40,5% il s'agit de fibrose post radique dans 6 cas, de dermite post radique dans 2 cas, 1 cas de cystite radique et 2 cas de rectite radique.

4-3 les complications de l'association radio-chirurgicale :

Après un traitement radio-chirurgical, le taux de complications modérées ou sévères (grade 3 et 4) est de 3 à 6%. La majorité de ces complications sont urinaires (64%) et digestives (25%). Les complications vasculaires et gynécologiques sont rares [119].

L'irradiation postopératoire à un effet sur la morbidité. L'incidence des lymphoedèmes et surtout des complications digestives est plus importante après radiothérapie postopératoire qu'après traitement chirurgical seul [94]. D'après Gerbaulet [110] la radiothérapie pelvienne postopératoire augmente significativement le taux de complications post radiques de grade 3 et 4 à 10 ans (22%).

4-4 les complications de l'association radiochimiothérapie:

L'association radiothérapie et chimiothérapie concomitante majore l'incidence des réactions muqueuses et hématologiques, le plus souvent réversible [96].

Selon la revue de Kirwan et al [122]. Sur 19 essais randomisés dont 12 utilisant du platine sur une population de 4590 patients, les réactions de grade 3-4 sont hématologiques (leucopénie 16%, thrombopénie 1,7%), intestinales (8%), génito-urinaires (1,5%).

Dans notre étude les complications hématologiques ont représenté 33,3% de l'ensemble des complications (leucopénie chez 5 cas, thrombopénie chez 2 cas et anémie chez 2 cas).

X – EVOLUTION :

1 – Réponse clinique au traitement :

La réponse clinique au traitement rapportée dans L'étude de MORAND [46] est de 50.2%.

Dans la série de Acharki [57] la réponse clinique est de 50,5%. Nos résultats sont similaires.

Tableau XXXI : Réponse clinique au traitement selon les différentes séries

	Réponse clinique complète
Morrand [46]	50,2% des cas
Acharki [57]	50,5% des cas
Notre série	47,6% des cas

2– surveillance :

2-1 Rythme de surveillance :

Les recommandations sont de trois à quatre examens par an pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes, puis une fois par an à vie. [63]

Dans notre série, le rythme de surveillance a été respecté selon ces recommandations.

2-2 les modalités :

- ✓ 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 (109).
- ✓ Examen gynécologique, test de Schiller ou frottis du fond vaginal sur la cicatrice annuellement et réalisation des touchers pelviens afin d'apprécier la souplesse des parois et des paramètres.

- ✓ Examen clinique général : abdominal (palpation du foie et des fosses lombaires), ganglionnaire (ganglions inguinaux, de Troisier), examen pleuro pulmonaire ...
- ✓ Des examens paracliniques complémentaires (Echographie, TDM, IRM) seront proposés en cas de signes d'appel.
- ✓ Enfin, il faut être attentif aux signes urinaires et pratiquer au moindre doute, une UIV et des échographies rénales [119].

3 – Récidive locorégionale :

Les récurrences peuvent être pelviennes ou vaginales. Ces dernières se manifestent surtout par des leucorrhées ou des saignements vaginaux. L'examen clinique permet de mettre en évidence la reprise évolutive du processus néoplasique au niveau du vagin. La confirmation diagnostique est apportée par la biopsie.

Le diagnostic des récurrences pelviennes est facile lorsque la récurrence atteint le vagin ou lorsqu'il existe un envahissement vésical ou rectal ou encore une compression urétérale, vasculaire ou nerveuse. Par contre, dans le cas d'une induration pelvienne, il est difficile par le seul examen clinique de faire la part entre une réaction fibreuse post radique et une véritable infiltration néoplasique, d'où l'intérêt de la TDM abdomino pelvienne et de l'IRM qui permettent de visualiser la masse intra pelvienne et les adénopathies si elles existent. Cependant, seul l'examen histologique confirme la récurrence. [60]

Dans notre série, Le taux de récurrence locorégionale est de 21,19% des cas avec un délai moyen de 17,5 mois, ce qui est supérieur aux résultats de la littérature variant entre 9% et 19 % à 3ans [91-92].

Guerrain [124] sur une série de 240 cas trouve un taux de récurrences très bas de 2,9%, qui pourrait être expliqué par la grande fréquence des stades IB à petit volume tumoral (70%).

L'étude de Morand [46] trouve un taux de récurrence locorégional similaire (24,9%).

Acharki [57] rapporte un taux de récurrence de 23,4 % avec un délai moyen de 28 mois.

Tableau XXXII : récurrence locorégionale selon les différentes séries

Séries	Taux de récurrence loco-régionale (%)
Morrand [46]	24,9
Acharki [57]	23,4
Guerrain [124]	2,9
Notre série	21,19

Ce taux de récurrences, qu'elles soient vaginales ou pelviennes serait plus important chez la femme jeune. Gerbaulet [110] rapporte 18 % de récurrences chez les femmes jeunes contre 9 % seulement chez les femmes plus âgées admises et traitées à la même période.

4 – Evolution métastatique :

Le cancer du col utérin reste pendant longtemps une maladie locorégionale. Les métastases à distance sont rares. Cependant avec l'amélioration de la survie, les métastases deviennent de plus en plus fréquentes et observées même après plusieurs années d'évolution.

Les métastases peuvent être ganglionnaires ou viscérales. Au niveau des ganglions, il faut particulièrement rechercher les métastases lombo-aortiques dont la détection indique un curage ganglionnaire dans les stades IB et IIA, et une irradiation lombo-aortique. Le taux d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique varie de 8% pour les stades IB à 30% pour les stades III.

Les métastases viscérales intéressent le poumon, le foie, le péritoine, le tube digestif, l'os et le cerveau. Les sites métastatiques osseux les plus fréquents sont la colonne vertébrale surtout lombaire (48% des cas) et le bassin [110-60].

Dans notre étude, La fréquence des métastases est très basse. Seulement 12 de nos patientes ont présenté des métastases, l'évolution métastatique est essentiellement ganglionnaire. Ce taux est inférieur par rapport aux autres études:

MORRAND [46] rapporte des métastases chez 38,3 % des patientes et Gerbaulet [110] les trouve chez 15,3 % des cas.

5– Survie Globale :

5-1 Survie à 1 an :

Le taux de survie à 1 an dans notre série est de 86,8 %, il est similaire à celui rapporté par l'étude de Morand [46] qui est de 87 %.

5-2 Survie à 3ans :

La survie globale de nos patientes est de 71, 7 % à 3 ans. Selon Morand [46] le taux de survie à 3 ans est de 66, 5 %.

L'étude de Pearcey rapporte un taux de survie globale à 3 ans de 69 % [108].

Dans notre série, 63,5% des patientes perdues de vue présentaient un cancer du col utérin à un stade avancé. Ceci pourrait expliquer ce taux de survie supérieur par rapport à celui de la littérature.

5-3 Survie à 5 ans :

D'après les données du réseau Francim publiées en 2007 [123], pour les patientes dont le diagnostic du cancer du col a été fait entre 1989 et 1997, la survie relative est de 70% à 5 ans. L'excès de mortalité est de 10 % Les deux premières années suivant le diagnostic puis diminue pour atteindre 2% à 5 ans.

Le taux de survie relative à 5 ans est fortement corrélé au stade au diagnostic : il passe de 91,7 % pour les formes localisées au col à 35 % pour les maladies évoluées sur le plan locorégional et 10 % pour les formes métastatiques d'emblée.

Une autre étude américaine réalisée entre 1996 à 2004, rapporte un taux de survie à 5ans de 71,2 %. [114]

Dans notre étude, nous n'avons pas pu évaluer la survie globale à 5 ans en raison du recul insuffisant.

5-4 Survie globale en fonction du choix thérapeutique et du stade clinique:

Les résultats de la littérature sont résumés dans les tableaux suivants ;

a- Cancer du col utérin : résultats du traitement radio-chirurgical (stade IB et IIA)

Tableau XXXIII : cancer du col de stades IB et IIA : traitement radio-chirurgicale.

	Nombre de patientes	Stades	Contrôle local	Taux de survie
Smales	82	IB+IIA	–	à 5 ans 85 %
Calais	115	IB + IIA	IB : 100 % IIA : 93 %	à 10 ans IB : 92 % IIA : 78 %
Gerbaulet	391	IB + IIA	IB : 92 % IIA : 89 %	à 5 ans IB : 88 % IIA : 87 %
Notre série	65	IB + IIA	IB : 100 % IIA : 88,9 %	à 3ans I : 100% II : 80,4%

Dans notre étude, les résultats du traitement par association radiothérapie et chirurgie pour les stades localisés sont similaires à ceux de la littérature.

b- Cancer du col utérin : Résultats du traitement par association radio-chimiothérapie.

Tableau XXXIV: cancer du col utérin : traitement par radio-chimiothérapie

	Nombre de patientes	Stades	Survie Globale
Rose	176	IIB à IVA	60 % à 4 ans
Whitney	177	IIB à IVA	65 % à 6 ans
Pearcey	127	IB2 à IVA	69 % à 3 ans
Morrand	61	IB2 à IVA	66 ,5 % à 3 ans
Notre série	31	IIB à IVA	51,3% à 3 ans

En raison de l'indisponibilité d'un appareil de radiothérapie au CHU Mohamed VI et du coût élevé des médicaments de chimiothérapie, le traitement n'a pas été suivi correctement par nos patientes, ce qui explique ce taux de survie inférieur à celui des autres séries.

6 – Facteurs pronostiques :

Les principaux facteurs sont dans la littérature le stade FIGO, la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire [126]. En analyse univariée, ceci apparaît également dans notre étude : les stades plus évolués (stades III et IV) présentent plus de rechutes locales et à distance, leur survie globale sont moins bonnes.

D'autres facteurs pronostiques sont plus discutés : les adénocarcinomes seraient de plus mauvais pronostic que les carcinomes épidermoïdes (10% de survie sans récurrence à 5 ans contre 14 %). Les carcinomes neuro endocrines sont de mauvais pronostic [127-68].

Tableau XXXV : survie à 5 ans en fonction du stade et de l'envahissement ganglionnaire [60].

Facteurs Pronostiques	Survie à 5 ans
Stade FIGO	
STADE I	80-90 %
STADE II	60-80 %
STADE III	30-60 %
STADE IV	10-20 %
Envahissement ganglionnaire	
- Absence (-)	85-90 %
- Présent (+)	10 - 30 %
(pelvis-lombo-aortique)	

XI- PREVENTION :

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

1 – Prévention primaire :

La prévention primaire, consiste à prévenir les infections à HPV et à éviter les cofacteurs reconnus pour augmenter le risque de cancer du col. Elle comprend deux volets :

1- 1 La sensibilisation de la population :

Dans le cadre de la lutte contre le cancer du col utérin, il est extrêmement important de mettre en place des stratégies d'information, d'éducation et de communication qui sensibilisent aussi bien les femmes que les hommes au risque de contracter l'infection à HPV par le biais des rapports sexuels non protégés surtout avec de multiples partenaires.

Il faudra également chercher à changer quelques comportements liés au style de vie : encourager l'utilisation des méthodes de barrière, déconseiller le tabagisme et aider les femmes à planifier le nombre de grossesses qu'elles désirent avoir [128-129].

1-2 la Vaccination [130-138]

La vaccination anti-HPV est une autre approche plus prometteuse de la prévention primaire.

a- la vaccination prophylactique :

Les vaccins prophylactiques ont été conçus grâce à la découverte de la propriété d'auto-assemblage en grande quantité de la protéine majeure de capsid L1 du virus HPV dans différents systèmes eucaryotes. Cette propriété permet la formation de pseudoparticules virales virus-like-particles VLP. Ces VLP ont la même morphologie que celle des virions, mais ne contiennent pas de génome viral. Elles ne présentent donc aucun risque infectieux ou oncogène.

L'injection des VLP permettra la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1. Ces anticorps vont transsuder à travers les muqueuses génitales et être présents dans les sécrétions cervico-vaginales pour neutraliser le virus au moment de la première exposition.

L'objectif vaccinal est d'assurer la meilleure prévention possible de l'infection par HPV. Les génotypes 16 et 18 ont été privilégiés, car ces HPV à haut risque sont responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus [130].

a-1 les vaccins :

Deux vaccins utilisant la technologie des VLP L1 sont actuellement parvenus à un stade de développement clinique suffisamment avancé (phase III) pour autoriser leur mise sur le marché:

- ✓ **Le vaccin quadrivalent Gardasil®** (Sanofi Pasteur MSD, West Point, Pennsylvanie) est une formulation au sel d'aluminium dirigée contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. Il protège en plus des condylomes acuminés puisque les génotypes 6 et 11 sont responsables de 90 % des verrues génitales. [131]

Le schéma de vaccination consiste en 3 doses de 0.5 ml administrées par voies intramusculaire à 0, 2mois et 6 mois.

Actuellement ce vaccin est autorisé dans plusieurs pays [132], parmi eux le Maroc, où il a été commercialisé à partir du 1^{er} novembre 2007. Le prix du Gardasil n'est pas à la portée de tout le monde puisque chaque dose coûte environ 1500 dirhams, Ce qui représente un coût total de 4500 dirhams.

- ✓ **Le vaccin bivalent Cervarix®** (GlaxoSmithKline) est dirigé contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18. Ce vaccin utilise un adjuvant original l'ASO4 qui aurait la particularité de stabiliser les pseudoparticules virales au cours du stockage et d'induire un pic de titre d'anticorps avec de plus faibles doses d'antigènes. [131]

Le schéma de vaccination est également de trois injections intramusculaires d'un volume de 0.5 ml aux mois 0, 1 et 6.

a-2 Efficacité :

L'efficacité du Gardasil[®] a été étudiée dans quatre études randomisées versus placebo, contrôlées, en double aveugle, incluant un total de 20541 femmes âgées de 16 et 26 ans. Cette étude [133] a montré une efficacité à 3 ans contre les CIN2–3 liés au HPV de 99 %. Son efficacité chez les femmes de 16 à 26 ans et la démonstration de son immunogénicité chez les enfants et les adolescents de 9 à 15 ans ont permis d'obtenir son AMM Européenne pour la tranche d'âge neuf à 26 ans en septembre 2006.

L'efficacité du vaccin Cervarix[®] a été récemment publiée à partir d'une étude randomisée en double aveugle versus vaccin hépatite A chez 18 665 jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans. L'efficacité vaccinale était de 93.3 % pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18. [137–135]

a-3 Tolérance :

Les deux vaccins sont bien tolérés. Sous Gardasil, Les principales réactions locales étaient des douleurs et érythèmes transitoires. La majorité des réactions étaient d'intensité faible à modérée.

La majorité des effets indésirables systématiques concernaient des céphalées, réactions fébriles et nausées. Les réactions locales sont plus fréquentes chez les femmes vaccinées par Cervarix [137–138].

a-4 Stratégie vaccinale :

Compte tenu de la prévalence de l'infection HPV chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports sexuels, et de l'inefficacité des vaccins chez les femmes déjà infectées par HPV 16 et 18, les adolescentes avant le début de leur activité sexuelle sont la cible privilégiée. Cependant, le début de l'activité sexuelle est variable selon les pays.

En mars 2007, Le comité technique de vaccination et le conseil supérieur d'hygiène publique en France recommande la vaccination des jeunes filles à l'âge de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV.

Ils recommandent également que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et femmes de 15 à 23 ans, qui n'auraient pas eu de rapport sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle, ainsi que le maintien du dépistage.^[139-133-134]

Tableau XXXVI : Recommandations vaccinales selon les pays. ^[139]

Pays	Population cible (âge)	Rattrapage (âge)	Date
<i>Europe</i>			
France	14	15–23	15 mars 2007
Suisse	11–14	15–19	18 juin 2007
Belgique	10–13	14–15	11 mai 2007
Luxembourg	11–12	13–18	27 février 2007
Italie	12	–	12 avril 2007
Allemagne	12–17	17–26	26 mars 2007
Autriche	9–26	–	20 décembre 2006
Danemark	12	13–15	2 mai 2007
Norvège	11–12	13–16	12 avril 2007
Royaume-Uni	12–13	–	20 juin 2007
<i>Amérique</i>			
États-Unis	11–12	13–26	22 septembre 2006
Canada	9–13	14–26	15 février 2007
<i>Océanie</i>			
Australie	12–13	13–26	22 juin 2006

Les femmes immunodéprimées, qu'elles soient transplantées ou séropositives pour le VIH ont une prévalence plus élevée d'infections par les HPV et de lésions anogénitales. Elles pourraient bénéficier d'une vaccination mais l'immunogénéicité, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été évaluées dans cette population. ^[136]

b- la vaccination thérapeutique :

Chez des malades infectées par un ou plusieurs HPV et ayant donc déjà des kératinocytes infectés voire tumoraux, un vaccin thérapeutique a pour but de stimuler le système immunitaire cellulaire spécifique ou inné de façon à augmenter les réponses préexistantes ou à en générer des nouvelles. Pour stimuler les réponses immunitaires cellulaires T spécifiques de HPV (lymphocytes T CD4+ et CD8+),

Les vaccins thérapeutiques peuvent être formés à partir de peptides libres, de protéines recombinantes, de virus ou de bactéries recombinants associés à des gènes codants pour

certain types d'HPV, à partir de fragments de plasmide ADN ou de cellules dendritiques sensibilisées par des antigènes viraux. [133-135]

Les premiers essais de vaccination thérapeutique ont été réalisés chez les patientes ayant un cancer du col invasif. L'efficacité des vaccins peptidiques, des virus recombinants et des cellules dendritiques s'est avérée être décevante en termes de réaction immunitaire et surtout de réponse clinique [126]. Seul ou en association avec les traitements conventionnels, aucun vaccin n'a montré de bénéfice sur la réponse tumorale ou la survie. [138-130-131]

2- Prévention secondaire : Le Dépistage. :[14-141-144-129-142-145]

Quelle que soit la politique vaccinale appliquée, le dépistage reste indispensable en raison de la faible efficacité des vaccins sur la prévention des lésions cervicales induites par les autres types HPV, de l'absence d'effet thérapeutique chez les femmes infectées ou ayant des lésions viro-induites et des probables difficultés à couvrir toute la population par le vaccin malgré ces recommandations.

2-1 But et principe du dépistage.

Le but du dépistage n'est pas de diagnostiquer une maladie, mais d'identifier les individus qui ont une forte probabilité de la contracter ou de la développer.

Le dépistage est une action de santé publique conduite sur une population à risque, appelée population cible.

Le dépistage peut être soit :

- ❖ **Organisé** : conçu pour atteindre le plus grand nombre possible de femmes à risque pour cette maladie, en s'appuyant sur les ressources existantes. Il est généralement planifié au niveau national ou régional.
- ❖ **Opportuniste** : s'adresse surtout aux femmes qui sollicitent des soins pour d'autres motifs que le dépistage du cancer du col. Dans ce cas, soit c'est le prestataire de soins

qui conseille le dépistage à l'occasion d'une consultation, soit c'est la femme qui le demande.

Il est généralement reconnu que le rapport coût-efficacité du dépistage organisé est supérieur à celui du dépistage opportuniste. Il permet en effet une meilleure utilisation des ressources disponibles et garantit l'accès du dépistage à un plus grand nombre de femmes [10].

2-2 Tests et méthodes de dépistage du cancer du col :

Le test de dépistage de référence est un test précis, reproductible, facile à réaliser et à interpréter, acceptable et sans danger.

Une multitude de procédures répondent plus ou moins bien à cette description :

- Cytologie : conventionnelle ou en milieu liquide
- Test de recherche de l'ADN du papillomavirus humain
- Inspection visuelle avec l'acide acétique ou avec le soluté iodé de Lugol

a- La cytologie ou frottis cervico-vaginal :

a-1 Le frottis cervico-vaginal conventionnel :

Procédure décrite en 1943 par Papanicolaou [99], le frottis cervico-vaginal conventionnel consiste à prélever des cellules dans la zone de remaniement du col, à l'aide d'une spatule en bois ou d'une brosse (l'utilisation de l'écouvillon en coton n'est plus désormais recommandée). Le prélèvement doit concerner toute la zone de remaniement, car c'est à cet endroit que se développent presque toutes les lésions de haut grade [129].

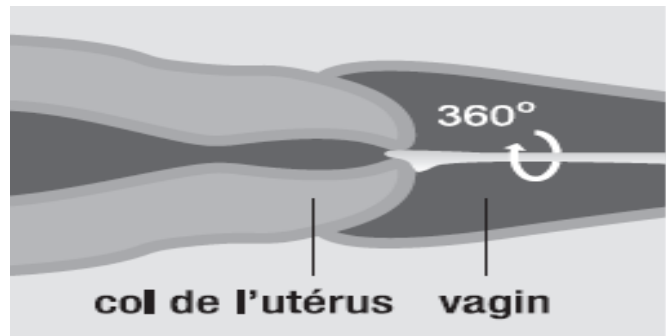


Figure 49 : Schéma illustrant le prélèvement à l'aide d'une spatule en bois. [129]

Les cellules sont ensuite étalées sur une lame de verre, puis immédiatement fixées pour préserver leur état morphologique. La lame, après avoir été étiquetée, est ensuite envoyée au laboratoire de cytologie où elle sera colorée, avant d'être examinée au microscope pour déterminer si les cellules sont normales et les classer de façon appropriée.

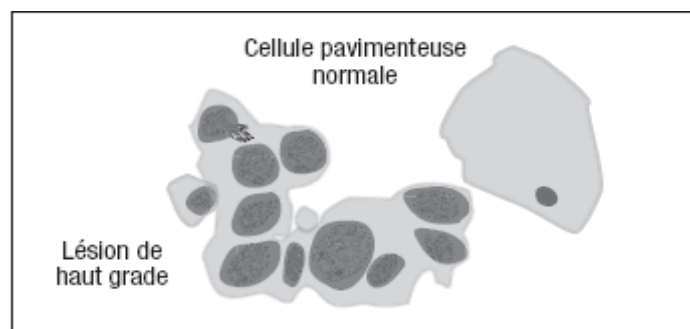


Figure 49 : Représentation schématique des cellules épithéliales normales et pathologiques [129]

Pour qu'un frottis soit considéré satisfaisant, il faut qu'un nombre suffisant de cellules épithéliales pavimenteuses intactes ait été prélevé et ce, dans la zone de remaniement endocervicale adéquate [142]. Il est préférable de le différer, si la femme a ses règles, si elle est enceinte ou si elle présente une inflammation aiguë évidente à l'examen clinique.

Le frottis est un test indolore et rapide dans sa réalisation (en moins de 5 minutes), il peut être réalisé en ambulatoire dans n'importe quelle salle d'examen.

La précision du test cytologique dépend de la qualité du prélèvement et de la fixation des cellules cervicales, de la préparation et de l'interprétation des frottis au laboratoire.

Lorsqu'elle est réalisée dans d'excellentes conditions, la cytologie conventionnelle permet de détecter jusqu'à 84% des lésions précancéreuses et cancéreuses.

A l'inverse, quand elle est réalisée dans de mauvaises conditions, sa sensibilité chute à 38%.

Le frottis cervico-vaginal préventif doit être réalisé chez la population suivante :

- Femmes dès les premiers rapports sexuels.
- Femmes dont le précédent frottis n'était pas correct ou présentait une légère anomalie
- Femmes qui se plaignent de saignements inhabituels ou de tout autre symptôme gynécologique anormal ;
- Femmes chez lesquelles on a décelé des anomalies du col.

Après deux frottis négatifs annuels, le dépistage par frottis est triennal.

La détection des lésions précancéreuses cervicales suivies de leur traitement conduit à une réduction de 91 % du risque de ce cancer si on fait un frottis tous les trois ans.

Il a été démontré que le gain est minime entre un frottis annuel et un frottis tous les deux ans et qu'un frottis tous les trois ans ne conduit pas à une grande réduction d'efficacité.

Un frottis tous les dix ans réduit le risque de près des deux tiers pour un coût bien inférieur, cela peut donc être une bonne stratégie de dépistage dans les pays où les ressources sont limitées. Ainsi, il vaut mieux dépister toute la population tous les dix ans que la moitié de la population tous les cinq ans ou 30 % tous les trois ans, cette dernière stratégie conduisant à deux fois plus de cas que la première. [143]

a-2 Cytologie en milieu liquide (LBC) ou frottis en monocouche :

Introduit au milieu des années 1990, ce perfectionnement de la cytologie conventionnelle est de plus en plus utilisé dans les milieux disposant de ressources élevées.

Au lieu d'étaler les cellules cervicales sur une lame, le prestataire de soins les transfère directement de la brosse dans un flacon de liquide conservateur. L'échantillon est ensuite envoyé au laboratoire qui se chargera de préparer le frottis.

Plusieurs systèmes de recueil et de confection des préparations cytologiques existent (Cytoc®, Labonord®, Menarini®, Seroa®, TriPath Imaging®...).

Ces différents types de conditionnement présentent les avantages suivants [133] :

- Les échantillons obtenus sont plus représentatifs des zones échantillonnées (fine couche de cellules cervicales dépourvues de débris), ce qui limite le nombre de faux négatifs.
- Moins de frottis non satisfaisants.
- L'interprétation de chaque échantillon est facilitée et demande donc moins de temps, augmentant ainsi l'efficacité et par conséquent, le rapport coût-efficacité.
- Le même échantillon peut également servir à la recherche d'ADN du VPH.

Devant l'absence d'essai randomisé contrôlé comparatif de la cytologie en milieu liquide avec la cytologie conventionnelle, la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre n'est pas unanime et les résultats des études restent contradictoires [137-138].

b- Recherche de l'ADN des papillomavirus humains :

Étant donnée l'importance des infections à papillomavirus dans l'étiologie du cancer du col, le typage HPV devrait pouvoir trouver sa place dans le dépistage (en tout cas dans les pays développés en raison de son coût), puisqu'il permet de classer les femmes selon qu'elles soient infectées par un type de virus associé à un risque augmenté de cancer du col ou non. Cependant, ce typage virologique est très peu spécifique puisque plus de 90 % des infections à papillomavirus guérissent spontanément, le cancer du col ne survient donc que dans une minorité des infections [17-144].

On ne peut imaginer ce typage que comme examen s'ajoutant au frottis. Il est utilisé soit pour améliorer la sensibilité du dépistage, soit comme « outil de triage » pour identifier parmi

les femmes dont le résultat du frottis est à la limite de la significativité, celles qu'il faut orienter vers une colposcopie.

Ce test reste difficile de réalisation à grandes échelles, d'une part du fait de son coût élevé et d'autre part vu la nécessité d'équipements et de techniciens hautement qualifiés [129].

c- Les méthodes visuelles :

Les tests visuels consistent à inspecter le col, sans grossissement optique, après l'avoir badigeonné soit de :

Acide acétique dilué (vinaigre) : inspection visuelle avec l'acide acétique (IVA) Ou soluté de Lugol : inspection visuelle avec le Lugol.

Quand on badigeonne le col utérin avec l'acide acétique (Figure 32), les anomalies blanchissent momentanément, ce qui permet au médecin d'évaluer immédiatement si le col est normal (résultat négatif : pas de blanchissement) ou non (résultat positif : blanchissement).

Quand on badigeonne le col avec le soluté de Lugol (Figure 32), les lésions précancéreuses et cancéreuses apparaissent bien délimitées, épaisses et de couleur moutarde ou jaune safran, tandis que l'épithélium pavimenteux prend une coloration marron ou noire et que l'épithélium cylindrique reste rose.

3- le dépistage dans le monde :

Actuellement de nombreux pays développés ont leur programme national de dépistage du cancer du col. En revanche, dans les pays en voie de développement, le dépistage du cancer du col de l'utérus est inexistant ou au mieux sporadique. Les campagnes de dépistage du cancer du col ont le plus souvent lieu dans les grandes villes ou dans le secteur privé.

Certains pays se limitent à offrir un frottis cervical chez les femmes qui se rendent dans les centres de santé primaire, les cliniques prénatales ou au planning familial.

Lorsque des services de dépistage existent, ils sont souvent désorganisés. En règle générale, aucun effort n'est réalisé pour s'assurer que les femmes présentant des facteurs de risque soient dépistées, traitées et suivies.

Et seulement de rares pays disposent d'un programme national officiel de dépistage du cancer du col. [146-147-144]

Au Maroc, il n'existe aucun programme de dépistage organisé. Le dépistage est individuel avec seulement des campagnes ponctuelles lancées par les organisations non gouvernementales travaillant dans ce domaine. [40-41]

Une estimation du nombre de frottis cervicaux chez les femmes du groupe d'âge cible dans la région de Rabat et datant de 2005 a montré que seule 1 femme sur 80 avait fait l'objet d'un frottis cette année là. [42]

Dans notre série, nous rapportons également Une proportion très faible des patientes ayant déjà bénéficié d'un frottis cervico vaginal. Cette proportion est de 9.3 % des cas.

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

- ✓ L'amélioration de la sensibilisation des femmes.
- ✓ La sensibilisation de tout le personnel médical sur les facteurs de risque du cancer du col utérin et des moyens de dépistage.
- ✓ La sensibilisation des étudiants en médecine et leur implication directe dans la pratique des frottis cervico vaginaux durant leurs stages de formation.
- ✓ La diffusion de l'information à l'ensemble de la population à travers les medias.

- ✓ La création de centres de dépistage du cancer du col utérin et leur répartition sur l'ensemble du territoire national.
- ✓ La réduction des coûts des frottis cervico vaginaux.
- ✓ La disponibilité du matériel peu coûteux à la réalisation des frottis dans tous les centres de santé.
- ✓ La promotion et la réalisation d'enquêtes épidémiologiques sur le cancer du col utérin au Maroc.
- ✓ Et enfin, la réalisation d'une stratégie de dépistage de masse dirigée par le ministère de la santé publique.

CONCLUSION

Le cancer du col utérin représente toujours un problème de santé publique, surtout dans les pays en développement où il constitue une cause majeure de décès dus au cancer chez la femme.

Ce cancer est dans 75% des cas un carcinome épidermoïde et touche habituellement les femmes entre 40 et 60 ans, avec une augmentation marquée de la fréquence chez les femmes jeunes expliquée en grande partie par la fréquence élevée des infections génitales.

L'infection par le Papillomavirus humain est l'étiologie principale du cancer du col utérin. Le jeune âge du début de l'activité sexuelle, les partenaires sexuels multiples, la multiparité, ainsi que le tabagisme constituent les principaux facteurs de risque susceptibles de potentialiser le rôle de l'HPV.

Le maître symptôme du cancer du col utérin est le saignement génital provoqué.

La prise en charge est pluridisciplinaire associant, les gynécologues, les oncologues radiothérapeutes et médicaux, les radiologues et les anatomo-pathologistes.

Le bilan d'extension comprend un examen clinique complet, une radiographie thoracique, une imagerie par résonnance magnétique abdomino pelvienne, et en cas de doute à l'examen clinique, une cystoscopie et ou une rectoscopie.

Les méthodes thérapeutiques sont la chirurgie la radiothérapie et la chimiothérapie. Le traitement optimal dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire.

La surveillance post thérapeutique est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement, et guetter une éventuelle récurrence. Elle est surtout clinique mais aussi paraclinique.

Le taux de survie à 5 ans passe de 91,7% pour les formes localisées au col à 10% pour les formes métastatiques d'emblée. Les principaux facteurs pronostiques sont le stade FIGO, l'atteinte ganglionnaire et le volume tumoral.

Le contrôle de ce cancer d'origine infectieuse passe obligatoirement par la mise en place d'un programme de dépistage national, afin de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter, mais aussi par l'organisation des campagnes de sensibilisation de la population et la vaccination anti HPV des jeunes filles n'ayant pas encore eu de rapports sexuels.

ANNEXES

- 25–signes urinaires : 1–oui 2– non
- 26–si signes urinaires :
- 27–Autres signes

Examen clinique

- 28– A.E.G. : 1 –oui 2–non
- 29–I karnofsky : 1–sup à 80% 2– 50 à 80% 3– inf à 50 %
- 30– Taille tumorale :.....
- 31–vagin : 1–indemne ; 2–2/3sup ; 3–1/3inf
- 32–paramètre : 1–indemne ; 2–infiltré ; 3–fixé
- 33–Paroi rectale : 1– indemne 2– atteinte
- 34–Aires gg : 1– libre 2– LocoR 3–troisier
- 35–Autres signes :.....

ANAPATH : Biopsie du col utérin

- 36– Aspect macroscopique :
- 37– type histologique : 1–Carcinome épidermoïde 3–mixte
2–Adénocarcinome 4– Autres
- 38–si autres :.....
- 39–Degré de différenciation : 1– bien diff 2– moyen 3– indifférencié.

BILAN D'EXTENSION

- 40– Radio thorax : 1– normal 2– Métastases 3– non faite
- 41–Imagerie abd pelv : 1– non faite 2– Echo 3– T.D.M 4– I.R.M
- 42–U.I.V : 1– faite 2–non faite
- 43–Résultats :.....
- 44–Cystoscopie : 1–non faite 2– normale 3– atteinte vésicale
- 45–Rectoscopie : 1– non faite 2– normale 3–atteinte rectale

CLASSIFICATION

46– 1–stade IA	2–stade IB1	4–stade IIA	6–stade IIIA	8–stade IVA
	3–stade IB2	5–stade IIB	7–stade IIIB	9–stade IVB

Annexe 2 : Système Bethesda 2001 pour l'interprétation de la cytologie

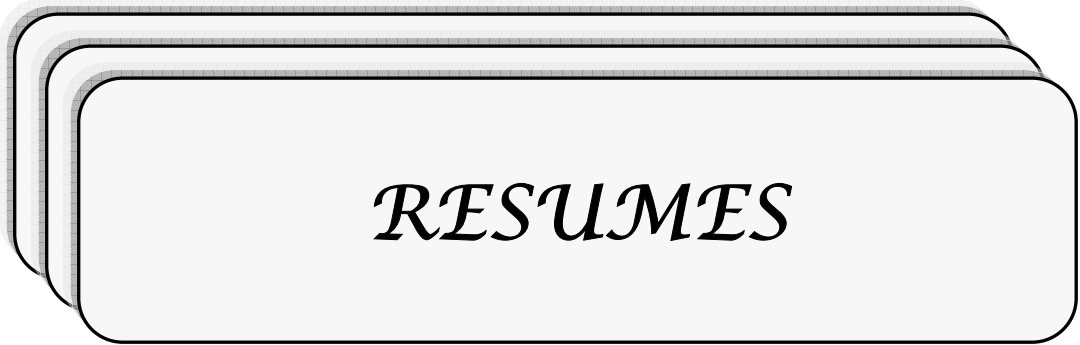
QUALITE DE PRELEVEMENT
Satisfaisant (indiquer la présence ou l'absence d'éléments de la zone de remaniement endocervicale). • Non satisfaisant (préciser la raison). • Rejeté/non traité (préciser la raison). • Traité et interprété, mais insuffisant pour une évaluation des anomalies épithéliales, à cause de.... (Préciser la raison).
CLASSIFICATION GENERALE (FACULTATIF)
• Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité. • Anomalie des cellules épithéliales. • Autres
INTERPRETATION ET RESULTAT
1 – Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité : a. Microorganismes : Trichomonas vaginalis ; éléments mycéliens de type Candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type Actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpes simplex. b. Autres modifications non-néoplasiques (compte-rendu facultatif, Liste non exhaustive) : • modifications cellulaires réactionnelles : inflammation (processus de réparation) ; irradiation ; présence d'un dispositif intra-utérin ; • présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; • atrophie. 2 – Anomalies des cellules épithéliales : a. Cellules épidermoïde (malpighiennes) : • Atypie des cellules épidermoïdes (ASC) : – de signification indéterminée (ASC-US) ; – ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H). • Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade (LIEBG). • Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade (LIEHG). • Carcinome cellulaire épidermoïde. b. Cellules glandulaires : • Atypie des cellules glandulaires (AGC) (préciser endocervicales, endométriales ou sans autre indication). • Atypie des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie (préciser endocervicales ou sans autre indication). • Adénocarcinome endocervical in situ (AIS). • Adénocarcinome. 3 – Autres (liste non exhaustive) • Cellules endométriales chez les femmes de plus de 40 ans.

Annexe3 : Indice de KARNOFSKY

Description simple	(%)	Critères
- Peut mener une activité normale - Pas de prise en charge	100	Etat général normal pas de plaintes, ni de signes de maladie
	90	Activité normale, symptôme mineurs
	80	Activité normale avec difficultés, symtômes de la maladie
- In capable de travailler - Séjour possible à la maison	70	<u>Capable de s'occuper de lui-même</u> <u>Incapable de travailler normalement</u>
	60	<u>Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels</u>
	50	<u>Besoins constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents</u>
- Incapable de s'occuper de lui-même - Soins institutionnels souhaitables	40	<u>Handicapés nécessite une aide et des soins particuliers</u>
	30	<u>Sévèrement handicapés, l'hospitalisation nécessaire</u> <u>Nécessite un traitement de soutien actif</u>
	20	<u>Très invalide</u> <u>Hospitalisation nécessaire, Nécessite un traitement de soutien actif</u>
- Etats terminaux	10	<u>Moribond, processus fatal évoluant rapidement</u>
	0	<u>Décédé</u>

Annexe 4 : classifications F.I.G.O, MD Anderson, et de l'IGR

F.I.G.O		MD Anderson	Institut Gustave Roussy
0	Carcinome in situ	0	0
I	Carcinome limité au col	I	I
IA	Carcinome invasif préclinique	IA	IA
IA1	Invasion du stroma inférieur à 3 mm en profondeur et inférieur à 7 mm en extension horizontale.	IA1	IA1
IA2	Invasion du stroma supérieur à 3 mm et inférieur à 5mm en profondeur et inférieur à 7mm en extension horizontale	IA2	IA2
IB	Tumeur limitée au col supérieur à IA2		IB
IB1	Lésion clinique inférieure à 4 cm	IB : inférieur à 1 quadrant	
IB2	Lésion clinique supérieure à 4 cm	IC : supérieur à 1 quadrant	
II	Carcinome cervical s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois pelviennes ou les tiers inférieur du vagin.		
IIA	Sans envahissement du paramètre	IIA : 2/3 supérieur du vagin	IIA
IIB	Avec envahissement du paramètre	IIA : atteinte interne. IIB : atteinte externe	<u>IIB proximal</u> : atteinte du tiers interne du paramètre. <u>IIB distal</u> : atteinte supérieur tiers interne du paramètre n'atteignant pas la paroi pelvienne et/ou tiers supérieur vagin.
III	Carcinome cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou intéressant le tiers inférieurs du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet		IIIu : Utéro-hydronéphrose ou rein muet
IIIA	Extension au tiers inférieur du vagin sans extension a la paroi pelvienne		IIIA
IIIB	Extension à la paroi pelvienne et /ou hydronéphrose ou d'un rein muet.	IIIA : extension à une paroi pelvienne IIIB : extension aux 2 parois pelviennes ou hydronéphrose.	IIIB
IVA	Tumeur envahissement la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin.	IVA	IVA
IVB	Métastases à distance	IVB	IVB



RESUMES

Résumé

Le cancer du col de l'utérus occupe le deuxième rang des cancers féminins dans le monde. 83% des cas sont observés dans les pays en voie de développement, touchant surtout les femmes âgées entre 40 et 60ans. Etroitement lié à l'infection au papillomavirus humain, il représente le cancer dont le dépistage est le plus contributif.

Notre étude a concerné 246 cas de cancers du col utérin colligés au centre d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohamed VI de Marrakech entre Janvier 2002 et Décembre 2006, représentant environ 9% de tous les cancers colligés durant cette période. L'âge moyen de survenue était de 51,17 ans, les extrêmes d'âge se situaient entre 28 et 83 ans. La majorité de nos malades (87%) ont débuté leur activité sexuelle avant l'âge de 20 ans. Le délai moyen à la consultation était de 9mois et 52,4% n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes. La symptomatologie était dominée par les métrorragies (91,8%) et le carcinome épidermoïde était le type histologique prépondérant avec 92,7% des cas.

La classification utilisée pour déterminer les stades cliniques est celle de la FIGO, ainsi on a eu les résultats suivants : stade IA (0,8%), stade IB (18,7%), stade IIA (19%), stade IIB (54%), stade IIIA (2,9%), stade IIIB (21,9%), stade IVA (9,3%) , stade IVB (4,5%).

La chirurgie était réalisée dans 61,8 % des cas. La radiothérapie externe a été indiquée dans 84.6 % des cas le plus souvent en association avec la chimiothérapie, alors que la curiethérapie a été pratiquée chez 45% des patientes. L'association radio-chirurgicale a représenté le protocole thérapeutique le plus utilisé. Elle a été employée chez 47,6% des malades. Sur l'ensemble des patientes suivies (184), 54,9% de réponses objectives ont été notées avec un recul moyen de 33,5 mois et une survie à 3 ans de 71,1%.

Le contrôle de ce cancer d'origine infectieuse passe obligatoirement par la mise en place d'un programme de dépistage national mais aussi par les campagnes de sensibilisation de la population et la vaccination anti HPV des jeunes filles n'ayant par encore eu de rapports sexuels.

abstract

The cervical cancer is the second feminine cancer in the world with 83% of cases observed in developing countries, within particularly women between 40 and 60 years. Linked to the infection with the human papillomavirus, the cervical cancer screening is the most effective one.

Our study includes 246 cervical cancer cases from the oncology and radiotherapy service of Marrakech treated between January 2002 and December 2006, (9% of all treated cancers). Average age of the disease is 51, 17 years. Patients's age was between 28 and 83 years. 87% of patients got married before 20 years old. The mean delay before consultation was 9 months and 52.4% have consulted after 6 months the symptoms begun to appear. Metrorrhagia was found in 91.8% cases, and the squamous cell carcinoma was preponderant histological type with 92.7% of cases.

The used classification is the FIGO, it gives us the follow results: stade IA (0,8%), stade IB (18,7%), stade IIA(19%), stade IIB(54%), stade IIIA(2,9%), stade IIIB(21,9%), stade IVA(9,3%), stade IVB (4,5%).

The surgery was made in 61, 8% cases. External radiotherapy was made in 84, 6% cases mostly in association with the chemotherapy, and brachytherapy for 45% of the patients. The association radio-surgicale is the most used protocol of treatment. It was applicated for 47, % of patients.

Of all patients, objective response was noted in 51, 6% cases, with 33.5 months of follow-up.

The control of this cancer passes inevitably by the installation of an effective national program screening but also through campaigns of sensitization and anti HPV vaccination of young girls.

ملخص

ان سرطان عنق الرحم يحتل المرتبة الثانية من الامراض السرطانية النسوية في العالم. وان نسبة 83% من الحالات تلاحظ في البلدان التي هي في طور النمو، وهذا السرطان يصيب بالخصوص النساء اللواتي يتراوح اعمارهن ما بين 40 و 60 سنة .

وتجدر الإشارة الى ان الفيروس البابوفي الانساني هو من الاسباب الرئيسية لتكوين مرض سرطان عنق الرحم الذي يكون تقصيه مرحلة حاسمة في العلاج.

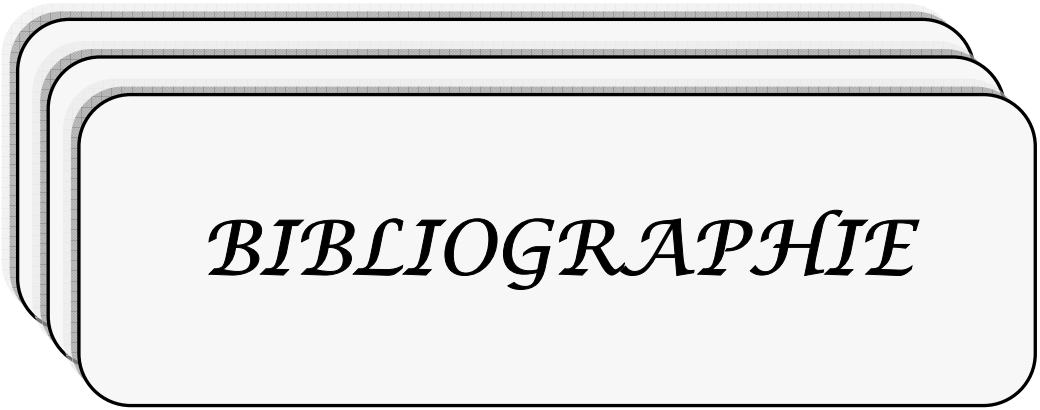
ولقد تركزت دراستنا على 246 حالة وهي تشكل نسبة 9% من حالات الامراض السرطانية المختلفة التي تم علاجها في الفترة المتراوحة ما بين 2002 الى 2006 بالقسم المختص بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، وان متوسط العمر في دراستنا هو 51,17 بحيث تراوحت أعمار المريضات ما بين 28 و 83 سنة . كما ان سن الزواج كان قبل 20 سنة بالنسبة 87%.

ان المعدل الزمني ما بين بداية الاعراض والفحص الطبي هو 9 اشهر، واهم تلك الاعراض هو النزيف التناسلي. ويعتبر الشكل النسيجي الاكثر تواترا هو السرطانات البشرانية .

يتم تحديد مراحل تطور المرض حسب تصنيف الفيدرالية العالمية لأمراض النساء والتوليد بحيث حصلنا على النتائج التالية: 0,8 % في مرحلة IA ، 18,7 % في مرحلة IB ، 19 % في مرحلة IIA ، 54 % في مرحلة IIB ، 2,9 % في مرحلة IIIA ، 21,9 % في مرحلة IIIB، 9,3% في مرحلة IVA، 4,5% في مرحلة IVB.

والملاحظ ان 61,8% من 246 من الحالات المذكورة اعلاه اجريت عليها عمليات جراحية. اذ ان هناك نسبة 84,6% عولجت بالاشعة واغلبها بالاشعة والمواد الكيماوية. وان هناك من مجموع 184 من المريضات اللواتي لازلن يخضعن للمراقبة الطبية نسبة 54,9% التي تجاوزت ايجابيا مع العلاج و ان المعدل الزمني ما بين نهاية العلاج واخر فحص طبي هو 33,5 شهرا. كما ان دراستنا كشفت عن نسبة الشفاء الكلي لمدة 3 سنوات بلغت 71,7%.

وللسيطرة على هذا السرطان فانه من الضروري وضع برنامج وطني محكم للتقصي من اجل التشخيص المبكر، وتنظيم حملات تحسيسية، وتلقيح الفتيات ضد الفيروس البابوفي الانساني.



BIBLIOGRAPHIE

1. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**
Chapitre 1 : contexte général .la lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
Organisation mondiale de la santé Genève 2007 :17-26.
2. **Bezad R.**
Prévention et dépistage du cancer du col utérin au Maroc ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement.
SKHIRAT, Maroc 15-16 Septembre 2006.
3. **ALLIANCE POUR LA PREVENTION DU CANCER CERVICAL.**
Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles.
[http:// www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org).
4. **Arbyn M.**
Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement.
SKHIRAT, Maroc 15-16 Septembre 2006.
5. **Kamina P.**
Anatomie gynécologique et obstétricale.
Maloine S.a, Editeurs Paris.
6. **6-Laffargue F.Giancalone L.**
Cancer du col de l'utérus: épid-anatomie pathologique dépistage, diagnostic, évolution , pronostic traitement.
Rev Prat, 1992.42(20): 2615.
7. **Gisela Dallenbach-Hellweg, Magnus von Knebel Doeberitz, Marcus J.Trunk.**
Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uterin.
2nd Edition. Springer 2006.
8. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**
Chapitre 2 : Anatomie du pelvis féminin et histoire naturelle du cancer du col .la lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
Organisation mondiale de la santé Genève 2007 :27-44.

9. **Wolfgang Kuehnel.**
Color atlas of cytology, histology and microscopic anatomy.
4th Edition.2003: p 416–428,
10. **Sellors JW, Sankaranarayanan R.**
Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants.
Lyon, France, IARC Presse, 2004.
11. **Frappart L, Fontanière B, Lucas E, SankaranarayananR.**
Histologie du col utérin.
Atlas Numérique, WWW.screening.iarc.fr.
12. **Kamina p.**
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin.
Elsevier masson ,EMC consulte 1993 :321–A–56
13. **Rouvière H.**
Précis d'anatomie et de dissection.
8^{ème} edition, 1970.
14. **Harold Ellis.**
The female genital organs.
Clinical Anatomy, 11th Edition 2006 : 136–149
15. **Dargent D.**
La chirurgie laparoscopique en gynécologie oncologique.J
Gynecol.Obstet. Biol.Reprod, 2000,29, 282–284.
16. **Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H.**
Cancer in the European Community and its member states.
Eur J Cancer 1990; 26(11–12):1167–256.
17. **IARC.**
IARC handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening.
Lyon: 2005 ; 12–7.

18. **Monsonogo J.**
Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale.
Paris: Springer; 2006; 45–56
19. **Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L.**
Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.
Vaccine 2006 Aug 21; 24S3:S1–S10.
20. **Scheurer ME, Tortolero–Luna G, Adler–Storthz K.**
Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention.
Int J Gynecol Cancer 2005 Sep; 15(5):727–46.
21. **Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al.**
Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.
J Pathol 1999 Sep; 189(1):12–9.
22. **Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al.**
Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006 Feb; 15(2):326–33.
23. **Cox JT.**
The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? Curr Opin.
Obstet Gynecol 2006 Feb; 18 Suppl 1:s5–s13.
24. **Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al.**
Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med 2003 Feb 6; 348(6):518–27.*
25. **Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL.**
Chapter 3: HPV type–distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S26–S34.*
26. **Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C.**
Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus.
Gynecol Obstet Fertil 2002 Feb; 30(2):139–46.

27. **Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, and Villa LL.**
Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer.
Vaccine 2006 Aug 21; 24 Suppl 3:S42–S51.
28. **Monsonogo J.**
Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination.
Gynecol Obstet Fertil 2006 Mar; 34(3):189–201.
29. **Ostor AG.**
Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review.
Int J Gynecol Pathol 1993 Apr; 12(2):186–92.
30. **Schlecht NF, Platt RW, Duarte–Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al.**
Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia.
J Natl Cancer Inst 2003 Sep 3; 95(17):1336–43
31. **Baseman JG, Koutsky LA.**
The epidemiology of human papillomavirus infections.
J Clin Virol 2005 Mar; 32 Suppl 1:S16–S24.
32. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**
Chapitre 3: histologie du col de l'utérus .la lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
Organisation mondiale de la santé 2007 : p 37–44
33. **Hantz S, Alain S, Denis F.**
Human papillomavirus prophylactic vaccines: stakes and perspectives.
Gynecol Obstet Fertil 2006 Jul; 34(7–8):647–55.
34. **A. Jhingran, H. Russell, V. Seiden, R. Duska, K. Goodman, S. Lee, R. Digumarthy, F. Fuller Jr.**
Chapter 91 – Cancers of the Cervix.
Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed, 2008:86–121. Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier.
35. **FETISSOF F.**
Anatomie pathologique des carcinomes infiltrants du col utérin.
Encyc Med Chirur (Editions scientifiques et Médicale Elsevier SAS, Paris)
Gynécologie, 605– A–35, 2002,11p.

36. **CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER .**
Groupe dépistage. Classification OMS histologique des tumeurs du col utérin.
<http://screening-iarc.fr>.
37. **Duport N.**
Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : état des connaissances-actualisation 2008.
Institut de veille sanitaire; 2008.
38. **Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E , Defaloss P , Guizard AV and other.**
Cancer incidence and Mortality in france over the period 1980–2005.
Rev Epidemiol Sante Publique 2008; 56(3): 159–175.
39. **Bernard W–Stewart, Paul Kilehues.**
Le cancer dans le monde.
Edité par le centre international de recherche (CIRC), 2005, F- 69312 Lyon cedex.
40. **Parkin D M. Whelan S L, Ferlay J, Teppo L and Thomas DM.**
Cancer incidence in five continent VOL VIII IARC Lyon,
Cedex, France 2002.
41. **Boyle P, Ferlay P.**
Cancer incidence and mortality in Europe 2004.
Ann Oncol 2005 Mar ; 16 (3) : 481–8.
42. **Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J.**
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.
Paris 2003.
43. **Benider A.**
Epidémiologie du cancer du col utérin au Maghreb ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement.
SKHIRAT, Maroc 15–16 Septembre 2006.
44. **Aiterraiss M.**
Répartition des cancers dans la région de Marrakech de 1996 à 2005.
Thèse n: 84 Marrakech 2008.

45. **Hanselaar AG.**
Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on The Netherlands program.
Acta Cytol 2002 ; 46, 619-629.
46. **Morrand C.**
Radiochimiothérapie concomittante dans le cancer du col utérin : résultats toxicités. Etude à partir de 61 cas pris en charge au centre Paul Papin De 1999 à 2005.
Thèse en médecine ANGERS (France) 2008.
47. **Mubiayi E, Bogaert F, Boman D, Leblanc D, Vinatier J, Leroy L, Querleu D.**
cytological history of 148 women presenting with invasive cervical cancer.
gynécol obstét Fertil 2002 ; 30 :210-7.
48. **Lakonde L, Sakande B, Ouedraogo A, Ouedraogo C, Ouattara t, Bonane B, kone B.**
le Cancer du col utérin (Aspects épidémio-cliniques et anatomo-pathologiques).
Médecine d'afrique Noire: 1998,45 (7).
49. **Chantrith.I, H.Tech .**
Aperçu sur les cas du cancer du col utérin observés à l'hôpital Pearch Bat Nordom Sihanouk
par internet :www.Kh.refer.org/cbodg-ct/revue/N35/sommaire.Htm.
50. **Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al.**
Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection.
the IARC multicentric case-control study. Lancet 359(9312):1085-1092 (March 30, 2002).
51. **Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L.**
Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.
Vaccine 2006 Aug 21; 24S3:S1-S10.
52. **Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al.**
Parity as a risk factor for cervical cancer.
American Journal of Epidemiology 130:486-496 (1989).

53. **Gaffi kin L, Ahmed S, Chen YQ, et al.**
Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs.
International Journal of Obstetrics and Gynecology 80:41–47 (2003).
54. **El gnaoui N, Gazzaz B, Khyatti M, Benchakroune N, Bennidder 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.
55. **Bosch FX, de Sanjose S.**
Chapter1. Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality.
Journal of the National Cancer Institute Monographs 31:3–13 (2003).
56. **Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N.**
Environmental co-factors in HPV carcinogenesis.
Virus Research 89(2):191–199 (November 2002).
57. **Acharki A, Sahraoui S, Benider A, N.Tawfik, Jouhadi H, Bouras N, Samlali R , Kahlain A.** Cancer du col utérin chez la femme jeune.Etude rétrospectives de 337 cas.
Bulletin du cancer. Volume 84, numéro4, 373–8, Avril1997.
58. **Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, et al.**
Human papillomavirus--the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia.
Int J Cancer 1996;65(5):601–6.
59. **J.Lansac P.Le Compte H. Marret.**
Chapitre Cancer du col de l'utérus.
Gynécologie pour le praticien publié par Elsevier Masson, paris 2007.
60. **Philippe Morice, Damienne Castaigne, Damienne Castaigne.**
Cancer du col utérin.
Publié par Elsevier Masson, paris 2005 :p 86–95
61. **DeVita, Vincent T, Lawrence, Theodore S , Rosenberg, Steven A.**
chapter 42 .Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer.
Principles & Practice of Oncology, 8th Edition 2008 Lippincott Williams & Wilkins.

62. **Lafargue p, Giacalone L.**
Cancer du col de l'utérus: épid-anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, evolution, pronostic, traitement.
Rev,prat, 1992,42 (207 :215).
63. **Rouzier R, Legoff S.**
Cancer du col de l'utérus AKOS (Traité de médecine).
Elsevier Masson PARIS 2007 ;5 :9-12
64. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**
Chapitre 5; Diagnostic et prise en charge des lésions précancéreuses du col de l'utérus : guide pratique essentielles.
Organisation mondiale de la santé 2007 : p 135-138
65. **Shafi M.**
Diagnostic du cancer invasif du col de l'utérus.
Encyc Med Chir (Editions scientifiques et Médicale Elsevier SAS, Royaume Uni)
Gynécologie, 605-A-30, 2002.
66. **Meisels A, Fortin, R. et Roy M.**
Conylomatous lesion of the cervix.Cytologie, colposcopic and Histopathologic study.
Acta Cytol, 1997, May-june, 21 (3): 379-90.
67. **AGENCE NATIONNALE D'ACREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE.**
Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus.
J Gynecol.Obstet. Biol.Reprod., 1999, 28,310-318.
68. **Recoules A. Rouzier R, Rey A.**
Does ADK of uterine cervix have à worse prognisis than squamous carcinoma ?
Gynéco obst and fertile 32 (2004).
69. **Sahraoui S, Bouras N, Benider A , Tawfik N, Juhadi H, Kahlain A.**
Adénocarcinome du col utérin: étude rétrospective de 83 cas.
Gynécol Obstétr Fertil 2002; 30: 291-8.
70. **Schorge JO, Hossein Saborean M, Hyman L, Ashfaq R.**
Thinprep deletion of cervical and endométrial adénocarcinoma : a retrospective cohort study.
cancer 2002;96:338-43

71. **Guerbaulet.A V. Cohen.**
Cancer du col utérin
Document mēdscape–1999.

72. **Grisaru D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, et al.**
Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma?
Cancer 2001; 92:2999–3004.

73. **J.Viala.**
Imagerie du cancer du col utérin.
Cancer/Radiother 2000 : 4 : 109. editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

74. **Bernard P.**
Cancers invasifs du col utérin.
<http://www.sante.ujf-grenoble.fr>.

75. **Thomas L, Barillot I.**
Radiothérapie des tumeurs du col de l'utérus. Volume tumoral macroscopique et volume-cible anatomoclinique.
Cancer/Radiother 2001 ; 5 : 629–43 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

76. **Haie-Meder C, Morice p and M. Castiglione.**
Cervical cancer; ESMO clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology 19 (supplement2) ii 17–ii 18 2008.*

77. **Kodaira T, Fuwa N, Toita T, Kuzuya K.**
Comparison of prognostic value of MRI and FIGO stage among patients with cervical carcinoma treated with radiotherapy.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2003, 56(3), 769–777.

78. **Reinhardt MJ, Ehritt-Braun C, Vogelgesang D, et al.**
Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET.
Radiology 2001; 218:776–782.

79. **Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al.**
Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up: cost minimization and diagnostic efficacy analysis.
Radiology 1996; 198:403–409.
80. **34 Kim SH, Choi BI, Lee HP, Kang SB, Choi YM, Han MC, et al.**
Uterine cervical carcinoma : comparison of CT and MR findings.
Radiology 1990; 175: 45–51.
81. **Scheidler J, Heuck AF.**
Imaging of cancer of the cervix.
Radiol Clin North Am 2002; 40:577–590.vii
82. **Rouanet J P, Filhastre M, Mares P, Maubon A.**
Anatomie I.R.M du pelvis Féminin : principales applications en pathologie gynécologie. *Montpellier Sauramps medical; 2005.*
83. **Okamoto Y, Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Yoshikawa H, Itai Y.**
MR imaging of the uterine cervix: imaging–pathologic correlation.
Radiographics 2003; 23:425–445.quiz 534–535.
84. **De Oliveira C.**
cancer du col de l'utérus: classification et exploration préthérapeutique.
EMC Gynécologie.605-A-45 .2002.
85. **Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, Haie-Meder C, Bataillard A, Lhomme C, Asselain B.** Standards, options et Recommandation pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer invasif du col utérin.
Gynécol Obstét Fertil 2002 :30 :631–48
86. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**
Chapitre 6: prise en charge du cancer du col invasif : la lutte contre le cancer du col utérin ; guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de la *santé*. 2007 ; p 179–196.
87. **Fédération internationale des centres de lutte contre le cancer, société française d'oncologie gynécologie.**
Cancers invasifs du col utérin.
Par internet : [http www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr)

88. **Martel P, Connan L, Bonnet F, Delannes M, Mihura J, El ghaoui.**
Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas-temoins).
J. Gynecol.ObstetBiol.Reprod 2000, 29, 48-54.
89. **Durand J-C, Charvolin J-Y, Esselain B, Clouch K, Renolleau C.**
L'association radio-chirurgicale dans les cancers du col utérin aux stades initiaux.
Reprod. Hum. Horm., 1995, 8, 7,435-440.
90. **Keys, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al.**
Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma.
N England j Med 1999.340; 1154-61.
91. **Morris M, EIFFEL PJ, LU, J, Grigsby PW , Levenback C , Stevens RE, et al.**
pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical .
N England J Med 1999; 340; 1137-43.
92. **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT , Deppe G, et al .**
Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.
N England J Med 1999; 340:1144-53.
93. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**
Chapitre 7 : guide des pratiques essentielles. Lutte contre le cancer du col utérin. *Organisation mondiale de la santé. Genève 2007 :223-229*
94. **Foucher F, Morcel K, D'Halluin F, Harlicut J.**
Traitement chirurgical du cancer du col utérin par laparotomie.
EMC : Techniques chirurgicales-Gynécologie. (41-730). Elsevier Masson 2007.
95. **Bosze P.**
Traitement des Cancers micro-invasifs du col utérin.
Traité de gynécologie 605-A-50, 2002.éd. Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.
96. **Goffin F. Roy M.**
Traitement conservateur du cancer du col utérin.
EMC : Techniques chirurgicales-Gynécologie. 451-A-26 Elsevier Masson 2006.

97. **Ferrer C, Dupaigne D.**
Traitement des cancers volumineux du col utérin de stade I et II.
Revue traités EMC, Gynécologie. Elsevier Masson 2007.
98. **Dargent D.**
La trachelectomie élargie : une opération permettant de préserver la fertilité des femmes jeunes atteintes du cancer du col utérin.
Bull. Acad. Natle. Méd. 2001, 185, 7, 1295–1306.
99. **Querleu D, Leblanc E, Castaigne B.**
Nouveaux schémas thérapeutiques concernant le cancer du col utérin.
Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 2000, 29, 254–257.
100. **Le blanc E, Querleu D.**
Rôle de la coelioscopie et nouveaux concepts dans le traitement des cancers du col aux stades I et II.
Cancer radiothér. 2000, 4, 113–121.
101. **Castaigne D, Morice P, Pomel C.**
Évolution de la chirurgie dans les cancers avancés du col de l'utérus.
La lettre du gynécologue, 2001, 260,18–20.
102. **Houvenaeghel G, Boutrarel M, Moutardier V, Gonzague L, CASABIANCA A.**
Chirurgie des cancers avancés et récidives du col: quand ?comment ?pour quelles raisons ? E-Memoires. Acad.Natle.Chir., 2004, 3, (2) ,30–34.
103. **MORICE P, HAIE-MEDER C.**
Évaluation et traitement des cancers du col.
Rev Prat 2001, 51,1432–1438.
104. **Pomelc, Atallah, Le Bouedec G, Rouzier R.**
Laparoscopie radical hysterectomy for invasive cervical Cancer: 8 year exper.2005
J. gynecol. Obstet, 2001;5: 153–87
105. **Pomel C, Dauplat J, LE Boudouec G, Haie-Meder C.**
La coeliochirurgie dans les cancers invasifs du col utérin.
J. gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1997, 26, 590–596.

106. **Barranger E, Fays, Cortez A, Uzans.**
Value of the sentinel node biopsy in uterin cancers.
Gynecol.Obstetr- fertil 2004.
107. **Altgassen C, Hertel H.**
Multicenter validation stades of the sentinel lymph node concept in cervical cancer.
Journal of clinical Oncology.26: 2943–2951. 2008 by American society of clinical oncology.
108. **L.Thomas, I.Barillot.**
Radiothérapie des tumeurs du col de l'utérus.
Cancer/Radiother 2003 : 5 ; 643–9.
109. **SOCIETE FRANCAISE DE RADIOTHERAPIE ONCOLOGIE.SFRO.**
Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.
Cancer/ radiothérapie vol 12, 2008 : p 143–313.
110. **Gerbaulet A, Cohen V.**
Cancer du col utérin. Cancers : évaluation, traitement et surveillance.
Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997. <http://www.caducee.net>.
111. **Baskara J, Baroni R, Blabazal R, et al.**
Clinical tumor dimensions may be useful to prevent geographic miss in conventional radiotherapy of uterine cervix cancer—a magnetic resonance imaging-based study
Int j. Radiation oncology bio phys. 2009; 2 : 5003–510.
112. **Wong F.Tung S, Wai-Leung T, Wing-Kin S.**
Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens.
Int. J. Radiat. Oncol.Biol. Phys., 2003, 55(1), 1254–1264.
113. **Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP, Uzan S, Jannet D, Moureau-Zabotto L, et al.**
Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for operable bulky carcinomas 2003.
Bull cancer 2003; 65:1502–69.
114. **Eifel PJ.**
Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer.
Semin Radiat Oncol 2006;16:177–85.

115. **Haie-Meder C, de Crevoisier R, Bruna A, Lhomme C, Pautier P, Morice P, et al.**
Associations chimioradiothérapie chez les patientes atteintes d'un carcinome du col utérin.
Bull Cancer 2005; 92:1032-8.
116. **Magné N, Deutsch E, Haie-Meder C.**
Données actuelles des associations chimioradiothérapeutiques et place potentielle des thérapies ciblées dans les cancers du col utérin.
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 31-36
117. **Rose PG.**
Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006?
Ann Oncol 2006; 17:224-9.
118. **CONCENSUS DU STAFF D'ONCOLOGIE GYNECO MAMMAIRE DU CHU DE CASABLANCA 2001.**
119. **PIGNEUX J.**
Vingt ans de cancer du col en Aquitaine : épidémiologie et traitement. Congrès de la société française d'oncologie gynécologique. Bordeaux, 17 novembre 2000.
La Lettre du Gynécologue 2001, 260, 25-30.
120. **Querleu D, Leblanc E.**
Évolution des idées dans le traitement chirurgical des cancers du col utérin localisés.
La Lettre du Gynécologue 2001, 260, 36-42.
121. **Castaigne D, Morice P, Pomel C.**
Évolution de la chirurgie dans les cancers avancés du col de l'utérus.
La lettre du gynécologue, 2001, 260, 18-20.
122. **Kirwan et al.**
A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer *Radiother Oncol* 2003; 68:217-226
123. **Villet R.**
Coelioscopie dans les cancers du col et du corps utérin
Par internet : www.gyneweb.fr.

124. **Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, Maclean G, Souhami L, Stuart G, Tu D.**
Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix.
J Clin Oncol 2002;20(4):966–72.
125. **125– Withney CW, SAUSE w, Bundy BN , Malfetnano JH, Hannigan EV, Fowler WC, JR, Clarke–Pearson DL.Liao SY.**
Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para–aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study.
J Clin Oncol 1999; 17(7):2055–60.
126. **Quinn MA, Benedet JL , Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP . Carcinoma of the cervix uteri.**
FIGO 6th Annual Report on the Results of the treatment in Gynecological Cancer.
Int J Gynaecol Obstet 2006;95 suppl 1:S43–103.
127. **Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ.**
Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a *multivariate analysis*. *Cancer* 2003; 97(3):568–74.
128. **Sherris J., Wells E., Tsu V., Bishop A.**
Prévention du cancer du col.
Reprod. Health. Matters. 1995, 6, 60–71.
129. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**
Chapitre 4 : dépistage du cancer du col de l'utérus. La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
Organisation mondiale de la santé Genève 2007 : p 81–108.
130. **Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al.**
Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high–grade cervical lesions: a meta–analysis update.
Int J Cancer 2007;121:621–32.
131. **I.Bourgault–villada.**
Vaccination anti papillomavirus Humains : principes et état d'avancement.
La revue de médecine intern 28 (2007) 22–27.

132. **K.Haguenoer, E.Rush.**
To screen or to prevent cervical carcinoma.
gynecol obst (2008) 37, 1-2.
133. **Hildesheim A, Hsrraro R, Wacholder S. et al.**
Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection.
a randomized trial, Jama 298 (2007) 743-753.
134. **Joura E A., Leodolter S, Hernandez-Avila M. et al.**
Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions. a combined analysis of three randomised clinical trials.
Lancet 369 (2007) 1693-1702.
135. **135- Paavonen J, Jenkins D, Bosch EX. et al.**
Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. an interim analysis of a phase III double-blind randomised controlled trial.
Lancet 369 (2007) 2161-2170.
136. **Bruna JL, Riethmuller D.**
Prophylactic and therapeutic vaccination against human papillomavirus.
gynéco -obst. 36 (2007) 631-641.
137. **BRUN JL.**
(Human papillomavirus vaccines).
journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2008).
138. **Isabelle HEARD.**
la fin du cancer du col utérin.
Revus francophones des laboratoires - fevrier 2008- supplement au n : 399.
139. **Comité Technique des Vaccinations et Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles.**
Rapport du groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus.
23 mars 2007. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/cs232.htm.
140. **Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, Edmunds WJ, Claeys P, Goldenthal KL, Harper DM, Markowitz L.**
Dépistage du cancer du col utérin.
Bulletin de l'OMS .volume 85 septembre 2007, 649-732.

141. **Cochand–Priollet B, Fabre M.**
Cytopathologie gynécologique en milieu liquide. Société Française de Cytologie Clinique. Collection : *Le Pathologiste*. Elsevier SAS(2003).
142. **Quackenbush S R.**
Single–slide Pap smear: an acceptable alternative to the doubleslide Pap smear. *Diagn. Cytopathol.* 199920, 317–320.
143. **Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL *et al.***
Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical–cancer screenings. *N Eng J Med* 2003; 349: 1501–9.
144. **Boyle P, Autier P, Bartelink H, & others.**
European Code Against Cancer and scientific justification: third version . *Ann Oncol* 2003; 14, 973–1005.
145. **Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG *et al.***
Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid–based, thin–layer system for cervical cancer screening. *Obstet & Gynecol* 1997; 90: 278–84.
146. **Sankaranarayanan R, Budukh, A M. & Rajkumar R.**
Effective screening programmes for cervical cancer in low– and middle– income developing countries. *Bull. World Health Org* 2001; 79, 954–962.
147. **Miller A, Nazeer S, Fonn S, Brandup–Lukanow A, Rehman R, Cronje H, Sankaranarayanan R, Koroltchouk V, Syrjänen K, Singer A, Onsrud M.**
Report on consensus conference on cervical cancer sreening and management. *Int J Cancer* 2000; 86:440–447.