



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

Année 2020

Thèse N° 230

Influence de l'étalement de la radiothérapie sur le pronostic du cancer du col utérin

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/12/2020

PAR

Mlle. **Doha KHAYAT**

Née Le 26/10/1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer du col utérin - Radiochimiothérapie -Etalement -
Evolution

JURY

M.	A. EL OMRANI Professeur agrégé de Radiothérapie	PRESIDENT
Mme.	M. KHOUCHANI Professeur de Radiothérapie	RAPPORTEUR
M.	M. A. BSISS Professeur agrégé de Medecine Nucléaire	} JUGES
M.	A. FAKHRI Professeur agrégé d'Anatomie Pathologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



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.*

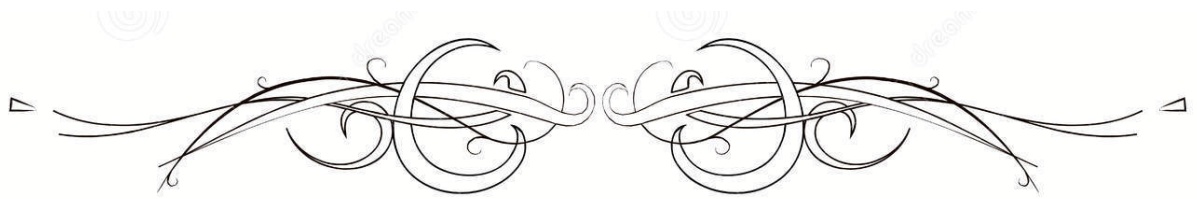
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

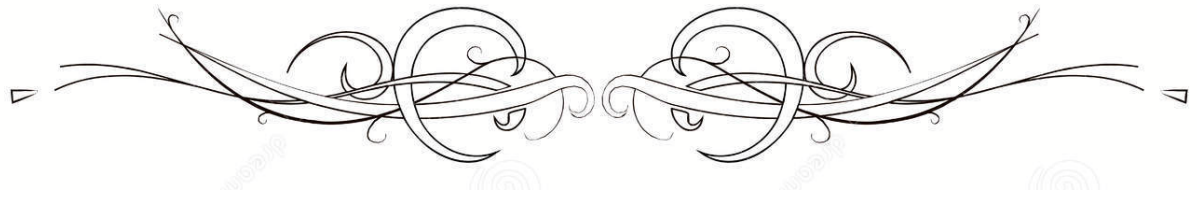
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	JALAL Hicham	Radiologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRÏSSI Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie

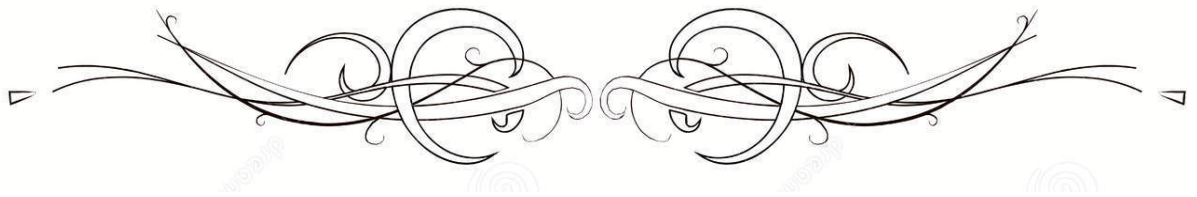
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/10/2020



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

A la mémoire de mon grand-père Omar El Gharmali :

Ce travail est dédié à mon grand père décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'aurai tant aimé que tu sois présent aujourd'hui. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde et l'accueillir dans son éternel paradis.

A ma chère grand-mère Mama Ghita :

Le symbole de notre famille. Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours. Que Dieu te garde et te procure santé et bonheur éternel.

A mes très chers parents :

Zahra El Gharmali et Abdel Ali Khayat

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

Je vous aime papa et maman.

A ma petite soeur Sara Khayat.

Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, Puisse Allah te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

*A mes tantes Fatima, Jamila, Bouchra, Salima
et à tous mes oncles :*

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de respect envers vous. Vous êtes et vous resterez toujours ma source d'inspiration. Merci pour votre tendresse, votre attention, votre patience, votre soutien et vos encouragements. Puisse Dieu nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail. A vous ma chère famille je dédie cette thèse.

*A mes très chères cousines Basma, Hiba,
Fatim Ezahra et mes petits anges Alae et Diyae :*

Nous avons grandi ensemble, vous êtes mes premières meilleures amies et vous le serez pour toujours. Merci pour tous les moments formidables que nous avons partagés.

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.
Je vous adore.*

*A mes cousins Zine Labidine, Ilyass, Ahmed, Yahya,
Adam et Soulaïmane :*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous.
Puisse Dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la
Prosperité.*

A mon très cher ami Ahmed Salih.

J'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon amour, ma sympathie et ma grande gratitude. Je suis très reconnaissante pour le bonheur que tu m'apportes, pour ton aide et tes encouragements. Je te remercie infiniment. J'implore Dieu qu'il t'apporte tout le bonheur et toute la réussite et t'aide à réaliser tous tes rêves.

A toutes mes amies et amis

*Hafida, Nouhaïla, Fatim-Ezzahra, Chaïmae, Loubna, Ahlam, Youssef,
Houda, Salma et Yassine*

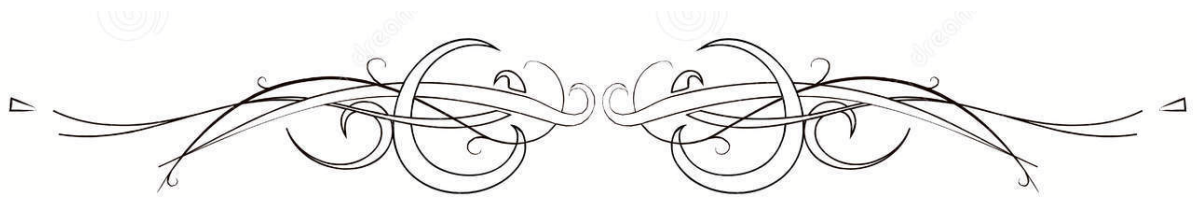
Vous êtes ce que la vie offre de meilleur. Merci pour la joie que vous me procurez, pour votre soutien, votre aide et votre générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Vous m'avez toujours soutenue tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et d'amitiés qui nous unissent. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur et de prospérité.

*A Dr Mouna Darfaoui, Professeur assistante en radiothérapie CHU
Med VI de Marrakech.*

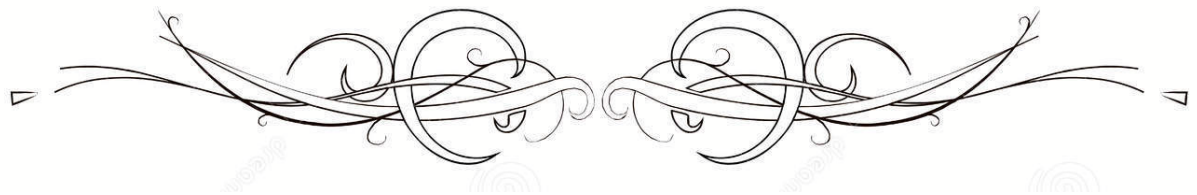
Merci professeur pour votre professionnalisme et votre aide précieuse à l'élaboration de ce travail.

*A toute l'équipe du service d'oncologie radiothérapie
du CHU Mohamed IV*

La réussite de ce travail est aussi la vôtre.



REMERCIEMENTS



A notre Maître et Président de thèse :

Professeur EL OMRANI ABDELHAMID,

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.

Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

Professeur KHOUCANI MOUNA

Un grand merci pour avoir accepté de diriger ce travail. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément émue et resteront pour moi un exemple à suivre.

A notre Maître et Juge de thèse :

Professeur BSISS MOHAMED AZIZ,

Nous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté aimablement de juger ce travail. Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément imprégnés.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A notre Maître et Juge de thèse :

Professeur FAKHRI ANASS

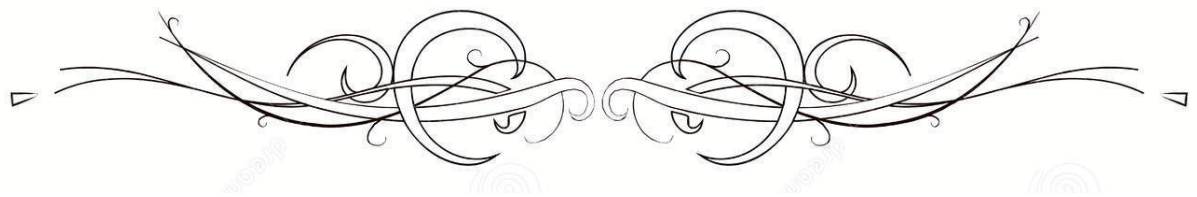
Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous fait en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre gentillesse, votre simplicité et l'accueil que vous nous avez réservé.

Veillez accepter, cher maître, le témoignage de notre Gratitude, notre haute considération et notre profond respect.



FIGURES & TABLEAUX



Liste des figures :

- Figure.1** : Répartition des malades en fonctions de l'âge.
- Figure.2** : Répartition des malades selon le niveau socio-économique.
- Figure.3** : Répartition des malades selon leur origine.
- Figure.4** : Répartition des malades en fonction de l'âge du début de l'activité sexuelle.
- Figure.5** : Notion de partenaires sexuels multiples.
- Figure.6** : Répartition des patientes en fonction de la parité.
- Figure.7** : Répartition des malades en fonction de la présence ou non d'infections génitale à répétition.
- Figure.8** : Répartition des malades selon le délai de consultation.
- Figure.9** : Présentation clinique.
- Figure.10** : Répartition en fonction de l'aspect tumoral.
- Figure 11** : Différents aspect de cancers invasif au spéculum .
- Figure.12** : Répartition en fonction de l'envahissement vaginal.
- Figure.13** : Répartition en fonction de l'atteinte paramétriale.
- Figure.14** : Répartition en fonction du type histologique.
- Figure.15** : Répartition des anomalies objectivées à l'IRM.
- Figure.16** : Image IRM d'une tumeur du col utérin.
- Figure.17** : Répartition des anomalies objectivées à la TDM pelvienne.
- Figure.18** : Résultats de la cystoscopie.
- Figure.19** : Résultats de la rectoscopie.
- Figure.20** : Répartition en fonction des résultats de l'échographie.
- Figure.21** : Stades cliniques selon la classification FIGO.
- Figure.22** : Répartition selon critères de chirurgie.
- Figure.23** : Répartition selon les modalités de la radiothérapie externe.
- Figure.24** : Répartition des malades selon les délais avant le traitement par RTH externe.
- Figure.25** : Scanner dosimétrique en coupes axiales, sagittale et frontale illustrant les organes à risque en RTH pelvienne.

- Figure.26** : Volumes cibles en radiothérapie externe.
- Figure.27** : Scanner dosimétrique en coupe axiales, sagittale et frontale illustrant les organes à risque en RTH pelvienne
- Figure.28** : Répartition en fonction des doses reçues en irradiation.
- Figure.29** : Complications radiques.
- Figure.30** : Répartition en fonction du type de curiethérapie réalisée.
- Figure.31** : doses utilisées en curiethérapie utéro–vaginale.
- Figure.32** : Doses utilisées en curiethérapie vaginale.
- Figure.33** : Répartition des malades selon l'étalement de radiothérapie.
- Figure.34** : Nombre de cures de chimiothérapie chez les malades sous RCC.
- Figure.35** : Répartition selon les modalités thérapeutiques.
- Figure.36** : Evolution des malades après traitement sur une durée supérieure à 2 ans.
- Figure.37** : Les localisations de récurrence.
- Figure.38** : Exocol au moyen grossissement.
- Figure.39** : Carcinome micro–invasif.
- Figure.40** : Carcinome épidermoïde invasif, kératinisant et bien différencié.
- Figure.41** : Adénocarcinome endocervical infiltrant.
- Figure.42** : Image PET–TDM d'une récurrence locorégionale d'un carcinome épidermoïde du col utérin.
- Figure.43** : Image d'une patiente du service pendant la séance de simulation.
- Figure.44** : Histogramme dose–volume.
- Figure.45** : Applicateur Fletcher.
- Figure.46** : Anneau de Stockholm métallique.
- Figure.47** : Image d'une curiethérapie utéro–vaginale du service illustrant les volumes cibles.
- Figure.48** : Schéma montrant les 2 points A et B selon le système de Manchester.
- Figure.49** : Images dosimétriques d'une curiethérapie utéro–vaginale du service.
- Figure.50** : Les étapes recommandées dans la curiethérapie HDR du col utérin.

Liste des tableaux :

- Tableau I** : Moyenne d'âge dans différentes séries.
- Tableau II** : La symptomatologie révélatrice dans les différentes séries.
- Tableau III** : Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO).
- Tableau IV** : Radiothérapie des cancers du col utérin : Contraintes de doses d'après les recommandations du RECORAD.
- Tableau V** : Principe de cotation de la toxicité dans les échelles
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)



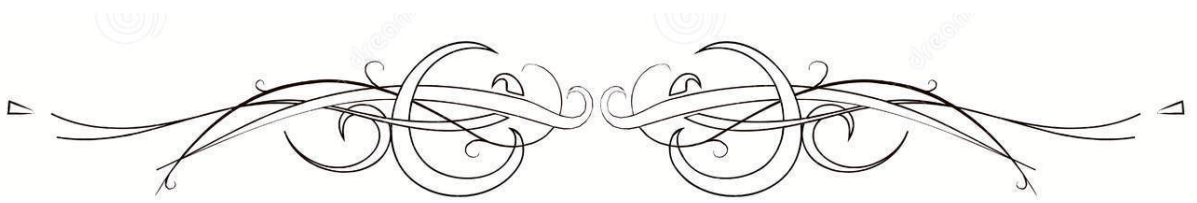
ABBREVIATIONS



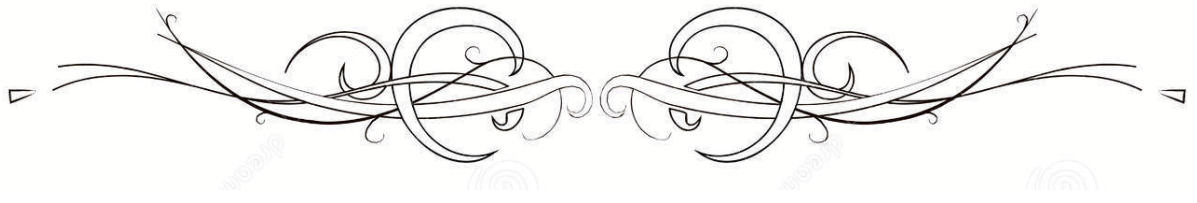
Liste des abréviations

ACE	: Antigène Carcino Embryonnaire.
ACHE	: Adéno Colpohystérectomie Elargie.
ADK	: Adénocarcinome.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ASCO	: American Society of Clinical Oncology.
CCU	: Cancer du Col utérin.
CDDP	: Cisdiamine dichloroplatine= cisplatine.
CIC	: Cancer Invasif du Col utérin.
CIN	: Néoplasie Cervicale Intra-Epithéliale.
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer.
CIS	: Carcinome in situ.
CO	: Contraception Orale.
CRSR	: Centre de référence de la santé de la reproduction.
CSE	: Condition Socio Economique.
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events.
CHT	: Chimiothérapie.
CTV-HR	: Volume cible anatomo-clinique à Haut Risque.
CTV-IR	: Volume cible anatomo-clinique à Risque Intermédiaire.
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
FCV	: Frottis Cervico Vaginal.
FDR	: Facteur de risque.
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.
FU	: Fluoro Uracile.
GEC-ESTRO	: Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic radiology and Oncology.
GOG	: Gynecologic Oncology Group.
GTV	: Volume cible macroscopique.
Gy	: Gray.

HAS	: Haute Autorité de Santé.
HPV	: Human papiloma virus.
IARC	: International Agency for Reaserch on Cancer.
ICRU	: International Comission on Radiation Units.
INCA	: Institut National du Cancer.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
MST	: Maladie sexuellement transmissible.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network.
OAR	: Organe à risque.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
PNDPCSU	: Programme National de Détection Précoce et de traitement des cancers du Sein et du Col utérin.
PTV	: Previsional Target Volume.
RCC	: Radio chimiothérapie concomitante.
RCCG	: Registre des Cancers du Grand Casablanca.
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire.
RC3D	: Radiothérapie Conformationnelle.
RECORAD	: Recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et c uriethérapie.
RTE	: Radiothérapie externe.
RTOG	: Radiaton Therapy Oncology Group.
SCC	: Squamous Cell Carcinoma antigen.
SFRO	: Société Française de Radiothérapie Oncologie.
TSM	: Taux Standardisé Monde.
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positron.
TPS	: Système de Planification du Traitement.
UV	: utéro vaginal.
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine.

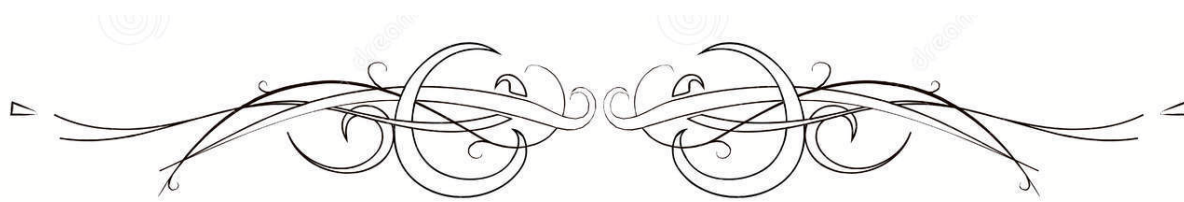


PLAN

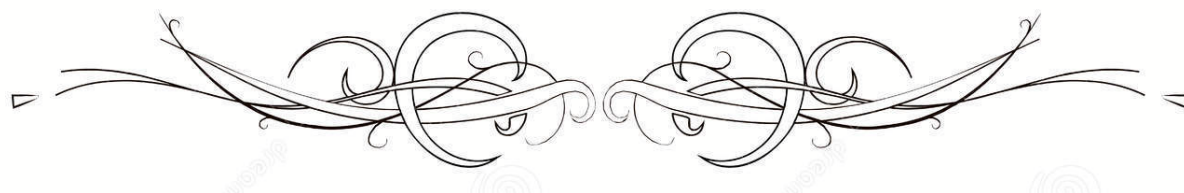


INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Critères d'inclusion	5
III. Critères d'exclusion	5
IV. Recueil des données	5
V. Saisie et analyse des données	6
VI. Considération éthiques	6
RÉSULTATS	7
I. Epidémiologie	8
1. Age des patientes	8
2. Niveau socio-économique	8
3. Origine	9
4. Facteurs de risque	9
II. Etude clinique	11
1. Délai de consultation	11
2. Signes cliniques	12
3. Examen clinique	13
III. Biopsie et étude anatomo-pathologique	15
IV. Bilan d'extension locorégional	15
1. IRM pelvienne	15
2. TDM pelvienne	17
3. Cystoscopie	17
4. Rectoscopie	18
V. Bilan d'extension à distance	19
1. Radiographie thoracique	19
2. Echographie abdominale	19
3. TDM thoracique	19
VI. Classification FIGO	20
VII. Moyens thérapeutiques	20
1. Chirurgie	20
2. Radiothérapie externe	21
3. Curiethérapie	27
4. Etalement de traitement par radiothérapie	29
5. Chimiothérapie	30
VIII. Stratégie thérapeutique	31
IX. Evolution	32
1. Suivi médian	32
2. Evolution sur une durée >2 ans	32

DISCUSSION	34
I. Etude épidémiologique	35
1. Incidence et mortalité	35
2. Age au moment du diagnostic	36
3. Les Facteurs de risques	37
II. Etude clinique et paraclinique	44
1. Délai à la consultation	44
2. Signes fonctionnels	45
3. Examen clinique	46
4. Moyens diagnostics	48
III. Anatomie pathologie du cancer du col utérin	49
1. Aspects macroscopiques	49
2. Aspects microscopiques	50
IV. Bilan d'extension	55
1. Données de l'examen clinique	55
2. Bilan radiologique	55
3. Bilan endoscopique	60
4. Bilan biologique	61
V. Classification	62
VI. Prise en charge thérapeutique	65
1. But du traitement	65
2. Moyens thérapeutiques	65
3. Stratégie thérapeutique	92
VII. Evolution	96
1. Surveillance	96
2. Résultats thérapeutiques	97
VIII. Facteurs pronostiques	99
1. Stade, volume tumoral et degré de fixation à la paroi pelvienne	99
2. Histologie	100
3. Atteinte ganglionnaire	100
4. Réponse tumorale clinique après la première série de traitement	100
5. Âge	101
6. Anémie	101
7. Etalement	102
IX. Prévention du cancer du col de l'utérus :	102
1. Prévention primaire : Vaccination	102
2. Techniques de dépistage	103
3. Dépistage du cancer du col utérin au Maroc	105
CONCLUSION	106
RESUMES	108
ANNEXES	112
BIBLIOGRAPHIE	118



INTRODUCTION



Le cancer du col de l'utérus (CCU) représente la quatrième cause de cancer et de décès par cancer chez les femmes dans le monde. Selon les estimations de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) en 2018, l'incidence mondiale est évaluée à 570 000 nouveaux cas par an dont plus de 80 % surviennent dans les pays en voie de développement [1].

Au Maroc, le CCU représente un problème majeur de santé publique. Il se classe au deuxième rang, après le cancer du sein chez les femmes marocaines, en termes d'incidence et de mortalité. Avec plus de 3300 nouveaux cas et près de 2500 décès recensés chaque année [2].

Son incidence ne cesse de régresser depuis près de trois décennies dans la plupart des pays industrialisés grâce à la généralisation du dépistage et de la vaccination [3].

Le CCU est considéré actuellement comme une infection sexuellement transmissible. Ses facteurs de risque sont dominés par l'infection génitale persistante par le papillomavirus humain oncogène à haut risque, en particulier les sérotypes 16 et 18. D'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme cofacteur de la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col de l'utérus [2].

Le CCU évolue lentement et le plus souvent sans symptômes, il est de ce fait diagnostiqué tardivement et à un stade avancé de la maladie. La pratique régulière d'un frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter à un stade précoce.

Le diagnostic positif est basé sur la biopsie cervicale avec étude anatomopathologique qui reste primordiale pour confirmer le diagnostic. Le cancer épidermoïde est la variété histologique la plus fréquente.

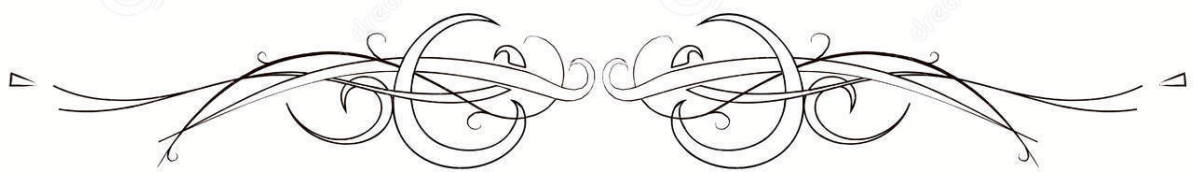
La prise en charge des cancers du col utérin a beaucoup bénéficié du développement des nouvelles modalités d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positrons couplée à la tomодensitométrie (TEP-TDM) qui permettent de préciser l'extension locorégionale et à distance de la lésion indispensables pour décider la meilleure stratégie thérapeutique.

Le traitement de ce cancer est multimodal. En fonction du stade de la maladie on peut faire appel à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie ou la chimiothérapie d'où l'intérêt de prendre les décisions thérapeutiques en réunions de concertation pluridisciplinaire afin d'optimiser la prise en charge de ces patientes [4].

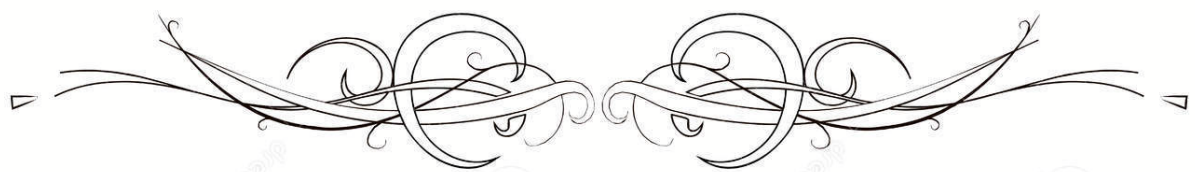
Malgré l'amélioration des taux de contrôle local après traitement, les rechutes locorégionales et à distance représentent une cause majeure d'échec du traitement et relèvent souvent de thérapeutiques à but palliatif. La survenue de progressions et de rechutes tumorales dépend de plusieurs facteurs pronostiques dont la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire, le taux d'hémoglobine et l'étalement.

En radiothérapie, l'étalement correspond à la durée totale du traitement, exprimée en jours, et qui doit absolument être respecté afin d'assurer un contrôle local satisfaisant et d'améliorer la survie des patientes traitées par radiothérapie. [5]

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'étalement du traitement et son retentissement sur le control local des patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé traitées par radio chimiothérapie concomitante au centre d'Oncologie-Hématologie de Marrakech (COH).



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive, étalée sur une période de 11 ans, entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2018, incluant 250 patientes suivies pour cancer du col utérin localement avancé au sein du centre d'oncologie-hématologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

II. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude, toutes les patientes présentant un cancer du col utérin, confirmé histologiquement, du stade IB3 au stade IVA selon la classification histologique des cancers du col utérin proposée par la fédération internationale des gynécologues obstétriciens (F.I.G.O 2018), ayant bénéficié d'un traitement par radiothérapie.

III. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude toutes les patientes présentant les critères ci-dessous :

- Dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- Tumeur d'emblée métastatique
- Tumeur localisée n'ayant pas reçu la radiothérapie
- Tumeur à point de départ extra-cervical avec extension locale au col utérin

IV. Recueil des données :

Les données ont été collectées à partir des dossiers d'oncologie archivés, des fiches techniques de radiothérapie et de curiethérapie ainsi que du logiciel de planification du traitement par radiothérapie (TPS).

Les différents paramètres recueillis ont été notés sur la fiche d'exploitation préétablie « Annexe I » selon cinq rubriques :

- Données épidémiologiques : concernant l'âge, l'origine géographique, le niveau socioéconomique et les facteurs de risque.
- Données cliniques.
- Données paracliniques.
- Données thérapeutiques.
- Et données évolutives.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie, ainsi que l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et limite.

VI. Considération éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.



RÉSULTATS



I. Epidémiologie :

1. Age des patientes :

L'âge moyen des patientes est de 51 ans avec des extrêmes allant de 28 à 85 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 41 et 50 ans et représentait 35% des cas.

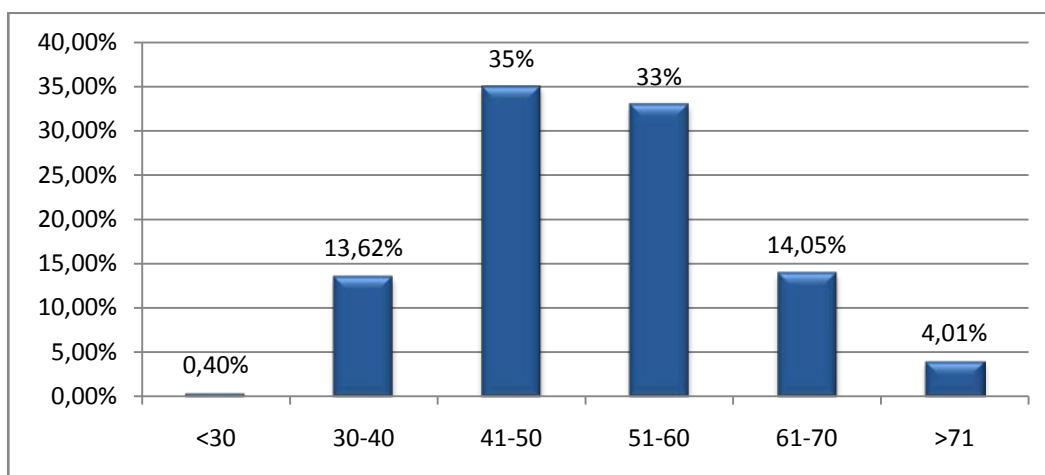


Figure 1. Répartition des malades en fonctions de l'âge.

2. Niveau socio-économique :

Dans notre série, 76,8% des patientes étaient de bas niveau socioéconomique.

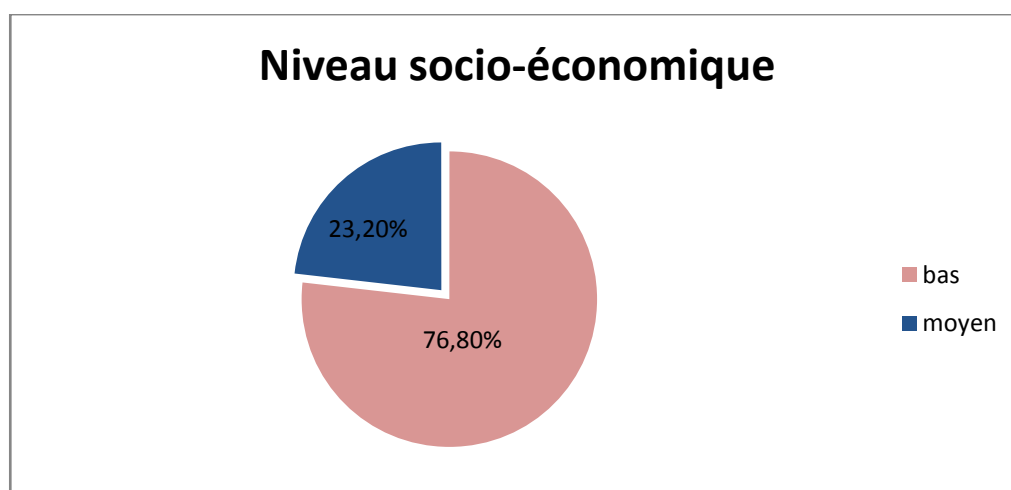


Figure 2. Répartition des malades selon le niveau socio-économique.

3. Origine :

Les deux tiers des patientes incluses dans notre étude étaient d'origine urbaine (soit 72,2%).

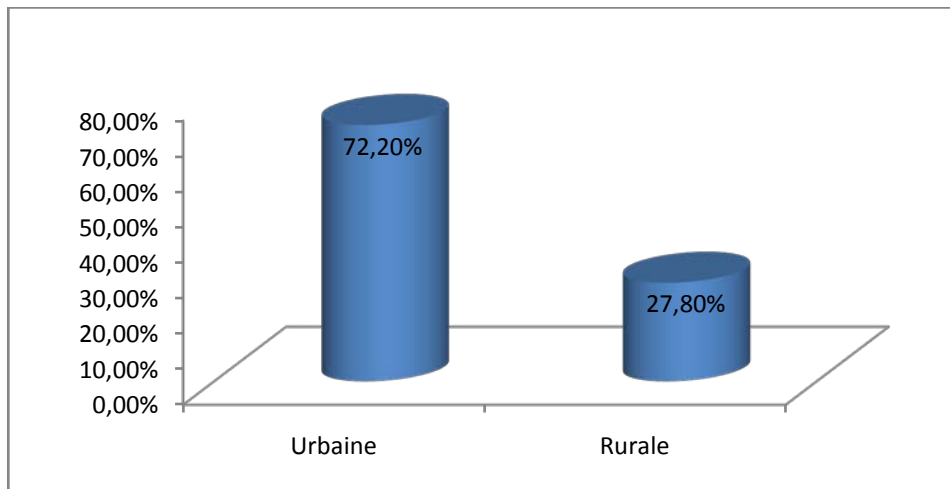


Figure 3. Répartition des malades selon leur origine.

4. Facteurs de risque :

4.1. Age du début de l'activité sexuelle :

Dans notre étude 45,6% des patientes rapportent avoir eu des rapports sexuels avant l'âge de 18ans.

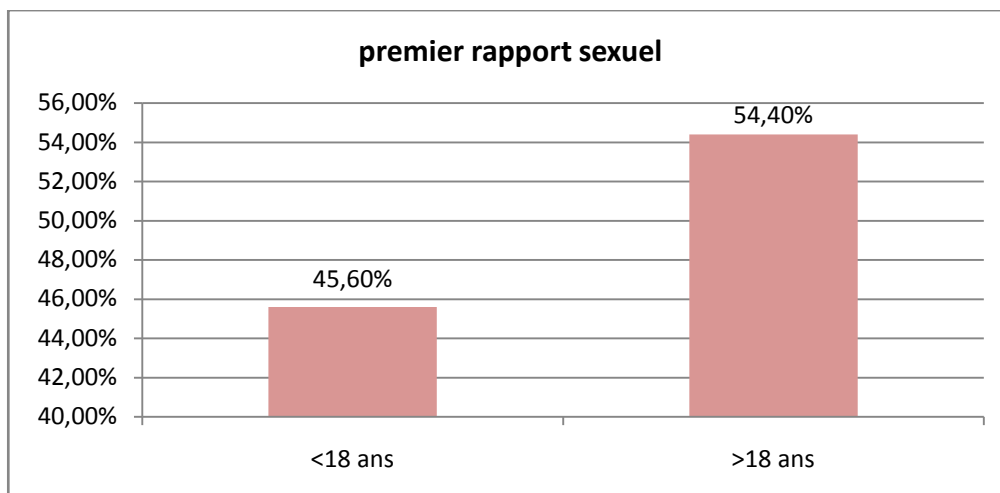


Figure 4. Répartition des malades en fonction de l'âge du début de l'activité sexuelle.

4.2. Partenaires sexuels multiples :

16 patientes (soit 6,4%) ont rapporté un antécédent de partenaires sexuels multiples.

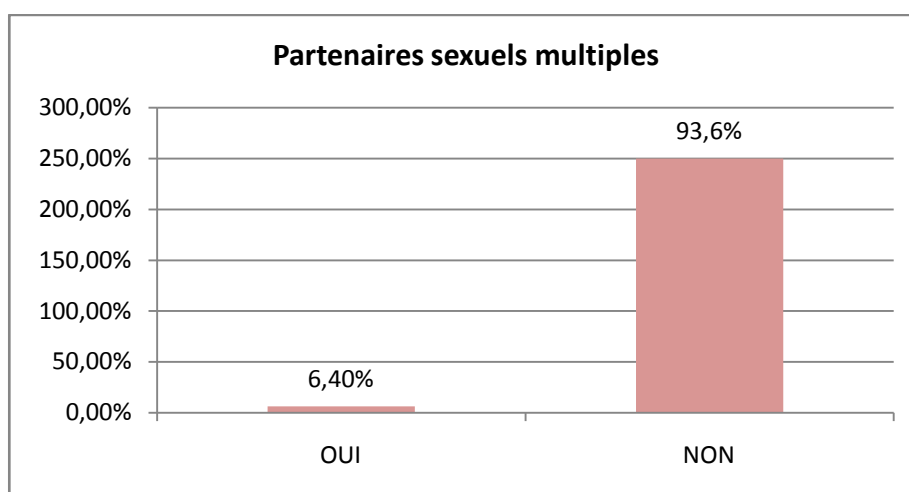


Figure 5. Notion de partenaires sexuels multiples.

4.3. Multiparité :

La multiparité (soit 3 paires et plus) a été retrouvée chez 190 malades, ce qui est équivalent à 76% des cas.

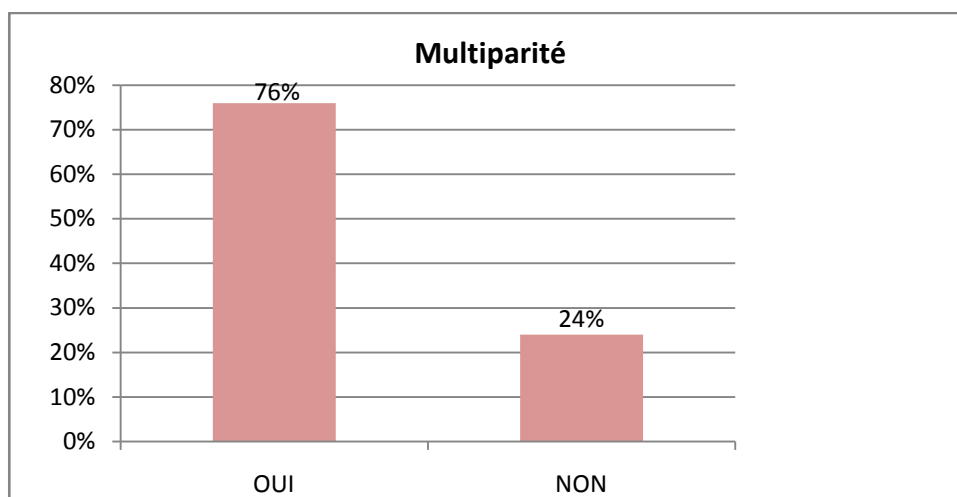


Figure 6. Répartition des patientes en fonction de la parité.

4.4. Infections génitales à répétition :

49 Patientes ont rapporté la notion d'infection génitale à répétition.

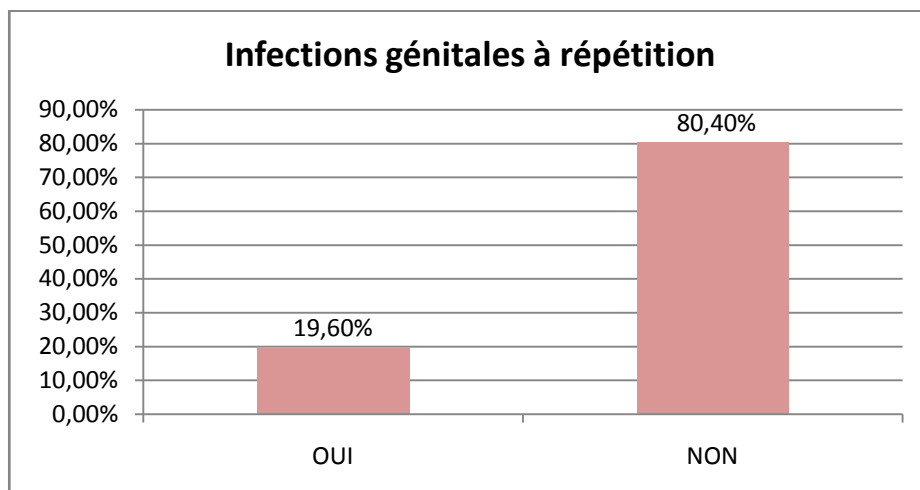


Figure 7. Répartition des malades en fonction de la présence ou non d'infections génitales à répétition.

4.5. Tabagisme :

Le tabagisme a été rapporté par 5 patientes (soit 2%) des cas de notre série.

II. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

Ce délai a varié entre 1 et 24 mois, il est en moyenne de 7 mois.

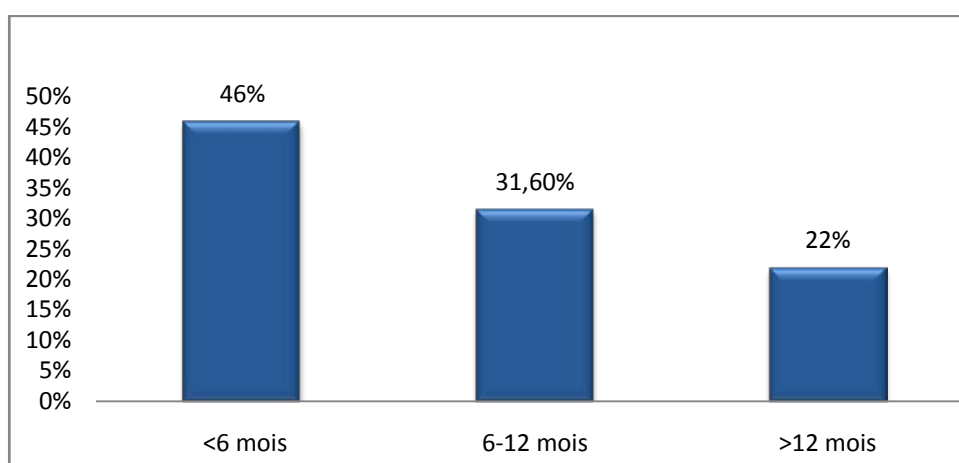


Figure 8. Répartition des malades selon le délai de consultation.

2. Signes cliniques :

- Les signes cliniques les plus rapportés étaient en premier lieu des métrorragies, retrouvées chez 231 cas soit 92,4% suivies des leucorrhées muco-purulentes chez 44,8% puis de la douleur pelvienne chez 36,27% des cas.
- Les signes urinaires ont été rapportés chez 13,2% des patientes quant aux signes digestifs ont été signalés chez 5,6% des cas.
- 18% avaient une altération de l'état général, tandis que 23,6% des patientes avaient un syndrome anémique.
- Ces signes cliniques étaient souvent associés.
- Dans notre série, la découverte fortuite par un dépistage a été retrouvée chez 2 patientes.

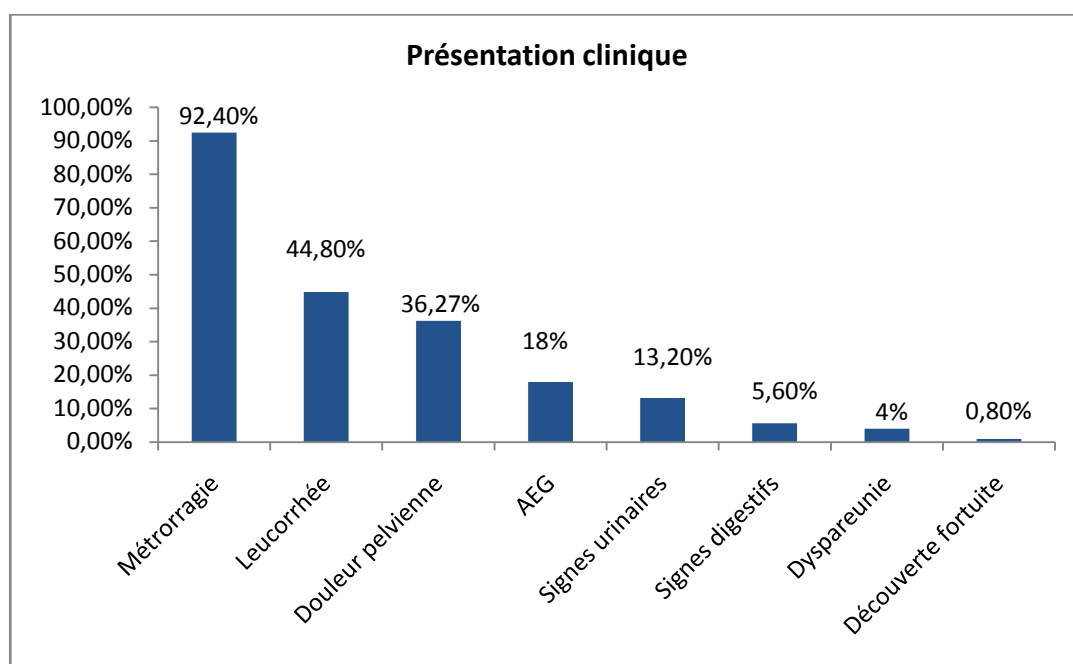


Figure 9. Présentation clinique.

3. Examen clinique :

3.1. Examen gynécologique :

a. Examen au speculum :

L'examen a retrouvé un aspect du col ulcéré chez 44 malades quant à l'aspect ulcéro-bourgeonnant, était majoritaire et ceci chez 206 malades.

La taille tumorale a varié entre 4 et 8 cm.

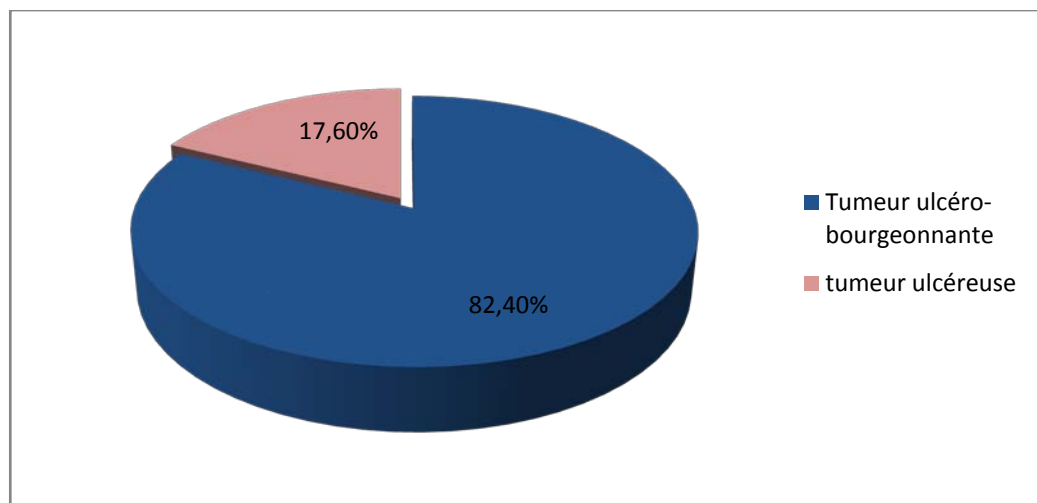


Figure 10. Répartition en fonction de l'aspect tumoral.



Figure 11. Image d'une lésion ulcéro-bourgeonnante du col utérin avec enduits blanchâtres surinfectés étendue au vagin.

b. Toucher vaginal :

74 patientes avaient à l'examen un vagin non envahi.

Celles qui avaient un envahissement des 2/3 supérieur étaient 159 malades. Quant à l'atteinte du 1/3 inférieur a été retrouvée chez 17 patientes.

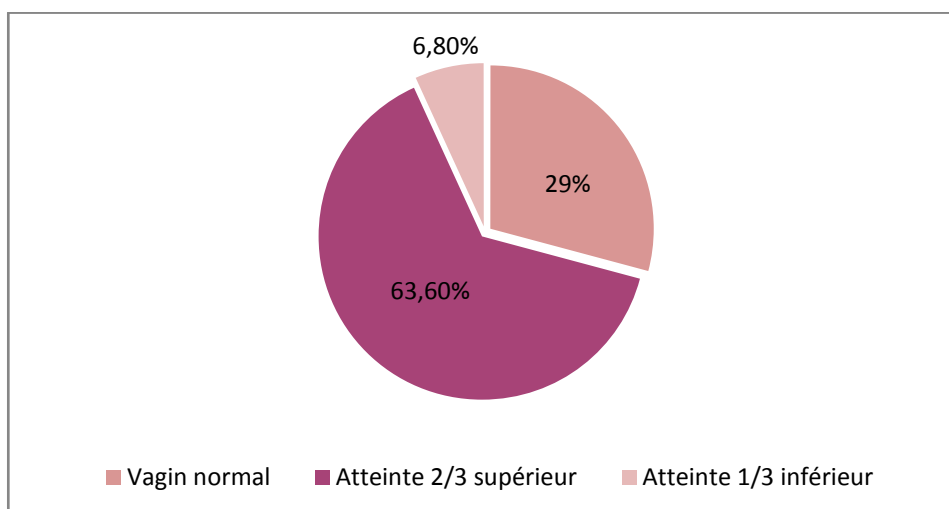


Figure 12. Répartition en fonction de l'envahissement vaginal.

c. Toucher rectal :

Les paramètres étaient libres chez 34 malades soit 13,6% des cas.

L'envahissement en proximal a été retrouvé chez 122 malades (48,8%). Quant à l'envahissement distal, il était noté chez 94 patientes (37,6%).

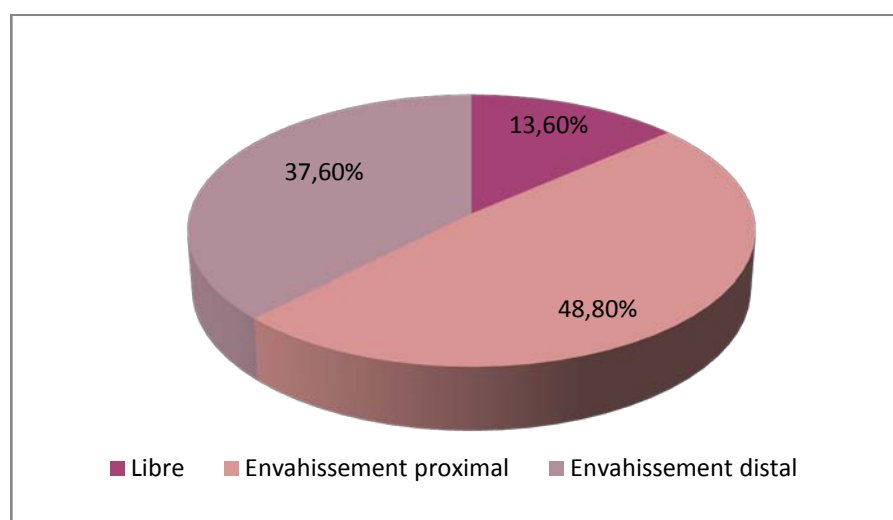


Figure 13. Répartition en fonction de l'atteinte paramétriale.

3.2. Examen aires ganglionnaires inguinales :

Les adénopathies inguinales ont été retrouvées chez 14 patientes seulement soit 5,6% des cas.

III. Biopsie et étude anatomo-pathologique :

Le type histologique a été déterminé par la biopsie du col, qui a été réalisée chez toutes les malades.

Le carcinome épidermoïde a été retrouvé chez 218 malades (87,2%), suivi de loin de l'adénocarcinome 31 malades (12,4%).

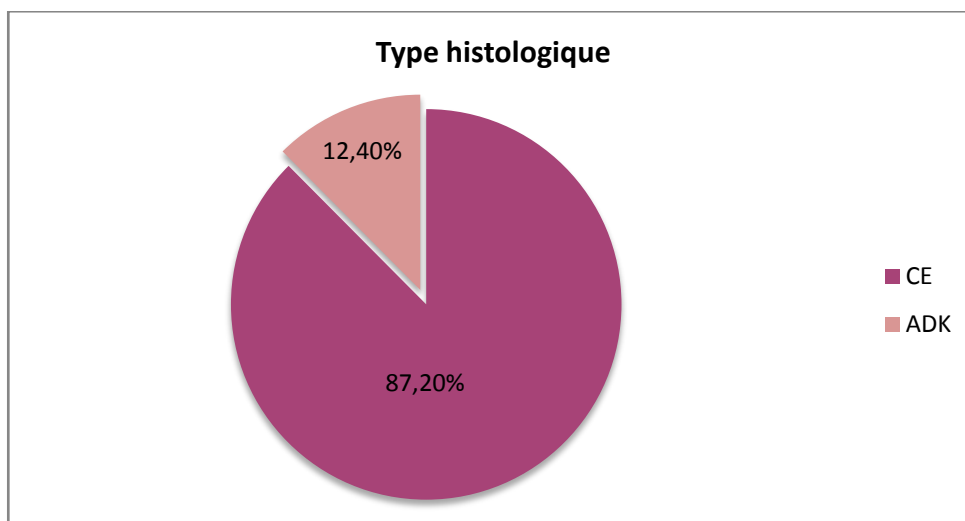


Figure 14. Répartition en fonction du type histologique.

IV. Bilan d'extension locorégional :

1. IRM pelvienne :

- L'IRM pelvienne a été réalisée chez 141 malades soit 56,4% des cas de notre série.
- L'extension vaginale a été notée chez 120 cas et l'infiltration paramétriale chez 127.
- Les adénopathies pelviennes chez 66 cas et 9 patientes avaient des adénopathies lombo-aortiques.

–L'extension à la vessie a été objectivée chez 16 cas tandis que l'extension au rectum chez 10 cas.

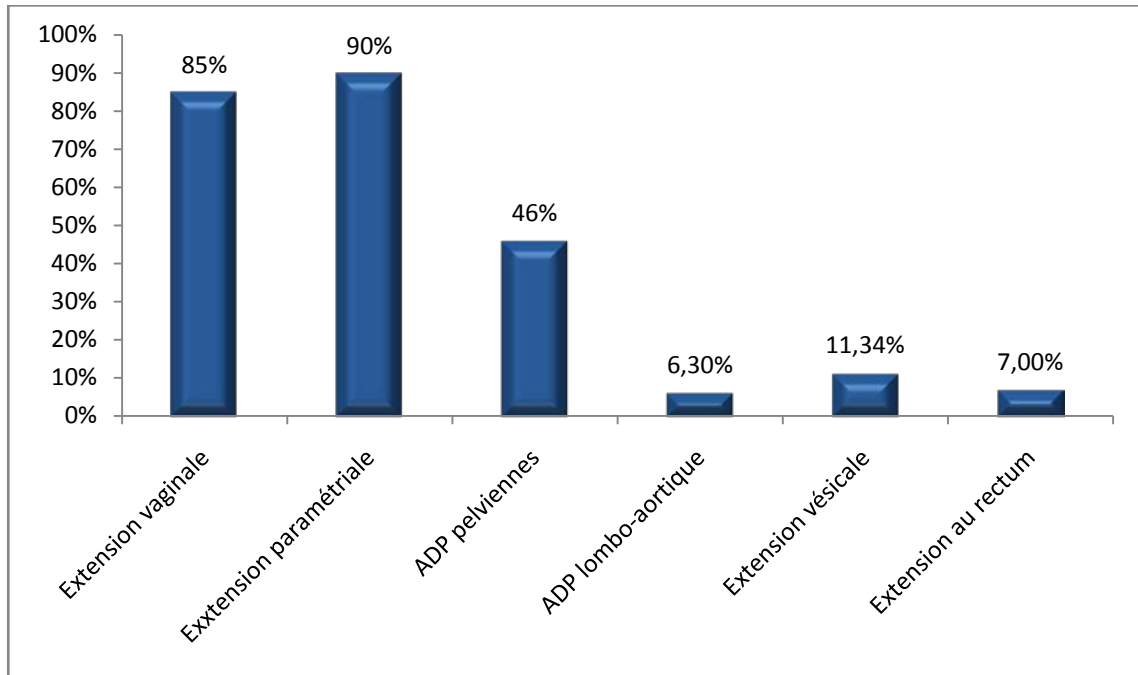


Figure 15. Répartition selon les anomalies objectivées à l'IRM.

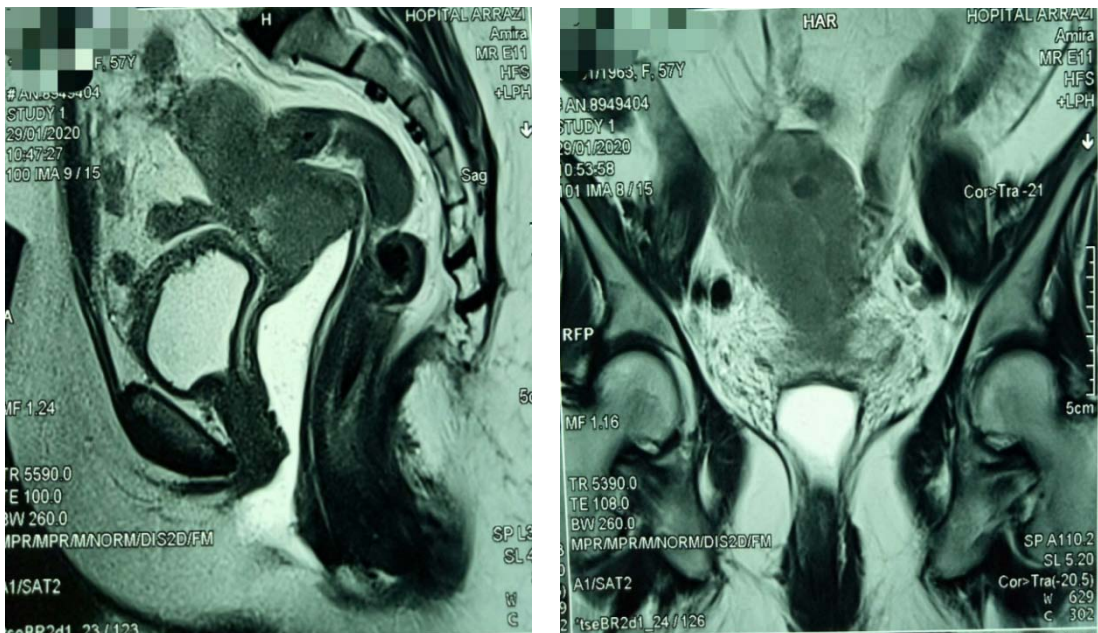


Figure 16. Image IRM avec séquences sagittale et coronale T2 montrant une tumeur du col utérin de 4cm mal limitée qui infiltre le paramètre proximal gauche classée stade IIB de FIGO.

2. TDM pelvienne :

Dans notre série, le scanner était l'examen le plus réalisé et ceci chez 182 patientes soit 72,8% des cas.

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

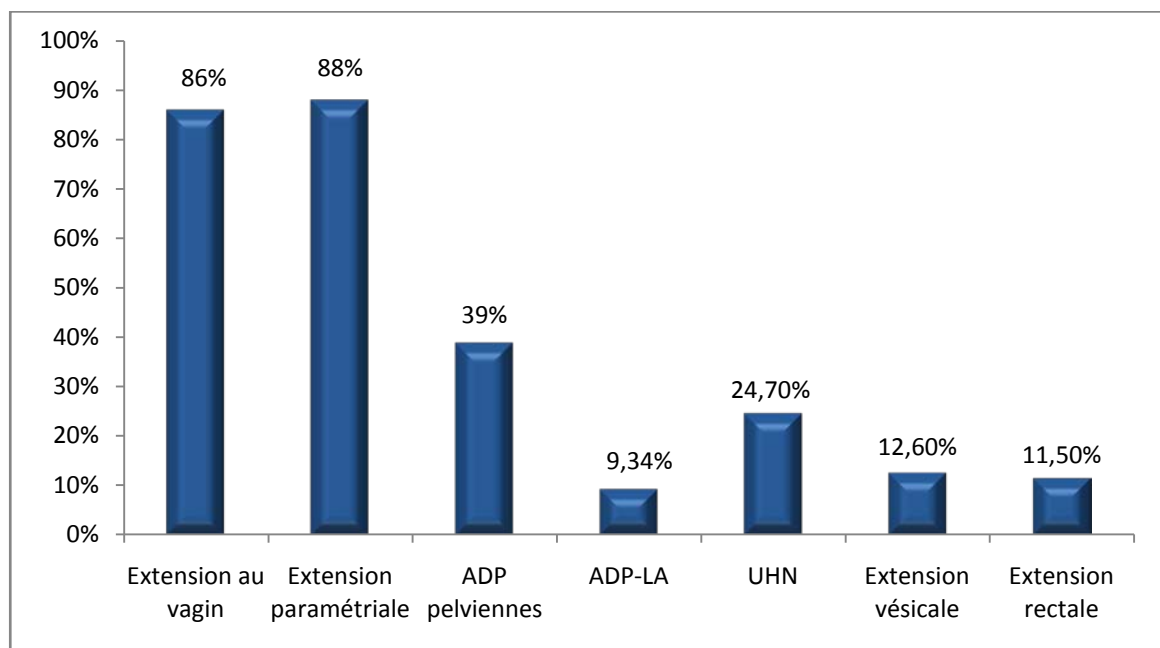


Figure17. Répartition des anomalies objectivées à la TDM pelvienne.

3. Cystoscopie :

Elle a été réalisée chez 30 malades (12%).

21 d'entre elles sont revenues normales (8,4%) et 9 en faveur d'un envahissement vésical (3,6%).

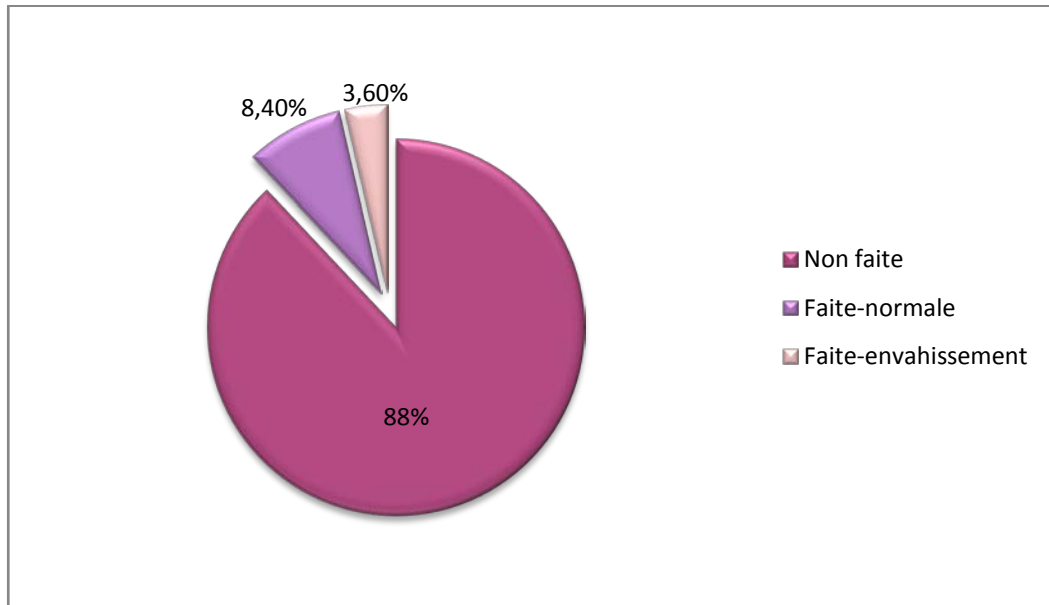


Figure 18. Résultats de la cystoscopie.

4. Rectoscopie :

Réalisée chez 25 patientes (10%) devant la suspicion d'envahissement à la TDM ou l'IRM pelvienne dont 3 ont confirmé un envahissement.

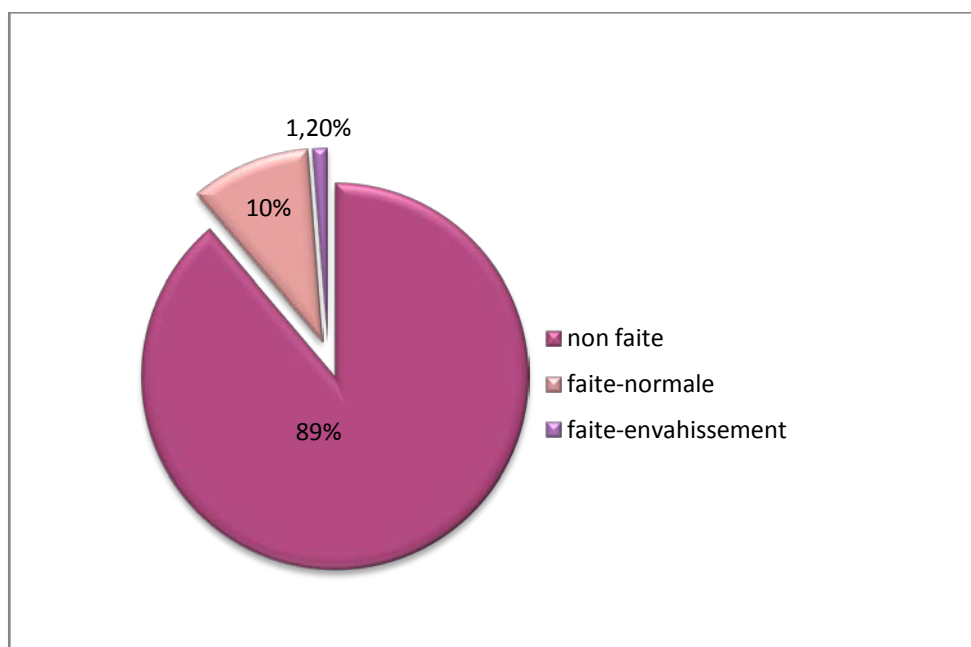


Figure 19. Résultats de la rectoscopie.

V. Bilan d'extension à distance :

1. Radiographie thoracique :

Faite chez 225 patientes (90%) des cas.

2. Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 74 patientes (29,6%) et a objectivé 15 cas avec un retentissement rénal (UHN), 2 cas des adénopathies abdominales et un seul cas d'ascite.

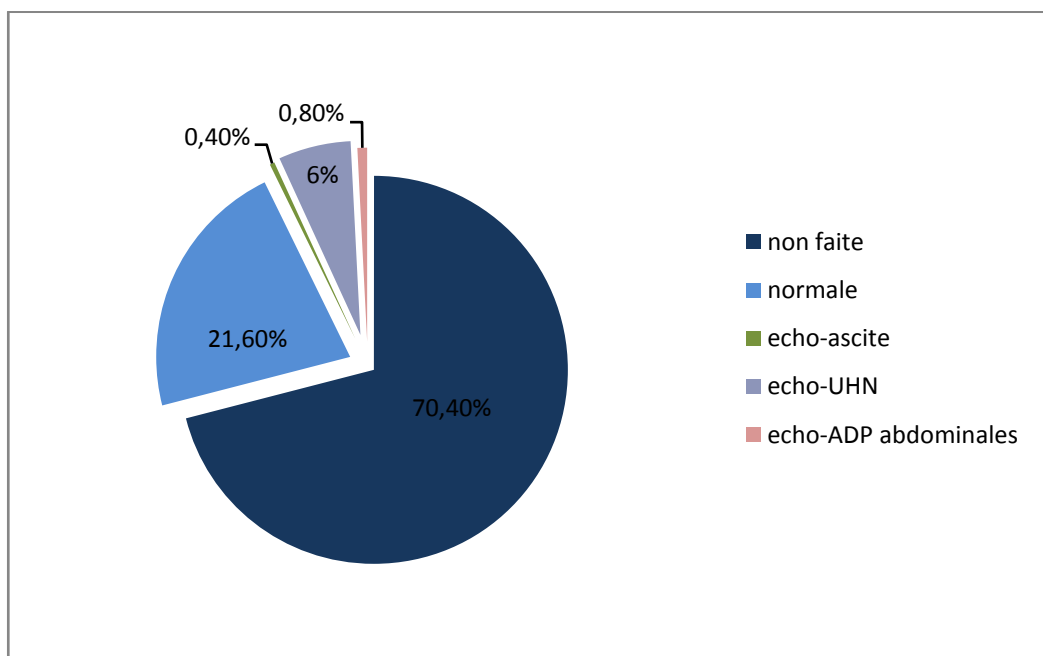


Figure 20. Répartition en fonction des résultats de l'échographie.

3. TDM thoracique :

La TDM thoracique a été demandée en cas de présence de lésions suspectes sur la radio thorax dans notre étude elles sont revenues toutes normales.

VI. Classification FIGO :

La classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique 2018 a été utilisée pour stadification des cas de notre série.

- Le stade IIB (tumeur s'étendant au-delà de l'utérus, avec envahissement du paramètre) était le plus retrouvé et ceci chez 40% des cas, suivi par le stade IIIC (tumeur s'étendant à la paroi pelvienne et/ou envahissement ganglionnaire pelvien et/ou lombo-aortique) dans 35,6% des cas puis le stade IIIB (tumeur s'étendant à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet) retrouvé chez 8% des cas.

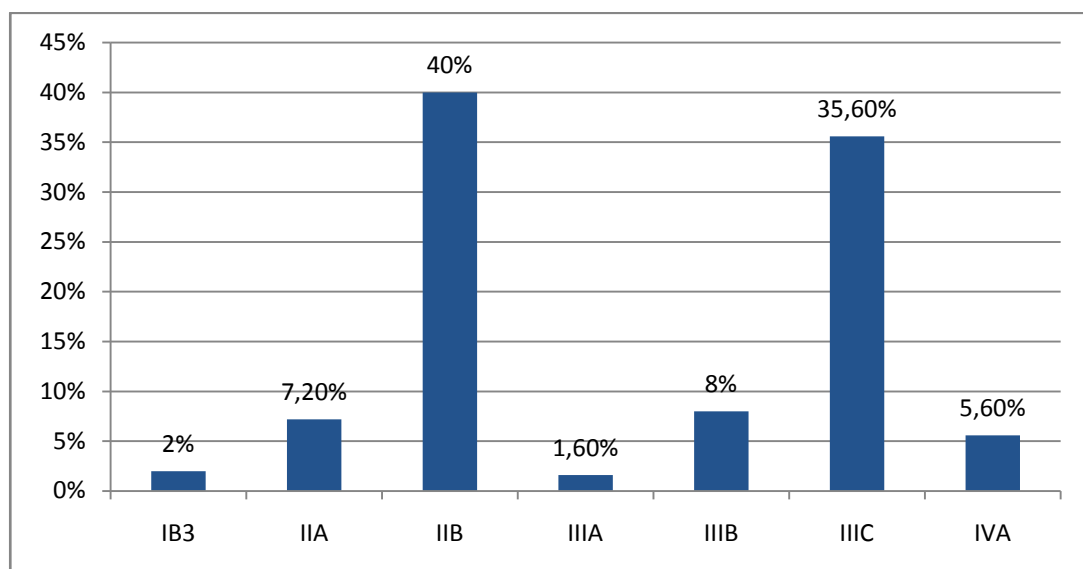


Figure 21. Stades cliniques selon la classification FIGO.

VII. Moyens thérapeutiques :

1. Chirurgie :

La chirurgie a été réalisée chez 64 patientes soit 25,6% des cas.

6 malades ont été opérées avant la radiothérapie, équivalent à 2,4%, tandis que 58 patientes, ont été opérées après la radiochimiothérapie (23,2%).

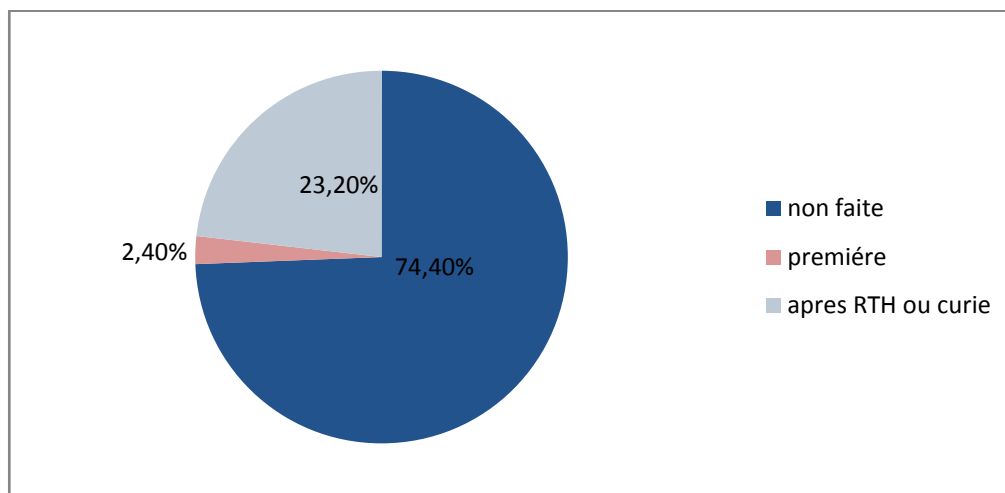


Figure 22. Répartition selon critères de chirurgie.

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une adéno-colpohystérectomie élargie.

2. Radiothérapie externe :

Elle a été réalisée chez toutes les malades de notre série. Une radiothérapie première suivie d'une chirurgie a été pratiquée chez 42 malades et en adjuvant chez 48 malades. Tandis que 160 patientes ont reçu une RCC exclusive.

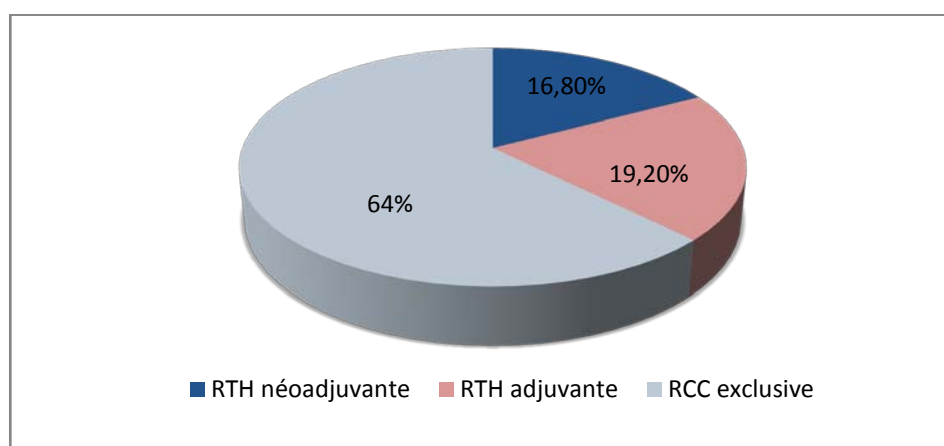


Figure 23. Répartition selon les modalités de la radiothérapie externe.

2.1. Délai avant traitement :

Le délai avant le traitement variait entre 1 et 12 mois avec une moyenne de 3 mois.

La moitié des cas ont débuté leur traitement dans un délai moins de trois mois.

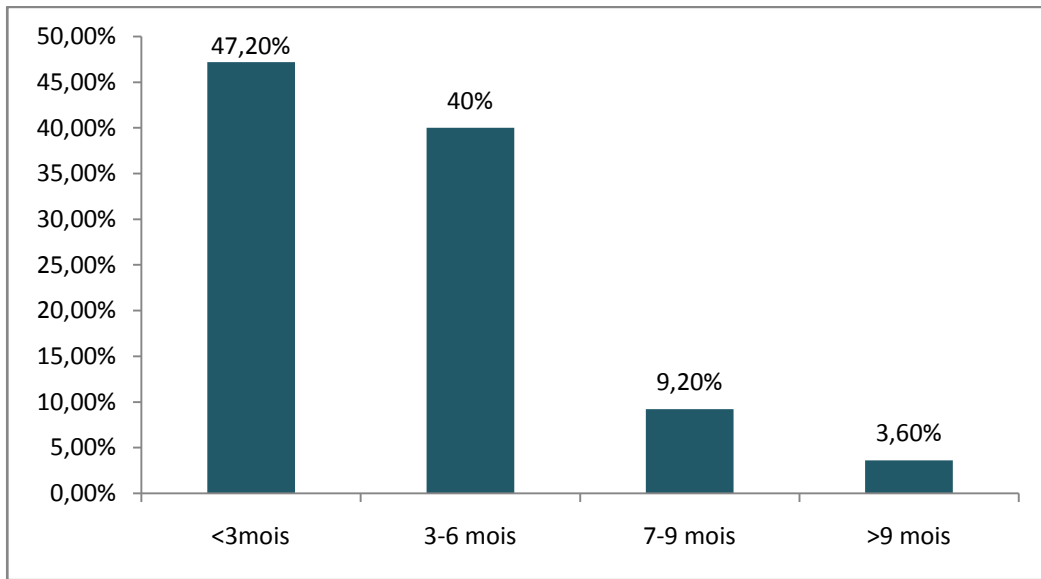


Figure 24. Répartition des malades selon les délais avant traitement par RTH externe.

2.2. Technique de radiothérapie :

Toutes nos patientes ont été traitées par une radiothérapie conformationnelle en 3D.

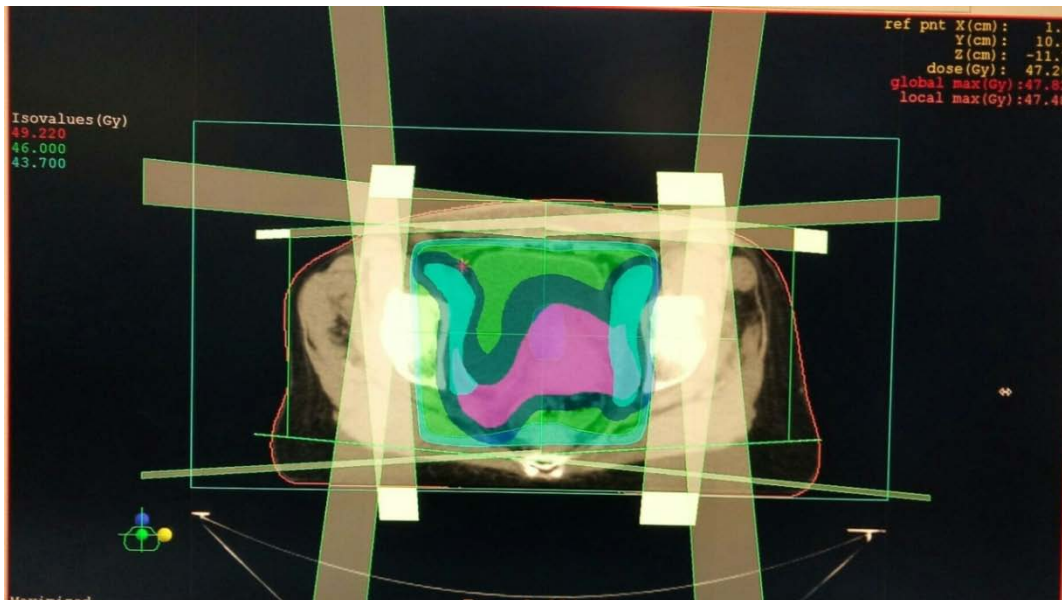


Figure 25. Coupe axiale du scanner de simulation d'une patiente du service montrant la disposition des 4 champs en photon (technique en boîte : 2 champs antérieur et postérieur et 2 champs latéraux).

2.3. Volume cible ;

a. Volume cible avec tumeur en place:

- Le contourage du volume cible macroscopique (GTV) n'est pas réalisé en routine puisqu'il nécessite une technique de fusion avec l'IRM dont on ne disposait pas au service avant 2019.
- Le contourage du volume cible anatomoclinique (CTV) dépend des extensions macroscopique et microscopique de la maladie. Il comprenait systématiquement la tumeur avec ses extensions macroscopiques augmentées au col en totalité, à l'utérus, aux annexes, aux paramètres et au vagin qui sera inclut jusqu'à sa moitié ou sa totalité en fonction de l'extension tumorale à son niveau. Par ailleurs les aires ganglionnaires pelviennes (iliaques internes, externes, primitives, hypogastriques et pré-sacrées) sont systématiquement prises dans le CTV.
- le volume cible prévisionnel (PTV) était obtenu par l'addition d'une marge de 1 cm autour du volume cible anatomoclinique.

b. Volume cible en postopératoire :

En ce qui concerne le volume cible anatomoclinique, il comprenait le fond vaginal qui était étendu sur une hauteur de 3 cm et élargie latéralement à des marges de 1 à 1,5cm ainsi que les aires ganglionnaires pelviennes.

Le PTV comprenait une marge de 1 cm autour du volume cible anatomoclinique.



Figure 26. Volumes cibles en radiothérapie externe en coupes axiale, sagittale et frontale montrant le CTV tumoral (rouge) le CTV ganglionnaire (vert) et le PTV global (mauve).

2.4. Organes à risque :

Les organes à risque comprenaient systématiquement le rectum, la vessie, les têtes fémorales et l'intestin grêle.

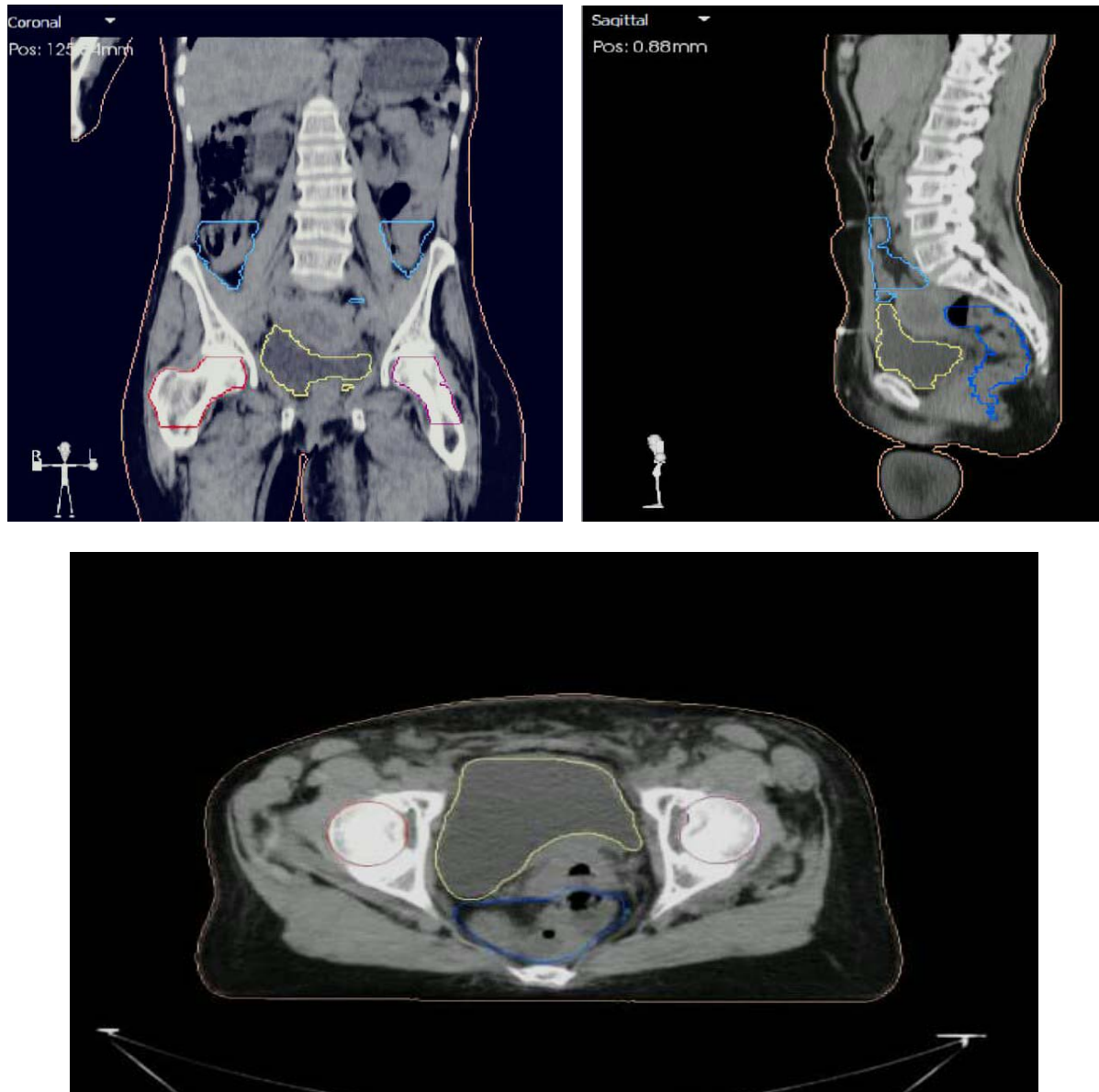


Figure 27. Scanner dosimétrique en coupes axiale, sagittale et frontale illustrant les organes à risque en RTH pelvienne : vessie (jaune), rectum (bleu), têtes fémorales (rouge, rose).

2.5. Dose prescrite :

65% des cas irradiés ont reçu une dose de 46 Gy en 23 fractions de 2 Gy.

26,4 % ont reçu 50 Gy en 25 fractions, tandis que 7,6% des cas ont reçu 45 Gy en 25 fractions de 1,8 Gy par fraction. Au final, uniquement 1% des patientes ont eu une dose de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy.

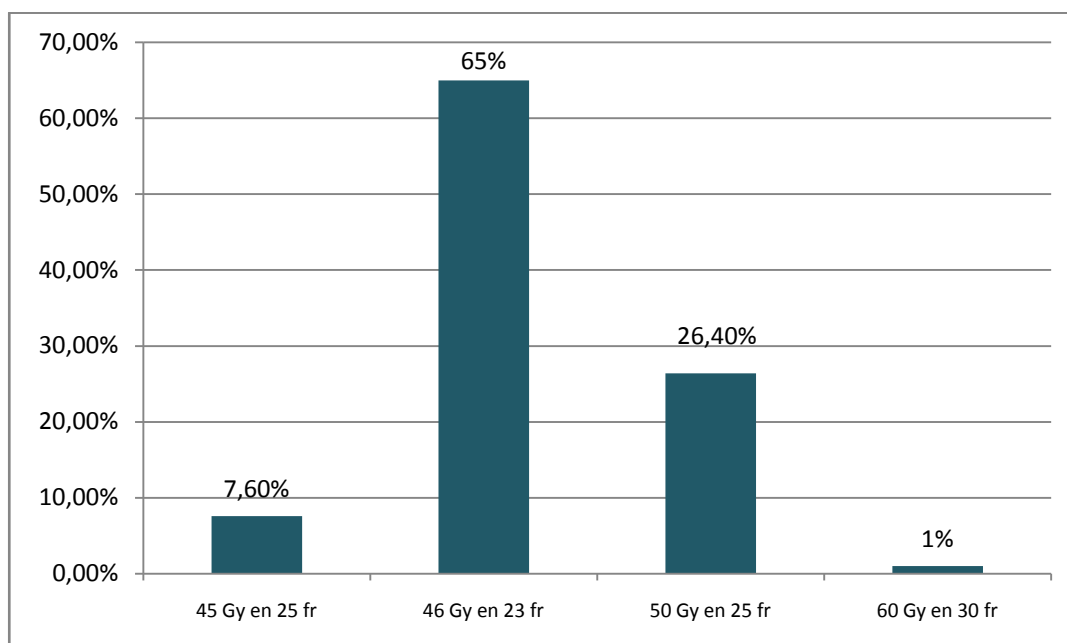


Figure 28. Répartition en fonction des doses reçues en irradiation.

2.6. Fractionnement du traitement:

- Dans notre série le fractionnement utilisé était de 1,8 à 2 Gy par séance.
- 1 fraction/jour
- fractions/semaine

2.7. Étalement de la radiothérapie externe :

L'étalement de la RTH externe dans notre étude variait entre 35 jours et 63 jours avec une moyenne de 40 jrs.

2.8. Complément sur paramètres

Un complément sur les paramètres après la RCC et la curiethérapie a été réalisé chez 133 malades soit 53,2% des cas de notre série.

2.9. Complément sur les ganglions

Un complément sur les ganglions après la RCC et la curiethérapie a été réalisé chez 15 malades soit 6% des cas de notre série.

2.10. Complications aiguës et tardives liées à la radiothérapie :

90 malades ont manifesté des complications radiques.

Pour les complications précoces, on a noté la radiodermite souvent associée à la radiomucite de grades 1, 2 à 3 mentionnées chez 27 malades. La rectite chez 9 malades et la cystite chez 7 malades.

Parmi les complications tardives, la fibrose pelvienne a été retrouvée chez 38 cas, la fistule urinaire chez 7 malades et la fistule rectale chez deux malades.

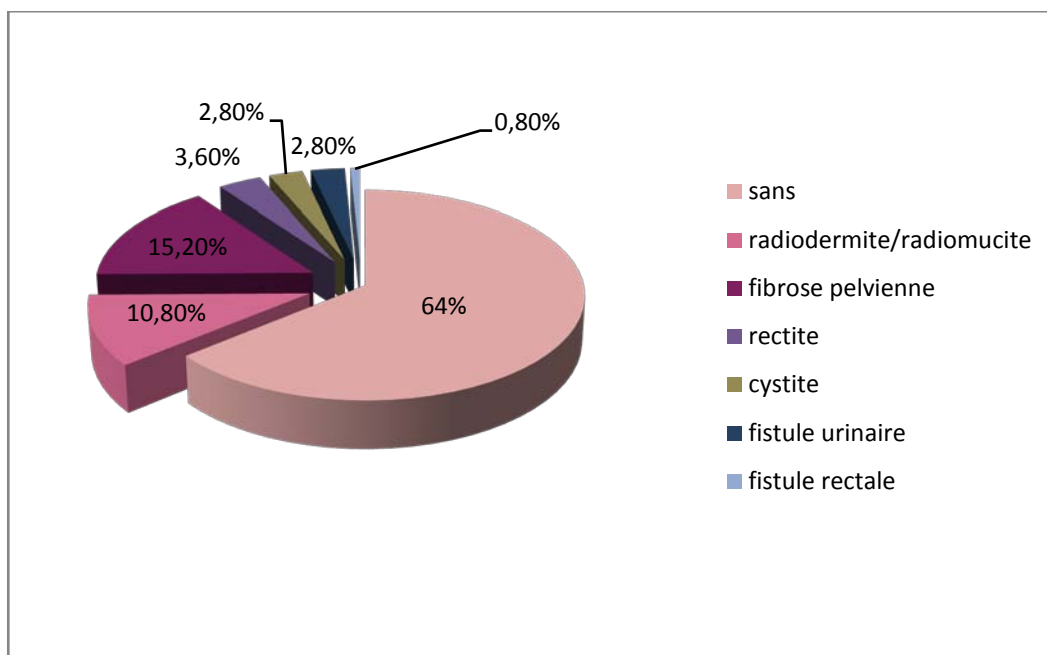


Figure 29. Complications liées à la radiothérapie.

3. Curiethérapie :

Elle a été réalisée chez 194 malades soit 77,6% des cas.

3.1. Type de curiethérapie:

Dans notre étude le type de curiethérapie utilisé était une curiethérapie HDR (High Dose-Rate).

Utéro-vaginal chez 148 malades et vaginal chez 46 malades.

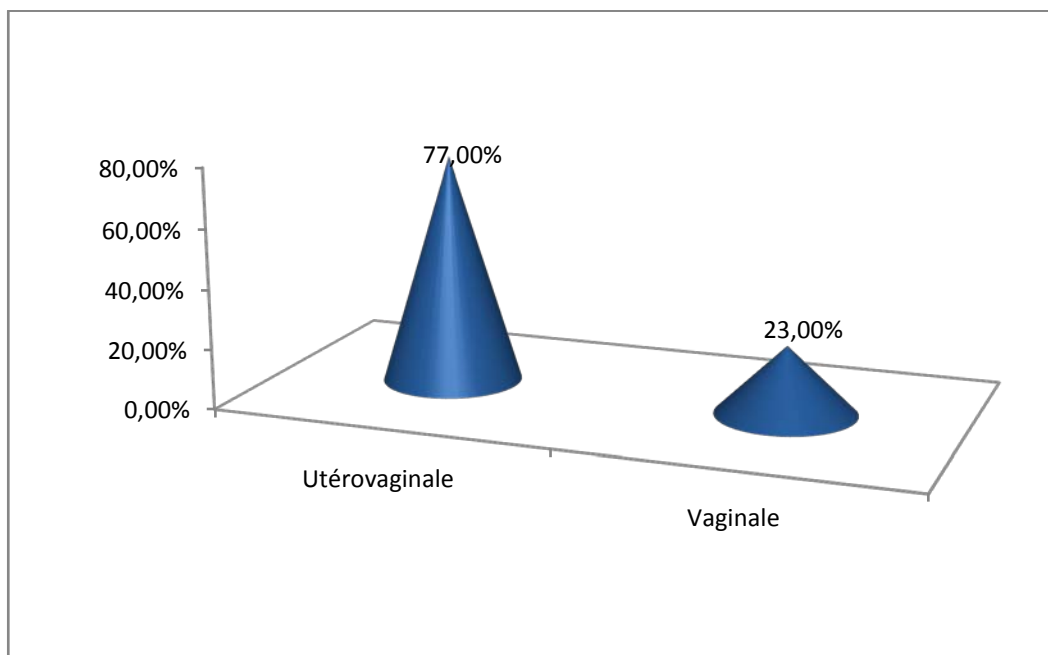


Figure 30. Répartition en fonction du type de curietherapie réalisée.

3.2. Dose et fractionnement :

- Pour la curietherapie utéro-vaginale, la dose la plus utilisée était 7 Gy×4 séances ayant été utilisée chez 105 malades équivalent à 71,06%.
- Pour la curietherapie vaginale, la dose la plus utilisée était 5,5 gy×2 séances et ceci chez 21 malades soit 45,6%.

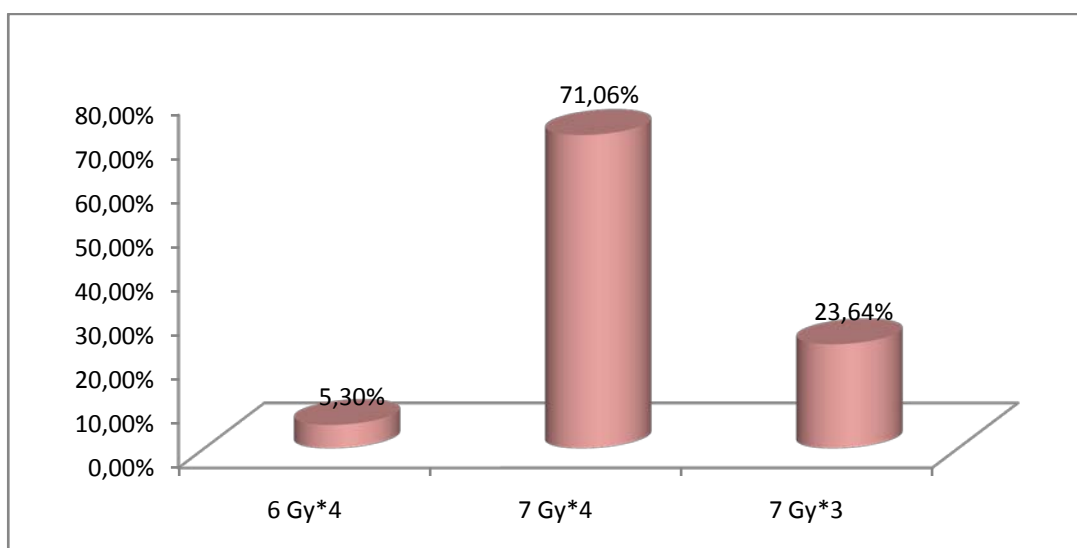


Figure 31. doses utilisées en curietherapie utéro-vaginale.

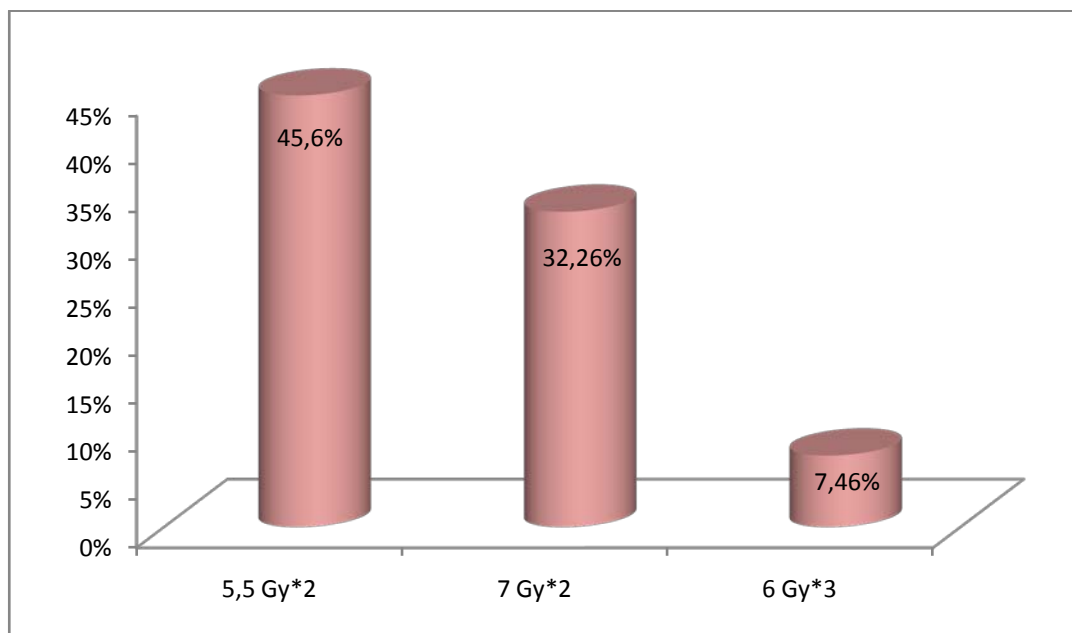


Figure 32. Doses utilisées en curiethérapie vaginale.

3.3. Durée de traitement par curiethérapie :

Les patientes recevaient 2 à 4 séances de curiethérapie espacées en moyenne d'une semaine avec des extrêmes allant de 7 à 42 jours.

4. Etalement de traitement par radiothérapie :

Calculé depuis le début jusqu'à la fin d'irradiation.

Il varie entre 35 et 149 jrs avec une médiane de 118 jours.

Les patientes ayant un étalement de moins de 55 jours sont au nombre de 41 soit 16,53% uniquement, quant aux patientes qui ont dépassé 55 jours sont au nombre de 208, soit 83,2% de notre série.

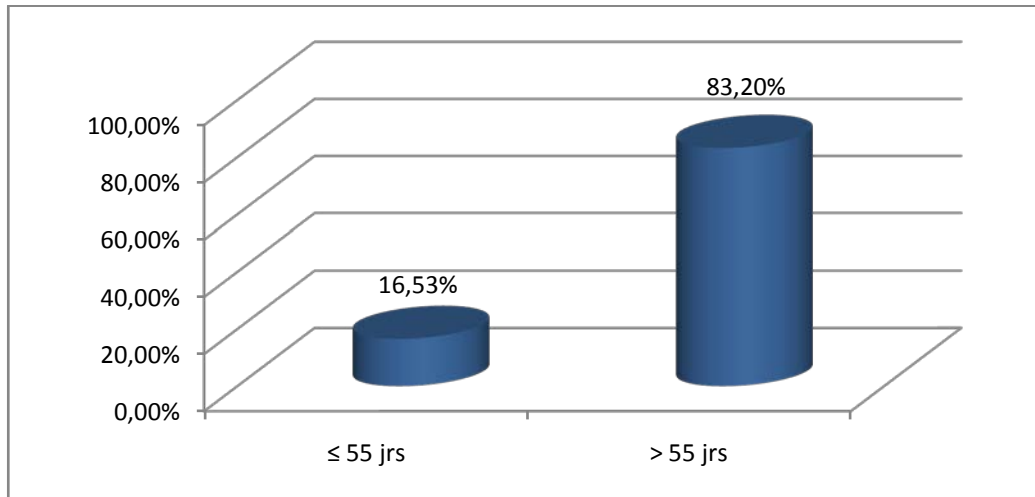


Figure 33. Répartition des malades selon l'étalement de radiothérapie.

5. Chimiothérapie :

5.1. Chimiothérapie concomitante :

La plus utilisée chez les malades de notre série puisqu'elle a été notée chez 202 cas soit 80% des malades.

Le nombre des cures réalisées variait de 1 à 6 cures avec une moyenne de 3 cures de chimiothérapie concomitante.

La drogue utilisée était le Cisplatine (CDDP) à 40mg/m² chez la majorité des cas ou Carboplatine lorsque la fonction rénale était altérée.

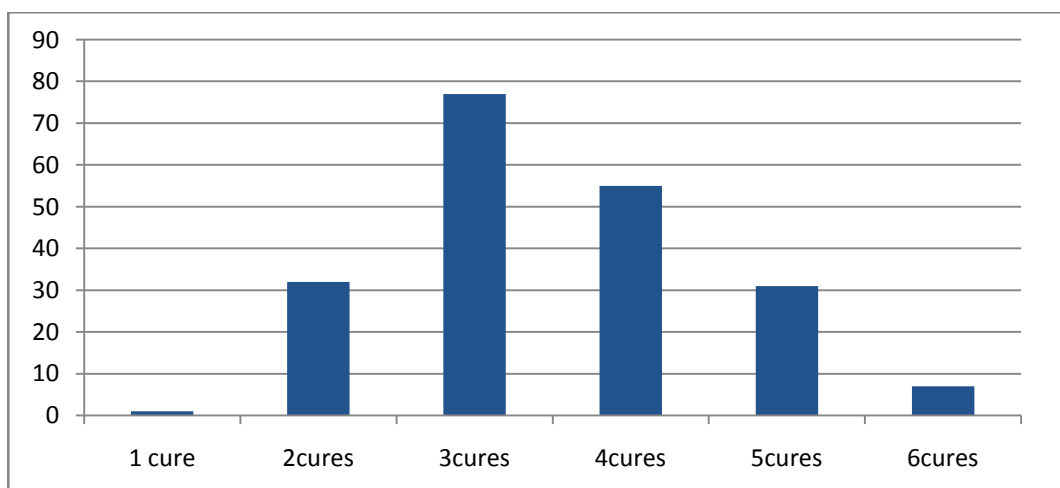


Figure 34. Nombre de cures de chimiothérapie chez les malades sous RCC.

5.2. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Elle a été réalisée chez 60 patientes, équivalent à 24% des cas.

Son but était de combler le délai d'attente pour la radiothérapie et de réduire le volume tumoral

Le protocole utilisé était 5 Fluoro uracile–Cisplatine (5 FU–CDDP).

VIII. Stratégie thérapeutique :

127 patientes ont bénéficié d'une RCC suivie de curiethérapie et ont représenté, dans notre série d'étude, 50,8%.

52 patientes ont eu une radiochimiothérapie concomitante seule soit 21%.

Quant aux malades qui ont reçu la RCC suivie de curiethérapie et de chirurgie, étaient du nombre de 58 malades (23,2%).

Les patientes opérées initialement suivi de RTH externe en adjuvant étaient du nombre de 6 malades soit (2,4%).

7 patientes ont eu une radiothérapie externe exclusive (2,8%).

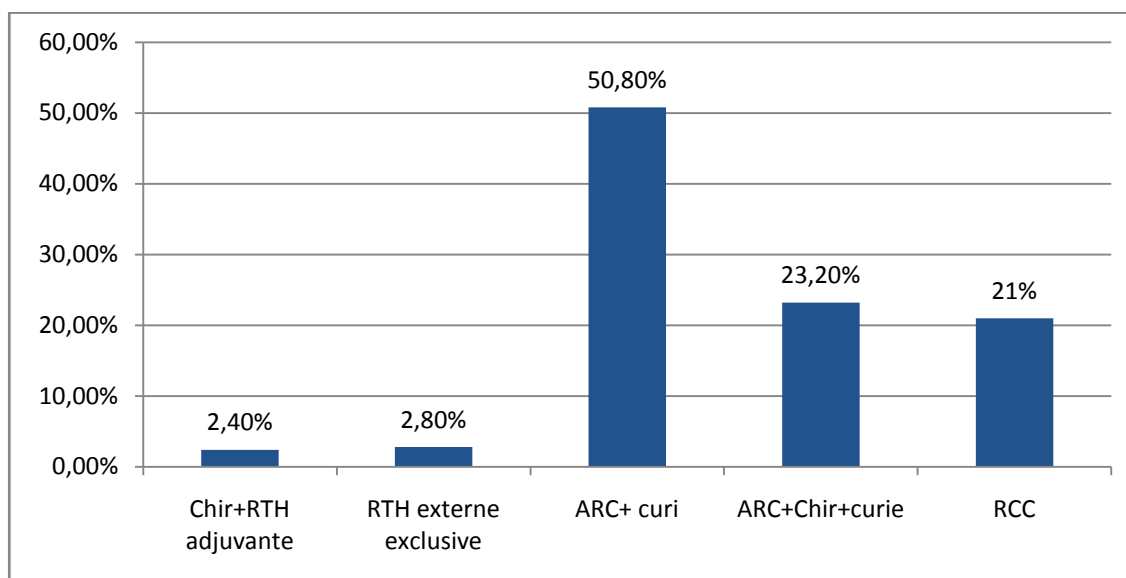


Figure 35. Répartition selon les modalités thérapeutiques.

IX. Evolution :

1. Suivi médian :

Le suivi médian calculé est de 38 mois et demi avec des extrêmes entre 2 et 108 mois.

2. Evolution sur une durée >2 ans :

La rémission complète a été notée chez 110 patientes soit 44%.

Quant à la récurrence, a été mentionnée chez 70 malades soit 28%, locorégionale chez 55 cas, et métastatique chez 15 cas.

Les métastases au niveau pulmonaire ont été retrouvées chez 10 malades (14,28%), niveau hépatique chez 5 malades (7,14%). Chez 4 malades (5,71%) au niveau osseux et péritonéal. L'association de multiples localisations (foie, poumon, os, cerveau) a été retrouvée chez 6 malades (8,57%).

Le délai de récurrence variait de 3 et 84 mois après fin de traitement avec une moyenne de 11 mois.

L'échec thérapeutique par progression tumorale a été noté chez 12 malades.

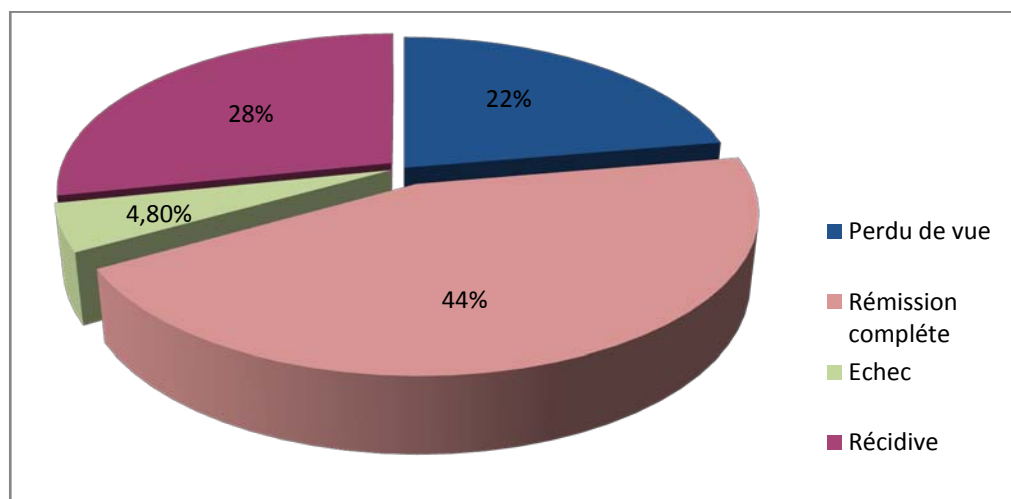


Figure 36. Evolution des malades après traitement sur une durée supérieure à 2 ans.

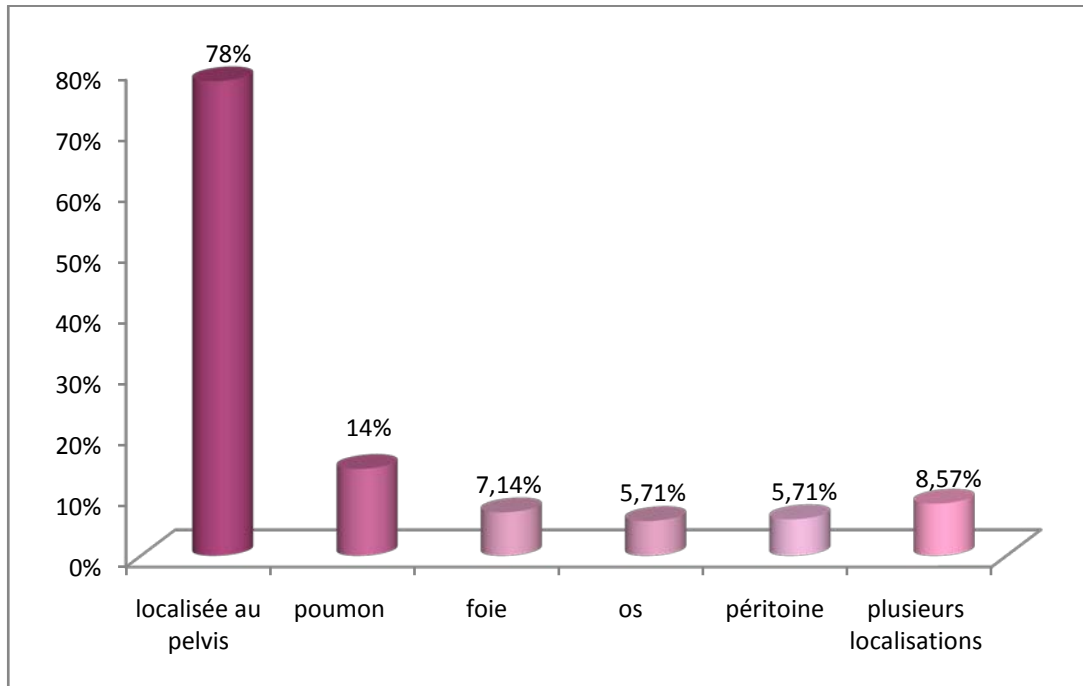


Figure 37. Les localisations de récidence.



DISCUSSION



I. Etude épidémiologique :

1. Incidence et mortalité :

1.1. Dans le monde :

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent et la quatrième cause de décès par cancer chez la femme, avec environ 570 000 nouveaux cas et 311 400 décès en 2018, selon les statistiques globales du cancer « GLOBOCAN 2018 » [1].

Environ 85 % des nouveaux cas surviennent dans les pays en voie de développement, où il devient le premier cancer gynécologique chez la femme d'Afrique subsaharienne, estimé à 70 722 nouveaux cas chaque année [2].

Il existe une importante variation des taux d'incidence de ce cancer dans le monde : les taux les plus élevés sont observés en Afrique de l'Est 42,7, en Mélanésie 33,3, en Afrique du sud 31,5 et en Afrique centrale 30,6, alors que des taux plus faibles sont observés en Australie/ Nouvelle Zélande 5,5 et en Asie de l'Ouest 4,4. Cette disparité est liée à l'accès aux soins limités et au manque de programme de dépistage dans les pays en voie de développement [6].

La France se situe au 8e rang des pays de l'Union européenne, avec les taux d'incidence les plus bas, et au 15e rang en termes de mortalité. Le nombre de nouveaux diagnostics de CCU en 2018 est estimé à 2 920 cas par an, le taux d'incidence standardisé monde (TSM) est de 6,1 pour 100 000 personnes-années (PA), avec 1 117 décès par CCU et un taux de mortalité de 1,7 pour 100 000 PA [7].

Aux Etats -Unis, le cancer invasif du col de l'utérus est 3 fois moins fréquent que le cancer in situ (CIS) avec une fréquence de 5% des cancers chez la femme [3].

1.2. Au Maroc :

Le cancer du col utérin constitue un problème majeur de santé publique. Il se classe au deuxième rang après le cancer du sein, en termes d'incidence et de mortalité. Avec plus de 3300 nouveaux cas et près de 2500 décès recensés chaque année dans tout le Royaume selon

«GLOBOCAN 2018», base de données publiée sur le site internet du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1,8].

Les taux annuels d'incidence de CCU et de mortalité standardisée sur l'âge sont respectivement de 17,2 et 12,6 pour 100 000 femmes [2].

D'après les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca ce cancer occupait le deuxième rang avec une proportion de 11,2% des cas de cancer enregistrés chez le sexe féminin durant la période 2008 - 2012 et 6,2% des cas de cancer tout sexe confondu [9].

2. Age au moment du diagnostic :

Globalement, la moyenne mondiale d'âge au diagnostic du cancer du col de l'utérus était de 53 ans, allant de 44 ans (Vanuatu) à 68 ans (Singapour). Tandis que l'âge moyen de décès par ce cancer était de 59 ans, allant de 45 ans (Vanuatu) à 76 ans (Martinique) [10].

Le taux d'incidence du cancer du col utérin selon l'âge commence à augmenter à partir de 25 dans les pays industrialisés, un maximum d'incidence est atteint vers l'âge de 40 ans dans ces pays.

En France, l'âge médian au diagnostic était de 53 ans et l'incidence la plus élevée était observée chez les femmes âgées de 45 à 49 ans [7].

Aux Etats Unis, l'âge médian au diagnostic était de 50 ans et la tranche d'âge la plus touchée était entre 35 à 44 ans [11].

Selon une étude épidémiologique réalisée en 2009 à Mali, l'âge moyen des patientes était de 48,5 ans avec des extrêmes de 30 à 81 ans, et un pic entre 41 ans et 50 ans [12].

En Algérie, et selon une étude épidémiologique faite en 2009 la tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 45 et 54 ans [13].

Au Maroc et selon le RCGC [9], la classe d'âge comprise entre 50 et 54 était la plus représentée parmi les cas de cancer du col de l'utérus enregistrés, avec une proportion de 17,6%, suivie de celle comprise entre 45 et 49 ans avec une proportion de 14,2%.

Dans notre série, la tranche d'âge la plus atteinte était comprise entre 41–50 ans (35%), suivie de la tranche 51–60 ans (33%). Ces résultats se sont révélés comparables à ceux retrouvés dans les séries nationales et étrangères.

Tableau I : Moyenne d'âge dans différentes séries.

auteurs	pays	Année	Age extrême	Age moyen
Fritih [13]	Algérie	2009	32–98	54
N Guessan[12]	Mali	2009	30–81	48,5
Lavoué [14]	France	2010	20–79	49
M Ait Daoud [15]	Fès	2020	32–75	53
Notre série	Marrakech	2020	28–85	51

3. Les Facteurs de risques :

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été réalisées, qui avaient comme objectif commun la mise en évidence des principaux facteurs de risque incriminés dans la genèse du cancer du col utérin.

Ces études ont montré qu'il s'agit d'une composante multifactorielle avec intrication de plusieurs cofacteurs, qui sont en fait des facteurs d'exposition aux Maladies Sexuellement Transmissibles (MST), dont l'essentiel est l'infection au Papillomavirus Humain [6].

3.1. Facteurs de risque infectieux :

a. L'infection à HPV :

Le Papillomavirus Humain (HPV) est considéré comme la cause principale du cancer du col utérin [16].

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 d'HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, et 58) étaient impliqués dans 95 % des cancers du col utérin. L'HPV 16, type le plus courant, est impliqué dans 50 à 60 % de cancers du col. L'HPV 18, second type le plus courant, est en cause dans 10 à 12 % des cas [17].

Les infections à HPV ont un pic de prévalence dans les populations âgées de 20 à 25 ans soit environ 10 ans avant celui des lésions cervicales dysplasiques. La prévalence moyenne des HPV-HR est de 15% ; mais peut atteindre 40% en fonction des populations [17].

Au Maroc, plusieurs études ont montré que la prévalence des HPV varie selon les régions, le groupe d'âge, le statut immunitaire (VIH), la nature de l'échantillon et le grade histopathologique.

Les résultats les plus convaincants sont ceux obtenus par les auteurs ayant étudié la prévalence des HPV dans les échantillons de cancers. La très grande majorité des échantillons concerne des carcinomes épidermoïdes, dans lesquels les HPV totaux étaient retrouvés dans 61 à 92 % des échantillons. Les HPV 16/18 étaient identifiés dans plus de 60 % des carcinomes épidermoïdes dans 5 études sur 8. Les génotypages effectués par Amrani et Lalaoui ont été réalisés uniquement avec des sondes hybridant les séquences d'HPV 16 et 18 [2].

Une autre étude réalisée par l'équipe de El GNAOUI à l'Institut Pasteur du Maroc type cas-témoins portant sur 52 cas de cancer du col traités au centre d'Oncologie de Casablanca et 52 témoins (femmes se présentant pour un FCV de dépistage systématique): la recherche d'ADN par technique d'hybridation in situ, a montré que 76% des patientes sont HPV positives, comparées à 15% des sujets témoins [18].

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

b. Autres infections génitales :

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 [19].

Dès 1970, les recherches se sont orientées vers une étiologie virale, le virus de l'herpès génital a été suspecté très tôt, cela est dû à plusieurs de ses propriétés: l'herpès génital est une maladie sexuellement transmissible qui peut entraîner une infection aigüe mais aussi une infection à bas bruit, les cellules carcinomateuses pourraient contenir une partie du génome viral susceptible d'induire des transformations malignes [20].

Zur HAUSEN a émis l'hypothèse que le virus herpétique HSV-2 pourrait intervenir en association avec le Papillomavirus dans le phénomène de transformation cellulaire, le premier agit comme initiateur et le deuxième comme promoteur de l'oncogenèse [21].

Les infections persistantes à Chlamydia trachomatis peuvent créer un environnement inflammatoire propice à la carcinogenèse induite par l'HPV en augmentant le risque d'erreurs de réplication de l'ADN qui, in vitro, entraînent une maladie persistante et une accumulation de cellules génétiquement endommagées [22].

Dans l'étude cas-témoins réalisée par El Gnaoui, les anticorps anti Chlamydia trachomatis ont été retrouvés dans 31% des cas de cancer du col utérin comparé à 11% chez les témoins [23].

Dans notre série, nous avons noté des antécédents d'infection génitale à répétition chez 19,6 % des patientes. Elle rejoint celle d'Abdellaoui [24] où l'infection génitale était présente dans 22,4% des cas.

Ces résultats ne rejoignent pas ceux de la littérature internationale où l'infection génitale et notamment à HPV est retrouvée dans 90% des cancers du col, et ce grâce au dépistage systématique et le typage d'HPV.

3.2. Le comportement sexuel :

L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue depuis Rigoni Stern en 1842, médecin chef à l'hôpital de Vérone, puis elle a été mise en évidence pour les néoplasies cervicales intra épithéliales [25].

Certains critères relatifs au comportement sexuel sont retrouvés chez la majorité des femmes atteintes par le cancer du col utérin:

a. La précocité des rapports sexuels:

En 1967, Rotkin montre que les rapports sexuels dans la période post pubertaire entraînent un risque particulier. Selon lui, le premier coït avant 20 ans serait retrouvée chez 53% à 85% des futures cancéreuses [26].

Selon Giraud [25], le risque de cancer du col et de dysplasie cervicale augmente lorsque l'âge du premier rapport sexuel s'abaisse.

L'âge du mariage donne une idée théorique sur l'âge du premier rapport sexuel. Les statistiques montrent qu'une femme mariée avant 20 ou 21 ans présente un risque particulier de cancer cervico-utérin [26].

Ceci rejoint l'étude de B.R. Soudre à Burkina-Faso [27], qui a constaté une nette précocité au mariage de leurs femmes puisque 30 d'entre elles l'ont été à 16 ans ou avant.

Dans notre contexte marocain, le début d'activité sexuelle est déterminé par l'âge du mariage. Dans l'étude d'EL Majjaoui [28], 48,3% des patientes ont eu un rapport sexuel avant l'âge de 18 ans, ce qui rejoint les résultats de notre série avec 45,60% des cas.

b. La multiplicité des partenaires sexuels :

La multiplicité des partenaires sexuels introduit un risque certain en augmentant les risques de contagion. Dans les statistiques de Rotkin, les femmes qui ont été mariées deux fois ou plus sont plus nombreuses dans le groupe des cancéreuses que dans le groupe du contrôle: 14 à 51% contre 9 à 27% [26].

Dans une étude marocaine cas-témoin faite en 2017, M.Berraho a objectivé que le nombre de partenaires sexuels n'était pas un déterminant dans le développement du cancer du col de l'utérus, comme indiqué dans d'autres populations mondiales. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'au Maroc, la polygamie n'est pas une pratique fréquente chez les femmes, dans cette étude 79,2% des cas et 88,6% des femmes témoins ont déclaré qu'ils étaient monogames. Cependant, la polygamie reste une pratique courante chez les hommes (48,1% des partenaires sexuels des cas et 21,9% des partenaires sexuels des témoins) [29].

Concernant la notion de multiplicité des partenaires, c'est une notion difficile à préciser et tabou dans notre contexte, elle n'a été retrouvée que chez 16 patientes soit 6,4% des cas de notre série, rejoignant ainsi les résultats d'Ait Daoud avec 5,88% des cas.

3.3. La parité :

Les femmes ayant accouché d'un grand nombre d'enfants montrent une augmentation nette du risque. Les traumatismes subits pendant les accouchements, les changements au niveau des hormones et de la nutrition ainsi qu'une vitalité virale accrue pendant la grossesse, peuvent expliquer une sensibilité accrue aux lésions précancéreuses [30].

Dans une analyse réalisée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et rassemblant plusieurs études de femmes HPV positives, le risque augmentait avec le nombre de grossesses, avec un risque 4 fois plus élevé chez les femmes ayant mené 7 grossesses à terme que chez les nullipares ; de plus, le risque augmentait linéairement avec le nombre de grossesses [31].

Les multipares ont représenté 76% de notre échantillon ayant affirmé la participation de la multiparité comme facteur de risque.

Dans la série d'Abdellaoui [24], 83,67% des patientes étaient multipares.

3.4. la contraception orale :

La synthèse de 28 études réunissant un totale de plus de 12500 femmes atteintes de cancer du col utérin montre une augmentation du risque de cancer invasif chez les femmes prenant ou ayant pris des contraceptifs oraux, ce risque augmente avec la durée d'utilisation : l'augmentation est de 10% pour une utilisation de moins de 5 ans, de 60% pour une utilisation de 5 à 9 ans, et de 100% pour une utilisation de 10ans ou plus [32].

Une étude publiée en 2007 par l'IARC suggère que le risque relatif de cancer invasif du col utérin est augmenté chez les patientes utilisatrices d'une contraception hormonale orale après une durée supérieure ou égale à 5 ans. Ce risque diminue avec le temps à l'arrêt de la contraception orale et redevient similaire à celui des non-utilisatrices, au bout de 10 années. Il existe aussi une légère augmentation du risque de cancer invasif du col chez les femmes utilisatrices de progestérone injectable, après une durée de 5 ans [33].

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

3.5. Tabagisme :

Le tabagisme a souvent été incriminé comme un facteur de risque possible de cancer du col de l'utérus. Plusieurs études ont démontré une relation entre le tabagisme et les néoplasies cervicales de haut grade. En fait, les fumeuses ont un risque deux fois supérieur par rapport aux non fumeuses et l'HPV semble disparaître difficilement chez les femmes fumeuses [34, 35, 36].

Les analyses des prélèvements du col de l'utérus ont révélé des carcinogènes du tabac dans la muqueuse du col utérin des fumeuses, l'infection à Papillomavirus dure plus longtemps et guérit moins souvent chez les fumeuses que chez les femmes qui n'ont jamais fumé. Enfin, la réduction du tabagisme a été trouvée associée à une diminution de la taille des lésions de bas grade dans une étude d'intervention [37].

Une étude épidémiologique algérienne a indiqué que la notion du tabagisme actif reste très rare chez la femme Algérienne. En revanche, 90 % des patientes porteuses d'HPV HR persistant sont mariées à des conjoints fumeurs, donc elles sont exposées à la fumée passive avec une durée d'exposition au tabac qui était en moyenne plus de 12 ans \pm 8. Les analyses histologiques de la biopsie cervicale dirigée sous colposcopie ont indiqué que 57,26% ont développé des néoplasies cervicales intra épithéliales de grade 1(CIN1) et 14,3% des néoplasies cervicales intra épithéliales de grade 2, témoignant ainsi que le tabagisme passif accroît le risque de développer une infection HPV-HR persistante et un cancer cervical [38].

Dans notre étude, le tabagisme actif était une notion non rapportée aisément par les patientes ; révélé par 5 patientes ce qui a représenté 2% de la série d'étude.

3.6. le niveau socioéconomique :

Un niveau socioéconomique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé y compris le cancer du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes issues d'un niveau socioéconomique faible ont souvent des revenus limités, une mauvaise alimentation, une hygiène défectueuse et une connaissance presque nulle des problèmes de santé et des comportements préventifs [39].

Une étude marocaine publiée par M. Berraho en 2017 [29] a mis en évidence qu'un risque accru du cancer du col utérin a été retrouvé chez des personnes séparées ou divorcées, non scolarisées, sans assurance maladie, résidentes en zone rurale et de faible niveau socio-économique.

Dans notre étude, les femmes de bas niveau socio économique ont représenté la majeure partie de la série avec 76,80% des cas ce qui rejoint les séries nationales : Abdellaoui [24], Ait Daoud [15] et internationales : étude de Mali [12].

3.7. Autres facteurs de risque :

a. Statut immunitaire :

Il est depuis longtemps démontré que les individus dont le système immunitaire a été affaibli ont une incidence augmentée de cancer, cette immunodépression peut être liée à une transplantation d'organe, une hémodialyse, un traitement immunosuppresseur (corticothérapie, chimiothérapie) ou une maladie entraînant un déficit immunitaire (VIH).

Parce que les deux infections par le VIH-1 et l' HPV sont sexuellement transmissibles, ces deux infections coexistent souvent (Strickler, 2005; Clifford, 2006) [40]. L'HPV est une condition nécessaire pour que le cancer du col utérin se développe, et à la suite de la déficience de l'immunité induite par le VIH-1, il ya une probabilité accrue que l'infection par l' HPV persiste et évolue vers des lésions cancéreuses du col de l'utérus [40].

Au Maroc, les preuves de l'association entre VIH et CIC n'étaient jamais documentées et reposaient essentiellement sur la détection de lésions précancéreuses du col de l'utérus objectivées après un FCU chez les femmes infectées par le VIH. Une étude conduite dans la région de Sousse durant la période 2014-2015 sur 84 femmes marocaines infectées par le VIH et 105 femmes non infectées par le VIH, a rapporté une association significative entre l'infection à VIH et les lésions dysplasiques du col de l'utérus. La prévalence d'HPV était de 39,3 % chez les femmes VIH-positives et de 13,3 % chez les femmes VIH-négatives. En 2018, l'équipe d'Ouladlahsen [2] a aussi trouvé chez 251 femmes marocaines VIH-positives une prévalence d'HPV très élevée (74,5 %), dont la majorité était des HPVHR (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 et 70).

b. Facteurs nutritionnel :

Le régime alimentaire en tant que source de facteurs antioxydants exogènes, d'une part, peut inhiber l'action négative du stress oxydant, d'autre part, il peut agir comme un puissant promoteur de la carcinogenèse [39].

Certaines études ont recherché une liaison entre l'alimentation et le cancer du col, elles concernent principalement la vitamine C et le beta-carotène. Les résultats concernant la vitamine C sont contradictoires. En revanche plusieurs études trouvent un rôle protecteur d'un régime alimentaire riche en matière végétale, en beta carotène, et en vitamine A, C et E [39]. D'autres nutriments, source d'isomères d'acides gras, comme la viande rouge, les produit du porc de mauvaise qualité, le fromage à pâte dure et molle ont été significativement associés au risque de cancer du col [41].

c. Facteurs génétiques

Des études menées en grande partie dans les pays scandinaves indiquent clairement que le risque du cancer du col de l'utérus est plus élevé en cas d'antécédents familiaux de cancer du col. En générale, le risque du cancer du col est deux fois plus important chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer que celui de la population générale, il est statistiquement plus fréquent chez les mères ainsi que chez les sœurs âgées de 20 ans ou plus [42]. Egalement, certaines études sur des jumeaux ont mis en évidence un risque accru de cancer du col chez les vrais jumeaux comparés aux faux zygotes [43].

II. Etude clinique et paraclinique :

1. Délai à la consultation :

Nos malades ont consulté tardivement, après un délai moyen de 7 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 [50].

En Algérie le délai diagnostique maximale du cancer du col de l'utérus après le premier symptôme était de 4mois [13].

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

2. Signes fonctionnels :

2.1. Les métrorragies :

C'est le maître symptôme du cancer du col utérin. Les métrorragies sont soit provoquées (en post-coïtal ou après une toilette intime), ou spontanées.

Selon l'étude de D. Nguyen le maitre symptôme révélant le cancer du col utérin était les métrorragies, présentes dans 88,7 % des cas [51], tandis que FRITIH [13] les rapporte dans 54% des cas.

Dans notre série, les métrorragies étaient rapportées chez la quasi-totalité des patientes et ceci chez 92.40 % des cas.

2.2. Les leucorrhées :

Les leucorrhées peuvent révéler le diagnostic. Elles sont le plus souvent purulentes, malodorantes et parfois striées de sang.

Selon Zamati [52], les leucorrhées sont présentes chez 11.7% des cas.

S. Sahraoui [53] les retrouve chez 15% des patientes. Tandis que dans notre série, les leucorrhées sont rapportées chez 44.80% 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.

Selon S. sahraoui les douleurs pelviennes ont été présentes chez 10% des cas [53].

Dans notre série les douleurs pelviennes ont été retrouvées dans 36.27% des cas, ceci est en corrélation avec les stades avancés dans notre série.

Le tableau ci-dessous rassemble les différentes séries et la symptomatologie révélatrice dans chacune.

Tableau II: La symptomatologie révélatrice dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Année	Nombre	Metro	Leuco	Dlr pelvienne
A.DEM [54]	Dakar	2008	616	79,50%	12,8%	19,50%
S.Sahraoui [53]	Casablanca	2001	83	75%	15%	10%
S.EL Majjaoui [28]	Rabat	2011	750	95%	50,20%	46%
Y.Echafi [55]	Marrakech	2019	138	92,02%	43,47%	31,88%
M.Ait Daoud [15]	Fès	2020	34	91,18%	47,06%	32,35%
Notre série	Marrakech	2020	250	92,40%	44,80%	36,27%

2.4. Autres signes :

Les signes urinaires rapportés par les patientes sont : une dysurie, une pollakiurie, des brûlures mictionnelles et une hématurie. Ces signes ont été retrouvés chez 33 patientes soit 13,2% des cas, dans notre série.

Des signes rectaux : à type de rectorragie, de syndrome rectal et des faux besoins.

D'autres signes ont également été rapportés, notamment l'hydrorrhée qui peut être provoquée par le cancer de l'endocol et la dyspareunie.

3. Examen clinique :

3.1. Examen général :

Le cancer du col n'altère l'état général que très tardivement et cela étant donné qu'il reste méconnu très longtemps (les stades pré invasifs peuvent durer jusqu'à 13ans). Selon Handassi, 78,6% des malades conservent leur état général et ce dernier ne s'altère que chez 10%, les principales causes semblent être l'anémie liée à la métrorragie et les métastases extra pelviennes notamment pulmonaires et cérébrales [56]. Dans notre série l'état général n'était altéré que chez 18% des patientes.

3.2. Examen gynécologique:

a. Inspection :

Elle permet de voir l'état de la vulve et du périnée

b. Examen au speculum :

C'est un examen clé qui permet de visualiser le col et de mieux préciser les caractères macroscopiques de la lésion (aspect, taille et siège).

c. Les touchers pelviens :

Le toucher vaginal permet d'apprécier le volume tumoral, la croissance du col, le siège de la lésion et surtout de son extension aux culs-de-sac vaginaux, aux parois antérieure et postérieure du vagin.

Le toucher rectal est un examen indispensable car il permet d'apprécier l'extension de la tumeur dans les paramètres et les ligaments utéro-sacrés.

Le toucher bidigital permet d'apprécier l'état de la cloison recto-vaginale.

d. Examen sous anesthésie générale :

Il est indiqué si l'examen gynécologique est difficile, surtout en cas de patiente obèse, de patiente se contractant en raison de la douleur, ou de difficulté d'apprécier le volume tumoral ou de l'extension paramétriale.

Dans notre série, la forme ulcéro-bourgeonnante était la forme prédominante dans 82,40% des cas. Le vagin était envahi dans ses 2/3 sup dans 63,6% des cas, et le 1/3 inférieur dans 6,8%. Quant aux paramètres, ils étaient envahis dans 86,4% des cas.

Dans la série de S.Mejjaoui, l'aspect UB était retrouvé chez 51,7% des cas, le vagin était envahi dans ses 2/3 sup dans 73,4% des cas et les paramètres étaient infiltrés dans 73% des cas [28].

4. Moyens diagnostics :

Le choix du moyen diagnostic est différé selon qu'il s'agit d'une forme pré-invasive ou invasive. Ainsi, dans la première on suit l'ordre : frottis cervico-vaginal, colposcopie, biopsie dirigée. Dans la seconde forme, les 2 premiers examens sont inutiles et seule la biopsie est valable [57].

4.1. Colposcopie :

De nouvelles recommandations pour la prise en charge des anomalies du frottis de dépistage viennent d'être établies à l'INC [58].

En France, 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.

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 [59].

4.2. la Biopsie cervicale dirigée :

La biopsie cervicale représente l'étape ultime du diagnostic. Elle est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion et la plus proche de la jonction pavimento-cylindrique.

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

La biopsie doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas présenter des signes de thermo-coagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité [6].

4.3. Histologie :

L'étude histologique permet d'affirmer le caractère invasif ou non invasif du carcinome et de déterminer son type histologique.

Le carcinome épidermoïde ou SCC (« Squamous-Cell Carcinoma », représente environ 85% des cancers du col en France. Il se développe à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. Quant aux Adénocarcinomes (« Adenocarcinoma »), 15% des cancers en France et faits de cellules ressemblants aux cellules cylindriques glandulaires de l'endocol.

III. Anatomie pathologie du cancer du col utérin :

1. Aspects macroscopiques:

Les premiers stades de l'invasion ne sont décelés qu'à l'examen microscopique.

Pour les stades avancés, il peut s'agir de :

1.1. Formes bourgeonnantes :

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

1.2. Formes ulcéreuses :

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

1.3. Formes infiltrantes :

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

1.4. Formes mixtes :

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

2. Aspects microscopiques :

Selon la classification OMS histologique des tumeurs du col utérin [60], on distingue :

2.1. Carcinome épidermoïde :

Le carcinome épidermoïde du col utérin est le cancer le plus fréquent. Il se développe à partir de l'épithélium de surface et envahit le chorion cervical après franchissement de la membrane basale.

a. Carcinome in situ :

Pour les carcinomes épidermoïdes in situ du col utérin, l'épithélium est désorganisé sur toute sa hauteur dans la zone de jonction. Les cellules malignes occupent l'épithélium sur une certaine surface mais ne franchissent pas la membrane basale.

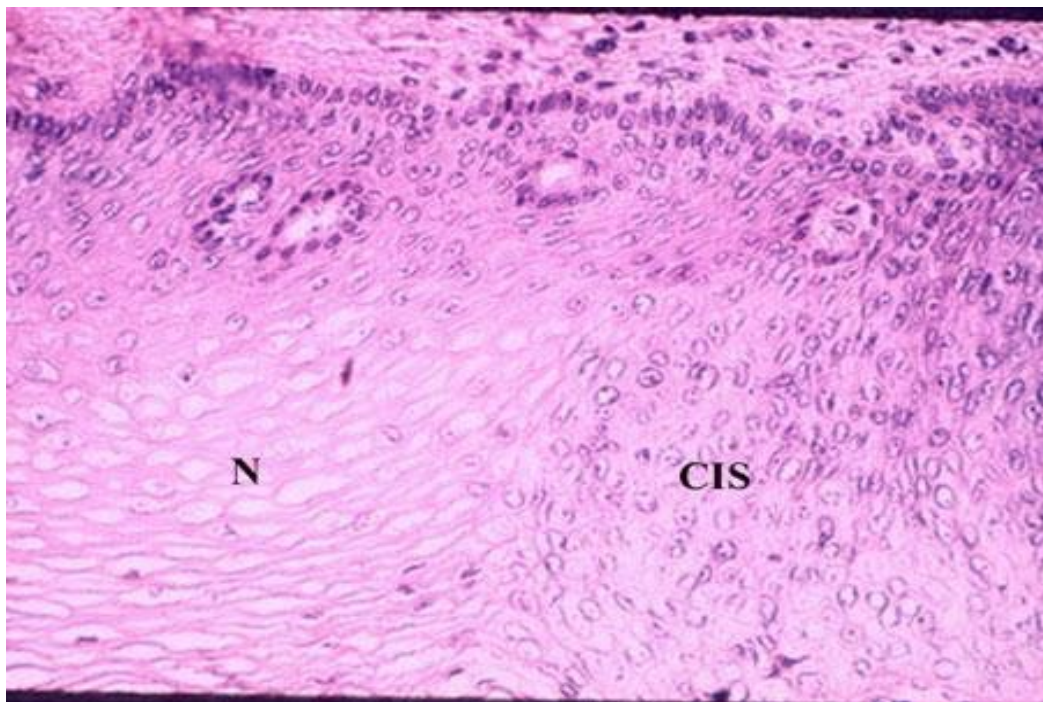


Figure 38. Exocol (moyen grossissement)

N: exocol normal

CIS : carcinome in situ [61]

b. Carcinome micro invasif :

On parle de carcinome épidermoïde micro-invasif, lorsque l'invasion du chorion par la prolifération tumorale maligne en un ou plusieurs endroits, ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7mm en largeur sur le prélèvement histologique.

Aucune invasion vasculaire sanguine ou lymphatique n'est détectée. Ce diagnostic ne peut être porté qu'après examen histologique complet d'une pièce de conisation ou d'hystérectomie [60].

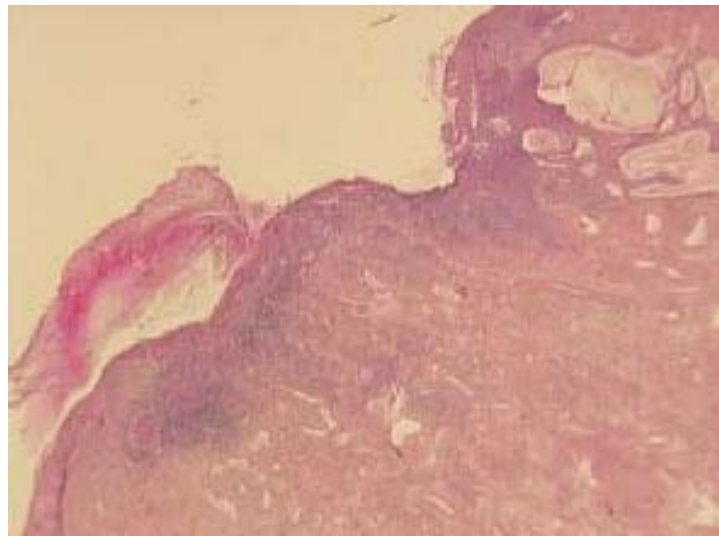


Figure 39. Carcinome micro-invasif. L'infiltration carcinomateuse ne dépasse pas 3 mm de profondeur. Pas d'invasion vasculaire [62].

c. Carcinome invasif :

Il représente l'immense majorité des cas (85-90%). 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.

Des phénomènes inflammatoires et nécrotiques à la surface de la tumeur rendent souvent difficile la lecture des frottis. Il n'est pas rare que des cancers invasifs donnent des frottis sans cellules néoplasiques ou portants de rares cellules néoplasiques sur un fond inflammatoire. Un nombre de cancers non négligeable échappe ainsi à la cytologie [63].

A l'examen histologique, les tissus néoplasiques tendent à reproduire, avec une prédominance variable, toutes les structures de l'épithélium malpighien, selon le degré de maturation et de différenciation, on distingue:

- Selon le degré de kératinisation, deux formes:
 - Forme kératinisante.
 - Forme non kératinisante.
- Selon le degré de différenciation (l'activité mitotique et les atypies cytologiques):
 - Grade 1: Carcinome épidermoïde bien différencié.
 - Grade 2: Carcinome épidermoïde moyennement différencié.
 - Grade 3: Carcinome épidermoïde peu différencié.
 - Grade 4: Carcinome indifférencié [62].

d. Formes particulières des carcinomes épidermoïde

- Carcinome verruqueux.
- Carcinome condylomateux.
- Carcinome papillaire.
- Carcinome lymphoépithélial.

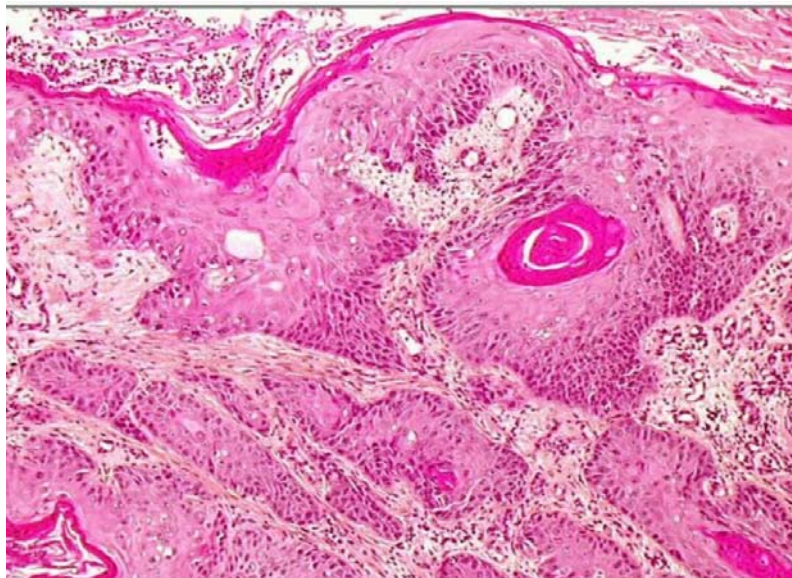


Figure 40. Carcinome épidermoïde invasif, kératinisant et bien différencié. [64]

2.2. Adénocarcinome :

L'Adénocarcinome est une entité histologique rare du cancer du col de l'utérus. C'est une tumeur qui naît à partir des glandes endocervicales qui sont contiguës à la zone de jonction [69], son taux d'incidence varie d'une publication à l'autre, ce qui est évident c'est qu'ils sont de plus en plus fréquents.

Il existe plusieurs formes d'ADK dont [62] :

– Adéocarcinome mucineux

Il s'agit de la variété tumorale la plus fréquente, la plus commune et la plus évocatrice d'une origine endocervicale. Les formations glandulaires sont tapissées par des cellules mucosécrétantes. Cet adénocarcinome est le plus souvent bien ou moyennement différencié.

Il est constitué par des formations glandulaires aux contours festonnés, irréguliers, qui s'opposent à l'aspect plutôt régulier des glandes endocervicales normales. Dans l'adénocarcinome, les formations glandulaires peuvent se disposer en lobules. Une architecture cribriforme ou papillaire peut être observée. Dans les formes intestinales, on peut retrouver des cellules endocrines et des cellules de Paneth. Parfois, il existe des cellules en « bague à chaton ». Ces tumeurs peuvent être associées à des tumeurs mucineuses de l'ovaire.

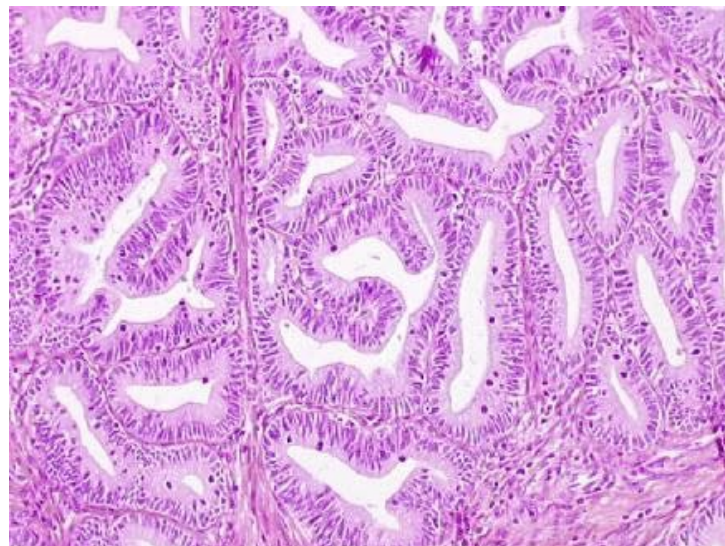


Figure 41. Adénocarcinome endocervical infiltrant très différencié de grade I composé de tubes (à épithélium pluri-stratifié) infiltrant le tissu conjonctif.[64]

- Adénocarcinome endométriode
- Adénocarcinome à cellules claires
- Adénocarcinome séreux
- Adénocarcinome mésonéphroïde
- Adénocarcinome vilieux

2.3. Autres cancers du col utérin [62] :

Les tumeurs primitives :

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

- les sarcomes (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome embryonnaire).
- les choriocarcinomes.
- Tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives : Carcinosarcome (tumeur mixte, maligne, müllerienne; carcinome), Adénosarcome
- les mélanomes

Les tumeurs secondaires :

Il s'agit d'une éventualité assez rare. L'origine peut être génitale ou extragénitale. Au niveau du col, ces tumeurs sont plus fréquemment d'origine génitale (ovaire, endomètre). Les métastases d'origine extragénitale sont plus fréquentes au niveau de l'ovaire ou du vagin. Au niveau du col, il s'agit d'une origine mammaire le plus souvent ou gastro-intestinale.

Dans notre série, le carcinome épidermoïde était majoritaire et a représenté 87,2% des cas suivi de loin de l'ADK avec 12,4%. Ce taux concorde avec les données de S.KAJAM en 2012 [65] : 86,80% avaient un CE et 13% avaient un ADK.

Fritih [13] en Algérie a retrouvé que 92% avaient un CE et 8% un ADK.

A Rennes, sur une série de 102 malades suivies entre 1999 et 2008, Lavoué [14] a retrouvé 78% de CE, 20% d'ADK, 2% de cancers d'histologie diverse.

IV. Bilan d'extension :

Il doit être basé essentiellement sur un bon examen clinique associé à un ensemble d'examens complémentaires justifiés, dans le but de dresser une cartographie locale, locorégionale et générale du cancer du col utérin, réaliser une stadification précise pour un choix thérapeutique adapté et ainsi aider à établir un pronostic et évaluer le retentissement sur l'état générale et chercher une éventuelle contre indication au traitement proposé .

1. Données de l'examen clinique :

Le bilan d'extension clinique du cancer du col utérin est appuyé sur l'exploration pelvienne sous anesthésie générale par un chirurgien spécialisé et un radiothérapeute, avec vessie et rectum vides [66].

2. Bilan radiologique :

2.1. Echographie abdomino-pelvienne et endovaginale :

L'échographie pelvienne donne des renseignements sur les mesures de la masse tumorale et son extension endocervicale, vers l'isthme, le corps utérin, les ovaires et le retentissement sur l'arbre urinaire.

L'atteinte des paramètres est difficile à évaluer avec une sensibilité de 60% et un taux de faux positifs de 11%.

Les échographies transvaginales et intra cervicales sont incapables de dépister une lésion pré-invasive. En présence de frottis positif, l'échographie endoluminale visualise les tumeurs de moins de 5mm dans la moitié des cas, et détecte les tumeurs de plus de 5mm dans 100% des cas, alors que l'échographie transvaginale ne repère que 74% des lésions [67].

L'angiogénèse ou la formation de la néovascularisation est un mécanisme fondamental pour la formation et le développement tumoral. L'échographie Doppler offre une méthode d'évaluation de la vascularisation des tumeurs invasives facile à renouveler si nécessaire [68].

Au niveau de la cavité abdominale la place de l'échographie réside essentiellement dans la recherche du retentissement de la tumeur sur les reins, le foie et le dépistage des métastases hépatiques.

En revanche elle n'a aucun intérêt pour le diagnostic de l'atteinte ganglionnaire [66].

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée à la recherche de métastases notamment hépatiques ou de retentissement rénal en l'absence de TDM abdominale. Elle a été réalisée chez 74 patientes soit 29,6% des cas dont 15 patientes avaient une UHN et un seul cas d'ascite.

2.2. La TDM abdomino-pelvienne :

Généralement les tumeurs localisées du col sont peu visibles. En revanche la TDM au cours des lésions cervicales évoluées semble plus performante, elle met en évidence l'augmentation du volume du col avec irrégularité des contours et bombement au niveau des paramètres en cas d'extension. En cas d'atteinte vésicale ou rectale, il y a une perte du liseré graisseux péri vésical ou rectal [69].

La tomодensitométrie abdominale est habituellement réalisée pour chercher des localisations secondaires notamment hépatiques, une dilatation des cavités pyélocalicielles, et surtout pour évaluer le statut ganglionnaire iliaque et lombo-aortique (visualisation d'adénopathies en péri-aortique ou inter-aortico-cave).

La connaissance de l'atteinte ganglionnaire constitue un facteur pronostic essentiel. L'atteinte ganglionnaire est suspectée lorsqu'il y a une augmentation de volume des ganglions (≥ 1 cm), La fiabilité de la tomодensitométrie concernant l'extension ganglionnaire varie entre 74 et 95 % [68].

La TDM A-P a été réalisée chez 72,8% des patientes **dans notre série**. Les anomalies notées étaient en plus du processus tumoral cervical, l'envahissement vaginal (86% des cas), l'atteinte paramétriale (88%), l'urétérohydronéphrose (24,7%), la présence d'adénopathies (9,34%) et l'extension à la vessie (12,6%) ou au rectum (11,5%).

2.3. Tomographie par émission de positrons (TEP) :

La TEP Scan (Tomographie par Émission de Positrons) est un examen isotopique. Elle consiste à injecter un produit légèrement radioactif (isotope) dans le corps, qui va se fixer sur les tumeurs et/ou métastases. En raison de ses performances supérieures à la tomodensitométrie, elle représente une véritable avancée dans la prise en charge des patientes atteintes du cancer du col de l'utérus. Elle a été évaluée dans le bilan d'extension tumoral du cancer du col et présente une sensibilité globale de 97% pour la détection des tumeurs primitives [70].

Dans le cadre de la stadification de la tumeur, La TEP / TDM joue un rôle précieux dans l'évaluation des métastases ganglionnaires. Ces métastases sont fréquentes chez les patients à un stade avancé de la maladie (FIGO IIB à IVB). Des études prospectives ont retrouvé des sensibilités de 75 à 100% et des spécificités de 87 à 100%. Elle améliore aussi la mise en scène initiale en mettant en évidence des sites inattendus de la maladie au-delà du bassin ou du rétropéritoine, comme les métastases ganglionnaires supraclaviculaires [71].

Pour la détection des adénopathies, plusieurs études ont déjà montré que pour les tumeurs de stade jusqu'à IB1, voire IB2, la TEP/TDM n'était pas suffisante pour détecter une atteinte ganglionnaire et ne remplaçait pas l'exploration chirurgicale. Pour les tumeurs les plus évoluées, une étude de Singh a permis de conclure que la TEP/TDM au (18F)-FDG a une sensibilité de 86 % pour la détection des adénopathies pelviennes et de 90 % pour la détection des adénopathies lomboaortiques et elle devrait être effectuée chez toutes ces patientes afin d'éliminer une atteinte para-aortique ou métastatique, ce qui change radicalement l'attitude thérapeutique [72].

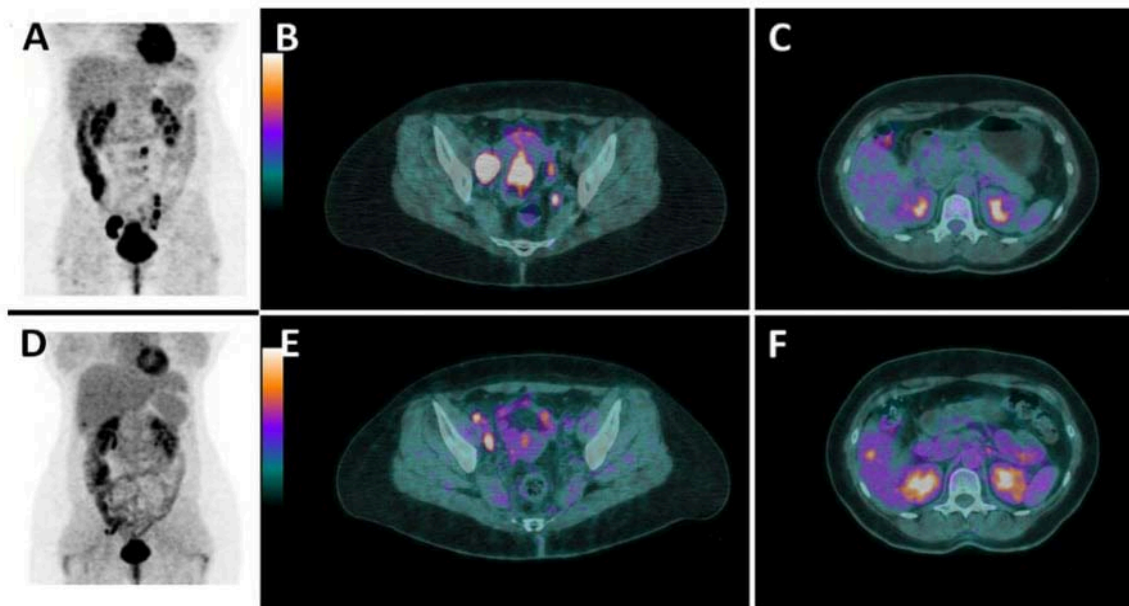


Figure 42. Récidive locorégionale d'un carcinome épidermoïde du col utérin. Image préchimioradiothérapie montrant des adénopathies para-aortiques (A) et pelviennes (B) captant le (18F)-fluoro-désoxyglucose [(18F)-FDG], sans métastase hépatique (C). Image après chimioradiothérapie montrant une disparition des adénopathies para-aortiques (D), une diminution des adénopathies pelviennes (E), mais l'apparition d'une nouvelle métastase hépatique captant le (18F)-FDG (F) [72].

La TEP / TDM est également utile pour déterminer le pronostic, évaluer la réponse au traitement et évaluer la récurrence de la maladie [3].

En effet, Yoon a réalisé une étude prospective qui a permis de montrer qu'une TEP effectuée en milieu de chimioradiothérapie est prédictive de la réponse antitumorale, avec une corrélation directe entre les réponses métabolique et volumétrique

Cependant, cette technique est moins sensible que l'IRM dans la mise en évidence d'une infiltration paramétriale ou dans l'évaluation de la taille et des marges tumorales, en raison de sa moins bonne résolution en contraste. L'IRM est, pour cette raison, beaucoup plus adaptée que la TEP-TDM pour réaliser le bilan de localisation pré-thérapeutique afin de cibler l'éventuelle radiothérapie. La sensibilité et la spécificité de la TEP/TDM et de l'IRM dans la détection des stades FIGO IIB ou plus, le facteur limitant étant l'envahissement des paramètres, est respectivement de 42 % et 82 % pour la TEP/TDM et 53 % et 75 % pour l'IRM [3].

2.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM a démontré son efficacité pour la localisation et la stadification des tumeurs du col utérin, elle constitue l'examen de choix pour apprécier les trois critères pronostic essentiel notamment: le volume de la tumeur, son extension au-delà du col ainsi que le statut ganglionnaire [68].

La réalisation d'une IRM pelvienne commence en pratique en pondération T2 (TSE ou FSE) dans les trois plans de l'espace, avec des coupes de 5 à 6 mm : axial, coronal et sagittal, permettant le bilan d'extension locorégional : mesure de la lésion, rapports avec le reste de l'utérus, état des annexes, infiltration des paramètres, extension au vagin, à la vessie, au rectum et étude des aires ganglionnaires [73].

L'IRM de diffusion (DWI) a récemment été intégrée dans les protocoles d'IRM pour la Stadification du cancer du col de l'utérus. Elle est toujours associée aux séquences habituelles (T2, T1 dynamique avec injection de Gadolinium) dans la mesure où sa résolution spatiale est faible, elle est utilisée en pondération b1000. Elle optimise la visualisation des nodules de carcinose péritonéale ainsi que les adénopathies, même de quelques millimètres, ce qui pourrait avoir un rôle important pour le bilan d'extension tumorale. Cependant, jusqu'à présent, elle n'a pas été capable de distinguer les ganglions lymphatiques normaux des ganglions malins [74].

En fin d'examen, une séquence « urographique » hyperpondérée T2 est intéressante pour visualiser les éventuelles urétérohydronéphroses et le siège de la compression. L'invasion vésicale, rectale ou urétérale est confirmée lorsqu'en T2 le signal hyper-intense de la tumeur remplace le signal hypo-intense de la paroi vésicale ou rectale et après effacement du plan graisseux séparant le col utérin de la vessie ou du rectum ou d'une extension directe de la tumeur ou une compression de l'uretère par cette dernière [74].

Quoique l'IRM reste l'examen de référence avec meilleure précision du volume tumoral et de l'extension locorégionale, elle venait en 2ème place après la TDM en terme de fréquence des bilans pré-thérapeutiques réalisés. Dans notre série, 56,4% des patientes ont bénéficié d'une IRM, ceci était le plus souvent expliqué par le niveau socio économique de nos patientes qui ne

pouvaient bénéficier d'un examen plus coûteux que le scanner. Elle a objectivé une infiltration des paramètres chez 90% des cas, les adénopathies chez 52,3%, une extension à la vessie chez 11,34% cas et au rectum chez 7% des cas.

2.5. Radiographie thoracique standard :

Bien que les métastases pulmonaires soient rares, la radiographie thoracique standard est réalisée de façon systématique à la recherche de nodules pulmonaires faisant suspecter une localisation secondaire à ce niveau.

Dans notre série, la radiographie pulmonaire a été réalisée chez la majorité de nos patientes (90%).

2.6. TDM thoracique :

Elle est plus sensible devant les nodules de petite taille par rapport à la radiographie pulmonaire standard concernant en particulier les nodules d'un diamètre inférieur à 6 mm.

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

3. Bilan endoscopique :

3.1. Cystoscopie :

L'examen recommandé par la FIGO pour explorer la vessie et prédire l'existence ou non d'une atteinte vésicale par le cancer du col utérin est la cystoscopie [75].

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.

Toutefois, son efficacité est faible pour les stades précoces de la maladie où l'invasion vésicale peut être à son début, car la cystoscopie n'explore que la muqueuse vésicale sans donner aucun renseignement sur l'état de la paroi vésicale extérieure.

Dans notre étude, elle a été réalisée chez 12% des cas. Elle est revenue normale dans 8,4% et en faveur d'envahissement vésical dans 3,6%.

3.2. Rectosigmoïdoscopie :

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.

La lumière peut être également sténosée par une extension de la tumeur cervicale jusqu'à la couche musculaire, des biopsies doivent être pratiquées [76].

Dans notre série, la rectoscopie a été demandée chez 10% des cas, devant la suspicion d'envahissement rectal au bilan radiologique dont 3 cas (1,2%) ont objectivé une métastase rectale.

4. Bilan biologique :

4.1. Les marqueurs tumoraux :

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

Dans les adénocarcinomes, il faut utiliser des marqueurs liés à ce type histologique, c'est-à-dire l'ACE, le CA19,9 ou le CA125 [77].

Le Cyfra 21-1 est un marqueur d'utilisation plus récente dans cette localisation que le SCC.

Les taux de SCC, de CA 125 et de CA 19-9 sont liés au stade FIGO. Le SCC et le CA 125 sont de plus liés à la taille tumorale, à l'atteinte lymphovasculaire et à l'atteinte ganglionnaire. Un index incorporant les deux marqueurs SCC et CA 125 apparaît comme un élément pronostique important.

En 2000, Gaarenstroom a étudié les taux de Cyfra 21-1 et de TPA (Tissue Polypeptid Antigen). Chaque marqueur est apparu significativement lié à la taille tumorale, au stade et à la profondeur d'infiltration, mais aucun n'est apparu assez fiable pour identifier les patientes à risque d'envahissement ganglionnaire [78].

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

4.2. Bilan biologique général :

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

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

Ce bilan a été réalisé pratiquement chez toutes les patientes.

V. 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.

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 distaux [79].

En 2018, le comité d'oncologie gynécologique de la FIGO a révisé cette classification. Ces changements ont été apportés pour refléter la pratique clinique courante, différencier les résultats pronostiques et guider la stratification du traitement [80].

Tableau III : Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO) [81].

Stades	Description
/	Tumeur limitée au col de l'utérus
IA	Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par la microscopie (non visible cliniquement ou en imagerie), dont la profondeur d'invasion est inférieure à 5 mm
IA1	Profondeur d'invasion du stroma inférieure à 3 mm
IA2	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 3 et inférieure à 5 mm
IB	Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique supérieure au stade IA
IB1	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 5 mm et plus grand diamètre tumoral inférieur à 2 cm
IB2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 2 cm mais inférieur à 4 cm
IB3	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
//	Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
IIA	Envahissement des deux tiers supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale
IIA1	Plus grand diamètre tumoral inférieur à 4 cm
IIA2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
IIB	Envahissement paramétrial sans atteinte de la paroi pelvienne
///	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et / ou atteignant le tiers inférieur du vagin et / ou sténose urétérale / hydronéphrose / rein muet et / ou envahissement ganglionnaire pelvien et /ou para-aortique.
IIIA	Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIB	Atteinte de la paroi pelvienne et / ou sténose urétérale / hydronéphrose / rein muet
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques
IIIC1	Métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2	Métastases ganglionnaires para-aortiques
/V	Extension à la vessie, au rectum ou métastases à distance
IVA	Envahissement de la muqueuse vésicale ou rectale
IVB	Métastases à distance (y compris adénopathies inguinales ou au-dessus des veines rénales)

Dans notre étude, le stade IIB a été le plus fréquent avec un pourcentage de 40% de la population, suivi du stade IIIC qui représentait 35,6% des cas, puis le stade IIIB dans 8% des cas. Le fait que les stades avancés sont dominants n'est surprenant vu que notre étude se limite aux femmes dont l'indication d'un traitement par radiochimiothérapie est posée, les stades précoces relèvent souvent d'une indication chirurgicale et sont par conséquent non recensés dans cette étude.

Or, ces résultats rejoignent ceux retrouvés par EL AARJI N. [82]: sur 172 cas de cancer du col utérin recrutés au Service de Gynécologie Obstétrique A du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd de Casablanca entre 2000 et 2004, les stades avancés ont représenté 63,39%.

YOMI au Cameroun, lors de l'analyse d'une population de 111 femmes atteintes de cancer du col utérin, a trouvé que les stades limités IA, IB et IIA représentaient 31,5% alors que les stades avancés IIB, IIIA, IIIB et IV représentaient 68,5% [83].

Dans une étude américaine récente [84], regroupant 62 212 cas de CCU de 2004 à 2015, Wright a rapporté que le stade IIB était le plus fréquent avec un pourcentage de 14,3% suivi du stade IVB avec 10,9% et 9,2% avaient un stade IIIC.

Durand [85] a trouvé dans une autre étude portant sur 312 cas de CCU, que 73.4% des malades étaient au stade IB, 9% étaient au stade IIA et 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 de masse, la fréquence des stades avancés est faible par rapport à celle des lésions précancéreuses et des formes localisées. Alors que dans les pays en développement, l'absence du dépistage fait que le cancer est souvent découvert à un stade avancé.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Le but du traitement :

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

2. Les moyens thérapeutiques :

2.1. La chirurgie :

a. Chirurgie conservatrice

a.1. La conisation

La conisation est le traitement de référence des lésions intraépithéliales du col utérin. 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 5 mm au delà de la lésion exocervicale et à obtenir au moins 10 mm du canal endocervical.

Beaucoup d'études ont démontré que les différentes techniques de conisation avaient la même efficacité et comportent –à différents degrés – les mêmes complications : excérèse non in sano, hémorragie, sténose cervicale et récurrence [86].

a.2. La trachélectomie (amputation du col)

La technique de trachélectomie vaginale élargie a été mise au point par DARGENT en 1978.

L'intervention comporte deux temps : le premier est une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique suivie d'une intervention élargie par voie basse comportant la cervicectomie avec colpectomie du tiers supérieur et ablation de la partie proximale des ligaments cardinaux.

L'objectif de cette intervention est de traiter chirurgicalement de manière conservatrice des malades ayant un cancer 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 mesure moins de deux centimètres avec un envahissement restreint de l'endocol et en absence de métastases ganglionnaires, la trachélectomie semble sécuritaire sur le plan oncologique. [87]

b. Chirurgie radicale

a.1. 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 lomboaortiques, 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 cœlioscopie [88].

a.2. Colpohystérectomie de SCHAUTA

C'est une colpohystérectomie élargie par voie vaginale. La cœlioscopie première permet de préparer le geste vaginal et de réaliser la lymphadénectomie.

Selon l'importance de la résection des paramètres, distale ou proximale, on distingue deux types d'interventions de Shauta, reprises par Dargent . Elle présente une morbidité réduite par rapport à la laparotomie, avec un meilleur confort postopératoire.

a.3. Exentération pelvienne

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

La principale indication de l'exentération pelvienne est la récurrence centro pelvienne des cancers du col utérin déjà traités par radiothérapie externe (plus ou moins chirurgie ou chimiothérapie).

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.

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%.

a.4. Chirurgie large par cœlioscopie

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

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

- Eviter une laparotomie dans les cancers de bas stade, de faible volume tumoral sans envahissement ganglionnaire.
- Eviter, 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.
- Limiter le nombre des chirurgies « inutiles » pour les formes relevant d'une exentération pelvienne qui présenteraient une diffusion métastatique infraclinique.
- La possibilité de réaliser des prélèvements orientés de façon optimale pour l'histologie et l'histochimie.
- Les suites sont plus allégées et la cicatrice est amoindrie.

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.

c. La lymphadénectomie

Généralement associées au geste d'exérèse du site tumoral, les lymphadénectomies peuvent être réalisées par laparotomie ou par coelioscopie, le plus souvent par voie transpéritonéale. Elles ont un rôle diagnostique meilleur que l'imagerie pour détecter des métastases ganglionnaires : ainsi, la lymphadénectomie pelvienne, voire lomboaortique, par coelioscopie première constitue une étape essentielle pour la stadification de la tumeur afin de choisir le traitement optimal (poursuite ou non de la chirurgie, adaptation des champs d'irradiation). Elles sont également réalisées dans un but pronostique, car l'envahissement ganglionnaire diminue les chances de guérison, et dans un but thérapeutique en effectuant l'exérèse d'adénopathies volumineuses peu accessibles à l'irradiation.

d. Transposition ovarienne

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino-pelvienne en dehors du champ d'irradiation. La transposition ovarienne est indiquée en cas

d'une tumeur malpighienne de moins de 2cm, de stade localisé, sans envahissement ganglionnaire chez une malade de moins de 40 ans désirant une grossesse [79]. Cette intervention peut également être réalisée par cœlioscopie.

Dans notre série, la chirurgie a été réalisée chez 64 patientes soit 25,6% des cas. 6 d'entre elles ont eu une chirurgie première suivie de radiothérapie, tandis que 58 autres patientes, ont été opérées après la radiochimiothérapie. Toutes les patientes opérées ont eu une ACHE avec curage ganglionnaire.

2.2. Radiothérapie [89,90] :

La radiothérapie est un traitement locorégional du cancer du col utérin, qui vise à détruire les cellules cancéreuses par des rayonnements ionisants tout en épargnant le mieux possible les organes ou tissus sains avoisinants.

a. Radiothérapie externe :

a.1. Délai diagnostic-traitement :

Le délai diagnostic-traitement correspond donc à la durée écoulée entre le diagnostic du cancer du col utérin et le traitement par radiothérapie. Dans notre étude, le délai moyen était de 3 mois (1-12mois), 47,2% de nos patientes ont débuté leur radiothérapie pendant une durée moins de 3mois, ces résultats concordent avec une étude brésilienne regroupant 865 patientes, le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 3,8 mois dont seulement 7,2% des cas ont commencé le traitement avant 2 mois [91].

Par contre, une étude faite au Canada a retrouvé que 92% des cas avaient un délai diagnostic-traitement moins de 3mois [92].

La discordance entre ces résultats s'explique par le niveau socioéconomique des malades, la difficulté d'accès aux soins, aux infrastructures et équipements limités dans les pays en voie de développement.

a.2. Réalisation de la radiothérapie :

➤ Qualité des faisceaux :

La radiothérapie externe utilise des photons X de haute énergie (10 à 25 MeV) des accélérateurs linéaires d'électrons.

➤ Positionnement et acquisition de données numériques :

La programmation de la radiothérapie externe commence toujours par la réalisation d'un « scanner dosimétrique » sur lequel seront définis les volumes cibles et les organes à risques. Ce scanner est réalisé au service de radiothérapie en position de traitement. Les patientes sont installées en décubitus dorsal, mains croisées sur la poitrine. Cette position doit être confortable pour la patiente et surtout reproductible pendant toutes les séances de traitement ultérieures, ceci est assuré par l'utilisation de moyens d'immobilisation et de contention notamment le cale-pied et le billot sous les genoux.

Afin de réduire la toxicité vésicale et rectale, la vessie doit être pleine et le rectum doit être vide. Une injection de produit de contraste est souhaitable (si la fonction rénale le permet), de même qu'une opacification digestive avec un faible volume d'eau.

L'acquisition scanographique se fait en coupes jointives de 3 à 5 mm, le faisceau d'acquisition se situe classiquement entre l'interligne L2-L3 et 2 cm sous les petits trochanters en cas d'irradiation pelvienne seule, et entre T10-T11 et 2 cm sous les petits trochanters en cas d'irradiation lomboaortique associée. Ces images scanographiques sont récupérées sur le TPS (Treatment Planning System) où on doit déterminer les volumes cibles et critiques et choisir la balistique de traitement la plus adéquate.



Figure 43. Image d'une patiente du service pendant la séance de simulation.

➤ Définition des volumes cibles :

Le volume tumoral macroscopique (GTV) : Correspond à la tumeur du col utérin ainsi qu'aux extensions macroscopiques vaginales, paramétriales et utérines en fonction du stade, ainsi qu'aux ganglions macroscopiquement envahis.

Le volume cible anatomoclinique (CTV) : Comprend l'utérus en totalité, les paramètres en totalité (avec les annexes), et une partie du vagin en fonction de l'extension macroscopique de la maladie (tiers supérieur seulement en l'absence d'envahissement du vagin voire la totalité si envahissement de plus de la moitié). Toutes les aires ganglionnaires pelviennes sont considérées dans le volume cible anatomoclinique, l'aire lomboaortique est incluse si elle contient des ganglions macroscopiquement envahis détectés sur l'imagerie ou des ganglions atteints après curage ganglionnaire.

Le volume cible prévisionnel (PTV) tient compte des mouvements internes des organes et des incertitudes de repositionnement de la patiente. Ces incertitudes dépendent du matériel utilisé, des contrôles effectués et du système de contention. Une marge de 1 cm dans toutes les directions permet en général de couvrir ces incertitudes [90].

➤ Définition des organes à risque :

Les organes à risques correspondent aux tissus sains situés aux alentours de la tumeur et dont l'irradiation peut être source de complications. En cas d'irradiation pour cancer du col utérin, les organes à protéger sont le rectum ; la vessie ; les têtes fémorales ; le sigmoïde ; le grêle et la moelle hématopoïétique en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

La délimitation de ces organes se fait selon les recommandations de la RTOG.

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

Vessie : La vessie doit être délimitée en totalité dans tous les contextes d'irradiation pelvienne. Sa délimitation est facilitée lorsque la vessie est pleine.

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

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

Les contraintes de doses à respecter sont rapportées dans le guide des procédures de radiothérapie externe, parue en 2007 de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) actualisé en 2016 [93].

Tableau IV. Radiothérapie des cancers du col utérin : Contraintes de doses d'après les recommandations du RECORAD [94].

Organe	Contraintes de dose
Canal anal/rectum	D2% = dose prescrite V40Gy ≤ 40 % (voire jusqu'à 60% pour le RTOG)
Sigmoïde	D2% = dose prescrite V40Gy ≤ 40 % (voire jusqu'à 60% pour le RTOG)
Intestin grêle	V30Gy ≤ 500 cm ³ V45Gy ≤ 300 cm ³ (V40Gy ≤ 30 % pour le RTOG ou V40Gy ≤ 200 cm ³ dans l'essai TOMO GYN)
Vessie	D2% = dose prescrite V40Gy ≤ 40 % (voire jusqu'à 60% pour le RTOG)
Moelle hématopoïétique	V10Gy ≤ 90 % V40Gy ≤ 37 %
Tête fémorale	V50Gy ≤ 10 %
Reins	D moyenne < 16,2 G y V20Gy < 50 %
Moelle épinière	D max ≤ 45 Gy si radiochimiothérapie, D max ≤ 50 Gy sinon

➤ Doses prescrites aux points ICRU, étalement et fractionnement :

Habituellement la dose délivrée est de 45 à 50,4 Gy au point ICRU (point d'intersection des quatre faisceaux ou à mi-épaisseur en cas de deux faisceaux), dans le pelvis (tumeur et aires ganglionnaires). Selon la contribution de la curiethérapie, un complément d'irradiation de 15 à 20Gy peut être délivré dans les paramètres et les ganglions envahis.

- **Le fractionnement** correspond à la dose délivrée par séance de radiothérapie, il est classiquement de 1,8 à 2 Gy par séance et de cinq séances par semaine.
- **L'étalement** correspond à la durée totale (en jours) pendant laquelle se déroule le traitement, Plusieurs études ont démontré que le cancer du col de l'utérus avait un temps de doublement (Tpot) allant de trois à cinq jours, l'étalement total du traitement fut ainsi identifié comme un facteur pronostic dans les carcinomes du col utérin [5].

Tous les tissus ne se comportent pas de la même façon devant la modification de l'étalement, à dose égale, les tissus à renouvellement rapide sont protégés par une augmentation de l'étalement [96].

Des essais cliniques précédents ont démontré que l'allongement de l'étalement avait un impact négatif sur le contrôle local et la survie. Pour les cancers du col de l'utérus, Fyles a rapporté une perte de taux de contrôle local de 1 % par jour supplémentaire quand le traitement est prolongé [97]. Perez a montré un impact de l'allongement de l'étalement sur les taux de rechute locale et la survie spécifique pour les cancers de stades Ib, II et III [98]. Pour Girinsky [99] cette perte du contrôle local serait de 1,1% par jour à partir d'une durée de traitement excédant 52 jours et de 0,9% par jour pour un étalement excédant 55 jours dans la série de Perez [4]. Pour Lanciano [100] le taux de récurrence à 4 ans passait de 6 à 20% lorsque l'étalement variait d'une durée inférieure ou égale à 6 semaines à une durée supérieure ou égale à 10 semaines ($p = 0,0001$), la survie était de 65% et 54% en 5ans quand l'étalement était inférieur à 55 jours versus supérieur à 55 jours dans la série de Petereit [101].

Song a réalisé une étude rétrospective en un seul établissement sur 113 femmes traitées par radiochimiothérapie de 1997 à 2009. Il a constaté qu'un étalement de plus de 8 semaines a été associé à une augmentation du risque de récurrence [102].

Dans une cohorte taïwanaise, portant sur 8968 patientes dont 71,3% étaient traitées par RCC. Après ajustement en fonction de l'âge, du stade FIGO, de l'histologie, de l'utilisation de la curiethérapie et de l'utilisation de la chimiothérapie, l'étalement prolongé est resté un facteur pronostique significatif d'un mauvais contrôle local chez les patientes de stade FIGO I-IIb, mais pas chez les patientes de stade FIGO III-IVA [103].

Dans notre série, l'étalement total était compris entre 35 et 149 jours avec un étalement médian de 118 jours.

Dans l'étude d'Elabbassi [104], regroupant 100 cas de cancer du col utérin localement avancé à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat en 2016, l'étalement a été compris entre 64 et 78 jours avec un étalement médian de 71 jours. Dans le même institut, une série de 184 patientes ayant des carcinomes du col utérin stades IIIB et IVA, au cours de l'année 2005, Errachidi a rapporté que la moyenne de l'étalement a été de 101 jours (50-210 jours) [105].

Les patientes ayant un étalement <55 jours représentaient, dans notre série, 16,53% uniquement, alors qu'il a été prolongé chez 83,2% des cas. Ces pourcentages étaient proches de ceux d'Elabbassi qui a rapporté que l'étalement a été prolongé chez 84% des patientes et respecté chez 16% d'entre elles.

Cependant, en France C.Petit a retrouvé que chez les patientes traitées pour un cancer du col utérin, l'étalement était inférieur à 55 j dans 64 % des cas et prolongé chez 35,7%, avec une moyenne de 60 jours (56 ; 67 jours) et une médiane de 57 jours [106].

Cet étalement allongé peut être expliqué essentiellement par les pannes récurrentes des appareils de traitement, la mauvaise observance des patientes qui ne respectaient pas leurs séances de RT et aussi à cause des délais de curiethérapie qui peuvent être assez prolongés.

En effet, C.Petit [106] a réalisé en 2015 une étude prospective incluant 185 patients recevant une irradiation à visée curative, quelle que soit la localisation tumorale. Parmi les motifs de non-réalisation des séances, les contraintes techniques (maintenance ou panne des accélérateurs) ont représenté la cause principale de l'allongement de l'étalement (59 %). Les causes médicales (toxicité et maladies intercurrentes) ont représenté 25 % des interruptions et les défauts de planification et jours fériés 7%. La non-observance des patients était finalement une cause peu fréquente de non-réalisation d'une séance et représentait moins de 5 % des cas dans cette étude.

Plusieurs méthodes [95] ont été décrites pour compenser cet allongement mais les données cliniques sont insuffisantes pour pouvoir justifier l'une ou l'autre de ces stratégies. La meilleure approche est de dépenser plus d'efforts pour respecter l'étalement et assurer un traitement de qualité.

- Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation : [107]

L'irradiation se fait par des photons de 10 à 25MeV, les organes à risque étant protégés par des caches personnalisés (dessinés sur les clichés radiologiques) ou par des lames du

collimateur. Le traitement se fait en général par quatre faisceaux orthogonaux, en radiothérapie classique, les 2 tiers de la dose sont apportés par les faisceaux antérieur et postérieur et le tiers restant par les latéraux.

Les pondérations de chacun des 4 faisceaux étant déterminées en fonction des doses aux volumes à irradier et des contraintes de dose aux organes à risque à l'aide des histogrammes dose-volume (HDV).

➤ Représentation graphique des doses :

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

Le calcul et le tracé de la distribution de dose résultante par TPS, se fait au minimum dans 3 plans orthogonaux principaux; le calcul histogramme dose-volume (HDV) est recommandé.

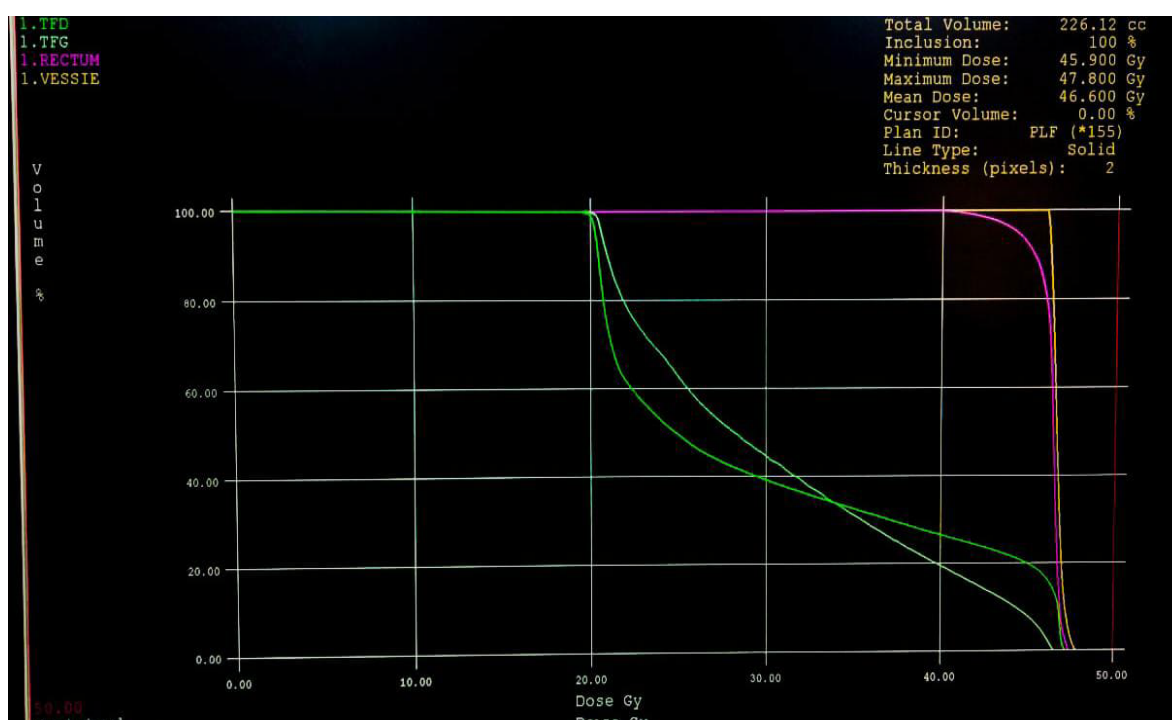


Figure 44. Histogramme dose-volume

➤ Validation du plan de traitement :

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

Dans notre étude, toutes nos malades ont reçu une radiothérapie externe. La dose reçue dans la majorité des cas était curative entre 46 à 50 Gy utilisée respectivement chez 65% et 26,4% des cas avec un fractionnement de 2 Gy. Un complément de dose de 10 à 20 Gy a été prescrit sur les paramètres et sur les ADP pelviennes et/ou lomboaortiques lorsque ceux-ci étaient infiltrés.

➤ Technique d'irradiation :

- La radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) :

Elle a remplacé la Radiothérapie conventionnelle en 2D avec un gain en contrôle local, en survie et réduction de la toxicité. Elle permet de conformer le volume sur lequel vont être dirigés les rayons au volume de la tumeur. Elle utilise des images en 3 dimensions de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par scanner (scanner dosimétrique), parfois associées à d'autres examens d'imagerie (IRM, TEP scan...).

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

- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :

La RCMI est une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans laquelle la fluence des faisceaux est modulée en cours de séance. Le champ d'irradiation est ainsi décomposé en de multiples segments avec de forts gradients de dose entre les différents segments. Les avantages dosimétriques de la RCMI par rapport à la RC3D résident dans sa capacité à distribuer des doses complexes notamment des formes concaves adaptées à

l'anatomie et à délivrer de façon sélective la dose prescrite à la tumeur en augmentant la dose dans le volume cible anatomoclinique (CTV) et en réduisant les doses aux organes à risque habituellement inclus dans le CTV [108].

Dans les dernières recommandations européennes, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité s'est imposée comme standard de prise en charge pour les cancers du col utérin localement évolués. Plusieurs données rétrospectives ont montré que la RCMI permettait de diminuer les volumes digestifs exposés à des doses supérieures à 30-40 Gy et que les taux de toxicité se comparaient favorablement à ceux de la littérature avec des techniques de radiothérapie tridimensionnelle. Pour des patientes avec tumeur en place, un essai randomisé publié en 2013 comparant la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la RCMI à la dose de 50,4 Gy, avec administration concomitante de Cisplatine, a mis en évidence une diminution de la toxicité digestive aiguë et tardive, sans effet sur le risque de rechute et sur la survie globale.

Des données dosimétriques suggèrent également que la RCMI permettrait de diminuer la dose dans les structures médullaires osseuses. L'étude Intertecc-2 a évalué la possibilité de réduire la toxicité hématologique et gastro-intestinale aiguë par RCMI dans une étude de phase II non randomisée a montré une diminution significative de l'incidence des neutropénies de grade 3 chez les patientes traitées par irradiation avec épargne médullaire, comparativement aux cohortes historiques de radiothérapie [109].

➤ Toxicité liée à la radiothérapie :

Les effets secondaires varient selon la zone traitée, la dose de rayons délivrée et la technique utilisée. Dans le cas du cancer du col de l'utérus, les effets secondaires peuvent alors concerner l'ensemble des organes de la région pelvienne et leurs fonctions.

Il existe plusieurs échelles de classification de ses effets secondaires dans la littérature (OMS, EORTC/TOG, SOMALENT, NCI/CTCAE). En pratique clinique, l'échelle de la CTCAE V5.0 reste la plus utilisée et la mieux adaptée.

Les grades 1–2 sont le plus souvent assimilés à des toxicités minimales à modérées pour lesquelles un traitement symptomatique est généralement suffisant, alors que les grades 3–4 correspondent à des toxicités sévères nécessitant un arrêt temporaire ou définitif de la radiothérapie. Le grade 5 quant à lui correspond au décès et le 0 à l'absence de toxicité.

**Tableau V. Principe de cotation de la toxicité dans les échelles
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [110].**

Grade 1	Événement indésirable léger ou minime, généralement asymptomatique, n'interférant sur aucune fonction et ne nécessitant ni traitement ni intervention
Grade 2	Événement indésirable modéré, généralement symptomatique, nécessitant des interventions telles que les traitements locaux. Ils peuvent ou non interférer sur la fonction mais sans gêner les activités de la vie quotidienne.
Grade 3	Événement indésirable sévère, nécessitant des interventions sérieuses, voire une hospitalisation
Grade 4	Événement indésirable met en jeu le pronostic vital ou invalidant : handicap
Grade 5	Décès lié à l'événement indésirable

En fonction du moment où ils apparaissent, on distingue les effets secondaires immédiats et les effets secondaires tardifs.

Les complications aiguës sont faites principalement d'effets digestifs, urinaires et muqueux, qui se manifestent habituellement dès la dose de 15 à 20Gy [111] :

- Digestives : Diarrhées (environ 60%), nausées vomissement, ténésme rectal et douleurs pelviennes.
- Urinaires : Cystalgies (environ 25 à 30%), brûlures mictionnelles et pollakiurie.
- Cutanées : Radiodermite, qui vont des simples hyperpigmentations cutanées aux ulcères et nécrose

Les complications tardives sont rarement décrites ou mal évaluées, faites essentiellement de complications :

- Digestives : Grêle radique avec un délai d'apparition de 6 mois à 2 ans.
Rectocolite radique avec un délai d'apparition allant de 6 à 30 mois

- Urinaires : Cystite radique apparaît généralement après 2 ans : saignements, cystalgies, incontinence.
- Vaginales : Saignement vaginal, sécheresse, sténose, mucite.
- Vasculaires : Lymphœdème

Dans notre série, 36% des malades ont manifesté des complications radiques.

Pour les complications précoces, la radiodermite/radiomucite de grades 1, 2 à 3 a été retrouvée chez 10,8%, la rectite chez 3,6% et la cystite chez 2,8% malades. Quant aux complications tardives, la fibrose pelvienne a été retrouvée chez 15,2% cas, la fistule urinaire et la fistule rectale ont été retrouvées chez 2,8% et 0,8% respectivement.

b. Curiethérapie :

La curiethérapie joue un rôle important dans le traitement du CCU. Elle permet la stérilisation de la maladie microscopique au niveau du col, du tiers supérieur du vagin et des paramètres proximaux.

L'anatomie vaginale et utérine constitue une situation idéale puisqu'elle va permettre la mise en place de sources radioactives.

Le taux de survie en rémission complète est significativement amélioré par l'utilisation systématique d'une curiethérapie utéro-vaginale après une irradiation externe pelvienne.

Logsdon et Eifel [112] ont montré une augmentation significative du taux de survie sans récurrence à cinq ans chez 907 patientes traitées dans un but curatif lorsque la radiothérapie était systématiquement associée à une curiethérapie : 45% versus 24% lorsque la radiothérapie externe était utilisée seule.

b.1. Curiethérapie utéro-vaginale :

➤ Application [113] :

• Curiethérapie endocavitaire :

Dans ce type de curiethérapie, les sources radioactives sont placées au contact de la tumeur. Les techniques de curiethérapie endocavitaire sont variables en fonction des équipes. Certaines utilisent des systèmes standardisés (applicateurs de Fletcher, Delouche et Ring de Stockholm) et d'autres des applicateurs adaptés à l'anatomie de chaque patiente par le système de moulage cervico-vaginal (applicateurs moulés de Chassagne et Pierquin).

Le vecteur intra-utérin est en général une sonde rigide permettant de corriger les rétroversions et les latéroversions de l'utérus.

Le vecteur vaginal peut être un colpostat comprenant deux petits cylindres appelés ovoïdes. Les tubes sont implantés au bloc opératoire sous anesthésie avec la mise en place d'une sonde urinaire gonflée avec le produit radio-opaque. Après le repérage de l'orifice cervical, une dilatation progressive est effectuée permettant la mise en place du vecteur intra-utérin. Chacun des deux ovoïdes est plaqué au niveau de chaque cul-de-sac vaginal droit et gauche. Ces ovoïdes s'emboîtent sur la sonde utérine, à laquelle ils sont ensuite solidarités par un système de clamp. Un bourrage de la cavité vaginale est effectué à l'aide de mèches ou de compresses (éventuellement imbibées de produit de contraste, ce qui permettra la visualisation des limites vaginales lors de la réalisation de la TDM). Ensuite une fixation externe peut être utilisée pour éviter toute modification de position de l'applicateur.

• Curiethérapie interstitielle : (rarement utilisée en pratique)

Certaines extensions tumorales peuvent être difficilement incluses dans un volume de curiethérapie endocavitaire. C'est le cas d'extensions paramétriales ou para-vaginales massives d'un CCU. Le recours à une curiethérapie interstitielle peut alors être nécessaire. Dans ce cas, les sources sont placées à l'intérieur de la tumeur. Les vecteurs sont des aiguilles dont une

extrémité est obturée et émoussée. Elles sont implantées à travers le vagin dans les tissus paravaginaux et les paramètres. La disposition des sources obéit à un système prévisionnel, tel que le système de Paris. L'équidistance des aiguilles, leur parallélisme, et leur immobilisation sont assurés par une plaque périnéale.



Figure 45. Applicateur Fletcher.



Figure 46. Anneau de Stockholm métallique.

➤ Sources radioactives :

Les sources radioactives utilisées sont : le césium 137 pour la curiethérapie à bas débit de dose, et l'iridium 192 et le cobalt 60 pour la curiethérapie de haut débit de dose ou débit pulsé.

➤ Débit de dose :

Selon le débit de dose, le rapport 38 de l'ICRU (L'International Commission on Radiation Units and Measurements) distingue:

La curiethérapie à bas débit de dose (LDR) : < 2Gy/h

- Chargement différé.
- Temps d'irradiation long.
- Problème de radioprotection.

La curiethérapie à haut débit de dose (HDR) : > 12Gy/h

- Fractionnement de dose.
- Temps d'irradiation court.
- Stabilité de l'applicateur au cours du traitement.
- Coût moindre.
- Radioprotection optimale.

La curiethérapie à débit de dose pulsé (PDR):

- délivre plusieurs pulses de haut débit par jour (souvent un pulse d'une dizaine de minutes chaque heure avec des doses et des temps totaux d'irradiation identiques à ceux de la curiethérapie de bas débit de dose)
- Effets secondaires et avantages radiobiologiques comparables au bas débit de dose.
- Augmente la radioprotection du personnel et des visiteurs.

➤ Scanner simulation :

Se fait en décubitus dorsal, patiente bien alignée sur la table de simulation avec des coupes de 3mm.

➤ Planification du traitement

- Contourage des volumes cibles: [94]

La dosimétrie 3D nécessite le contourage des volumes cibles et des organes à risques (vessie, rectum et sigmoïde). Deux volumes cibles à risque sont définis:

- **Le volume cible anatomoclinique à haut risque (CTVHR)** : comprend la tumeur résiduelle et le col utérin en totalité.

- **Le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire (CTVIR)** : tient compte de l'extension tumorale initiale. Il comprend le CTVHR, et intègre une marge cranio-caudale de 10–15 mm, latérale de 10 mm et antéropostérieure de 5 mm, adaptée aux structures à risque.

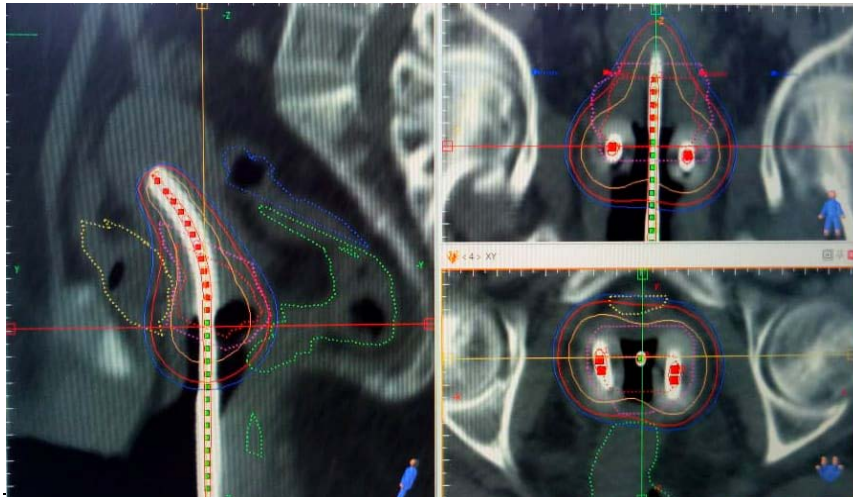


Figure 47. Image d'une curiethérapie utéro-vaginale du service illustrant les volumes cibles : Le CTV haut risque (pointillés rouges) et le CTV à risque intermédiaire (pointillés roses), Rectum (vert), vessie (jaune) et sigmoïde (bleu).

- **Dosimétrie :**

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

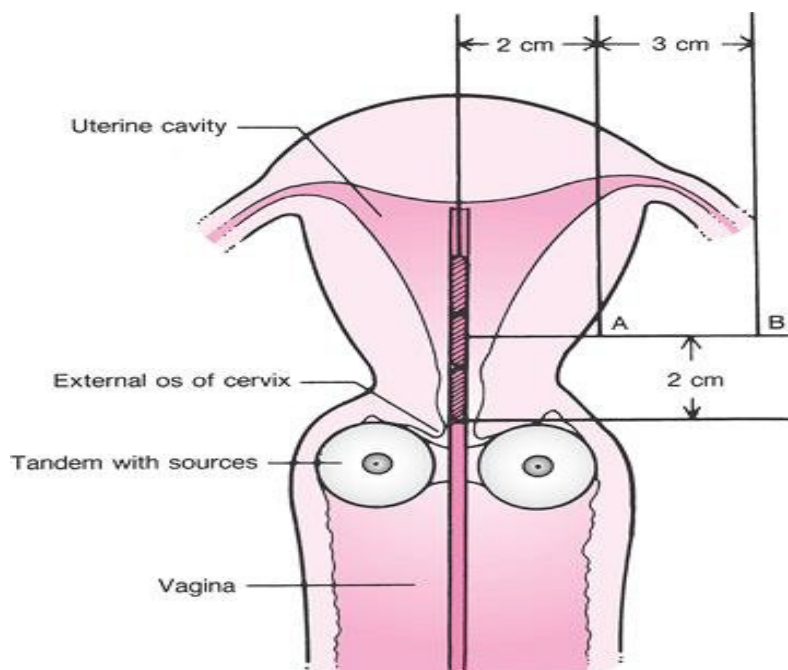


Figure 48. Schéma montrant les 2 points A et B selon le système de Manchester [115].

Les cathéters sont reconstruits à partir des images transversales. Les points décrits précédemment sont mis en place. Le logiciel fournit alors une dosimétrie prévisionnelle.

La dose prescrite varie en fonction de la stratégie thérapeutique choisie, en fonction des équipes de curiethérapie, et du type d'application. Elle doit réaliser un compromis entre la dose nécessaire pour permettre une efficacité optimale sur la tumeur, et la dose maximale tolérable par les organes critiques de voisinage [114].

Afin d'optimiser la probabilité de contrôle local, la dose minimale reçue par 90% du volume ($D_{90\%}$) du CTV HR doit être élevée. Son objectif sera de délivrer une $D_{90\%} \geq 2$ Gy (dose à 90 % du volume pondérée à 2 Gy par fraction) supérieure à 85 Gy dans le volume cible anatomoclinique à haut risque en tenant compte de la contribution de l'irradiation externe, en une ou plusieurs séances en fonction de la technique utilisée. La $D_{90\%} \geq 2$ Gy doit être maintenue à au moins 60 Gy dans le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire.

Ainsi, une dose biologique équivalente (EQD2) supérieure ou égale à 80 Gy si réponse complète ou réponse partielle avec tumeur résiduelle inférieure à 4 cm.

Si pas de réponse ou tumeur résiduelle supérieure à 4 cm escalade de dose à EQD2 85-90 Gy [94].

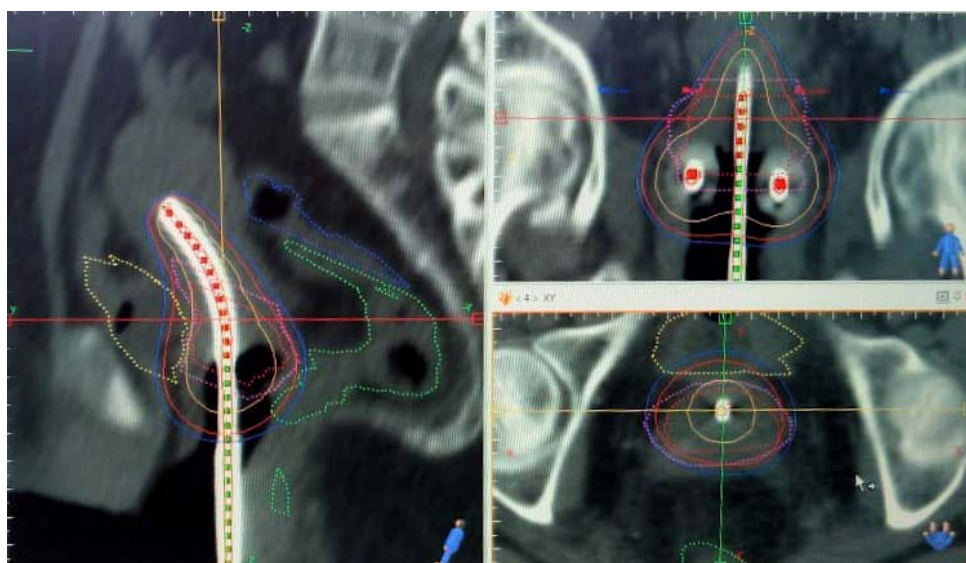


Figure 49. Images dosimétriques d'une curiethérapie utéro-vaginale du service :
Isodose 100% en rouge et Isodose 150% en jaune et Isodose 80% en bleu.

- Contrainte de dose pour les organes à risque :

Rectum : la limite de la dose EQD2 pour 2cm3 doit être comprise entre 70–75 Gy

Sigmoïde : même contrainte que le rectum

Vessie : la limite de la dose EQD2 POUR 2 cm3 doit être inférieure à 90 Gy

Vagin : D max 120 Gy pour 1/3 sup vagin

D max 80–90 Gy pour 1/3 moyen

D max 60–70 Gy pour 1/3 inférieur

b.2. Curiothérapie vaginale (patiente opérée)

- Application : [90]

Aucun examen d'imagerie n'est nécessaire avant de planifier l'application de curiethérapie postopératoire de la voûte vaginale.

L'irradiation de la cicatrice du vagin a lieu quatre à six semaines après l'intervention chirurgicale. D'abord, un examen gynécologique est effectué pour estimer la longueur vaginale et l'état des tranches de section. Une sonde vésicale est mise en place afin d'évaluer la dose au niveau de la vessie et d'assurer la reproductibilité de sa réplétion au moment du traitement.

Le choix de l'applicateur et de sa taille se base sur l'examen gynécologique et l'anatomie de la patiente. Des cylindres de 25 à 35 mm peuvent être utilisés. Après lubrification du cylindre avec un gel anesthésiant, l'applicateur est introduit dans la cavité vaginale, en veillant à ce qu'il soit bien au contact du fond vaginal.

Ensuite un système de contention est instauré pour limiter le risque de retrait spontané ou de rotation de l'applicateur.

➤ Planification du traitement [113]

• Contourage des volumes cibles :

Le volume cible est la muqueuse de la voûte vaginale incluant la cicatrice et le tiers supérieur du vagin.

Les organes à risque sont les même que pour la curiethérapie utéro-vaginale.

La prescription la plus courante est réalisée à 5 mm de la surface de l'applicateur, la longueur vaginale (tiers supérieur) varie entre 3 et 5 cm.

• Dose et fractionnement :

- En cas de curiethérapie seule sans radiothérapie : 3 fractions de 7 Gy hebdomadaire
- En cas de curiethérapie associée à la radiothérapie 46 GY : 2 fractions de 5.5 GY hebdomadaire
- En cas de limites tumorales : 4 fractions de (6 à 7 GY) après une radiothérapie de 46 GY

• Contrainte des organes à risque :

IDEM aux contraintes dans la curiethérapie endocavitaire du col de l'utérus

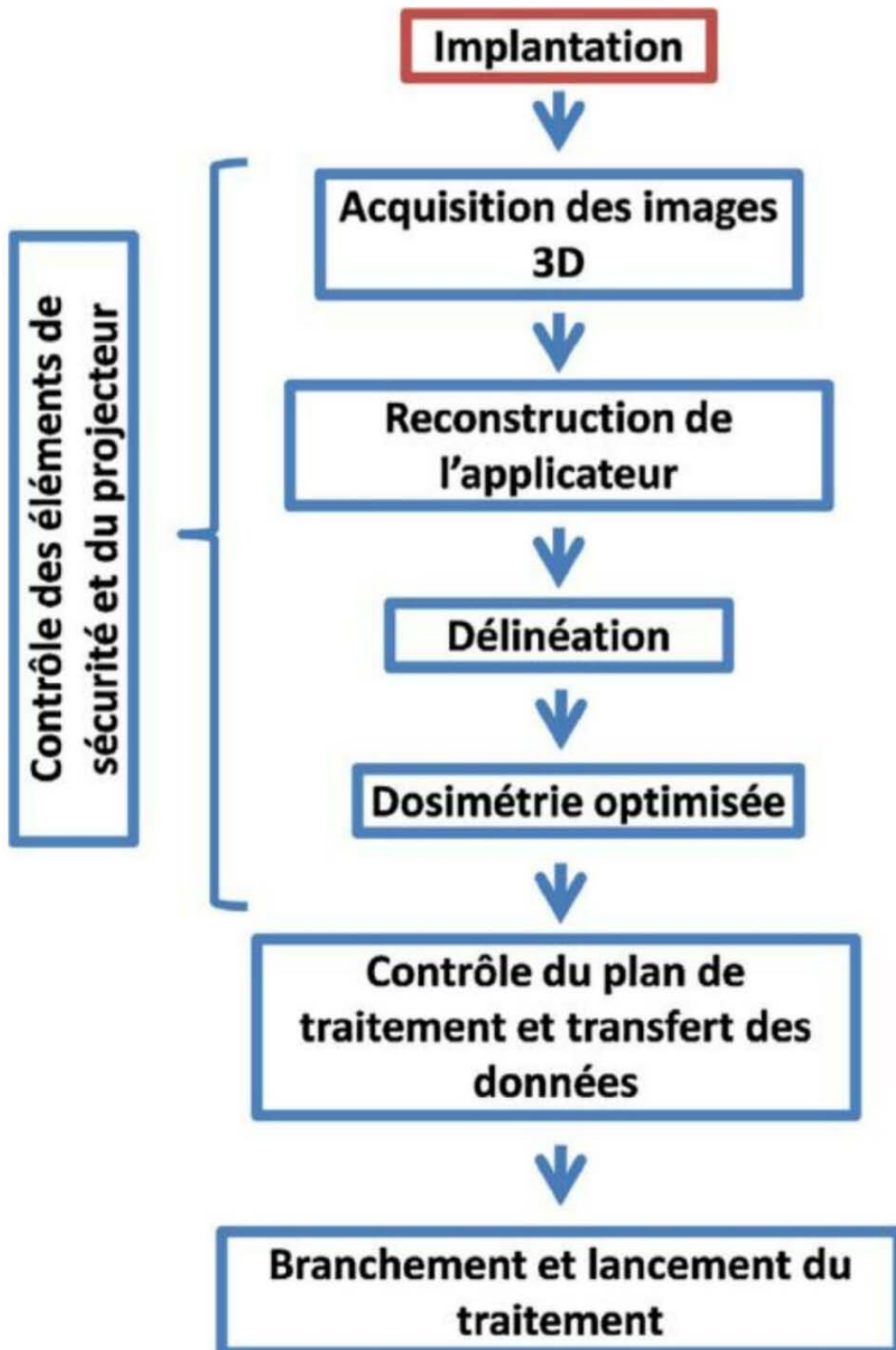


Figure 50. Les étapes recommandées dans la curiethérapie HDR du col utérin.

Dans notre série, 77% des cas ont bénéficié de curiethérapie utéro-vaginale, alors que 23% ont reçu une curiethérapie vaginale (en post chirurgie).

Pour la curiethérapie utéro-vaginale, la dose la plus utilisée était 7 Gy× 4 séances ayant été utilisée chez 105 malades équivalent à 71,06%.

Pour la curiethérapie vaginale, la dose la plus utilisée était 5,5 Gy× 2 séances chez 21 malades (45,6%).

2.3. La Chimiothérapie :

La chimiothérapie peut être utilisée soit en traitement néo adjuvant, soit de façon concomitante à la radiothérapie externe pour potentialiser l'effet de l'irradiation, soit en adjuvant dans un deuxième temps.

a. Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie :

La capacité de la radiothérapie à guérir un cancer du col de l'utérus localement avancé est limitée par la taille de la tumeur, car les doses nécessaires pour traiter les grosses tumeurs dépassent la limite de toxicité dans les tissus normaux. Les efforts pour surmonter ce problème ont inclus l'utilisation de la chimiothérapie.

Divers essais randomisés ayant évalué la radiochimiothérapie concomitante dans différents stades de cancer du col utérin ont été identifiés dans la littérature et montrent une amélioration significative du contrôle local et de la survie globale par la radiochimiothérapie concomitante contenant du cisplatine par rapport à la radiothérapie seule ou l'association radiothérapie-hydroxyurée [116].

Le GOC Gynecologic Oncology Group a réalisé plusieurs études prospectives sur l'effet de la chimiothérapie et la radiothérapie concomitantes chez des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé. La radiothérapie associée à un traitement par hydroxyurée a été comparée dans des essais séparés avec la radiothérapie seule, avec la radiothérapie et un traitement concomitant par le misonidazole, et avec la radiothérapie et le traitement concomitant par le cisplatine et le fluorouracile. Par rapport à la radiothérapie seule, le traitement par

hydroxyurée et la radiothérapie a considérablement augmenté le taux de réponse complète, la survie sans progression et la survie globale. Par rapport au traitement par le misonidazole et la radiothérapie [117].

Cependant, des taux plus importants en termes de survie et de survie sans progression ont été retrouvés chez les patientes traitées par radiothérapie et par cisplatine seul ou par cisplatine– fluorouracile que chez les patientes traitées par radiothérapie et hydroxyurée [117].

La radiochimiothérapie concomitante permet un effet synergique entre les deux traitements, permettant d'améliorer la radiosensibilité tumorale, de lutter contre la diffusion micro–métastatique, d'améliorer le contrôle local et ainsi d'augmenter la survie.

Différents mécanismes expliquent la meilleure efficacité de l'association radiochimiothérapie:

- Modifications des lésions radio induites,
- Inhibitions de leurs réparations,
- Synchronisation en phase radiosensible,
- Promotion de l'apoptose,
- Action sur les cellules hypoxiques,
- Ré oxygénation,
- Action sur l'angiogénèse.

Dans le cas du cancer du col utérin, la drogue principalement utilisée est le Cisplatine.

Ce dernier produit au niveau des molécules d'ADN des adduits entre la molécule de platine et les bases guanines de l'ADN. Les adduits inter brins sont des lésions irréparables (5% des adduits), alors que les adduits intra brins sont réparables par la cellule.

L'association radiothérapie–Cisplatine conduit à des modifications des lésions radio induites ce qui les rend irréparables. Le second mécanisme est l'inhibition de la DNA–PK par le Cis platine.

Également, le 5 fluoro–uracile est souvent utilisé dans le traitement des cancers du col.

Il agit en formant un complexe stable avec la thymidilate synthase ce qui conduit à son inhibition, d'où la déplétion du pool de thymidine puis l'inhibition de la réparation de l'ADN.

Il en résulte une inhibition de la réparation des lésions radicales.

Ces mécanismes augmentent l'activité anti-tumorale mais majorent également les toxicités aiguës et tardives [114].

Au total, l'association concomitante de radiochimiothérapie a démontré sa supériorité à la radiothérapie seule, et devient ainsi le standard de la prise en charge des cancers du col à un stade avancé avec un bénéfice incontestable en contrôle local et en survie globale pour les stades IB et II de gros volume. La synergie RT-CT diminue le risque de décès de 30 à 50 % par rapport à la RT exclusive, avec un gain en survie de 12% à 5 ans [118].

La chimiothérapie concomitante, est la plus utilisée chez les malades de notre série puisqu'elle a été notée chez 202 cas soit 80% des malades.

La drogue utilisée pour le protocole de première ligne était le Cisplatine (CDDP) à 40mg/m² chez la majorité des cas, administrées de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures.

Le nombre de cures, dans notre série, variait entre 1 à 6 cures, il était le plus souvent entre 4 et 5 cures chez 60,9 % des cas. Une seule patiente a reçu un seul cycle de chimiothérapie en raison d'une altération de l'état général.

Ces résultats rejoignent ceux retrouvés par EL MAJJAOUI [28]: sur 646 patientes porteuses d'un cancer du col utérin à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat, la RCC a été utilisée chez 76,7% des cas dont la moitié (58,6%) ont reçu 4 cycles de chimiothérapie.

La Carboplatine était utilisée lorsque la fonction rénale était altérée.

b. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Les essais randomisés de la CHT néo-adjuvante (8 essais randomisés) [109] n'ont pas montré de bénéfice malgré les résultats immédiats souvent positifs, en raison de l'augmentation des décès iatrogènes par majoration des effets secondaires.

Dans notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante a été réalisée chez 24% des cas, en raison du long délai des RDV de la radiothérapie avec une moyenne de 3cures à base de 5FU-CDDP, ou 5FU-Carboplatine en cas d'insuffisance rénale.

3. Stratégie thérapeutique : [109], [119]

Le protocole thérapeutique est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, il se base sur la radio-chirurgie pour les formes limitées et sur la radiochimiothérapie pour les formes plus avancées avec éventuelle chirurgie de clôture.

3.1. Les stades localisés :

a. Stades IA1:

Le traitement repose sur la conisation, sauf s'il y a une invasion lymphovasculaire ou un envahissement tumoral des marges chirurgicales. Lorsque l'invasion lymphovasculaire est évidente, une lymphadénectomie pelvienne devrait être envisagée, ainsi qu'une hystérectomie radicale.

Chez les patientes qui ne désirent plus de grossesse, une hystérectomie extrafasciale peut être proposée. Par contre, si une grossesse est désirée, une simple surveillance après conisation en berge saine peut être instaurée

b. Stade IA2 :

Pour ce stade on propose classiquement une hystérectomie simple complétée par une lymphadénectomie pelvienne. Dans les cas à faible risque, une simple hystérectomie ou trachélectomie, avec lymphadénectomie pelvienne peuvent être utilisées.

Lorsque la patiente désire une grossesse, elle peut choisir un des éléments suivants: soit une conisation cervicale avec une lymphadénectomie pelvienne ou une trachélectomie élargie abdominale, vaginale ou laparoscopique avec une lymphadénectomie.

c. Stade IB 1 :

La prise en charge est basée sur une hystérectomie radicale de type C. La lymphadénectomie pelvienne doit toujours être effectuée en raison de la fréquence élevée des atteintes ganglionnaires lymphatiques.

Chez les jeunes femmes souhaitant préserver leur fertilité, une trachélectomie radicale peut être réalisée, elle est indiquée si tumeur de stade IA2 - IB1 de taille inférieure ou égale à 2 cm de plus grand diamètre.

d. Stage IB2 et IIA1 :

La chirurgie ou la radiothérapie peuvent être choisis comme traitement principal en fonction des facteurs pronostiques et ressources locales, car les deux ont des résultats similaires. Les avantages du traitement chirurgical sont:

- La possibilité de déterminer le stade postopératoire avec plus de précision en se basant sur les résultats histopathologiques, permettant ainsi l'individualisation du traitement postopératoire pour chaque patient;
- La possibilité de traiter des cancers susceptibles d'être résistants à la radiothérapie;
- La possibilité de conserver la fonction ovarienne.

La préservation de l'ovaire et de la fonction sexuelle fait de la chirurgie le mode préféré des jeunes patientes.

La colpohystérectomie élargie est habituellement réalisée par cœlioscopie ou cœlioscopie robot-assistée. La biopsie du ganglion sentinelle peut être proposée par les équipes expertes maîtrisant la technique et un examen extemporané doit être réalisé et en cas de positivité du curage pelvien. Cette technique est en cours d'expérimentation.

e. Apport de la radiothérapie pour les stades localisés :

La chirurgie est préférée pour traiter les stades précoces, mais dans certains cas où la chirurgie ou l'anesthésie sont contre-indiquées, la radiothérapie a fait preuve de bons résultats en termes de contrôle local et de survie globale.

La décision thérapeutique doit être prise sur la base de critères cliniques, anatomiques et sociaux. Les patientes sélectionnées ayant un stade IB1 (moins de 1 cm) peuvent également être traitées par curiethérapie seule, en particulier s'il existe des contre-indications relatives à la radiothérapie externe. Une dose équivalente à 60-65 Gy est habituellement prescrite.

La RCC est préférable chez les patientes susceptibles de nécessiter une radiothérapie postopératoire pour éviter d'aggraver la morbidité liée au traitement. Il y a un seul essai randomisé comparant la chirurgie et la radiothérapie mais aucun comparant la chirurgie à la RCC.

3.2. Stades localement avancés : IB3-IVA :

La chimioradiothérapie concomitante est considérée comme le traitement standard des cancers du col de l'utérus localement avancé. Sur la base des résultats de cinq grands essais cliniques randomisés qui ont testé l'association de la chimiothérapie et la radiothérapie pelvienne. Le National Cancer Center a émis une alerte en 1999 pour que toutes les patientes atteintes d'une forme avancée de CCU doivent recevoir une RCC. Ces études ont démontré que la RCC améliore significativement la survie de 10% à 15% à 5 ans par rapport à la radiothérapie exclusive.

Une méta-analyse a montré un maximum de bénéfice de la RCC de 6% au stade IB2 (maintenant appelé IB3) au stade IIB et un bénéfice de seulement 3% chez les patientes de stade IIIB. La chimioradiothérapie a également réduit le taux de récurrence locale et à distance, et a amélioré la survie sans maladie [109].

Le protocole de la chimioradiothérapie concomitante comporte :

- Une perfusion hebdomadaire de Cisplatine (40 mg / m² avec hydratation) pendant 5 à 6 cycles pendant la radiothérapie externe.
- La RTH externe à la dose de 45 à 50 Gy doit être administrée à l'ensemble du bassin par 2 ou 4 champs englobant l'utérus, le col de l'utérus, les structures annexielles, paramètres et ganglions lymphatiques pelviens.

La combinaison radiothérapie externe et curiethérapie maximise la probabilité de contrôle locorégional tout en minimisant le risque de complications du traitement.

3.3. Les formes métastatiques : Stade IVB

Les formes métastatiques relèvent généralement d'une prise en charge palliative à base de chimiothérapie et de soins de support.

La chimiothérapie en première ligne est basée sur une bithérapie comportant un sel de platine. Plusieurs cytotoxiques ont montré une efficacité équivalente en association avec le cisplatine notamment Paclitaxel, Topotecan, Vinorelbine et Gemcitabine. Le Topotecan est le seul à disposer d'une AMM mais l'association est très toxique, spécialement en cas d'insuffisance rénale. Elle est donc très peu utilisée en pratique.

Le Carboplatine associé au Paclitaxel (175 mg/m²) est globalement aussi efficace que le Cisplatine et il est mieux toléré, cette association doit être privilégiée chez les patientes ayant déjà reçu du Cisplatine en concomitant. Néanmoins, chez les patientes métastatiques d'emblée l'association Cisplatine (50 mg/m²) et Paclitaxel (135 mg/m² sur 24h) est associée à une meilleure survie globale.

La radiothérapie chez ces patientes manque de données solides en ce qui concerne l'intérêt de l'irradiation pelvienne en cas de métastases autres que ganglionnaires pelviennes ou rétro-péritonéales. Celle-ci peut être discutée à visée palliative notamment hémostatique ou antalgique.

Dans notre série, la prise en charge a été dominée par la radio- chimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie +/- complément sur les paramètres, dans 50,8% des cas.

21% des patientes ont reçu une RCC exclusive. Quant aux malades ayant reçu la RCC suivie de curiethérapie et de chirurgie, représentaient 23,2%.

Les patientes opérées initialement puis traitées par une RTH externe en adjuvant représentaient 2,4%, tandis que 2,8% des patientes ont eu une radiothérapie externe exclusive.

VII. Evolution :

1. Surveillance : [120]

1.1. Objectifs de surveillance :

Une fois le traitement est terminé, une surveillance est mise en place pour :

- Détecter et traiter les éventuelles complications du traitement.
- Détecter le plutôt possible une éventuelle récurrence.
- Réinsertion socioprofessionnelle et réadaptation sexuelle.

1.2. Rythme de surveillance :

Les consultations sont généralement programmées tous les 4 mois pendant 2 ans ; puis tous les 6 mois pendant 3 ans ; puis annuellement à vie.

1.3. Les modalités :

La surveillance consiste en un interrogatoire minutieux afin de prendre en charge la patiente sur le plan psychologique, apprécier sa qualité de vie notamment en ce qui concerne la vie sexuelle.

Un examen gynécologique, test de Schiller ou frottis du fond vaginal annuellement et réalisation des touchers pelviens afin d'apprécier la souplesse des parois et des paramètres.

Un examen clinique général: abdominal (palpation du foie et des fosses lombaires), ganglionnaires, (ganglions inguinaux, de troisier), examen pleuro-pulmonaire.

Pour les patientes qui ont reçu un traitement conservateur de l'utérus (trachélectomie élargie ou conisation), le frottis de surveillance est systématique au bout de 6 mois puis 12 mois puis annuellement.

Pour les patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde, un dosage du marqueur tumoral SCC (Squamous cell carcinoma) peut être utile au suivi si un taux a été révélé au moment du diagnostic.

Des examens complémentaires (Echographie, TDM, IRM, pet scan) seront proposés en cas de signes d'appel.

2. Résultats thérapeutiques :

Dans notre étude, le suivi médian calculé est de 38 mois et demi (2 et 108 mois).

2.1. Rémission :

La réponse clinique au traitement rapportée dans L'étude de MORAND [121] a été de 50.2%. Alors qu'en Tunisie et selon une étude faite par N.Bannour [111] en 2004 le taux de rémission complète après traitement était de 88%.

Dans notre étude, la rémission a été notée chez 44% des cas.

2.2. Récidive :

a. Récidive locorégional :

Les récurrences locorégionales surviennent dans les deux tiers des cas dans les 2 ans suivant le traitement initial et dans 90 % des cas dans les 3 ans.

La détection de ces récurrences se fait en général lors de la surveillance post-thérapeutique reposant sur l'interrogatoire, l'examen physique et les moyens d'imagerie, dont la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique ou la tomographie par émission de positons (TEP-TDM). Une confirmation histologique de la récurrence est réalisée au moyen d'une biopsie [105]

Dans notre série, Le taux de récurrence locorégionale est de 28%, avec un délai moyen de 11 mois, ce qui est supérieur aux résultats de la littérature variant entre 9% et 19 % à 2 ans ce qui semble être du en partie à l'allongement de l'étalement.

Dans l'étude de S. El Majjaoui [28], le taux de récurrences localisées reste inférieur au notre avec 16% des cas et un délai moyen de récurrence de 24 mois. Les 2/3 des patientes qui ont récidivé dans cette étude avaient un étalement supérieur à 60 jrs.

Par contre, A.dem [54] a retrouvé un taux de récurrence plus élevé de 52,8%.

Guerrain sur une série de 240 cas, a retrouvé 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%), les moyens thérapeutiques plus adéquats et par le typage précoce des HPV révélant des lésions infracliniques [122].

Tableau V. Taux de récurrence selon les différentes séries :

Série	Taux de récurrence	Délai moyen de récurrence
A.dem	52 ;8%	7,28 mois
S.El Majjaoui	16%	24 mois
Morrand	24,9%	9 mois
Guerrain	2,9%	-
N. Bannour	11,45%	-
Notre série	28%	11 mois

La prise en charge thérapeutique des récurrences est difficile. Elle dépend avant tout de la localisation de la récurrence et du traitement antérieur. Les récurrences pelviennes et lomboaortiques peuvent être traitées par radiothérapie (irradiation externe et/ou curiethérapie) si la récurrence survient dans un territoire qui n'a pas été irradié. Ce traitement peut avoir un but curatif pour une récurrence limitée ou un but palliatif, antalgique et décompressif pour une récurrence massive.

b. Extension métastatique :

Ces récurrences peuvent être ganglionnaires ou viscérales. Au niveau ganglionnaire, les métastases à rechercher sont lomboaortiques dont la détection implique un curage ganglionnaire dans les stades IB et IIA, et une irradiation lomboaortique. Le taux d'envahissement ganglionnaire lomboaortique varie de 8% pour les stades IB à 30% pour les stades III.

Quant au niveau viscéral, elles intéressent le poumon, le foie, le péritoine, le tube digestif, l'os et le cerveau. Les sites métastatiques osseux les plus fréquents sont la colonne vertébrale surtout lombaire (48% des cas) et le bassin.

Contrairement aux récurrences locorégionales, les métastases restent équivalents entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (12,2 % contre 11,2%).

Dans notre étude, les sites métastatiques étaient : le poumon dans 14,2%, le foie dans 5 cas (7.1%), le péritoine et l'os dans 4 cas chacun (5.7%). L'association de multiples localisations (foie, poumon, os, cerveau) a été retrouvée chez 6 malades (8,57%).

Ces résultats étaient plus élevés que ceux de S. El Majjaoui qui a retrouvé une métastase pulmonaire chez 2.3% des cas, ganglionnaire dans 1.3%, osseuse 2.3%, hépatique dans 1.3%, péritonéale dans 0.5%, cérébrale dans 0.2%.

Selon Martel, contrairement aux récurrences locales, le taux de métastases reste équivalent entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (12,2% contre 11,2%) [123]. Le pronostic des métastases est très sombre. Dans un certain nombre de cas, le traitement est avant tout symptomatique, pouvant comporter une irradiation à visée antalgique.

VIII. Facteurs pronostiques :

Plusieurs facteurs pronostiques influençant la survie ont été mis en évidence, certains sont liés aux caractéristiques des patients (âge, taux d'anémie), d'autres liés à la tumeur (stade, taille, atteinte ganglionnaire, l'histologie) et enfin d'autres liés aux caractéristiques du traitement (étalement).

1. Stade, volume tumoral et degré de fixation à la paroi pelvienne

Les taux de récurrences sont estimés de 50 à 70 % dans les stades localement avancés [105], [124]. À stade égal, le pronostic des tumeurs dont le diamètre est supérieur à 4 cm est plus péjoratif que celui des tumeurs plus petites [105]. Le volume tumoral est un important prédicteur de survie sans récurrence [125]. La définition du volume tumoral « bulky » a été différente selon les séries : 4 cm, 5 cm et parfois même 6 cm. Le contrôle local est inversement

proportionnel au volume tumoral [98]. L'étude rétrospective faite par Mark [126] a montré que la taille tumorale supérieure à 8 cm, l'atteinte du tiers inférieur du vagin, la fixation à la paroi pelvienne de façon bilatérale, l'atteinte ganglionnaire et l'urétéro-hydronephrose étaient des facteurs corrélés à une survie spécifique médiocre.

2. Histologie

Les données bibliographiques paraissent très divergentes. Les études comparant les pronostics des cancers glandulaires et des cancers épidermoïdes, donnent des résultats variables, mais le plus souvent les adénocarcinomes auraient un caractère plus péjoratif. Une étude a montré que les adénocarcinomes étaient plus agressifs et étaient associées à une diminution de la survie des stades précoces et avancés [126].

3. Atteinte ganglionnaire

C'est un signe annonciateur de récurrence. Les patientes ayant un envahissement ganglionnaire ont plus de risque de récidiver et dans un délai plus court que celles dont les ganglions ne sont pas atteints avec des taux élevés de rechute à distance [127]. Le nombre de ganglions envahis, la bilatéralité, la taille des métastases ganglionnaires, et l'envahissement ou non des ganglions para-aortiques ont été identifiés comme prédictors de survie sans récurrence.

4. Réponse tumorale clinique après la première série de traitement

Marcial et al. [128] ont rapporté que le délai de régression tumorale après la radiothérapie externe avait une valeur pronostique. Les patientes ayant atteint la réponse complète à la fin de la première série avaient une survie globale à 3 ans de 95 %, alors qu'elle n'était que de 65 % pour celles qui n'atteignaient la réponse complète que 3 mois après la fin du traitement. Des études [129,130] ont montré que la régression tumorale à la fin de la

radiothérapie externe avait l'avantage de prédire l'évolution avant d'achever le traitement, comparativement à la régression tumorale évaluée après la curiethérapie. Dans toutes ces études, la réponse à la radiothérapie externe était un facteur indépendant influençant le contrôle local, la survie sans maladie et la survie globale dans les analyses multivariées.

5. Âge

L'âge de la patiente a été significatif pour le contrôle local uniquement en analyse multivariée et plusieurs essais ont montré l'infériorité des résultats chez les patientes jeunes [131]. L'âge est aussi le seul facteur influençant la réponse à la radiothérapie externe : les patientes âgées de 50 ans ou plus ont davantage de réponses complètes ou quasi complètes.

6. Anémie

Elle est relativement fréquente au cours des carcinomes du col utérin et son déterminisme est multifactoriel, associant souvent hémorragie, carence martiale, inflammation et infection [132].

Sa fréquence est corrélée au stade tumoral et peut atteindre 40 % dans les stades localement avancés. Un taux d'hémoglobine inférieur à 10 mg/100 ml est relativement lié à une survie spécifique médiocre selon Mark [126].

Girinski a montré dans une étude rétrospective de 386 patientes, que l'anémie pendant la radiothérapie entraînait un risque relatif de récurrence locale de 1.6 et un risque de récurrence locale et métastatique de 1,8 alors que l'anémie avant la radiothérapie n'était pas un facteur significatif. Grogan a montré que les patientes non anémiques en début de traitement et qui le devenaient durant la radiothérapie avaient un pronostic aussi défavorable que celles initialement anémiques [133].

7. Etalement

L'étalement total du traitement est également un facteur influençant le pronostic de manière indépendante. De nombreuses études ont montré que l'allongement de l'étalement pouvait entraîner une perte de 1 à 2 % du taux de contrôle local par jour de prolongation de la durée de traitement en cas de fractionnement classique. Ces éléments sont d'autant plus critiques dans les cancers à division cellulaire rapide, comme ceux du col utérin.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recommande que la radiochimiothérapie doive être achevée dans 8 semaines et ceci est proposé comme mesure de qualité pour le traitement du cancer du col de l'utérus. Le Protocole RTOG actuel reconnaît qu'une prolongation de la durée du traitement au-delà de 67 jours est inacceptable [134].

IX. Prevention du cancer du col de l'utérus :

1. Prévention primaire : Vaccination [135]

Le fait que les HPV représentent un facteur essentiel dans la genèse de plus de 99 % des cancers du col, permet d'envisager la prévention de ce cancer grâce à une vaccination.

Le concept derrière la vaccination prophylactique est d'atteindre des niveaux élevés d'anticorps neutralisants contre des génotypes HPV oncogènes spécifiques. Il existe actuellement trois vaccins approuvés qui comprennent plus ou moins des génotypes différents:

- Cervarix vaccin bivalent, comprenant les deux sérotypes les plus oncogènes, 16 et 18 (70 % des cancers du col) avec probablement une protection croisée sur d'autres types (31 et 45).
- Gardasil vaccin quadrivalent, comprenant, 16 et 18 et les deux sérotypes responsables de 90 % des verrues génitales (6 et 11).

- Gardasil 9, nonavalent, le plus récent, comprenant, en plus du quadrivalent, 5 sérotypes oncogènes, 31, 33, 45, 52, 58, ce qui porte à 90 % le nombre de cancers du col potentiellement prévenus.

En 2015, le Gardasil-9v a été recommandé par l'Agence européenne de médecine. Il est destiné à remplacer à terme le Gardasil-4v et censé augmenter la protection contre 90 % des CCU.

Ces vaccins anti-HPV sont indiqués pour une population bien particulière. Ce sont les jeunes filles/femmes entre 9 et 26 ans qui n'ont pas encore débuté leur activité sexuelle (Monnat et Wallington 2013) [6].

Au Royaume Uni, la couverture vaccinale chez les filles de 12 ans est de plus de 80% et d'environ 50% chez les femmes ayant bénéficié du rattrapage vaccinal. Mesher et al, ont mis en évidence que la prévalence de l'infection à HPV16 et HPV18 a diminué de 7% chez les jeunes de 16-18 ans [136].

Dans notre pays, le vaccin quadrivalent est commercialisé, mais son prix élevé n'est pas à la portée de tout le monde, ce qui rend l'accès à son utilisation encore limité.

1.1. Dépistage :

En 2003, le conseil de l'union Européenne a programmé l'organisation d'un dépistage pour le cancer du col de l'utérus et préconise le frottis cervico vaginal comme test de référence [2].

2. Techniques de dépistage :

2.1. Le frottis cervico vaginal (FCV) :

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin repose sur un examen cytologique : le FCV. La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou, consiste à prélever des cellules du col de l'utérus. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon

contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide, aussi nommé frottis en couche mince. L'interprétation du FCV par les anatomopathologistes se base sur le système de BETHESDA « Annexe II ». La découverte de cellules suspectes, dysplasiques ou tumorales doit être confirmée par l'examen histologique d'un prélèvement biopsique [6].

La cytologie conventionnelle est peu coûteuse et simple mais elle ne permet pas d'effectuer le test HPV sur le même prélèvement. De plus, elle compte beaucoup de faux négatifs dus au mauvais étalement. Quant à la cytologie liquide, elle permet de faire le test HPV sur le même prélèvement, son taux de faux négatifs est plus faible mais elle reste plus chère [136].

Cependant, les données sont encore insuffisantes en termes de sensibilité et spécificité pour privilégier l'une ou l'autre des techniques [46].

2.2. Le typage viral: test HPV

La recherche de l'ADN viral a été intégrée dans le dépistage des lésions pré-invasives. Cela repose sur des techniques de biologie moléculaire basées sur la révélation du génome des HPV au niveau du tractus génital féminin à partir d'un prélèvement réalisé en plus du FCV conventionnel ou de préférence à partir du liquide résiduel d'un frottis en milieu liquide.

Pour les lésions de haut grade, la sensibilité d'un test combiné frottis + test HPV est d'environ 30 à 35% supérieure à celle du frottis seul [137].

Parmi les différentes techniques de détection, seules la technique d'amplification en chaîne de séquences d'ADN par la polymérase (polymerase chain reaction ou PCR) et la capture d'hybride sont considérées suffisamment sensibles et reproductibles pour une utilisation en pratique clinique [16].

2.3. La colposcopie :

La colposcopie consiste à faire un examen du col de l'utérus et du vagin à l'aide d'une loupe binoculaire grossissant de vingt à cinquante fois. Cet examen se déroule en trois temps :

- Une observation sans préparation en regardant au colposcope du col et de la glaire.

- Examen après application de l'acide acétique pour visualiser les cellules présentant une anomalie. L'acido-réaction permet de distinguer les lésions dites acidophiles qui apparaissent blanchâtres.
- Examen après application du Lugol « test de Schiller » qui distingue les zones anormales (non colorées), des zones saines. Les lésions dans ce cas sont dites iodo-négatives.

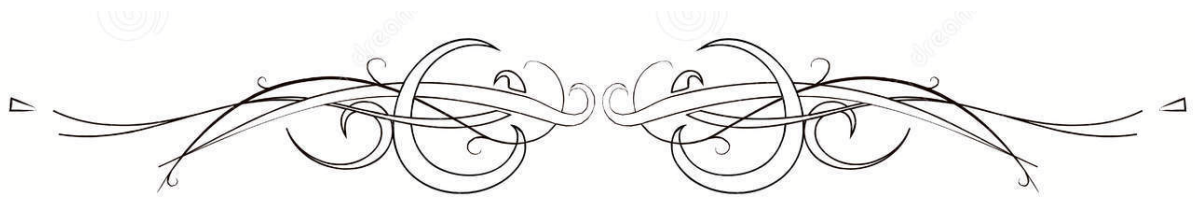
La méta-analyse de Mitchell montre que la sensibilité de la colposcopie pour différencier les cols normaux de toutes les anomalies du col de l'utérus est de 95%, et sa spécificité est de 48% [138].

3. Dépistage du cancer du col utérin au Maroc [139] :

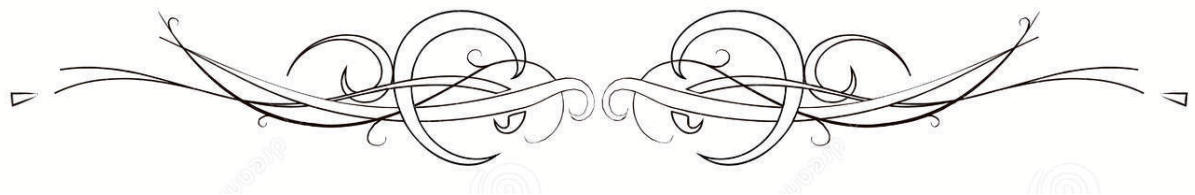
Le Programme National de Détection Précoce et de Traitement des Cancers du Sein et du Col de l'Utérus (PNDPCSCU) a été lancé en 2010 au Maroc par le Ministère de la Santé en tant que composante du Plan National de Prévention et de Contrôle, adopté la même année.

Les principaux objectifs du programme sont d'assurer l'accès à un dépistage de bonne qualité, un diagnostic et un traitement précoces des cancers du sein et du col de l'utérus pour l'ensemble des femmes de la population cible au niveau national « Annexe III ».

Le FCV requiert un matériel et des équipements spécifiques et vu son coût, il est donc difficile à envisager dans les pays à ressources limitées comme le nôtre. Les pays en développement ont opté pour des méthodes alternatives : l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) et du lugol (IVL) facile à adapter à leur réalité socio-économique.



CONCLUSION



Le CCU constitue un problème de santé publique, surtout dans les pays en voie de développement. Au Maroc, il est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme après celui du sein et la 2^{ème} cause de décès par cancer chez la femme [8].

La prise en charge de ce cancer relève d'une concertation pluridisciplinaire puisque elle fait appel à plusieurs intervenants notamment les radiologues, anatomopathologistes, gynécologues obstétriciens, oncologues médicaux et oncologues radiothérapeutes.

Parmi les différents moyens thérapeutiques dont on dispose, la radiothérapie constitue un pilier fondamental dans la prise en charge des cancers du col utérin tout stade confondu, mais sa place est beaucoup plus importante dans les formes localement avancées notamment les stades IB3-IVA. Toutefois, cette radiothérapie a ses impératives et ses contraintes qu'il faut respecter afin d'en tirer le plus de bénéfice. Pour le cancer du col utérin particulièrement, l'étalement reste une des impératives les plus importantes à respecter avec un retentissement direct sur le contrôle local de la maladie et la survie globale des patientes.

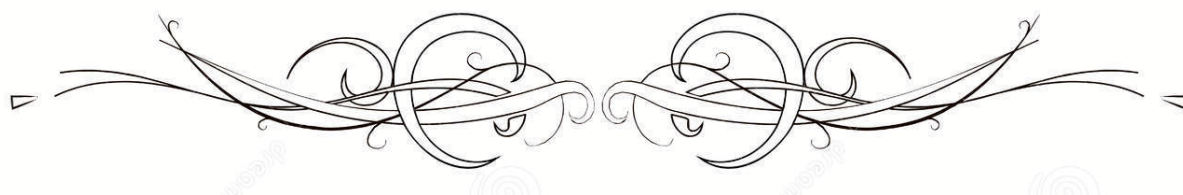
Un autre facteur pronostique majeur dans le CCU reste le stade de la maladie au diagnostic, ainsi les formes localisées relèvent d'un traitement moins invasif avec des résultats thérapeutiques meilleurs, alors que les stades avancés ou disséminés sont généralement plus compliqués à prendre en charge avec un pronostic moins bon.

Malgré tous les progrès en imagerie diagnostique et interventionnelle, en techniques chirurgicales et les avancées majeures en radiothérapie cette dernière décennie, le pronostic de ces patientes dans notre contexte reste assez réservé à cause, en grande partie, de la fréquence des formes localement avancés et métastatiques.

Afin d'améliorer l'index thérapeutique de ce cancer, tous les efforts doivent se concentrer sur la prévention primaire par généralisation du vaccin anti HPV et sur le dépistage systématique de masse qui permettra la prise en charge des lésions précancéreuses à temps et le diagnostic précoce du cancer du col utérin.



RESUMES



Résumé :

Introduction : Le cancer du col utérin est le deuxième cancer gynécologique le plus fréquent après le cancer du sein dans les pays en voie de développement et la quatrième cause de décès par cancer chez la femme à l'échelle mondiale. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la corrélation entre l'étalement de la radiothérapie et les résultats cliniques chez les patients atteints d'un cancer du col de l'utérus traités principalement par chimioradiothérapie concomitante.

Matériel et méthodes : Notre travail a concerné 250 cas de cancers du col utérin localement avancés colligés au centre d'oncologie-hématologie au CHU Mohamed VI de Marrakech entre Janvier 2008 et Décembre 2018.

Résultats : Nos malades avaient un âge médian de 51 ans. Les principaux signes révélateurs étaient les métrorragies, les leucorrhées et la douleur pelvienne. Le principal type histologique retrouvé était le carcinome épidermoïde (87,2%). La classification a été établie selon les critères de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO 2018 et le stade le plus retrouvé était IIB (40%) suivi du stade IIIC (35,6%). Toutes nos patientes ont reçu une radiothérapie externe et 77,6% d'entre elles ont reçu une curiethérapie. L'association radiochimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie avec complément sur les paramètres en cas de leur atteinte a pris la grande part dans la prise en charge dans notre série avec (50,8%). L'étalement médian était de 118 jours (35-149 jours), et seulement 16,53% ont terminé leur traitement en moins de 55 jrs.

L'évolution sans rechute était de 44%, quant au taux de récurrences sur une durée supérieure à 2 ans était de 28%.

Conclusion : Dans notre pays, le cancer du col utérin est un problème majeur de santé publique. Pour améliorer le pronostic, la radiothérapie doit être administrée dans 8 semaines. Cependant, les chances de guérison sont nettement meilleurs lorsque les lésions sont traitées précocement, d'où la nécessité de sensibiliser la population et de multiplier les efforts de dépistage.

Abstract :

Introduction : Cervical cancer is the second most common gynecological cancer after breast cancer in developing countries and the fourth cause of cancer death in women worldwide. The main objective of this study was to evaluate the correlation between overall treatment duration and clinical outcome in cervical cancer patients treated with curative concurrent chemoradiotherapy.

Materials and methods : Our work involved 250 cases of locally advanced cervical cancers collected at the Oncology–Hematology centre at Mohamed VI University Hospital in Marrakech between January 2008 and December 2018.

Results : Our patients were at a median age of 51 years. The main signs were metrorrhagia, leucorrhea and pelvic pain. The main histological type found was squamous cell carcinoma (87,2%). The classification was established according to the criteria of the International Federation of Gynecology and Obstetric FIGO 2018 and the most found stage was IIB (40%) followed by stage IIIC (35,6%). All of our patients received external radiotherapy and 77,6% were treated by brachytherapy. Concurrent chemoradiation followed by brachytherapy with supplement on the parameters in case of their involvement took the largest part in the therapeutic management in our series with (50,8%). The median of overall treatment time was 118 days (35–149days), and only 16,53% completed treatment in less than 55 days.

The progression without relapse was 44%, and the recurrence rate over a period of 2 years was 28%.

Conclusion : In our contry, cervical cancer is a major public health problem. To improve the prognosis, radiation therapy should be administred within 8 weeks. However, the chances of healling are better when the lesions are treated early, hence the need to raise awereness and increase screening efforts.

ملخص:

مقدمة: سرطان عنق الرحم هو ثاني أكثر أنواع السرطانات النسائية شيوعاً بعد سرطان الثدي في البلدان النامية والسبب الرابع لوفيات النساء بسبب السرطان في جميع أنحاء العالم . كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم العلاقة بين مدة العلاج الكلية والنتيجة السريرية لمرضى سرطان عنق الرحم الذين عولجوا بالعلاج الإشعاعي الكيميائي المتزامن.

المواد والطرق : شمل عملنا 250 حالة من حالات سرطان عنق الرحم المتقدمة محلياً التي تم جمعها في مركز الأورام وأمراض الدم في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش بين يناير 2008 وديسمبر 2018.

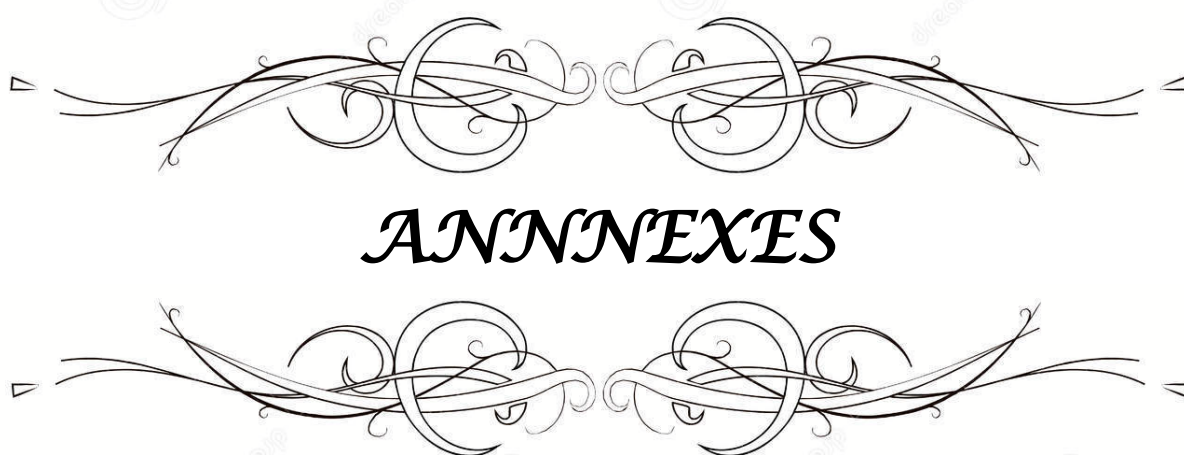
النتائج: كان متوسط عمر مرضانا 51 عامًا. كانت العلامات الرئيسية هي النزيف الرحمي وآلام الحوض.

كان النوع النسيجي الرئيسي الموجود هو سرطان الخلايا الحرشفية (87.2%). تم إنشاء التصنيف وفقاً لمعايير الاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد وشكلت المرحلة IIB النسبة الكبرى (40%) تليها المرحلة CIII (35,6%). تلقى جميع مرضانا العلاج الإشعاعي الخارجي و 77.6% عولجوا عن طريق الأشعة الموضعية. أخذ العلاج الكيميائي المتزامن متبوعاً بالأشعة الموضعية مع تكملة المعلمات اكبر جزءاً في طرق العلاج بنسبة (50,8%). كان متوسط وقت العلاج الإجمالي 118 يوماً (35-149 يوماً) ، وأكمل 16.53% فقط العلاج في أقل من 55 يوماً.

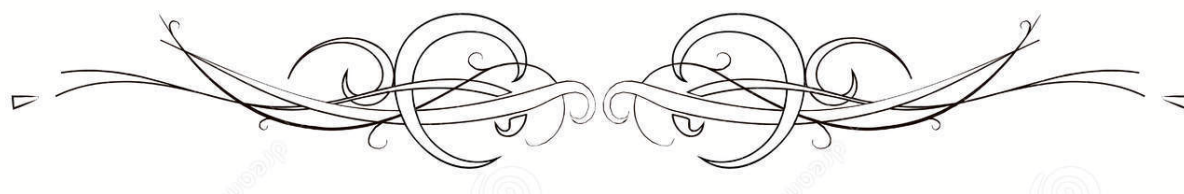
كان التقدم دون الانتكاس 44% ، وكان معدل الانتكاس 28%.

الخلاصة: في بلادنا، يعتبر سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة كبرى . لتحسين التشخيص، يجب إجراء

العلاج الإشعاعي في غضون 8 أسابيع. ومع ذلك، فإن فرص الشفاء تكون أفضل عندما يتم علاج الآفات في وقت مبكر، ومن هنا تأتي الحاجة إلى زيادة الوعي وزيادة جهود الفحص.



ANNEXES



:

Echographie abd-pel :

- Echographie normale : -non -oui
- Echo+Ascite
- Echo+UHN (urétérohydronéphrose)
- Echo+ADP (adénopathie)
- Echo avec métastase

TDM A-P (scanner abdomino pelvien) :

- Paramètres infiltrés
- Extension vagin
- Extension rectum
- Extension vessie
- UHN (urétérohydronéphrose)
- ADP pelviennes
- ADP LA (lomboaortique)

IRM pelvienne :

- Tumeur cervicale
- Paramètres infiltrés
- Extension vagin
- Extension vessie
- Extension rectum
- ADP pelviennes
- ADP LA (lomboaortiques)

Cystoscopie -Non faite -faite normale -faite avec envahissement

Rectoscopie -Non faite -faite normale -faite avec envahissement

Classification FIGO:

Schéma TTT (thérapeutique):

- Chirurgie+radiothérapie externe
- Radiothérapie exclusive
- ARC+curiethérapie
- ARC+chirurgie
- ARC exclusive

Chimiothérapie concomitante: -oui -non

Nombre cures :

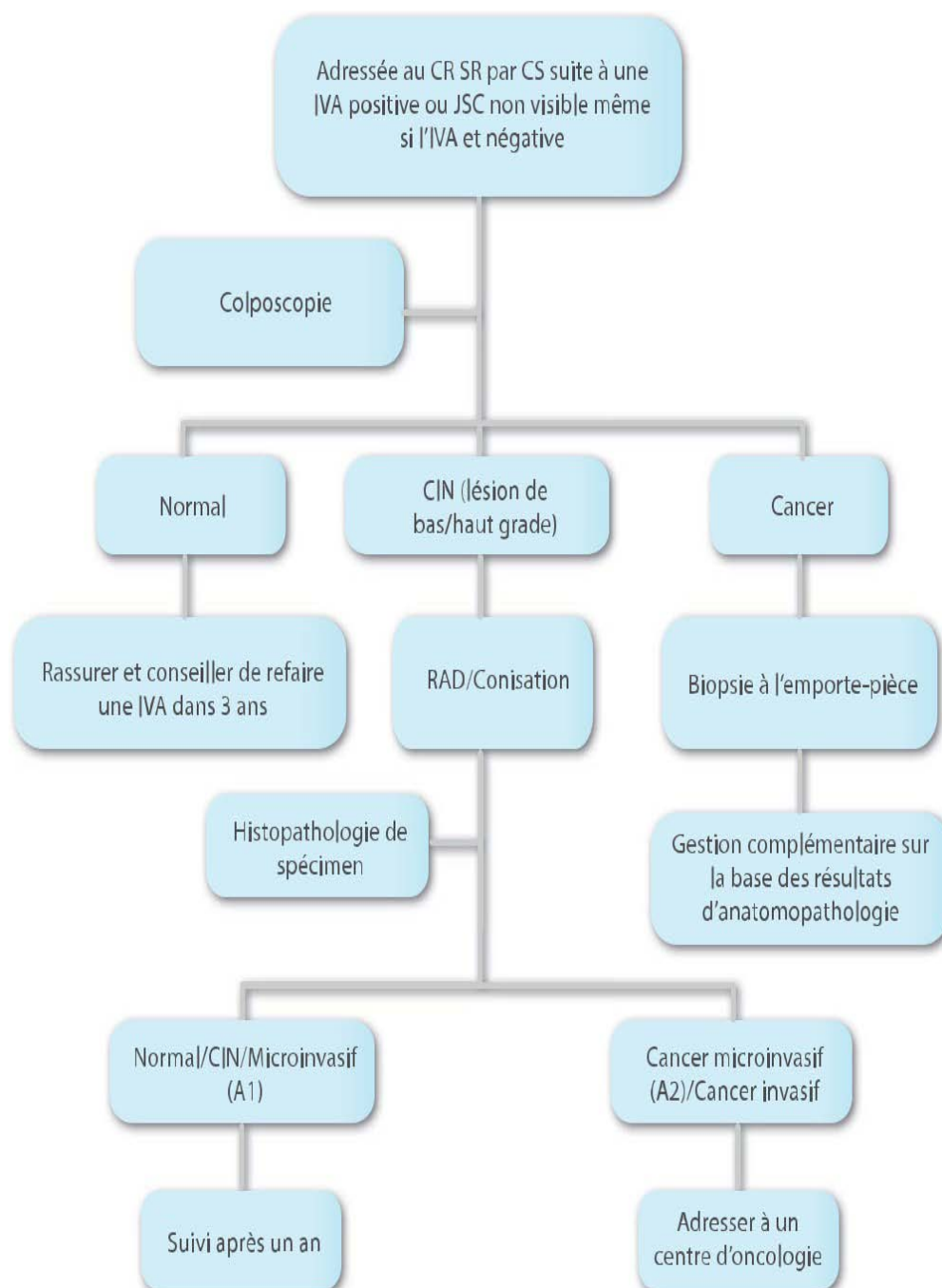
Annexe II

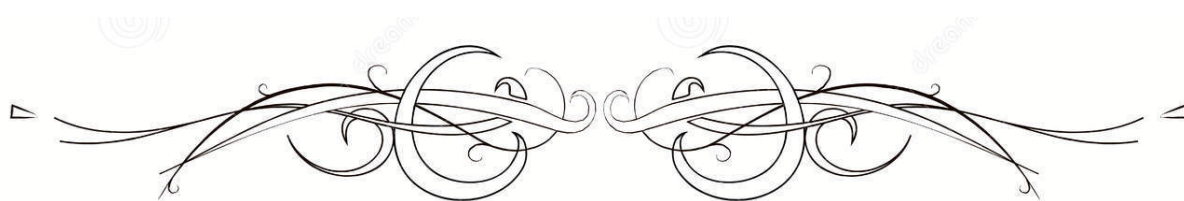
Système Bethesda 2009 pour l'interprétation de la cytologie

QUALITE DE PRELEVEMENT
<ul style="list-style-type: none">• 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)
<ul style="list-style-type: none">• Absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité.• Anomalie des cellules épithéliales.• Autres
INTERPRETATION ET RESULTAT
<ol style="list-style-type: none">1. Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité:<ol style="list-style-type: none">a. Microorganismes:<p>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.</p>b. Autres modifications non-néoplasiques (compte-rendu facultatif, Liste non exhaustive)<ul style="list-style-type: none">• 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:<ol style="list-style-type: none">a. Cellules épidermoïde (malpighiennes) :<ul style="list-style-type: none">• Atypie des cellules épidermoïdes (ASC):<ul style="list-style-type: none">– de signification indéterminée (ASC-US);– ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H).• Lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade (LIEBG).• Lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade (LIEHG).• Carcinome cellulaire épidermoïde.b. Cellules glandulaires :<ul style="list-style-type: none">• 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)<ul style="list-style-type: none">• Cellules endométriales chez les femmes de plus de 40ans.

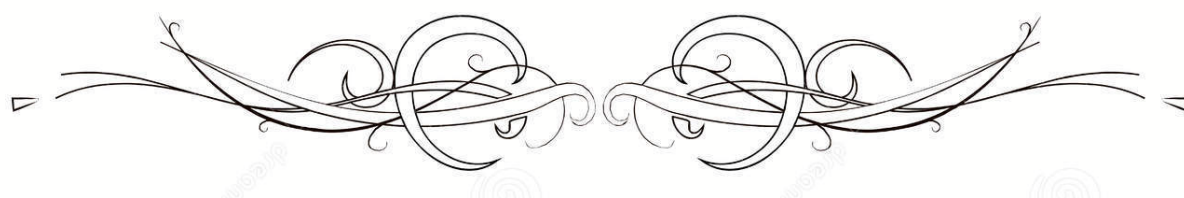
Annexe III

Figure 34. Protocole de prise en charge des femmes positive à l'IVA dans les CR SR [49].





BIBLIOGRAPHIE



1. **F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal,**
« Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, »CA. Cancer J. Clin., vol. 68, no. 6, pp. 394-424, 2018.
2. **Belglaiaa Essaada, et Christiane Mougin.**
« Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc ». *Bulletin du Cancer* 106, n° 11, pp. 1008-22, 2019.
3. **Coibion Caroline et Alain Thille.**
« Cancer du col utérin dans les pays industrialisés et ailleurs : quel bilan d'extension selon les moyens ? » *Imagerie de la Femme* 26, n° 2, pp.86-94, 2016.
4. **Y. Pointreau, A. Ruffier Loubière, F. Denis, and I. Barillot,**
"Cancer du col utérin," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 14, no. SUPPL. 1, pp. 147-153, 2010.
5. **D. Serpos, L. James, H. Bakkali, M. Afif, L. Rahali, J. Irigo et al.**
« Les Facteurs Pronostiques de Survie sans Récidive Chez Les Patientes Atteintes de Tumeur Du Col de l'utérus ». *Pan African Medical Journal* 21, 2015.
6. **Belglaiaa Essaada,**
« Génotypage moléculaire des papillomavirus humains chez des femmes à risque de cancer du col de l'utérus : implication pour le dépistage et la prévention »,2016.
7. **Françoise F. Hamers, Anne-Sophie Woronoff**
«CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE : TENDANCES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ »,2018.
8. **K. Abounouh et al.,**
"Virus associated human cancers in Moroccan population: From epidemiology to prospective research," *Infect. Genet. Evol.*, vol. 75, no. July, 2019.
9. **Registre des Cancers de la région du Grand Casablanca,**
« REGISTRE DES CONCERS », 2016th ed.
10. **Arbyn Marc, Elisabete Weiderpass, Laia Bruni, Silvia de Sanjosé, Mona Saraiya.**
« Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis ». *The Lancet Global Health* 8, n° 2, pp. 191-203, 2020.
11. **National Cancer Institute, Cancer State Facts : Cervical Cancer**
Disponible sur : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>

12. **N'guessan K, Kouakou F, Loué V, Angoi V, Abauleth Y, Boni S.**
« Le cancer du col de l'uterus: aspects épidémiologiques et prise en charge en milieu Africain. » *Le Mali médical*.3, pp. 27–30,2009.
13. **Fritih R. Y. Yousfi, N.Maloum, F. Hadj Hammou, F. Bensrai, Z. Tidadini et al,**
« Cancer du col de l'uterus en Algerie. » *Ann Path* 7(40):p3, 2010.
14. **Lavoué V, L. Voguet, C. Bertel, H. Mesbah, D. Williaume, B. Laguerre et al,**
« Place de la chirurgie avant et après radiochimiothérapie des cancers du col localement évolués : à propos de 102 cas ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 40, n° 1, pp.11-21, 2011.
15. **M. Ait Daoud.**
« LE CANCER DU COL UTÉRIN : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL-MEKNÈS (À propos de 34 cas) », 2020.
16. **C. Clavel et al,**
"Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: A study of 7932 women," *Br. J. Cancer*, vol. 84, no. 12, pp. 1616–1623, 2001.
17. **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).
18. **Institut Pasteur du Maroc,**
« Conseils scientifique et technique », 2013.
19. **the CLEOPATRE Spain Study Group, Esther Roura et al.**
« Predictors of Human Papillomavirus Infection in Women Undergoing Routine Cervical Cancer Screening in Spain: The CLEOPATRE Study ». *BMC Infectious Diseases* 12, n°1, pp. 145, 2012.
20. **J.-R. Giraud, J. Coiffic, P. Poulain, J. Kérisit,**
« Travail original Intérêt de la recherche des néoplasies intra-épithéliales du col utérin », *Vol. 26, n.8*, pp. 798, 1997.
21. **Hausen HaraldZur.**
« INTRACELLULAR SURVEILLANCE OF PERSISTING VIRAL INFECTIONS ». *The Lancet* 328, n° 8505, pp. 489-91, 1986.

22. **Madeleine, Margaret M., Tarja Anttila, Stephen M. Schwartz, Pekka Saikku.**
« Risk of Cervical Cancer Associated With Chlamydia Trachomatis Antibodies by Histology, HPV Type and HPV Cofactors ». *International Journal of Cancer* 120, n° 3, pp. 650-55, 2007.
23. **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, 15-16, 2004.
24. **L.Abdellaoui,**
« CANCER DU COL UTERIN TRAITEMENT CHIRURGICAL (A propos de 49 cas) », 2010.
25. **J. Coiffic and P. Poulain,**
"Intérêt de la recherche des néoplasies intra-épithéliales du col utérin chez les femmes traitées pour annexite J.-R.," 2020.
26. **S. Magendie,**
"LE CANCER DU COL DE K'UTERUS CHEZ LA FEMME JEUNE," Université de Limoges, Faculté de Medecine, 1995
27. **B.R. Soudre, A. Lamien, B. Kone, M.Sanou, B. Sakande.**
« Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au Burkina-Faso », *Médecine d'Afrique Noire*, 39-12, 2009.
28. **S. EL Majjaoui**
« Cancer du col utérin: expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 646 cas : caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques », 2011.
29. **Berraho, Mohamed et al.**
« HPV and Cofactors for Invasive Cervical Cancer in Morocco: A Multicentre Case-Control Study ». *BMC Cancer* 17, n° 1, pp. 435, 2017.
30. **Fatoumata Bintou Sangare,**
"Etude Des Facteurs De Risques Des Lésions Dysplasiques Et Cancéreuses Du Col De L'Utérus Diagnostiquées", 2006.
31. **Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al.**
Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*;359(9312):1093-101, 2002.

32. **Smith JS, green J et al.**
Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review 2013.
33. **Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al.**
« Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. » *Lancet.*;370(9599):1609–21, 2007.
34. **Alliance for Cervical Cancer Prevention,**
« Facteurs de risque du cancer du col utérin: connaissances actuelles, » 2004.
35. **Roura Esther et al.**
« Smoking as a Major Risk Factor for Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort: Smoking and Cervical Cancer in EPIC ». *International Journal of Cancer* 135, n° 2, pp. 453-66, 2014.
36. **O.Marais,**
« Cancer du col de l'utérus et contraception orale, » *Option/Bio*, vol. 19, no. 403, p. 4, 2008.
37. **Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, Anderson M, Edwards R, Steele SJ, et al.**
« Effect of smoking cessation on cervical lesion size. » *Lancet* 1996;347(9006):941–3.
38. **Serour Y, Bendahmane M, Abbou baker, Kraiba R**
« Le tabagisme passif et le risque de l'infection HPV-HR persistante Passive smoking and the risk of persistent HR-HPV Infection », 2017.
39. **BLUMENTHAL P., DONNAY F., EDOUARD E.,**
« Prévention du Cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées ». *Outlook*,18, 1,345–353, 2015.
40. **IARC,**
« Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans « Biological Agent », V100b, 2012.
41. **Kwaśniewska, J. Charzewska, A. Tukendorf, and M. Semczuk,**
« Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection, » *Nutr. Cancer*, vol. 30, no. 1, pp. 39–45, 1998.

42. **A. M. De Zelmanowicz et al.,**
« Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Results from two studies conducted in Costa Rica and the United States, »
Int. J. Cancer, vol. 116, no. 4, pp. 599–605, 2005.
43. **A. Ahlbom, P. Lichtenstein, H. Malmström, M. Feychting, K. Hemminki, and N. L. Pedersen,**
« Cancer in twins: Genetic and nongenetic familial risk factors, »J. Natl. Cancer Inst., vol. 89, no. 4, pp. 287–293, 1997.
44. **BERRAHO Mohamed,**
«Epidémiologie du cancer du col au Maroc »,2012.
45. **G. E. National, D. E. S. Gyn, T. Fran, M. E. S. Journ, and E. S. N. Paris,**
« Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale Les troubles hémorragiques, » in
TRENTÉ-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES, vol. 2008, 2008.
46. **P. Petignat C. Bouchardy P. Sauthier,**
« Dépistage du cancer du col utérin : situation actuelle et perspectives », Rev Med Suisse,
v. 2, 2006.
47. **AZNAGUE,**
« Traitement Chirurgical du cancer du col utérin Expérience du Service de Gynécologie
«A» À propos de «82 cas», 2013.
48. **J.Lansac P.Le Compte H. Marret,**
« Gynécologie pour le praticien » Chapitre Cancer du col de l'utérus, publié par Elsevier
Masson, paris 2011.
49. **Masson,**
Pathologie gynécologique et obstétrique. Page 48, Paris 2012.
50. **Acharki A, Sahraoui S, Benider A, N.Tawfik, Jouhadi H, Bouras N.**
«Cancer du col utérin chez la femme jeune.Etude rétrospectives de 337 cas ». Bulletin du
cancer 2014.
51. **D. Nguyen et al.**
« Chimio radiothérapie dans les cancers du col utérin localement évolués. Étude
rétrospective de 92 patientes traitées à l'institut Curie de 1986 à 1998, »
Cancer/Radiothérapie, vol. 6, no. 4, pp. 201–208, 2002.

52. **Zamiati S., Sahraoui S., Jabri L.**
« Mélanome malin primitif du col utérin : à propos d'un cas avec revue de la littérature. »
Gynecol. Obstet. Fertil. 29, 381–385, 2011.
53. **Sahraoui, N. Bouras, A. Acharki, A. Benider, N. Tawfiq, H. Jouhadi, A. Kahlai**
« Adénocarcinome du col utérin : étude rétrospective de 83 cas » Gynécol Obstét Fertil;
30: 291–8, 2010.
54. **Dem A.**
« Les carcinomes épidermoïdes du col utérin à l'Institut du cancer de Dakar » Cahiers
Santé vol. 18, n° 1, 2008.
55. **Y. ECHAFAI,**
« Cancer du col utérin Etude anatomopathologique », 2019.
56. **Handassi I.**
« Le traitement chirurgical du cancer du col uterin à propos de 140 cas opérés à la
maternité LALA MERYEM à casa blanca » These doctorat en medecine n°79, 2001.
57. **H. SAMI,**
"Place de la radio chimiothérapie concomitante dans la prise en charge du cancer du col
utérin (Étude rétrospective 2008–2014)," 2016.
58. **« la colposcopie »**
<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/gyneco-sage-femme/la-colposcopie>
59. **Hartz L., Fenaughty Am.**
« Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with
cervical intraepithelial neoplasia » 1. Obstet. Gynecol., 98, 4,674–679, 2001.
60. **Organisation mondiale de la santé,**
« Classification OMS histologique des tumeurs du col utérin » Disponible sur :
<https://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php?lang=2>
61. **IARC, « Carcinome épidermoïde »**
Disponible sur : https://screening.iarc.fr/atlascyto_list.php?cat=F1d&lang=2
62. **K. FAICAL,**
« ETUDES ANATOMOPATHOLOGIQUES CANCER DU COL UTERIN: (A propos de 86 cas) »,
2012.

63. **Chagri A,**
« Les tumeurs invasives du col de l'utérus (à propos de 64 cas) »,2009.
64. **Organisation mondiale de la santé,**
« Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. »
Disponible sur : <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=3&lang=1>
65. **S. KAJAM,**
« Profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du col utérin au CHU Mohammed VI de Marrakech », 2012.
66. « http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item147_2/site/html/4.html »
67. **J. Decocq,**
« Les cancers du col utérin : Que peut apporter l'échographie, » robaix France, vol. 1, no., pp. 1-476, 2019.
68. **A. D. E. S. Gyn, T. Fr, T. T. Uatri, M. E. S. Journ, and E. S. Paris,**
"EXTRAIT des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique Recommandations pour la pratique clinique Apport de l'échographie doppler pour la prise en charge des cancers du col.
69. **Thomas and I. Barillot,**
« Radiothérapie des tumeurs du col de l'utérus. Volume tumoral macroscopique et volume-cible anatomoclinique, » *Cancer/Radiothérapie*, vol. 5, no. 5, pp. 629-642, 2001.
70. **D. Groheux et al.,**
« Intérêts de la TEP-TDM pour le cancer du col de l'utérus » *Bull. Cancer*, vol. 96, no. 2, pp. 199-211, 2009.
71. **Liyanage, Sidath H, Charlotte A Roberts, et Andrea G Rockall.**
« MRI and PET Scans for Primary Staging and Detection of Cervical Cancer Recurrence ». *Women's Health* 6, n° 2 pp. 251-69, 2010.
72. **Rossier, C., V. Dunet, O. Matzinger, et J.O. Prior.**
« TEP/TDM en radiothérapie : indications et perspectives ». *Cancer/Radiothérapie* 16, n° 2, pp. 152-63, 2012.
73. **R. Ami Ali,**
« Apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) Dans la prise en charge du cancer du col utérin : (à propos de 20 cas) », 2019.

74. **Okamoto et al.**
« MR Imaging of the Uterine Cervix: Imaging–Pathologic Correlation ». *RadioGraphics* 23, n° 2, pp. 425-45, 2003.
75. **M. Quinn, J. Benedet, F.Odicino, P. Maisonneuve, U. Beller, W. Creasman et al.**
« Carcinoma of the Cervix Uteri ». *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 95, pp. 43-103, 2016.
76. **C. De Oliveira and F. Mota,**
« Cancer du col de l'utérus: classification et explorations pré thérapeutiques » EMC – Gynécologie, vol. 1, no. 1, pp. 1-5, 2006.
77. **Callet, N.**
« Les marqueurs tumoraux sériques dans les cancers de l'ovaire et du col utérin ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 19, n° 6, pp. 366-69, 2004.
78. **Catherine Lamy,**
« Influence de l'âge et du type histologique sur la survie des patientes suivies pour un cancer invasif du col utérin », 2009.
79. **B. ABDOULAYE SOW**
« LES INDICATIONS DE TRAITEMENT CHIRURGICAL DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL UTÉRIN (à propos de 33 cas) », 2020.
80. **Salib Miriam Y., James H. B. Russell, Victoria R. Stewart, Siham A. Sudderuddin, Tara D.**
« 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging ». *RadioGraphics* 40, n° 6, pp. 1807-22, 2020.
81. **A. Bekhouche et al.**
« New FIGO classification and management of cervical cancer, » *Imag. la Femme*, vol. 29, no. 4, pp. 187-194, 2019.
82. **N. EL AARJI,**
« LES CANCERS DU COL UTERIN (A propos de 172 cas) », These doctorat médecine, Casablanca, 2006.
83. **YOMI J., MONKAM G., TAGNI D., DOH A.**
« Traitement des cancers du col utérin : notre expérience à l'hôpital général de Yaoundé à propos d'une série de 111 malades ». *Méd. D'Afrique Noire*, 1996,43, (3), 150-154.

84. **Wright Jason D. et al.**
« Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines »: *Obstetrics & Gynecology* 134, n1, pp. 49-57, 2019.
85. **DURAND J-C., CHARVOLIN J-Y. et al.**
« L'association radio-chirurgicale dans les cancers du col utérin aux stades initiaux ». *Reprod. Hum. Horm.*, 1995, 8, 7,435-440.
86. « <https://www.docteur-benchimol.com/conisation-du-col-uterin.html>. »
87. **A. Bafghi, D. Castaigne, and C. Pomel,**
« Trachélectomie élargie: De la laparoscopie à la voie vaginale » *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.*, vol. 35, no. 7, pp. 696-701, 2006.
88. **F. Foucher et al.,**
« Traitement chirurgical du cancer du col utérin par laparotomie » *EMC -Tech. Chir. - Gynécologie*, vol. 2, no. 1, pp. 1-14, 2007.
89. **S.Ghammad,**
« GUIDE DE PROCEDURE DE RADIOTHERAPIE EXTERNE DES CANCERS GYNECOLOGIQUES », 2019.
90. **Barillot, C. Haie-Méder, C. Charra Brunaud, K. Peignaux, C. Kerr, L. Thomas et al,**
« Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre ». *Cancer/Radiothérapie* 20, pp. 189-95, 2016.
91. **Ferreira da Silva, Ileia, Ilce Ferreira da Silva, et Rosalina Jorge Koifman.**
« Cervical Cancer Treatment Delays and Associated Factors in a Cohort of Women From a Developing Country ». *Journal of Global Oncology*, n° 5, pp. 1-11, 2019.
92. **MackillopWilliam J., Henry Fu, Carol F. Quirt, Peter Dixon, Michael Brundage, et Yunzheng Zhou.**
« Waiting for Radiotherapy in Ontario ». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 30, n° 1, pp. 221-28.
93. **Mahé, M.-A., I. Barillot, et B. Chauvet.**
« Recommandations en radiothérapie externe et curiethérapie (Recorad): 2e édition ». *Cancer/Radiothérapie* 20, S4-7, pp. 324-331, 2016.

94. **S.Bockel,**
« Expérience clinique en curiethérapie adaptative guidée par l'image chez des patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé. », 2018.
95. **Azria, D., C. Hennequin, et P. Giraud.**
« Compensation de la dose totale en cas d'interruption temporaire de radiothérapie externe dans le contexte de la pandémie de COVID-19: mise au point pratique ». *Cancer/Radiothérapie* 24, n° 3 (juin 2020): 182-87.
96. **HK.R TROTT et al, PROF Departement of radiation biology, St Bartholimew's Hospital Medical College, Charterhouse Square, London, UK,**
« REPOPULATION AND OVERALL TREATMENT TIME ».
97. **Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J.**
« The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer ». *Radiother Oncol.* 1992; 25:273-279.
98. **Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA.**
« Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-88.
99. **Girinsky T, Rey A, Roche B et al.**
« Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Dec 1;27(5):1051- 6.
100. **Lanciano RM, Pajak TF, Martz K et al.**
« The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a Patterns of Care Study ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Feb 15;25(3):391- 7.
101. **Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, Stitt JA, Thomadsen BR, Buchler DA.**
« The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jul 30;32(5):1301- 7.
102. **Song S, Rudra S, Hasselle MD, Dorn PL, Mell LK, Mundt AJ, et al.**
« The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy ». *Cancer.*2013;119:325-31.

103. **Lin, Shih-Min, Hsiu-Ying Ku, Ting-Chang Chang, Tsang-Wu Liu, et Ji-Hong Hong.**
« The Prognostic Impact of Overall Treatment Time on Disease Outcome in Uterine Cervical Cancer Patients Treated Primarily with Concomitant Chemoradiotherapy: A Nationwide Taiwanese Cohort Study ». *Oncotarget* 8, n° 49, 2017.
104. **S. El Abbassi, Y.Echchikhi, A.Touil, S.Ahid, S.El Majjaoui, H.El Kacemi.**
« Overall Treatment Time Assessment of Locally Advanced Cervix Cancer », 2017.
105. **Errachdi, A., Asabbane, A., Nkoua Epala, B., Hemmich, M., Kabbali, N., Kebdani, T., et Benjaafar, N.**
« Cancer avancé du col utérin : aspects évolutif et pronostique. Expérience marocaine ». *La Presse Médicale*, 43(10), pp. 257-264, 2014.
106. **Petit. C, A. Suissa, A. Finet, A. Comte, B. Soltys, C. Daveau et al.**
« Respect de l'étalement de la radiothérapie à visée curative : étude prospective ». *Cancer/Radiothérapie* 19, n° 8, pp. 703-9, 2015.
107. **Société Française de Radiothérapie Oncologique,**
« GUIDE DES PROCEDURES DE RADIOTHERAPIE EXTERNE »,2007.
108. **Haute autorité de santé,**
« Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus »,2015.
109. **Chargari. C., S. Gouy, P. Pautier, et C. Haie-Meder.**
« Cancers du col utérin : nouveautés dans la prise en charge en oncologie radiothérapie ». *Cancer/Radiothérapie* 22, n° 6-7, pp. 502-8, 2018.
110. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017.**
111. **N. Bannour et al.,**
« Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches épidémiologique, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas » *Oncologie*, vol. 6, no. 7, pp. 481-488, 2004.
112. **LOGSDON MD., EIFEL PJ. et al.**
« Squamous cell carcinoma of the cervix: analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43: 763-75.

113. **T.Mezzani,**
« CURIETHERAPIE : REFERENTIEL ET BILAN D'ACTIVITE DU SERVICE DE RADIOTHERAPIE CHU HASSAN II FES »,2017.
114. **C.Lafond,**
«Optimisation des techniques de radiothérapie dans le cadre de la prise en charge des patientes traitées par radiochimiothérapie d'un cancer du col de l'utérus »,2018.
115. "https://www.researchgate.net/figure/6-Diagram-of-a-typical-intrauterine-tandem-and-vaginal-colpostat-brachytherapy-placement_fig5_262300425".
116. **C. Haie-Meder et al**
« Radiochimiothérapie concomitante dans les cancers du col de l'utérus: analyse critique des données et mise à jour des Standards, Options et Recommandations » v.4, n.1, pp. 60-75, 2000.
117. **Peter G. Rose, M.D., Brian N. Bundy, Ph.D., Edwin B. Watkins, M.D.**
Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer, *N Engl J Med*,340, pp. 1144-1153,1999.
118. **C. Ferrer, L. Pannel, D. Dupaigne, F. Bons, C. Debrigode, P. Marés al.,**
"Traitement des cancers volumineux du col utérin de stades I et II," *EMC -Gynécologie*, vol. 2, no. 3, pp. 1-13, 2007.
119. **Bhatla, Neerja et al.**
« Cancer of the Cervix Uteri ». *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 143, pp.22-36, 2018.
120. « <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Suivi> »
121. **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.
122. **R. Pearcey et al.,**
« Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix, » *J. Clin. Oncol.*,vol. 20, no. 4, pp. 966-972, 2002.

123. **MARTEL P., CONNAN L., BONNET F.**
« 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.
124. **Kesic V.**
Management of cervical cancer. Eur J Surg Oncol 2006;32:832-7.
125. **Hong JI et al.**
« Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy ». Int J Radiation Oncology Biol Phys 2004;60:249-57.
126. **Mark D, Eifel PJ.**
« Figo IIIb squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy ». Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999;43:763-75.
127. **FOTIOU S., RODOLAKIS A., HARIOT I.**
« Récurrence du cancer du col : facteurs de risque et traitement ». Bull. Cancer. Radiother., 1994, 81,432-436.
128. **Marcial VA, Bosch A.**
« Radiation-induced tumor regression in carcinoma of the uterine cervix: prognostic significance » Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970;108:113-23.
129. **Hong JH, Chen MS, Lin FJ, Tang SG.**
« Prognostic assessment of tumor regression after external irradiation for cervical cancer ». Int J Radiation Oncology Biol Phys 1992;22:913-7.
130. **Datta NR, Pasricha R, Singh U, Srivastava A.**
« Predictors of survival end points in patients with cancer of the cervix on long-term follow-up ». Clin Oncol 2004;16:536-42.
131. **Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE.**
« Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer ». Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:95-100.
132. **Marchal C, Rangeard L, Brunaud C.**
« Impact de l'anémie sur les traitements des cancers du col utérin ». Cancer Radiother 2005;9:87-95.

133. **Grogan M et al.**
« The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix ». *Cancer*. 1999;86:1528–36
134. **Jhawar S, Hathout L, Elshaikh MA, Beriwal S, Small Jr. W, Mahmoud O,**
« Adjuvant Chemoradiotherapy in Cervical Cancer and the Impact of Timing and Duration on Treatment Outcome », *International Journal of Radiation Oncology · Biology · Physics*, 2017.
135. **Vié le Sage, François, et Robert Cohen,**
« Prévenir les cancers : place de la vaccination Papillomavirus en population générale ». *Bulletin du Cancer* 107, no 1, pp. 10 -20, 2020.
136. **E.Lonca,**
« Évaluation des connaissances et des compétences des sages-femmes sur le dépistage du cancer du col utérin », 2015.
137. **C. Bergeron,**
« Cytologie cervicale et prise en charge du frottis anormal, » *EMC –Gynécologie*, vol. 3, no. 1, pp. 1-7, 2008.
138. **Mitchell. M et al**
« Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis ». *Obstetrics & Gynecology* 91, no 4, pp. 626-31, 1998.
139. **C. I. de R. sur la Cancer,**
« Programme de dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus du Maroc Etat de la mise en œuvre, organisation et résultats. », *Emile Philipe*, 2019.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

تأثير مدة العلاج الكلي بالأشعة على توقعات سرطان عنق الرحم

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/12/16

من طرف

السيدة ضحى خياط

المزودة في 26 أكتوبر 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأشعة المتزامنة مع العلاج الكيميائي - مدة العلاج الكلي بالأشعة - تطور

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام {

ع. العمراني

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة

م. خوشاني

أستاذة في العلاج بالأشعة

م. ع. بسيس

أستاذ مبرز في الطب النووي

أ. فخري

أستاذ مبرز في التشريح المرضي

السيد

السيدة

السيد

السيد