



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 183

**CARACTERISTIQUES DIAGNOSTIQUES,  
THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES  
DES CANCERS DU COL UTERIN :  
EXPERIENCE DE L'HMIMV DE RABAT  
SUR UNE DUREE DE 03 ANS (2015 – 2017)**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

**PAR**

**Madame Reine Lafleure LOUFOUMA ANDAKA**

*Née le 30 Juillet 1994 à Makoua*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés :** Cancer; Col utérin; Diagnostic; Radiothérapie; Chimiothérapie

**Membres du Jury :**

**Monsieur Jaouad KOUACH**

Professeur de Gynécologie – Obstétrique

**Monsieur Mohammed EL MARJANY**

Professeur d'Oncologie – Radiothérapie

**Madame Mona NAZIH**

Professeur d'Hématologie

**Monsieur Tarik MAHFOUD**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Madame Sanaa MAJJAOUI**

Professeur d'Oncologie – Radiothérapie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - Clinique Royale  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie - Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie - Obstétrique  
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale  
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique  
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique,

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie  
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie  
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie  
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie  
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale  
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie  
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique  
Pr. CAOUI Malika Biophysique  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAoui Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

#### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAoui CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique

\* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdelouhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laïla  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L.  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhousain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaïb\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

#### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil \*

Pr. BENCHEBBA Driss \*

Pr. DRISSI Mohamed \*

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane \*

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed\*

Pr. BENSghir Mustapha \*

Pr. BENYAHIA Mohammed \*

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali \*

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha \*

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid \*

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane \*

Pr. ERRGUIG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

\* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houada  
 Pr. OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OULAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

\* Enseignants Militaires

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\* Enseignants Militaires

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaïb *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaïb *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* *Enseignants Militaires*



***Dédicaces***

## ***A DIEU LE PERE ETERNEL TOUT PUISSANT***

*Mon âme exalte le seigneur  
Exulte mon esprit en Dieu, mon sauveur !  
Il s'est penché sur son humble servante ; désormais tous les âges me  
diront bienheureuse.  
Le puissant fit pour moi des merveilles ; Saint est son nom !*

*Luc 1, 46-49*

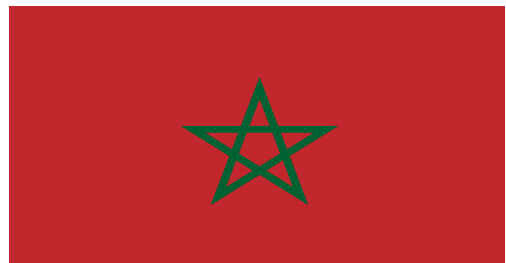
*Je te remercie pour toutes les grâces et les merveilles que tu as faites  
pour moi. Toi le maître des temps et des circonstances par qui tout ceci  
s'accomplit.  
Gloire et louange à toi Seigneur.*

## ***A mon cher pays, la République du CONGO***

*Terre de mes aïeux, ma chère patrie, par cet ouvrage je te fais la  
promesse de toujours t'honorer et te servir en tout lieu et tout temps.*

## ***Au Royaume du Maroc***

*Patrie d'adoption, terre d'accueil et d'intégration, merci pour cette  
hospitalité et les connaissances que j'ai acquises ici. Puisse l'amitié entre  
nos pays perdurer.*



***A son excellence, Monsieur le président de la République du CONGO***

***Denis SASSOU NGUESSO***

***Chef suprême des armées***

***En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.***



***A Monsieur le Général de Division Charles Richard MONDJO,***

***Ministre de la défense***

***En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.***



***A Monsieur le Médecin Général de brigade Pascal IBATA***

***Directeur du service de santé des Forces Armées Congolaises***

***En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.***

***A Monsieur le Capitaine de Vaisseaux Marcel NGOUYA  
Attaché de Défense du CONGO près du Royaume du MAROC***

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.*

*Merci pour vos conseils et vos encouragements.*



***A Monsieur le Colonel Justin AYA***

***Ex Attaché de Défense du CONGO près du Royaume du Maroc***

*Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné cette opportunité.*

*Trouvez en ces mots l'expression de ma profonde gratitude et  
reconnaissance.*

***A Monsieur le Commandant Arnaud César PANGAMBOA  
OSSENGUE***

*Secrétaire près du cabinet de défense de l'ambassade du CONGO au  
royaume du MAROC*

*Merci pour vos aides et votre disponibilité à notre égard.*



***A Messieurs et Mes dames, du corps diplomatique près de de  
l'ambassade du CONGO au royaume du Maroc***

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.*

À  
***FEU SA MAJESTE LE ROI  
HASSAN II***



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

**À**  
**SA MAJESTÉ LE ROI**  
**MOHAMED VI**

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées  
Royales*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE HÉRITIER**  
**MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le bénisse et veille sur lui*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège.*

**À**  
**TOUTE LA FAMILLE ROYALE**



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade  
Mohammed ABBAR  
Professeur d'urologie  
Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.***

*En témoignage de notre grand respect,  
Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin colonel major  
El Mehdi ZBIR  
Professeur en Cardiologie  
Directeur de l'HMIMV –Rabat.***

*En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin colonel major***

***Elbaaj Mohammed***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin général de brigade***

***BOULAHYA Abdellatif***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech***

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel***

***Taoufiq AMEZIANE***

***Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A ceux qui me sont les plus chers*  
*A ceux qui ont toujours cru en moi*  
*A ceux qui m'ont toujours encouragé*

*Je dédie cette thèse à*

## ***A mes parents***

### ***A mon père LOUFOUMA Maurice,***

*J'espère t'avoir rendu fier par ce travail, que Dieu t'accorde la santé. Merci papa.*

### ***A ma mère OBI Pascaline***

*Maman les mots me manquent et ce n'est nullement avec ce paragraphe que je pourrais te témoigner ma reconnaissance, ma fierté, ma gratitude, ma joie d'être ta fille.*

*Merci pour les sacrifices que tu as faits et continue de faire pour la réussite de tes enfants. L'éducation et les valeurs que tu nous as appris (amour du prochain, humilité, respect, courage, travail, résilience, foi, prière) m'ont guidé durant toutes mes études loin de toi. J'espère avoir été à la hauteur.*

*Que DIEU t'accorde la santé et te garde aussi longtemps que possible à nos côtés.*

*Je t'aime maman.*

***A ma grand'mère Marie Andaka***

*Ndonga : mon homonyme, merci pour les sacrifices, les conseils et ta participation dans notre éducation. Je suis fière de porter ton nom et j'espère bien le représenter. Tu es pour moi un modèle.*

*Je te dédie ce travail.*

***A ma marraine Maman Julienne Ondziel Gnelenga***

*Merci pour votre soutien et vos aides, Merci d'avoir cru en moi. Vous êtes pour moi un modèle de réussite, de courage et force. Je vous témoigne ma gratitude.*

### ***A ma famille maternelle***

*A mon feu grand-père **Ikoko Alexandre**, je n'ai pas eu la chance de te connaître, mais le peu qu'on a pu me raconter sur toi me permet de dire que je suis fière d'être ta petite fille. Je sais que de là-haut tu veilles sur nous. Que ton âme repose en paix.*

*Mes tantes et oncles : **Ikoko Blandine, Ikoko césarienne et Ikoko Stève**  
Mes feux oncle **Ikoko Jean-Claude** et tante **Ikoko Pélagie**, de là-haut je ne peux qu'imaginer votre joie, puissent vos âmes reposer en paix.*

*Mes frères et sœurs : **Opoko Princilia, Loufouma Giresse, Loufouma Elbédia Myriam, Loufouma Mpendi Revelhy** ; merci de toujours être là et de supporter les caprices de la toute dernière.*

*Mes cousins et cousines : **Dany Otsomba-Ikoko, Herman-Christ Ndinga, Eunice Mbola, Prince Ngoua-Ikoko, Franchel Ebenga, Ange Tsooso-Ebola, Délonge, Marielle, Carmelo, David, Pascaline, Niclèche, Déo-gracias, Messi, Divine, Erica.***

*Mes neveux et nièces : **Gloria, Gédéon, Jude, Médiatrice, Princilia, Pacifique, Lafleur, Grace, Mélissa, Colette, Jean-claude,**  
Je suis fière et reconnaissante de faire partie de cette grande famille.  
Votre amour, fierté, confiance et vos encouragements à mon égard me comblent.*

*Je vous aime tous et vous dédie ce travail.*

***A mes beaux-frères : ELOKO Magloire, AKIESSE Hyvernel et BOUTOTO Béni** ; merci pour vos conseils et encouragements.*

***Au médecin OPOKO Althel Pharel**, merci pour ton soutien et tes encouragements.*

## ***A ma famille paternelle***

*A mes feux grands parents : **MPENDI et MOULOBO** que je n'ai pas eu la chance de connaître ; que vos âmes reposent en paix.*

*A mes tantes : **Céline, Henriette et FLORE** ; merci pour vos conseils et encouragements.*

*A ma feu-tante **Madame MOUANDZA Thérèse**, tu nous as toujours accueillis dans ta maison et je n'oublierai jamais tes conseils et tes encouragements. Puisse ton âme reposer en paix.*

*A mes frères et sœurs : **Loufouma Mauria, Loufouma Fael, Loufouma Rogacia et Loufouma Jordan** ; je vous dédie ce travail.*

*A tous mes cousins et cousines, spécialement ya **Armand MATETE et l'Abbé Ulysse MOUANDZA** merci pour vos conseils et vos encouragements.*

*A toi ma chère cousine **Audrey Patricia Lembe MOUANDZA**, madame la juge, Ya Patou tu es parti trop tôt et tu me manques.*

*Tes messages d'amour, tes conseils et tous les moments passés ensemble me manquent. Tu étais et tu resteras pour moi un modèle.*

*J'espère être pour **Emmanuel et Sandra** ce que tu as été pour moi.*

*Repose en paix yaya.*

***A toi mon amour AKOUYA Yverech Bryved***

*Merci d'être entré dans ma vie, tu es mon confident et l'épaule sur laquelle je me repose.*

*Cette aventure nous l'avons partagée ensemble depuis le début ; mes joies, mes doutes, mes angoisses je les ai partagés avec toi malgré la distance.*

*Merci pour ton soutien infaillible et inconditionnel.*

*Je t'aime mon amour et je te dédie ce travail.*

***A tous les religieux et religieuses***

*La communauté des **Frères Franciscains**, la communauté des **Sœurs de la Croix de Chavanod**, la communauté des **Sœurs de la Doctrine Chrétienne** et les **Prêtres Diocésains** : par vos enseignements religieux, vos conseils et vos divers soutiens, vous avez contribué à ma réussite. Je vous témoigne ma gratitude, que Dieu vous guide dans vos missions.*

***A tous mes anciens professeurs***

*De l'école primaire Isidore Bakandja, Du collège SAINTE CROIX  
et du Lycée Champagnat de Makoua : vous m'avez permis d'avoir  
les bases nécessaires qui m'ont permis de faire la médecine.*

*Trouvez en ce travail le fruit de votre dévouement. Je vous suis  
reconnaissante.*

***A la communauté Congolaise de l'ERSSM***

*Les médecins capitaines **Chardel KEBI, Lesly MAKELE, Alban  
ELENGA, Nogaëlle ONGAGNA** ; les médecins lieutenants **Gyls  
GANDAUD, Matas MBOMBANGA, ITOUA YOYO, Frederick  
ONIANGUE, ONKA Beyamet** ; mes anciens Ondongo **OYELA,  
Coddy OKOBO et Issami DEBI** : merci de m'avoir accueilli et  
guidé en ce royaume.*

*Mes jeunes : **BOKATOLA Camille Osée, LEBI Jessica Mady,  
NDINGA Monica, LONGUEGNEKE Evans Exaucé, Pascal  
ELENGA, DARYL IBOKO** : continuez à faire briller les couleurs  
de notre pays. Le CONGO compte sur vous.*

***A la communauté des PAYS amis de l'ERSSM***

*Nous venons des pays différents, mais nous avons un seul but le rayonnement de nos pays respectifs et celui de l'AFRIQUE. A tous ceux (jeunes et anciens) que j'ai croisés durant mon cursus, merci pour votre soutien et vos conseils.*

***A toute ma promotion 2017 : SAIDOU Boubacar Rigo, OUEDRAOGO Jonathan, MAHAMAT Zaynaba, WOODCOCK Dania, Djenaba CAMARA, Brigitte KONE, JOUMAS Kesly Jeny ; merci pour les moments de joie et parfois de peine partagés ensemble. Nous avons à jamais une histoire commune : la promotion est unie, sacrée et indivisible.***

***Aux médecins capitaines KAO AYEKINAME, Diane Fanny FIOBEME, Jeannine Renée DJANGUELI ; mes grandes sœurs que j'ai trouvées en ce royaume, je vous dédie ce travail. Merci pour vos précieux conseils et votre soutien en toutes circonstances à mon égard.***

***A mes jeunes : Kaisoiria CHIPIER, Britney HONANA, Isabelle LASSY-TATY, Amanda ALIZANON, Sonia Erica NTSAMA TSANGA ; merci pour votre soutien. Que cette thèse soit pour vous une source d'inspiration.***

***A tout le personnel de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire : officiers supérieurs, officiers subalternes et sous-officiers ; merci pour votre dévouement au bon fonctionnement de cette belle école.***

*A toutes les responsables du groupement fille et toutes les monitrices que j'ai rencontrées à l'ERSSM ; merci pour votre disponibilité et tous les services rendus à mon égard.*

*A toutes les personnes qui me soutiennent de loin ou de près dont j'ai omis les noms de façon involontaire, je vous remercie et dédie ce travail.*



***Remerciements***

***A notre maître et président de thèse***

***Monsieur Jaouad KOUACH***

***Professeur de gynécologie-Obstétrique***

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Vos compétences, vos qualités professionnelles, votre grande rigueur scientifique et votre sens de transmission du savoir dont nous avons bénéficié lors de notre passage dans votre service ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre profond respect et notre plus grande estime.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur Mohammed EL MARJANY*  
*Professeur d'Oncologie – radiothérapie*

*C'est un privilège et un honneur pour moi de vous avoir comme rapporteur  
afin de mener ce travail de fin d'étude.*

*Vous m'avez mise en confiance pour ce travail qui me semblait irréalisable.  
Vous m'avez guidée tout au long de son élaboration avec bienveillance,  
compréhension et disponibilité.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de ma gratitude et de ma  
profonde reconnaissance.*

***A notre maître et juge de thèse***

***Madame Mona NAZIH***

***Professeur en hématologie***

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage respectueux de notre reconnaissance et notre admiration.*

***A notre maître et juge de thèse***

***Monsieur Tarik MAHFOUD***

***Professeur en Oncologie médicale***

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.*

*Veillez croire, cher maître, l'expression de nos sincères remerciements  
et de notre admiration .*

*A notre maître et juge de thèse*

*Madame Sanaa MAJJAOUI*

*Professeur en Oncologie – Radiothérapie*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.*

*Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre profond respect et de  
notre reconnaissance.*



***Liste des abréviations***

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>CIN</b>	: Néoplasie intra-épithéliale
<b>CUV</b>	: Curiethérapie utéro-vaginale
<b>ESGO</b>	: European Society for Gynecological Oncology
<b>ESPG</b>	: European Society of Pathology
<b>ESTRO</b>	: European Society for Radiotherapy and Oncology
<b>FIGO</b>	: Fédération internationale de gynécologie obstétrique
<b>HDR</b>	: High dose rate
<b>HPV HR</b>	: Human Papilloma Virus à haut risque
<b>HPV</b>	: Human Papilloma Virus (ou Papillomavirus Humain)
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IVA</b>	: Inspection visuelle après application de l'acide acétique
<b>IVL</b>	: Inspection visuelle après application de la la solution de Lugol
<b>LDR</b>	: Low dose rate
<b>PET -scanner</b>	: Tomographie par émission de positons
<b>RCC</b>	: Radio-chimiothérapie concomitante
<b>RTH</b>	: Radiothérapie
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience acquis



***Liste des illustrations***

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.....	10
<b>Figure 2:</b> Répartition des patientes selon l'aspect du col.....	12
<b>Figure 3:</b> Répartition des patientes selon le stade tumoral.....	14
<b>Figure 4:</b> Répartition histologique de nos patientes .....	15
<b>Figure 5:</b> Répartition des patientes selon la classification de FIGO après examen clinique et bilan d'extension.....	19
<b>Figure 6:</b> Répartition des patientes selon les modalités de la radiothérapie .....	22
<b>Figure 7:</b> Répartition des patientes selon les modalités de la chirurgie.....	24
<b>Figure 8:</b> Répartition des patientes selon le site de la métastase.....	27
<b>Figure 9:</b> Utérus d'une femme en âge de procréer .....	30
<b>Figure 10:</b> Anatomie du pelvis .....	30
<b>Figure 11:</b> Schéma illustrant le drainage lymphatique du col utérin.....	32
<b>Figure 12:</b> Schéma montrant l'épithélium endocervical, l'épithélium exocervical et la zone de jonction .....	33
<b>Figure 13:</b> Epithélium pavimenteux stratifié (× 20) .....	34
<b>Figure 14:</b> Epithélium cylindrique.....	35
<b>Figure 15:</b> Jonction pavimento-cylindrique (x10).....	36
<b>Figure 16:</b> Représentation schématique du génome du HPV montrant la disposition de l'E précoce ou non des gènes de structure, les gènes de capsid (L1 et L2) et la région régulatrice en amont (URR) .....	41
<b>Figure 17:</b> Représentation schématique du génome HPV16.....	42

<b>Figure 18:</b> Principe de génotypage par technique Luminex®.....	43
<b>Figure 19:</b> Chronologie et histoire naturelle du développement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus .....	45
<b>Figure 20:</b> Modification de l'épithélium de la dysplasie au cancer invasif infiltrant...46	
<b>Figure 21:</b> Développement du cancer du col de l'utérus .....	46
<b>Figure 22:</b> Estimation du taux d'incidence et de mortalité du CCU spécifiques de chaque région dans le monde .....	49
<b>Figure 23:</b> Réalisation d'un frottis cervico-utérin .....	57
<b>Figure 24:</b> a et b : techniques de FCU.....	57
<b>Figure 25:</b> Test d'inspection visuelle après application d'acide acétique à 4%.....	59

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Répartition des patientes selon l'infiltration de la paroi vaginale .....	12
<b>Tableau 2:</b> Localisation des adénopathies au pet scanner .....	17
<b>Tableau 3:</b> Répartition des patientes selon les modalités thérapeutiques .....	20
<b>Tableau 4:</b> Données des comptes rendus anatomopathologiques des pièces opératoires. ....	25
<b>Tableau 5:</b> Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène. Bouvard et al., Lancet Oncol, 2009 .....	40
<b>Tableau 6:</b> Incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc selon les données des registres du cancer .....	50
<b>Tableau 7:</b> Résultats de l'examen clinique .....	64
<b>Tableau 8:</b> Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO), d'après Bhatla et al. ....	72
<b>Tableau 9:</b> Classification des types d'hystérectomie selon PIVER .....	77
<b>Tableau 10:</b> Classification de Querleu et al. ....	78
<b>Tableau 11:</b> modalités thérapeutiques en fonction du stade dans notre série .....	92



***Sommaire***

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Matériel et méthodes</b> .....	4
Matériel .....	5
Type et cadre de l'étude .....	5
Méthodes .....	5
1. Critères d'inclusion .....	5
2. Critères d'exclusion .....	5
3. Collecte et exploitation des données .....	6
a. Données épidémiologiques .....	6
b. Données cliniques .....	6
c. Données paracliniques .....	6
d. Prise en charge thérapeutique .....	7
e. Le suivi .....	7
4. Analyse statistique .....	7
<b>Résultats</b> .....	8
I. Epidémiologie .....	9
A. Age .....	9
B. Statut hormonal .....	9
C. Facteurs de risque .....	9
1. Age du mariage .....	9
2. Age de la première grossesse .....	9
3. Parité .....	9
4. Tabagisme .....	9
5. IST .....	9
II. Clinique .....	10

A. Circonstances de découvertes .....	10
B. Délai du diagnostic .....	11
C. Examen clinique .....	11
1. Taille tumorale .....	11
2. Aspect du col.....	11
D. Classification clinique de FIGO.....	14
III. Paraclinique .....	15
A. Frottis cervico-vaginal.....	15
B. Biopsie cervicale .....	15
C. Imagerie .....	16
1. IRM pelvienne.....	16
2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne .....	16
3. PET-Scanner .....	17
D. Explorations endoscopiques .....	18
1. Rectoscopie .....	18
2. Cystoscopie .....	18
E. Bilan biologique .....	18
IV. Classification après examen clinique et bilan d'extension .....	19
V. Traitement .....	20
A. Radiothérapie .....	21
1. Modalités.....	21
2. Volumes cibles .....	22
3. Dose, fractionnement et étalement .....	22
4. Complément .....	23
B. Curiethérapie utéro-vaginale.....	23
C. Chimiothérapie concomitante .....	23

D. Chirurgie.....	24
1. Modalités.....	24
2. Anatomopathologie de la pièce opératoire .....	25
VI. Surveillance et évolution .....	26
A. Surveillance .....	26
B. Evolution.....	26
C. Récidives et métastases.....	26
1. Récidives locorégionales .....	26
2. Métastases .....	27
<b>Discussion</b> .....	28
I. Rappels .....	29
A. Rappels anatomiques.....	29
1. Configuration et rapport anatomique du col de l’utérus.....	29
2. Vascularisation sanguine .....	31
3. Drainage lymphatique.....	31
4. Innervation .....	33
B. Rappels histologiques.....	33
II. Histoire naturelle du cancer du col de l’utérus.....	38
A. Qu’est-ce que le cancer .....	38
B. Qu’est-ce que le cancer du col utérin .....	38
C. Le papillomas virus humain.....	39
D. Les lésions précancéreuses .....	44
E. Les modalités d’extension du cancer du col utérin .....	47
III. Caractéristiques épidémiologiques des cancers du col de l’utérus.....	48
A. Fréquence.....	48
B. Age .....	50

C. Facteurs de risque.....	51
1. L'infection à papillomavirus humains.....	52
2. L'âge précoce des rapports sexuels.....	52
3. La multiparité.....	53
4. La multiplicité des partenaires sexuels et l'existence d'autres infections génitales.....	53
5. Le tabagisme.....	54
6. L'utilisation au long cours de contraceptifs oraux oestroprogestatifs.....	54
7. Le déficit immunitaire acquis.....	55
IV. Moyens de dépistage.....	56
A. Le frottis cervico-vaginal.....	56
B. L'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) ou de la solution de Lugol (IVL).....	58
C. Les tests d'HPV.....	60
V. Diagnostic des cancers du col de l'utérus.....	61
A. Diagnostic clinique.....	61
1. Circonstances de découverte.....	61
2. Délai du diagnostic.....	62
3. Examen clinique.....	62
a. Examen au spéculum.....	62
b. Touchers pelviens.....	63
B. Diagnostic paraclinique.....	64
1. Moyens anatomopathologiques.....	64
a. Histologie.....	64
b. Types histologiques.....	65
2. Bilan d'extension.....	65
a. Echographie abdominopelvienne.....	65
b. IRM pelvienne.....	66

c. TDM abdomino-pelvienne .....	68
d. Pet-scanner .....	69
e. Radiographie pulmonaire .....	70
f. Cystoscopie .....	70
g. Recto-sigmoïdoscopie .....	70
VI. Classification TNM et FIGO.....	71
VII. Traitement.....	73
A. Moyens thérapeutiques des cancers du col de l'utérus.....	73
1. Chirurgie .....	73
a. Chirurgie conservatrice .....	73
(1) Conisation.....	74
(2) Trachélectomie .....	75
b. Chirurgie radicale.....	76
(1) L'hystérectomie et la colpohystérectomie.....	76
(2) La paramérectomie .....	77
(3) La lymphadénectomie .....	78
(4) L'annexectomie .....	79
(5) La transposition ovarienne .....	79
(6) L'exentération pelvienne.....	80
(7) La technique du ganglion sentinelle .....	81
2. Radiothérapie .....	82
a. Radiothérapie externe.....	82
(1) Techniques d'irradiation .....	82
(2) Volumes cibles.....	84
(3) Schéma thérapeutique : dose, fractionnement et étalement .....	85
(4) Organes à risque .....	85

b. Curiethérapie utérovaginale.....	86
3. Chimiothérapie .....	89
B. Indications thérapeutiques .....	90
1. Stade IA1 .....	91
2. Stade IA2 .....	91
3. Stades IB1 et IIA1 .....	91
4. Stades IB2, IIA2, IIB et les stades III et IVA .....	92
5. Stade IVB.....	92
VIII. Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du col utérin .....	93
IX. Surveillance et évolution .....	95
A. Surveillance .....	95
B. Evolution.....	95
X. Prévention des cancers du col de l’utérus .....	97
A. Prévention primaire .....	97
1. Information, éducation et communication .....	97
2. Vaccination prophylactique anti-HPV.....	98
B. Prévention secondaire : dépistage et traitement des lésions précancéreuses.....	100
1. Le frottis cervico utérin.....	101
2. L’inspection visuelle après application de l’acide acétique (IVA) ou de la solution Lugol (IVL).....	101
3. Les tests de détection d’HPV .....	102
C. Prévention tertiaire .....	103
D. Politique de dépistage.....	103
<b>Conclusion</b> .....	105
<b>Résumé</b> .....	108
<b>Annexe</b> .....	112
<b>Références</b> .....	115



A l'échelle mondiale, le cancer du col utérin continue d'être l'un des cancers les plus répandus chez les femmes, se classant au quatrième rang des cancers les plus fréquents après les cancers du sein, colorectal et pulmonaire. En 2018, on estimait qu'il y avait environ 570 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus avec 311 000 décès par an.

Les études épidémiologiques ont mis en évidence un lien étroit entre la survenue de ce cancer et l'infection persistante par les papillomavirus humains à haut risque (HPV-HR)[1, 2].

Dans les pays développés, des programmes permettent aux jeunes filles de se faire vacciner contre le papillomavirus humain (HPV) et aux femmes d'être régulièrement dépistées. Grâce au dépistage, les lésions précancéreuses peuvent être décelées à des stades où elles peuvent être facilement traitées [3].

Dans les pays en développement, l'accès limité à ces mesures de prévention ne permet pas un diagnostic précoce, ainsi la maladie est diagnostiquée à un stade plus avancé.

Au Maroc, le cancer du col utérin représente un problème majeur de santé publique et se classe au deuxième rang, après le cancer du sein chez la femme, en termes d'incidence et de mortalité avec plus de 3300 nouveaux cas et près de 2500 décès recensés chaque année[4].

En absence d'un registre national du cancer, les données publiées au Maroc sont limitées au nombre de cas enregistrés dans certains centres d'oncologie ; de ce fait, l'incidence du cancer du col utérin pourrait être beaucoup plus élevée que celle estimée[4].

La relation causale entre les HPV-HR et le CCU, l'existence d'un vaccin contre le HPV et l'évolution lente du CCU précédé de lésions précancéreuses qui peuvent être dépistées et traitées, font de ce cancer une maladie évitable.

L'objectif de notre travail est d'analyser les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques, évolutives ainsi que les modalités de la prise en charge thérapeutique au sein de notre service.



***Matériel et méthodes***

## **Matériel**

### **Type et cadre de l'étude**

Notre travail est une étude rétrospective portant sur les patientes admises pour cancer du col utérin et ayant bénéficié d'une prise en charge au sein du service de radiothérapie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat sur une durée de trois ans allant du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2017 ; totalisant un nombre de 84 dossiers.

## **Méthodes**

### **1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude :

- les patientes ayant un diagnostic histologique du cancer du col utérin,
- les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge thérapeutique dans notre service et d'un suivi régulier .

### **2. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de notre étude :

- les patientes n'ayant pas bénéficié de prise en charge,
- les dossiers non exploitables ,
- les patientes non atteintes du cancer du col de l'utérus ,
- les patientes transférées dans un autre centre pour prise en charge.

### **3. Collecte et exploitation des données**

Nos données résultent de l'exploitation des dossiers des patientes, qui ont été retranscrites sur une fiche d'exploitation (annexe 1) contenant plusieurs paramètres : épidémiologique, clinique, paraclinique, la prise en charge thérapeutique et le suivi.

#### **a. Données épidémiologiques**

Nous avons étudié l'âge de la patiente (au moment du diagnostic, du mariage et de la première grossesse), le statut hormonal (ménopausée ou non), la parité séparée en trois groupes (0, 1-3 et  $\geq 4$ ) et les antécédents (notion d'IST ou non et de tabagisme ou non).

#### **b. Données cliniques**

Elles comprennent les circonstances de découverte, le délai du diagnostic en mois et les données de l'examen clinique initiale nous ayant permis de classer les malades selon la classification de FIGO en stade de la maladie (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA, IVB).

#### **c. Données paracliniques**

Les données des différents comptes rendus histologiques ont été retranscrites dans nos fiches nous permettant de les classer en type histologique (carcinome épidermoïde, adénocarcinome ou autres) avec leur différenciation ; nous avons aussi collecté les données des différentes explorations (échographie abdominopelvienne, imagerie par résonance magnétique, tomodensitométrie, PET scanner et autres). Les données du bilan biologique (hémoglobine et la fonction rénale) ont été aussi retranscrites.

#### **d. Prise en charge thérapeutique**

Elle a été étudiée selon le type et les modalités du traitement primaire (radiothérapie, radio-chimiothérapie concomitante et/ou chirurgie).

#### **e. Le suivi**

Pour le suivi de nos patientes, nous avons collecté les données de l'évolution : le contrôle locorégional, la récurrence locorégionale ou à distance, la date de la dernière consultation et l'état de la patiente (vivante, décédée ou perdue de vue)

### **4. Analyse statistique**

L'analyse statistique des données a été réalisée par le SPSS pour Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectif et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes  $\pm$  écart-type pour les variables à distribution normale ; et en médiane et interquartile (IQR) pour les variables avec des distributions asymétriques.

Le taux de survie a été analysé avec la méthode Kaplan-Meier



***Résultats***

Sur les 84 patientes enregistrées dans notre service, 81 dossiers ont été inclus dans notre étude et 3 exclus car ne respectant pas les critères d'inclusion.

## **I. Epidémiologie**

### **A. Age**

L'âge de nos patientes était compris entre 26 et 76 ans avec une moyenne d'âge de 53,70 avec un écart type de 10,03.

### **B. Statut hormonal**

Plus de la moitié des femmes de notre série étaient ménopausées représentant un pourcentage de 56,8%.

### **C. Facteurs de risque**

#### **1. Age du mariage**

Dans notre série, il est compris entre 14 et 34 ans avec une moyenne d'âge de mariage à 18,1ans  $\pm$  2,58.

#### **2. Age de la première grossesse**

L'âge moyen de la première grossesse est de 19,61 ans  $\pm$  4,56 avec les âges extrêmes de 16 et 36 ans.

#### **3. Parité**

La parité dans notre série varie entre 1 à 12 enfants avec une moyenne de 4,81 $\pm$  1,98, soit 81,5% de patientes multipares et 18,5% de pauci-pares.

#### **4. Tabagisme**

La majorité des patientes de notre série était non fumeuse ce qui représente un pourcentage de 98,8 et 1,2% de patiente fumeuse.

#### **5. IST**

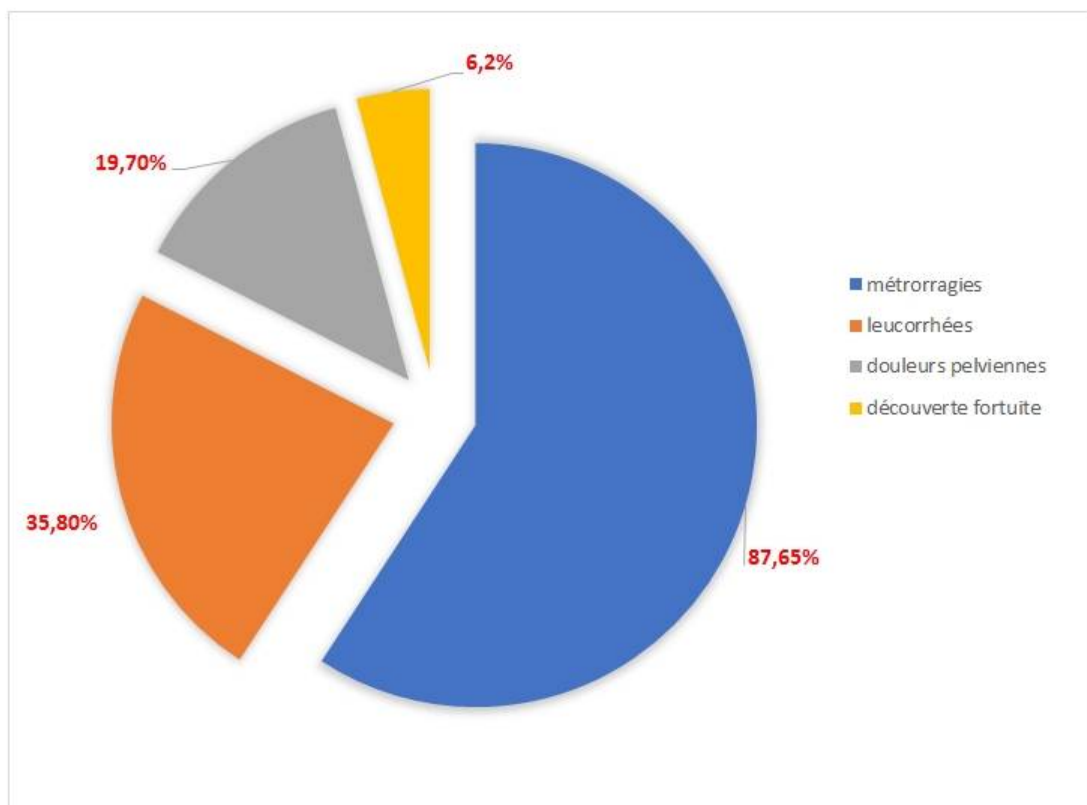
Dans notre série, 13,6%(n=11) de patientes avaient un antécédent d'infection sexuellement transmissible à répétition.

## II. Clinique

### A. Circonstances de découvertes

Les principales circonstances de découverte retrouvées chez nos patientes sont :

- Les métrorragies : maitre symptôme chez 71 patientes soit 87,65%
- Les leucorrhées chez 29 patientes soit 35,80%
- Les douleurs pelviennes chez 16 patientes soit 19,70% et
- Par découverte fortuite chez 5 patientes soit 6,2%.



**Figure 1: Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.**

## **B. Délai du diagnostic**

Le délai du diagnostic est la durée entre date d'apparition des premiers symptômes et celle de la réalisation de la biopsie du col de l'utérus. Dans notre série, il est compris entre 1 mois et 3 ans avec une médiane de 06 mois [2-12].

## **C. Examen clinique**

L'examen clinique a été réalisée sans anesthésie pour 71 patientes soit 87,7% et sous anesthésie générale pour 10 patientes soit 12,3%.

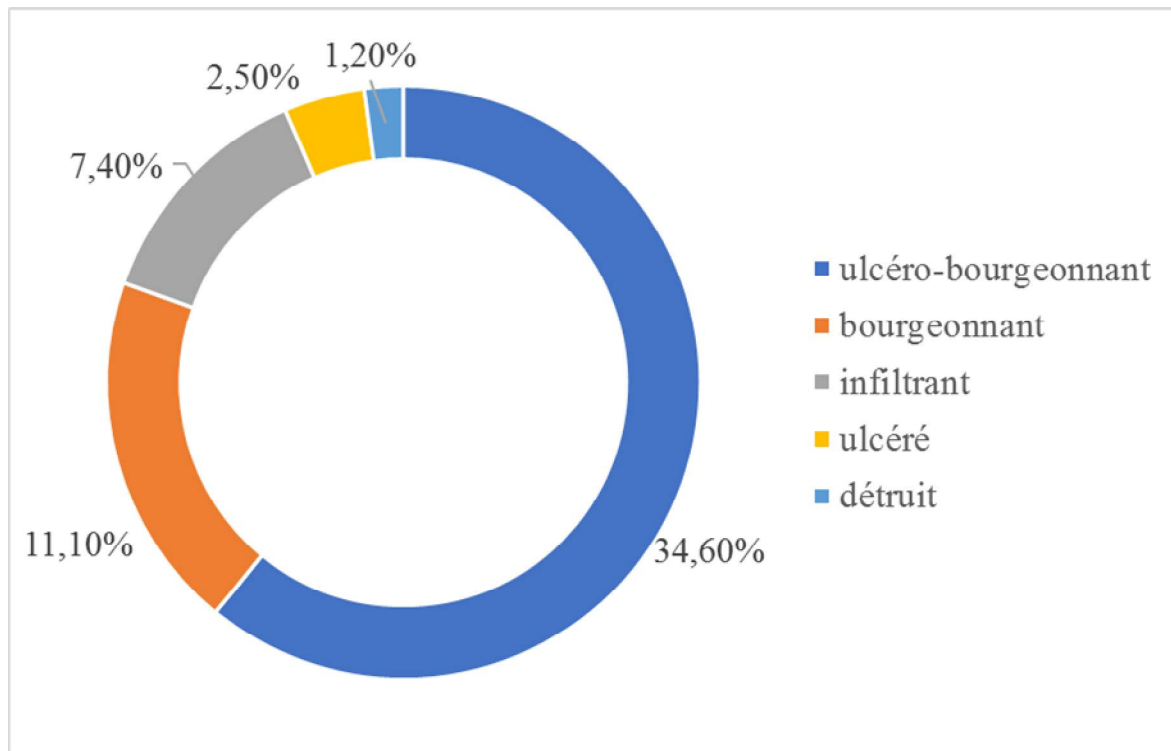
### **1. Taille tumorale**

La taille moyenne de la tumeur était de 4,57 cm  $\pm$  1,71.

### **2. Aspect du col**

Dans notre série, l'aspect du col à l'examen clinique était :

- Ulcéro-bourgeonnant chez 28 patientes soit 34,6%
- Bourgeonnant chez 09 patientes soit 11,1%
- Infiltrant chez 06 patientes soit 7,4%
- Ulcéré chez 02 patiente soit 2,5% et
- Détruit chez 01 patiente soit 1,2%.



**Figure 2: Répartition des patientes selon l'aspect du col.**

Les paramètres étaient envahis chez 47 patientes soit 58%.

La paroi vaginale était infiltrée chez 44 patientes soit 54,3%.

Infiltration de la paroi vaginale	Nombre	Pourcentage
Paroi vaginale libre	37	45,9%
Infiltration au 1/3 supérieur	32	39,5%
Infiltration au 1/3 moyen	10	12,3%
Infiltration au 1/3 inférieur	2	2,5%
Total	81	100%

**Tableau 1: Répartition des patientes selon l'infiltration de la paroi vaginale**

La tranche de section vaginale chez les patientes ayant bénéficiées d'une chirurgie première était :

- Saine chez 09 patientes soit 11,1% et
- Envahie chez 02 patientes soit 2,5%.

## D. Classification clinique de FIGO

A l'issu de l'examen clinique, les patientes ont été classées selon la classification de FIGO et le diagramme ci-dessous montre la répartition des patientes selon leur stade tumoral

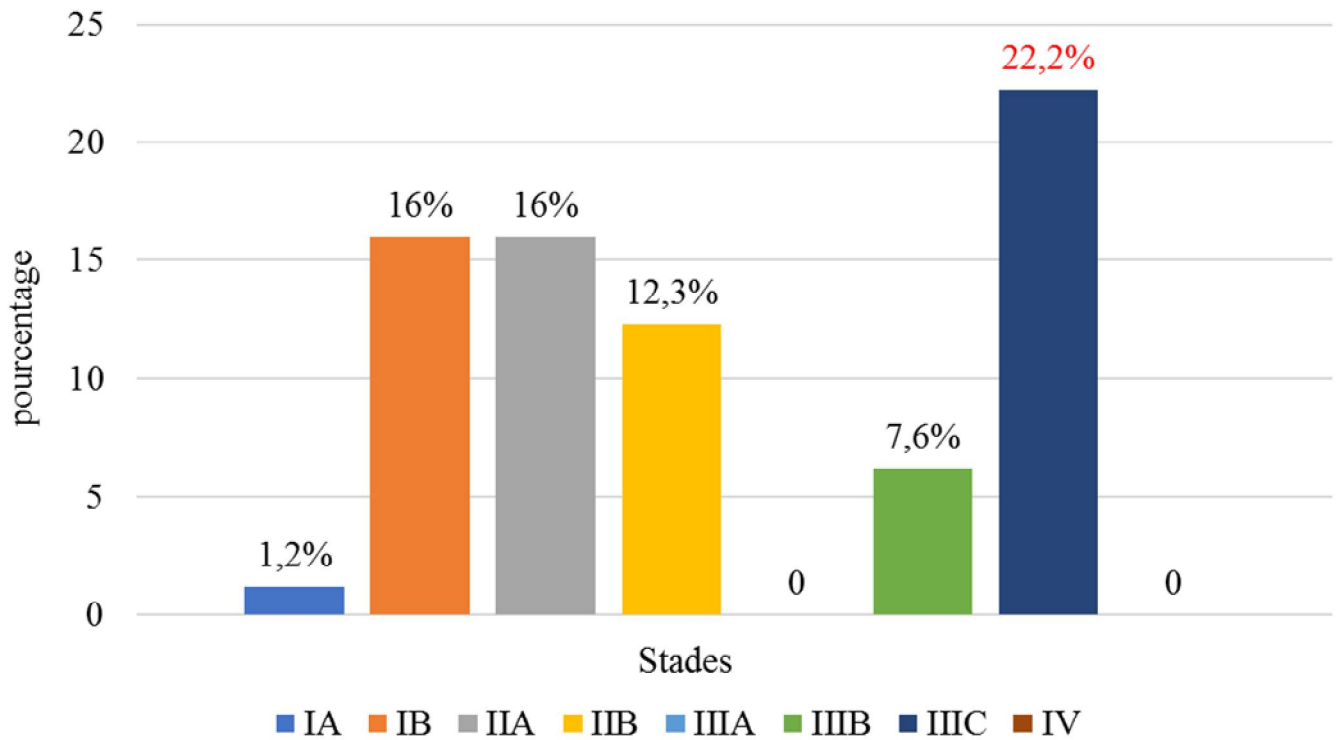


Figure 3: Répartition des patientes selon le stade tumoral

### III. Paraclinique

#### A. Frottis cervico-vaginal

Seulement 10 patientes soit 12,4% ont bénéficié d'un frottis cervico-vaginal ; dont 08 patientes avaient un frottis anormal et 02 patientes un frottis normal.

#### B. Biopsie cervicale

Les types histologiques dans notre série étaient :

- chez 71 patientes soit 87,7% un carcinome épidermoïde,
- chez 09 patientes soit 11,1% un adénocarcinome et
- chez une patiente un carcinosarcome.

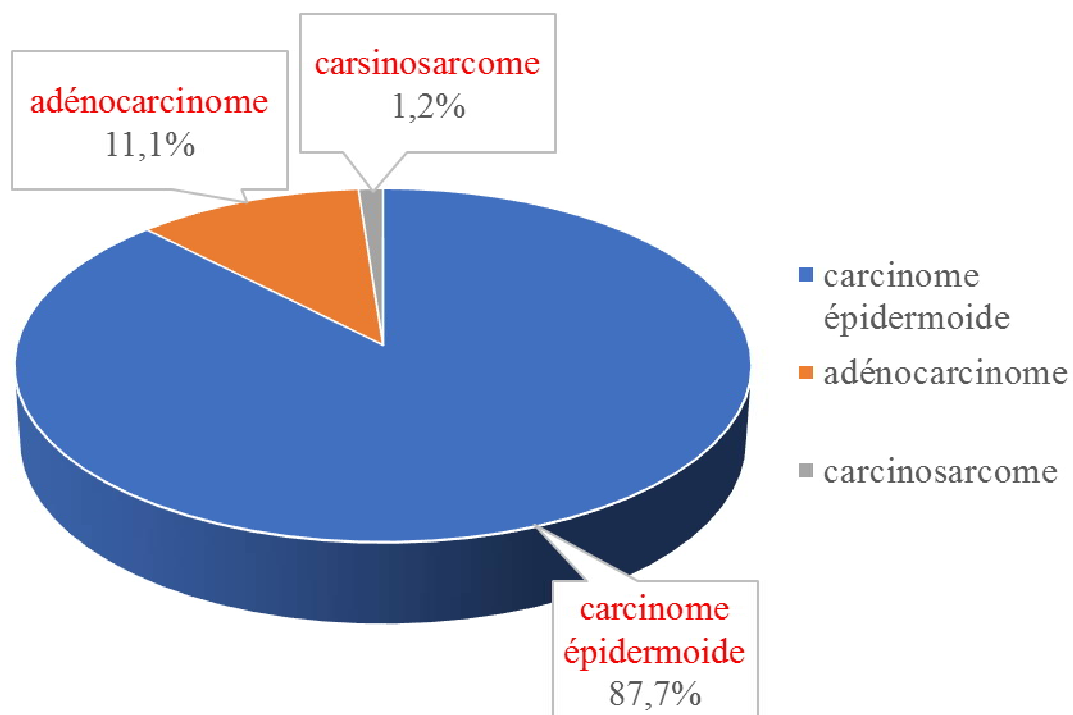


Figure 4: Répartition histologique de nos patientes

## **C. Imagerie**

### **1. IRM pelvienne**

Elle a été réalisée chez 75 patientes soit 92,6%.

La taille moyenne de la tumeur à l'IRM était de 49,2 mm  $\pm$  18,3 et 29 patientes soit 35,8% avaient un envahissement des paramètres.

Les adénopathies pelviennes ont été retrouvées chez 40 patientes soit 49,4%.

14 patientes (17,3%) avaient un envahissement des organes pelviens dont 09 cas (11,1%) de la vessie et 05 cas (6,2%) de la vessie et du rectum

### **2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne**

La tomodensitométrie a été faite chez 17 patientes soit 21% dont 11 TDM thoraco-abdomino-pelviennes et 06 TDM abdomino-pelviennes. Parmi ces patientes 08 (9,9%) avaient des adénopathies locorégionales ; 03 (3,7%) un envahissement des organes pelviens notamment de la vessie chez 02 patientes et de la vessie et du rectum chez une patiente ; et 02 des métastases à distances (01hépatique et 01pulmonaire).

### 3. PET-Scanner

Plus de la moitié de notre série a bénéficié d'un pet-scanner soit 56,8%(n=46).

Les adénopathies pelviennes et lombo-aortiques ont été retrouvées dans 24,7%(n=20) des cas.

	Nombre	Pourcentage
Manquants	63	77,8
ADP iliaques	12	14,8
ADP lombo-aortiques	1	1,2
ADP iliaques + ADP lombo-aortiques	5	6,2
Total	81	100,0

**Tableau 2: Localisation des adénopathies au pet scanner**

D'autres sites hypermétaboliques suspects ont également été retrouvés dans 12,2%(n=09) des cas notamment :

- Des adénopathies médiastinales chez 05 patientes (7,9%)
- Osseuses chez 03 patientes (3,6%)
- Hépatiques chez 01 patientes (1,2%)
- Vessie chez 02 patientes (2,4%)
- Rectum chez 01 patiente (1,2%)
- Ganglions axillaires chez 01 patientes (1,2%)

## **D. Explorations endoscopiques**

### **1. Rectoscopie**

Seulement une patiente soit 1,2% a bénéficié d'une rectoscopie qui était normale.

### **2. Cystoscopie**

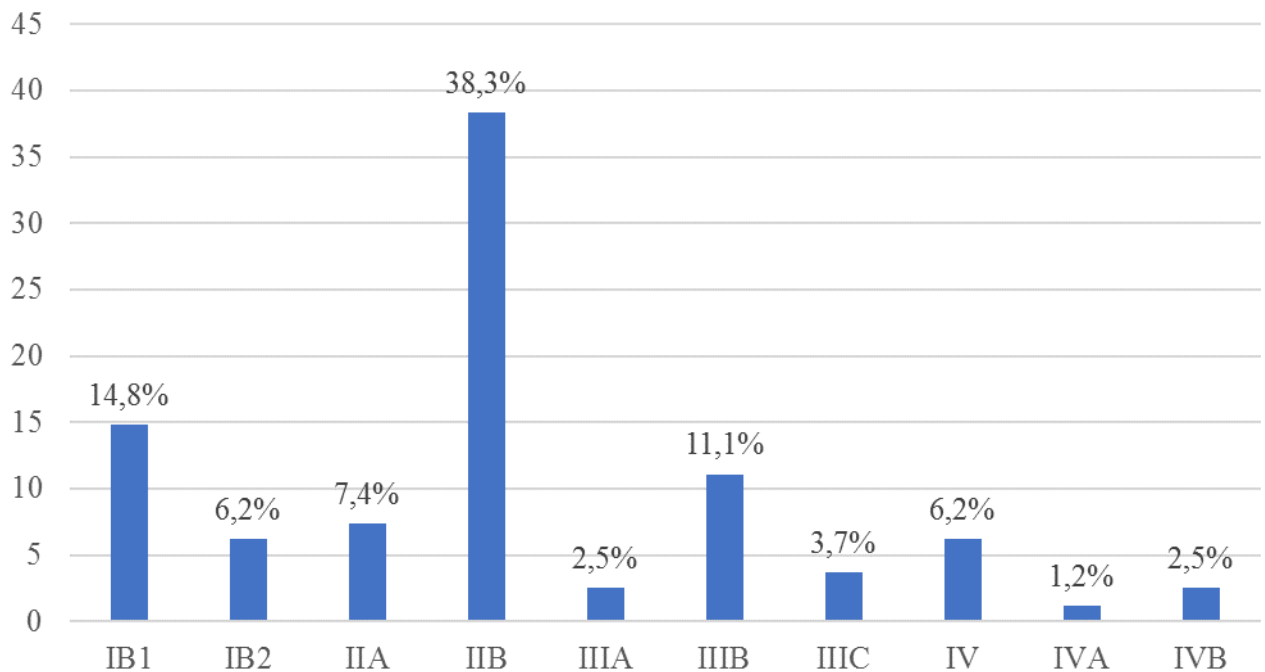
La cystoscopie a été réalisée dans notre série chez 08 patientes et 03 d'entre elle avaient une muqueuse suspecte ; ainsi des biopsies ont été réalisées et étaient positives.

## **E. Bilan biologique**

Nous avons retrouvé une anémie avant le traitement dans 13,6%(n=11) des cas de notre série et seulement 3,7% (n=3) avait une fonction rénale altérée.

#### IV. Classification après examen clinique et bilan d'extension

A l'issue de l'examen clinique, de l'imagerie et du bilan d'extension les patientes étaient classées selon le stade tumoral ; la figure ci-dessous illustre la répartition de nos patientes :



**Figure 5: Répartition des patientes selon la classification de FIGO après examen clinique et bilan d'extension**

## V. Traitement

Dans notre série, les patientes ont été traitées par :

- Radio-chimiothérapie concomitante chez 53 patientes (65,4 %)
- Chirurgie suivie ou non d'un traitement adjuvant (RCC ou RTH post-op) en fonction des facteurs prédictifs de rechutes chez 25 patientes (30,9%)
- Radiothérapie seule 3,7% (n=3).

Le tableau ci-dessous résume la répartition de nos patientes selon la modalité thérapeutique.

	Nombre	Pourcentage
RTH exclusive	3	3,7
RCC	53	65,4
RCC pré-op	4	4,9
RCC post-op	7	8,6
RTH post-op	13	16,0
Chirurgie seule	1	1,2
Totale	81	100,0

**Tableau 3: Répartition des patientes selon les modalités thérapeutiques**

## **A. Radiothérapie**

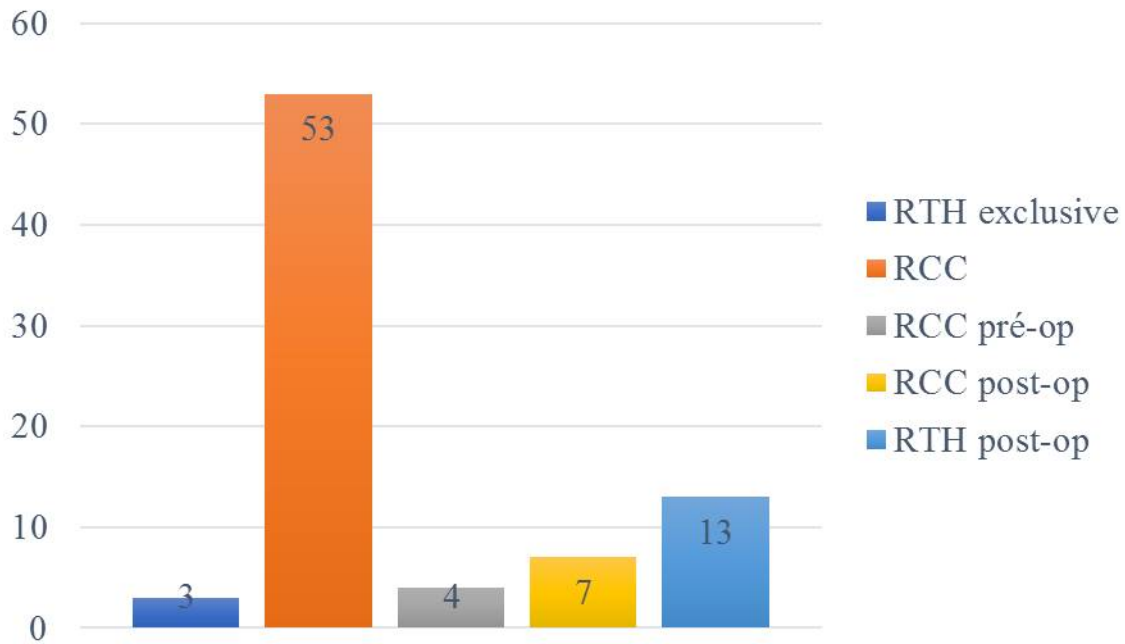
### **1. Modalités**

La radiothérapie fut délivrée en 2 temps :

- Radiothérapie externe sur le pelvis en mode VMAT ou en 3D conformationnelle délivrant 45/46 Gy en 23/25 séances et en 5 semaines
- le complément de radiothérapie est délivré par curiethérapie utero-vaginale chaque fois que possible ; dans le cas contraire le complément est délivré par radiothérapie externe.

Elle a été faite chez 98,8% (n=80) de patiente dans notre série dont :

- Une radiothérapie exclusive : 3,7% (n=03)
- Une radiothérapie avec chimiothérapie concomitante : 65,4% (n=53)
- Une RCC préopératoire : 4,9% (n=04)
- Une RCC post-opératoire : 8,6% (n=07)
- Une RTH post-opératoire : 16% (n=13).



**Figure 6: Répartition des patientes selon les modalités de la radiothérapie**

## **2. Volumes cibles**

Le volume cible était :

- le pelvis (col + utérus + vagin + annexes + ganglions pelviens à savoir les gg iliaques internes, iliaques externes et iliaques primitives) chez 86,7%(n=70) des patientes,

- le pelvis + ganglions lombo-aortiques chez 12,3%(n=10) des patientes.

## **3. Dose, fractionnement et étalement**

La dose totale reçue de la première série était de 45- 46 Gy.

Les fractions étaient comprises entre 1,80 et 2 Gy avec une médiane de 1,80 Gy.

L'étalement de la première série de la radiothérapie était de 44 jours±13.

#### **4. Complément**

29 patientes soit 35,8% ont bénéficié d'un complément soit sur les adénopathies soit sur les paramètres ou sur les deux représentant respectivement les pourcentages de 9,9%(n=08) ; 16%(n=13) et 8,6 %(n=07).

#### **B. Curiethérapie utéro-vaginale**

Dans notre série de cas, la curiethérapie utéro-vaginale a été faite chez 52 patientes soit 64,2 %.

Elle était de barrage chez 10 patientes soit 12,3% et en complément de la radiothérapie chez 42 patientes soit 51,9%.

Toutes la patientes ont bénéficié d'une curiethérapie type HDR.

La dose totale de la curiethérapie était comprise entre 10Gy et 28Gy avec une médiane de 21Gy ; la dose par fraction était de 05Gy et 07Gy.

L'étalement était compris entre 01et 02 jours.

#### **C. Chimiothérapie concomitante**

Les drogues utilisées dans notre série étaient : la cisplatine, la carboplatine et la gemcitabine. Ainsi :

- 56,8% soit 46 patientes ont reçu la cisplatine
- 6,2% soit 05 patientes la carboplatine
- 3,7% soit 03 patientes la cisplatine remplacée par la carboplatine en raison d'une altération de la fonction rénale.
- 1,2% soit 01 patiente la gemcitabine.

La dose moyenne pour les patientes ayant reçu la cisplatine était de 67,63mg par semaine avec les doses extrêmes de 57,6 et 80 mg.

Le nombre total de cures était de 04 (+/-1).

## D. Chirurgie

### 1. Modalités

Dans notre série 25 patientes soit 30,9% ont bénéficié d'une chirurgie :

- chirurgie première : 25,9% (n=21)
- chirurgie post-RCC : 4,9% (n=4).

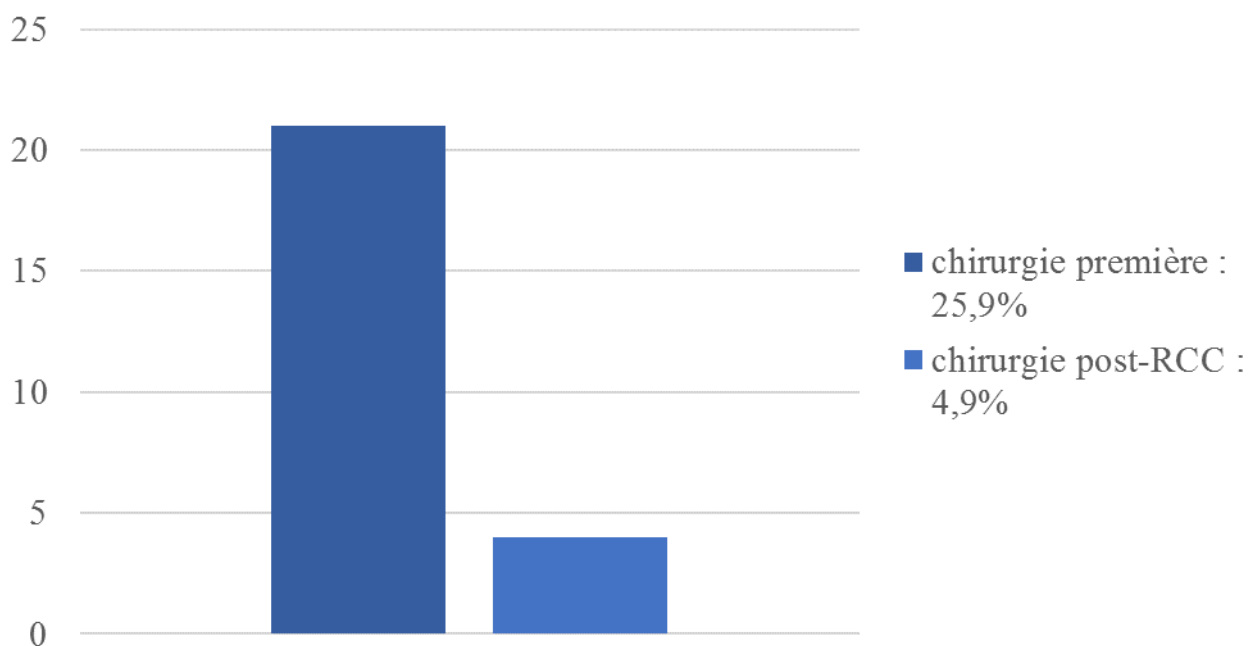


Figure 7: Répartition des patientes selon les modalités de la chirurgie

## 2. Anatomopathologie de la pièce opératoire

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous les données des comptes rendu anatomopathologiques des patientes ayant bénéficié de la chirurgie.

		Nombres de cas	Pourcentage	
Type histologique	Carcinome épidermoïde	15	18,5%	
	Adénocarcinome	07	8,6%	
	Autres	Absence de résidu tumoral	02	2,5%
		Carcinosarcome	01	1,2%
Différenciation	Bien différencié	4	4,9%	
	Moyennement différencié	13	16%	
	Peu différencié	0	0	
	Indifférencié	0	0	
Taille tumorale	≤4 cm	14	17,3%	
	≥4cm	04	4,9%	
Embole vasculaire	Oui	06	7,4%	
	Non	15	18,5%	
Invasion stromale	≤1/3	03	3,7%	
	≥1/3	12	14,8%	
Tranche de section vaginale	Saine	19	23,5%	
	Envahie	03	3,7%	
Paramètre	Sain	17	21%	
	Envahi	02	2,5%	
Envahissement ganglionnaire	Nombre de ganglions prélevés(moyenne)	12		
	Nombre de ganglions envahis(maximum)	02		

**Tableau 4: Données des comptes rendus anatomopathologiques des pièces opératoires.**

## **VI. Surveillance et évolution**

### **A. Surveillance**

Les patientes de notre série ont été suivies jusqu'au mois d'Aout 2019 à raison d'une consultation tous les 03 mois durant les deux premières années ensuite d'une consultation tous les 06 mois durant 03 ans puis d'une consultation annuelle à partir de la 5<sup>ème</sup> année.

### **B. Evolution**

Le recul moyen est de 29 mois (2ans et demi).

54 patientes soient 66,7% étaient en bon contrôle loco-régionale.

Au cours du suivi 32 patientes ont été perdu de vue. Nous avons contacté ces patientes afin de s'enquérir de leur état de santé ; sur les 32 patientes concernées :

- 04 rapportent être en bonne santé
- 09 sont décédées et
- 19 restent injoignables.

Ainsi, 64,2% des patientes sont en vie, 12,3% décédées et 23,5% perdues de vue.

### **C. Récidives et métastases**

#### **1. Récidives locorégionales**

Nous avons enregistré dans notre série 06 patientes qui présentaient une récurrence locorégionale soit 7,4% dont :

- 04 récurrences locales :4,9%
- 02 récurrences ganglionnaires (lomboaortiques) : 2,5%.

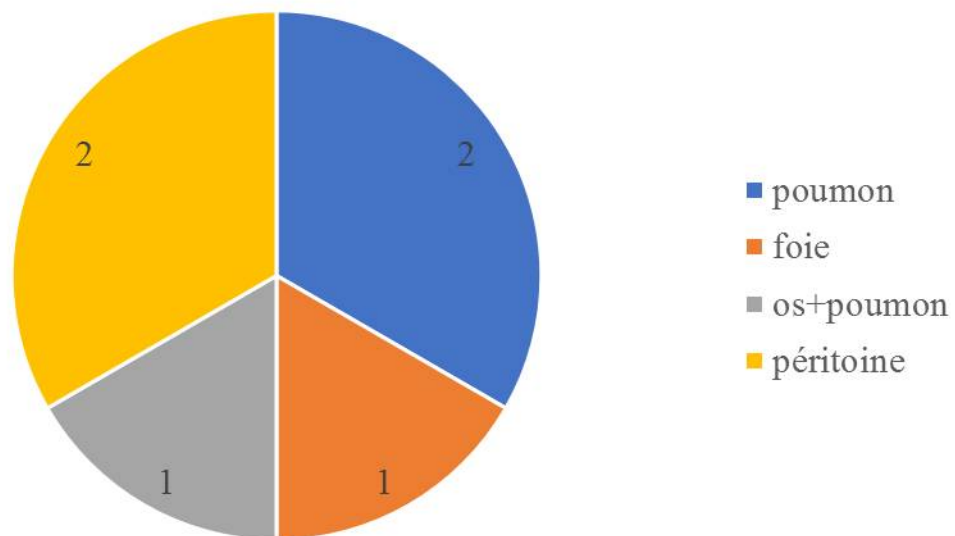
Le délai médian entre la fin du traitement et l'apparition de la récurrence est de 12 mois [9-25,5].

## 2. Métastases

Il y a eu 07 cas de rechute métastatique soit 8,6% :

- 02 pulmonaires
- 01 hépatique
- 01 pulmonaire et osseuse
- 02 péritonéales

Le délai médian d'apparition de la rechute métastatique est de 5 mois [4-9].



**Figure 8: Répartition des patientes selon le site de la métastase**



*Discussion*

# **I. Rappels**

## **A. Rappels anatomiques**

### **1. Configuration et rapport anatomique du col de l'utérus**

Le col utérin constitue le centre du pelvis, la connaissance de l'anatomie de l'ensemble du pelvis est nécessaire à cause de la possible extension carcinologique au niveau loco-régionale et pour la pratique des traitements locorégionaux (chirurgie, radiothérapie, ...).

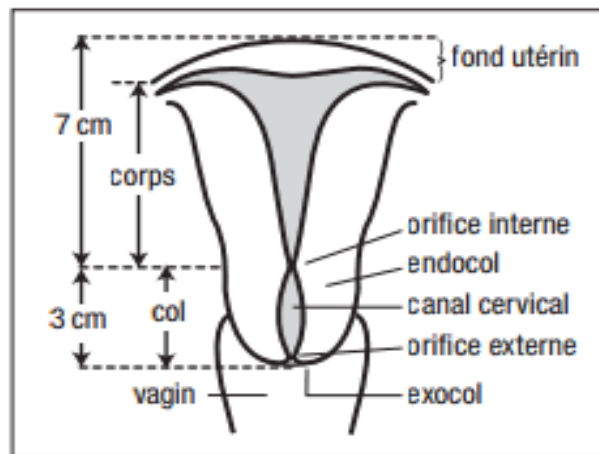
L'utérus est l'organe de la gestation ; il est situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière, au-dessous des anses intestinales et du colon iléo-pelvien et au-dessus du vagin. Il présente vers sa partie moyenne un rétrécissement appelé isthme qui le divise en 2 parties : supérieure qui est le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

Le col utérin est cylindrique et un peu enflé à sa partie moyenne. Sa forme et ses dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel de la femme. Il est divisé en deux parties par l'insertion vaginale :

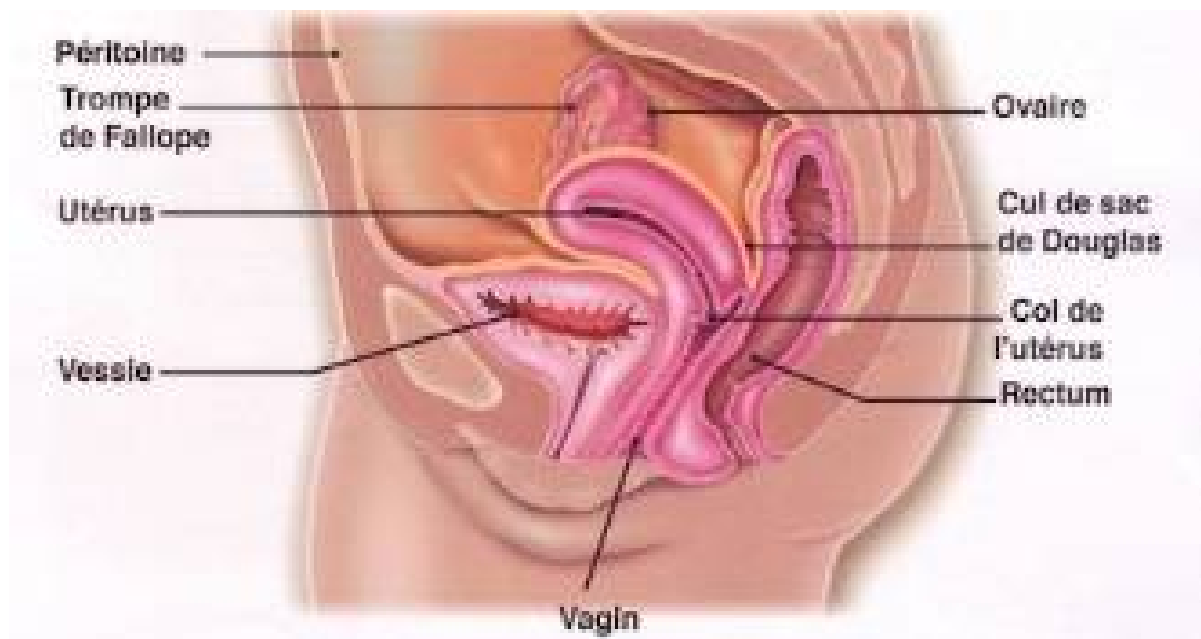
- La partie inférieure du col ou exocol qui s'avance dans le vagin ; elle est visible lors d'un examen au spéculum et accessible au doigt lors d'un toucher vaginal.
- La partie supérieure du col ou endocol est situé au-dessus du vagin.

Le canal cervical traverse le col en son milieu, depuis l'orifice interne (débouchant dans la cavité utérine) jusqu'à l'orifice externe (débouchant dans le vagin) que l'on peut voir au centre du col, lors de l'examen au spéculum[6].

Les paramètres sont le tissu cellulaire et graisseux situé entre la partie supérieure du vagin, le col et le muscle releveur de l'anus. On parle d'atteinte paramétriale proximale lorsqu'elle est limitée à la graisse péricervicale ou vaginale et d'atteinte paramétriale distale lorsque l'extension arrive au niveau de l'artère utérine ou de l'uretère.



**Figure 9: Utérus d'une femme en âge de procréer[6].**



**Figure 10: Anatomie du pelvis[7]**

## **2. Vascularisation sanguine**

Les artères qui alimentent l'utérus et le col sont issues des artères iliaques internes et de leurs branches utérines, cervicales et vaginales. Les branches cervicales descendent sur toute la longueur du col en position 3 heures et 9 heures.

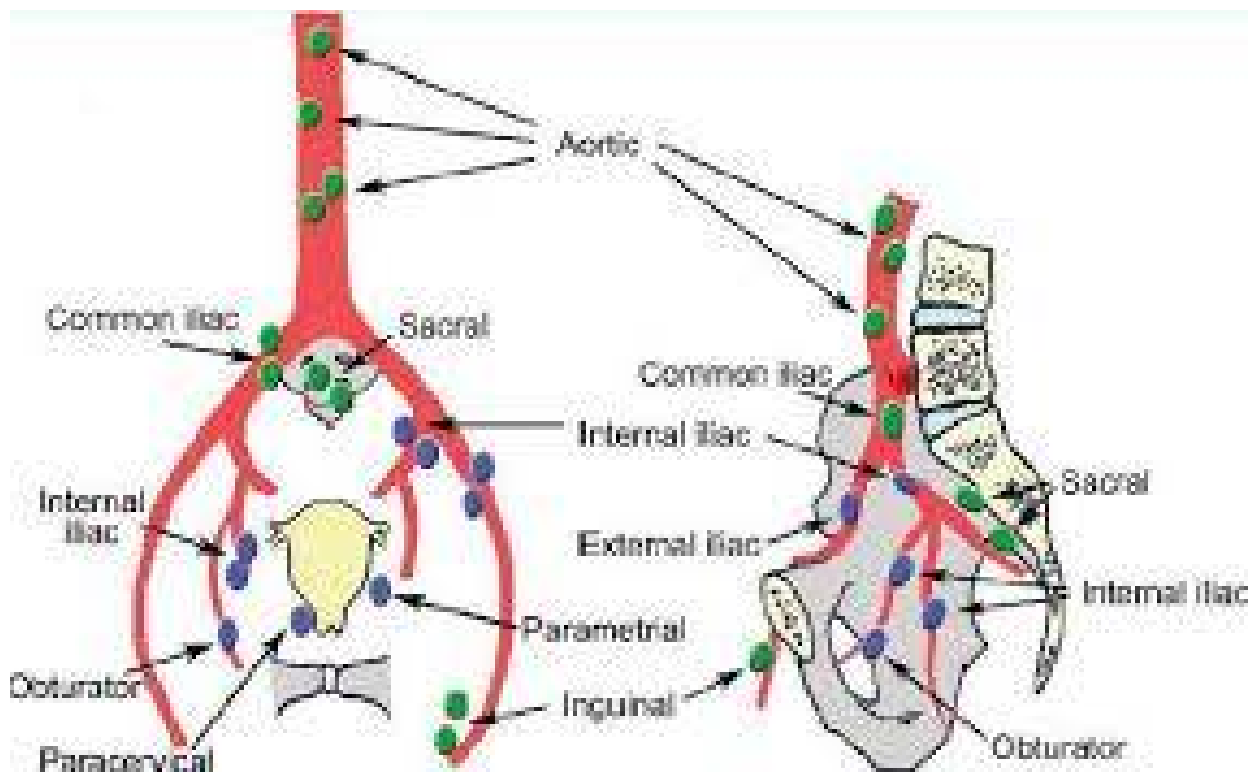
Les veines du col cheminent parallèlement aux artères.

## **3. Drainage lymphatique[8]**

Le drainage lymphatique du col utérin part du réseau collecteur périutérin, anastomosé en haut (corps utérin) et en bas (vagin), et qui se draine dans trois pédicules principaux :

- Un pédicule pré-urétéral, prédominant, qui traverse le paramètre pour aboutir aux nœuds iliaques externes, et plus précisément les nœuds lymphatiques médiaux qui sont appliqués sous la veine, contre la paroi pelvienne, en dehors de l'artère ombilicale et au-dessus du nerf obturateur. Les éléments les plus constants de ce groupe se trouvent près de l'anneau fémoral (nœud lacunaire médial), et près du canal obturateur, recouvrant le nerf obturateur (ganglion de Leveuf). Les nœuds lymphatiques inter-iliaques, situés au niveau de la bifurcation artère iliaque externe iliaque interne, drainent ces premiers collecteurs. Ce pédicule se draine également vers les nœuds externes intermédiaires et latéraux ;
- Un pédicule iliaque interne, accessoire, qui passe en arrière de l'uretère et se jette dans les lymphatiques iliaques internes ;
- Un pédicule sacral qui se porte en arrière, au sein des ligaments utérosacrés, pour se jeter dans les lymphatiques sacraux et dans ceux du promontoire, dans l'angle de la bifurcation aortique.

(Concernant le cancer du col utérin, le drainage lymphatique est bilatéral, vers deux groupes ganglionnaires principaux : un groupe primaire constitué des ganglions paramétriaux, para-cervicaux, obturateurs, hypogastriques, iliaques externes et pré-sacrés, et un groupe secondaire comprenant les chaînes iliaques communes, para-aortiques et inguinales. Les ganglions préférentiellement envahis sont les obturateurs suivis des iliaques externes, communs.)



Groupe des ganglions « primaires » (bleu) : ordre de dissémination lymphatique para-cervical --> paramétrial --> obturateur --> iliaque externe --> iliaque interne

Groupe des ganglions « secondaires » (vert) : sacré --> iliaque primitif --> inguinal --> lomboaortique

**Figure 11: Schéma illustrant le drainage lymphatique du col utérin[9].**

#### 4. Innervation

L'exocol ne possède pas de terminaisons nerveuses, si bien qu'à ce niveau, le prélèvement de biopsies ou la cryothérapie sont parfaitement tolérés sans anesthésie. En revanche, l'endocol possède de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles. Il est donc sensible aux stimuli douloureux, aux blessures et à l'étirement.

#### B. Rappels histologiques[10]

La surface du col de l'utérus est recouverte par deux types d'épithélium :

- Épithélium pavimenteux (appelé également épithélium malpighien)
- Épithélium cylindrique (appelé également épithélium glandulaire).

Il existe une zone de rencontre entre ces deux épithéliums appelé la zone de jonction pavimenteux-cylindrique.

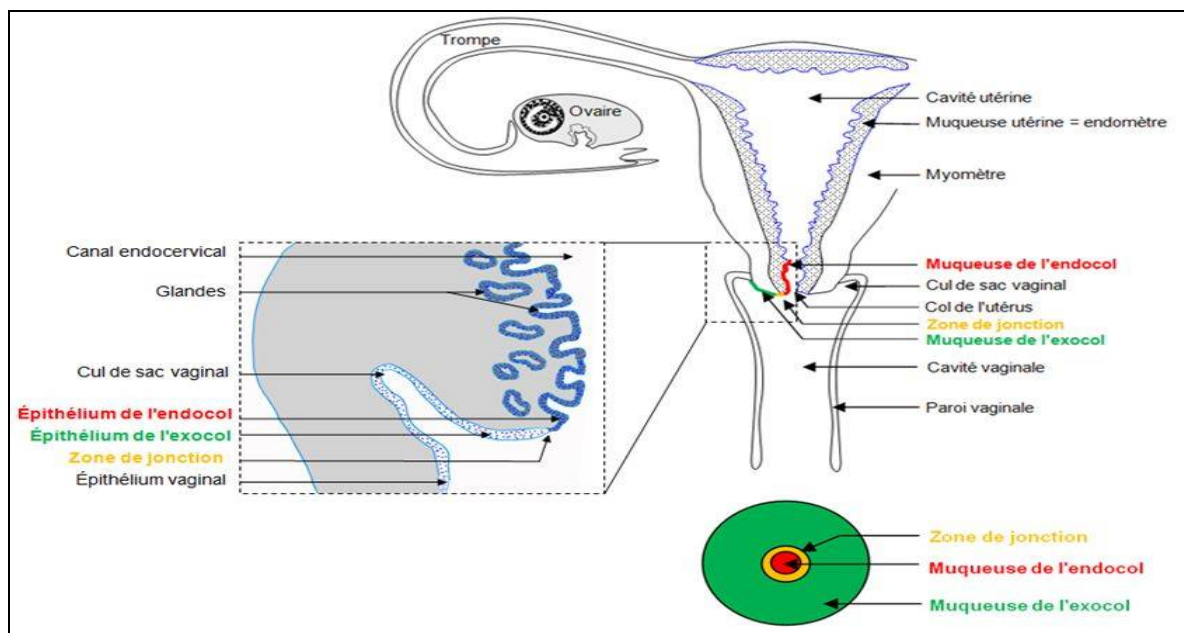
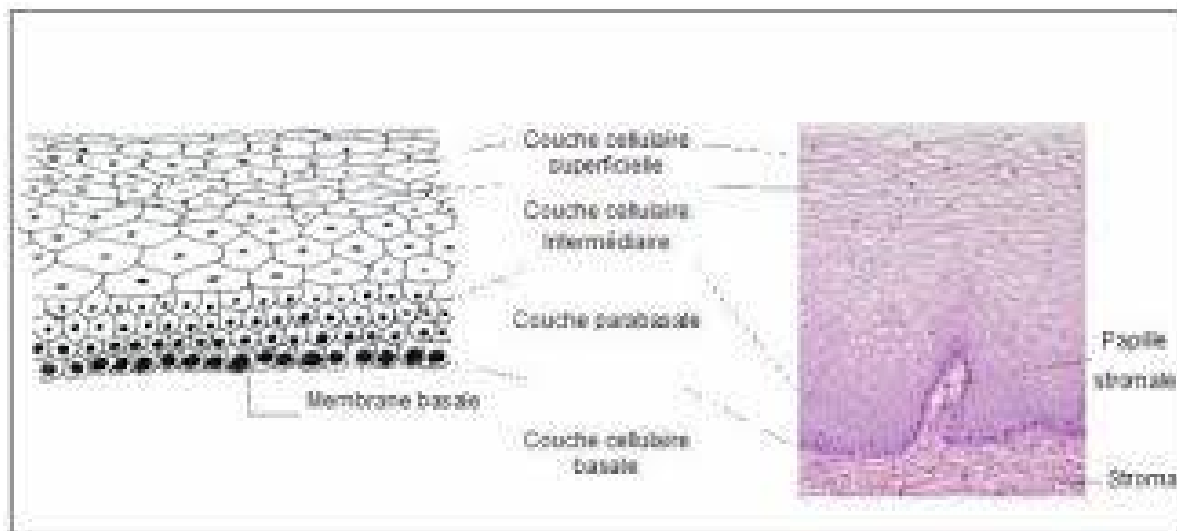


Figure 12: Schéma montrant l'épithélium endocervical, l'épithélium exocervical et la zone de jonction

## Exocol

Il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux stratifié) non kératinisé. Cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. Il est constitué d'une couche profonde épaisse recouverte de plusieurs couches de cellules de plus en plus plates se superposant comme des tuiles.



**Figure 13: Epithélium pavimenteux stratifié (× 20)**

## Endocol ou canal endocervical

Il est revêtu d'un épithélium glandulaire simple mucosécrétant. Cet épithélium s'invagine dans le chorion sous-jacent réalisant les glandes endocervicales. il est constitué d'une seule couche de cellules hautes. il est beaucoup plus mince et beaucoup plus fragile que l'épithélium pavimenteux qui tapisse l'exocol.

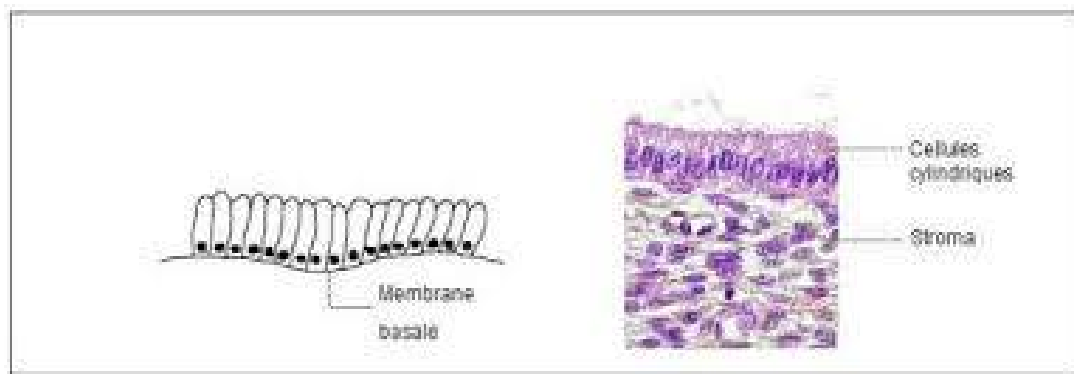
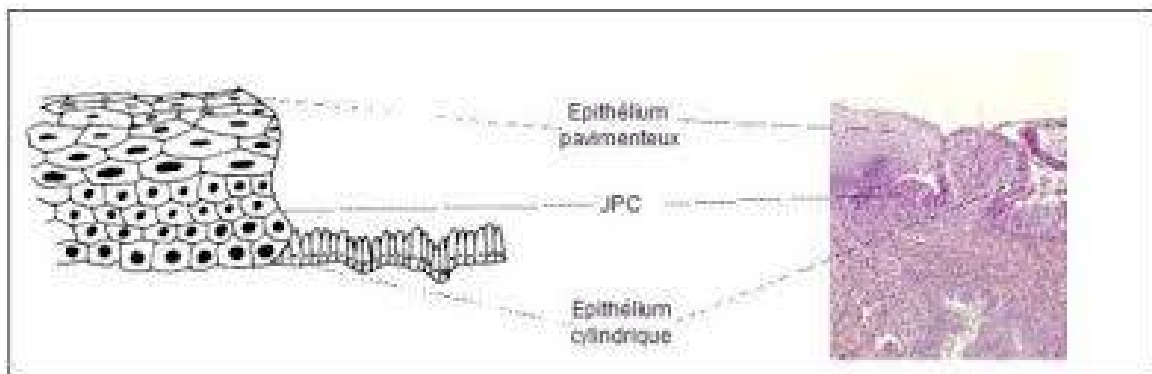


Figure 14: Epithélium cylindrique

## Zone de jonction

C'est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition se fait de manière abrupte. Elle se situe à l'orifice externe. Elle apparaît sous la forme d'une ligne étroite nette, marquée par une dénivellation à cause de la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique. La localisation de la JPC varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, l'existence d'antécédents de traumatismes provoqués par l'accouchement et l'utilisation ou non d'une contraception orale.



**Figure 15: Jonction pavimento-cylindrique (x10)**

Durant la période d'activité génitale, sous l'influence de facteurs hormonaux, il y a une tendance physiologique à l'éversion de l'épithélium glandulaire. Cette zone éversée va subir une métaplasie malpighienne, c'est à dire un remplacement de l'épithélium glandulaire par un épithélium malpighien d'architecture normale.

Lorsqu'il est exposé à l'acidité vaginale, l'épithélium cylindrique, plus fragile et qui s'étend à partir du canal cervical en recouvrant la partie externe du col, est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux plus solide. Ce processus physiologique normal de remplacement est appelé métaplasie pavimenteuse ; elle donne naissance à une nouvelle JPC. La région de taille variable se situant entre la JPC initiale et la nouvelle JPC est appelée la zone de remaniement. Les cellules de la zone de remaniement sont particulièrement sensibles à l'infection par le VPH. Et c'est dans cette zone que se développent la plupart des carcinomes cellulaires épidermoïdes.

## **II. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus**

### **A. Qu'est-ce que le cancer**

« Cancer » est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne, autonome et anarchique de cellules et de tissus. Une telle prolifération entraîne la formation de tumeurs qui peuvent envahir les tissus autour de ce cancer ou former à distance dans d'autres parties du corps de nouvelles tumeurs similaires à la tumeur originelle appelées métastases. Lorsque le cancer grossit, il détruit les tissus normaux et rivalise pour l'utilisation de l'oxygène et des nutriments[10].

### **B. Qu'est-ce que le cancer du col utérin**

L'épithélium pavimenteux stratifié qui tapisse le col constitue une protection contre les substances toxiques et les infections. Dans des conditions normales, les couches supérieures se renouvellent sans cesse, assurant ainsi le maintien de l'intégrité de la couverture épithéliale, grâce à la formation constante et ordonnée de nouvelles cellules dans la couche basale.

Dans la très grande majorité des cas, le cancer du col de l'utérus est dû à une famille de virus qui se transmettent par voie sexuelle : les papillomavirus humains ou HPV. L'infection par ce virus est fréquente puisqu'elle touche 9 personnes sur 10 et, le plus souvent, sans conséquence puisqu'elle disparaît spontanément.

Cependant, il arrive que le virus persiste pendant plusieurs années au niveau du col de l'utérus. Il peut alors provoquer des lésions dites précancéreuses qui se traduisent par des modifications des cellules de l'épithélium : on parle de dysplasies ou de néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN). Ces lésions peuvent évoluer de différentes manières : elles peuvent disparaître spontanément, persister ou se transformer en cancer[11].

## **C. Le papillomas virus humain**

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN double brin qui peuvent provoquer à la fois des maladies bénignes, des lésions précancéreuses et des tumeurs malignes invasives. Plus de 200 types d'HPV ont été identifiés dans l'espèce humaine, dont 12 sont actuellement classées cancérogènes [12-14].

L'infection à HPV est associée à plus de 96 % des cancers du col de l'utérus, 93 % des cancers anaux, 64 % des cancers vaginaux et 36 % des cancers péniens. Les HPV sont également associés à certains cancers de la sphère ORL[15].

Les HPV -16,-18,-31,-33,-35,-41,-52 et -58 sont les plus fréquents au niveau mondial. Le HPV infecte les kératinocytes basaux de la muqueuse génitale, de la muqueuse buccale et de la peau et se propage principalement par contact sexuel. Quatre-vingt-onze pour cent des personnes infectées par le HPV élimineront l'infection dans les deux ans. La cancérogenèse résulte de la persistance de l'infection [16, 17].

Les HPV sont séparés en trois classes principales selon leur tropisme :

- les HPV à tropisme cutané appartenant essentiellement au genre beta-papillomavirus ;
- les HPV à tropisme muqueux appartenant au genre alpha-papillomavirus ;
- les HPV à tropisme mixte[18].

Au sein des HPV à tropisme muqueux, on distingue, en fonction de leur pouvoir oncogénique :

- les HPV de « bas risque » oncogène (HPV BR) qui sont associés à des lésions bénignes telles que les condylomes acuminés et dont les génotypes 6 et 11 sont le plus fréquemment retrouvés dans ce type de lésions ;
- les HPV de « haut risque » oncogène (HPV HR) qui favorisent l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ; les génotypes 16 et 18 sont les plus prévalents[19, 20].

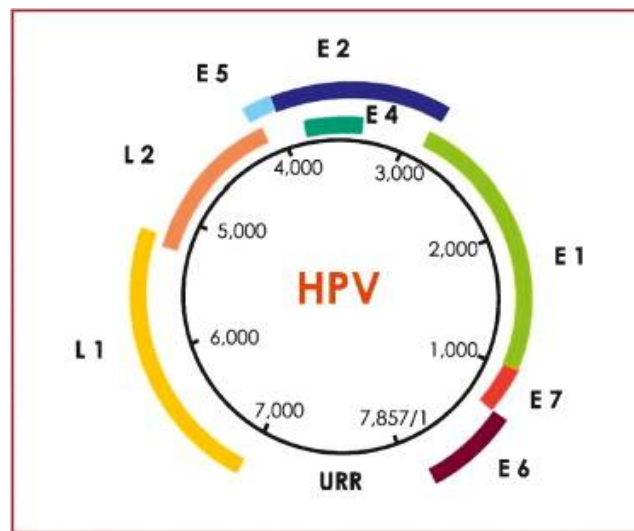
Groupes	Types de virus
1(haut risque)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A (haut risque probable)	68
2B (haut risque possible)	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
3 (bas risque)	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 89

**Tableau 5: Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène. Bouvard et al., Lancet Oncol, 2009[20].**

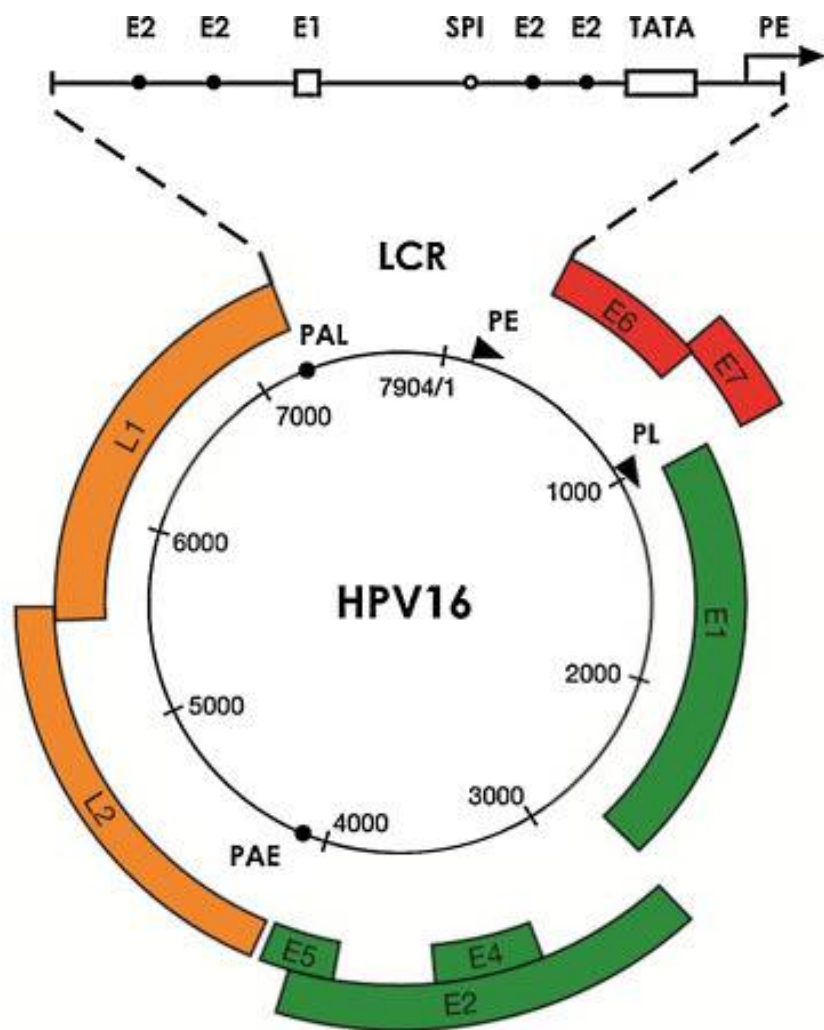
De nombreux types d'HPV peuvent infecter le tractus génital. Parmi ces types, les HPV 6, 11, 16 et 18 sont très fréquemment retrouvés dans les lésions génitales de la femme [21].

La transmission du virus se fait par voie sexuelle et par voie cutanée ; mais les virus étant très résistants aux écarts de température, ils peuvent être transmis par des vecteurs comme l'eau, les vêtements, le matériel et les gants souillés. Il existe également une contamination verticale durant l'accouchement[22].

La détection des virus de papillomas humain n'a d'intérêt que pour les pathologies à risque d'évolution maligne pour lesquelles le virus détecté doit alors être typé. Le génome des HPV est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire d'environ 8000 paires de bases (pb), circulaire, enroulée. Le génome viral HPV est composé d'une région non codante régulatrice (Long control region [LCR]) et deux régions codantes. Au sein des régions codantes, l'une code les protéines précoces correspondant aux protéines non structurales (early protein [E]), incluant les oncogènes viraux E6 et E7 ; l'autre code les protéines tardives (late protein [L]) correspondant aux protéines structurales L1 et L2, respectivement protéine majeure et mineure de capsid [23, 24].



**Figure 16: Représentation schématique du génome du HPV montrant la disposition de l'E précoce ou non des gènes de structure, les gènes de capsid (L1 et L2) et la région régulatrice en amont (URR)[18] .**



Le génome comprend une région non codante LCR (long control region) et huit gènes : en rouge, les oncogènes E6 et E7, en vert les gènes E1, E2, E4 et E5 impliqués dans la réplication du génome viral et en orange les gènes de capsid L1 et L2. Les promoteurs de ces gènes : PE (early promotor ; promoteur des gènes précoces) et PL (late promotor ; promoteur des gènes tardifs), ainsi que les sites de polyadénylation précoces et tardifs PAE et PAL (respectivement early et late polyadenylation site) sont indiqués sur le schéma.

**Figure 17: Représentation schématique du génome HPV16[25]**

On distingue essentiellement 3 types de tests de détection de l'HPV :

- les techniques de biologie moléculaire permettant une détection de 12 à 14 HPV HR de façon simultanée et sans distinction des types présents,
- les techniques de génotypage partiel proposant une détection combinée des principaux HPV HR avec une détection spécifique des HPV16, 18 et parfois 45,
- les tests de génotypage développés pour identifier de façon spécifique les différents HPV (haut risque et/ou bas risque) présents dans l'échantillon [26].

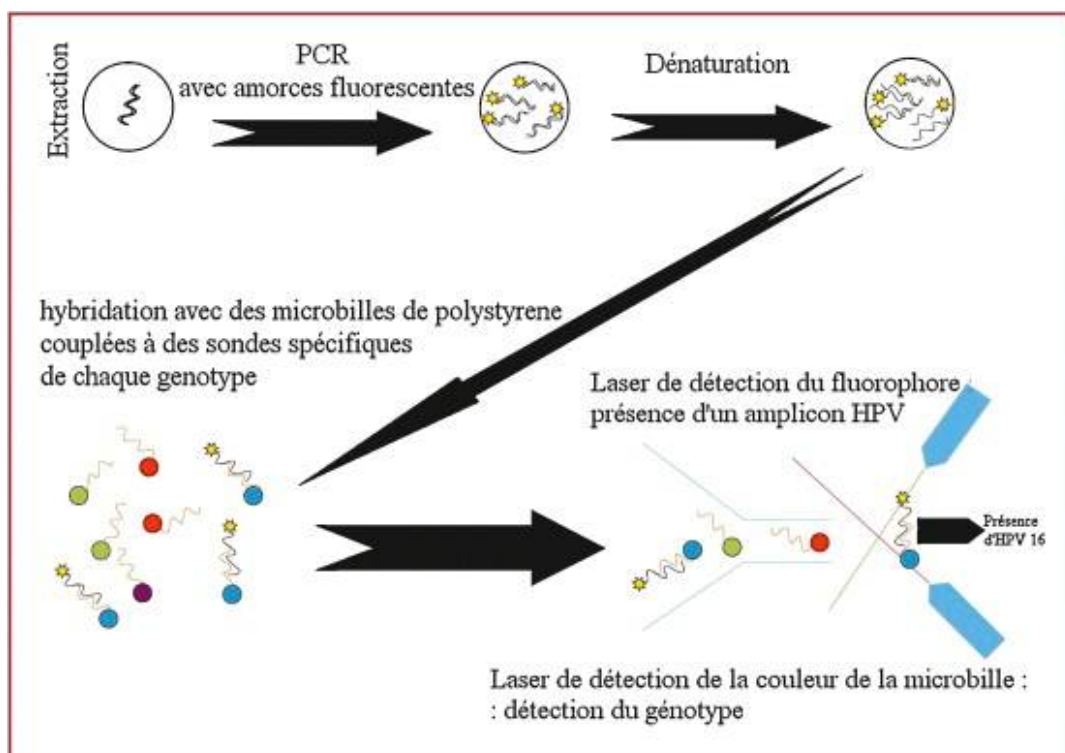


Figure 18: Principe de génotypage par technique Luminex®[18].

## **D. Les lésions précancéreuses**

Une lésion précancéreuse du col de l'utérus est une modification bien visible dans les cellules épithéliales de la zone de remaniement du col ; les cellules commencent à se développer de façon anormale en présence d'une infection à HPV persistante ou à long terme.

Après être entré dans les cellules épithéliales du col de l'utérus, le HPV à haut risque empêche leur fonctionnement normal, ce qui entraîne l'apparition des modifications caractéristiques des lésions précancéreuses (également appelées dysplasie)[27].

La persistance de l'infection par HPV à haut risque oncogène entraîne le plus fréquemment des lésions précancéreuses de type CIN. Elles sont classées en trois grades en fonction du degré de désorganisation de l'épithélium par les cellules anormales :

- CIN 1 : les cellules anormales touchent le tiers inférieur de l'épithélium
- CIN 2 : les cellules anormales touchent les deux tiers de l'épithélium
- CIN 3 : les cellules anormales touchent toute l'épaisseur de l'épithélium

Une classification plus récente regroupe ces lésions en seulement 2 types :

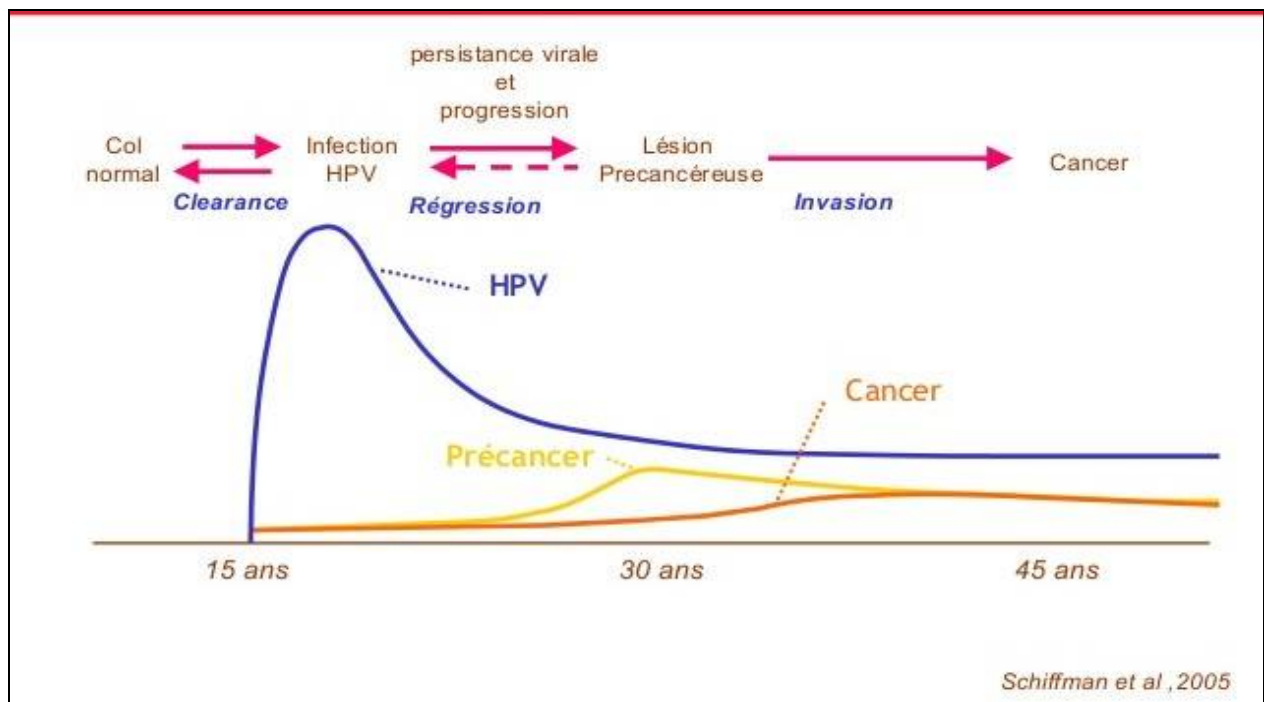
- les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL) correspondant aux CIN 1
- les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL) correspondant aux CIN 2 et CIN 3 .

Quel que soit le grade de ces lésions (CIN 1, 2 ou 3), elles peuvent évoluer de 3 façons :

- régresser spontanément et disparaître (entre 32% et 57% selon le stade)
- persister dans le même grade
- progresser vers une lésion plus sévère ou un cancer invasif de type carcinome épidermoïde[28]

A partir de l'infection à HPV, un cancer invasif se développe en 15 à 25 ans. Le passage au grade CIN 1, facultatif, met entre 2 et 5 ans après l'infection. Puis il s'écoule encore 4 à 5 ans entre les grades CIN 1 et CIN 3, et enfin 9 à 15 ans entre le grade CIN 3 et le cancer invasif.

Au stade des lésions précancéreuses, il n'y a en général aucune manifestation clinique.



**Figure 19: Chronologie et histoire naturelle du développement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus**

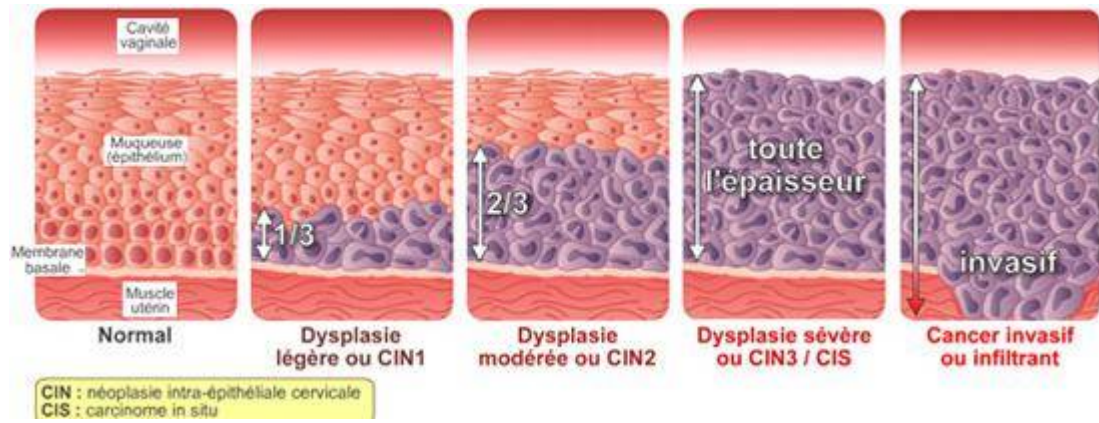


Figure 20: Modification de l'épithélium de la dysplasie au cancer invasif infiltrant[29]

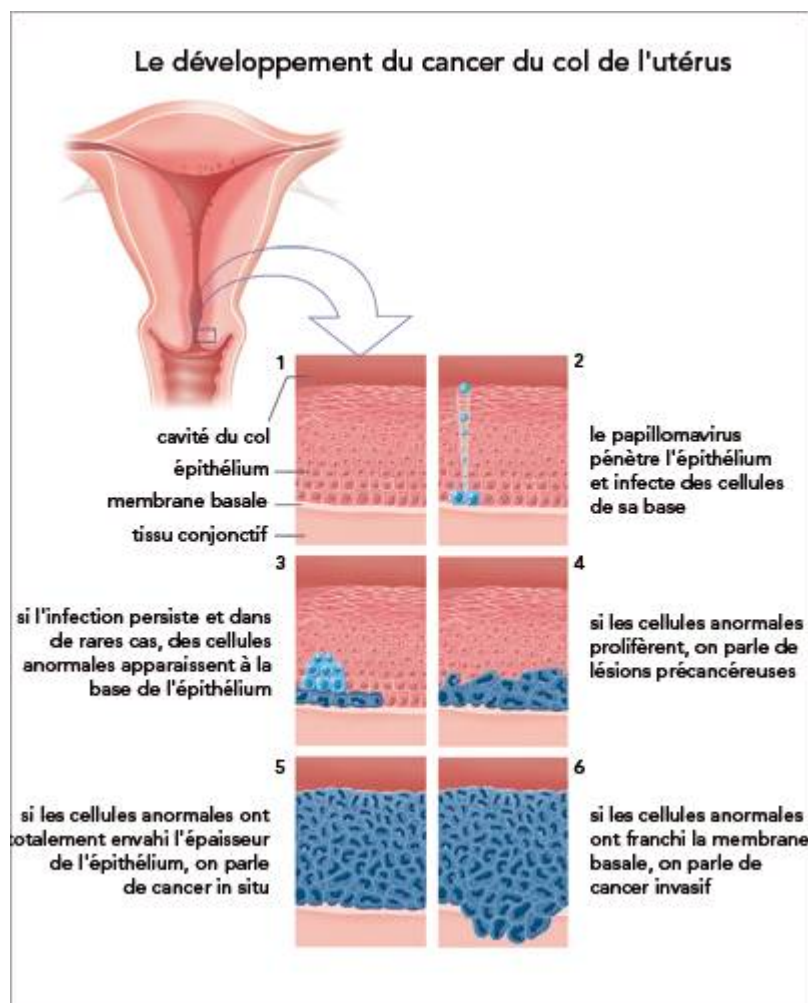


Figure 21: Développement du cancer du col de l'utérus[11]

## **E. Les modalités d'extension du cancer du col utérin**

La progression du cancer du col utérin se fait par quatre voies :

- Une propagation à l'intérieur du col : à partir d'un minuscule point de cancer microinvasif qui peut affecter le col tout entier. Le cancer peut se manifester par une tumeur ulcéreuse, exophytique (croissance vers l'extérieur) ou infiltrante (invasion en profondeur).

- Une propagation aux structures voisines : elle peut avoir lieu dans toutes les directions : vers le bas, dans le vagin ; vers le haut, dans l'utérus ; sur les côtés, dans les tissus soutenant l'utérus dans la cavité pelvienne et dans les uretères ; en arrière, dans le rectum ; et en avant, dans la vessie.

- Une Propagation par voie lymphatique : une dissémination aux ganglions lymphatiques de la région pelvienne peut être observée. Les métastases lymphatiques sont d'abord limitées à la région pelvienne, avant d'affecter plus tard la chaîne ganglionnaire le long de l'aorte pour atteindre finalement l'espace au-dessus de la clavicule (creux sus claviculaire).

- Une propagation à distance par voie sanguine ou lymphatique : les cellules cancéreuses peuvent se propager par voies sanguine et lymphatique pour former des métastases à distance dans le foie, les os, les poumons et le cerveau [30].

### **III. Caractéristiques épidémiologiques des cancers du col de l'utérus**

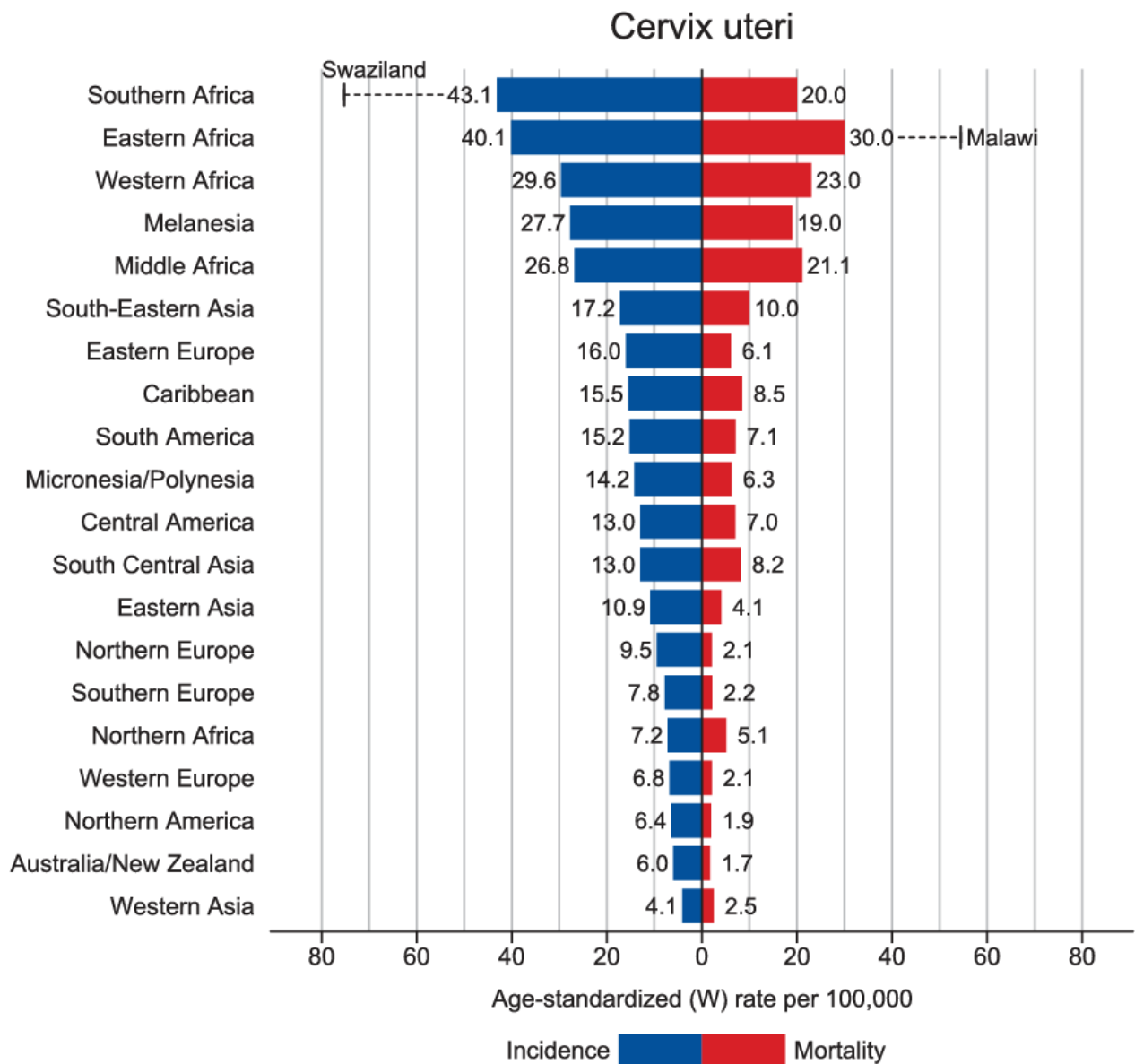
#### **A. Fréquence**

Selon les nouvelles données épidémiologiques de l'OMS, l'incidence mondiale du cancer du col de l'utérus est évaluée à 570 000 nouveaux cas par an en 2018 dont 80% des cas surviennent dans les pays en voie de développement. Ainsi, ce fléau entraîne plus de 311 000 décès annuel[31].

Il fait partie des cancers les plus fréquents et les plus mortels en Afrique Sub-saharienne, en Amérique Centrale et du Sud, dans les Caraïbes et en Asie du Sud-Est, où il occupe parfois le premier rang devant le cancer du sein [31, 32].

Selon les estimations de la même source, les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés sont observés en Afrique notamment en Afrique de l'Ouest (Guinée, Burkina Faso, Mali), de l'Est (Malawi et Zimbabwe) et certains pays de l'Afrique Australe comme le Swaziland.

Au Maroc, le taux d'incidence annuelle est estimé à 3300 nouveaux cas avec près de 2500 décès recensés chaque année[4]. Ces taux de mortalité liés au CCU au Maroc demeurent les plus élevés du Moyen Orient et d'Afrique du Nord[33].



**Figure 22: Estimation du taux d'incidence et de mortalité du CCU spécifiques de chaque région dans le monde[31].**

Registre du cancer	Année de création	Période de couverture	Nouveaux cas N	Incidence brute*	Incidence standardisée sur la population marocaine	Incidence standardisée sur la population mondiale	Pourcentage par rapport aux cancers féminins (%)
Grand Casablanca (1 <sup>ère</sup> Edition)	2007	2004	235	12,8	13,4	13,5	12,8
Grand Casablanca (2e édition)	2012	2005–2006–2007	816	14,4	12,7	15,0	12,8
Grand Casablanca (3e édition)	2016	2006–2012	1504	14,8	14,1	16,3	11,2
Rabat	2012	2006–2007–2008	140	11,3	13,0	14,0	11,4
Fès	2005	2006–2012	716	13,7	-	-	9,1

N : nombre.

\* : Nouveaux cas pour 100 000 femmes-années

**Tableau 6: Incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc selon les données des registres du cancer[33]**

## B. Age

L'âge moyen au diagnostic du cancer du col utérin est compris entre 40 et 55 ans avec un plateau d'incidence à 55 ans suivi d'un déclin [34].

- *En France l'âge moyen au diagnostic est de 53 ans [35].*

- *Au Togo, dans l'étude réalisée par T. Darre, AS Aboubakari et les autres ; l'âge moyen était de 37,6ans avec les extrêmes de 19 et 87 ans et une prédominance dans la tranche d'âge de 31-40 ans [36].*

- *Au Cameroun, dans l'étude de J.P.N. Engbang, V.M. Koh & al. ; l'âge moyen était de 51,22±11,93 ans, les extrêmes allant de 17 à 82 ans [37].*

- *En Algérie, l'âge moyen était de 54 ans compris entre 32 ans et 94 ans ; Le pic d'incidence se situe entre 45 et 54 ans [38].*

*- Selon le registre du cancer de Rabat l'incidence la plus élevée a été observée chez les femmes âgées de 65 à 74 ans suivie par la tranche d'âge 45–54 ans[39].*

*- Dans notre série l'âge moyen était de 53,70 ans (+/-10,3) avec les extrêmes de 26 et 76 ans avec une médiane de 45 ans concordant avec l'âge moyen des données de la littérature.*

### **C. Facteurs de risque**

Au regard des nombreux articles et études épidémiologiques consacrés au cancer du col de l'utérus, l'implication de l'infection par HPV à la survenue du cancer du col utérin est actuellement incontestable. Néanmoins, il existe d'autres facteurs favorisant la persistance de l'infection par HPV à haut risque cancérogène ainsi la survenue du cancer du col.

Ces cofacteurs sont :

- La précocité des rapports sexuels
- La multiparité
- La multiplicité des partenaires sexuels
- L'existence d'autres infections génitales
- Le tabagisme
- L'utilisation au long cours de contraceptifs oraux oestroprogestatifs et
- Le déficit immunitaire acquis (VIH, traitements immunosuppresseurs) mais aussi l'exposition in utéro au diéthylstilbestrol [40-43].

## **1. L'infection à papillomavirus humains**

L'infection à papillomavirus humains est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. La plupart des femmes dans le début de leur activité sexuelle en est porteuse[44]. Mais il est important de signaler que chez la majorité des jeunes femmes infectées (dans 90% des cas), l'évolution normale de l'infection est la guérison, avec une clairance virale moyenne estimée de huit mois à 13 mois [45, 46].

*Dans notre série toutes les femmes ont consulté au stade de cancer, nous n'avons aucune donnée sur l'infection à HPV.*

## **2. L'âge précoce des rapports sexuels**

Les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col utérin deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. Cette relation entre la précocité du premier rapport sexuel et le risque de cancer du col pourrait refléter la plus grande sensibilité du col utérin à l'action de différents carcinogènes pendant l'adolescence[47].

*- Vu le contexte religieux et culturel du Maroc, dans notre série l'âge du mariage est considéré comme l'âge du premier rapport sexuel et il est estimé à 18,01+/- 2,58 allant de 14 à 34ans dont 43,2% mariées avant l'âge de 20 ans.*

*- Dans l'étude réalisé par K. Wamburu & al. au Kenya l'âge moyen du mariage était de 20 ans allant de 18 à 23ans[48].*

### **3. La multiparité**

La relation linéaire entre la multiparité et l'augmentation du risque de développer un cancer du col utérin est établie dans plusieurs études[49-52].

*- Dans l'étude réalisé par K. Wamburu & al. au Kenya 48,6% était multipare.*

*- Dans notre série 81,5% des femmes étaient multipares.*

### **4. La multiplicité des partenaires sexuels et l'existence d'autres infections génitales**

Le risque de développer un cancer du col est d'environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents que chez celles ayant un seul partenaire. Le cancer du col utérin est exceptionnel chez les femmes vierges[47].

Selon la même source la fréquence de ces cancers est aussi plus élevée dans la population dont les partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou de MST.

L'association ou les antécédents d'autres MST, en particulier l'infection à *Chlamydiae trachomatis*, apparaissent comme des facteurs augmentant le risque de carcinome invasif du col. L'infection par HPV semble influencée par une co-infection par le virus herpès simplex de type 2 (HSV2) et par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH)[53-56].

*13,1% de nos patientes rapportait une notion d'infections sexuelles transmissibles.*

## **5. Le tabagisme**

Plusieurs études ont démontré que par son action cancérigène direct, le tabac est impliqué dans la transformation des cellules infectées par le HPV vers un processus néoplasique et augmente ainsi le risque de cancer du col utérin. Cela s'est avéré être un facteur de risque de comorbidité[49, 57, 58].

Le tabagisme passive est aussi un facteur de risque impliqué dans le cancer du col[59, 60].

Une étude menée par Tay S.K. et Tay K.J. [61] montre que l'incidence des lésions intra-épithéliales de haut grade augmente de 4,6% pour chaque bâton de cigarette fumé par le conjoint.

*Dans notre série seulement 1,2 % de patientes était tabagique.*

## **6. L'utilisation au long cours de contraceptifs oraux oestroprogestatifs**

Bien que le mécanisme exact de l'implication des contraceptifs oraux dans la genèse du cancer du col utérin ne soit pas encore établi ; néanmoins plusieurs études ont démontré que l'utilisation des oestroprogestatifs au long cours (plus de 5 ans) augmente le risque du cancer du col utérin.

Dans une revue systématique de 28 études concernant 12 531 femmes atteintes de cancer du col de l'utérus ; Smith JS., Green J & al. montrent qu'il existe une augmentation du risque avec la durée d'utilisation des contraceptifs oraux oestroprogestatifs . Pour les durées de moins de 5ans , 5-10 ans et plus de 10 ans elle est respectivement d'environ 1,1 ; 1,6 et 2,2 chez toutes les femmes et 0,9 ;1,3 et 2,5 chez les femmes infectées par le HPV[62].

E. Roura, N. Travier & al. montrent dans leur étude que l'utilisation des contraceptifs oraux est un facteur de risque important dans le cancer du col utérin et rapportent également dans leur étude une réduction du risque chez les femmes utilisant un dispositif intra-utérine [63].

### **7. Le déficit immunitaire acquis**

Le rôle de l'immunité cellulaire apparaît primordial dans le contrôle de l'infection à HPV. Ceci est corroboré d'une part par les travaux conduits chez l'animal et par les résultats obtenus chez les sujets immunodéprimés[22].

Des études ont observé que la prévalence et l'incidence des infections à HPV et des lésions précancéreuses étaient plus élevés chez les patientes séropositives au VIH que chez les femmes séronégatives ; ceci s'expliquerait par le déficit immunitaire causé par le VIH [64, 65].

Chez les femmes transplantées du rein en raison de la prise des immunosuppresseurs, il a été observé une augmentation du risque d'infection à HPV ou un frottis cervicale positive en post-transplantation [66, 67].

## **IV. Moyens de dépistage**

### **A. Le frottis cervico-vaginal**

C'est un examen simple et indolore qui consiste à prélever des cellules au niveau du col utérin ; le prélèvement de cellules est effectué au niveau de la jonction endocol-exocol. Le prélèvement est ensuite examiné au microscope dans un laboratoire de cytologie.

Il est réalisé en respectant certaines conditions :

- à distance d'un rapport sexuel (48 heures),
- en dehors des périodes menstruelles,
- en l'absence de tout traitement local ou d'infection et,
- si nécessaire, après traitement oestrogénique chez la femme ménopausée.

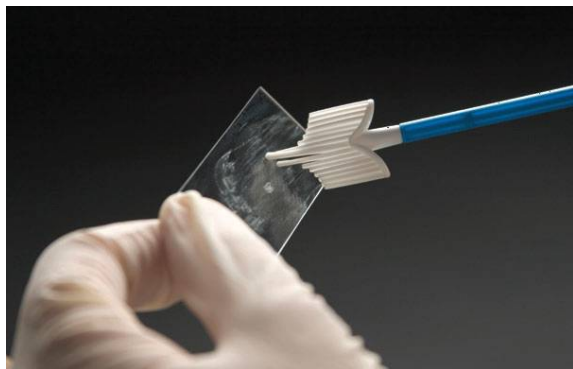
Le FCV peut être effectué selon deux techniques :

• **La technique conventionnelle dite de Papanicolaou** consiste en un étalement de l'échantillon sur une lame, suivi d'une fixation immédiate faite par le préleveur.

• **La technique en couche mince** consiste en un prélèvement à l'aide d'une brosse qui est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport de l'échantillon au laboratoire. Le frottis en couche mince est d'un coût plus élevé mais il permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de l'HPV.



Figure 23: Réalisation d'un frottis cervico-utérin[68].



a : Technique conventionnelle : étalement sur lame Technique



b : Technique en couche mince : fixation dans un milieu liquide

Figure 24: a et b : techniques de FCU[68].

Le FCU est qualifié d'anormal si l'examen anatomo-cyto-pathologique montre :

- pour les lésions malpighiennes, une anomalie de sévérité supérieure ou égale à Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance (ASC-US) ou atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ;
- pour les lésions glandulaires, une anomalie de sévérité supérieure ou égale à Atypical Glandular Cells (AGC) ou atypies des cellules glandulaires.

### **B. L'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) ou de la solution de Lugol (IVL)**

Cette technique consiste à inspecter visuellement le col de l'utérus après application d'acide acétique à 3–5 % (IVA) ou de la solution de Lugol et à traiter les anomalies évoquant une lésion précancéreuse.

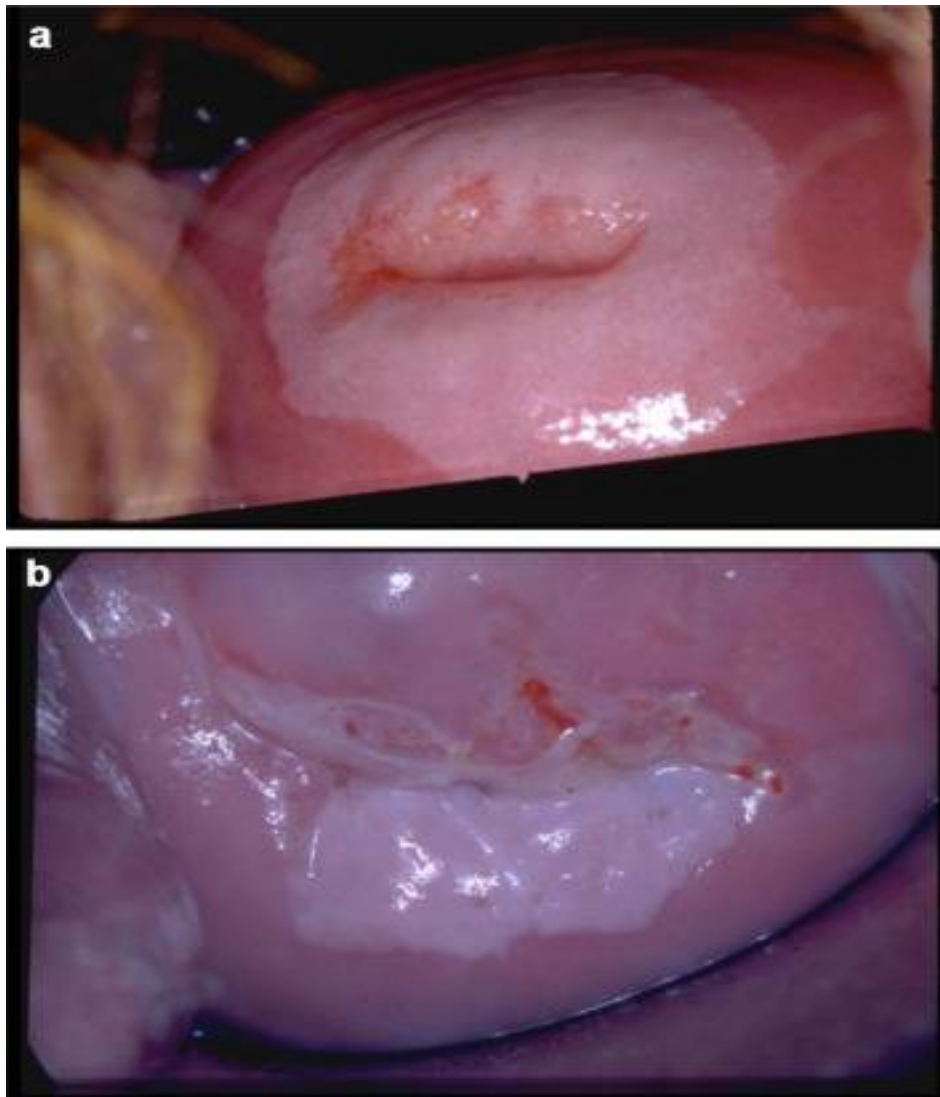
La destruction de ce type de lésion est réalisée soit par cryothérapie, soit en les coagulant à l'aide d'une sonde portée à la température de 100 °C[69].

L'IVA, en dépistage primaire, a une très bonne capacité de détections des néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN), avec un nombre variable de faux positifs selon la qualification et l'expérience du personnel de santé qui effectue le test[70, 71].

Le test est positif lorsque des zones blanches sont bien distinctes, denses avec ou sans marges vers la zone de jonction pavimento-cylindrique. Le cancer est suspecté lorsque des lésions ulcérées sont visibles, saignant ou suintant au toucher.

L'IVA ou l'IVLI risque de ne pas donner d'aussi bons résultats chez les femmes post-ménopausées puisque la zone de transformation se rétracte dans le canal cervical au moment de la ménopause[72].

La prise en charge de la patiente est fonction des résultats.



**Figure 25: Test d'inspection visuelle après application d'acide acétique à 4 %[73].**

a : lésion évocatrice de néoplasie intra-épithéliale de bas grade ;

b : lésion évocatrice de néoplasie intra-épithéliale de haut grade.

## C. Les tests d'HPV

Les méthodes de dépistage moléculaires de l'infection à HPV sont basées sur la détection de l'ADN des types de HPV-HR dans des prélèvements vaginaux et/ou du col de l'utérus.

Une infection à HPV persistante étant à l'origine de presque tous les cas de cancer du col, un test d'HPV positif chez une femme âgée de plus de 30 ans indique qu'elle peut déjà présenter ou être à risque de développer dans le futur des lésions précancéreuses ou un cancer[30].

La réalisation d'un test d'HPV ne requiert pas nécessairement un examen gynécologique ou la visualisation du col de l'utérus. Un agent de santé peut prélever un échantillon de cellules en insérant une petite brosse ou un autre dispositif approprié jusqu'au fond du vagin, puis en plaçant cet instrument dans un petit flacon contenant une solution de conservation appropriée. Le prélèvement peut aussi être réalisé au cours d'un examen au spéculum. L'échantillon peut aussi être prélevé par la femme elle-même[30].

Le test d'HPV est très sensible pour la détection de l'infection à HPV chez la femme. Cependant, si une infection à HPV est bien un précurseur nécessaire pour l'apparition d'un cancer du col de l'utérus, un test HPV positif ne permet pas de confirmer que la femme présente une lésion précancéreuse ou un cancer ; il permet seulement de confirmer la présence d'une infection à HPV[30, 74].

Le test HPV est significativement plus sensible mais moins spécifique que la cytologie. La combinaison du test HPV et de la cytologie améliore le diagnostic[75].

## V. Diagnostic des cancers du col de l'utérus

### A. Diagnostic clinique

#### 1. Circonstances de découverte

Le cancer du col utérin peut être symptomatique ou asymptomatique ; dans le deuxième cas la découverte peut être lors d'un dépistage ou fortuite lors d'un examen.

Les symptômes que peuvent présenter les malades sont : les métrorragies, les leucorrhées, les douleurs pelviennes ; dans les stades les plus avancées on peut retrouver des troubles urinaires, des troubles rectaux voir même des œdèmes des membres inférieurs.

Avec les avancées significatives tant sur la connaissance du papillomavirus à HR ou sur la genèse du cancer du col utérin et sur le vaccin contre le virus, les circonstances de découvertes varient d'un pays à un autre selon qu'il existe un programme national de dépistage et de prévention du cancer du col et selon les connaissances des femmes sur le cancer du col de l'utérus.

*- Dans la série de E. Myriokefalitaki, N. Potdar & al. à l'Hôpital universitaire de Leicester à propos de 143 cas ;48 patientes soit 33,6% étaient asymptomatiques et 95 patientes soit 66,9% présentaient des symptômes. Le symptôme le plus commun était les métrorragies présent dans 59,4% [76].*

*- Dans notre série, la maladie a été révélée par des symptômes chez 74 patientes soit 91,3% et de manière fortuite chez 05 patientes soit 6,2%. Le symptôme le plus commun était similaire à celui des autres séries à savoir les métrorragies dans 87,65% des cas.*

## **2. Délai du diagnostic**

- Dans la série de cas de E. Myriokefalitaki, N. Potdar & al., le délai moyen était de 03 mois[76].

- Dans la série de Amal E.et al.,le délai moyen était de 07 mois entre 01 et 18 mois[77].

- Dans notre série le délai du diagnostic moyen du diagnostic était de 7,58 mois (+/-6,88) allant de 01 mois à 03 ans.

## **3. Examen clinique**

L'examen clinique doit être réalisé dans de bonnes conditions. Il se fait en position gynécologique ; idéalement sous anesthésie générale pour une meilleure appréciation de l'extension loco-régionale, car la patiente étant bien relâchée permet à l'examineur de réaliser l'examen sans être gêné par la douleur provoquée.

Il doit être fait par deux examinateurs (gynécologue et radiothérapeute) afin de confronter leur examen.

Il est préférable qu'il soit fait après un éventuel traitement anti-inflammatoire ou anti-infectieux pour diminuer les phénomènes inflammatoires.

### **a. Examen au spéculum**

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

L'aspect du col peut être :

- Dans les formes asymptomatiques : normal, aspect d'une zone rouge d'apparence banale ;

- Dans les formes symptomatiques :

- aspect bourgeonnant : aspect en choux fleur, fragile et saigne volontiers au contact
- aspect ulcéré : irrégulier, souvent nécrotique avec un aspect de cratère
- aspect infiltrant : induration déformant le col
- aspect mixte.

*Dans notre série l'aspect du col était ulcéro-bourgeonnant dans 32,1% des cas, suivi de l'aspect bourgeonnant dans 11,10% des cas.*

*La tranche de section était envahie seulement chez 02 patientes sur les onze ayant bénéficié d'une chirurgie première.*

### **b. Touchers pelviens**

**Le toucher vaginal** apprécie :

- L'induration des parois vaginales
- Le volume du col ;
- Le degré d'infiltration vaginale et du cul de sac ;
- Le volume et la mobilité de l'utérus, jugeant de l'existence d'adhérences pelviennes.

### **Le toucher rectal évalue :**

- L'extension du cancer au rectum
- L'invasion des paramètres

*Dans notre série , la paroi vaginale était infiltrée chez 44 patientes soit 54,3 % ; les paramètres étaient envahis chez 47 patientes soit 58%.*

Examen clinique		Amal E.et al.[77]	Notre série
Taille tumorale		6 cm (3 à 10 cm)	4,58cm (0,50 à 8cm)
Infiltration de la paroi vaginale	1/3 supérieur	36,9%	39,5%
	1/3 moyen	34,2%	12,3%
	1/3 inférieur	27,5%	2,5%
Envahissement des paramètres	Oui		58%
	Non		27,2%

**Tableau 7: Résultats de l'examen clinique**

## **B. Diagnostic paraclinique**

### **1. Moyens anatomopathologiques**

#### **a. Histologie**

Le diagnostic positif du cancer du col utérin est posé par l'examen anatomopathologique des tissus prélevés par biopsie cervicale ou par curetage endocervical ou d'une pièce de conisation diagnostic.

La biopsie du col de l'utérus consiste à prélever de petits échantillons de tissu anormal afin de les examiner au microscope pour obtenir un diagnostic.

Les biopsies peuvent être prélevées dans des régions du col de l'utérus pour lesquelles l'examen par IVA s'avère positif ou qui présentent des anomalies faisant suspecter l'existence d'un cancer. Lorsqu'une lésion ou une structure anormale du col n'est pas visible à l'œil nu, la colposcopie peut aider à repérer le ou les sites où une ou plusieurs biopsies devront être prélevées[30].

### **b. Types histologiques**

Le principal type histologique est le carcinome épidermoïde (85 % des cas), développé à partir des cellules épithéliales malpighiennes non kératinisées de l'exocol. L'adénocarcinome, ayant pour origine les cellules cylindriques mucosécrétantes de l'endocol, est le second type histologique le plus fréquent (10 % des cas). Les sous-types histologiques rares sont: carcinomes neuroendocrines, sarcomes, autres carcinomes épithéliaux (adénosquameux, à cellules vitreuses), lymphomes, mélanomes[78, 79].

*Dans notre série, 87,7% des patientes avaient un carcinome épidermoïde, seulement 11,1% avait un adénocarcinome.*

*Dans l'étude de Amal E et al., les carcinomes épidermoïdes représentaient 92,6 %, tandis que les adénocarcinomes représentaient 6,7 % [77].*

*Dans l'étude de J.P.N. Engbang, V.M. Koh & al., 72,07% des avaient un carcinome épidermoïde alors que 22,41% un adénocarcinome[37].*

## **2. Bilan d'extension**

### **a. Echographie abdominopelvienne**

Dans le cadre du bilan d'extension du cancer du col utérin, l'échographie abdominopelvienne se limite à visualiser la lésion, déterminer la taille tumorale et faire le diagnostic d'autres masses utérines. La voie endovaginale est préférée compte tenu de son apport d'informations, notamment dans l'évaluation de l'infiltration des paramètres[80].

Elle reste l'examen de débrouillage dans le bilan d'extension du CCU dans les pays en voie de développement compte tenu de l'absence ou de l'accès limité des autres moyens d'imagerie[81].

*- Dans notre série 08 patientes seulement ont bénéficié d'une échographie abdomino- pelvienne qui était normale chez 07 patientes, ce qui confirme les limites de cet examen pour l'exploration du cancer du col utérin.*

### **b. IRM pelvienne**

L'imagerie par résonance magnétique occupe une place majeure dans le bilan d'extension locorégionale et la prise en charge des cancers du col utérin[81].

Après l'établissement du diagnostic clinique, son rôle est de déterminer la topographie et la taille de la lésion, son extension cervicale, paramétriale ou viscérale ainsi que l'envahissement ganglionnaire, éléments nécessaires à la stadification de la tumeur. L'IRM initiale (pondérée en T2) est considérée comme l'imagerie de référence dans l'évaluation de l'extension tumorale initiale, et notamment au niveau des paramètres. Cette technique est reconnue comme la plus fiable dans la stadification des cancers du col utérin avec une précision diagnostique globale variant de 76 % à 83 %[81-83].

L'IRM est très sensible pour établir une cartographie précise des ganglions (intérêt de la séquence de diffusion b1000 pour leur repérage), mais cette technique manque de spécificité pour déterminer leur caractère tumoral. Le meilleur signe d'envahissement d'un ganglion en IRM reste sa taille, la limite étant plutôt fixée à 8 mm pour les ganglions pelviens et 10 mm pour les ganglions lomboaortiques[84].

L'IRM a également un rôle dans le suivi des patientes ; le GEC-ESTRO suggère la réalisation d'une IRM avant le début du traitement de radiothérapie externe et une deuxième IRM au moment de la curiethérapie. [83].

La réalisation d'une IRM doit se faire chez une patiente bien préparée :

- Vessie en semi-réplétion : une vessie trop remplie comprimant les organes pelviens peut gêner l'interprétation.
- Jeûne de 3 à 6 h : permet de limiter l'artéfact du péristaltisme intestinal ; l'utilisation d'un agent antipéristaltique est également possible.
- Opacification vaginale par du gel d'échographie (facultative) : permet de visualiser l'extension vaginale
- Installation en décubitus dorsale. En cas de claustrophobie, une installation en procubitus peut être optée.

L'IRM commence par des **séquences en pondération T2** avec :

- Une coupe sagittale pour la taille tumorale
- Une coupe axiale abdominopelvienne jusqu'aux hiles rénaux pour visualiser les ganglions lomboaortiques.
- Des coupes axiales fines perpendiculaires au col pour l'analyse des paramètres.

Puis des **séquences en pondération T1** :

- Séquence axiale T1 sans et avec saturation du signal de la graisse pour la détection des ganglions ;
- Séquence axiale ou sagittale diffusion abdominopelvienne avec cartographie du coefficient apparent de diffusion pour la détection des petites tumeurs ;

- Séquence sagittale en pondération T1 après injection dynamique de gadolinium pour la détection des tumeurs de petite taille ou mal vues en T2
- Séquence en pondération T1, avec saturation du signal de la graisse, tridimensionnelle, de haute résolution, avec injection tardive de gadolinium (2 min 30 s) pour visualiser l'atteinte vésicale ou rectale.

*Malgré l'étape incontournable qu'elle représente dans le bilan d'extension des cancers du col de l'utérus, l'IRM reste d'accès limité dans les pays en voie de développement[81].*

*Dans notre série, 92,6% des patientes ont bénéficiées d'une IRM abdomino-pelvienne.*

### **c. TDM abdomino-pelvienne**

La TDM abdomino-pelvienne ne fait pas partie du bilan d'extension locorégionale du cancer du col utérin et n'est réalisée comme technique alternative à l'IRM que quand celle-ci ne peut être effectuée[81].

Cette technique d'imagerie 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 le scanner pour réaliser le bilan de localisation pré-thérapeutique afin de cibler l'éventuelle radiothérapie[81].

Actuellement, la TDM est essentiellement utile pour évaluer la détection d'adénopathies, l'obstruction urinaire et les métastases hépatiques, péritonéales, surrenaliennes, osseuses ou pulmonaires. Son principal rôle actuellement est surtout d'obtenir par imagerie de fusion des informations fonctionnelles et anatomiques précises lorsqu'il est couplé à la tomographie par émission de positons (TEP) [81].

#### **d. Pet-scanner**

Depuis 2005, La tomographie par émission de positons (TEP) au 18Ffluorodéoxyglucose (18FDG) est préconisée dans les Standards Options et Recommandations (SOR) pour la stadification ganglionnaire[85].

Plusieurs études ont démontré la supériorité du pet-scanner au 18FDG sur l'imagerie par TDM ou par résonance magnétique pour la stadification ganglionnaire. L'étude de l'activité métabolique ganglionnaire confère à la TEP-TDM des taux de sensibilité (75—100 %) et de spécificité (87—100 %) supérieurs à ceux de l'IRM, notamment chez les patientes de stade avancé[86, 87].

La valeur prédictive positive de la TEP au 18FDG est de 90 %, contre 64 % pour l'IRM dans l'identification des adénopathies envahies. En effet, dans 70 % des cas, les adénopathies malignes ne sont pas identifiées par l'IRM (faux positif pour les adénopathies inflammatoires et faux négatif micrométastases ganglionnaires)[81].

La TEP a une bonne sensibilité de détection de la tumeur cervicale, quel que soit leur type histologique, mais elle reste insuffisante pour le bilan d'extension local[88].

La réalisation d'un pet-scanner dans le bilan initial peut éventuellement modifier la stadification initiale tumorale et ainsi changer la stratégie thérapeutique.

Cegla P. & al, [89] dans leur étude visant à montrer l'influence du pet-scanner dans la stadification tumorale, ont trouvé que dans 63% des cas les résultats du pet-scanner était compatible avec la classification FIGO, chez 20% des patientes le résultat a montré un stade moins avancé et chez 17% des patientes, les résultats du pet-scanner étaient supérieurs à la classification FIGO.

Il est important de signaler que dans les zones à prévalence élevée de tuberculose et d'inflammation, les adénopathies ne sont pas nécessairement métastatiques. Le clinicien va prendre la décision en fonction de l'imagerie ou, si possible, recourir à une cytoponction ou à une biopsie.

*Plus de la moitié de notre série a bénéficié d'un pet-scanner dans le cadre du bilan d'extension.*

#### **e. Radiographie pulmonaire**

Supplantée par les autres techniques d'imagerie plus performantes comme la TDM ou le pet-scanner, la radiographie thoracique est de moins en moins réalisée dans le cadre du bilan d'extension du cancer du col de l'utérus. Elle demeure néanmoins un examen d'accès facile et moins onéreux.

#### **f. Cystoscopie**

La cystoscopie est un outil diagnostique essentiel lorsqu'une atteinte vésicale est suspectée à l'imagerie. Si la muqueuse vésicale est suspecte des biopsies 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.

#### **g. Recto-sigmoïdoscopie**

Comme la cystoscopie, la recto-sigmoïdoscopie n'est réalisée qu'en cas de suspicion d'invasion tumorale postérieure et d'infiltration de l'espace recto-vaginal et des biopsies sont réalisées si la muqueuse est suspecte.

## **VI. Classification TNM et FIGO**

Jusqu'à présent, la stadification selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO) reposait principalement sur un examen clinique auquel étaient ajoutées certaines procédures que la fédération avait autorisées pour modifier la stadification. En 2018, le comité d'oncologie gynécologique de la FIGO a révisé cette classification afin de permettre aux résultats d'imagerie et anatomopathologiques, le cas échéant, de changer le stade [90, 91].

L'évaluation par imagerie doit désormais être utilisée en plus de l'examen clinique lorsque les ressources le permettent. La classification révisée permet l'utilisation de n'importe laquelle des modalités d'imagerie en fonction des ressources disponibles, telles que l'échographie, la tomодensitométrie, l'IRM, la tomographie à émission de positrons (TEP), afin de fournir des informations sur la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire et l'extension locorégionale ou à distance[91].

Selon les dernières recommandations conjointes de l'ESGO (European Society for Gynecological Oncology), de l'ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) et de l'ESPG (European Society of Pathology) les cancers du col utérin doivent à présent être classés selon la classification TNM (Tumor/Node/Metastasis) et après discussion pluridisciplinaire intégrant les données de l'examen clinique, de l'imagerie et de l'anatomopathologie (annexe 3)[92].

La classification clinique FIGO doit toujours être rapportée, mais elle ne constitue plus la classification de référence, ne permettant pas une évaluation du statut ganglionnaire (en dehors de l'envahissement lombo-aortique), qui est un facteur pronostique majeur[92].

Stades	Critères
Stade I	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
Stades II	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
Stades III	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
Stades IV	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)
En cas de doute, la classification inférieure doit être attribuée. a) l'imagerie et la pathologie peuvent être utilisées, le cas échéant, pour compléter les résultats cliniques concernant la taille et l'étendue de la tumeur, à tous les stades ; b) l'envahissement d'espaces vasculaires/lymphatiques ne modifie pas la stadification. L'extension latérale de la lésion n'est plus prise en compte ; c) ajout de la notation de r (radiologie) et de p (pathologie) pour indiquer les résultats utilisés pour classer en stade IIIC. Par exemple : si l'imagerie indique une atteinte métastatique ganglionnaire pelvienne, le stade correspond au stade IIIC1r et, si elle est confirmée par des résultats anatomopathologiques, au stade IIIC1p. Le type de modalité d'imagerie ou de technique de pathologie utilisée doit toujours être documenté.	

**Tableau 8: Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO), d'après Bhatla et al.[90].**

## **VII. Traitement**

Depuis des décennies, il existe une controverse concernant l'approche thérapeutique optimale du cancer du col utérin.

La prise en charge du cancer du col utérin se fait principalement par chirurgie ou radiothérapie, la chimiothérapie étant une arme complémentaire.

Aux Etats-Unis, le traitement le plus courant pour les stades les plus avancés était la RCC exclusive alors que en Europe c'est l'approche chirurgicale avec RCC adjuvante qui est préférée[93].

Dans leurs dernières recommandations conjointes ; l'ESGO, l'ESTRO et l'ESPG confirme la chirurgie comme traitement de première intention des cancers détectés précocement et la radiochimiothérapie comme traitement de référence des cancers localement évolués[92].

### **A. Moyens thérapeutiques des cancers du col de l'utérus**

#### **1. Chirurgie**

En fonction de l'indication thérapeutique elle peut être radicale ou conservatrice.

##### **a. Chirurgie conservatrice**

Le traitement chirurgical conservateur visant à préserver l'utérus et au moins un ovaire trouve de plus en plus sa place dans la prise en charge des cancers gynécologiques en phase initiale chez les patientes en âge de procréer. Sa finalité est de préserver la fonctionnalité des organes de la reproduction, en réduisant la radicalité du geste chirurgical et en permettant la possibilité d'une grossesse future. L'option du traitement conservateur chirurgical est à réserver à des cas sélectionnés selon le stade, l'histologie, le grade et les facteurs pronostiques de la maladie[94].

## (1) Conisation

C'est l'exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale passant au large de la lésion et le sommet endocervical passant à distance de la jonction pavimentocylindrique. L'exérèse doit s'adapter à la taille de la lésion évaluée colposcopiquement juste avant le geste[95].

Elle peut être faite : au bistouri froid, au laser ou à l'anse diathermique.

**La conisation au bistouri à froid :** Elle est réalisée au bloc opératoire, le plus souvent sous anesthésie générale, mais peut être réalisée sous anesthésie locale. Cette technique a pour avantage d'éviter les artefacts thermiques qui peuvent gêner l'interprétation anatomopathologique[95].

Elle doit être réalisée au minimum immédiatement après un examen colposcopique permettant de repérer les limites de la zone de transformation anormale afin de garantir l'optimisation du geste opératoire en termes de limites et de volume de résection[95].

**La conisation au laser :** elle est une alternative à la conisation au bistouri froid en raison de sa précision et de la qualité de l'hémostase obtenue sans suture cervicale[95].

**La conisation à l'anse diathermique :** C'est une méthode de faible coût, simple et réalisée dans la grande majorité des cas sous anesthésie locale en consultation externe ou dans une unité de chirurgie ambulatoire. Les anses sont de très fins fils métalliques qui permettent d'inciser la lésion en totalité[30, 96].

Certaines études ont montré la place de la conisation avec une lymphadénectomie bilatérale pelvienne dans le cancer du col précoce[97, 98].

## (2) Trachélectomie

La trachélectomie simple consiste à retirer uniquement le col de l'utérus.

La trachélectomie élargie ou intervention de Daniel Dargent consiste en une ablation du col, de la partie supérieure du vagin, des paramètres et des ganglions lymphatiques.

L'intervention est réalisée par voie vaginale après curage pelvien cœlioscopique négatif. Cette voie d'abord est logiquement la plus appropriée puisque le col utérin est directement accessible. D'autres voies ont été décrites par voie haute (laparotomie, cœlioscopie, cœlioscopie robot assistée) qui entraîne une dissection plus importante et probablement plus de dysurie postopératoire. Les voies d'abord chirurgicales sont donc cœlioscopique et vaginale afin de rester dans le concept d'une chirurgie mini-invasive[99].

Alternativement, les ganglions peuvent être d'abord évalués par des méthodes pathologiques classiques et la trachélectomie radicale peut être réalisée en tant que seconde intervention à une semaine d'intervalle[91].

Plante M.& al, dans leur étude ont montré que la trachélectomie simple avec curage ganglionnaire avait aussi des résultats favorables[100].

Lorsque le col est retiré, le chirurgien réalise des points de suture particuliers (on parle de cerclage) pour fermer partiellement l'utérus à l'endroit où se trouvait le col. Le nouvel orifice formé permet l'évacuation du sang, de l'utérus vers le vagin, lors des règles[101].

Cette intervention peut permettre de traiter certaines tumeurs limitées au col de l'utérus dont la taille est inférieure à 2 cm, tout en préservant l'utérus. Cette chirurgie dite conservatrice est une alternative qui peut être proposée aux femmes jeunes qui souhaitent conserver leur fertilité et envisagent une grossesse future[100, 101].

## **b. Chirurgie radicale**

### **(1) L'hystérectomie et la colpohystérectomie**

Il peut s'agir d'une hystérectomie totale radicale ou d'une colpohystérectomie élargie.

Le terme d'hystérectomie << radicale >> ou << élargie >> est actuellement utilisée pour décrire une variété de procédures chacune entraînant un degré différent de radicalité. Divers termes sont actuellement appliqués aux mêmes structures[102].

La colpohystérectomie élargie ou intervention de Wertheim comporte l'exérèse de l'utérus, du paramètre et du dôme vaginal et en général des annexes. On y associe une lymphadénectomie.

Les techniques d'intervention sont multiples ; cela est dû au fait qu'il existe différents degrés dans la radicalité mais aussi une diversité des voies d'abord. Leurs indications divergent en fonction du volume tumoral, de l'extension tumorale et des traitements adjuvants ou préopératoires.

Ces techniques se sont développées et améliorées au cours des années, des techniques décrites par Piver-Rutledge-Smith à celle de Schauta en passant par celle de Wertheim.

La classification de PIVER demeure actuellement la plus utilisée, elle décrit 5 classes d'hystérectomie élargie sans tenir compte de la lymphadénectomie. Sa description anatomique est imprécise et son élaboration uniquement adaptée à la voie abdominale.

<b>Types</b>	<b>Définition</b>
<b>I</b>	Hystérectomie extra fasciale
<b>II</b>	Section du paramètre à l'aplomb de l'uretère dont la dissection est limitée ; Colpectomie du tiers supérieur du vagin.
<b>III</b>	Exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne ; Colpectomie de la moitié supérieure du vagin.
<b>IV</b>	Dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale ; Colpectomie des trois quarts.
<b>V</b>	Exentération partielle (résection urétérale ou vésicale partielle)

**Tableau 9: Classification des types d'hystérectomie selon PIVER[103]**

## **(2) La paramétrectomie**

La paramétrectomie est réalisée dans le but de retirer des lésions occultes pouvant siéger dans le paramètre sous forme d'emboles ou de ganglions atteints.

Querleu et al.[104] ont défini l'extension de la paramétrectomie selon le geste chirurgical utilisé en 4 types allant de A à D avec des sous types tenant compte de la préservation des nerfs et de la lymphadénectomie paracervicale. Cette classification est basée uniquement sur l'extension latérale de la résection.

Une mise à jour récente de cette classification a été faite en tenant compte de tous les paradigmes autour du concept anatomiques des paramètres. Ainsi la classification demeure à 4 types d'hystérectomie avec un nombre limité de sous types et deux objectifs majeures restent constantes : l'exérèse du volume tumoral avec des marge claire et l'élimination de tous les potentiels sites de dissémination[102].

Types	Définition	
A	Hystérectomie radicale limitée	
B	Section du paracervix au niveau de l'uretère	
C	Section du paracervix au niveau de la jonction avec l'artère iliaque interne	C1 : avec préservation nerveuse
		C2 : sans préservation nerveuse
D	Section ultra radicale jusqu'à la paroi pelvienne latérale	

**Tableau 10: Classification de Querleu et al.[102]**

### **(3) La lymphadénectomie**

La lymphadénectomie consiste à prélever les ganglions lymphatiques des chaînes iliaques, obturatrices primitives et hypogastriques et lombo aortiques allant jusqu'à l'artère rénale gauche. Elle est en général associée à la chirurgie.

La lymphadénectomie pelvienne peut être réalisée par laparotomie, par voie extra péritonéale ou par coelioscopie. La morbidité en particulier adhérentielle est significativement moindre pour la voie coelioscopique et encore moindre pour la voie endoscopique extrapéritonéale. La survie des patientes n'est pas altérée par l'usage de l'endoscopie dans la stadification[105, 106].

La lymphadénectomie pelvienne sera effectuée de préférence par voie transpéritonéale sauf si la fertilité doit être particulièrement préservée (grossesse débutante ou indication de trachélectomie élargie) car la voie extrapéritonéale génère moins d'adhérences. À l'inverse la lymphadénectomie para-aortique sera réalisée de préférence par voie extrapéritonéale en cas d'indication élective ou en transpéritonéale si elle suit une lymphadénectomie pelvienne par cette voie[107].

Lors du curage ganglionnaire, le curage sous veineux doit comporter au minimum 4 ganglions, et doit être adressé séparément au laboratoire d'anatomie pathologique.

La stadification chirurgicale reste le gold standard de la stadification ganglionnaire avec la lymphadénectomie lomboaortique associée à une lymphadénectomie pelvienne. Cependant, si son rôle dans la stadification est reconnu il n'en est pas de même sur le plan thérapeutique.

#### **(4) L'annexectomie**

L'annexectomie bilatérale est réalisée selon l'âge de la patiente et le risque de métastase ovarienne, c'est à dire selon le stade FIGO ou la présence d'emboles.

Il est recommandé de privilégier dans la mesure du possible l'approche mini-invasive grâce à la cœlioscopie conventionnelle ou robot-assistée. L'abord par laparotomie d'emblée doit être réservé aux formes très avancées. Une préparation vaginale première, comme celle décrite par Schauta, permet d'enfermer la tumeur dans une collerette vaginale, évite ainsi la contamination et facilite l'exérèse[108].

#### **(5) La transposition ovarienne**

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino-pelvienne pour les protéger des dommages possibles causés par la radiothérapie, ce qui peut provoquer une ménopause précoce.

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

Les indications de la transposition ovarienne sont : une tumeur malpighienne de moins de 4cm, stade précoce, sans envahissement ganglionnaire chez une malade de moins de 40ans. Cette intervention peut également être réalisée par coelioscopie.

Les indications dans ce cas sont restreintes aux tumeurs cervicales malpighiennes de taille inférieure à 2cm, sans embole et sans envahissement ganglionnaire.

### **(6) L'exentération pelvienne**

L'exentération pelvienne ou pelvectomie est une intervention chirurgicale très lourde, qui regroupe une série d'interventions de la sphère gynécologique associant une exérèse élargie de l'appareil génital à une ablation le plus souvent totale de la vessie et/ou du recto sigmoïde.

C'est une intervention complexe avec un rapport bénéfice risque faible.

Ainsi ses indications sont très limitées[109]:

- aux récurrences centro-pelviennes isolées des cancers du col traités initialement par radiothérapie externe (+/- chirurgie ou chimiothérapie) et les récurrences centro- et latéropelviennes résécables en passant à priori in sano sur le plan histologique ;
- plus rarement, en cas de persistance d'un reliquat tumoral à la fin de l'irradiation chez des femmes jeunes en bon état général, l'exentération pelvienne peut se discuter

De même par sa complexité, il existe de nombreuses contre-indications :

- Générales que sont l'âge, l'état général, les comorbidités majeures ;
- Carcinologique, liées à la présence de métastases ou d'un envahissement local ou locorégional ne permettant pas une exérèse carcinologique satisfaisante ;
- Psychologiques, certaines patientes ne pouvant accepter la possibilité d'une stomie cutanée (type Bricker) ou d'un anus artificiel

Quatre types d'interventions sont décrites :

- L'exentération antérieure : emporte la vessie
- L'exentération postérieure, emporte le rectum ou le recto sigmoïde.
- L'exentération totale emporte la vessie et le rectum.
- L'exentération atypique ou partielle : emporte une partie de la vessie ou du rectosigmoïde.

### **(7) La technique du ganglion sentinelle**

Le ganglion sentinelle est défini comme le premier relai lymphatique drainant la tumeur et donc pouvant être potentiellement métastatique[110].

Cette technique peu invasive permet de prédire le statut ganglionnaire sur la base d'un prélèvement ganglionnaire sélectif avec une morbidité moindre qu'une lymphadénectomie. En premier lieu, le prélèvement du GS pourrait permettre d'éviter, dans certaines situations, la réalisation d'un « curage inutile ».

La technique du ganglion sentinelle a fait l'objet d'évaluations prospectives dans les cancers du col utérin de stade précoce et l'étude Senticol-1 a montré la faisabilité de cette technique, qui permettait de mettre en évidence des ganglions sentinelles dans des territoires de drainage inattendus et de guider la détection peropératoire[111].

L'étude Senticol-2 a comparé lymphadénectomie pelvienne et un prélèvement du ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin. L'étude a montré que la technique du ganglion sentinelle permettait de diminuer la morbidité opératoire. Les résultats sur la survie ne sont pas disponibles et la puissance de l'étude ne permettra pas de répondre à la question de l'équivalence des deux stratégies, cette question étant posée par l'étude Senticol-3, qui devra inclure un nombre supérieur de patientes[112].

A ce jour, le curage demeure la modalité de référence pour l'évaluation du statut ganglionnaire[113].

Les indications de la technique de ganglion sentinelle sont : carcinome épidermoïde ou adénocarcinome du col de moins de 4 cm et en l'absence d'adénopathie suspecte à l'IRM. Stades IA1 avec emboles lymphovasculaires, IA2, IB1, IIA1.

La détection se fait par injection de bleu de méthylène ou par le vert indocyanine (ICG) pour une cartographie bilatérale. Si échec de détection = réaliser un curage du côté de l'échec de la détection[114].

## **2. Radiothérapie**

La radiothérapie externe et la curiethérapie ont un rôle prépondérant dans le traitement du cancer du col utérin. Elles s'intègrent dans le cadre d'un traitement pluridisciplinaire.

### **a. Radiothérapie externe**

#### **(1) Techniques d'irradiation**

Les techniques d'irradiation ont considérablement évolué durant ces dernières années avec le passage de la radiothérapie bidimensionnelle à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle puis à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

La radiothérapie conformationnelle 3D a montré sa capacité à épargner les organes à risque par rapport aux techniques bidimensionnelles avec notamment un gain dosimétrique de 34 % du volume vésical et de 15 % du volume d'intestin grêle recevant 70 % de la dose prescrite[115].

La RCMI permet quant à elle de diminuer significativement le volume de tractus digestif recevant la dose prescrite et de réduire ainsi les effets secondaires gastro-intestinaux. Cependant, les mouvements complexes du col et du corps utérin, qui ne peuvent pas être corrigés de manière efficace malgré l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'imagerie, font que malgré l'application de marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel de 10 à 15 mm, le risque de sous-doser le fond utérin est important ;ce sous dosage peut être corrigée par la dose de la curiethérapie [116, 117].

Des études ont montré des résultats similaires en termes de contrôle locale et de survie entre la radiothérapie conformationnelle 3D et la RCMI[118-120].

Des nouvelles techniques d'irradiation comme la radiothérapie adaptative sont en cours d'évaluation.

Des études ont montré des bénéfices dosimétriques en termes d'épargne des organes à risque [121-124].D'autres études ont également montré une amélioration de la couverture du CTV par la radiothérapie adaptative[124-126].

Une étude de phase II (PHRC [Programme Hospitalier de Recherche Clinique] ARCOL) est actuellement en fin d'inclusion, testant le bénéfice d'une radiothérapie adaptative combinant à la fois une stratégie de librerie de plans de traitement et de replanification à mi-traitement, si nécessaire, pour diminuer la toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale[127].

Au total, une stratégie de radiothérapie adaptative combinant à la fois une librairie de plans de traitement et une nouvelle planification est justifiée dans les cancers du col utérin. Cette stratégie est en cours d'évaluation et ne peut pas encore être proposée dans une pratique de routine[127].

Ainsi la radiothérapie conformationnelle 3D et la RMCI demeurent les techniques les plus couramment utilisées.

## (2) Volumes cibles

La délimitation des volumes cibles se fait selon les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et du GYN IMRT Consortium[128, 129].

Ainsi on distingue :

- **Le volume tumoral macroscopique (GTV) :** il comprend toujours au minimum le col utérin, les extensions vaginales, paramétriales, utérines en fonction du stade, et les ganglions macroscopiquement envahis.

- **Le volume cible anatomoclinique (CTV) :** il 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 ,toutes les aires ganglionnaires pelviennes, l'aire lomboaortique est incluse si elle contient des ganglions macroscopiquement envahis détectés sur l'imagerie ou des ganglions atteints après curage de la partie distale de ce territoire ganglionnaire ,l'aire ganglionnaire présacrée fait partie du volume cible anatomoclinique si la tumeur envahit les paramètres et/ou les ganglions, et les aires inguinales sont couvertes en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin.

• **Volume cible prévisionnel (PTV) :** il s'agit du volume cible anatomoclinique avec une marge de sécurité d'au moins 10 à 25 mm.

Le volume cible anatomoclinique en post-opératoire comprend le tiers supérieur du vagin restant, les tissus graisseux résiduels jusqu'à la paroi pelvienne, les aires ganglionnaires pelviennes, et l'aire lomboaortique si le curage lomboaortique est positif.

### **(3) Schéma thérapeutique : dose, fractionnement et étalement**

La dose totale est comprise entre 45 Gy et 50,4 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction. En l'absence de chimiothérapie elle est comprise entre 46 à 50 Gy à raison de 2 Gy par fraction).

Si un complément de dose dans les paramètres ou dans des ganglions macroscopiquement envahis est envisagé pour les tumeurs localement étendues, il faut tenir compte de la contribution de dose de la curiethérapie[130].

En cas d'irradiation de la barre lomboaortique avec des ganglions atteints en place, la dose totale peut être portée à ce niveau à 59,4 Gy avec la technique appropriée (irradiation conformationnelle par faisceaux multiples ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité )[130].

### **(4) Organes à risque**

En cas d'irradiation pelvienne les organes à risque sont :

- le rectum ;
- la vessie ;
- les têtes fémorales ;
- le sigmoïde ;

- le sac péritonéal avec un volume délimité au moins 4 cm au-dessus du volume cible prévisionnel ;
- la moelle hématopoïétique en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité[130].

En cas d'irradiation étendue à la barre lomboaortique, les reins et la moelle épinière sont également délimités.

### **b. Curiethérapie utérovaginale**

La curiethérapie ou brachythérapie est une forme de radiothérapie interne, elle consiste en une administration directe de la source radioactive soit au contact de la tumeur (curiethérapie endocavitaire) soit dans la tumeur (curiethérapie interstitielle).

La curiethérapie permet de délivrer de façon ciblée sur le col de l'utérus des doses plus élevées que lors de la radiothérapie externe. Son objectif est donc d'optimiser la destruction des cellules cancéreuses en préservant les organes voisins.

Il existe deux types de curiethérapie :

- la curiethérapie à bas débit de dose : LDR (low dose rate)
- la curiethérapie à haut débit de dose : HDR (high dose rate).

Avec l'arrêt de la production de fils radioactifs d'iridium 192 , la curiethérapie HDR ou la curiethérapie à débit de dose pulsé s'est imposé comme technique standard actuellement[74].

Le Gec-ESTRO (Groupe européen de curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) dans ses recommandations propose de délimiter le volume tumoral au moment de la curiethérapie. Elle propose deux volumes cibles anatomocliniques auxquels correspondent les deux niveaux de dose à atteindre :

- **Volume cible anatomoclinique à haut risque** : l'ensemble du col, les extensions tumorales résiduelles en dehors du col et les « zones grises » visibles sur les séquences T2 de l'IRM situées dans les paramètres ; D90eq2 Gy (irradiation externe + curiethérapie) > 85 Gy.

- **Volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire** : volume tumoral macroscopique au moment du diagnostic et qui inclut le volume cible anatomoclinique à haut risque avec des marges de 1 à 2 cm dans l'axe tête-pieds (dans l'utérus et le vagin), 1 cm dans les paramètres et 0,5 cm en avant vers la vessie et en arrière vers le rectum. Ce volume prend donc en compte le volume tumoral initial ainsi que la réponse à la chimioradiothérapie initiale[131].

Les doses délivrées sont :

- D90eq2 Gy (irradiation externe + curiethérapie) > 85 Gy pour le volume cible anatomoclinique à haut risque ;
- D90eq2 Gy (irradiation externe + curiethérapie) = 60 Gy pour le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire.

Les doses au niveau des organes à risque à ne pas dépasser sont :

- rectum, sigmoïde : D2 cm3 eq2 Gy = 75 Gy ;
- vessie : D2 cm3 eq2 Gy = 85 Gy.

Tout comme la radiothérapie externe, la curiethérapie utérovaginale a bénéficié des nombreuses avancées de l'imagerie de ces dernières années.

La réalisation de l'IRM est nécessaire au moment de la curiethérapie pour définir le CTV à haut risque (qui comprend le volume tumoral résiduel), prendre en compte les changements morphologiques et topographiques de l'utérus et des organes à risque adjacents[132-134].

Comparativement à un traitement guidé par l'IRM, une curiethérapie guidée uniquement par scanner reste tout à fait possible sous réserve d'utiliser une IRM réalisée sans applicateur quelques jours avant la curiethérapie et en tenant compte pour la délimitation de la surestimation du volume tumoral lors de la délimitation sur la scanographie[135].

Selon les recommandations du Gec-ESTRO, l'IRM est la modalité d'imagerie de référence pour guider la réalisation de la curiethérapie. La scanographie couplée à la Tomographie par Emission de Positons (TEP) scanographie se positionne comme une alternative intéressante dans les cas où l'IRM ne serait pas réalisable[136].

Ainsi la curiethérapie guidée par imagerie a permis des avancées cliniques majeures avec une augmentation du contrôle local tout en limitant le risque de toxicités tardives urinaires, digestives et gynécologiques[131, 137, 138].

*Dans note série la curiethérapie a été faite chez 65, % de patiente, elle était uniquement de type HDR et la dose médiane était de 21 Gy délivrée en trois fractions.*

### 3. Chimiothérapie

La chimiothérapie a un double objectif dans le traitement du cancer du col utérin, elle permet :

- de potentialiser l'efficacité de la radiothérapie et
- d'agir sur la maladie à distance (métastases) .

Depuis l'introduction de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique, plusieurs essais ont montré les bénéfices en termes de survie dans les cancers du col localement avancés par rapport à la radiothérapie seule[139, 140].

Plusieurs drogues ont fait l'objet d'études afin d'évaluer leur efficacité ainsi que les effets secondaires ; il s'agit notamment de l'hydroxyurée, 5-fluorouracile, mitomycine-C, cisplatine seul ou en association. Le cisplatine reste le médicament de choix, un bénéfice a également été retrouvé en cas de protocole de chimiothérapie sans platine[141, 142].

Les bénéfices obtenus ont été confirmés par de nombreuses autres études et ont fait l'objet de revues de la littérature sous forme de méta-analyses sur données publiées[143, 144].

Ainsi la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie est devenue un standard pour les patientes atteintes d'un cancer évolué du col de l'utérus[141].

À l'heure actuelle, le cisplatine hebdomadaire à la dose de 40mg/m<sup>2</sup> reste une référence. L'évolution chez les patientes pour lesquelles le cisplatine est contre-indiqué, ou qui risquent de ne pas bien le supporter, est de proposer le carboplatine comme chimiopotentialisant[141, 142].

Si la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie a prouvé son efficacité, les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante n'ont quant à elles pas montré de bénéfices[142, 145].

La question de la place de la chimiothérapie néoadjuvante a été posée par Gupta S. & al[146] dans un essai randomisé, comparant une stratégie associant chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une hystérectomie radicale et une chimioradiothérapie chez des patientes classées stade IB2-IIB. Cette étude montre que près de 45 % des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante ont nécessité une radiothérapie : 21,5 % parce que la chirurgie n'a finalement pas été jugée faisable, et 22,8 % en raison de l'existence de facteurs de risque de rechute locorégionale à l'examen anatomopathologique[113].

Un autre essai randomisé, mené par l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), pose également la question de la place de la chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du col utérin localement évolués. Ses inclusions sont terminées mais les résultats sont encore attendus. A ce jour, la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du col utérin n'est donc pas recommandée[147].

Cependant, la place d'une chimiothérapie adjuvante après association chimioradiothérapie fait l'objet de nouvelles études spécifiques et est en cours d'évaluation[113].

## **B. Indications thérapeutiques[92, 94, 113]**

La planification de la stratégie thérapeutique doit être faite en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et sur la connaissance complète et précise des facteurs pronostiques et prédictifs des résultats en oncologie, de la morbidité et de la qualité de vie.

Les patientes doivent être soigneusement conseillées sur le plan du traitement suggéré et les alternatives possibles, y compris sur les risques et les avantages de toutes les options thérapeutiques.

### **1. Stade IA1**

La stratégie thérapeutique de ces patientes doit être individualisée selon l'âge, le désir de préservation de la fertilité et le statut ganglionnaire.

- Sans facteur de risque ou avec un facteur risque : hystérectomie totale simple.

- Avec  $\geq 2$  facteurs de risque : hystérectomie simple totale +lymphadénectomie pelvienne.

- Chez les patientes jeunes désireuses d'une préservation de leur fertilité, une conisation ou une trachélectomie radicale peut être réalisée.

### **2. Stade IA2**

- Sans facteur de risque ou avec un facteur risque : hystérectomie simple totale +lymphadénectomie pelvienne.

- Avec  $\geq 2$  facteurs de risque : hystérectomie radicale de Piver type 2 + lymphadénectomie pelvienne systématique.

- Chez les patientes jeunes désireuses d'une préservation de leur fertilité, une conisation ou une trachélectomie radicale peut être réalisée.

### **3. Stades IB1 et IIA1**

- Hystérectomie radicale de Piver type 2 + lymphadénectomie pelvienne.

- Si la tumeur  $> 2$ cm et les facteurs de risque sont absent au lieu d'une lymphadénectomie pelvienne systématique, le concept du ganglion sentinelle peut être appliqué.

- Lorsqu'il existe des facteurs qui laissent anticiper une indication de radiothérapie postopératoire, une prise en charge associant la radiothérapie avec ou sans la chimiothérapie concomitante et la curiethérapie peut être proposé.

Pour ces tumeurs, il n'existe pas de donnée montrant la supériorité de la chirurgie sur une radiothérapie et la probabilité que les patientes nécessitent une radiothérapie complémentaire en raison de facteurs de risque péjoratifs est élevée.

#### 4. Stades IB2, IIA2, IIB et les stades III et IVA

Le traitement de référence demeure une chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie utérovaginale. Tout doit être fait pour éviter d'associer une radiothérapie et une chirurgie, compte tenu de la morbidité liée aux traitements cumulés et de l'absence d'impact sur la survie globale.

#### 5. Stade IVB

La RCC peut être indiquée pour des patientes en bon état général.

	IB1	IB2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	IVA	IVB	Total
RCC exclusive	01	04	04	25	01	08	02	05	01	02	53
RCC pré-op	00	00	00	04	00	00	00	00	00	00	04
RCC post-op	00	01	02	01	02	00	01	00	00	00	07
RTH exclusive	01	00	00	00	00	01	01	00	00	00	03
RTH post-op	09	00	03	01	00	00	00	00	00	00	13
Chirurgie exclusive	01	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01

**Tableau 11: modalités thérapeutiques en fonction du stade dans notre série**

## VIII. Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du col utérin

A ce jour les facteurs pronostiques étudiés et reconnus en tant que tels sont :

- L'âge
- la taille tumorale au diagnostic,
- le stade selon la FIGO,
- l'existence de métastases ganglionnaires, et
- le volume cible anatomoclinique à haut risque.

D'autres facteurs pronostiques sont en cours d'évaluation notamment la leucocytose tumorale (tumor-related leukocytosis: TLR) ; l'hypoxie et la texture tumorale[113].

**La leucocytose tumorale (tumor-related leukocytosis: TLR)** est un syndrome paranéoplasique rapporté dans plusieurs types de tumeurs solides évoluées. Il a été récemment montré que la neutrophilie était associée à un pronostic défavorable en termes de survie globale chez des patientes traitées pour un cancer du col utérin localement évolué en primo-traitement ou récidivant[148].

La valeur pronostique des modifications leucocytaires sur la survie et le contrôle local a été étudiée dans une cohorte de patientes prises en charge de manière homogène par chimioradiothérapie puis curiethérapie dans le cadre d'une étude prospective académique de 113 patientes prises en charge par chimioradiothérapie concomitante pelvienne, étendue à la région para-aortique chez 13 patientes en présence d'une atteinte ganglionnaire lomboaortique. La

neutrophilie était un facteur pronostique défavorable en analyse unifactorielle, en termes de survie sans rechute locale ( $p < 0,001$ ), de même que la taille tumorale, le volume cible anatomoclinique à haut risque, et la présence d'une anémie au moment du diagnostic. En analyse multifactorielle, le volume cible anatomoclinique à haut risque ( $p = 0,026$ ) et une concentration de neutrophiles de plus de 7,5 g/L ( $p = 0,018$ ) étaient des facteurs indépendants de survie sans rechute locale, avec un hazard ratio à 3,1[149].

**L'hypoxie** est un facteur majeur de la radiorésistance tumorale. Il a été montré que les données de l'IRM de perfusion étaient corrélées avec la signature génomique tumorale pour ce qui des gènes impliqués dans l'hypoxie et à une surexpression de HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) et que ce phénotype tumoral était associé à un risque de rechute accru. Ces données suggèrent que l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle pourrait permettre d'affiner la prédiction du risque de rechute, laissant ainsi envisager des stratégies d'escalade de dose plus ciblées sur des critères pronostiques ou prédictifs péjoratifs[150].

**La texture** : plusieurs études ont été conduites sur l'analyse de texture à partir des différentes modalités d'imagerie dans le cancer du col utérin pour prédire la réponse à la chimioradiothérapie concomitante. Ces travaux ont cherché à identifier une signature radiomique basée sur les IRM ou la tomographie par émissions de positons (TEP) – scanographie pour prédire le risque de rechute locale après chimioradiothérapie et curiethérapie guidée par l'image pour un cancer du col utérin localement évolué. Dans une étude portant sur 118 patientes, plusieurs paramètres de texture ont pu être extraits à partir des tumeurs cervicales délinées sur les TEP-scanographies préthérapeutiques et ces paramètres ont été associés au risque de rechute locale. Ces résultats nécessitent validation dans des cohortes indépendantes[151].

## **IX. Surveillance et évolution**

### **A. Surveillance[91, 152]**

Il est recommandé pour le suivi post-thérapeutique des visites de routine :

- tous les trois à quatre mois pendant deux à trois ans,
- puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans,
- puis une fois par an.

Lors de chaque visite, un interrogatoire et un examen clinique sont effectués pour détecter les complications du traitement et pour rechercher une récurrence de la maladie.

Il n'y a pas d'indication systématique de l'imagerie. Elle peut être faite dans certaines circonstances telles qu'un grand nombre d'adénopathies pelviennes métastatiques pouvant justifier une imagerie abdominale régulière afin d'évaluer une progression potentiellement curable de la maladie.

La cytologie vaginale fréquente n'améliore pas significativement la détection des récurrences précoces. Les patientes doivent revenir au dépistage annuel après 5 ans de survie sans maladie.

### **B. Evolution**

Malgré la radiosensibilité des carcinomes du col utérin et les progrès diagnostiques et thérapeutiques, des poursuites évolutives et des récurrences tumorales peuvent survenir et assombrir le pronostic de la maladie.

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, mais les rechutes retardées existent toujours. Les taux de rechute augmentent avec le stade de la Figo initial : 11–22 % aux stades IB-IIA et entre 28–64 % à ceux IIB-IVA[153, 154].

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). La TEP-TDM est la seule technique qui permet d'évaluer *in vivo* et de manière non invasive la modification du métabolisme des cellules néoplasiques sous l'influence d'un traitement et qui procure aussi une évaluation morphologique des lésions selon les classiques critères *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST)[155]. Une confirmation histologique de la récurrence est réalisée au moyen de biopsie.

Les progressions et les récurrences tumorales se caractérisent par leur évolution rapide et souvent par la complexité de l'extension anatomique rendant le traitement difficile et rarement satisfaisant[156].

Les stratégies thérapeutiques du cancer du col localement avancé en récurrence sont la chirurgie de rattrapage et la chimiothérapie. Seules les patientes ayant une récurrence uniquement centro-pelvienne et chez qui une chirurgie de rattrapage est possible peuvent avoir une survie à long terme augmentée[153, 157].

*Dans la série de Amal E et al.[77], 76(41,3%) patientes, un bon contrôle locorégional, avec un recul médian de 64 mois. La rechute tumorale est survenue chez 15 patientes (13,7 %) de 19 mois.*

*Dans notre série, 56 patientes (66,7%) étaient en bon contrôle locorégional avec un recul moyen de 29 mois. 06 patientes (7,4%) ont présenté une récurrence locorégionale dans un délai médian de 12 mois et 8,6 % des métastases à distance. Malheureusement toutes les patientes ayant présentées des récurrences ont été perdues de vue.*

## **X. Prévention des cancers du col de l'utérus**

Le principe essentiel d'une approche globale de prévention et de lutte contre le cancer du col est de délivrer des interventions efficaces à certains moments clés de la vie suivant les opportunités offertes par l'évolution naturelle de la maladie.

Ainsi la stratégie globale de prévention s'appuie sur :

- en prévention primaire, **la vaccination**, qui vise à éviter l'infection par les HPV de type HR (16 et 18 notamment) oncogènes associée à une **information, éducation et communication**;
- en prévention secondaire, **le dépistage précoces des lésions précancéreuses et cancéreuses**, dont le but est de les détecter le plus précocement possible , pour les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer ou ne soient à un stade plus avancé.

### **A. Prévention primaire**

#### **1. Information, éducation et communication**

Il est capital de disposer d'une information exacte pour améliorer la connaissance, tant du HPV que du cancer du col chez le personnel soignant, les éducateurs, les décideurs, les parents et les patients. Nombreux sont ceux qui ne comprennent pas la cause du cancer du col, le fardeau qu'il représente, et qui ne sont pas en mesure de saisir la valeur des vaccins anti-HPV susceptibles d'améliorer la situation actuelle[72].

Ainsi, l'éducation des jeunes filles à une sexualité saine, dans le but de réduire le risque de transmission du HPV (ainsi que d'autres infections sexuellement transmissibles, dont le VIH) est nécessaire ; cette éducation doit être adaptée en fonction de l'âge et du contexte culturel ; les messages clés doivent inclure le fait de retarder l'âge du premier rapport sexuel, et la diminution des comportements sexuels à risque[30].

## **2. Vaccination prophylactique anti-HPV**

L'étiologie virale du cancer du col utérin a fortement encouragé la recherche scientifique dans les stratégies prophylactiques permettant de prévenir les infections par HPV.

La vaccination prophylactique anti-HPV a pour objectif de diminuer l'incidence des lésions génitales à HPV et des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Les vaccins permettent de prévenir plus de 95 % des infections à HPV causées par les types 16 et 18 et fournissent également une certaine protection croisée contre d'autres types moins courants de HPV à l'origine de cancers du col. Les vaccins ne permettent pas de traiter les infections à HPV ou les maladies associées à ces virus[30, 158].

À l'heure actuelle, deux vaccins conférant une protection contre les types de HPV à haut risque 16 et 18 ont été homologués et la plupart des pays disposent de l'un ou l'autre de ces vaccins, ou des deux :

- le vaccin bivalent( Cervarix® ) :protection vis-à-vis des types 16 et 18 uniquement ;

- le vaccin quadrivalent( Gardasil® )qui offre en plus une protection vis-à-vis des types 6 et 11, lesquels sont responsables de 90 % des verrues ano-génitales bénignes, également appelées condylomes. Depuis 2015 le Gardasil\*4V est remplacé par le Gardasil\*9V qui possède 5 valences supplémentaires d'HPV-HR dirigées contre les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, il a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans de nombreux pays [30].

L'efficacité de ces deux vaccins est maximale s'ils sont administrés avant l'exposition au HPV.

Les vaccins actuellement disponibles sur le marché ne protègent pas contre tous les types d'HPV et leur efficacité n'étant pas de 100 %, les patientes vaccinées conservent un risque de développer une lésion précancéreuse du col utérin et donc un cancer du col et doivent donc elles aussi être dépistées Le dépistage demeure donc indispensable pour toutes les femmes de 25 à 65 ans, qu'elles soient vaccinées ou non[159].

L'OMS recommande de vacciner les filles de 9 à 13ans qui n'ont pas encore d'activité sexuelle. Les deux vaccins sont administrés en 3 doses sur une période de 6 mois.

En France, le vaccin est recommandé chez les filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus[158].

Les vaccins anti-HPV ont été introduits au Maroc en 2008 : ils sont recommandés aux jeunes filles âgées de 11 à 25 ans, idéalement avant le début d'une activité sexuelle. Cependant, il n'existe pas de programme de vaccination financé par l'État. Le prix pour une dose est d'environ 400 dirhams marocains

(41,5 US \$), alors que le prix du vaccin dans des pays similaires au Maroc est de l'ordre de 90 dirhams marocains (9,34 US \$). Les principales barrières à la vaccination sont non seulement le prix du vaccin et la méconnaissance parentale de ce moyen de prévention du CCU, mais aussi le manque d'implication des médecins et des autorités sanitaires[33].

## **B. Prévention secondaire : dépistage et traitement des lésions précancéreuses**

Le dépistage du cancer du col de l'utérus consiste à rechercher les lésions précancéreuses et cancéreuses chez toutes les femmes, qui dans la plupart des cas ne présentent aucun symptôme.

Le dépistage précoce des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus constitue une stratégie de prévention ayant prouvé son efficacité dans la lutte contre cette maladie.

Le dépistage peut se faire par :

- le frottis cervico-utérin ;
- l'inspection visuelle après application d'acide acétique(IVA) ou de la solution de Lugol ( IVLI) ;
- le test de détection du HPV permettant de rechercher les types à haut risque(parexemplelestypes16 et 18)[160].

Dans la plupart des pays, elle repose sur la réalisation d'un FCV.

La vaccination contre le HPV ne remplace pas le dépistage du cancer du col.

## **1. Le frottis cervico utérin**

Le dépistage organisé du cancer du col par le frottis cervico-vaginal est l'exemple type de dépistage coût-efficacité comme l'ont souligné l'Organisation mondiale de la santé (OMS)[160].

L'application du frottis cervico-vaginal permet de détecter et de traiter précocement les lésions précancéreuses et de réduire ainsi le taux des cancers invasifs.

Les résultats du dépistage régulier par frottis vaginaux dans le monde industrialisé sont impressionnants : la technique a permis de réduire de 70% à 80% l'incidence du cancer du col dans les pays développés depuis les années 60[72].

En France, la réalisation d'un FCV (conventionnel sur lame ou de préférence en milieu liquide) est préconisée, tous les trois ans, chez les femmes âgées de 25 à 65 ans, après deux FCV normaux réalisés à un an d'intervalle[158].

Le test de Papanicolaou n'est pas préconisé dans les pays en voie de développement, car il requiert des ressources, des infrastructures, du personnel et de multiples visites, ce qui majore les coûts de prise en charge des femmes et le risque de pertues de vue[33].

## **2. L'inspection visuelle après application de l'acide acétique (IVA) ou de la solution Lugol (IVL)**

L'IVA et l'IVL sont des techniques simples, faciles à apprendre par tout personnel de santé et nécessitant un minimum d'infrastructure.

Les coûts de mise en place et de maintenance sont faibles, les résultats des tests sont disponibles immédiatement, ce qui rendent possibles le dépistage et le traitement des lésions au cours d'une même visite[30].

En effet, l'OMS a initié et coordonné des projets de démonstration dans six pays (Madagascar, Malawi, Nigéria, Ouganda, Tanzanie, Zambie) qui ont montré l'efficacité, l'innocuité et la performance de cette méthode, simple et à faible coût[161].

Depuis 2010, l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) a été choisie par le ministère de la Santé du Maroc comme test de dépistage chez les femmes âgées de 30 à 49 ans avec un intervalle de 3 ans. Le recrutement des femmes se fait au niveau des structures de santé de base après avoir obtenu leur consentement[33].

Dans le cadre d'un projet pilote de dépistage du CCU à la Maternité Souissi du CHU Ibn Sina de Rabat, une étude rétrospective a porté sur 740 femmes dont 397 ont bénéficié d'un FCV, 271 ont été dépistées par IVA et 72 ont bénéficié des deux tests. Ces examens ont permis de diagnostiquer 45 cas de CIN et 26 CIC. Les résultats incitent à proposer l'IVA comme méthode alternative au FCV pour dépister avec une grande sensibilité les lésions précancéreuses et prévenir le CCU[162].

Néanmoins, les techniques d'inspection visuelle sont des tests subjectifs et dépendent des compétences et de l'expérience de l'agent de santé qui les réalise.

### **3. Les tests de détection d'HPV**

Les essais confirment qu'un test combiné comportant un frottis et un test HPV augmente la sensibilité du dépistage conventionnel d'environ 25 à 30 %,

ramenant la sensibilité de détection à près de 100 %. Il est donc permis de dire que la pratique du test combiné frottis et HPV donne une protection maximum face au cancer du col pour la majorité des femmes qui s'y soumettrait[158].

Certains pays, comme les Pays-Bas, les États-Unis ou l'Australie, ont été les précurseurs dans l'adoption du test HPV en dépistage primaire[163].

### **C. Prévention tertiaire**

L'objectif de santé publique est de diminuer le nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus. Les interventions sont les suivantes [30]:

- mise en place de mécanismes pour que les agents de santé des soins de santé primaires puissent orienter les patientes vers des structures d'un niveau de soins plus élevé disposant des installations nécessaires pour le diagnostic et le traitement du cancer ;
- diagnostic précis et en temps opportun du cancer, avec la réalisation d'un bilan d'extension ;
- traitement approprié à chaque stade, en fonction du diagnostic ;
- soins palliatifs pour soulager les douleurs et les souffrances.

### **D. Politique de dépistage**

Deux types de programmes de dépistage sont appliqués en matière de prévention du cancer du col de l'utérus[30] :

- **Le dépistage individuel ou spontané :** largement pratiqué, à la demande de la femme elle-même ou après la suggestion de son médecin.
- **Le dépistage organisé :** effectué dans le cadre d'un système de santé publique qui vise à identifier la population-cible du cancer.

Dans les pays en voie de développement, l'accès aux services de prévention et de dépistage reste limité, d'une part, par manque d'information et de connaissance de la maladie par les femmes et d'autre part, par contraintes financières et manque d'infrastructure. Cette absence de programme efficace de lutte contre le cancer du col de l'utérus explique l'incidence élevée de la maladie dans ces pays[3].

Le dépistage du cancer du col utérin a prouvé son efficacité dans toutes les circonstances, qu'il soit organisé ou non. Ainsi, dans les pays où il existe un dépistage de masse organisé, les taux de mortalité par cancer du col utérin ont baissé de 50 à 80%.

Au Maroc avant 2010, le dépistage organisé du CCU n'était pas disponible. La pratique du dépistage était individuelle, laissée à l'initiative de chaque médecin et de chaque femme avec seulement des campagnes ponctuelles lancées par des organisations non gouvernementales. Par conséquent, la plupart des femmes marocaines n'avaient jamais été dépistées et 70 à 80 % de tous les cas de CCU étaient diagnostiqués à un stade avancé. En 2010, l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) a été choisie par le ministère de la Santé du Maroc comme test de dépistage chez les femmes âgées de 30 à 49 ans avec un intervalle de 3 ans. Le recrutement des femmes se fait au niveau des structures de santé de base après avoir obtenu leur consentement[33].



## *Conclusion*

Le cancer du col utérin est en nette régression dans la majorité des pays développés, mais il demeure à des taux d'incidence et mortalité élevés notamment dans les pays en voie de développement.

L'infection par le HPV est impliquée dans 96% des cancers du col utérin et le virus se transmet essentiellement par voie sexuelle.

Il y a de nombreux facteurs de risque dont les plus communs sont l'infection par l'HPV, la précocité des rapports sexuels et la multiparité dans les pays en voie de développement.

La plupart des cancers sont découverts à un stade avancé par les signes cliniques dont le plus commun est les métrorragies.

96% des cancers du col sont des carcinomes épidermoïdes.

Les données de l'imagerie sont désormais intégrées dans la classification de la FIGO selon les dernières recommandations, pour une meilleure stadification et un choix thérapeutique adapté.

L'IRM est l'examen de choix pour l'évaluation de l'extension locorégionale ; le pet-scanner pour l'évaluation ganglionnaires.

Le choix thérapeutique doit se faire en RCP et adapté à chaque patiente. Le traitement de référence demeure la chimioradiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie pour les stades avancées ; la chirurgie pour les stades précoces à faible risque, et multiples options pour les tumeurs précoces à risque intermédiaire ou à haut risque notamment (1) une radiothérapie exclusive ; (2) chirurgie qui sera suivie d'un traitement adjuvant par radiothérapie ( au moins 2 facteurs de Sedilis : type histologique ADK, taille >4 cm ; stroma invasion >1/3 ; embolus vasculaire) ou chimio-radiothérapie si présence d'au moins d'un de ces facteurs décrits par Peters : N+ , marges envahis , paramètres envahis.

Il faut dire qu'il vaudrait mieux éviter cette dernière option notamment l'association Radio-chirurgicale car pourvoyeuse de plus de toxicité, alors que les 2 options se valent de point de vue carcinologique c'est à dire le contrôle local ; la SSR et la SG, et donc l'option Radiothérapie exclusive, éventuellement précédée d'un staging ganglionnaire endoscopique devrait être privilégiée.

La chirurgie conservatrice aux stades précoces a de plus en plus sa place chez les femmes désireuses de conserver leur fertilité.

De nombreux efforts sont encore à fournir pour la sensibilisation de la population à propos du cancer du col, de la vaccination et des moyens de dépistages ; mais aussi sur l'implication de tous les acteurs de santé pour permettre un diagnostic précoce et une prise en charge optimale afin de diminuer les taux d'incidence et de mortalité.



## Résumé

**Titre:** Caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des cancers du col utérin: Expérience de l'HMIMV de Rabat sur une durée de 03 ans (2015-2017).

**Auteur:** Loufouma Andaka Reine Lafleure

**Rapporteur:** Pr M. EL Marjany, professeur d'oncologie-radiothérapie

**Mots clés:** Cancer–Col-utérin–Diagnostic–Radiothérapie–Chimiothérapie

**Introduction:** le cancer du col utérin est l'un des cancers les plus répandus chez la femme; quatrième cancer au niveau mondial et deuxième cancer de la femme au Maroc.

**Objectif:** analyser les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, évolutives et les modalités thérapeutiques.

**Matériel et méthodes:** c'est une étude rétrospective sur 81 patientes suivies pour cancer du col utérin prouvé histologiquement au sein du service de radiothérapie de l'HMIMV de Rabat sur une durée de 03ans(2015-2017).

**Résultats:** L'âge moyen était 53,70ans±10,03. Le maitre symptôme était les métrorragies.

Le délai du diagnostic était compris entre 1 mois et 3 ans avec une médiane de 06 mois [2-12]. C'était un carcinome épidermoïde chez 87,7% de patientes (n=71).

Le stade FIGO le plus représenté était le stade IIB (38,3%), suivi du stade IIIB (11,1%).L'IRM était réalisée chez 75 patientes soit 92,6% et 56,8%(n=46) ont bénéficié d'un pet-scanner.

53 patientes (65,4%) ont été traitées par RCC,25 patientes (30,9%) par chirurgie suivie ou non d'un traitement adjuvant (RCC ou RTH post-op) et 3,7%(n=3) par radiothérapie seule.

54 patientes (66,7%) étaient en bon contrôle loco-régional. 06 patientes (7,4%) présentaient une récurrence locorégionale et 07(8,6%) cas de rechute métastatique.

Dans notre série, la survie globale à 5 ans est de 64,2% (n=52) avec un recul moyen de 29 mois, 12,3%(10) décédées et 23,5%(n=19) perdues de vue.

**Conclusion:** Plusieurs efforts sont encore à fournir sur la sensibilisation de la population et sur l'implication des acteurs de santé pour permettre un diagnostic précoce et une prise en charge optimale afin de diminuer les taux d'incidence et de mortalité.

## Summary

**Title:** Diagnostic, therapeutic and evolutionnary characteristics of cervical cancer: Experience of the HMIMV in Rabat over a period of 03 years (2015-2017).

**Author:** Loufouma Andaka Reine Lafleure

**Rapporteur:** Pr M. EL Marjany, professeur d'oncologie-radiothérapie

**Keywords:** Cancer-Cervix-Diagnosis–Radiotherapy-Chemotherapy

**Introduction:** cervical cancer is one of the most common cancers in women ; fourth cancer worldwide and second cancer for women in Morocco.

**Objective:** analyze the epidemiological, clinical, paraclinical, evolutionary data as well as the modalities of therapeutic management.

**Material and methods :** this is a retrospective study of 81 patients followed for cervical cancer histologically proven in the radiotherapy department of the HMIMV in Rabat over a period of 03 years (2015-2017).

**Results:** The mean age was  $53.70 \pm 10,03$  years. The main symptom was metrorrhagia: in 71 patients or 87.65%.

The median duration of symptoms before diagnosis was 06 months [2-12]. It was an epidermoid carcinoma in 87.7% of patients (n=71).

The most represented FIGO stage was stage IIB (38.3%), followed by stage IIIB (11.1%). MRI was performed on 75 patients (92.6%) and 56.8% (n=46) received a pet scanner.

53 patients (65.4%) were treated with RCC, 25 patients (30.9%) by surgery whether or not followed by adjuvant treatment (RCC or RTH post-op) depending on the predictors of relapse and 3, 7% (n=3) by radiotherapy alone.

54 patients or 66.7% were in good loco-regional control. 06 patients who had a locoregional recurrence (7.4%), 07 cases of metastatic relapse, or 8.6%.

In our serie, the overall survival at 5 years was 64.2% (n=52) with an average follow-up of 29 months, 12.3% (10) died and 23.5% (n=19) were lost to follow-up.

**Conclusion:** Many efforts are still required to raise awareness among the population and the involvement of all health stakeholders to allow early diagnosis and optimal management in order to reduce the incidence and mortality rates.

## ملخص

**العنوان:** الخصائص التشخيصية و العلاجية و التقدمية لسرطان عنق الرحم : تجربة بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط لمدة 3 سنوات (2015- 2017)

**الكاتب:** رين لافلور لوفوما انداكا

**المراسل:** محمد المرجاني

**الكلمات الأساسية:** سرطان-عنق الرحم-التشخيص-العلاج الإشعاعي-العلاج الكيميائي

**المقدمة :** يعتبر سرطان عنق الرحم من أكثر أنواع السرطانات شيوعا لدى النساء إذ يعد الرابع عالميا و الثاني على مستوى المغرب.

**الهدف :** الهدف من عملنا هو تحليل البيانات الوبائية، السريرية و كذلك طرق العلاج.

**المواد و الأساليب :** هذه دراسة بأثر رجعي ل 84 مريضا لسرطان عنق الرحم مثبت نسيجيا في قسم العلاج الإشعاعي بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط لمدة ثلاث سنوات. ( 2015-2017 )

**النتائج :** متوسط العمر هو 53,70 مع انحراف معياري مقداره 10,03 . العرض الرئيسي هو النزيف الرحمي لدى 71 مريضا أي بنسبة %87,65 كان وقت التشخيص ما بين شهر و 3 أشهر بمتوسط 6 أشهر

سرطان الخلايا الحرشفية بنسبة % 7.87

المرحلة الأكثر تمثيلا في FIGO هي المرحلة IIB بنسبة %3.38 تليها مرحلة IIIB بنسبة %1.11

تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي على 75 مريضا أي %6.92 و استفاد %8.56 (أي 46 مريضا) من السكاثير الكلي.

تم علاج 53 مريضا (65,4) بالعلاج الكيميائي مصاحب للعلاج الإشعاعي؛ 25 مريضا عن طريق الجراحة سواء أعقبها العلاج المساعد أو لم يتبعها (RCC- RTH) بالاعتماد على العوامل المنبأة بعودة المرض و %3,7 بالعلاج الإشعاعي فقط.

54 مريضا (%66,7) في حالة سيطرة جيدة. كان لدى 6 مرضى تكرار محلي بينما 7 حالات كان انتكاس منتشر في تجربتنا.

يبلغ العدد الإجمالي الباقي على قيد الحياة لمدة 5 سنوات, %642 لمدة متابعة تبلغ 29 شهر و توفي %12,3 أي 10 مرضى أما المفقودين فبنسبة %23,5

**الخاتمة :** لا تزال هناك الحاجة إلى بذل العديد من الجهود للزيادة من وعي الساكنة (خاصة النساء) و إشراك جميع الجهات الصحية الفاعلة من أجل تشخيص مبكر للمرض و رعاية طبية مثلى من أجل التقليل من معدل الإصابات و الوفيات.



Fiche exploitation du cancer du col utérin (N° .....

Femme :

Nom ..... N° du dossier ..... Age .....

Tel .....

**Antécédents :**

- Ménopause : Non  - Oui  à l'âge de .....ans
- Age du mariage : .....ans - Age de la 1<sup>ère</sup> grossesse : .....ans - Parité : G.....P.....
- Tabagisme : Non  - Fumeur  - Ex-fumeur  .....PA
- Infections génitales : HPV  - Autre IST

**Circonstances de découvertes :**

- Métrorragies  - Leucorrhées  - Douleurs pelviennes
- Trouble urinaire  - Trouble rectaux  - OMI  - Dépistage  - Fortuite

**Délai Diagnostic** : ..... **Date diagnostic** : ..... / ..... / .....

**Examen clinique**

- OMS = ..... Taille tumorale : .....cm
- Aspect du col : Ulcéré  - Bourgeonnant  - Infiltrant  - Hypertrophié  - Détruit  - Induré
- Tranche vaginale : Saine  - Envahie
- Parois vaginales : Libre  - Infiltration du 1/3sup  - 1/3moy  - 1/3inf
- Paramètres : Libre  - Proximal - Distal  - A la paroi
- FIGO : .....

**Examen sous anesthésie générale** : Non  - Oui  → FIGO : .....

**Diagnostic histologique**

- Cytologie : .....
- Biopsie : Carcinome épidermoïde  - Adénocarcinome  - Autres : .....
- Différenciation : Bien  - Moyennement  - Peu  - In

**Bilan d'extension**

**\*TDM thoraco-abdomino-pelvienn**

- TDM Abd-pelvienn  - TDM Thoracique  - TDM TAP
- Taille tumorale : .....
- ADP : Non  - Iliaque  - LA
- Envahissement des organes pelviens : Vessie  - Rectum
- UHN  - Métastases hépatiques  - Métastases pulmonaires  - Autres méta : .....

**\*IRM**

- Taille tumorale : .....
- Paramètres : Libre  - Proximal - Distal  - A la paroi
- ADP : Non  - Iliaque  - LA
- Envahissement des organes pelviens : Vessie  - Rectum
- TNM : .....

**\*Radio du poumon**  : Normale  - Méta

**\*TEP-FDG** : Non  - Oui

- ADP : Non  - Iliaque  - LA
- Métastases hépatiques  pulmonaires  médiastinales  osseuses  autres .....

**\*Echographie abdominopelvienn**  : Normale  - Méta  - ADP  - UHN

**\*Cystoscopie**  : muqueuse normale  suspecte  biopsie +  -

**\*Rectoscopie**  : muqueuse normale  suspecte  biopsie +  -

**Bilan pré thérapeutique :**

- Hb = .....
- Urée = ..... Créatinine = ..... Clairance = .....

Classification de FIGO : .....

Radiothérapie :

- Date : .....
- Modalités : RTH  - RCC  - RCC pré-op  - RCC post-op  - RTH post-op
- Volumes cibles : Pelvis  - Pelvis+LA
- Dose totale = .....Gy - Fractionnement = .....Gy - Etalement : .....jours
- Complément paramètres  ADP  : Dose = ..... - Fractionnement = .....

Chimiothérapie concomitante :

- Drogues + doses : .....
- Nombre de cures : ..... - Intervalle inter-cure : Respecté  - Non respecté
- Toxicité : Digestive  - Hémato  - Rénale

Curiethérapie utéro-vaginale :

- Délai entre RTH et Curiethérapie : .....
- Modalités : Pré-op  - Barrage   -  Complément de RTH
- Type : LDR   - HDR
- Dose totale = .....Gy - Fractionnement = .....Gy - Etalement = .....jours
- Toxicité : .....

Chirurgie :

- Date : ...../...../..... - Modalités : Première  - Post RTH  - Post RCC
- Type : Piver I  - II  - III  - IV
- Complications : .....

Anapath de la pièce

- Type histologique : Carcinome épidermoïde  - Adénocarcinome  - Autres : .....
- Différenciation : Bien  - Moyennement  - Peu  - In
- Taille tumorale  $\leq$  4cm  -  $>$  4cm
- EV : +  -
- Invasion stromale :  $\leq$  1/3  -  $>$  1/3
- Tranche de section vaginale : +  -
- Paramètre ( $\mu$ ) : Oui  - Non
- Curage : Non  Oui
- Pelvien  : N° de GG prélevé = .....droit - .....gauche - N° de GG envahi : .....
- LA  : N° de GG prélevé = .....droit - .....gauche - N° de GG envahi : .....

Complications tardives de la RTH (Grade III-IV)  : .....

Evolution : Récidive  - Métastases  - BCLR  - PDV

Récidive :

- Délai : .....
- Siège : Local  - GG
- TTT : Chirurgie  - RTH  - CMT
- Réponse : .....

Métastase :

- Délai : .....
- Siège : Poumon  - Foie  - Os  - Autre : .....
- TTT : Chirurgie  - RTH  - CMT
- Réponse : .....

Suivi du patient :

- Date de la dernière consultation : ...../...../.....  $\Rightarrow$  Recul = .....
- Etat : Vivant  Décédée



*Références*

- [1] WHO/IARC., IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90 Human Papillomaviruses., IARC (2007).
- [2] WHO/IARC, Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100(Pt B) (2012) 1-441.
- [3] O.M.d.l. Santé, Papillomavirus humain (PVH) et cancer du col de l'utérus, (2019).
- [4] S.B. A.G. Bruni L, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, , Human Papillomavirus and related diseases report in Morocco, ICO/ IARC Information centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre), (2019).
- [5] P. Kamina, Anatomie gynécologique et obstétricale. .
- [6] OMS, LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL DE UTERUS : GUIDE DES PRATIQUES ESSENTIELLES., (2007).
- [7] L.C.G.E.M.D. CHARENTE, Anatomie du pelvis.
- [8] P. Kamina, Anatomie opératoire. Gynécologie et obstétrique., (2000).
- [9] H.F. Netter, M.D. Atlas D'Anatomie Humaine. Deuxième édition.
- [10] OMS, La lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles Deuxième édition, (2012) 464.
- [11] INCa, Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus, collection Guides patients Cancer info,, ( juin 2011) 84.

- [12] D. Bzhalava, P. Guan, S. Franceschi, J. Dillner, G. Clifford, A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types, *Virology* 445(1-2) (2013) 224-31.
- [13] B.R. Bouvard V, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El, e.a. Ghissassi F, A review of human carcinogens e Part B:biological agents., *Lancet Oncol* 10(04) (April 2009) 321-322.
- [14] E.M. Burd, C.L. Dean, Human Papillomavirus, *Microbiology spectrum* 4(4) (2016).
- [15] C. Cobos, J.A. Figueroa, L. Mirandola, M. Colombo, G. Summers, A. Figueroa, A. Aulakh, V. Konala, R. Verma, J. Riaz, The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review, *International reviews of immunology* 33(5) (2014) 383-401.
- [16] M. Schiffman, G. Clifford, F.M. Buonaguro, Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline, *Infectious agents and cancer* 4 (2009) 8.
- [17] M. Plummer, M. Schiffman, P.E. Castle, D. Maucort-Boulch, C.M. Wheeler, A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion, *The Journal of infectious diseases* 195(11) (2007) 1582-9.
- [18] M.L. Eide, & Debaque, H. , Méthodes de détection des HPVs et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin. , *Annales de pathologie* 32(6) (2012) 401-409.

- [19] J.L. Pretet, A.C. Jacquard, X. Carcopino, J.F. Charlot, D. Bouhour, B. Kantelip, B. Soubeyrand, Y. Leocmach, C. Mougín, D. Riethmuller, Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study, *International journal of cancer* 122(2) (2008) 428-32.
- [20] B.R. Bouvard, V. Straif, K. Grosse, Y. Secretan, B. El Ghissassi, et al. F, A review of human carcinogens—Part B: biological agents, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group., *Lancet Oncol* 10 (2009) 321.
- [21] W.A. Tjalma, A. Fiander, O. Reich, N. Powell, A.M. Nowakowski, B. Kirschner, R. Koiss, J. O'Leary, E.A. Joura, M. Rosenlund, B. Colau, D. Schledermann, K. Kuk, V. Damaskou, M. Repanti, R. Vladareanu, L. Kolomiets, A. Savicheva, E. Shipitsyna, J. Ordi, A. Molijn, W. Quint, A. Raillard, D. Rosillon, S.C. De Souza, D. Jenkins, K. Holl, Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe, *International journal of cancer* 132(4) (2013) 854-67.
- [22] D. Riethmuller, J. Schaal, C. Mougín, *Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain*, *Gynécologie obstétrique & fertilité* 30(2) (2002) 139-146.
- [23] N. Munoz, X. Castellsague, A.B. de Gonzalez, L. Gissmann, Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer, *Vaccine* 24 Suppl 3 (2006) S3/1-10.

- [24] A.-A. Mariaggi, D. Descamps, C. Charpentier, Diversité génétique des papillomavirus humains, *Journal des Anti-infectieux* 19(3-4) (2017) 125-133.
- [25] J. Doorbar, W. Quint, L. Banks, I.G. Bravo, M. Stoler, T.R. Broker, M.A. Stanley, The biology and life-cycle of human papillomaviruses, *Vaccine* 30 (2012) F55-F70.
- [26] C. Gonthier, C. Desportes, J.L. Pretet, H. Azais, C. Uzan, J.L. Mergui, G. Canlorbe, [HPV testing in the screening and follow-up of patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions], *Gynecologie, obstetrique, fertilité & sénologie* 47(10) (2019) 747-752.
- [27] OMS, La lutte contre le cancer du col de l'utérus: Guide des pratiques essentielles. Deuxième édition, (2012) 464, p 44.
- [28] INCa, Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France. Collection Rapports et Synthèses., (Septembre 2007) 34 p.
- [29] Allodocteurs, Quels sont les différents stades des lésions dues aux papillomavirus ? [En ligne]. [https://www.francetvinfo.fr/sante/sexo/quels-sont-les-differents-stades-des-lesions-dues-auxpapillomavirus\\_1203651.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/sexo/quels-sont-les-differents-stades-des-lesions-dues-auxpapillomavirus_1203651.html).
- [30] OMS, La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles – 2ème éd. , (2014) 464 ,p 44-45.
- [31] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: a cancer journal for clinicians* 68(6) (2018) 394-424.

- [32] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray, Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *International journal of cancer* 136(5) (2015) E359-E386.
- [33] M.C. Belglaiiaa E, Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc., *Bulletin du cancer* (2019).
- [34] P.J. Gustafsson L, Bergstrom R, Adami HO., International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening., *International journal of cancer* 71 (1997) 159-65.
- [35] B.N. Binder-Foucard F, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, et al., Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors., *Rev Epidemiol Sante Publique* 62(2) (2014) 95–108.
- [36] T. Darre, A.-S. Aboubakari, Y.E. James, K. Folligan, B. N'bortche, K. Amegbor, K. Akpadza, G. Napo-Koura, Depistage Des Lésions Du Col Uterin Au Chu Tokoin De Lome: Resultats D'une Serie De 512 Cas, *European Scientific Journal* 12(12) (2016).
- [37] J.P.N. Engbang, V.M. Koh, C.N. Tchente, A. Fewou, Aspects histo-épidémiologiques des cancers génitaux de la femme dans la région du Littoral, Cameroun, *Pan African Medical Journal* 21(1) (2015).
- [38] R. Fritih, Y. Yousfi, F. ASSELAH, N. MALOUM, F. HADJ HAMMOU, Cancer du col de l'utérus en Algérie, *Annales de pathologie (Print)* 30(NOV) (2010).
- [39] E.-R.A. Tazi MA, Benjaafar N., Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008., *E Cancer Med Sci* 7 (2013) 338.

- [40] S.K. Marant-Micallef C, Vignat J, Hill C, Rogel A, et al., Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015., *Bull Epidemiol Hebd* 21 (2018) 422-42.
- [41] C.X. Munoz N, de Gonzalez AB, Gissmann L., Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer., *Vaccine* 2006;24 Suppl 3: S3 1-10.
- [42] S.S. Vinodhini K, Das BC, Natarajaseenivasan K., Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world., *Arch Gynecol Obstet* 285(3) (2012) 771-7.
- [43] S.K. Marant Micallef C, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, et al., Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures., *Int J Hyg Environ Health* (2018.).
- [44] L.S. Winer RL, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, et al., Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students., *Am J Epidemiol* 2003; 157(3) 218–26.
- [45] K. Elfgren, M. Kalantari, B. Moberger, B. Hagmar, J. Dillner, A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection, *American journal of obstetrics and gynecology* 183(3) (2000) 561-567.
- [46] G.Y. Ho, Y. Studentsov, C.B. Hall, R. Bierman, L. Beardsley, M. Lempa, R.D. Burk, Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles, *The Journal of infectious diseases* 186(6) (2002) 737-742.

- [47] S.K. Kjaer, E.M. de Villiers, C. Dahl, G. Engholm, J.E. Bock, B.F. Vestergaard, E. Lynge, O.M. Jensen, Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. I: Role of the “male factor” in women with one lifetime sexual partner, *International journal of cancer* 48(1) (1991) 39-44.
- [48] K. Wamburu, N. Busakhala, K. Owuor, J. Nyagero, Association between stage at diagnosis and knowledge on cervical cancer among patients in a Kenyan tertiary hospital: a cross-sectional study, *The Pan African medical journal* 25(Suppl 2) (2016) 15.
- [49] M. Schiffman, J. Doorbar, N. Wentzensen, S. De Sanjosé, C. Fakhry, B.J. Monk, M.A. Stanley, S. Franceschi, Carcinogenic human papillomavirus infection, *Nature reviews Disease primers* 2(1) (2016) 1-20.
- [50] G.F. de Lacerda, N. Howlader, A.B. Mariotto, Differences in cancer survival with relative versus cause-specific approaches: an update using more accurate life tables, *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 28(9) (2019) 1544-1551.
- [51] N. Muñoz, S. Franceschi, C. Bosetti, V. Moreno, R. Herrero, J.S. Smith, K.V. Shah, C.J. Meijer, F.X. Bosch, I.A.f.R.o.C.M.C.C.S. Group, Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study, *The Lancet* 359(9312) (2002) 1093-1101.
- [52] K.E. Jensen, S. Schmiedel, B. Norrild, K. Frederiksen, T. Iftner, S.K. Kjaer, Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up, *British journal of cancer* 108(1) (2013) 234-9.

- [53] P. Koskela, T. Anttila, T. Bjørge, A. Brunsvig, J. Dillner, M. Hakama, T. Hakulinen, E. Jellum, M. Lehtinen, P. Lenner, Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer, *International journal of cancer* 85(1) (2000) 35-39.
- [54] J.S. Smith, C. Bosetti, N. Muñoz, R. Herrero, F.X. Bosch, J. Eluf-Neto, C.J. Meijer, A.J. Van Den Brule, S. Franceschi, R.W. Peeling, Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: A pooled analysis of the IARC multicentric case-control study, *International journal of cancer* 111(3) (2004) 431-439.
- [55] J.S. Smith, R. Herrero, C. Bosetti, N. Muñoz, F.X. Bosch, J. Eluf-Neto, X. Castellsagué, C.J. Meijer, A.J. Van den Brule, S. Franceschi, Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer, *Journal of the National Cancer Institute* 94(21) (2002) 1604-1613.
- [56] X. Castellsague, M. Pawlita, E. Roura, N. Margall, T. Waterboer, F.X. Bosch, S. de Sanjose, C.A. Gonzalez, J. Dillner, I.T. Gram, A. Tjonneland, C. Munk, V. Pala, D. Palli, K.T. Khaw, R.V. Barnabas, K. Overvad, F. Clavel-Chapelon, M.C. Boutron-Ruault, G. Fagherazzi, R. Kaaks, A. Lukanova, A. Steffen, A. Trichopoulou, D. Trichopoulos, E. Klinaki, R. Tumino, C. Sacerdote, A. Mattiello, H.B. Bueno-de-Mesquita, P.H. Peeters, E. Lund, E. Weiderpass, J.R. Quiros, M.J. Sanchez, C. Navarro, A. Barricarte, N. Larranaga, J. Ekstrom, M. Hortlund, D. Lindquist, N. Wareham, R.C. Travis, S. Rinaldi, M. Tommasino, S. Franceschi, E. Riboli, Prospective seroepidemiologic study on the role of Human Papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the EPIC cohort, *International journal of cancer* 135(2) (2014) 440-52.

- [57] J.V. Lacey, M. Frisch, L.A. Brinton, F.M. Abbas, W.A. Barnes, P.E. Gravitt, M.D. Greenberg, S.M. Greene, O.C. Hadjimichael, L. McGowan, Associations between smoking and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix (United States), *Cancer Causes & Control* 12(2) (2001) 153-161.
- [58] B. Zivaljevic, H. Vlajinac, B. Adanja, V. Zivaljevic, N. Kocev, Smoking as risk factor for cervical cancer, *Neoplasma* 48(4) (2001) 254-256.
- [59] L.A. Brinton, C. Schairer, W. Haenszel, P. Stolley, H.F. Lehman, R. Levine, D.A. Savitz, Cigarette smoking and invasive cervical cancer, *Jama* 255(23) (1986) 3265-3269.
- [60] E.A. CLARKE, R.W. MORGAN, A.M. NEWMAN, Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: additional evidence from a case-control study, *American journal of epidemiology* 115(1) (1982) 59-66.
- [61] S.K. Tay, K.J. Tay, Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia, *Gynecologic oncology* 93(1) (2004) 116-20.
- [62] J.S. Smith, J. Green, A. Berrington de Gonzalez, P. Appleby, J. Peto, M. Plummer, S. Franceschi, V. Beral, Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review, *Lancet (London, England)* 361(9364) (2003) 1159-67.

- [63] E. Roura, N. Travier, T. Waterboer, S. de Sanjose, F.X. Bosch, M. Pawlita, V. Pala, E. Weiderpass, N. Margall, J. Dillner, I.T. Gram, A. Tjonneland, C. Munk, D. Palli, K.T. Khaw, K. Overvad, F. Clavel-Chapelon, S. Mesrine, A. Fournier, R.T. Fortner, J. Ose, A. Steffen, A. Trichopoulou, P. Lagiou, P. Orfanos, G. Masala, R. Tumino, C. Sacerdote, S. Polidoro, A. Mattiello, E. Lund, P.H. Peeters, H.B. Bueno-de-Mesquita, J.R. Quiros, M.J. Sanchez, C. Navarro, A. Barricarte, N. Larranaga, J. Ekstrom, D. Lindquist, A. Idahl, R.C. Travis, M.A. Merritt, M.J. Gunter, S. Rinaldi, M. Tommasino, S. Franceschi, E. Riboli, X. Castellsague, The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort, *PloS one* 11(1) (2016) e0147029.
- [64] A.B. Moscicki, J.H. Ellenberg, S.H. Vermund, C.A. Holland, T. Darragh, P.A. Crowley-Nowick, L. Levin, C.M. Wilson, Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus, *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 154(2) (2000) 127-34.
- [65] J.M. Palefsky, E.A. Holly, Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV, *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* (31) (2003) 41-6.
- [66] C. Fairieyt, S. Chen, S. Tabrizi, J. McNeil, G. Becker, R. Walker, R. Atkins, N. Thomson, P. Allan, C. Woodburn, Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants: a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment, *Nephrology Dialysis Transplantation* 9(4) (1994) 416-420.

- [67] J.G. Broker TR, Bragg SM., Molecular epidemiology of HPV infections of the female genital tract in renal transplant candidates/recipients and HIV-positive patients., In : 17th International Papillomavirus Conference, Charleston, SC, USA, (1999) 15.
- [68] [http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item147\\_3/site/html/9.html#9](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item147_3/site/html/9.html#9).
- [69] O. Olatunbosun, F.E. Okonofua, S. Ayangade, Outcome of cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia in a developing country, *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 38(4) (1992) 305-310.
- [70] R. Sankaranarayanan, P. Basu, R.S. Wesley, C. Mahe, N. Keita, C.C.G. Mbalawa, R. Sharma, A. Dolo, S.S. Shastri, M. Nacoulma, Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa, *International journal of cancer* 110(6) (2004) 907-913.
- [71] F. Ghaemmaghami, N. Behtash, M.M. Gilani, A. Mousavi, M. Marjani, R. Moghimi, Visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran, *International Journal of Gynecologic Cancer* 14(3) (2004) 465-469.
- [72] OUTLOOK, Prévention du cancer du col de l'utérus : des possibilités jamais vues pour une meilleure santé de la femme, *PATH* 23(1) (2007).
- [73] A. Dumont, N. Bessières, A. Benbassa, G. Razafindrafara, F. Rabearison, H.-J. Philippe, Dépistage du cancer du col utérin en milieu rural à Madagascar: faisabilité, couverture et incidence, *Revue de médecine périnatale* 9(1) (2017) 25-31.

- [74] R. Mazon, I. Dumas, V. Martin, F. Martinetti, W. Benhabib-Boukhelef, M.-C. Gensse, C. Chargari, A. Guemie-Tafo, C. Haie-Méder, Curiethérapie de débit de dose pulsé dans les cancers du col utérin: pourquoi, comment?, *Cancer/Radiothérapie* 18(5-6) (2014) 447-451.
- [75] J. Cuzick, Long-term cervical cancer prevention strategies across the globe, *Gynecologic oncology* 117(2) (2010) S11-S14.
- [76] E. Myriokefalitaki, N. Potdar, L. Barnfield, Q. Davies, E. Moss, Cervical cancer still presents symptomatically 20 years after the introduction of a structured national screening programme, *Cytopathology* 27(4) (2016) 229-236.
- [77] Amal E et al., Cancer avancé du col utérin : aspects évolutif et pronostique. Expérience marocaine,, *Presse Med*, (2014).
- [78] M. DH., Cervical cancer. *Obstet Gynecol*, (2006) 107:1152-61.
- [79] K. Cao, R. Mazon, I. Barillot, Suivi après radiothérapie pour un cancer du col utérin, *Cancer/Radiothérapie* 19(6-7) (2015) 590-596.
- [80] K.F. Thille A, IRM du cancer du col utérin. *EMC Radiodiagnostic — Urologie-Gynécologie* 34-620-A-10. Paris: Elsevier Masson SAS,, (2007).
- [81] C. Coibion, A. Thille, Cancer du col utérin dans les pays industrialisés et ailleurs: quel bilan d'extension selon les moyens?, *Imagerie de la Femme* 26(2) (2016) 86-94.

- [82] K.F. Thille A, IRM du cancer du col utérin., EMC Radiodiagnostic — Urologie-Gynécologie 34-620-A-10. Paris: Televisé Masson SAS; (2007).
- [83] J.C. Dimopoulos, P. Petrow, K. Tanderup, P. Petric, D. Berger, C. Kirisits, E.M. Pedersen, E. Van Limbergen, C. Haie-Meder, R. Pötter, Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy, *Radiotherapy and Oncology* 103(1) (2012) 113-122.
- [84] H.H. Chung, S.-B. Kang, J.Y. Cho, J.W. Kim, N.-H. Park, Y.-S. Song, S.H. Kim, H.-P. Lee, Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer?, *Japanese journal of clinical oncology* 37(5) (2007) 370-375.
- [85] M. Resbeut, E. Fondrinier, B. Fervers, C. Haie-Meder, A. Bataillard, C. Lhommé, B. Asselain, J.-P. Basuyau, A. Brémond, D. Castaigne, Standards, Options and Recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic), *Bulletin du cancer* 90(4) (2003) 333-346.
- [86] W.C. Lin, Y.C. Hung, L.S. Yeh, C.H. Kao, R.F. Yen, Y.Y. Shen, Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings, *Gynecologic oncology* 89(1) (2003) 73-76.

- [87] A. Loft, A.K. Berthelsen, H. Roed, C. Ottosen, L. Lundvall, J. Knudsen, L. Nedergaard, L. Højgaard, S.A. Engelholm, The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study, *Gynecologic oncology* 106(1) (2007) 29-34.
- [88] W. Park, Y.J. Park, S.J. Huh, B.G. Kim, D.S. Bae, J. Lee, B.H. Kim, J.Y. Choi, Y.C. Ahn, D.H. Lim, The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer, *Japanese journal of clinical oncology* 35(5) (2005) 260-264.
- [89] P. Cegla, B. Urbanski, E. Burchardt, A. Roszak, W. Cholewinski, Influence of 18F-FDG-PET/CT on staging of cervical cancer, *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 58(1) (2019) 17-22.
- [90] N. Bhatla, J.S. Berek, M.C. Fredes, L.A. Denny, S. Grenman, K. Karunaratne, S.T. Kehoe, I. Konishi, A.B. Olawaiye, J. Prat, Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri, *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 145(1) (2019) 129-135.
- [91] A. Bekhouche, E. Pottier, C.A. Wahab, A. Milon, É. Kermarrec, M. Bazot, I. Thomassin-Naggara, Nouvelle classification et recommandation de prise en charge du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO), *Imagerie de la Femme* 29(4) (2019) 187-194.

- [92] D. Cibula, R. Pötter, F. Planchamp, E. Avall-Lundqvist, D. Fischerova, C.H. Meder, C. Köhler, F. Landoni, S. Lax, J.C. Lindegaard, The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer, *International Journal of Gynecologic Cancer* 28(4) (2018) 641-655.
- [93] P. Mallmann, A Change of Paradigm in the Treatment of Cervical Cancer, *Oncology research and treatment* 39(9) (2016) 500.
- [94] E. Bentivegna, A. Maulard, G. Mialhe, S. Gouy, P. Morice, Chirurgie des cancers gynécologiques et préservation de la fertilité, *Journal de Chirurgie Viscérale* 155 (2018) S22-S28.
- [95] X. Carcopino, J. Mergui, W. Prendiville, C. Taranger-Charpin, L. Boubli, Traitement des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus: laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse, *Techniques chirurgicales-Gynécologie*. doi 10 (2011) 46163-6.
- [96] J.W. Sellors, R. Sankaranarayanan, Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales: manuel à l'usage des débutants, *Diamond Pocket Books (P) Ltd.*2004.
- [97] I. Palaia, A. Musella, F. Bellati, C. Marchetti, V. Di Donato, G. Perniola, P. Benedetti Panici, Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer, *Gynecologic oncology* 126(1) (2012) 78-81.

- [98] V. Andikyan, F. Khoury-Collado, J. Denesopolis, K.J. Park, Y.R. Hussein, C.L. Brown, Y. Sonoda, D.S. Chi, R.R. Barakat, N.R. Abu-Rustum, Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough?, *International Journal of Gynecologic Cancer* 24(1) (2014) 113-117.
- [99] F. Narducci, J. Phalippou, S. Taieb, L. Ceugnart, E. Lambaudie, Traitement conservateur du cancer du col utérin: technique et indications de la trachélectomie élargie ou opération de Dargent, *Imagerie de la femme (Imprime)* 20(2) (2010) 89-93.
- [100] M. Plante, M.C. Renaud, A. Sebastianelli, J. Gregoire, Simple Vaginal Trachelectomy: A Valuable Fertility-Preserving Option in Early-Stage Cervical Cancer, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 27(5) (2017) 1021-1027.
- [101] chirurgie-cancer du col de l'utérus. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Chirurgie>.
- [102] D. Querleu, D. Cibula, N.R. Abu-Rustum, 2017 update on the Querleu–Morrow classification of radical hysterectomy, *Annals of surgical oncology* 24(11) (2017) 3406-3412.
- [103] M.S. PIVER, F. RUTLEDGE, J.P. SMITH, Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer, *Obstetrics & Gynecology* 44(2) (1974) 265-272.

- [104] D. Querleu, C.P. Morrow, Classification of radical hysterectomy, *The lancet oncology* 9(3) (2008) 297-303.
- [105] É. Leblanc, D. Querleu, B. Castelain, D. Lanvin, A. Chevalier, A. Lesoin, É. Gougeon, V. Cabaret, S. Taïeb, Bilan de la coelioscopie en oncologie gynécologique en 2000, *Bulletin du cancer* 87(1) (2000) 76-83.
- [106] B. Ocelli, F. Narducci, D. Lanvin, D. Querleu, E. Coste, B. Castelain, D. Gibon, E. LeBlanc, De novo adhesions with extraperitoneal endosurgical para-aortic lymphadenectomy versus transperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy: a randomized experimental study, *American journal of obstetrics and gynecology* 183(3) (2000) 529-533.
- [107] E. Le Blanc, D. Querleu, Rôle de la coelioscopie et nouveaux concepts dans le traitement des cancers du col aux stades I et II, *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 4 (2000) 113-121.
- [108] G. Ferron, E. Leblanc, P. Morice, D. Querleu, *Chirurgie des cancers gynécologiques*, Elsevier Health Sciences 2014.
- [109] H. Sardain, V. Lavoue, M. Redpath, N. Bertheuil, F. Foucher, J. Levêque, Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 41(8) (2015) 975-985.

- [110] D.L. Morton, D.-R. Wen, J.H. Wong, J.S. Economou, L.A. Cagle, F.K. Storm, L.J. Foshag, A.J. Cochran, Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, *Archives of surgery* 127(4) (1992) 392-399.
- [111] A.-S. Bats, A. Frati, M. Froissart, I. Orliaguet, D. Querleu, S. Zerdoud, E. Leblanc, H. Gauthier, C. Uzan, D. Deandreis, Feasibility and performance of lymphoscintigraphy in sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: results of the prospective multicenter SENTICOL study, *Annals of nuclear medicine* 29(1) (2015) 63-70.
- [112] P. Mathevet, F. Lecuru, L. Magaud, F. Bouttitie, Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only, *Gynecologic oncology* 145 (2017) 2-3.
- [113] C. Chargari, S. Gouy, P. Pautier, C. Haie-Meder, Cancers du col utérin: nouveautés dans la prise en charge en oncologie radiothérapie, *Cancer/Radiothérapie* 22(6-7) (2018) 502-508.
- [114] S.Y. Brucker, U.A. Ulrich, Surgical treatment of early-stage cervical cancer, *Oncology research and treatment* 39(9) (2016) 508-514.
- [115] N. Gerstner, S. Wachter, T.H. Knocke, C. Fellner, A. Wambersie, R. Pötter, The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer, *Radiotherapy and oncology* 51(1) (1999) 71-78.

- [116] B. Yang, L. Zhu, H. Cheng, Q. Li, Y. Zhang, Y. Zhao, Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis, *Radiation Oncology* 7(1) (2012) 197.
- [117] A. Wagner, A. Jhingran, D. Gaffney, Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: hope, hype or hyperbole?, *Gynecologic oncology* 130(1) (2013) 229-236.
- [118] E.A. Kidd, B.A. Siegel, F. Dehdashti, J.S. Rader, S. Mutic, D.G. Mutch, M.A. Powell, P.W. Grigsby, Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose–positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 77(4) (2010) 1085-1091.
- [119] M.D. Hasselle, B.S. Rose, J.D. Kochanski, S.K. Nath, R. Bafana, C.M. Yashar, Y. Hasan, J.C. Roeske, A.J. Mundt, L.K. Mell, Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 80(5) (2011) 1436-1445.
- [120] Y. Lin, K. Chen, Z. Lu, L. Zhao, Y. Tao, Y. Ouyang, X. Cao, Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis, *Radiation Oncology* 13(1) (2018) 177.

- [121] L. Bondar, M. Hoogeman, J.W. Mens, G. Dhawtal, I. De Pree, R. Ahmad, S. Quint, B. Heijmen, Toward an individualized target motion management for IMRT of cervical cancer based on model-predicted cervix–uterus shape and position, *Radiotherapy and Oncology* 99(2) (2011) 240-245.
- [122] M. Bondar, M. Hoogeman, J. Mens, S. Quint, R. Ahmad, G. Dhawtal, B. Heijmen, Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 83(5) (2012) 1617-1623.
- [123] S.T. Heijkoop, T.R. Langerak, S. Quint, L. Bondar, J.W.M. Mens, B.J. Heijmen, M.S. Hoogeman, Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 90(3) (2014) 673-679.
- [124] M. Gobeli, A. Simon, M. Getain, J. Leseur, E. Lahlou, C. Lafond, E. Dardelet, D. Williaume, B. Rigaud, R. de Crevoisier, Benefit of a pretreatment planning library-based adaptive radiotherapy for cervix carcinoma?, *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 19(6-7) (2015) 471.
- [125] A.J. van de Schoot, P. de Boer, J. Visser, L.J. Stalpers, C.R. Rasch, A. Bel, Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy compared with a non-adaptive strategy in cervical cancer radiation therapy, *Acta oncologica* 56(5) (2017) 667-674.

- [126] B. Rigaud, A. Simon, M. Gobeli, J. Leseur, L. Duvergé, D. Williaume, J. Castelli, C. Lafond, O. Acosta, P. Haignon, Statistical shape model to generate a planning library for cervical adaptive radiotherapy, *IEEE transactions on medical imaging* 38(2) (2018) 406-416.
- [127] A.C. Briens, J.Barateau, A.Jaksic, N.Gnep, K.Simon, A.De Crevoisier, R., Radiothérapie adaptative : stratégies et bénéfices selon les localisations tumorales, *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 23(6-7) (2019) 592-608.
- [128] W. Small Jr, L.K. Mell, P. Anderson, C. Creutzberg, J. De Los Santos, D. Gaffney, A. Jhingran, L. Portelance, T. Schefter, R. Iyer, Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 71(2) (2008) 428-434.
- [129] K. Lim, W. Small Jr, L. Portelance, C. Creutzberg, I.M. Jürgenliemk-Schulz, A. Mundt, L.K. Mell, N. Mayr, A. Viswanathan, A. Jhingran, Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 79(2) (2011) 348-355.
- [130] I. Barillot, C. Haie-Méder, C.C. Brunaud, K. Peignaux, C. Kerr, L. Thomas, Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre, *Cancer/Radiothérapie* 20 (2016) S189-S195.

- [131] C. Haie-Meder, R. Pötter, E. Van Limbergen, E. Briot, M. De Brabandere, J. Dimopoulos, I. Dumas, T.P. Hellebust, C. Kirisits, S. Lang, Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆(I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV, *Radiotherapy and oncology* 74(3) (2005) 235-245.
- [132] B.M. Beadle, A. Jhingran, M. Salehpour, M. Sam, R.B. Iyer, P.J. Eifel, Cervix regression and motion during the course of external beam chemoradiation for cervical cancer, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 73(1) (2009) 235-241.
- [133] K. Hatano, Y. Sekiya, H. Araki, M. Sakai, T. Togawa, Y. Narita, Y. Akiyama, S. Kimura, H. Ito, Evaluation of the therapeutic effect of radiotherapy on cervical cancer using magnetic resonance imaging, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 45(3) (1999) 639-644.
- [134] L. van de Bunt, U.A. Van der Heide, M. Ketelaars, G.A. de Kort, I.M. Jürgenliemk-Schulz, Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 64(1) (2006) 189-196.
- [135] A.N. Viswanathan, J. Dimopoulos, C. Kirisits, D. Berger, R. Pötter, Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 68(2) (2007) 491-498.

- [136] T. Kumar, S. Achkar, C. Haie-Meder, C. Chargari, Curiethérapie guidée par imagerie multimodale: l'exemple du cancer du col utérin, *Cancer/Radiothérapie* 23(6-7) (2019) 765-772.
- [137] R. Pötter, C. Haie-Meder, E. Van Limbergen, I. Barillot, M. De Brabandere, J. Dimopoulos, I. Dumas, B. Erickson, S. Lang, A. Nulens, Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology, *Radiotherapy and Oncology* 78(1) (2006) 67-77.
- [138] A. Sturdza, R. Pötter, L.U. Fokdal, C. Haie-Meder, L.T. Tan, R. Mazon, P. Petric, B. Šegedin, I.M. Jurgenliemk-Schulz, C. Nomden, Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study, *Radiotherapy and Oncology* 120(3) (2016) 428-433.
- [139] D.H. Moore, Treatment of stage IB2 (bulky) cervical carcinoma, *Cancer treatment reviews* 29(5) (2003) 401-406.
- [140] S.E. Waggoner, Cervical cancer, *The Lancet* 361(9376) (2003) 2217-2225.
- [141] F. Joly-Lobbedez, Chimioradiothérapie concomitante dans les cancers du col de l'utérus: quels niveaux de preuve?, *Cancer/Radiothérapie* 13(6-7) (2009) 503-506.

- [142] J.-D.T. P. MATHEVET Place de la chimiothérapie dans les cancers du col utérin.
- [143] J.A. Green, J.J. Kirwan, J. Tierney, C.L. Vale, P.R. Symonds, L.L. Fresco, C. Williams, M. Collingwood, Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix, *Cochrane database of systematic reviews* (3) (2005).
- [144] J.A. Green, J.M. Kirwan, J.F. Tierney, P. Symonds, L. Fresco, M. Collingwood, C.J. Williams, Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet* 358(9284) (2001) 781-786.
- [145] P. Mallmann, C. Mallmann, Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of cervical cancer, *Oncology research and treatment* 39(9) (2016) 522-524.
- [146] S. Gupta, A. Maheshwari, P. Parab, U. Mahantshetty, R. Hawaldar, S. Sastri, R. Kerkar, R. Engineer, H. Tongaonkar, J. Ghosh, Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial, *Journal of Clinical Oncology* 36(16) (2018) 1548-1555.
- [147] <http://www.eortc.org/research/field/gynecological-2/>.
- [148] S. Mabuchi, Y. Matsumoto, M. Kawano, K. Minami, Y. Seo, T. Sasano, R. Takahashi, H. Kuroda, T. Hisamatsu, A. Kakigano, Uterine cervical cancer displaying tumor-related leukocytosis: a distinct clinical entity with radioresistant feature, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106(7) (2014) dju147.

- [149] A. Escande, C. Haie-Meder, P. Maroun, S. Gouy, R. Mazon, T. Leroy, E. Bentivegna, P. Morice, E. Deutsch, C. Chargari, Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: a novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy?, *Oncotarget* 7(46) (2016) 74886.
- [150] C. Halle, E. Andersen, M. Lando, E.-K. Aarnes, G. Hasvold, M. Holden, R.G. Syljuåsen, K. Sundfør, G.B. Kristensen, R. Holm, Hypoxia-induced gene expression in chemoradioresistant cervical cancer revealed by dynamic contrast-enhanced MRI, *Cancer research* 72(20) (2012) 5285-5295.
- [151] S. Reuzé, F. Orhac, C. Chargari, C. Nioche, E. Limkin, F. Riet, A. Escande, C. Haie-Meder, L. Dercle, S. Gouy, Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners, *Oncotarget* 8(26) (2017) 43169.
- [152] L. Elit, A. Fyles, T. Oliver, M. Devries–Aboud, M. Fung-Kee-Fung, Follow-up for women after treatment for cervical cancer, *Current Oncology* 17(3) (2010) 65.
- [153] D.H. Moore, Cervical cancer, *Obstetrics and gynecology* 107(5) (2006) 1152-61.
- [154] G. Houvenaeghel, M. Buttarelli, E. Gregoire, V. Moutardier, [Locoregional recurrence of cervical and endometrial carcinoma: role of surgical resection], *Bulletin du cancer* 92(9) (2005) 782-8.
- [155] G. Bonardel, C. Chargari, E. Gontier, O. Bauduceau, M. Soret, C. Dechaud, M. Fayolle, H. Foehrenbach, Tomographie par émission de positons dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus, *Cancer/Radiothérapie* 13(6-7) (2009) 490-498.

- [156] V. Kesic, Management of cervical cancer, *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 32(8) (2006) 832-7.
- [157] J.-H. Hong, C.-S. Tsai, C.-H. Lai, T.-C. Chang, C.-C. Wang, H.-H. Chou, S.P. Lee, S. Hsueh, Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 60(1) (2004) 249-257.
- [158] C. Lefeuvre, V. Apaire-Marchais, Stratégie de prévention du cancer du col utérin, *Actualités Pharmaceutiques* 58(588) (2019) 33-37.
- [159] R.E.S. PUBLIQUE, État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France, (2010).
- [160] OMS, Note d'orientation de l'OMS : approche globale de prévention et de lutte contre le cancer du col de l'utérus : vers une meilleure santé pour les femmes et les jeunes filles (2013).
- [161] Comité régional de l'Afrique, Le cancer du col de l'utérus dans la Région africaine de l'OMS: situation actuelle et perspectives, OMS. Bureau régional de l'Afrique, 2011.
- [162] K. BAKALI GHAZOUANI, K. BAKALI GHAZOUANI, Place de l'inspection visuelle à l'acide acétique dans le dépistage du cancer du col utérin à propos de 740 cas à la Maternité Souissi de Rabat, 2012.
- [163] W.K. Huh, K.A. Ault, D. Chelmow, D.D. Davey, R.A. Goulart, F.A. Garcia, W.K. Kinney, L.S. Massad, E.J. Mayeaux, D. Saslow, Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance, Elsevier, 2015.

# 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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 183

سنة : 2020

## الخصائص التشخيصية والعلاجية والتقدمية لسرطان عنق الرحم:

تجربة بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط  
لمدة 3 سنوات (2015 – 2017)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

### من طرف

السيدة رين لافلور لوفوما انداكا

المزودة في 30 يوليوز 1994 بماكونا

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

### دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان؛ عنق الرحم؛ التشخيص؛ العلاج الإشعاعي؛ العلاج الكيميائي

#### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد جواد كواش
مشرف	أستاذ في أمراض النساء والتوليد السيد محمد المرجاني
عضو	أستاذ في الأورام والعلاج بالأشعة السيدة منى نزيه
عضو	أستاذة في علم الدم السيد طارق محفوظ
عضو	أستاذ في الأورام الطبية السيدة سناء مجاوي
	أستاذة في الأورام والعلاج بالأشعة