

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵜ
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B.BENZERDJEB - TLEMSEN



جامعة ابوبكر بلقايد
كلية الطب
د.ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :
CANCER DU COL

Présenté par :

BENABDELMOULA Charaf Eddine

BENABDERRAHMANE Ghizlane

BENAHMED HAMDI Houssef Eddine

BEN AHMED DAHO Rim

Encadreur

Pr. M.OUALI

Medecin Chef d'unite Gyneco-Oncologie
(faculté de médecine de Tlemcen)

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2022-2023

Dédicaces

A nos parents

Aucun mot ne pourra exprimer l'affection et l'amour que nous prouvons envers vous. Personne ne pourra vous rendre les sacrifices que vous avez déployés à notre égard. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre amour éternel. Que dieu vous procure santé, prospérité et bonheur ...

A nos sœurs et frères

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à notre vie, pour votre soutien, et vos encouragements

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de nos sentiments les plus sincères et plus affectueux. Que dieu vous protège et vous procure santé et bonheur ...

A toute la famille

Veuillez trouver ici, le témoignage de nos sentiments respectueux et l'expression de notre sincère reconnaissance.

Où ce travail vous apporte l'estime et le respect que nous portons à votre égard, et soit la preuve du désir que nous ayons de vous honorer ...

PLAN DU TRAVAIL :

A- PARTIE THEORIQUE :

- *Introduction.*
- *Rappel anatomique*
 - a)anatomie.*
 - b)physiologie*
 - c) origine embriologique*
 - d)vascularisation et innervation.....*
 - d)histologie*
- *Physiopathologie et etiologie*
- *classification*
 - a) les précancereuses*
 - b} classification du cancer du col*
 - classification de Papanicolaou (frottis cervical).....*
 - _classification de figo.....*
 - classification TMM.....*
- *Clinique*
 - a) Circonstances de découverte.....*

b) *examen clinique*.....

c) *diagnostic positif* ·

d) *bilan pré-thera peutique*

e) *diagnostic differential*

• *dépistage du cancer du col*

a) *définition*

b) *indication*

c) *technique*.....

d) *résultat*.....

• *traitement*

a) *chirurgie*.....

b) *radiothérapie*.....

c) *traitement médicamenteuse*

d) *indication*.....

• *prévention*

8- PARTIE PRATIQUE :

Matériels et méthodes

Resulats

Discussion

conclusion

C- REFERENCE

Partie théorique

/-Introduction:

-Le cancer du col utérin occupe le second rang des cancers de la femme dans le monde , son incidence varie beaucoup d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risque mais aussi de l'accès au dépistage .

Chaque année en France, le cancer du col de l'utérus (CCU) touche environ 3 000 femmes. On estime le nombre de décès dus à ce cancer à près de 1100 par an. Il reste donc meurtrier, et pourtant il est « évitable »

- En effet, sa prévention est basée sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou pré- cancéreuses dont le traitement rend en principe impossible le développement d'un cancer .

Il est actuellement bien établi que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin mais non unique , d'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme des cofacteurs de la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col

Utérin

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) et le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) en constituent deux interventions de prévention complémentaires. Le dépistage permet, d'une part, d'identifier et de traiter des lésions précancéreuses avant qu'elles n'évoluent vers un cancer et, d'autre part, de détecter des cancers à un stade précoce dont le pronostic est bien meilleur qu'à un stade avancé.

En France, l'étude de l'évolution des taux d'incidence et de mortalité de ce cancer montre une diminution régulière des cancers invasifs. Le dépistage individuel s'est largement développé, en particulier avec la mise à disposition des contraceptifs oraux.

//-rappel Anatomique :

a) anatomie :

1-Col et utérus:

L'utérus est un organe musculéux creux en forme de poire inversée qui se situe dans la région hypogastrique.

Chez une femme adulte nullipare, sa taille moyenne est de 7,5 cm de long pour 5 cm de large, et 2,5 cm d'épaisseur, il est plus gros après une grossesse, et s'atrophie après la ménopause .

Il est situé entre la vessie et le rectum dans un plan antéro postérieur et entre le plancher pelvien qui le soutient et l'intestin, le caecum, le colon sigmoïde, dans un plan vertical.

L'utérus est suspendu par son système ligamentaire. L'utérus est subdivisé anatomiquement en 3 parties :

1) le fundus de l'utérus : partie supérieure en forme de dome.

2) le corps de l'utérus : partie centrale longitudinale

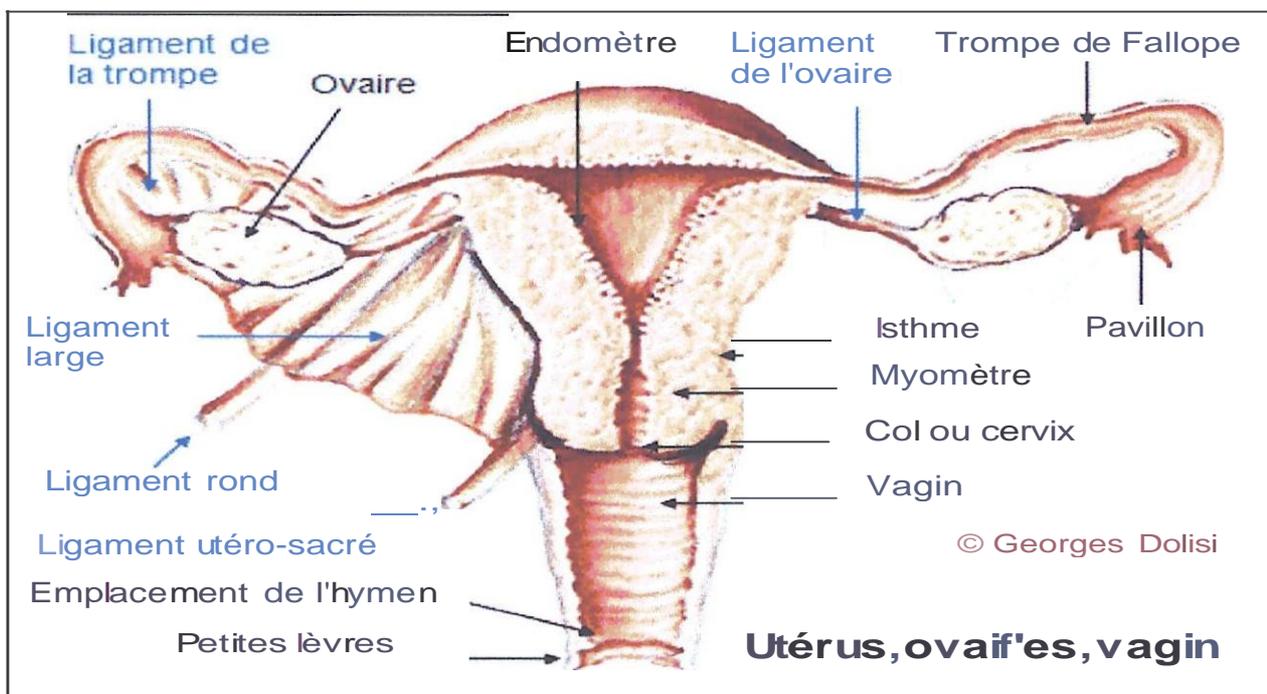
3) le col de l'utérus : partie inférieure et étroite qui débouche sur le vagin, et il est extra péritonéale.

Le col: Le col de l'utérus correspond à la partie inférieure et étroite de l'utérus, situé au niveau du bassin, à l'avant du rectum et à l'arrière de la vessie. Il relie la partie supérieure de l'utérus, le corps, au vagin.

D'une longueur de 3 à 4 cm, le col de l'utérus est constitué de deux parties :

- L'exocol, qui correspond à la partie externe du col et se situe dans la partie supérieure du vagin.
- L'endocol, qui correspond à la partie interne du col et constitue le canal endocervical. Ce canal se poursuit jusqu'à l'isthme, point de séparation entre le col et le corps de l'utérus.

Une zone de passage existe entre ces deux parties, appelée zone de jonction ou jonction pavimento-cylindrique .



b)-Physiologie du col de l'utérus:

1) Fabrication du mucus: Au niveau de l'endocol, les cellules cylindriques, qui sont également glandulaires, produisent et libèrent du mucus. Lors du cycle menstruel ainsi que de la grossesse, ce mucus reste épais afin de créer une barrière contre le sperme et certaines bactéries. A l'inverse, pendant l'ovulation, le mucus est plus fin afin de permettre au sperme de passer.

Cycle menstruel. Il constitue l'ensemble des modifications de l'appareil génital féminin afin de pouvoir recevoir un ovule fécondé.

En absence de fécondation, l'endomètre, muqueuse du corps utérin, est détruit et est évacué par le col de l'utérus puis par le vagin. Ce phénomène correspond aux règles menstruelles.

2)Accouchement : Le col de l'utérus se dilate lors de l'accouchement afin de pouvoir laisser passer le bébé.

c)-Origine embryologique:

Le col utérin dérive des canaux de müller qui se sont ouverts l'un dans l'autre pour former l'utérus. Au contact du sinus uro-génital, le tissu mésodermique müllerien s'épaissit puis va se vacuoliser. La vacuole va s'ouvrir du côté du sinus uro-génital et former l'hymen mais aussi du côté des canaux du Müller ce qui va former le col utérin.

d)Vascularisation et innervation:

Le stroma du col est constitué d'un tissu fibro-musculaire dense à travers lequel circulent les réseaux vasculaires, lymphatiques et nerveux du col qui forment un plexus complexe :

- Le réseau artériel du col est constitué par les branches cervicales et vaginales des artères utérines dérivées des artères iliaques internes.
- Les veines cheminent parallèlement aux artères pour se jeter dans le plexus veineux hypogastrique.

- Les vaisseaux lymphatiques du col se jettent dans les ganglions iliaques internes et externes, les ganglions obturateurs et paramétriaux.
- Le réseau nerveux est issu du plexus hypogastrique. L'endocol possède des terminaisons nerveuses sensibles étendues, en revanche, celles-ci sont peu nombreuses au niveau de l'exocol ce qui fait que les biopsies ou les traitements par électrocoagulation et cryothérapie à ce niveau sont bien tolérés par la plus part des femmes sans anesthésie locale préalable.

e) histologie du col utérin:

La portion intra vaginale du col utérin comprend une muqueuse exocervicale et une muqueuse endocervicale qui sont normalement contiguës sur une ligne exocervicale appelée zone de jonction pavimentocylindrique.

En dessous de ces deux muqueuses existe du tissu conjonctif à composante musculaire dominante. Nous n'aborderons dans ce rappel que les tissus muqueux exo et endocervicaux. En effet, le tissu musculaire n'est intéressé qu'au stade invasif de la maladie.

L' exocol est normalement recouvert par un épithélium pluristratifié de type pavimenteux ou malpighien, à peu près identique à celui qui tapisse la paroi vaginale. Il est chargé en glycogène et réparti en 5 couches qui sont de la profondeur vers la superficie :

- La couche germinatrice ou basale profonde ; formée par une seule assise de cellules de petite taille, de forme cylindrique, tassées les unes contre les autres en palissade le long de la membrane basale.

La couche basale externe est formée par 3 ou 4 assises de cellules analogues mais un peu plus volumineuses. On retrouve des mitoses dans les cellules les plus profondes.

La couche intermédiaire formée de 5 ou 6 couches plus volumineuses, polyédriques et séparées par un espace intercellulaire. A travers cet espace, les cellules sont reliées par des ponts Rappels 9 intercellulaires. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et clair qui contient beaucoup de glycogène.

La couche superficielle ou zone de kératinisation intra-épithéliale de DIERKS. Elle est formée par 6 à 8 couches de cellules qui s'aplatissent progressivement vers la surface. Leur membrane est épaisse, leur noyau petit et homogène, leur cytoplasme occupé par du glycogène que le lugol colore en brun acajou.

La zone de desquamation est constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent l'essentiel du frottis cervicovaginal.

L'endocol est tapissé par un épithélium unistratifié mucosécrétant. Les cellules sont cylindriques à noyau basal et un cytoplasme clair mucosécrétant. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes. Son renouvellement s'effectue à partir de cellules de réserve encore indifférenciées, disposée en couche discontinue.

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

La jonction exocol endocol ou jonction pavimento-cylindrique: normalement, elle correspond exactement à l'orifice cervical externe c'est-à-dire la réunion de deux épithéliums de hauteur différente: l'un malpighien pluristratifié, l'autre cylindrique unistratifié .

Mais en pratique, sa structure et sa topographie varient avec l'âge :

Rappels 10 Chez la fillette et la nullipare, l'orifice est presque fermé, sauf au moment de l'ovulation et des règles, la jonction est un cercle presque parfait et l'on passe le plus souvent sans transition d'un épithélium à l'autre. Chez la multipare, la béance de l'orifice cervical, ses déchirures lors des accouchements rendent la jonction imprécise et sa localisation variable d'un point à un autre, par suite de l'éversion de la muqueuse cylindrique endocanalaire qui la déporte vers l'exocol (l'ectropion). Il se constitue alors entre les deux épithéliums une zone transitionnelle d'origine métaplasique appelée zone de transformation ou de remaniement qui mesure d'après Fluhmann 6 mm de long en moyenne (1 à 10 chez l'adulte).

La zone de transformation est une zone particulièrement fragile, ulcérable, qui subit des remaniements mécaniques et inflammatoires incessants, rendant nécessaire sa consolidation, d'où l'existence d'une véritable pathologie de la jonction qui constitue en fait le point de départ du cancer du col utérin. Chez la femme ménopausée: cette zone est aspirée dans le canal endocervical. L'orifice du col apparaît tapissé d'un épithélium malpighien normalement stratifié, plus ou moins kératinisé, en continuité directe avec les franges cylindriques intracanales par le truchement d'un épithélium métaplasique de stratification croissante.

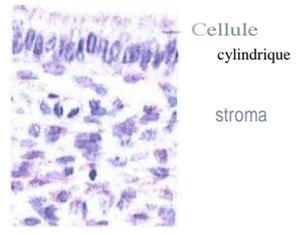
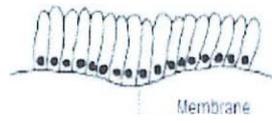


FIGURE 1.3:epithelium cylindrique (x40)

III-Physiopathologie et etiologie :

A-Etiologie

Il est prouvé aujourd'hui que pratiquement tous les cancers du col utérin sont causés par certains types du virus du papillome humain (HPV), (Deux études cas-témoins récentes (Munoz 2001, Bosch 2000) ont identifié des prévalences du VPH respectivement de 90,4 % et de 88,9 % chez les patientes avec cancer du col, et de 13,9 % et 15,4 % chez les témoins

Cancer du col de l'utérus = cancer vira-induit

un groupe de virus apparentés au virus responsable des verrues génitales ou de la peau. L'infection par HPV est causée par un contact direct, et dans le cas du col utérin, elle se fait généralement par contact sexuel .

Le HPV est très fréquent dans la population générale . Presque toutes les femmes adultes ont contracté un HPV à un moment donné, mais dans l'immense majorité des cas, l'infection par HPV disparaît dans un délai de six mois à deux ans sans causer aucun signe de maladie. Cependant, dans les rares cas où l'infection par HPV ne guérit pas, si l'infection est persistante, le risque de développer des lésions cervicales précancéreuses – qui précèdent le développement d'un cancer du col utérin – est plus élevé.

Une infection persistante causée par les types de HPV à haut risque (HPV carcinogènes, qui provoquent le cancer), notamment les HPV de type 16 et 18 qui sont les types les plus courants détectés dans les cas de cancer du

col utérin dans le monde entier, est une étape indispensable du développement du cancer. Cependant, cette infection n'est pas un facteur suffisant puisque le développement des lésions précancéreuses et du cancer du col utérin nécessite plusieurs années (décennies). Autrement dit, d'autres facteurs sont nécessaires à l'apparition du cancer du col utérin.

Ces facteurs sont liés au risque d'être infecté par le HPV ou à un risque de développer un cancer du col utérin une fois que l'infection par HPV est établie :

a) Les facteurs de risque d'une infection par HPV* :

1) Comportement sexuel : La précocité du premier rapport, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, un grand nombre de partenaires sexuels, les rapports réguliers avec un partenaire ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles, sont autant de facteurs de risque d'infection à HPV .

2) Age : L'infection au VPH est plus fréquente dans le groupe d'âge des 20 à 29 ans

Après 30 ans, la prévalence du VPH diminue rapidement

La majorité des études démontrent une association inverse entre l'âge et l'infection au VPH, sauf celles qui portent sur des populations très homogènes en termes d'âge .

La diminution de la prévalence du VPH avec l'âge semble indépendante de l'activité Sexuelle

3)Race : La race noire est associée à la prévalence du VPH selon les études de Stone (2000) et de Morisson (1998). Peyton (2001) a démontré un risque accru d'infection au VPH avec des types à haut risque chez les femmes d'origine hispanique et Ho (1998) a identifié un risque moins élevé chez les étudiantes blanches

4)Immunodépression: Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à l'infection à HPV, que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseurs (en cas de transplantation ou de lupus) ou en raison de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Dans ces cas, l'évolution du cancer invasif du col utérin est plus rapide

5)Facteurs nutritionnels: Il semblerait qu'une alimentation riche en fruits, en légumes, en vitamines C et E, ou encore en carotènes, ait un rôle protecteur contre la persistance de l'infection par HPV, tout comme certains régimes alimentaires riches en fibres et vitamines. D'autre part, les vitamines A, B9 et E semblent avoir un effet inhibiteur sur le cancer du col utérin

6)Cofacteurs viraux: Il a été démontré que la coïnfection par plusieurs types d'HPV ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que l'Herpès Simplex Virus 2, l'Epstein-Barr virus (EBV) ou encore *Chlamydiae trachomatis* favorise le développement du cancer du col de l'utérus.

7)Cofacteurs liés à l'hôte: L'état général, certains facteurs génétiques, la qualité de la réponse immunitaire, les hormones endogènes de la patiente infectée par HPV, ont un rôle à jouer dans la survenue des cancers du col

b) Les facteurs de risques de développement du cancer du col utérin une fois que l'infection par HPV* est présente :

-Une diminution des défenses immunitaires par une immunodéficience* causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH*), par une infection ou un traitement médicamenteux qui affectent le système immunitaire* – car ce système combat normalement les infections par HPV, réduisant le risque de développement du cancer.

-Autres facteurs qui affaiblissent le système immunitaire et l'état de santé général :

le tabagisme, une mauvaise alimentation (par exemple, une faible consommation de fruits et de légumes), des habitudes de sommeil irrégulières et un manque d'exercice physique .

-Notez qu'il existe des facteurs de risque qui ne favorisent pas le risque en eux-mêmes, mais qui sont associés avec des facteurs de risque réel. Par exemple, la contraception hormonale est plus fréquente chez les femmes ayant eu une vie sexuelle précoce, alors que la pauvreté et le fait de vivre dans un pays émergent constituent des facteurs de risque spécifique, en ce qu'ils empêchent un suivi gynécologique et des dépistages fréquents, en raison d'un accès plus difficile aux services de santé.

c) papilloma virus :

-Les papillomavirus constituent une vaste famille de plus de 200 petits virus à ADN non enveloppés, capables d'infecter l'Homme et de nombreux mammifères, avec une spécificité d'espèce étroite. Leur tropisme est strictement épithélial et on distingue, comme appartenant à des genres différents, papillomavirus muqueux (40 types) et papillomavirus cutanés. Ils sont responsables de tumeurs bénignes et malignes chez l'homme et chez l'animal, et ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN, découvert en 1920 par Shope chez le lapin

_les papillomavirus ont en commun une structure compacte (diamètre 55 nm), comportant un génome circulaire de petite taille (8 000 paires de bases), codant 8 à 9 protéines selon le génotype. Ce génome est associé à des histones cellulaires pour former un minichromosome. Il est entouré d'une capsidie constituée de pentons comportant une protéine majeure, L1, associée à une protéine mineure plus interne, L2. Ces protéines portent des antigènes de groupe, cibles des anticorps neutralisants.

L1 possède la capacité de s'assembler spontanément en pseudo particules virales, propriété exploitée dans la fabrication des vaccins, mais aussi dans l'étude des mécanismes d'entrée et de diffusion cellulaire du virus.

Les papillomavirus sont des virus dépourvus d'enveloppe et la structure de leur capsidie les rend extrêmement résistants, dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation, facilitant leur transmission par contact

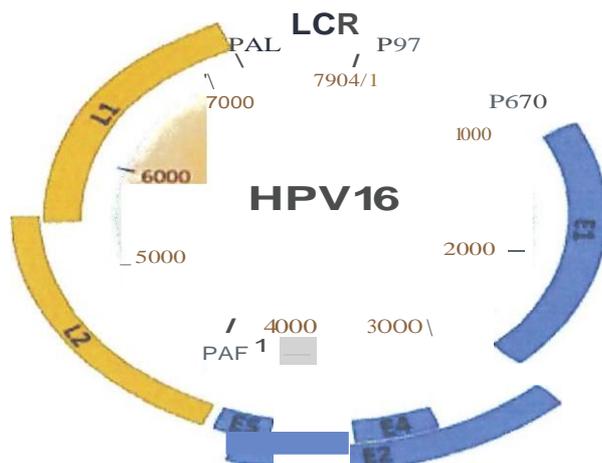
cutané ou muqueux, mais aussi leur transmission indirecte, par les sécrétions génitales, les surfaces, le linge souillé ou les mains

-Le génome viral comporte une *origine* de réplication associée à une région régulatrice dite LCR portant des séquences cibles pour de nombreux facteurs de transcription cellulaire et pour la protéine E2, et code plusieurs protéines, dites précoces « early » ou E, et tardives « late » ou L. Les protéines précoces (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) régulent la réplication virale et le maintien de l'infection.

Les protéines E1 (hélicase) et E2 sont impliquées dans la réplication du génome viral, et les protéines E5, E6 et E7 sont impliquées dans la prolifération et la transformation cellulaire .

C-1/structure de HPV16:

Classé parmi les types à haut risque :



C_2/FONCTIONS DES GENES

Gènes E

- E1 : Réplication de l'ADN (hélicase) [Ustav et al., 1991]
- E2 : Facteur de transcription et réplication de l'ADN et régule négativement la transcription des oncogènes viraux E6 et E7 [Desaintes and Demeret, 1996].
- E4 : Interaction avec la cytokératine et intervient dans la maturation des particules virales [Doorbar et al., 1986]
- E5 : Stimulation de la prolifération cellulaire. C'est un oncogène chez le papillo-mavirus bovin 1 [Schlegel et al., 1986]. La protéine E5 de l'HPV 16 est capable de stimuler l'activité du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) [Genther Williams et al., 2005] et de réduire l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I [Ashrafi et al., 2006].
- E6 : Immortalisation, transformation cellulaire. La protéine E6 facilite la dégradation de l'anti-oncogène p53 par le protéasome via l'ubiquitine ligase cellulaire, E6AP (E6 associated protein). Cette protéine virale peut aussi activer la télomérase [Münger et al., 2004].
- E7 : Immortalisation, transformation cellulaire. protéasome via l'ubiquitine li-gase cellulaire, E6AP (E6 associated protein). Cette protéine virale peut aussi activer la télomérase [Münger et al., 2004]. La protéine E7, quant à elle, a un rôle prolifératif, principalement lié à sa capacité d'interaction avec les protéines à poche p107, p130 et surtout p105Rb
- Gènes L

- L1 : protéine majeure de capsid : capable d'autoassemblage (VLP)
- L2 : protéine mineure de capsid : liaison à l'ADN

Les rôles des protéines E3 et E8 ne sont pas connus. E3 n'est présente que dans de très rares HPV.

.C_3/Classification des *Papillomavirus humains* :

3.1. Classification basé sur la séquence génomique

C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant pour la protéine majeure de capsid, qui sert de base à la classification des *Papillomavirus*. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10 % avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

3.2. Classification basée sur le tropisme

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre *alpha-papillomavirus* (40 types), alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres *beta-papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus*.

3.3. Classification basée sur le potentiel oncogène

Il est à noter que cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV (Segondy, 2013).

- Dans la sphère muqueuse, parmi plus de 40 types décrits au sein du genre α , 18 types oncogènes sont retrouvés au sein de lésions de haut grade ou de cancers et sont dits à haut risque oncogène (12 types) ou potentiellement à haut risque ; (6 types) d'autres types, non oncogènes dits à bas risque sont associés à des lésions de bas grade ou à des condylomes, et une infection à HPV peut associer des HPV à haut risque et des HPV à bas risque

- HPV 16 et HPV 18 sont, à eux seuls, responsables de 70 % des cancers du col utérin et de plus de 60 % des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 3.

- Les types 16, 18, 31, 33 et 45 sont à l'origine de plus de 80 % des cancers du col (92 % en France), des cancers épidermoïdes, mais aussi des adénocarcinomes, et de plus de 80 % des cancers anogénitaux

- Dans les lésions de dysplasie génitale de bas grade, parmi les HPV responsables, on retrouve soit les types à haut risque 16 et 18 (espèces 9 et 18) soit les types bas risque 66 et 63

B-Physiopathogénie :

La répartition géographique des HPV illustre l'adaptation des HPV au terrain génétique. Ainsi, l'écologie des HPV muqueux génitaux étudiée chez les femmes à frottis normaux montre une hétérogénéité intercontinents : HPV 16 reste le plus fréquent sur tous les continents, surtout en Europe (21 %) où la fréquence des autres HPV est faible, au contraire de l'Asie ou de l'Afrique subsaharienne où tous les autres types sont retrouvés avec une fréquence de 4 à 6 % . Dans les cancers du col, HPV 16 reste le type le plus fréquemment retrouvé, suivi par HPV18 en Afrique subsaharienne et en Asie, et par HPV 31 et HPV18 en Europe et en Amérique du Sud. Cette variabilité géographique est également constatée pour les localisations oropharyngées.

B-1)Cycle viral des Papillomavirus humains :

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium. L'ensemble des événements du cycle viral peut être divisé en cinq étapes

- **Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose :**

Les récepteurs du virus et le mécanisme d'entrée font l'objet de nombreuses recherches. Les intégrines de type Alpha-6 sont impliqués dans la fixation du virus à la basale et dans l'accès aux récepteurs. Les particules de *Papillomavirus* sont internalisées lentement par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16

Le transfert de l'ADN viral au noyau est alors facilité par la protéine mineure de la capsid L2 .

Suite à l'infection, le virus maintient son génome dans les cellules basales par un faible nombre de copies épisomales .

Il est considéré que dans ces cellules le nombre de copies virales s'établit entre 10 et 200 copies Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille . La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire .

- **Phase de prolifération :**

L'entrée du *Papillomavirus* dans la cellule hôte est suivie d'une période d'hyperprolifération des cellules de l'épithélium supra-basal. Les oncogènes E6 et E7 seraient responsables de cette croissance. Cependant, l'expression de la protéine E7 va permettre aux kératinocytes des couches suprabasales de poursuivre le cycle cellulaire afin de répliquer l'ADN viral. En effet, la liaison de E7 aux protéines à poche p107, p130 et p53 induit la libération du complexe E2F/DP. Les facteurs de transcription E2F permettent ainsi l'entrée et la progression de la phase S, favorisant le cycle viral productif. (Doorbar, 2005).

- **Phase d'amplification :**

L'activation des promoteurs dépendants de la différenciation conduit à une expression accrue des protéines virales nécessaires à la réplication, c'est-à-dire E1 à E5. En effet, bien que les protéines E1 et E2 jouent un rôle essentiel, les protéines E4 et E5 sont également importantes. Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales et va permettre une forte réplication virale et la production de virus matures, ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium.

- Phase d'assemblage :

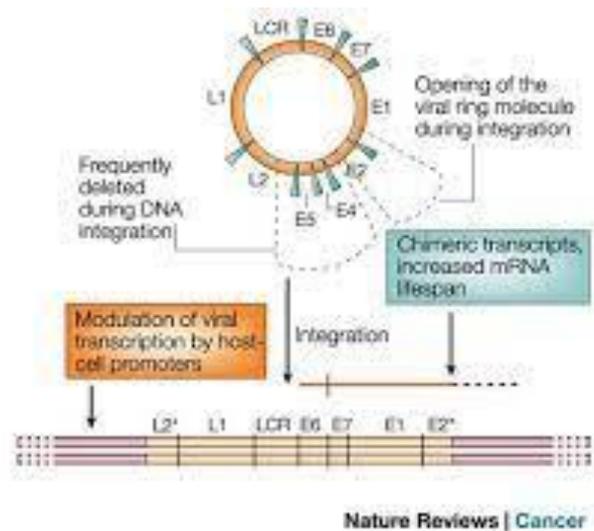
La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4. Les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation et les risques de transmission à un partenaire sont possibles.

Cette infection virale productive, responsable de lésions condylomateuses, se traduit par un effet cytopathique, caractérisé par des koïlocytes (cellules à cytoplasme clair et à noyau irrégulier ou binucléé).

Les lésions bénignes peuvent persister pendant 3 à 6 mois, durée nécessaire à la mise en place d'une réponse immunitaire efficace.

B-2) Oncogénicité :

Le pouvoir oncogène des HPV oncogènes repose essentiellement sur deux oncoprotéines virales possédant des propriétés transformantes, E6 et E7.



Rôle de PRb et P53 :

pRb (protéine suppresseur de rétinoblastome) :

Elle a la capacité de réguler la transition de la phase G1/S et la progression des cycles cellulaires en modulant l'activité de facteur de transcription E2F.

La protéine P53 :

Empêche la prolifération des cellules susceptibles de devenir cancéreuses, elle entraîne l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en G1 et la mort des cellules par apoptose quand elle est active •

Intégration de l'ADN viral :

-Elle constitue un événement important du processus de carcinogenèse.

-L'ADN viral s'interrompt au niveau du gène E2, conduisant à une linéarisation du génome, et s'intègre au génome de la cellule hôte. Dans ce cas, la perte de l'expression d'E2 induit une perte du contrôle négatif qu'elle exerce sur le promoteur précoce. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées

-Etant un phénomène de **mutagenèse insertionnelle**, l'intégration rompt des cadres de lecture de certains gènes cellulaires. Elle contribue dans le développement d'un phénotype malin sans prendre en compte le rôle joué par les oncoprotéines E6 et E7 .

Plus de 190 sites (dont 75 pour HPV16 seul) d'intégration du génome viral ont été décrits. L'intégration de l'HPV se fait le plus souvent dans des sites divers ont montré par des techniques d'hybridation in situ à l'aide de sondes spécifiques marquées et en utilisant la lignée cellulaire SW756 dérivée d'un cancer invasif du col, que des séquences d'HPV18 étaient retrouvées intégrées au niveau

de la région chromosomique 12q14-q15. La même région sert à l'intégration du génome d'HPV16 dans les cellules SK-v, dérivant d'une lésion néoplasique intraépithéliale vulvaire (VIN, <Vulvar Intraepithelial Neoplasia">). Ceci fait penser que la région chromosomique 12q14-q15

peut correspondre à un site préférentiel d'intégration de génomes d'HPV dans les cas de tumeurs génitales. D'autres travaux ont signalés l'intégration d'HPV18 de façon préférentielle près du locus de c-myc dans les carcinomes cervicaux Ceci suggère que certaines régions sont plus favorables à la recombinaison, appelés CFS « **common fragile sites** ».

pre-oncogenes : E6 et E7 :

Les oncoprotéines E6 et E7, sont des protéines multifonctionnelles majeures des HPV à haut risque, elles induisent de nombreux changements au sein de la cellule hôte. Cette dernière possède des protéines suppresseur de la tumeur, la PRb et la P53 avec lesquelles vont interagir (**Robinson, 2005**).

1)E6 : d'une protéine essentiellement nucléaire constituée de 158 résidus amino-acides

- se lie au **P53** par l'intermédiaire d'un complexe E6-AP (*E6 associated protein*) et induire un ubiquitination et dégradation protéosomale de P53 [(**Münger et al., 2004**) ; (**de Freitas et al, 2014**)]. Le processus est continue par l'activation de la hTERT et conduit à une prolifération appelée **immortalisation**, étape clé de développement de tumeur (**Boulade-Ladame, 2009**).

E6 peut également induire des modifications post-traductionnelles de la p53 qui aboutissent à des changements conformationnels de p53 ayant comme conséquence l'inhibition de sa liaison à l'ADN.

-Le second mécanisme par lequel E6 inhibe la voie de signalisation dépendante de p53 est sa séquestration au sein du cytoplasme

-Le troisième mécanisme employé par E6 pour inhiber l'activité de p53 est un arrêt de la transactivation induite par p53 grâce à une interaction avec CBP/p300, ou hADA3 histone acetyltransferase. Les protéines E6 lient p300 et inhibe, par conséquent, l'acétylation de p53

Toutes les protéines E6 sont capables de lier p300

Une autre caractéristique de la protéine E6 des HPV-HR est sa capacité à inhiber la différenciation des cellules épithéliales qui conduit normalement à la kératinisation et à la mort des cellules. Ainsi, E6 est capable d'interférer avec la différenciation cellulaire chez les souris transgéniques K14-E6 et cause l'apparition de tumeurs histologiquement non différenciées de l'épithélium indépendamment de p53

2)E7 : Petite protéine d'environ cent résidus (98 aa pour HPV16),

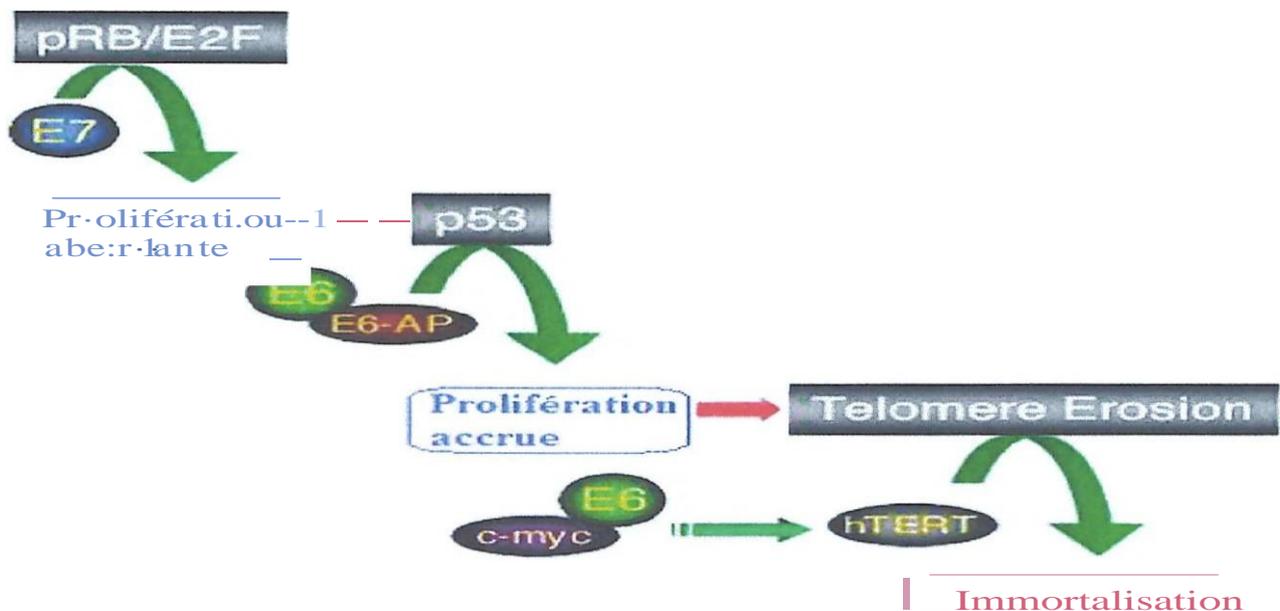
*Le E7 interagit avec pRb sous forme hypophosphorylée et empêche la liaison à E2F . Cette dernière est activée de manière constitutive et le cycle cellulaire n'est plus soumis à un contrôle .

A l'état normal : Lors de la phase G1 Dans des cellules saines, la libération de E2F est induite par les kinases dépendantes des cyclines (cdk 4/6 et la cdk2) qui phosphorylent pRb

* Les cellules exprimant l'oncoprotéine E7 vont présenter un nombre de centrosomes aberrant ainsi que des tétasomie. Cette instabilité

génomique induite par l'expression de E7 semble être indépendante de l'inhibition de la protéine pRb et fait également intervenir E6

*De manière indépendante de la liaison aux protéines de la famille pRb, E7 peut également influencer la transcription des gènes induits par le facteur E2F. Ainsi, il a été montré que E7 interagit avec les désacétylases d'histone de classe 1 (HDAC) Cette interaction se fait par l'intermédiaire de la protéine, Mi2-B qui est capable de se lier à des séquences situées dans le domaine en doigt de zinc de E7. L'hyperprolifération cellulaire induite par E7 va être accentuée par l'interaction de son domaine en doigt de zinc avec les facteurs de transcription AP-1 (c-jun, c-fos).



E) Réponse immunitaire à l'HPV :

1- réponse immunitaire du corps :

La particularité des HPV est d'avoir pour cible les kératinocytes basaux des épithéliums malpighiens kératinisés ou non. Les antigènes viraux, après leur pénétration dans le kératinocyte, peuvent alors être présentés à la surface de ces cellules sous forme de peptides de petite taille (8 à 11aa) en association avec les molécules HLA de classe I ou de peptides de plus grande taille (13 à 25 aa) en association avec les molécules HLA de classe II présentes sur les kératinocytes infectés.

La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des HPV, passe obligatoirement par une présentation de l'antigène aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices professionnelles de l'antigène de la lignée des cellules dendritiques (CD) incluant les cellules de Langerhans présentes dans les épithéliums malpighiens. Les cellules de Langerhans ont la capacité de pouvoir migrer vers les organes lymphoïdes drainant les sites concernés et transportent alors soit des particules virales entières soit des corps apoptotiques de kératinocytes.

Une fois dans ces organes lymphoïdes, les cellules de Langerhans elles-mêmes ou bien via d'autres cellules dendritiques présentent ces antigènes à la fois aux lymphocytes T CD4+ et T CD8+. Les lymphocytes T ainsi stimulés acquièrent la propriété à leur tour, via un jeu de synthèse de

chimiokines et d'expression de molécules de surface, de migrer grâce à la circulation sanguine cette fois, vers les épithéliums infectés et d'aller au contact des kératinocytes infectés.

Les lymphocytes T ainsi stimulés acquièrent la propriété à leur tour, via un jeu de synthèse de chimiokines et d'expression de molécules de surface, de migrer grâce à la circulation sanguine cette fois, vers les épithéliums infectés et d'aller au contact des kératinocytes infectés.

Le rôle des lymphocytes T est de détruire les kératinocytes infectés, soit par cytotoxicité directe, soit par l'interaction de la molécule Fas-L présente sur les lymphocytes T et de la molécule **Fas** présente sur les kératinocytes infectés ou tumoraux, soit encore grâce à la synthèse par les lymphocytes T de cytokines comme le TNF-

La reconnaissance des kératinocytes infectés par les lymphocytes T activés est favorisée par la synthèse d'IFN- qui permet d'augmenter l'expression de molécules HLA de classe I et II à la surface des kératinocytes

2- échappement du hpv aux reponse immunitaire :

Les lymphocytes T ont parfois des difficultés à être stimulés par les antigènes viraux (antigènes viraux à l'intérieur du kératinocyte, absence de virémie et mauvaise présentation au système immunitaire) et surtout la difficulté de mettre en évidence *in vitro* cette réponse immunitaire à partir des lymphocytes périphériques circulants (PBMC), l'essentiel des réactions s'effectuant *in situ*, au site de l'infection.

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ jouent un grand rôle dans la régression spontanée des lésions à HPV. Les lymphocytes T CD4+ sont essentiels pour cette régression et ne sont plus détectables lorsque les lésions évoluent vers des formes agressives. L'immunité vis-à-vis d'HPV 16 est au moins aussi efficace que celle dirigée contre les HPV non oncogènes.

- **Role de E6** : a été montrée comme modulateur de la transcription de nombreux gènes dont les

produits sont impliqués dans la réponse immune innée. Elle interagit avec deux protéines qui sont des partenaires de la réponse antivirale innée : l'IRF3 (Interferon Regulatory Factor) et le TLR-9 (Toll Like Receptor). L'interaction d'E6 avec l'IRF3

inhibe ses capacités de transactivation et empêche l'induction de l'IFN- γ . De même, l'expression exogène d'E6 et E7, inhibe la transcription de TLR-9 ce qui conduit à une perte de la voie de signalisation

- **Role de E7** : peut influencer la réponse immunitaire inflammatoire en s'associant avec l'interféron

via IRF-1 (Interferon Regulatory Factor) . Elle va également bloquer la transduction du signal aux interférons par son interaction avec p48

F)lésions induit par HVP :

induire une infection productive, manifestée par l'apparition des koilocytes et le développement de verrues exophytiques (les condylomes acuminés et les condylomes plats). Une autre alternative est l'induction de transformations cellulaires, avec apparition de cellules dyscaryotiques et développement de lésions squameuses intra-épithéliales (Syrjanen 1998).

L'unité infectieuse est le virion complet, produit seulement dans les infections productives

-Les condylomes sont des lésions bénignes, causées par les VPH à faible risque oncogène, en particulier les types 6 et 11 (von Krogh 2000, Ferenczy 1995). Selon von Krogh (2000) plus de 90 %

des condylomes acuminés sont causés par les VPH 6 et 11. Greer (1995) a déterminé que 94 % des condylomes acuminés ont de l'ADN du VPH 6 et 8 % celui du VPH 11 et que, dans ces condylomes,

les infections avec des types multiples ne sont pas rares

-Les condylomes peuvent prendre des aspects variables en fonction de leur localisation. Ainsi ils peuvent être kératinisés, non-kératinisés, pigmentés ou non.

Les condylomes se présentent sous forme de verrues génitales et de condylomes maculaires. Les verrues génitales sont représentées par les condylomes acuminés, prédominants sur les surfaces muqueuses, et les condylomes papulaires, plus fréquents sur l'épithélium kératinisé. Les condylomes maculaires ou plans sont des lésions sub-cliniques habituellement invisibles à l'inspection directe (Von Krogh 2000, Handsfield 1997). Ces lésions (condylomes plans) sont visibles avec agrandissement et/ou après l'application d'acide acétique 5 %

-Les lésions cervicales avec VPH 6 et 11 ont un risque de carcinogenèse très faible car ces virus ne s'intègrent pas dans les chromosomes de la cellule infectée. Le risque des femmes avec condylomes de développer un

cancer est le même que celui des femmes sans condylomes ou de la population en général .

dans l'étude de Howard (2002) 39 % des femmes avec des verrues génitales avaient des lésions intra-épithéliales du col et Coker (2001a) a aussi identifié une association positive entre les verrues génitales et les lésions cervicales. Les patients avec condylomes peuvent être infectés en même temps avec des VPH à haut risque qui peuvent causer des lésions sub-cliniques associées aux néoplasies intra-épithéliales et aux cancers anogénitaux (Von Krogh 2000). Toutefois, selon Ferenczy (1995) la majorité des lésions associées aux condylomes sont des lésions de bas grade (CIN 1).

-La majorité des infections au VPH sont transitoires, 70-90 % des infections au VPH régressant spontanément en moins de 4-5 ans (immunité cellulaire) (Petry 2001, Richart 2001, Dillner 2000, Elfgren 2000, Ho 1998). Dans l'étude de Richardson (2002) le temps moyen de disparition de l'infection au VPH était de 25,3 mois. Dans un groupe de plus de 9 000 femmes du Costa Rica, la majorité des infections au VPH étaient disparues après 5 ans, sauf celles qui étaient associées à un diagnostic prévalent ou incident de CIN 2 ou plus la disparition de l'infection au VPH à haut risque se produit chez 23 % à 50 % des femmes, en fonction de la présence et de la sévérité des lésions cervicales, et cela, en moins de 40 mois.

1-Persistance des lésions :

- **Génotype** :L'infection avec un VPH à haut risque plus spécifiquement les types de virus 16 et 18 la charge virale la production continue du virus et l'infection multiple

- **L'âge plus avancé** (Ho 1998).

Le génotype Arg-Arg dans le gène qui codifie la protéine p53

Le nombre élevé de partenaires sexuels .

- **L'âge plus jeune** au premier contact sexuel (Elfgren 2000);

- **Les antécédents de condylomes chez le partenaire** sont associés à la persistance du même type de virus .

- **La présence des condylomes vulvaires**

- **contraceptifs oraux** pour plus de 2 ans était associée à un risque accru de persistance selon Brisson, mais pas selon Elfgren

.Coïnfection

Plusieurs types d'HPV qui est devenue une conclusion comme de nombreuses études d'épidémiologie moléculaire. Certains entre eux pourraient interagir ou agissant en synergie pour induire le développement des lésions ou la progression

- **Le stress** récent

- **Le tabagisme** était inversement associé à la persistance VPH dans l'étude de HO, les autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence une association entre le tabagisme et la persistance virale.

.Système immunitaire

Chez les patients immunodéprimés notamment les femmes infectées par le VIH, ou greffées du rein, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH positif que chez les femmes immunocompétentes, et elles progressent plus rapidement vers une lésion de haute grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement .

.Facteurs génétiques

Les molécules du CMH présentent un important polymorphisme génétique. La qualité de présentation d'un antigène viral donné aux lymphocytes T va dépendre de l'haplotype du CMH qui le prend en charge. Par exemple, certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers, ceci étant dû à une présentation moins efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc à une réponse immunitaire moindre .

4.1. Infection par des HPVs haut risque

Les HPV à haut risque sont responsables de plus de 99% des cancers du col. Le site le plus souvent concerné est la zone de transformation du col. Plusieurs types viraux ont un tropisme génital. Les types 16 et 18 sont ceux que l'on retrouve le plus souvent dans les lésions immédiatement précancéreuses et les cancers. La transmission de ce virus s'effectue par

contact sexuel. Les femmes âgées de 20 à 70 ans constituent la cible concernée par ces lésions •

Les lésions intra-épithéliales du col sont souvent causées par les types de HPV oncogènes et sont des précurseurs du cancer du col, toutefois la majorité des lésions intra épithéliales ont une évolution clinique favorable, avec régression spontanée. Ces lésions sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au cancer

VI-classification :

a)-LES LESIONS PRECANCEREUSES :

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col sont liées dans la majorité des cas à la persistance d'une infection par un papillomavirus humain (HPV) potentiellement oncogène ou dit « à haut risque » (surtout HPV 16 ou 18).

- **_Koïlocytes:** cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV. Elles peuvent se voir principalement sur frottis et sur biopsies
- **_Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN):** altérations morphologiques témoignant de l'existence d'un processus néoplasique à un stade précoce, non invasif (au niveau du col de l'utérus) avec trois grades de gravité croissante en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3) :
 - Elles débutent le plus souvent à la jonction et s'étendent le long du canal.
 - Classification histologique des dysplasies (classification de Ralph Richart).

Les lésions dysplasiques se caractérisent par une désorganisation de l'architecture de l'épithélium malpighien avec perte de la maturation et de la stratification habituelle, des atypies cytonucléaires et des mitoses. La

membrane basale de l'épithélium est toujours respectée. Absence d'infiltration du chorion sous-jacent .

La classification histologique en trois grades (CIN1, CIN2, CIN3) est fonction de la hauteur de l'épithélium impliquée par les anomalies décrites ci-dessus (CIN = Cervical Intra epithelial-Neo-plasia).

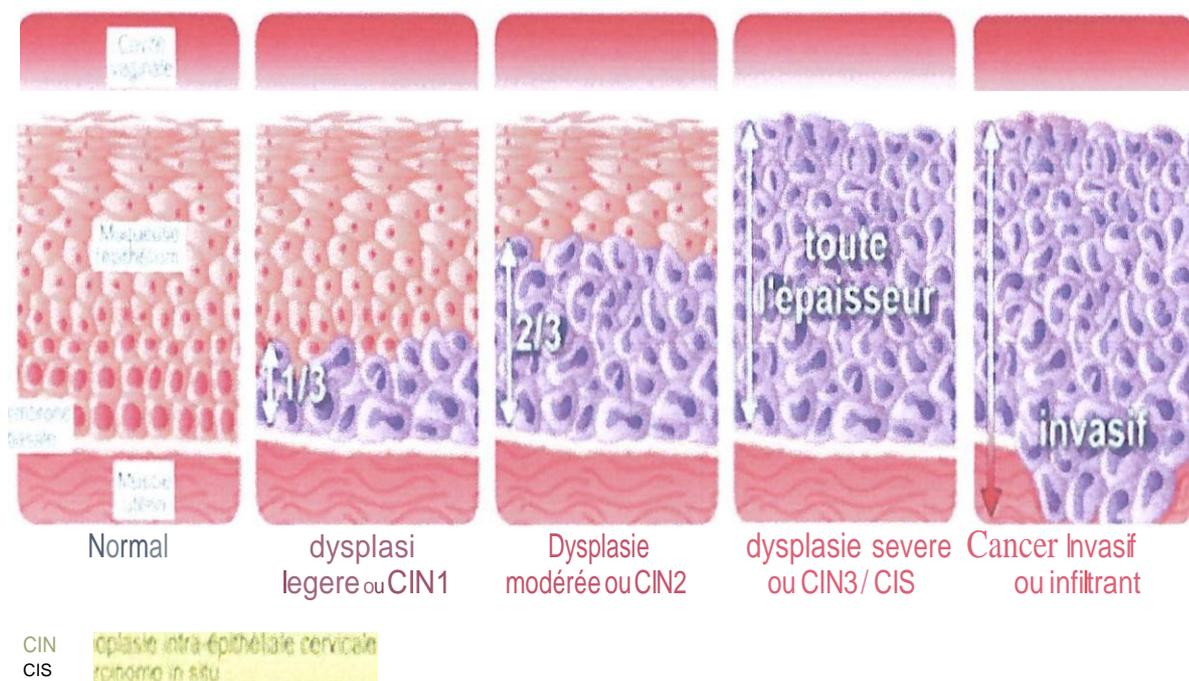
CIN1 ou dysplasie légère: modifications ne dépassant pas le 1/3 inférieur de l'épithélium.

- **CIN2 ou dysplasie modérée:** modifications ne dépassant pas le 1/3 moyen de l'épithélium
- **CIN3 ou dysplasie sévère:** modifications atteignant toute la hauteur de l'épithélium endocervical et de l'exocol

- **_Carcinome micro-invasif (au niveau du col):** dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur
- **_Carcinome invasif (au niveau du col):** dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorio sous-jacent. Le foyer infiltrant dépasse 5 mm en profondeur ou 7 mm en largeur .
- La tumeur est cliniquement une tumeur végétante ou ulcérée, infiltrée. L'extension est lo-cale, locorégionale (métastases ganglionnaires iliaques) et générale (métastases pulmo-naires, hépatiques, osseuses ...).

A l'examen histologique, il s'agit d'un carcinome épidermoïde, « qui tend à reproduire de façon plus ou moins parfaite la structure de l'épithélium malpighien ». Selon le degré de maturation et de différenciation, on distingue à l'examen histologique des formes bien,

Moyennement ou peu différenciées, kératinisant ou non .



b) Facteurs pronostiques du carcinome épidermoïde invasif du col :

_Grade histologique (bien, moyennement ou peu différencié, kératinisant ou non)

– Taille de la tumeur

- Taille de l'infiltration en profondeur de la paroi cervicale
- Présence d'embols carcinomateux
- Qualité de l'exérèse chirurgicale
- Ganglions métastatiques
- Stade+++++

c)-Classifications du cancer du col :

V-1 Classification de Papanicolaou (frottis cervical) :

Classe I : toutes les cellules observées sont normales dans les limites de la préparation.

Classe II : présence de cellules anormales mais non suspectes d'appartenir à un cancer du col. Présence de cellules dystrophiques secondaires à une carence hormonale, infections diverses avec ou sans mise en évidence de germes pathogènes.

Classe III : classiquement, c'est l'incertitude avant de parler de cellules malignes. Frottis à refaire.

Classe IV : présence de cellules « atypiques » « suspectes de malignité ».

Les frottis suspects font rechercher un cancer invasif ou une dysplasie (CIN cf avant). Ces dysplasies apparaissent entre 20 et 30 ans.

Leur fréquence augmente en fonction des facteurs de risque. Elles risquent d'évoluer spontanément vers un cancer invasif.

V-2 Classification de FIGO (1994) :

Stade 0 : in situ

Stade 1 : localisé au col

• **A** : micro-invasif

IA1 : envahissement minime du stroma > 3 mm de profondeur et < 7 mm de Surface

IA2 : envahissement \geq 3 mm en profondeur mais < à 5 mm, < 7 mm en surface

• **IB** : lésion dépassant IA2

IB1 : lésion < 4 cm

IB2 : lésion > 4 cm

Stade II : extension au delà du col sans atteindre les parois

pelviennes, sans extension au 1/3

inférieur du vagin

II A : pas d'atteinte des paramètres

II B : atteinte des paramètres

Stade III :extension à la paroi pelvienne et/ou au 1/3 inférieur du vagin ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

IIIA :extension au 1/3 inférieur du vagin

IIIB:extension à la paroi pelvienne ou rein muet

Stade IV

IV A :envahissant la vessie et/ou le rectum et/ou au delà du petit bassin

IV B:métastases à distance

V-3 Classification TNM :

T1: tumeur limitée au col

T1A :préclinique, diagnostic microscopique

T1A1 : envahissement minime du stroma < 3 mm de profondeur et < 7 mm de surface

T1A2 : envahissement ≥ 3 mm en profondeur mais < 5 mm, < 7 mm en surface

T1B :lésion dépassant T1A2

1B1 :lésion < 4 cm

1B2 :lésion > 4 cm

T2: extension au delà du col sans atteindre les parois pelviennes, sans extension au 1/3 inférieur du vagin

T2A :pas d'atteinte des paramètres

T2B :atteinte des paramètres

T3: extension à la paroi pelvienne et/ou au 1/3 inférieur du vagin
ou responsable d'une hydronérose ou d'un rein muet

T3A :extension au 1/3 inférieur du vagin

T3B :extension à la paroi pelvienne ou rein muet

T4: envahissant la vessie et/ou le rectum et/ou au delà du petit bassin

N0: pas de ganglions

N1: métastase(s) ganglionnaire(s)

M0: pas de métastases

M1: métastases à distance

VI-CLINIQUE :

V/-1 Circonstances de découverte :

Exceptionnel avant 25 ans, on rencontre le cancer du col surtout entre 45 et 55 ans mais également aussi beaucoup plus tard.

Dépistage systématique : avec la pratique du dépistage, on ne devrait plus découvrir le cancer qu'au stade asymptomatique, micro-invasif ou invasif occultes sur frottis anormal :

soit évocateur de cancer invasif,

soit en faveur d'une lésion moins évoluée car le frottis peut sous-estimer les lésions.

Signes cliniques : lors d'un examen systématique, on va découvrir un col anormal chez une femme qui n'avait pas le moindre symptôme : rouge, irrégulier saignant au contact, c'est exceptionnel.

°° **Les formes symptomatiques** demeurent malheureusement les plus fréquentes en raison des échecs du dépistage mais surtout de son absence

Métrorragies provoquées : par un rapport sexuel, peu abondantes, indolores, même capricieuses ou intermittentes, elles doivent évoquer le cancer invasif jusqu'à preuve du contraire. Un traitement symptomatique est illicite tant que l'on n'a pas fait un examen attentif voire une

colposcopie (cf. glossaire). Certes beaucoup d'anomalies bénignes peuvent en être la cause mais cela reste le maître symptôme.

Métrorragies spontanées :

en l'absence de rapport sexuel, la symptomatologie sera plus tardive et l'accroissement de la lésion finira par provoquer des métrorragies spontanées.

Leucorrhées : banales, plus volontiers rosées sont un signe classique, en fait, rarement à l'origine du diagnostic.

Les formes évoluées :

heureusement devenues exceptionnelles peuvent se révéler par des douleurs à type de névralgie crurale ou obturatrice, un syndrome infectieux, des oedèmes des membres inférieurs, des symptômes vésicaux (cystite) hématurie pollakiurie ou rectaux (ténésmes)épreintes (cf. glossaire) ou faux besoins).

VI-2 Examen clinique :

À l'interrogatoire :

Symptomatologie correspondant aux circonstances de découverte avec recherche des signes d'extension pelvienne, antécédents médicaux, chirurgicaux et surtout gynéco-obstétricaux (facteurs de risque de cancer du col utérin).

À l'examen :

Examen au spéculum suivi du toucher vaginal :

- Dans les formes asymptomatiques, le col peut sembler normal ou ne présenter qu'une zone rouge d'apparence banale. Il faut alors réaliser une colposcopie qui montre, en général, un aspect très inquiétant par l'existence de vaisseaux très atypiques, des aspects caractéristiques après acide acétique et réaliser des biopsies. Le toucher vaginal n'est dans ce cas pas informatif.
- Dans la forme accompagnée de symptômes, l'examen à l'oeil nu met en évidence l'un des aspects macroscopiques classiques :
 - Les formes bourgeonnantes sont de volume variable. Elles sont fragiles et saignent volontiers au contact => Il faut réaliser des biopsies.
 - Les formes ulcérées, irrégulières, sont souvent nécrotiques avec un aspect de cratère. Le toucher vaginal note trois signes : la lésion est indolore, repose sur une base indurée et saigne au contact.
- Dans les formes évoluées : l'examen clinique se borne à un constat évident : tumeur bourgeonnante, hémorragique, friable ou ulcération nécrotique.

Dans tous les cas, **la biopsie est indispensable** pour affirmer le diagnostic et préciser le type histologique.

Le frottis n'a plus d'intérêt à ce stade car les frottis faux négatifs sont fréquents dans ces formes, d'autant plus qu'elles sont évoluées.

Dans certaines situations, le diagnostic clinique est plus difficile :

Le cancer de l'endocol (cf. glossaire) est de diagnostic difficile. Le col peut apparaître normal mais volontiers gros, renflé en barillet, saigne lors de l'expression du col entre les valves du spéculum.

Le cancer du col restant est de plus en plus rare puisque l'hystérectomie subtotale n'est plus guère pratiquée.

Le cancer chez la femme enceinte : les métrorragies sont précoces, abondantes, risquent d'être banalisées en raison de la fréquence des métrorragies pendant la grossesse. Il faut y penser et rappeler que la grossesse pour beaucoup de femmes est la seule circonstance où elles rencontrent un gynécologue : le dépistage doit être réalisé pendant la grossesse chez les femmes qui n'en bénéficient pas.

VI-3 Diagnostique positif :

Niveau 1 et 2 :

1) cytologie

Les frottis cervicaux doivent être pris en charge dans tous les centres de dépistage publics et privés parrainés par les services d'anatomie pathologique. Chaque frottis doit comprendre 2 lames (jonction, exocol).

La réalisation du frottis cervical est facile. Le prélèvement peut être fait par une sage femme, un médecin généraliste ou un gynécologue.

Une fois le frottis effectué, les lames sont fixées à l'aide de la laque à cheveux ou bien à l'air libre. Elles sont acheminées vers le centre de screening pour être colorées (coloration de Papanicolaou) et examinées au microscope optique.

2. macroscopie :

2.1. Biopsies cervicales :

Elles sont réalisées sous colposcope. Le pathologiste doit préciser le nombre de fragments reçus, les inclure en totalité et réaliser des colorations histochimiques (réticuline) à la recherche d'une éventuelle invasion chorion.

2.2. Prise en charge des pièces de conisation- Electrorésection- Amputation de col utérin

1- La pièce est orientée et mesurée dans les trois dimensions.

2- Badigeonnage des limites à l'encre de chine.

1- Si hauteur suffisante : possibilité de réalisation d'une tranche supérieure endocervicale (optionnel)

Il existe 2 possibilités de section :

1. Section de la pièce en tranches radiales de 2mm d'épaisseur.

2 . Section de la pièce en tranches parallèles (à préférer notamment en cas d'orifice cervical de petite taille)

Dans tous les cas la pièce est incluse en totalité. Dans un premier temps, un seul niveau de coupe par bloc est réalisé mais des niveaux supplémentaires sont demandés en cas de difficultés diagnostiques (dans les lésions intra-épithéliales de haut grade, l'examen de plusieurs niveaux de coupe est souvent nécessaire à la recherche de micro-invasion).

2.3. Prise en charge des pièces d'hystérectomie pour lésion du col utérin.

- Pièce orientée, pesée et mesurée dans les trois dimensions.
- Badigeonnage des limites à l'encre de chine (paramètres + +)

En cas d'exérèse d'autres organes pelviens (vessie, rectum..) prélever à cheval pour recherche une infiltration.

3.microscopie :

Compte-rendu type: Biopsie

- Type de lésion en fonction de la classification OMS 2014 [14]
- Degré d'infiltration si cancer

Compte-rendu type : Electre résection (pour lésion intra épithéliale)

- Type lésion
- Localisation

Etendue en surface (en mm)

Distance minimale lésion/limite endocervicale (en mm)

Distance minimale lésion/limite exocervicale (en mm)

Cas particulier du carcinome microinvasif :

- Mesure précise de la profondeur à partir de la lame basale et de l'extension en surface (en mm)
- Rechercher les images d'embolies intra-vasculaires.
- Préciser les limites d'exérèse (circonférentielle, endocervicale, exocervicale) par rapport aux lésions de haut grade d'une part et aux lésions micro-invasives d'autres part.

Le compte-rendu doit contenir toutes les informations histopathologiques nécessaires à l'établissement du stade FIGO par le chirurgien

Carcinome malpighien micro-invasif du col utérin.

Il s'agit d'un carcinome dont l'invasion mesurée latéralement est inférieure ou égale à 7mm et dont la profondeur d'infiltration est inférieure ou égale à 5mm. Il est subdivisé par la TNM et FIGO 2009 en 4 stades (Voir la classification en annexe).

4) Aspect histologique :

Ce sont des petits amas irréguliers de cellules atypiques qui « bourgeonnant » à la base des lésions de haut grade en surface ou à partir des glandes endocervicales colonisées par les lésions de haut grade.

A un stade plus avancé, on note la présence de petits amas irréguliers de travées ou de cellules isolées dans un stroma fibro inflammatoire.

Il faut toujours rechercher des emboles associés.

5) quand suspecter une micro infiltration ?

- Importante extension des lésions de haut grade aux glandes endocervicales.

- Aspect irrégulier des massifs.

- Nécrose au centre des massifs.

- Maturation kératinisante au centre des massifs.

- Fibrose concentrique autour des massifs.

- Infiltrat inflammatoire du chorion autour des massifs.

Mesure d'une micro-infiltration :

Les mesures doivent être données en valeur absolue et en mm. Donner les 2 mesures (extension latérales et profondeur d'infiltration).

Mesure soit à partir des lésions de haut grade en surface soit à partir du fond de la glande endocervicale où naît la micro-infiltration.

Compte-rendu type : hystérectomie pour tumeur du col utérin

⁰⁰Type de cancer

⁰⁰Extension en surface (en mm)

⁰⁰Invasion des paramètres

- Corps
- Collerette vaginale.
- Annexes.
- Autres organes pelviens «éventuels »

Présence ou absence d'emboles tumorales .

Limites d'exérèse chirurgicale.

Si curage : métastases, nombre, localisation, rupture capsulaire.

Cytologie péritonéale : présence ou absence de cellules tumorales.

Cas particulier : Colpohystérectomie après traitement néo adjuvant (curiethérapie/ chimiothérapie).

- Sur le plan microscopique :
- Rechercher les foyers tumoraux résiduels.

- Savoir identifier les lésions dystrophiques liées à ces traitements (sur le revêtement endocervical, sur le tissu conjonctif).

- Inclusion du col en totalité en l'absence de tumeur résiduelle macroscopiquement visible. Le compte-rendu doit contenir toutes les informations histopathologiques nécessaires à l'établissement du stade FIGO par le chirurgien.

Niveau 3 :

Le niveau 3 doit réaliser en plus de tout ce qui se fait aux niveaux 1 et 2 l'immunocytochimie, IHC, HIS, BM (PCR).

VI-4 Bilan pré-thérapeutique :

Il permet de déterminer le stade selon la classification FIGO.

1. la clinique :

On réalise un examen avec un chirurgien et un radiothérapeute qui confrontent leurs résultats. On note la taille du col utérin, sa mobilité par rapport à la paroi pelvienne, l'extension vaginale, l'extension aux paramètres par le toucher rectal. Il est utile de réaliser une cartographie des lésions.

A un stade très précoce ou aucune lésion n'est visible cliniquement, les prélèvements sont dirigés par la colposcopie.

Pour les tumeurs de très petit volume une imagerie n'est pas nécessaire. En revanche, dès que la lésion est macroscopiquement bien visible, une imagerie est recommandée.

2.imagerie :

L'examen de première intention est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle permet de mesurer la taille du col utérin, d'étudier l'extension aux paramètres, à la cloison recto-vaginale, l'extension vers l'isthme utérin, l'intégrité rénale et enfin d'évaluer l'extension ganglionnaire.

La sensibilité du diagnostic de l'extension ganglionnaire n'est que de l'ordre de 60%. L'IRM ne peut détecter que des ganglions augmentés de volume alors que 50% des ganglions métastatiques ont un volume normal.

L'IRM apparait plus performante que l'examen clinique dans le bilan d'extension locorégionale .

Le scanner thoraco abdominal complètera le bilan d'extension. On se contentera d'une échographie abdominale et d'une radiographie du thorax dans les situations où le scanner ne peut être obtenu.

La rectoscopie et la cystoscopie ne sont réalisées qu'en cas de signes d'appel ou de lésions étendues.

Le PET -scan a un intérêt dans les cancers de stade avancé et la surveillance après traitement

3) bilan d'extension morphologique :

L'examen clinique doit être complété par des examens d'imagerie dont le but est de fournir une évaluation plus complète de l'extension locorégionale et à distance. Les éléments morphologiques à rechercher dans la détermination de l'extension locale et locorégionale sont la taille tumorale, le degré d'invasion stromale, la distance entre la tumeur et l'orifice interne du col, l'extension à l'isthme et au corps utérin et le degré d'invasion paramétriale. Les explorations d'imagerie permettent également d'évaluer deux autres éléments, non pris en compte par la classification de FIGO, qui ont un impact majeur sur le pronostic et le choix thérapeutiques : il s'agit de l'extension ganglionnaire et les métastases à distance.

Les performances des différents examens d'imagerie étudiées dans la littérature font la comparaison avec le gold standard qui est l'analyse anatomopathologique sur pièce d'hystérectomie. Il est donc difficile d'avoir des données précises concernant les stades avancés pour lesquels le traitement de référence est la radio-chimiothérapie. L'évaluation morphologique de l'extension tumorale repose sur 4 techniques d'imagerie : l'échographie endocavitaire, l'IRM, scanner et Pet-scan

3.1. Échographie endocavitaire

Cet examen, réalisé par voie endovaginale ou endorectale est essentiellement utile dans l'évaluation de la taille tumorale et l'invasion

aux paramètres des tumeurs cervicales de petite taille. L'échographie ne permet pas l'exploration des chaînes ganglionnaires pelviennes et para-aortiques. Son utilisation reste opérateur dépendant et rend difficile la comparaison des résultats. Cet examen a donc une place limitée dans le bilan pré-thérapeutique des tumeurs avancées du col.

3.2. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est la technique de référence pour l'évaluation de l'extension locorégionale des cancers du col, quel que soit le stade FIGO. Cet examen, donne des informations qui sont impossibles à obtenir à l'aide de la classification FIGO : extension au corps utérin, mesure de la distance entre la tumeur et l'orifice interne du col et le degré d'invasion stromale .

Protocole :

- Patient à jeun.
- Gel d'échographie stérile intra-vaginal (permettant de déplisser le vagin et de détecter plus facilement un envahissement des culs de sac vaginaux).
- L'utilisation d'antispasmodique (type glucagon) juste avant le début de l'examen est facultative, elle permet de limiter les artéfacts liés aux mouvements du péristaltisme .
- Bande de pré-saturation antérieure et contention abdominale pour limiter les artéfacts liés aux mouvements respiratoires.

- Antenne phasedarray permettant une meilleure résolution spatiale et une réduction du temps d'acquisition.

Séquences T2 TSE sans saturation de la graisse :

- Centrées sur le pelvis, en coupes fines de 4 mm en acquisition sagittale (extension au corps utérin, au vagin) et axiale, perpendiculaire à l'axe du col utérin (extension aux paramètres).
- Depuis les aires rénales à la bifurcation iliaque en acquisition axiale, coupes de 5 à 6 mm (étude des chaînes ganglionnaires lombo-aortiques et des cavités rénales).

Séquence T1 spin écho centrée sur le pelvis, en coupes axiales de 5 mm

Séquences T1 écho de gradient dynamique sans puis après injection du produit de contraste, en saturation de la graisse, centrée sur la lésion, répétée toutes les 15 sec pendant 3mn en coupe axiale ou sagittale.

- Cette séquence dynamique sera complétée par une acquisition tardive centrée sur le pelvis, en coupes sagittales et axiales de 5mm.
- Les séquences uro-IRM en cas d'hydronéphrose sont facultatives

Aspect de la tumeur

La tumeur apparaît, en pondération T2, en hypersignal modéré contrastant avec l'hyposignal du stroma cervical fibreux. Elle est habituellement bien définie en T2, mais peut être difficile à détecter si

elle a une petite taille. En pondération T1, la tumeur est en isosignal au col utérin et souvent non visible.

Après injection de produit de contraste, la tumeur se rehausse de façon intense et précoce (30sec). La sensibilité des séquences dynamiques pour la détection des tumeurs est de 78%, contre 61% pour les séquences T2 et 39% pour les séquences T1 tardives.

Le rehaussement est celui de la tumeur, majorée par l'inflammation du stroma normal péri tumoral. Il n'est donc pas recommandé de faire des mesures du volume tumoral sur les séquences dynamiques injectées.

Par ailleurs les séquences dynamiques post contraste permettraient d'évaluer la microcirculation tumorale, facteur fondamental pour prédire la réponse à la radiothérapie : les tumeurs se rehaussant massivement sont les tumeurs présentant une perfusion élevée et qui sont le mieux contrôlées localement par la radiothérapie. Ces mêmes séquences sont utiles pour différencier l'inflammation post radique du reliquat tumoral, facteur essentiel pour décider d'un traitement chirurgical curatif.

Taille tumorale

L'enjeu est d'évaluer le volume tumoral puisqu'une tumeur de moins de 4 cm (IB1) est opérable, alors qu'au-delà (IB2) la patiente ne peut pas bénéficier d'une chirurgie initiale et sera traitée par radio-chimiothérapie première. Les tumeurs IB présentent un respect de

l'anneau stromal fibreux cervical en hyposignal T2 autour de la tumeur (il s'agit d'un excellent indicateur d'absence d'envahissement des paramètres).

Les cas de surestimation de la taille de la tumeur en séquence T2 sont liés à la présence d'oedème tissulaire, secondaire à une biopsie ou à une conisation récente. Les cas de sous estimation quant à eux sont liés à l'aspect en isosignal T2 faiblement contrasté de la tumeur.

Extension tumorale

L'extension vaginale définissant les stades II A (extension aux 2/3 supérieurs du vagin) et III A (extension au 1/3 inférieur du vagin) se traduit par une interruption localisée ou par une disparition de l'hyposignal T2 musculaire et/ou une déformation de la cavité vaginale. Cet aspect peut être associé à un épaissement hyper intense en T2.

Les faux positifs sont liés à l'aspect de pseudo-envahissement du vagin en cas de volumineuse tumeur exophytique étirant les culs de sac vaginaux. L'enjeu de l'IRM dans l'évaluation de l'extension vaginale est faible, car on peut disposer d'une très bonne évaluation clinique de l'envahissement vaginal.

L'atteinte paramétriale (stade IIB) se traduit par une perte de l'anneau d'hyposignal du col, associé à un signal anormal au sein des paramètres. Il s'agit du plus difficile élément à évaluer dans le bilan d'extension des cancers du col. Son infiltration contre-indique le traitement initial par

chirurgie. Les difficultés diagnostiques sont liées à l'interruption isolée de l'anneau stromal fibreux cervical. En effet, l'envahissement de toute l'épaisseur du stroma n'est pas synonyme d'infiltration du paramètre mais n'élimine pas un envahissement microscopique. L'aspect de pseudo-interruption du stroma cervical aspects sémiologiques orientent vers l'infiltration paramétriale, il s'agit d'un aspect irrégulier de l'interface tumeur-paramètre, la présence de spicules linéaires dans la graisse paramétriale péri-tumorale et d'un aspect d'engainement des vaisseaux péri-utérin.

L'extension paramétriale est associée à un risque significativement plus élevé d'envahissement ganglionnaire. La réalisation de coupes axiales fines perpendiculaires à l'axe du col utérin permet d'optimiser l'évaluation de l'extension paramétriale.

L'IRM permet également de rechercher une extension à la région isthmique utérine. Il s'agit d'un élément important à signaler en cas de traitement préservant la fertilité (trachélectomie élargie).

L'extension à la paroi pelvienne définissant le stade III B se traduit en IRM par une extension tumorale aux muscles releveurs de l'anus, à l'obturateur interne ou au muscle piriforme. La mise en évidence d'une dilatation urétérale correspond également au stade III B.

Le stade IV correspond à l'extension tumorale aux organes de voisinage. L'extension à la vessie (IV A) est défini par une interruption de

l'hyposignal T2 de la paroi postérieure et/ou la présence d'un épaissement irrégulier, nodulaire de la paroi vésicale et/ou des images de spicules au sein du cul de sac vésico-utérin et/ou la présence d'une masse tissulaire faisant saillie dans la lumière vésicale. L'extension au rectum (IV A) est définie par une interruption de l'hyposignal T2 de la paroi antérieure du rectum et/ou la présence d'un épaissement irrégulier de la paroi rectale et/ou la mise en évidence de spicules dans le cul de sac de Douglas entre la tumeur et la paroi rectale.

L'IRM doit rechercher une extension ganglionnaire iliaque ou lombos-aortique définissant le stade IV B. la dissémination ganglionnaire classiquement décrite est progressive, étape par étape : les chaînes du pelvis (iliaque externe et obturatrice), vers les chaînes iliaques communes, par un mécanisme ascendant, puis para-aortique.

Il n'existe aucun critère sémiologique fiable à 100% permettant de confirmer un envahissement ganglionnaire. Le seul critère utilisé actuellement en IRM reste la taille ; un ganglion de plus de 10mm de petit axe est considéré comme pathologique. Les autres critères morphologiques tels que la forme, les contours, le signal et l'aspect du rehaussement sont peu fiables pour déterminer un envahissement ganglionnaire.

Les faux positifs sont liés à l'hypertrophie ganglionnaire par hyperplasie lymphoïde réactionnelle à une inflammation. Les faux négatifs sont en

rapport avec la présence de micro foyer de métastase au sein d'un ganglion non hypertrophié.

3.3. Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Le bilan d'extension à distance repose sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et le Pet scanner. Le scanner TAP est systématique, il doit être réalisé avec injection du produit de contraste (La quantité du produit de contraste iodé est de 1.5 à 2cc/kg dosé à 300-350 mg/ml). L'objectif de cet examen est la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses et de la carcinose péritonéale. Il permet également d'établir un bilan lésionnel rénal en cas d'envahissement des uretères .

3.4. Positron Emission Tomography- scanner (Pet Scan)

Le Pet scan combine une imagerie fonctionnelle (utilisant le ¹⁸F FDG comme marqueur d'hypermétabolisme) et une imagerie anatomique TDM classique. Il s'agit d'une technique de référence dans l'évaluation de la dissémination métastatique ganglionnaire et systémique.

La détection de ganglions pelviens ou lombo-aortiques a une sensibilité de 84% et une spécificité de 95 à 100% ce qui est bien meilleur que la performance de l'IRM ou du scanner classique.

Son but est d'identifier, avec une forte valeur prédictive négative, les patients sans extension ganglionnaire. Le Pet scan fait partie intégrante du bilan d'extension des cancers du col particulièrement dans ceux

localement non évolués considérés comme étant opérables ou potentiellement opérables.

4)les marqueurs tumoraux

Le dosage du SquamousCellCarcinomaAnti gen(SCC-Ag) sérique est utile car il est spécifique du carcinome épidermoïde du col utérin.

Son augmentation avant tout traitement est corrélée au stade. Le dosage du SCC-Ag permet également le suivi des patientes après traitement initial. La réponse est corrélée à la valeur du SCC-Ag dans 72 à 95 % des cas (4).

Le dosage du CA-125 est utile dans les adénocarcinomes. Son taux augmente avec le stade.

5-bilan pré thérapeutique :

- NFS
- Bilan rénal
- Bilan hépatique
- Glycémie
- Marqueurs tumoraux : SCC
- Bilan cardiovasculaire avec ECG et échocardiographie

VI-5 Diagnostique différentie/ du cancer du col :

1° Le col inflammatoire

- non spécifiques : 1° Inflammation = présence de cellules inflammatoires ; on distingue :
 - Inflammations quasi-physiologiques :
 - lors de réparation d'ectropion
 - en cas de dystrophie hormonale (grossesse) ou mécanique (présence de stérilet, prolapsus utérin...)
 - Inflammations lors d'INFECTIONS :

Cervicite :

- spécifiques la présence d'une inflammation

=> FCV NON SIGNIFICATIF

=> TRAITER ET REFAIRE FCV

Infections non spécifiques

1- Cervicites :

- muqueuse exocervicale rouge inflammatoire
- glaire cervicale louche

- douleur à la mobilisation utérine
- Ectropion infecté : saigne au contact
- Traitement :
- ovules antibiotiques locaux
- anti-inflammatoires et antalgiques si besoin
- Traitement d'un ectropion (laser, cryothérapie)

Infections spécifiques :

- Chancre syphilitique : ulcération indurée qui saigne au contact (prélèvement)
- Tuberculose du col : (à biopsier)
- bourgeon qui saigne au contact
- ulcération surinfectée

CAT : s'appuyer sur le contexte clinique et les prélèvements biopsiques et bactériologiques

2° Différents types de pathologies tumorales bénignes du col utérin

1. Polypes du col : (polype sentinelle)

- muqueux : rouge avec pédicule venant de endocol
- fibreux : lie de vin

Aspect de polype sentinelle accouché par le col (qui impose une vérification de la cavité utérine à la recherche d'autres polypes en échographie ou hystéroscopie).

2. Condylomes acuminés du col

Ce sont des lésions irrégulières (crêtes de coq) ou planes (condylomes plans) secondaires à une

infection à HPV

3. Fibromes utérins accouchés par le col

4. Endométriose : tâches de goudron

5. Séquelles de cicatrisation :

-Kystes de Naboth

-hypervascularisation régulière

3° Le col dystrophique

Dystrophie déséquilibre des constituants de l'épithélium.

·AUCUNE EVOLUTION VERS LE CANCER

· Causes fréquentes : hormonales : ménopause, post-partum, pilule

· mécaniques : prolapsus, traumatismes

· Un FCV effectué sur un col dystrophique

· ne pourra pas être classé comme normal ni comme suspect de malignité

classification

ASC(G)US c.f. infra

· sera d'autant plus facilement interprété par un pathologiste que le clinicien lui aura fourni des renseignements cliniques

· sera d'autant plus facilement interprété par un clinicien qu'il aura en tête le contexte clinique du FCV

4°le col métaplasique

La métaplasie :

· transformation de l'épithélium cylindrique ectopique en épithélium Malpighien

· phénomène physiologique de REPARATION

· reconnue comme telle par le FCV Se fait par :

· prolifération des cellules de réserve indifférenciées

· disparition des cellules cylindriques

· différenciation malpighiennes des cellules de réserve.

La réépithélialisation peut être typique régulière :

· à son début sur le FCV, on notera une : "hyperplasie des cellules de réserve"

- pour aboutir à un épithélium malpighien

La réépithélialisation peut être influencée par le milieu ambiant :

- milieu hormonal

- pH vaginal acide

- ou par une infection : +++ HPV

=> aboutit à une réépithélialisation ATYPIQUE : la DYSPLASIE

5° Le col dysplasique

La dysplasie :

déviations de la métaplasie avec trouble de la maturation cellulaire

pouvant conduire au cancer

principal facteur étiologique : infection par Human Papilloma Virus (HPV).

La recherche de l'HPV peut

se faire par PCR ou hybrid capture II.

En pratique clinique la dysplasie est :

- DEPISTEE par le FCV

- LOCALISEE par la COLPOSCOPIE (examen avec une loupe binoculaire du col sans préparation puis après application locale d'acide acétique et de Lugol)



Col normal



col sous le col

L'évolution des dysplasies cervicales : font le lit du cancer mais leur évolution est longue : environ 10 ans entre un col normal et un cancer in situ leur évolution est connue -> c'est pourquoi on peut les dépister et les traiter permettant ainsi d'éviter l'apparition du cancer (prévention primaire).

VII Dépistage du cancer du col :

Définition :

Le frottis (ou frottis cervico-vaginal) est un examen banal, effectué dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus. Cet examen consiste à prélever des cellules superficielles au niveau du col de l'utérus. Il est pratiqué au cours d'un examen gynécologique. Le prélèvement est ensuite examiné au microscope dans un laboratoire de cytologie. Selon l'aspect des cellules, on peut supposer que le col utérin est normal, ou bien qu'il présente une infection, une lésion pré-cancéreuse ou un cancer. La plupart des lésions décelées par le frottis sont liées à une infection par le virus HPV. Cinq à six millions de frottis sont effectués chaque année en France.

Indication :

Les recommandations actuelles de la HAS (haute autorité de santé) en France sont la réalisation d'un frottis cervico-utérin (FCU) tous les 3 ans (après 2 FCU normaux réalisés à 1an d'intervalle) à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans chez les femmes asymptomatiques ayant ou ayant eu une activité sexuelle, qu'elles soient vaccinées ou non contre le Papillomavirus. Cette fréquence peut être augmentée si le médecin le juge nécessaire.

Il reste toutefois possible au médecin de réaliser un frottis cervico-vaginal avant l'âge de 25 ans dans le cas particulier de patientes très exposées en raison de la précocité de leurs premiers rapports et de la multiplication de leurs partenaires sexuels.

Les lésions pré-cancéreuses (dysplasie du col utérin) ne s'accompagnent d'aucun symptôme. Le seul moyen d'éviter leur évolution vers le cancer reste leur dépistage et leur traitement. La pratique courante du frottis a permis de réduire de façon significative la mortalité par le cancer du col de l'utérus.

Le frottis a une sensibilité de 70 %. Cela veut dire, que sur 100 lésions, il n'en détecte que 70. Cet examen n'est donc pas fiable à cent pour cent. Il est conseillé d'effectuer un frottis tous les trois ans, afin de ne pas méconnaître des lésions passées inaperçues.

A l'inverse, le frottis peut être « faussement » positif. Dans ce cas, il peut évoquer la présence d'une lésion alors qu'elle n'existe pas.

Comment se déroule un frottis ? Ca fait mal ? Ca dure longtemps ?

Certaines conditions doivent être respectées avant de faire un frottis.

Le frottis doit être effectué :

- °° en dehors de la période des règles ou de saignement

- °° à distance des rapports sexuels (48 heures).

Il ne doit pas être effectué :

- °° après une toilette vaginale

- °° après la mise en place d'ovules ou de crème

- °° ou en cas d'infection cervico-vaginale.

Dans ce cas, il faut attendre un mois après le traitement de l'infection pour faire le frottis.

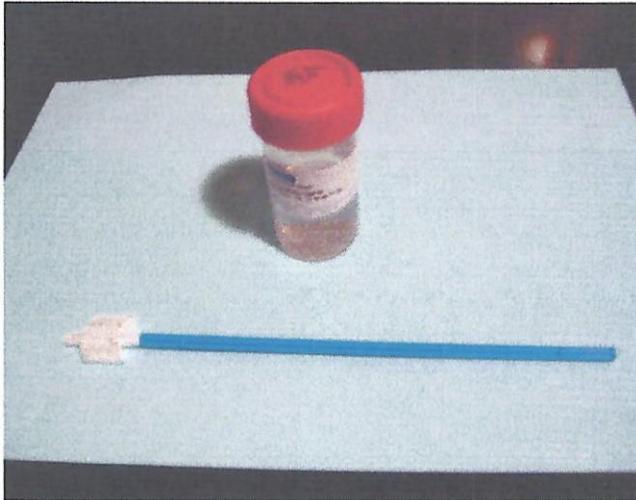
Le frottis est un examen simple et indolore. Il est parfois un peu désagréable. Cet examen dure moins de 5 minutes. Aucune préparation n'est nécessaire.

Il peut être fait :

- °° chez le gynécologue ;

- °° chez la sage-femme ;

- °° ou chez le médecin généraliste.



Frottis en milieu liquide

La patiente est installée en position gynécologique. Le médecin procède à la mise en place d'un spéculum.

Il fait un prélèvement en frottant le col de l'utérus, à l'aide d'une petite spatule ou d'une petite brosse. Pour que le frottis soit de qualité « satisfaisante », il doit porter sur la zone de jonction pavimonto-cylindrique. Il s'agit de la zone de jonction entre deux épithéliums (tissus). En effet, les lésions cervicales débutent quasiment toujours dans cette zone, qui sépare l'épithélium exocervical (partie externe du col ou épithélium malpighien) de l'épithélium endocervical (partie interne du col ou épithélium glandulaire). Chez la femme ménopausée, un traitement préalable par œstrogènes (pendant 10 jours) est parfois nécessaire afin d'améliorer les conditions de l'examen.

Il peut exister, parfois, un léger saignement juste après la réalisation du frottis. Ce saignement est normal.

On peut effectuer un frottis pendant la grossesse. Même s'il provoque un léger saignement (col très vascularisé pendant la grossesse), il n'augmente pas le risque de fausse couche.

Résultats :

En général, les résultats sont transmis à la patiente ainsi qu'au médecin qui a pratiqué le frottis. Leur délai d'obtention est variable, allant d'une semaine à un mois.

Si la patiente ne reçoit pas les résultats, elle doit contacter son médecin pour qu'il les lui fasse parvenir.

Si la personne ne souhaite pas recevoir ses résultats à son domicile, elle doit en informer son médecin.

En cas de détection d'anomalie, le médecin doit prendre contact avec la patiente pour lui expliquer les résultats.

Les résultats du frottis peuvent montrer (terminologie du système Bethesda, 2001) :

⁰⁰ Un frottis de qualité non satisfaisante ;

⁰⁰ Certaines infections ou inflammations bénignes ;

⁰⁰ Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (frottis normal) ;

⁰⁰ Anomalies des cellules malpighiennes :

-ASC-US ;ASC-H

-lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL regroupant koilocytes, dysplasie légère ou CIN 1)

-lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL regroupant dysplasie moyenne et sévère ou CIN II et CIN III) ;

-carcinome malpighien (cancer) ;

°° Anomalies des cellules glandulaires atypies des cellules glandulaires (AGC) :

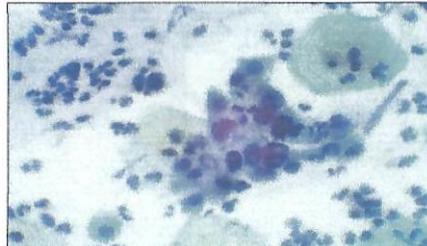
- atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie ;

- adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;

- adénocarcinome.



KOILOCYTES



FROTIS DE HAUT GRADE

Et après ? Frottis normal :

Dans la majorité des cas, le frottis revient normal. Il est conseillé de le refaire une fois par an.

Frottis de qualité non satisfaisante :

Quand un frottis est de qualité non satisfaisante, il peut être à refaire.

Détection d'infections ou inflammations bénignes :

Ces infections ou inflammations peuvent souvent être soignées par un traitement local par ovules.

Ce traitement est prescrit par le médecin.

Anomalies indéterminées (ASC-US,ASC-H ou AGC) :

Quand un frottis détecte des anomalies indéterminées, le médecin peut prescrire :

ASC-US : Frottis cervico-vaginal de contrôle à 6 mois, ou typage viral HPV ou colposcopie ;

ASC-H : colposcopie ;

AGC : colposcopie.

Frottis anormal :

Le résultat du frottis peut être anormal chez environ 2 à 5 % des femmes. Le médecin oriente dans ces cas la patiente pour un examen du col à la loupe (ou colposcopie). Il s'agit la plupart du temps de lésions de bas grade, ou de haut grade (dysplasie légère ou dysplasie sévère). Ces lésions justifient un traitement adapté.

Frottis évocateur d'un cancer du col utérin :

La prise en charge doit être adaptée au stade du cancer.

Concordance cyto-histologique

La concordance cyto-histologique exprime les taux des différentes lésions histologiques (tissulaires) réellement retrouvées lorsque le frottis est anormal. Voici, en fonction de l'anomalie évoquée par le frottis, le taux de concordance histologique :

Histologie	Col normal	Bas grade	Haut grade	kcinvasif
ASC-US	80 %	12 %	5 à 10 %	0,15 %
ASC-H	40% s			
Bas grade	13,5%	68 %	18 %	0,2 %
Haut grade			85 %	1,5 %

VIII Traitement :

Le cancer du col est un cancer lymphophile à évolution locorégionale. Le but est de traiter le col, le vagin, les paramètres et les ganglions qui drainent le col.

1. Chirurgie:

L'intérêt de la chirurgie est d'éviter la castration systématique chez les femmes jeunes dans les stades précoces en permettant une transposition ovarienne (patientes âgées de moins de 40 ans, carcinome épidermoïde dont le diamètre est inférieur à 2 centimètre et sans atteinte ganglionnaire), de préserver la sexualité, de permettre l'utilisation de la radiothérapie en cas de récurrence.

Enfin la stadification chirurgicale et anatomopathologique est plus fiable que l'examen clinique et l'imagerie réunis. Cette chirurgie lourde, dont les complications sont dominées par les incidents urinaires et vasculaires, requiert une formation et une expérience personnelle.

1.1. La colpohystérectomie :

Elle représente l'intervention de référence pour le traitement du cancer du col.

La colpohystérectomie est une hystérectomie élargie au paracervix, au paravagin et au dôme vaginal.

L'exérèse du paracervix et du paravagin est réalisée dans le but de retirer les lésions occultes pouvant siéger dans le paramètre sous forme soit d'embolies, soit de ganglions atteints. Sa réalisation nécessite la dissection des uretères.

L'ablation des ovaires et des trompes ne fait pas partie de l'hystérectomie élargie. Pour être radicale, l'exérèse doit passer 2 à 3 cm de la tumeur.

On associe systématiquement un curage pelvien qui prélève les chaînes ganglionnaires situées

en dedans et sous les vaisseaux iliaques externes. Le curage peut intéresser les relais iliaques primitifs, les ganglions du promontoire et les ganglions lombo-aortiques pour connaître le niveau de l'atteinte ganglionnaire. La technique du ganglion sentinelle, une fois validée, va nous permettre de connaître la topographie du premier relais ganglionnaire. L'étude histologique extemporanée de ce groupe ganglionnaire implique un curage en cas d'infiltration, par contre ce curage devient inutile lorsque les ganglions sont indemnes.

La mortalité après chirurgie élargie est faible, inférieure à 1%. En revanche, elle expose à un certain nombre de complications :

- 0 Les fistules urétéro-vaginales augmentent avec la radicalité de l'hystérectomie
- 0 Les sténoses urétérales

0 Les fistules vésico-vaginales

0 Les dyskinésies vésico-urétérales fréquentes, liées à la dénervation, la dévascularisation et la

modification des rapports anatomiques

0 Les lymphocèles plus fréquemment observées si le curage est suivi d'une péritonisation et

d'un traitement par l'héparine

1.2. La trachélectomie élargie :

La trachélectomie élargie consiste à réaliser l'ablation des culs-de-sac vaginaux, du col et du paramètre. Elle conserve la partie supérieure de l'endocol, le corps utérin et les annexes.

Cette technique est proposée à toutes les patientes présentant un désir réel de grossesse, une tumeur cervicale de moins de 2cm, sans atteinte paramétriale ni vaginale, de type histologique épidermoïde, adénocarcinome ou mixte.

Elle est réalisée après une lymphadénectomie coelioscopique avec examen extemporané dont l'absence d'atteinte ganglionnaire autorise la poursuite de l'intervention.

La trachélectomie peut être menée par voie vaginale (opération de Dargent) ou par voie abdominale (en général par coelioscopie)

1.3. La conisation :

Pour les stades IA1 et IA2, le traitement débute en général par une conisation. Celle-ci permet d'évaluer un certain nombre de facteurs pronostiques que la biopsie seule ne peut fournir (profondeur de l'invasion, extension en surface, emboles) et d'établir le stade FIGO.

La patiente doit être prévenue que la conisation peut n'être qu'une première étape et qu'un nouveau traitement, notamment une nouvelle chirurgie pourrait être nécessaire.

Les tumeurs microscopiques ne sont pas synonymes de tumeurs micro-invasives. En raison d'une largeur supérieure à 7 mm, 20 % des tumeurs cervicales microscopiques ne sont plus classées dans les cancers micro-invasives. La part de ces cancers augmente avec le développement du dépistage atteignant jusqu'à un quart des cancers du col dans certaines études.

Le diagnostic d'emboles modifie l'attitude thérapeutique. Pour une lésion IA2 avec emboles on propose une lymphadénectomie avec une colpohystérectomie élargie.

1.4. Les exentérations pelviennes :

Le terme d'exentération pelvienne recouvre un ensemble d'interventions dont le point commun est l'ablation de tout ou une partie d'un ou plusieurs viscères adjacents à l'appareil génital pathologique avec ou sans extension aux muscles releveurs, au périnée ou à la vulve.

Malgré les progrès réalisés, les exentérations restent des interventions majeures. En pratique 4 types d'interventions peuvent être pratiquées.

Elles comportent outre l'appareil génital :

La vessie : c'est l'exentération antérieure

Le rectum ou le recto-sigmoïde : c'est l'exentération postérieure

La vessie et le rectum : c'est l'exentération totale

Une partie de la vessie ou du recto-sigmoïde : ce sont les exentérations partielles ou atypiques.

Il s'agit d'une chirurgie lourde et difficile ne pouvant être faite que par des chirurgiens spécialisés en chirurgie pelvienne mais aussi maîtrisant la chirurgie digestive et urinaire.

Deux catégories d'indications peuvent être individualisées :

- Les cancers du col étendus d'emblée au rectum et/ou à la vessie avec ou sans fistule
- Les récidives ou poursuite évolutive chez les femmes jeunes

2. Radiothérapie :

2.1. Radiothérapie externe

La radiothérapie est la deuxième arme thérapeutique. Elle peut être utilisée sous forme de radiothérapie

radicale exclusive associant la télé radiothérapie et la curiethérapie ou s'inscrire dans un protocole radio-chirurgical avec une radiothérapie pré et post opératoire.

2.1.1. Examens utiles pour la Radiothérapie

- Compte rendu médical détaillé

Examen clinique complet, avec notamment un examen au spéculum et touchers pelviens

(examen sous anesthésie générale si nécessaire).

- Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension

locorégionale et métastatiques. Ces données doivent être récentes.

- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur et, en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti du compte rendu anatomopathologique.

- Le stade FIGO et TNM UICC, avec description de l'extension tumorale et ganglionnaire, si possible avec un schéma daté.

- Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

- Bilan biologique récent. (NFS, BILAN HEPATIQUE, UREE et CREATINEMIE)

.2.1.2. Choix des volumes et des doses :L'oncologue radiothérapeute :

a. Définit les volumes à irradier GTV,CTV : ils sont déterminés d'après l'extension tumorale (en fonction des données cliniques, de l'imagerie, du compte rendu opératoire, du compte rendu Anatomopathologique), en tenant compte de l'histoire naturelle de la maladie.

- PTV : les marges de sécurité sont déterminées en fonction des mouvements internes des volumes et de la technique de repositionnement utilisée (contentions, repères...).

Afin de bien délimiter les volumes cibles, une fusion des CT avec d'autres imageries diagnostiques est éventuellement réalisée, elle consiste à faire coïncider les images des deux examens pris en position de traitement

- GTV : (Gross Tumor Volume ou volume tumoral macroscopique):

- En postopératoire : pas de GTV

- En cas de RT exclusive ou préopératoire : la tumeur primitive et ses extensions macroscopiques + les adénopathies mises en évidence par l'examen clinique ou à l'imagerie.

- CTV : (Clinical Target Volume: volume cible anatomo-clinique):

- GTV avec le col et le corps utérin, les paramètres en totalité et 2 cm de vagin sain sous l'extension tumorale macroscopique + le CTV ganglionnaire qui dépend du statut ganglionnaire :

- En l'absence d'atteinte ganglionnaire : seules les aires iliaques internes et externes

- En cas d'atteinte du 1/3 inférieur du vagin les ganglions inguinaux systématiquement inclus
 - Les aires iliaques primitives : sont irradiées en cas d'atteinte des ganglions iliaques externes et/ou internes (En pratique, elles seront très souvent incluses dans les volumes irradiés)
 - Les ganglions lombo-aortiques : ne sont irradiés qu'en cas d'extension macroscopique car l'irradiation prophylactique reste aujourd'hui controversée (les essais thérapeutiques réalisés n'ont pas formellement démontré son utilité)
- PTV : (Planning Target Volume : volume cible prévisionnel) :
 - marge 30 autour du CTV : 10 mm

b. Prescrit les doses aux points ICRU et aux différents volumes, décide du fractionnement et de la durée du traitement (Accord fort).

Doses habituelles :

Pelvis (tumeur et aires ganglionnaires) : 45 à 50,4 Gy.

Tumeur : surimpression de 15 à 20 Gy.

Paramètres envahis et aires ganglionnaires macroscopiquement envahies

Surimpression de 15 à 20 Gy (en tenant compte de la contribution de la Curiethérapie).

Fractionnement et étalement habituels : 1,8 à 2 Gy par séance. 5 séances par semaine.

c. Détermine les organes à risque (OAR) et leurs contraintes de dose :

Rectum : segment d'intestin qui va du canal anal (exclu) à la jonction recto sigmoïdienne située à la verticale du promontoire, mesurant en moyenne 15 cm de long. Par convention, c'est la paroi rectale, mesurant 5 mm d'épaisseur, qui est contourée et son volume qui est pris en compte pour déterminer les contraintes de doses.

La dose de 74 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 5 % du volume rectal : $V_{74} < 5\%$.

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

La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50 % du volume rectal : $V_{60} < 50\%$.

Dose maximale de 25-30 Gy au niveau de la paroi postérieure du rectum pour tenir compte de la contribution ultérieure de la curiethérapie gynécologique si celle-ci doit être réalisée.

Ces contraintes de dose totale doivent tenir compte d'une curiethérapie associée.

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

La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50 % du volume vésical, $V_{60} < 50\%$.

Protection de l'urètre et du méat urinaire si possible.

Le traitement « vessie pleine » est un des moyens efficaces pour exclure une grande partie du volume vésical des champs latéraux.

Canal anal : Organe à contourer et dose à documenter.

Intestin grêle : C'est un organe extrêmement mobile d'un jour sur l'autre et souvent difficile à visualiser et contourer sur les scanographies de dosimétrie.

Dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm^3 . Sur un grand volume, il est recommandé de ne pas dépasser 40 Gy.

Sigmoïde : C'est un organe très difficile à protéger car il est souvent situé à proximité de la cavité utérine qui fait partie du CTV.

Organe à contourer et dose à documenter .

Vagin : Considéré comme un organe à risque lorsqu'il est indemne d'extension tumorale

Têtes, cols fémoraux et grands trochanters

La dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10 % d'un volume osseux contouré par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu : $V_{50} < 10\%$.

2.1.3. Technique de traitement :

Traitement avec simulation virtuelle : radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) : est recommandée car elle permet de couvrir dans tous les cas le volume cible en totalité et de diminuer d'environ 10 % les volumes de vessie et de rectum irradiés.

Choix de la position de traitement et immobilisation :

Définition de la position de traitement : décubitus dorsal avec bras sur la poitrine. Contention : cale sous les pieds ou les genoux, matelas de contention possible.

Acquisition des données anatomiques :

- Scanographie, éventuellement avec injection. Toute scanographie montrant un rectum

anormalement distendu doit être refaite.

- Épaisseur de coupes de 3 mm recommandée.
- Acquisition de la totalité des volumes d'intérêt.
- Fusion souhaitée avec d'autres imageries diagnostiques.
- Transfert des données sur une console de contourage.
- Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité.

Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation

- Choix de l'énergie des photons: >10 MV.
- Protection des OAR par caches personnalisés et/ou collimateur multilame. Utilisation de la

fonction Bearn Eye View (BEV) du TPS.

- Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
- Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.
- Représentation graphique des doses.
- Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.

Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.

- Calcul des unités moniteur.
- Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radio physicien.
- Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon

automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

2.1.4. Déroulement et contrôle du traitement

Mise en place sous l'appareil de traitement :

Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.

Installation en salle de traitement

Mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement. Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source axe/peau). Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation. Contrôle de la balistique par imagerie.

2.2.. La curiethérapie :

La curiethérapie dans les cancers du col utérin est une étape thérapeutique fondamentale. Elle consiste à traiter par implantation du matériel radioactif. En effet, des doses extrêmement élevées sont délivrées au contact de la tumeur et dans son environnement immédiat, tout en épargnant relativement les tissus sains.

La dosimétrie bénéficie du développement de l'imagerie comme la TDM et l'IRM, une isodose en forme de poire est délivrée au volume-cible, qui comprend : le col utérin, le tiers supérieur du vagin et le tiers proximal des paramètres. Les doses à la vessie et au rectum se trouvent en dessous du seuil de tolérance tissulaire, du fait de la chute exponentielle de la dose en fonction de la distance des sources .

Les indications thérapeutiques dépendent de l'extension tumorale. Chez les patientes atteintes de tumeur de moins de 4 cm, le traitement comporte une curiethérapie utéro vaginale de 60 Gy, suivie 6 semaines plus tard d'une CHEL, elle peut aussi intervenir pour délivrer un complément de dose de 50 Gy après une RT externe à la dose de 45 Gy pour les tumeurs excédant 4 cm.

En post opératoire, l'indication de la RTE +ou - CURIE sont discutées en RCP en fonction de l'histopathologie de la pièce opératoire et de l'évaluation clinique et radiologique. On distingue selon le débit de dose :

3 Types de curiethérapie Le débit correspond au rapport entre la dose délivrée et le temps pendant lequel les sources radioactives restent à l'intérieur de l'organisme

*/ La curiethérapie de haut débit de dose (HDR : High dose-rate) : le débit est > 12 Gy/h

*/ La curiethérapie à débit de dose pulsé (PDR : pulsed dose-rate) : délivre plusieurs pulses de haut débit par jour (souvent un pulse d'une dizaine de minutes chaque heure avec des doses et des temps totaux d'irradiation identiques à ceux de la curiethérapie de bas débit de dose)

*/ La curiethérapie de bas débit de dose (LOR : Low dose-rate) : le débit est de 0,4 à 2 Gy/h

- o Les sources radioactives utilisées : le césium 137 pour la curiethérapie à bas débit de dose, et l'iridium 192 et le cobalt 60 pour la curiethérapie de haut débit ou débit pulsé
- o concernant les applicateurs il y a 3 modèles utilisés :
- o L'applicateur métallique de Fletcher, l'applicateur plastique de delouche et l'applicateur personnalisé en alginate (fixés sur un moule en résine). Ce type est plus adapté à la topographie tumorale et à l'anatomie de chaque patiente

3. Traitements médicamenteux :

La chimiothérapie est recommandée pour les patients présentant des métastases extra pelviennes ou une récurrence locorégionale qui ne sont pas candidats pour la radiothérapie ou à une chirurgie pelvienne.

3.1. Les cytotoxiques :

- o Cisplatine flacons inj 10mg- 25mg- 50mg
- o Gemcitabine flacons inj 250mg – 000mg
- o Carboplatine flacons inj 150mg- 450mg
- o Paclitaxel flacons inj 150mg -300mg
- o 5-fluorouracil flacons inj 250 mg-500 mg— 1000 mg.
- o Docetaxel Flacons inj 20mg- 80mg

- o Ifosfamide flacons inj 1g
- o Irinotecan flacons de 40 mg— 100 mg
- o Vinorelbine comprimé 20mg- 30mg
- o Pemetrexed flacons inj 100mg- 500mg

3.2. Thérapies ciblées :

- o Bevacizumab flacons 100 et 400 mg

3.3. Protocols :

- o Cisplatine $50\text{mg}/\text{m}^2$ + Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ + Bevacizumab $15\text{mg}/\text{kg}$
(J1-J21)
- o Cisplatine $50\text{mg}/\text{m}^2$ + Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ (J1-J21)
- o Carboplatine AUCS + Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ (J1-J21)
- o Cisplatine $50\text{mg}/\text{m}^2$ + Gemcitabine $1250\text{mg}/\text{m}^2$ (J1-J21)
- o Cisplatine
- o Paclitaxel
- o Carboplatine
- o Bevacizumab
- o Fluorouracil
- o Docetaxel

- o Ifosfamide
- o Irinotecan
- o Vinorelbine
- o Pemetrexed

4-les indications :

Elles sont établies en fonction de l'histologie, du stade de la maladie, et de l'état général de la patiente.

Stade IA1 : La conisation est indiquée. L'attitude dépendra ensuite de l'étude histologique de la pièce opératoire :

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

Stade IA2 : indication d'une conisation première. L'attitude dépendra ensuite des résultats

anatomopathologiques de la pièce opératoire :

- Une surveillance simple si les marges de la conisation sont in sano et en l'absence

d'emboles lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus ;

- Une trachélectomie (amputation du col utérin) afin de préserver la fertilité ou une

hystérectomie simple pour les autres patientes si la conisation est non in sano ; en présence d'emboles lymphatiques sur la pièce de conisation, la résection du paramètre peut être indiquée dans certaines situations particulières. Elle se fait par trachélectomie élargie (colpo- cervicectomie élargie) ou par hystérectomie élargie.

- Une lymphadénectomie pelvienne complémentaire, est indiquée dans tous les stades IA2.

Si la patiente présente un envahissement ganglionnaire, une chimio radiothérapie concomitante complémentaire est indiquée

Stade IB 1 : Il n'y a pas de traitement standard. Les différentes options thérapeutiques sont :

Un traitement chirurgical associe une colpohystérectomie élargie (intervention de Wertheim), et une lymphadénectomie pelvienne.

L'autre possibilité est une chirurgie conservatrice (trachélectomie élargie) en vue de préserver la fertilité ultérieure, dans des indications définies en RCP, et une lymphadénectomie pelvienne ;

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

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

Chez les patientes traitées par chirurgie, précédée d'une curiethérapie, et présentant un envahissement ganglionnaire ou des marges positives, une Radio chimiothérapie concomitante complémentaire est indiquée.

Stades IB 2- IVA : Le traitement de référence est la Radio chimiothérapie concomitante. La chirurgie première d'exérèse de la tumeur n'est pas indiquée.

- L'irradiation est pelvienne +/- lombo-aortique et s'étale sur 5 semaines.

- Les volumes d'irradiation sont basés sur l'imagerie (IRM) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique première.

- La curiethérapie utéro vaginale est réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe. Ce délai doit être respecté car tout retard a un impact sur le contrôle local.

- La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de sels de platine administrés de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures.

- Si l'état général ne permet pas un traitement par Radio-chimiothérapie, la patiente peut être traitée par une radiothérapie seule.

Stade IVB (métastases à distance) : Ces situations sont discutées au cas par cas en fonction de l'extension de la maladie et de l'état général de la patiente.

La thérapeutique repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie

III. Surveillance post- thérapeutique

Tous les 3 mois pendant 2 ans ; puis tous les 6 mois pendant 3 ans ; puis chaque année.

Ce schéma peut être adapté en fonction des patientes et de situations cliniques particulières.

On s'attachera à démasquer une récurrence locorégionale ou une métastase ganglionnaire ou viscérale et à rechercher les complications liées au traitement. Le rythme initial est semestriel, puis annuel.

Cette surveillance comporte :

Un examen général

Un examen pulmonaire

0 Un examen digestif (risque de fistule et d'occlusion)

0 Un examen urinaire (fistule, sténose, dysfonctionnement vésico-urétral)

0 Un examen gynécologique avec mise en place d'un spéculum.

Réalisation de frottis

vaginaux et de touchers pelviens, on vérifie également les aires ganglionnaires.

0 Imagerie médicale de surveillance en fonction du stade et des signes d'appel : IRM, TOM, Scintigraphie osseuse .

0 Marqueurs tumoraux s'ils ont été élevés au départ La tolérance du traitement sera évaluée sur la sexualité, la fonction vésicale et le transit.

IX. Les récurrences

Plus de 90% des récurrences surviennent dans les 2 ans qui suivent le traitement. Elles sont plus

d'une fois sur deux pelviennes. Les facteurs de risque de récurrences sont connues : type tumoral, stade 111, emboles lympho-vasculaires, atteinte paramétriale, atteinte ganglionnaire et limite de résection insuffisante en cas de chirurgie.

Les récurrences vaginales : Elles seront traitées par une colpectomie en sachant qu'il existe un risque important de fistule en cas d'irradiation. Les femmes n'ayant pas été irradiées lors du traitement initial peuvent bénéficier d'une curiethérapie.

Les récurrences pelviennes : En absence d'irradiation lors du traitement initial on peut proposer une irradiation externe à la dose de 50 GY. Si une irradiation a été réalisée lors du traitement initial on ne peut que proposer un traitement chirurgical qui consiste en une pelvectomie partielle ou totale. Il s'agit d'une intervention lourde longue et mutilante associée à une mortalité (supérieure à 5 %) et une morbidité élevée. Elle est donc à réserver à des femmes encore jeunes, en bon état physique et psychologique sans métastases ganglionnaires ou viscérales

IX-PREVENTION :

1- vaccination contre HPV:

Deux vaccins ont une AMM en France : – le vaccin quadrivalent [HPV 6, 11, 16, 18] Gardasil®, AMM le 20 septembre 2006; – le vaccin bivalent [HPV 16, 18] Cervarix®, AMM le 20 septembre 2007

composés de protéines LI de capsid sous forme de pseudoparticules virales entraînant la synthèse d'anticorps neutralisants. Le Gardasil® est produit sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*), le Cervarix® sur cellules d'insectes (système baculovirus)

Ces vaccins préventifs sont indiqués pour la prévention des lésions précancé- reuses cervicales (Gardasil®, Cervarix®), des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin, des lésions génitales externes (condylomes acuminés) (Gardasil®) liées à un papillomavirus humain contenu dans les vaccins respectifs.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation Les vaccins se présentent sous forme d'une seringue préremplie de 0,5 ml. Le schéma de vaccination consiste en trois doses administrées par voie intramusculaire, à 0, 2 et 6 mois (Gardasil®) ou 0, 1 et 6 mois (Cervarix®). Ils se conservent au réfrigérateur entre +2 °C et + 8 °C, à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés

Efficacité Clinique:

Gardasil® À partir des deux études pivots ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur une durée médiane de 3,6 ans, l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 98,2 % dans la population per protocol (âgée de 16 à 26 ans, ayant reçu les trois doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectée à l'inclusion par les types de HPV inclus dans le vaccin, avant la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose, soit au septième mois). L'efficacité de Gardasil® était de 99 % dans la prévention des condylomes et de 100 % dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (VIN 2/3, et VaIN 2/3).

revanche, dans l'analyse en intention de traiter qui inclut des sujets ayant reçu au moins une dose vaccinale, quel que soit leur statut HPV initial, donc qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la première injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est

nettement moindre (39 %) contre les CIN2/3 ou adénocarcinomes in situ associés aux infections par les HPV 16 et 18. Cervarix® À partir d'une étude pivot ayant inclus plus de 18 000 femmes âgées de 15 à 25 ans sur un suivi moyen de trente-neuf mois, l'efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) associées à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 92,9 % (IC 95 % : 79,9-98,3), de 95,7 % (IC 95 % : 82,9-99,6) pour HPV 16, de 86,7 % (IC 95 % : 39,7-98,7) pour HPV 18, dans la cohorte ATP (absence d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, test ADN négatif vis-à-vis de HPV 16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US ou LSIL) à l'inclusion et ayant reçu trois doses de vaccin). Sur la base d'une analyse post-hoc d'attribution des types de HPV (exclusion des cas, dans le groupe vaccin comme dans le groupe contrôle, qui n'ont pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude), il y a eu 1 cas de CIN2/3 ou d'AIS dans le groupe vaccin contre 53 cas dans le groupe contrôle [Efficacité 98,1% (IC à 96,1% : 88,4-100)] et aucun cas de CIN3 ou d'AIS dans le groupe vaccin contre 8 cas dans le groupe contrôle [Efficacité 100 % (IC à 96,1% : 36,4-100)]. A noter qu'il a été observé, pour les deux vaccins, une protection croisée vis-à-vis de certains autres types de HPV oncogènes que les HPV 16 et 18.

Efficacité immunologique : Les vaccins papillomavirus induisent chez les adolescents et les jeunes femmes des anticorps spécifiques de chacun des

types viraux. Les données immunologiques, avec un recul d'au moins cinq ans, montrent un titre des anticorps sériques supérieur à celui observé après infection naturelle guérie.

Recommandations:

- la vaccination des jeunes filles de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV; y compris dans les régions françaises d'outremer² ; - la vaccination de rattrapage proposée aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primoprescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif

2-RCV:depistage

PARTE PRAITIQUE

L'étude qu'on a réalisée s'intéresse au cancer du col utérin avec un objectif principal qui est de mesurer les différents indicateurs épidémiologiques en rapport avec ce type de cancer chez les femmes hospitalisées au service de gynécologie obstétrique de Tlemcen de janvier 2016 à Aout 2020

L'enquête épidémiologique est de type retrospective est elle s'est basée sur la récolte des données archivées du service de gynécologie obstétrique

1 Matériel et méthode:

a- Le modèle de présentation des données:

*Introduction

*Méthodes et matériels

*Résultats

*discussion

b- Le type d'étude:

* Retrospective

c- La population

Les patientes hospitalisées au sein de service de gynécologie obstétrique pour prise en charge de cancer de col de l'utérus entre l'année 2016 et 2020.

d-Paramètre de l'étude

Age

Circonstance de découverte

Facteurs de risque

Parité

Groupage Le type histologique

Ville

Antécédents

e-Le centre d'étude

Etude monocentrique réalisée au niveau de service de gynécologie obstétrique

(-données informatiques)

Le traitement des données a été réalisé par le logiciel microsoft excel!

Répartition selon l'année de diagnostic :

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombres des cas	33	25	39	31	27
Ptage%	17,01%	12,91%	20,1%	15,88%	13,91%

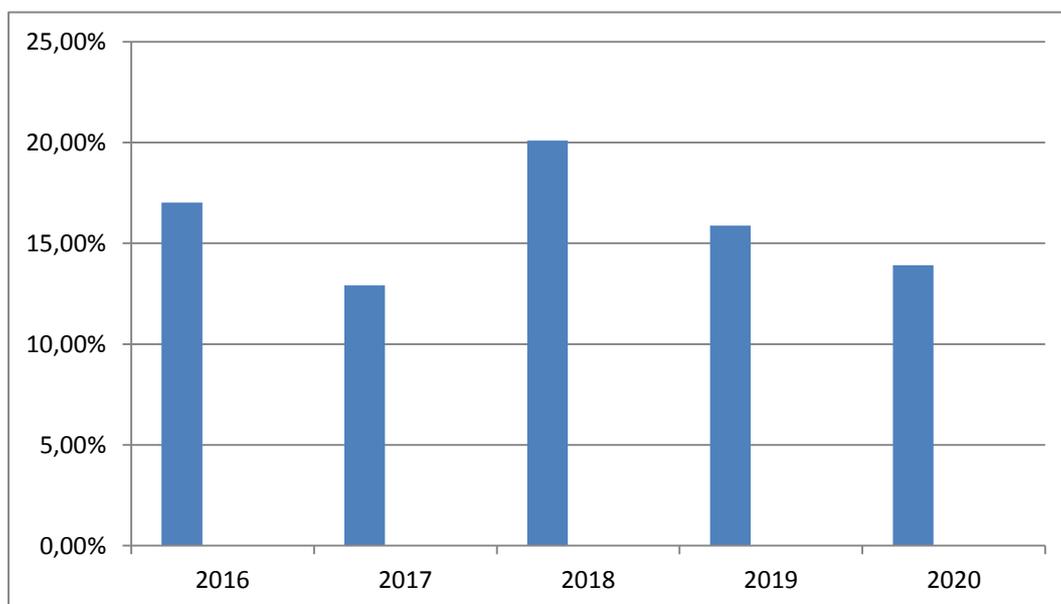


FIGURE 01 : Répartition de cancer de col selon l'année (2016- 2020)

Repartition selon l'age (2017):

	Serie 1 25-35	Serie 2 36-45	Serie 3 46-55	Serie 4 56- 65	Serie 5 66- 80
nombre	01	06	09	12	00

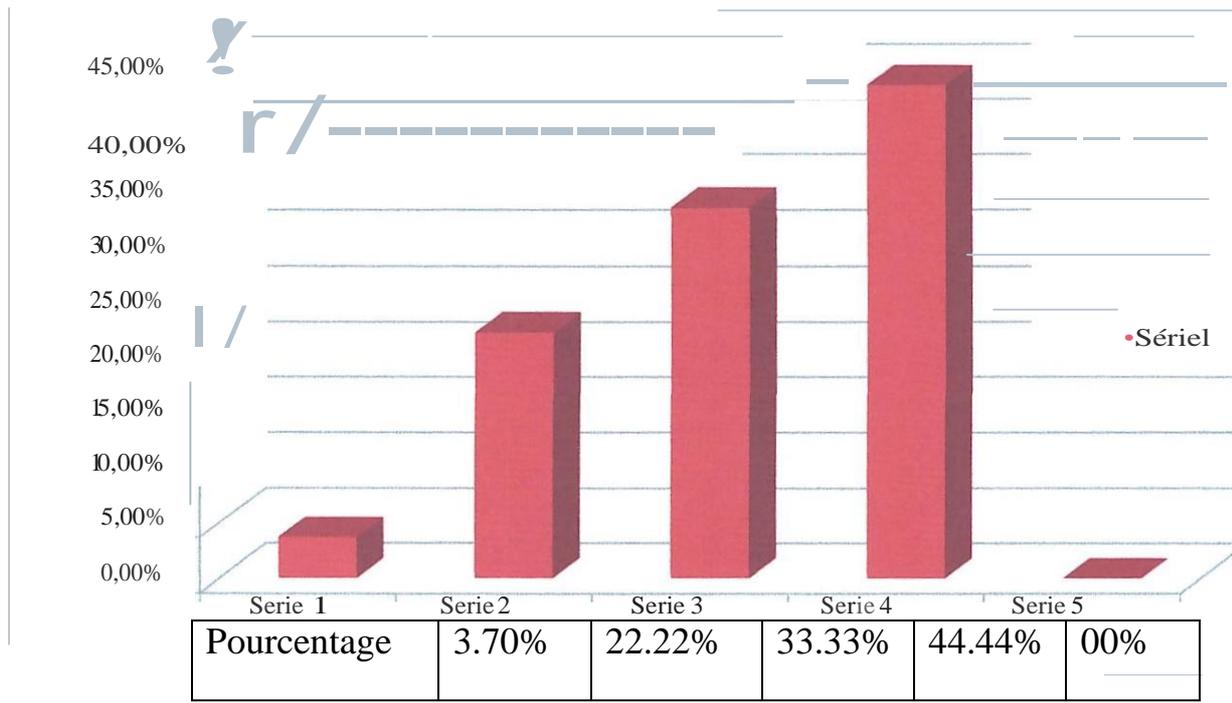


Figure 02: Histogramme de la répartition de cancer du col selon l'age

Répartition selon les facteurs de risque :

	<i>Simple multioartié</i>	<i>Grande multiparité</i>	<i>Tabaaisme</i>
<i>nbr</i>	06	21	00
<i>pourcentaae</i>	22,22%	77,77%	00%

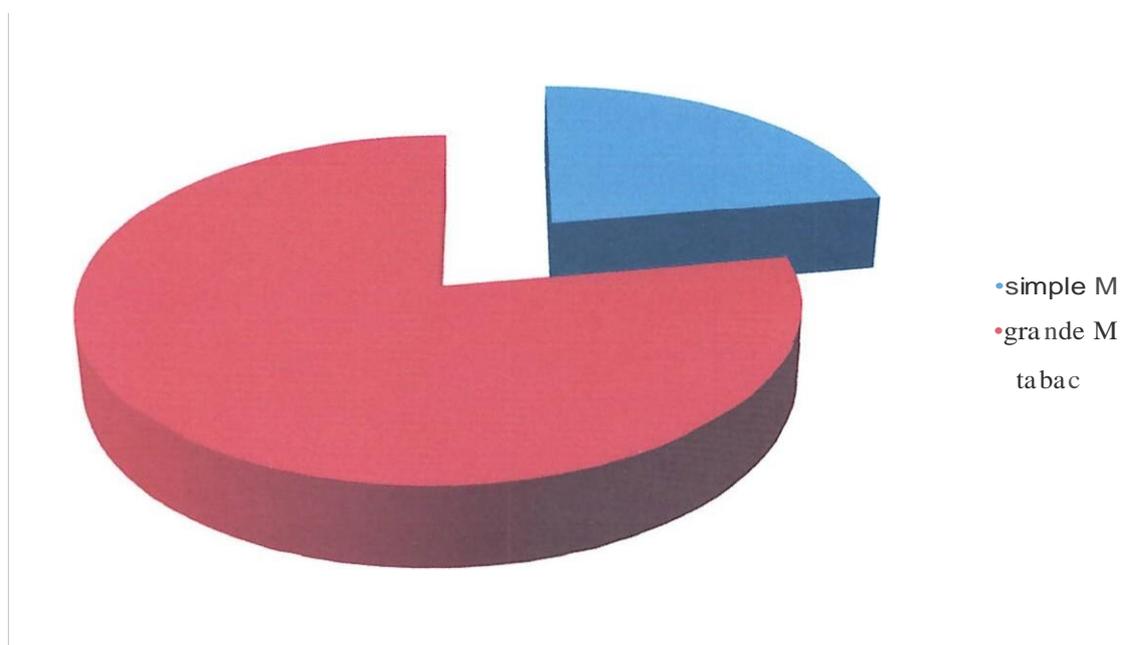


Figure : Repartition des cas selon les facteurs de risque

Répartition des cas selon les antécédents :

	Diabète	HTA	psychiatrique	chirurgicaux	RAS
<i>nbr</i>	03	03	01	03	18
<i>pourcentage</i>	11,11%	11,11%	03,7%	11,11%	66,66%

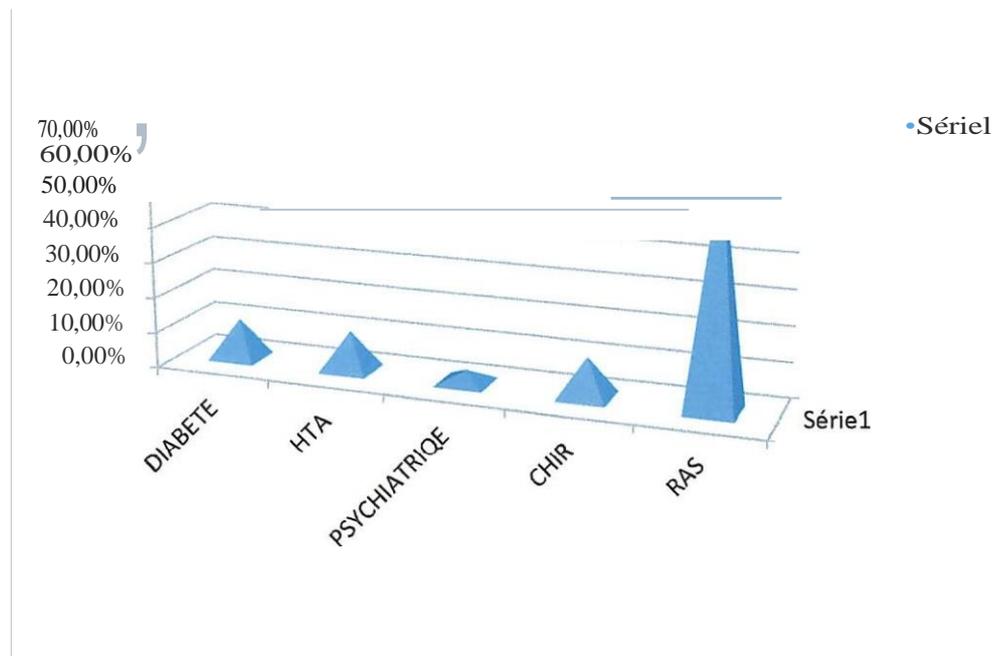


Figure 04 : Répartition des cas selon les antécédents

DISCUSSION :

Graphe 01 répartition selon l'année

Le nombre des cas de cancer de col de l'utérus est plus important pour les années 2018 (39) par rapport 2019 et 2020 (Figure 1). Avec une moyenne annuelle de cas 31 .

Graphe 02 répartition selon l'age :

La tranche d'âge la plus représentée dans cette étude est celle de 55 à 65 ans avec 44,44%,suivi de celle de 45 à 55 ans avec 33,33% (Figure 2).L'âge moyen de cancer de col dans la wilaya de Tlemcen est de 55.58 ans.± 0.789, avec des extrêmes d'âge de 25 à 94 ans

Graphe 03 répartition selon les facteurs de risque :

Le facteur de risque apparant le plus important est la grande multiparité (figure 03) suivis par la simple multiparité. En théorie le facteur de risque le plus important est l'infection par HPV ce qui n'est pas compatible avec notre étude à raison de l'absence de documentation de ce facteur chez nous .

Graphe 04 répartition selon les antécédents:

On remarque que d'après le graphe que les patientes atteintes de : HTA,DIABETE , CHIR presentent la même fréquence, mais il reste toujours les patientes sans Atcd les plus nombreuses qui se coïncide avec la théorie .

Tableau05:

D'après Le tableau N°S on peut dire que les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquent est touche plus la classe d'âge 45 à 65 ans.

CONCLUSION

Le dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervical reste une priorité de santé publique. Ce cancer est en diminution dans la plupart des pays européens où le dépistage existe, qu'il soit spontané ou organisé. La plupart des dépistages organisés misent actuellement sur l'amélioration du taux de couverture de la population cible. Le Plan Cancer se propose < d'élargir l'offre de frottis > et de < développer les actions d'information _auprès des femmes >. L'organisation d'un dépistage de masse reste probablement la seule façon d'étendre la couverture du frottis à l'ensemble de la population française. Le taux de CIN augmentant chez les femmes à partir de 25 ans, la mise en place du dépistage à partir de cet âge paraît justifiée. Par ailleurs, le risque de cancer du col est maximal chez les femmes de plus de 65 ans et confirme qu'il faut poursuivre le dépistage après 65 ans chez les femmes n'ayant pas bénéficié de frottis avant cet âge. Ces femmes n'ont pas de suivi gynécologique. L'implication particulière des médecins généralistes est donc primordiale car elle constitue une opportunité de bénéficier d'un examen de dépistage dans cette classe d'âge.

Points essentiels

Le dépistage par frottis cervical est un moyen efficace pour diminuer l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus. Ce dépistage doit être fait régulièrement tous les trois ans entre 25 et 65 ans.

Références:

- 1)- FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG - POLYCOPIE: MODULE 10 - CANCEROLOGIE CLINIQUE
- 2)- Manuel de Prise en charge Du cancer du col de l'utérus
- 3)- Haute autorité de santé -institut national de cancer (janvier 2010)
- 4)- Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention d'un diplôme de Master en Biologie Moléculaire et Cellulaire
- 5)- COMMISSION FÉDÉRALE POUR LES VACCINATIONS Secrétariat: Section Programmes de vaccination et mesures de contrôle
- 6)- Office fédéral de la Santé Publique
- 7)- Polycopié gyneco-obstetrique 2003.
- 8)- facultè de médecine mari-curie Université Paris-VI
- 9)- Principe d'anatomie et physiologie humaine
- 10)- Le Livret De L'Externe - Gynécologie Obstétrique 2010
- 11)- gyneco-obstetrique (ECN-VG) 2010
- 12)- mémoire des internes : cancer du col 2011/2013
- 13)- Mémoire de master 30 juin 2016 : Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer du col de l'utérus.