

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 1995

Thèse N° 59 / 1



106 023307 1

**LE CANCER DU COL DE L'UTERUS
CHEZ LA FEMME JEUNE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 1995

par

Sandrine MAGENDIE

Née le 31 Mai 1966 à Bordeaux (GIRONDE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur TABASTE Jean-Louis..... Président
M. le Professeur CATANZANO Gilbert..... Juge
M. le Professeur DUMAS Jean-Philippe..... Juge
Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole..... Juge
M. le Docteur CLAVERE Pierre..... Membre invité
M. le Docteur SERVAUD Michel..... Membre invité

Ex 3
Sibip

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 1995

Thèse N° 159

LE CANCER DU COL CHEZ LA FEMME JEUNE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 1995

par

Sandrine MAGENDIE

Née le 31 Mai 1966 à Bordeaux (GIRONDE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur TABASTE Jean-Louis..... Président**
M. le Professeur CATANZANO Gilbert..... Juge
M. le Professeur DUMAS Jean-Philippe..... Juge
Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole..... Juge
M. le Docteur CLAVERE Pierre..... Membre invité
M. le Docteur SERVAUD Michel..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

PLAN

CHAPITRE I : INTRODUCTION

CHAPITRE II : FREQUENCE ET EPIDEMIOLOGIE

CHAPITRE III : CLASSIFICATIONS

CHAPITRE IV : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CHAPITRE V : DEPISTAGE DU CANCER DU COL

CHAPITRE VI : DIAGNOSTIC DU CANCER DU COL INVASIF

CHAPITRE VII : TRAITEMENTS

CHAPITRE VIII : ETUDE PERSONNELLE

CHAPITRE IX : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE X : DISCUSSION

CHAPITRE XI : CONCLUSION

CHAPITRE XII : BIBLIOGRAPHIE

A notre président de thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Louis TABASTE
Professeur des Universités de Gynécologie-Obstétrique
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service avec une extrême gentillesse.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement et pour votre disponibilité de tous les instants.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A nos juges :

Monsieur le Professeur Gilbert CATANZANO
Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Nous vous remercions pour toute l'énergie que vous déployez pour que
tous les internes puissent réaliser leur cursus.
Que ce travail soit l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe DUMAS
Professeur des Universités d'Urologie
Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous avez accueilli avec beaucoup de sympathie dans votre service.
Nous avons su apprécier vos qualités de chirurgien.
Nous avons été touchés par votre calme et votre gentillesse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance.

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU
Professeur des Universités d'Oncologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté avec gentillesse de juger ce travail.
Nous vous remercions pour votre disponibilité.
Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance

Monsieur le Docteur Michel SERVAUD
Praticien Hospitalier du service de Gynécologie II

En travaillant à tes côtés, j'ai été touchée par ton assurance et ton
humour.
Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Pierre CLAVERE
Praticien hospitalier du service de radiothérapie

C'est avec gentillesse que vous avez accepté de nous confier ce travail et
de juger cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

Je dédie ce travail

A mes parents,

Pour l'amour et l'aide que vous m'avez toujours apportés
et pour m'avoir guidé dans mes premiers pas vers la
chirurgie.

A mes frères et soeur,

En espérant qu'il règnera toujours entre nous une entente
parfaite.

A mes belles-soeurs et beau-frère,

Avec toute l'affection que je vous porte.

A Margaux, Rémi et Grégoire.

A ma grand-mère,

Pour ton dynamisme constant.

A la mémoire de mes grands-parents disparus.

A tous mes amis, en souvenir des bons moments passés
ensembles.

Au "choeur des vierges de l'internat de Limoges", pour la
grande amitié qui nous unit.

INTRODUCTION

Le cancer du col chez les femmes de 35 ans et moins : une nouvelle maladie ?

C'est la question que posait DARGENT en 1991 (1). Et nul n'est, encore à l'heure actuelle, capable d'y répondre.

En effet, le fait que l'incidence de la forme juvénile du cancer du col soit en augmentation depuis quelques années alors que l'incidence globale de ce cancer diminue, ne fait plus aucun doute puisque les chiffres le prouvent. Mais une même impression se dégage dans les différentes publications concernant cette maladie : le cancer du col aurait, dans certains cas, une évolution beaucoup plus rapide et un pronostic très sombre ce qui semble être le cas chez les femmes jeunes.

Le cancer du col a-t-il vraiment des caractères spécifiques lorsqu'il touche la femme de moins de 35 ans ?

Faut-il, chez ce groupe de patientes, modifier les protocoles de traitements qui ont été utilisés jusqu'à maintenant avec des résultats assez satisfaisants ?

Nous essaierons de répondre à ces questions en nous appuyant sur une étude personnelle, après avoir rappelé les caractéristiques essentielles du cancer du col et rapporté les principales publications concernant ce sujet.

FREQUENCE ET
EPIDEMIOLOGIE

FREQUENCE

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus vient au deuxième rang des cancers féminins. C'est le cancer le plus fréquent dans les pays en voie de développement pour les deux sexes confondus. D'après l'OMS, l'incidence mondiale du cancer du col est de 460 000 cas par an.

En France, il occupe le cinquième rang. Chaque année, 5000 nouveaux cas surviennent et 2000 femmes en meurent.

L'incidence du cancer du col est différente d'un pays à l'autre et en France, elle varie suivant les régions entre 17 et 28 pour 100 000 femmes par an.

Dans les pays industrialisés, on a observé, durant les trente dernières années, une baisse de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin. Ceci paraît directement lié au développement de la cytologie cervico-vaginale de dépistage.

L'âge d'apparition du cancer du col utérin varie en fonction de sa gravité : le pic de fréquence des cancers invasifs se situe entre 50 et 55 ans et celui des cancers in situ entre 30 et 35 ans.

Récemment pourtant, il a été constaté une augmentation de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de moins de 35 ans.

Avant les années 80, la fréquence des cancers du col chez les femmes de moins de 35 ans se situait autour de 10 %. Elle est passée depuis aux environs de 25 % (1).

Les prédictions pour les vingt prochaines années en Occident indiquent une augmentation de 100 % des cancers du col chez les femmes jeunes.

La mortalité est de 3,1 pour 100 000 femmes par an soit environ 7000 décès par an. Le cancer du col représenterait 10 % des cas de décès féminin par cancer.

EPIDEMIOLOGIE

Peu d'affections ont fait l'objet d'autant de recherches épidémiologiques que le cancer du col . Plus de 150 ans se sont écoulés depuis les premières études descriptives.

Dès 1842, RIGONI-STERN, médecin-chef à l'hôpital de Vérone, fait apparaître, en étudiant des données de mortalité, que la fréquence des cancers du col est beaucoup plus importante chez les femmes mariées que chez les femmes célibataires et qu'elle est pratiquement nulle chez les religieuses.

Près d'un siècle plus tard, GAGNON au Canada, suivi de TAYLOR et TOWNE, confirme les résultats observés par RICONI-STERN puisqu'il ne retrouve aucun cas de cancer du col utérin chez plus de 3000 religieuses.

A la même époque, KENNAWAY remarque, aux USA, que l'incidence du cancer du col est plus élevée chez les femmes noires et /ou socio-économiquement défavorisées. En revanche, elle paraît plus faible chez les femmes juives.

A partir des années 50, de nombreuses enquêtes d'épidémiologie analytique vont permettre de mettre en évidence plusieurs facteurs paraissant favoriser l'apparition d'un cancer du col .

On peut les diviser en deux groupes :

- facteurs sexuels
- facteurs socio-économiques

FACTEURS SEXUELS

1) Précocité des premiers rapports sexuels

En 1967, ROTKIN (2) montre que les rapports sexuels dans la période post-pubertaire entraînent un risque particulier : selon lui, le premier coït avant 20 ans serait retrouvé chez 53 à 85% des futures cancéreuses contre 31 à 75% de la population de contrôle.

2) Rapports sexuels et grossesse

Le rôle des rapports sexuels en début de grossesse est plus difficile à établir tant la pratique en est répandue.

Une étude a été réalisée par WEINER (3) dans la population juive pratiquante dont la religion interdit l'activité sexuelle pendant la grossesse : au Mount-Sinai Hospital de New-York, entre 1893 et 1906, le cancer du col était 19 fois plus fréquent chez les femmes non juives que chez les juives. Ce coefficient passe à 12,5 entre 1909 et 1918 et à 5 entre 1928 et 1948. Cela semble être expliqué par la diminution des pratiques religieuses au fil des ans.

3) Grossesses multiples

Certains auteurs comme RUNGE (4) pensent que les grossesses multiples augmentent le risque. D'autres, comme ROTKIN (5), trouvent une fécondité égale ou à peine supérieure chez les femmes atteintes d'un cancer du col par rapport aux sujets de référence.

FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES

1) Mariage précoce

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

ROTKIN (5) montre que le mariage précoce se rencontre dans 21 à 71 % des cas chez les femmes ayant un cancer contre 13 à 56 % dans la population de contrôle. Ce risque semble être augmenté par le fait que certains mariages précoces sont imposés par une grossesse.

2) Instabilité maritale : divorces, mariages ou partenaires sexuels multiples

Le divorce, conséquence fréquente d'un mariage précoce, augmente le risque de cancer du col .

ROTKIN (5) trouve 21 à 71 % de divorcées parmi les cancéreuses contre 7 à 58 % dans la population de contrôle.

La multiplicité des partenaires sexuels introduit un risque certain en augmentant les risques de contagion. Dans les statistiques de ROTKIN, les femmes qui ont été mariées deux fois ou plus sont plus nombreuses dans le groupe des cancéreuses que dans le groupe contrôle : 14 à 51 % contre 9 à 27 %. Il en est de même pour les femmes qui ont eu à l'intérieur ou à l'extérieur des liens du mariage, plus de deux partenaires : 43 à 78 % contre 17 à 72 % .

3) Le niveau socio-économique

On sait que le cancer du col s'observe essentiellement chez les femmes appartenant aux classes défavorisées. Les enquêtes menées à Copenhague , d'une part et dans dix villes des Etats-Unis d'autre part, ont permis, par leurs résultats absolument superposables, de démontrer qu'il était trois fois plus fréquent dans la classe la plus pauvre.

Quelques hypothèses concernant cette vulnérabilité ont été évoquées telles que des carences vitaminiques ou une moindre résistance, mais il semblerait que ces femmes regroupent la majorité des facteurs qui définissent le haut risque.

Tous ces facteurs de risque ont été largement étudiés et ils sont maintenant devenus classiques. Certains sont étroitement liés comme le nombre de partenaires et l'âge des premiers rapports sexuels. Ces deux facteurs étaient pour ROTKIN ,en 1967 , les deux plus importants. Ceci a été confirmé dans une enquête réalisée par LA VECCHIA en 1986 (6) .

	Néoplasie intra-épithéliale		Cancer invasif	
	N de cas/ N de contrôles	Risque relatif	N de cas/ N de contrôles	Risque relatif
1° rapports : après 23 ans et 1 partenaire Absence de rapport	46 / 75	1*	86 / 161	1*
1° rapports : avant 23 ans et 1 partenaire	85 / 94	1,47	157 / 118	2,49
1° rapports : après 23 ans et plus de 2 partenaires	12 / 9	2,17	18 / 12	2,81
1° rapports : avant 23 ans et 2 partenaires au moins	63 / 27	3,80	65 / 34	3,58

(* catégorie de référence)

Tableau 1 - Influence de l'âge lors des premiers rapports et du nombre de partenaires sexuels sur le risque de néoplasie cervicale (d'après LA VECCHIA)

PEJOVIC (7) a repris toutes les enquêtes réalisées entre 1950 et 1967 concernant plusieurs facteurs de risque bien connus et nous donne ainsi des statistiques précises et représentatives de la population.

Facteurs	Nombre d'enquêtes avec		
	Augmentation significative du risque du cancer du col utérin en présence des facteurs cités	Résultat non significatif	Facteur non étudié
Mariage			
Age au mariage < 20 ans	14	2	1
Rupture du lien conjugal	5	1	11
Mariages multiples	9	1	7
Antécédents obstétricaux			
Age à la 1 ^o grossesse < 20 ans	5	1	11
Nombre de grossesses > 3	5	9	3
Avortements	0	5	12
Lacérations cervicales	1	0	16
Caractéristiques socioculturelles			
Race (blanche versus noire)	4	1	12
Niveau socio-économique	1	6	10
Niveau d'éducation	0	4	13
Religion	3	4	10
Absence de circoncision	6	6	5

Tableau 2 - Récapitulatif des résultats des enquêtes menées entre 1950 et 1967 (d'après PEJOVIC)(7)

L'absence de circoncision citée dans le tableau ci-dessus est un facteur masculin retrouvé en particulier dans les études israéliennes de ces 15 dernières années mais il reste très controversé.

De nombreux facteurs ont été étudiés par la suite, et mis en cause dans la carcinogénèse cervicale. Ils sont d'importance très inégale et sont distingués en facteurs généraux et facteurs locaux.

FACTEURS GÉNÉRAUX

1) La contraception estro-progestative.

Elle représente un des facteurs de risque les plus discutés.

C'est DUNN (8) , en montrant l'apparition du cancer du col chez des souris recevant des doses d'estro-progestatifs comparables à ce que prend la femme, qui a lancé la discussion sur leur rôle possible dans la genèse du cancer du col.

Les contraceptifs oraux ont été accusés également d'accélérer la transformation des dysplasies en carcinome in situ (STERN en 1977, ANDOLSEK en 1983)(9)

Une étude multicentrique sur onze pays, organisée par la World Health Organisation, a montré, en 1985, une relation entre les contraceptifs oraux et le cancer invasif du col avec un risque relatif de 1,19 à la limite de la signification.

D. DARGENT (10) en 1975 a rapporté 8 cas d'évolution rapide de cancer du col chez des femmes jeunes prenant des estro-progestatifs et ayant initialement des frottis normaux.

Certains auteurs les considèrent comme un facteur de risque :

HARRIS en 1980, VESSEY, HELLBERG et PEJOVIC en 1983, VONKA en 1984.

Une étude italienne montre que la contraception orale augmente de 1,5 le risque de voir apparaître un cancer invasif (11)

D'autres, plus nombreux, comme STERN et SANDMIRE (sur une étude de 15000 frottis consécutifs), ne retrouvent aucun lien (9).

La plupart des enquêtes réalisées présentent des biais importants: nombre peu élevé de sujets, faible durée de l'utilisation des contraceptifs oraux ou absence de prise en compte des variables relatives à la vie sexuelle.

Plus récemment en 1993, THIRY (11) met en évidence une association fréquente entre la prise d'estro-progestatifs et la présence du Papilloma Virus (HPV) dont on connaît le rôle dans la carcinogénèse cervicale. Cette association varie suivant les différentes pilules utilisées , puisque l'auteur a montré que la prévalence de l'HPV était modifiée en fonction du choix de la pilule. Pour lui, la contraception orale n'augmenterait pas le risque d'apparition des lésions intra-épithéliales du col.

Au total, on peut affirmer avec un recul actuel de plus de 20 ans que, depuis le début de l'usage des contraceptifs oraux, il n'existe aucune preuve convaincante d'un lien direct entre l'usage de la contraception orale et le risque de survenue du cancer du col.

2) Les méthodes de contraception de type mécanique

WRIGHT(12), en 1978, souligne le rôle protecteur du diaphragme ce que confirme PEJOVIC (7) qui retient également le même intérêt pour le préservatif.

Les spermicides, en revanche, bien qu'ils limitent les M.S.T n'ont pas cette efficacité de même que les dispositifs intra-utérins.

Cette efficacité due, entre autre, à la limitation de la transmission des virus HPV renforce l'intérêt des méthodes barrières déjà souligné pour lutter contre la transmission du VIH et de l'hépatite.

On pourrait ainsi assister à une diminution de l'incidence des cancers du col de par l'utilisation croissante des préservatifs depuis l'apparition du Sida et des campagnes d'information.

3) Le Di-éthyl-stilbestrol (Distilbène^R)

On connaît, depuis les travaux de HERBST en 1971 et de NOLLER en 1972, la responsabilité du Distilbène^R pris pendant la grossesse dans l'apparition d'adénocarcinomes à cellules claires du col (et surtout du vagin) chez les filles jeunes issues de ces grossesses.

En 1987, MELNICK démontre que sur 519 patientes atteintes d' adénocarcinomes à cellules claires du col ou du vagin, on retrouve dans 60 % la notion de prise maternelle de Distilbène^R pendant la grossesse. L'âge moyen au moment du diagnostic est compris entre 15 et 27 ans chez 91 % des femmes exposées au Distilbène^R (9).

Les femmes exposées in utero au Distilbène^R doivent donc bénéficier d'une surveillance cytologique et colposcopique particulière et très régulière à partir de l'âge de 16 ans.

4) Le tabac

Dès 1966, NAGUIB a établi un lien entre la consommation de tabac et le cancer du col.

Ceci est confirmé en 1983 par HELLBERG puis par BRINTON en 1986 qui montrent une corrélation positive entre le tabac et les facteurs sexuels (9): les femmes qui fument ont plus fréquemment des premiers rapports précoces et des partenaires sexuels multiples. Mais, ils démontrent également que le tabac est un facteur de risque du cancer du col indépendant des autres facteurs de risque avec un risque relatif de 1,5 soit une augmentation de 50 % par rapport aux non-fumeuses.

L'association du tabagisme avec la néoplasie cervicale a souvent été attribuée, de façon hypothétique, à une dépression immunitaire.

SASSON (13) pense que les cellules épithéliales cervicales sont exposées à des constituants de la fumée et, notamment, à la nicotine et son métabolite principal, la cotinine. Il démontre ainsi que dans le mucus cervical des fumeuses, il existe un taux non négligeable de nicotine.

THIRY (11) émet l'hypothèse qu'un composant de la cigarette pourrait agir soit comme un agent mutagène, soit en tant que cofacteur du processus de la cancérisation par HPV. Son enquête est plutôt en faveur de la première proposition. Au total, il apparaît que le tabagisme est un facteur de risque du cancer du col aussi important que les facteurs sexuels et qu'il ne faut donc pas le négliger.

5) Facteurs nutritionnels

Plusieurs facteurs ont été mis en cause :

- la bière et la consommation d'alcools forts (MARSHALL, VONKA)(9)
- les végétaux crucifères (choux, navets, brocolis...) et les graisses saturées.
- la consommation excessive de sucres d'absorption rapide (WASSERTHEIL-SMOLLER)(7)
- la carence en folates .
- la Vitamine C : les avis ne sont pas unanimes et certains auteurs trouveraient plutôt un effet protecteur de la Vitamine C et de la Vitamine D vis-à-vis du cancer du col.
- une carence en bêta-carotène pourrait également provoquer une augmentation du risque de cancer du col (WASSERTHEIL-SMOLLER , MARSHALL)(7)

Il semble toutefois , comme le suggère PEJOVIC (7), que l'on puisse considérer que ces résultats sont plus le reflet de comportements alimentaires liés aux conditions socio-économiques.

6) Facteurs liés au terrain

Certains états d'origine, soit immunitaire, soit génétique , peuvent favoriser l'apparition et le développement de cancers , dont le cancer du col.

a) Les immunodépressions

Il est depuis longtemps démontré que les individus immunodéprimés ont une incidence augmentée de cancer.

Il peut s'agir de femmes ayant eu une transplantation d'organes, dialysées, recevant un traitement immunosuppresseur (corticothérapie, chimiothérapie) ou atteintes d'une maladie entraînant un déficit immunitaire (VIH).

SILLMAN (14) retrouve, chez ces femmes immunodéprimées , une fréquence anormalement élevée d'infections virales à HPV. Ces données seront confirmées en 1986 par HALPERT qui retrouve un taux d'infection virale à HPV dix-sept fois plus élevé chez des femmes immunodéprimées que chez des femmes ayant des défenses immunitaires normales.

Il faudra donc , chez ces patientes, être particulièrement vigilant et pratiquer un dépistage soigneux et régulier. On pourra également leur conseiller des méthodes contraceptives de type barrière .

b) Facteurs génétiques

Quelques auteurs ont décrit des cas familiaux de cancer du col survenant essentiellement dans la fratrie (WAY, BENDER, BRUINSE)(9)

En 1986, FURGYIK (15) réalise une étude prospective à partir de femmes atteintes de néoplasie cervicale et il montre que le cancer du col est statistiquement plus fréquent chez les mères (7,9 % contre 1 % dans la population témoin) ainsi que chez les soeurs âgées de 20 ans ou plus (7,5 % contre 1,1 % dans la population témoin.

Pour PEJOVIC (7), le risque de cancer du col est augmenté chez les femmes porteuses d'antigènes HLA-A1 et HLA-A12.

7) L'absence de dépistage.

Cinquante ans nous séparent des premières tentatives de dépistage réalisées au Canada en 1949 et aux Etats-Unis en 1956. Toutes les études réalisées confirment que l'efficacité du dépistage n'est plus à prouver et selon EDDY, il permet de diminuer le risque de décès par cancer du col de 4 sur 1000 à 5 sur 10000, soit une réduction de 90 % (9).

Certaines tranches de la population féminine échappent au dépistage : en France, selon un sondage, seulement 40 % des femmes auraient eu un frottis dans les 5 ans écoulés. En revanche, dans les pays où les campagnes de dépistage sont largement développées, le dépistage concerne un plus grand nombre de femmes : dans l'état de New-York, 82 % des femmes ont une cytologie tous les trois ans et 60 % ont une cytologie annuelle.

L'absence de dépistage peut relever d'un grand nombre de facteurs. Certains méritent d'être soulignés.

En Finlande, où les femmes sont convoquées pour le dépistage tous les 3 ans, on s'est rendu compte que celles qui ne se présentaient pas à la consultation (de 10 à 30 %) appartenaient aux classes sociales les plus défavorisées et étaient soit seules, soit divorcées, soit séparées ce qui correspond à la situation la plus exposée.

- l'âge : la surveillance cytologique se relâche après l'installation de la ménopause.

Selon BREMOND (16), 86 % des femmes de 30 à 39 ans se font suivre de façon correcte contre 78,6 % chez les femmes de plus de 49 ans.

Chez les jeunes femmes, les consultations gynéco-obstétricales sont fréquentes et motivées par de multiples raisons : contraception, stérilité, grossesse, dysménorrhée. Néanmoins, les femmes plus âgées auraient plutôt tendance à consulter leur médecin généraliste ou un spécialiste qui omettra souvent de réaliser le frottis de dépistage (FRUCHTER)(17).

- la contraception : 94,9 % des femmes ayant un dispositif intra-utérin sont correctement surveillées contre 89,3 % pour les femmes sous contraception hormonale et 75 % en l'absence de contraception médicale (16)

- la catégorie socioprofessionnelle de la femme et de son mari : les cadres supérieurs, professions libérales et les cadres moyens sont beaucoup mieux suivis que les ouvriers, les milieux agricoles, la police ou l'armée.

- la parité : les nullipares et les femmes ayant plus de trois enfants sont peu suivies (16) d'où l'intérêt de réaliser le dépistage lors des visites pré et postnatales.

- les femmes ayant eu une stérilisation tubaire : elles ne consultent donc plus, ni pour contraception, ni pour grossesse ce qui diminue les occasions de réaliser une cytologie de dépistage. Pourtant le plus souvent , il s'agit de femmes ayant eu des premiers rapports précoces, une première grossesse avant 20 ans et plusieurs enfants , donc des femmes à risques (17).

FACTEURS LOCAUX

Les facteurs locaux peuvent être divisés en deux grands groupes :

- les facteurs d'origine masculine
- les agents infectieux, surtout représentés par les virus et, notamment les Papillomavirus (HPV)

1) Les facteurs masculins

SINGER , en 1986, pense que le rôle du partenaire n'est pas négligeable dans l'apparition du cancer du col et il évoque la notion de " mâle à risques "(9).

- le rôle du sperme : le spermatozoïde paraît être un vecteur d'ADN mutagène pour le tissu en état de métaplasie active ce qui est le cas de l'épithélium cervical, en période post-pubertaire et lors de la première grossesse (18).

D'autre part, dans le liquide séminal, il existe deux types de protéines basiques : les histones et les protamines qui pourraient être des facteurs carcinogènes ou co-carcinogènes.

- le rôle de la vie sexuelle de l'homme semble être un facteur beaucoup plus important : 80 % des maris de femmes juives ayant un cancer du col ont eu une maladie vénérienne certaine ou plus de 9 partenaires contre 44% dans la population normale.

Il existe un taux de mortalité plus important chez les femmes dont le mari est appelé à voyager de par sa profession surtout les femmes de marins-pêcheurs ou de chauffeurs routiers (7).

KESSLER a montré que l'incidence des cancers du col est sept fois plus élevée chez les partenaires d'hommes dont la femme a eu une néoplasie cervicale que dans la population normale (19).

THOMAS et KESSLER ont observé une augmentation du risque de cancer du col chez les femmes dont le mari a été marié plusieurs fois (7).

MARTIN a trouvé des résultats identiques chez les femmes dont le mari avait des relations extra-conjugales (7).

Enfin, BUCKLEY a montré que le risque est d'autant plus élevé que le nombre de partenaires du mari est grand ou a été important (7).

- certaines pathologies génitales de l'homme, souvent en relation avec l'HPV , augmentent le risque de cancer du col utérin : quelques auteurs ont trouvé que l'incidence du cancer du col chez les épouses d'hommes atteint d'un cancer de la verge était trois à huit fois plus élevée que dans les populations témoins (LI en 1982, PEJOVIC et ROGAN en 1983)(9).

Les condylomes du pénis ont également été mis en cause (CAMPION)(9).

Toutes ces données épidémiologiques et cliniques plaident en faveur de l'hypothèse de la transmission masculine d'un facteur carcinogène dans le développement du cancer du col.

BERAL a montré que les courbes de mortalité par cancer du col utérin en Angleterre et au Pays de Galles entre 1922 et 1972 suivaient les mêmes fluctuations que les courbes d'incidence de la blennorragie (7).

Certains auteurs se sont donc appliqués à démontrer que le cancer du col utérin était une maladie sexuellement transmissible dont la femme serait l'hôte et l'homme le vecteur.

2) Les agents infectieux

a) Infections vénériennes

De nombreux germes ou virus ont été mis en cause dans le développement du cancer du col.

Le tréponème a été évoqué dès 1942 par LEVIN puis par ROJEL en 1953 (7). Ceux-ci ont constaté une plus grande fréquence de la syphilis chez les femmes atteintes d'un cancer du col.

D'autres germes connus comme les chlamydiae, gonocoques, trichomonas ou mycoplasmes ont été incriminés mais aucun de ces micro-organismes ne semblaient avoir les caractéristiques ou les propriétés d'un facteur oncogène. Le fait qu'on les retrouve de façon fréquente chez les femmes atteintes d'une néoplasie cervicale serait plutôt le reflet de leur promiscuité sexuelle.

b) Herpès virus

Dès 1970, les recherches se sont orientées vers une étiologie virale. De nombreuses études épidémiologiques ont montré une étroite corrélation entre HSV-2 et le cancer du col (tableau 3).

	CIN III	Groupe contrôle	Cancer invasif
NAMMIAS (1976)	65%	15%	--
AURELIAN (1975)	--	--	69%
THIRY (1977)	41%	8%	8%

Tableau 3 - Positivité de la sérologie HSV chez des femmes ayant un CIN III ou un cancer invasif du col utérin par rapport à un groupe contrôle(9).

Le virus de l'herpès génital HSV-2 a été suspecté très tôt. Cela est dû à plusieurs de ses propriétés : l'herpès génital est une maladie sexuellement transmissible qui peut entraîner une infection aiguë mais aussi une infection à bas bruit. Les cellules carcinomateuses pourraient contenir une partie du génome viral susceptible d'induire des transformations malignes.

AURELIAN ET PASCA (9) ont d'ailleurs retrouvé la présence d'antigène HSV-2 dans des prélèvements de cancer du col de façon significativement plus fréquente que dans les groupes contrôles ce qui confirme les données de FRENKEL , de McDOUGALL et d'EGLIN.

RAPP a de plus démontré que HSV-2 avait un pouvoir oncogène in vitro (9).

Tous ces arguments montrent qu'il existe probablement une relation étroite entre l'herpès virus et le cancer du col mais son rôle étiologique ne peut être affirmé.

Cette fréquente association peut être due au fait qu'ils sont tous deux favorisés par la promiscuité sexuelle. On ne peut cependant pas savoir si l'infection herpétique est la cause ou la conséquence du cancer du col.

On sait maintenant que, pour transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse, deux étapes sont nécessaires : l'immortalisation de la cellule puis sa transformation proprement dite ; HSV-2 pourrait jouer un rôle dans l'initiation des transformations cellulaires (9).

ZUR HAUSEN (20) a émis l'hypothèse que le virus herpétique HSV-2 pourrait intervenir en association avec le Papillomavirus dans le phénomène de transformation cellulaire , le premier agissant comme initiateur et le deuxième comme promoteur de l'oncogénèse.

Ceci nous amène à aborder le sujet très largement étudié depuis quelques années concernant le rôle du Papillomavirus dans la genèse du cancer du col.

c) Papillomavirus humains (HPV)

Les papillomavirus font partie d'un groupe de virus épithéliotropes. Plus de 60 types viraux ont été identifiés chez l'homme, dont une vingtaine de génotypes sont à tropisme anogénital.

Facteurs épidémiologiques et cliniques .

Les virus HPV impliqués dans les infections génitales sont à l'origine de diverses manifestations dont le condylome plan.

On n'a commencé à évoquer le rôle de l'HPV dans l'apparition du cancer du col utérin qu'en 1976, date à laquelle a été mise en évidence l'expression de l'effet cytopathogène de ce virus sous la forme d'une cellule appelée koïlocyte (9).

De nombreuses études se sont attachées à démontrer que l'HPV était l'agent sexuellement transmissible responsable du cancer du col et ce, pour plusieurs raisons :

- le col utérin est un site privilégié de l'infection HPV : MEISELS montre que sur cent femmes porteuses de condylomes, le col utérin est concerné dans environ 60 % des cas, alors que le vagin n'est concerné que dans 25 % des cas et la vulve dans 15 % des cas (9).

- l'association entre des frottis anormaux et l'HPV est retrouvée de manière très fréquente : l'infection à HPV est la lésion la plus souvent détectée dans les frottis cervicaux (de 1, 3 à 3 % selon les études).

- on retrouve chez les femmes infectées par l'HPV les facteurs de risques sexuels et socio-économiques du cancer du col.

- il existe une majorité de femmes jeunes parmi celles qui sont infectées par l'HPV : 31% d'entre elles ont entre 20 et 25 ans (9).

SADEGHI , en 1989 , montre que l'HPV est retrouvé de façon plus fréquente chez les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans avec un taux de prévalence de 18,6 à 19 pour 1000 ; la fréquence est ensuite stable jusqu'à 24 ans , puis elle diminue de façon très nette jusqu'à 40 ans (21).

- l'ADN viral de l'HPV a été retrouvé dans des cellules dysplasiques, des carcinomes in situ et des cancers invasifs du col de l'utérus et MEISELS en 1976 a montré, dans une étude rétrospective, que 70 % des lésions considérées comme des néoplasies intracervicales (CIN) de bas grade étaient en fait des lésions en rapport avec une infection à HPV(9).

En 1984, un programme de recherche sur l'étiologie du cancer du col de l'utérus a été lancé par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) : une étude cas-témoins a été réalisée de façon simultanée en Colombie et dans neuf provinces d'Espagne.

Selon les auteurs, environ 85 % des cancers du col inclus dans leur étude ont pu être directement associés à l'HPV(22).

D'après leurs statistiques, le risque relatif d'observer un cancer du col utérin chez les patientes positives pour l'HPV était très élevé .

Ils ont également étudié les relations pouvant exister entre l'infection par l'HPV et les différents facteurs de risque du cancer du col :

- les contraceptifs oraux chez les femmes infectées par l'HPV auraient pour effet de favoriser la transition d'une infection chronique par l'HPV en une néoplasie du col utérin liée à l'HPV. Le risque serait plus important si la contraception orale est débutée avant 20 ans. De même, la durée d'exposition serait impliquée mais leur données ne regroupent que peu de cas témoins de femmes infectées par l'HPV.

- le nombre de partenaires sexuels ne semble plus être un facteur de risque chez les femmes infectées par l'HPV mais il le reste pour les autres. Ceci voudrait dire qu'une femme positive pour l'HPV a déjà un risque majeur de développer un cancer du col et que, quelque soit le nombre de partenaires qu'elle pourra avoir, ce risque ne sera plus majoré. En revanche, le nombre de partenaires reste la meilleure estimation de la probabilité de contamination chez les femmes non infectées par l'HPV.

- la première grossesse précoce et la précocité des premiers rapports sexuels restent des facteurs de risque important chez les femmes infectées par l'HPV. Ceci confirme le fait que le col utérin est particulièrement réceptif chez les très jeunes femmes ce qui peut être lié à la maturation du tissu cervical.

Cette étude réalisée à grande échelle a permis de mettre en évidence le rôle indiscutable que joue l'infection par l'HPV dans la genèse du cancer du col ce qui ne fait que confirmer le rôle protecteur des méthodes barrières telles que le diaphragme et le préservatif . Les études concernant l'HPV, ses caractéristiques, ses propriétés, se sont donc développées.

Critères anatomo-pathologiques et virologiques de l'HPV.

L'HPV possède des manifestations histopathologiques spécifiques qui sont souvent associées aux néoplasies intra-épithéliales cervicales ou CIN.

L'infection par l'HPV se traduit soit par un aspect condylomateux diffus, ce qui est le cas le plus fréquent (81,4 %) soit par la présence de koilocytes mais qui ne sont retrouvés que dans l'épithélium non dysplasique (9,3 %) ou dans les CIN II et CIN III (9,3 %)(9).

Sur les 60 types d'HPV reconnus, les plus fréquents sont les HPV 6 et 11 et ils sont retrouvés principalement dans les condylomes acuminés et les CIN de faible degré ; les HPV de type 16 et 18 sont retrouvés surtout dans les CIN de degré élevé et les cancers invasifs ; enfin, les HPV de type 31, 33 et 35 sont retrouvés de façon non négligeable dans les CIN III et les cancers invasifs.

MUNOZ et al (22) ont étudié la distribution des patientes ayant un cancer et des témoins selon le type d'HPV : parmi les cas positifs pour l'HPV, 67,7 % l'étaient pour HPV16, 12,4 % pour les HPV 31, 33 et 35 et 6,2 % pour HPV18, les différents HPV étant détectés par PCR.

Etude des Papillomavirus en biologie moléculaire

Récemment, le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre le déroulement des étapes intervenant dans la transformation des cellules du col en cellules cancéreuses.

La distinction qui existait déjà entre les HPV dits "à risque" (16 et 18) et les HPV dits "à bas risque" (6 et 11) a pu ainsi être confirmée puisque grâce à ces techniques, leur rôle respectif a été précisé.

De nombreuses études indiquent que les papillomavirus dits "à risque" sont impliqués dans la carcinogénèse des cancers épidermoïdes anogénitaux et particulièrement dans celle du col utérin.

Sur la biologie moléculaire de ces cancers, quelques notions fondamentales peuvent être dégagées (23):

- l'ADN viral des HPV à risque est présent dans 90 % de ces tumeurs.
- dans la plupart des cancers, l'ADN viral est intégré au génome. Il comporte des zones de lecture appelées "Open Reading Frames" ou ORF.

L'intégration se fait sur un site spécifique du génome viral qui interrompt la zone de lecture ORF E2 des seuls HPV à risque.

Les études *in vitro* indiquent qu'à eux seuls, les gènes E6 E7 des HPV à risque sont immortalisants et non transformants. Ils immortalisent les kératinocytes cervicaux *in vitro*. Ces cellules présentent alors un nombre illimité de divisions mais elles n'ont pas acquis le phénotype malin. Seul le groupe des HPV à risque (16, 18) est impliqué dans la transformation.

Les oncoprotéines provenant des ORF E6 E7 des HPV16 et 18 se fixent spécifiquement à des protéines cellulaires provenant des gènes suppresseurs du cancer. Ainsi, l'oncoprotéine des ORF E7 des HPV 16 fixe la protéine du rétinoblastome p Rb (24) et l'oncoprotéine des ORF E6 des HPV 16 ou 18 fixe la protéine p. 53 (25,26).

Les gènes Rb et p. 53 ont un rôle régulateur négatif dans la réplication de l'ADN et le cycle mitotique ; on les considère comme des gènes suppresseurs de la transformation. Au cours du cycle, les cellules qui expriment le gène p. 53 sont bloquées en phase G1/S et ne peuvent donc plus se diviser.

Dans les cancers du col HPV associés, il semblerait que le processus de cancérisation ne soit pas dû à une modification des gènes p. 53 ou p Rb mais plutôt à la dénaturation de leurs protéines respectives par la liaison spécifique avec les oncoprotéines E6 E7 des HPV à risque. Cette liaison entraîne la dégradation protéolytique rapide en particulier de la protéine p. 53 (27) avec, comme conséquence, une altération de la fonction régulatrice du cycle cellulaire. Cette fixation est observée pour les protéines E6 E7 des HPV à risque et n'est pas constatée pour les HPV 6 et 11(28).

A l'inverse, dans les rares cancers du col HPV négatifs, c'est une mutation des gènes p. 53 et pRb qui est observée.

Enfin, il a été démontré qu'il existe une association inverse entre l'infection HPV et la mutation sur le gène p. 53 (27) et que les cancers HPV associés ont un pronostic plus favorable que les cancers du col HPV négatifs(29).

CLASSIFICATIONS

C'est en partie grâce aux classifications que des progrès ont pu être réalisés en cancérologie. En effet, la classification permet de poser au mieux les indications thérapeutiques de façon plus systématique.

Deux classifications principales sont utilisées : celle de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO) éditée en 1971 et celle de l'Union Internationale contre le Cancer (UICC).

Ces classifications nécessitent la confirmation histologique de la maladie.

En France, la classification la plus utilisée est celle établie selon les critères définis à l'Institut Gustave Roussy par DENOIX (30) et qui diffère des classifications FIGO ou TNM pour les stades II et III :

- les stades II sont divisés en :
 - II proximal : atteinte du paramètre proximal et/ou extension au tiers supérieur du vagin.
 - II distal : extension aux deux-tiers supérieurs du vagin et/ou extension à la totalité du paramètre mais sans fixation à la paroi pelvienne.

- le stade III correspond à une extension au tiers inférieur du vagin et/ou à la totalité du paramètre avec fixation à la paroi pelvienne et différencie le stade III urinaire et III non urinaire selon qu'il existe ou non un retentissement sur le haut appareil.

I CLASSIFICATION DE LA FEDERATION INTERNATIONALE DE GYNECOLOGIE ET D'OBSTETRIQUE (F.I.G.O.)

Cette classification classe les malades en quatre stades. Elle est surtout basée sur l'examen clinique.

- Stade O : cancer intra-épithélial (cancer in situ)

- Stade I : cancer limité au col
 - Ia : cancer micro-invasif (diagnostic histologique par conisation)
 - Ia1 : invasion microscopique minimale
 - Ia2 : invasion < 5mm en profondeur et < 7mm en superficie
 - Ib : cancer cliniquement invasif

- Stade II : cancer étendu au delà du col mais sans atteindre la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
 - IIa : sans infiltration des paramètres
 - IIb : paramètre infiltré

- Stade III : cancer étendu à la paroi ou au tiers inférieur du vagin
 - IIIa : cancer atteignant le tiers inférieur du vagin
 - IIIb : cancer infiltrant la paroi pelvienne ou entraînant un retentissement sur le haut appareil urinaire

- Stade IV : cancer étendu au delà du pelvis ou envahissant la vessie et/ou le rectum
 - IVa : cancer étendu aux organes voisins
 - IVb : cancer étendu à des organes éloignés

II CLASSIFICATION DE L'UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER

Cette classification utilise les symboles suivants :

- T : pour la tumeur primitive
- N : pour adénopathie régionale
- M : pour métastase à distance

T1s : épithélioma pré-invasif

T1 : épithélioma limité au col

T1a : épithélioma invasif pré-clinique (diagnostic histologique)

T1b : épithélioma invasif clinique

T2 : épithélioma s'étendant au delà du col, mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ou épithélioma affectant le vagin mais non son tiers inférieur

T2a : épithélioma n'infiltrant pas le paramètre

T2b : épithélioma infiltrant le paramètre

T3 : épithélioma affectant le tiers inférieur du vagin ou atteignant la paroi pelvienne

T4 : épithélioma envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum, ou s'étendant au delà du bassin

N : adénopathie régionale

M : métastase à distance

Mo : pas de signe clinique de métastase

M1 : métastase à distance, y compris les ganglions situés au dessus de la bifurcation aortique

Un certain nombre de conventions doivent être respectées :

- seul l'examen clinique permet de fixer le stade.

- il n'est pas autorisé de modifier le classement même si l'intervention corrige certaines erreurs d'appréciation clinique.

- si l'on hésite entre deux stades, il faut choisir le moins avancé.

- si la lésion s'étend aux deux paramètres, mais d'une façon dissymétrique, la classification tient compte du côté le plus atteint.

ANATOMIE
PATHOLOGIQUE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le col est constitué de deux sortes de tissus : un tissu épithélial et un tissu conjonctif. Deux sortes d'épithélium se succèdent : épithélium malpighien exocervical et épithélium glandulaire endocervical. Ces différents tissus peuvent se transformer et donner naissance à une grande variété de tumeurs.

Dans la plupart des cas, le cancer du col est un carcinome épidermoïde d'origine malpighienne. Plus rarement, il s'agit d'un adénocarcinome d'origine glandulaire. Il existe également au niveau du col des tumeurs plus exceptionnelles que nous décrirons.

I LES TUMEURS EPITHELIALES MALIGNES INFILTRANTES

PRIMITIVES

1) Les carcinomes épidermoïdes infiltrants

Les carcinomes épidermoïdes infiltrants peuvent revêtir différents aspects macroscopiques .

A un stade précoce, il peut s'agir d'une induration focale accompagnée ou non de petites ulcérations et saignant facilement au contact. Puis on retrouve les formes macroscopiques classiques :

- exophytique (polypoïde, papillaire, bourgeonnant, végétant) : bourgeons multiples, friables, plus ou moins nécrosés, hémorragiques, en “ chou-fleur ”.

- endophytique (infiltrant, ulcéré, ulcéro-invasif) : le col peut être seulement dur et hypertrophié au début puis apparaît une ulcération indurée à bords déchiquetés.

- mixte : ulcéré et végétant.

- la forme infiltrante en “ barillet ” que l’on retrouve quand la tumeur évolue dans le canal cervical sans apparaître à l’orifice.

Histologie

Les cellules composant les carcinomes épidermoïdes reproduisent de façon grossière un épithélium malpighien. Elles ont des formes variables et des contours irréguliers. Leurs noyaux sont augmentés de volume, les nucléoles sont bien visibles et parfois multiples. On peut voir de nombreuses mitoses parfois anormales.

REAGAN et WENTZ, en 1957, ont proposé une classification qui, depuis, a été adoptée par l’Organisation Mondiale de la Santé. Elle est fondée sur le degré de kératinisation et la taille des cellules tumorales.

Selon l’aspect et la disposition de ces éléments cellulaires, on distingue trois types tumoraux :

- le carcinome épidermoïde kératinisant : les éléments tumoraux ont tendance à reproduire de façon plus ou moins parfaite un épithélium malpighien. Ils évoluent vers la formation de kératine et réalisent des “ globes cornés ”.

- le carcinome épidermoïde non kératinisant à grandes cellules : c’est la forme tumorale la plus fréquente. La kératinisation est absente ou limitée à quelques cellules.

- le carcinome épidermoïde non kératinisant à petites cellules : les cellules sont petites, elles ont un volumineux noyau dense. Cette forme tumorale est très agressive, elle métastase rapidement et récidive. Dans tous les cas observés dans la littérature, l'évolution a été mortelle quels que soient les protocoles thérapeutiques proposés.

Pour REAGAN et WENTZ, la forme la mieux différenciée correspond au type non kératinisant à grandes cellules, la forme moyennement différenciée au type kératinisant et la forme la moins bien différenciée au type non kératinisant à petites cellules.

De nombreuses variantes histologiques de carcinomes épidermoïdes ont été décrites : carcinomes à cellules fusiformes, à cellules claires, basaloïdes, papillaires, verruqueux mais ces formes restent rares.

Histoire naturelle

Les carcinomes épidermoïdes infiltrants représentent 70 à 95 % des tumeurs malignes du col. La présence de l'HPV a été démontré dans au moins 95 % d'entre eux : HPV 16 dans 50 % des cas, HPV 18 dans 20 % des cas et HPV 33 de façon plus épisodique (9).

Leur développement s'effectue à la jonction des épithéliums malpighien et cylindrique d'où l'importance que l'on accorde à étudier cette zone en pratique gynécologique courante.

Selon le concept traditionnel de Walton, le cancer du col utérin est une maladie progressive débutant par des modifications intra-épithéliales et conduisant en 20 à 30 ans au carcinome invasif (31).

Cette évolution , qui sera suivie de l'invasion, est marquée par deux étapes schématiques :

- l'étape des dysplasies.
- l'étape du carcinome in situ.

a) La dysplasie

La dysplasie naît à la zone de jonction pavimento-cylindrique et intéresse essentiellement l'épithélium malpighien.

Selon le degré évolutif, on distingue 3 stades :

- Dysplasie légère (néoplasie intra-épithéliale cervicale) ou CIN I

L'architecture épithéliale est peu modifiée sauf au niveau de la couche basale où l'on note une hyperactivité. L'activité mitotique est augmentée et reste au niveau du tiers profond de l'épithélium.

- Dysplasie moyenne ou CIN II

Il existe une diminution de la différenciation cellulaire, une augmentation de l'activité mitotique et une désorganisation architecturale intéressant les deux tiers profonds de l'épithélium exo-cervical. Les atypies cytonucléaires sont peu prononcées.

- Dysplasie sévère ou carcinome in situ ou CIN III

Les anomalies intéressent l'ensemble de l'épaisseur de l'épithélium mais il n'y a pas d'effraction de la basale. Les noyaux cellulaires sont volumineux, hyperchromatiques. Les mitoses sont nombreuses, souvent atypiques. Il s'agit déjà d'un cancer et la plupart des auteurs ne distinguent pas la dysplasie sévère du cancer in situ.

b) Carcinome micro-invasif

C'est une lésion intermédiaire entre le carcinome in situ et le carcinome invasif. Dans le carcinome micro-invasif, la basale est franchi. Il correspond au stade Ia dans la classification FIGO.

Dans la nouvelle classification FIGO de 1985, le stade Ia a été divisé en Ia1 et Ia2. Le stade Ia1 correspond à une lésion infiltrante minime uniquement visible au microscope. Le stade Ia2 correspond à une lésion infiltrante déjà visible à l'oeil nu sur la lame et pouvant être mesurée ; elle ne doit pas dépasser 5mm de profondeur et 7 mm de largeur.

Souvent, il est difficile d'établir une frontière entre le carcinome in situ et le carcinome micro-invasif . Pourtant, les traitements sont différents.

C'est pourquoi , la SGO (Society of Gynecologic Oncologists) a mis au point des critères en deçà desquels un traitement conservateur , similaire à celui du carcinome in situ , pourra être envisagé :

- profondeur de l'infiltration égale ou inférieure à 3mm (à partir de la membrane basale).
- pas d'invasion lymphatique ou vasculaire identifiable.
- absence de confluence des foyers infiltrants.

Le pronostic du carcinome micro-invasif dépend de plusieurs facteurs :

- la profondeur de l'infiltration qui est corrélée avec la potentialité métastatique et les récives locales : le seuil critique de l'infiltration se situe à 3mm ; en deçà de 3mm, le risque métastatique existe mais il est exceptionnel (de 0,2 à 1 %). Au- delà de 3mm, la potentialité métastatique se situe aux environs de 8 à 10 %(9).

- les récurrences locales seraient en relation avec la profondeur de l'infiltration (9)
- l'invasion des vaisseaux lymphatiques est un facteur pronostique discuté et elle est parfois difficile à mettre en évidence.

En conclusion, il semble qu'une lésion infiltrante de moins de 3mm, sans invasion vasculaire, avec des limites d'exérèse saines ne devrait pas s'accompagner de métastases ganglionnaires ou de récurrences locales.

c) Extension loco-régionale

L'évolution d'un carcinome infiltrant du col utérin peut être longue : elle va du cancer micro-invasif jusqu'à l'invasion pelvienne et la diffusion métastatique extra-pelvienne.

Cette extension est plus ou moins rapide mais elle se fera toujours de façon progressive et systématique.

Il s'agit rarement d'une maladie générale d'emblée . Le plus souvent, l'atteinte est loco-régionale et l'extension en dehors du pelvis ne survient que tardivement mais l'atteinte des ganglions qui drainent la circulation lymphatique du col utérin peut être relativement précoce.

Extension dans les tissus de voisinage

- l'extension dans le col utérin peut parfois être importante et concerner un très gros volume puisque l'on trouve des cancers limités au col qui mesurent 7 à 8 cm de diamètre. C'est un élément qu'il faut connaître car il représente un des critères principaux du pronostic.

PIVER (32) dans une étude concernant la survie à 5 ans des cancers du col de stade Ib montre que la survie est de 90 % pour une tumeur de 1 cm, de 84 % pour une tumeur de 2 à 3 cm et de 66 % pour une tumeur de plus de 3 cm.

- l'extension vers le vagin est assez fréquente et assez souvent associée à une infiltration des paramètres et à des métastases ganglionnaires. Le vagin peut être atteint de façon directe ou par voie lymphatique rétrograde.
- l'atteinte des annexes est exceptionnelle (0,5 % au stade Ib)(9)
- le corps utérin est moins souvent atteint sauf dans les lésions volumineuses. D'après PEREZ (33), l'atteinte endométriale serait un facteur pronostique péjoratif. Dans son étude, 20 % des patientes dont le curetage endo-utérin était positif ont développé des métastases contre 4,5 % dont le curetage était négatif. Il serait donc partisan de réaliser un curetage biopsique systématique chez toutes les patientes atteintes d'un cancer du col utérin ce qui apporterait des éléments pronostiques importants pouvant éventuellement modifier les traitements.
- l'extension aux paramètres se fait le plus souvent par voie sanguine et/ou lymphatique. Son appréciation ne se fait que cliniquement ce qui implique parfois des erreurs dans l'établissement du stade.
- la vessie, les uretères et le rectum bénéficient du même environnement cellulaire; ils sont donc directement concernés par l'extension du cancer du col qui s'effectue de dehors en dedans à travers les tuniques de la paroi viscérale.. Ces organes sont particulièrement résistants à l'envahissement. L'atteinte vésicale est plus précoce que l'atteinte rectale. Elle résulte d'une extension directe alors que l'atteinte rectale et urétérale s'effectue le plus souvent par voie lymphatique.

Extension ganglionnaire lymphatique

Pour bien comprendre les différentes atteintes ganglionnaires possibles, il est nécessaire d'effectuer un bref rappel anatomique du drainage lymphatique du col utérin et de la topographie de ses ganglions.

Les collecteurs lymphatiques émergent d'un plexus lymphatique juxta-cervical et se regroupent en trois pédicules:

- le pédicule principal (pédicule pré-urétéral) croise transversalement l'uretère en avant et se dirige vers les chaînes moyenne et interne du groupe ganglionnaire iliaque externe.

- le pédicule hypogastrique (pédicule sous-urétéral ou rétro-urétéral) se dirige en haut et en dehors vers l'origine de l'artère hypogastrique et se jette dans le ganglion du même nom.

- le pédicule postérieur (pédicule utéro-sacré) se dirige en arrière en croisant latéralement la gaine fibreuse du rectum. Les collecteurs montent en avant du sacrum et s'arrêtent dans les ganglions sacrés latéraux ou montent directement dans les ganglions du promontoire.

Les ganglions recevant les collecteurs lymphatiques sont tous situés sur la paroi pelvienne à l'exception des nodules interrupteurs du paramètre.

Le premier grand relais des lymphatiques du col utérin est le groupe des ganglions iliaques externes, parfois les ganglions hypogastriques, rarement les ganglions iliaques primitifs et du promontoire, exceptionnellement les ganglions lombo-aortiques.

Les ganglions du groupe iliaque externe sont répartis en trois chaînes : la chaîne externe située en dehors de l'artère, rarement concernée par les métastases du cancer du col, la chaîne moyenne située entre l'artère et la veine, et la chaîne interne sous veineuse qui occupe la fosse obturatrice au-dessus du nerf obturateur. C'est dans cette chaîne que se trouve le ganglion de LEVEUF et GODARD.

D'après les statistiques chirurgicales, ce sont les ganglions iliaques externes et plus particulièrement ceux du groupe obturateur qui sont le plus souvent atteints.

Il ne fait plus aucun doute que l'envahissement ganglionnaire est un des principaux facteurs pronostiques. De nombreuses études l'ont confirmé comme celle de LACOUR : sur 216 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus au stade II, les 184 (85 %) patientes sans envahissement ganglionnaire avaient une survie à 5 ans de 93 %, contre 37,5 % chez les 32 (15 %) malades ayant un envahissement ganglionnaire (34).

Métastases viscérales

Elles sont relativement rares par rapport aux métastases lymphatiques. Elles peuvent atteindre de nombreux organes :

- le squelette (bassin, rachis lombaire, membres inférieurs). Les métastases osseuses vertébrales surviennent le plus souvent par voie lymphatique. Ce sont les plus fréquentes des métastases du col utérin.

- le poumon : c'est en général le deuxième organe atteint.
- la cavité abdominale : foie, péritoine, tube digestif. Les métastases hépatiques sont rarement isolées.

- les reins, l'ovaire, les glandes endocrines, le pancréas, le cerveau.....

Evolution terminale

Un cancer du col évolue de façon spontanée vers le décès. La complication mortelle la plus fréquente est l'urémie secondaire à la compression urétérale qui entraîne une insuffisance rénale. Puis viennent les pneumonies secondaires aux métastases pulmonaires, les péritonites par perforation intestinale, les embolies, hémorragies, thromboses veineuses.....

2) Les adénocarcinomes infiltrants

Ils peuvent revêtir plusieurs aspects macroscopiques : exophytiques, endophytiques, en barillet , plats, granulaires ou être invisibles car masqués dans le défilé cervical.

Histologie

Selon l'aspect des cellules, on distingue plusieurs types d'adénocarcinomes.

a) Adénocarcinome classique de type endocervical

Il est composé de cellules ressemblant aux cellules cylindriques épithéliales de l'endocol. Le plus souvent, on note une prolifération glandulaire dense. Les glandes sont de forme et de taille variables, tapissées par un épithélium atypique de type endocervical. En surface, la lésion peut apparaître papillaire . En profondeur, le contingent infiltrant est souvent bien différencié.

Il existe trois formes différentes suivant le degré de différenciation cellulaire et glandulaire :

- les adénocarcinomes bien différenciés (grade 1): les glandes ressemblent étroitement à celles de la muqueuse endocervicale normale. Les cellules ont un noyau élargi, hyperchromatique avec quelques mitoses. Elles sont muco-sécrétantes.

- les adénocarcinomes modérément différenciés (grade 2) : l'épithélium est plus atypique d'apparence stratifié; il est composé de cellules cubiques ou cylindriques, parfois muco-sécrétantes.

- les adénocarcinomes peu différenciés (grade 3) : les formations glandulaires sont rares ; les cellules anaplasiques, riches en monstruosité et en mitoses, sont agencées en cordons au sein d'un stroma fibreux.

Dans le groupe des adénocarcinomes de type endocervical, on distingue deux formes particulières mais qui sont rares :

- l'adénocarcinome muqueux (colloïde) : il produit une quantité importante de mucine. La sécrétion de mucus intra-cytoplasmique réalise la classique cellule en " bague à chaton ". Cette tumeur peut poser le problème du diagnostic différentiel avec une métastase cervicale d'un cancer ovarien ou digestif.

- l'adénocarcinome malin ou adénocarcinome hautement différencié : il représente 1 % des adénocarcinomes. Les glandes paraissent normales. Elles sont tapissées par un épithélium de type endocervical d'apparence bénigne. Seules des variations de taille ou de forme font suspecter le diagnostic. Celui-ci est souvent fait tardivement lorsque surviennent des métastases car cette forme d'adénocarcinome est très métastatisante et récidivante.

b) Autres types d'adénocarcinomes

* Adénocarcinome endométrioïde

Il s'agit d'une tumeur maligne qui possède les mêmes caractéristiques histologiques que l'adénocarcinome de l'endomètre . Il faut, avant d'en poser le diagnostic, bien s'assurer qu'il ne s'agit pas de l'extension au col d'un adénocarcinome du corps utérin.

Les glandes sont nombreuses, tassées, irrégulières avec des atypies cellulaires et des mitoses.

* Adénocarcinome à cellules claires

Il représente 2 à 9 % des adénocarcinomes cervicaux. Cette variété de cancer du col nous intéresse particulièrement puisqu'elle peut apparaître chez les jeunes femmes de moins de 30 ans dont les mères ont reçu un traitement par di-ethyl-stilbestrol (Distilbène^R) pendant leur grossesse.

Elle constitue une formation polypoïde, friable et nécrotique. L'architecture tumorale peut être tubulaire, microkystique, papillaire ou solide. Les cellules peuvent être larges et claires (riches en glycogène), en " clou de soulier " (noyau en position apicale), cubiques ou pavimenteuses.

Cette tumeur est lymphophile. La survie est de 25 à 50 % à 5 ans, le décès survenant avant la deuxième année.

Histoire naturelle

L'adénocarcinome représente , selon les auteurs, de 3 à 15 % des carcinomes cervicaux.

Sa fréquence semble avoir augmenté durant les trente dernières années et il affecte de plus en plus les femmes jeunes.

De nombreuses raisons ont été invoquées pour expliquer cette évolution : utilisation de contraceptifs oraux, rôle de l'infection par HPV essentiellement de type 18 (des études récentes ont montré que l'HPV 18 serait présent dans 40 % des adénocarcinomes et dans 70 % des adénocarcinomes in situ),mais aucune n'a été démontrée totalement (35).

Dans certains cas, il peut exister une association entre un adénocarcinome et un carcinome épidermoïde (CIN ou carcinome infiltrant).

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est moins bien connue que celle du carcinome épidermoïde.

La tumeur se développe à partir de la muqueuse glandulaire endocervicale. Les premières lésions naissent au niveau des cryptes et peuvent s'étendre aussi bien en surface qu'en profondeur.

Selon certains auteurs (9), l'évolution pourrait se faire en plusieurs étapes en fonction de l'âge : dysplasie ou atypie (37 ans), adénocarcinome in situ (39 ans), adénocarcinome micro-invasif (44 ans) et adénocarcinome invasif (57 ans).

a) Adénocarcinome micro-invasif

Il est très difficile de pouvoir évaluer l'infiltration des adénocarcinomes micro-invasifs. C'est pourquoi l'adénocarcinome micro-invasif et l'adénocarcinome in situ sont souvent regroupés sous le terme de forme précoce d'adénocarcinome.

L'adénocarcinome paraît infiltrer les tissus sous forme de glandes entières. La membrane basale peut demeurer intacte. Les glandes ont une disposition et une densité anormale : elles peuvent se situer trop profondément sous les cryptes, apparaître trop tassées les unes contre les autres, avoir une disposition en grappes ou encore des structures papillaires.

La lésion se développe sur une zone de remaniement ou à la partie basse du canal cervical, au voisinage de l'orifice externe.

Toutes les variétés histologiques d'adénocarcinomes peuvent être retrouvées à l'état micro-invasif.

La potentialité métastatique de l'adénocarcinome est très discutée. Plusieurs auteurs ne signalent aucune métastase. D'autres rapportent des tumeurs de 3 à 5 mm s'accompagnant déjà de récidives vaginales ou de métastases (9).

Pour certains auteurs, à partir du stade Ib, l'adénocarcinome se comporte comme le carcinome épidermoïde au point de vue extension, radiosensibilité et réponse au traitement.

Pour d'autres, l'adénocarcinome a une moins bonne survie que le carcinome épidermoïde; l'extension locale et les métastases ganglionnaires sont plus précoces (9).

b) Facteurs pronostiques

Comme pour les carcinomes épidermoïdes, pour chaque stade (tableau 4), les éléments majeurs du pronostic sont les métastases ganglionnaires (tableau 5), le volume de la tumeur ou la profondeur de l'infiltration.

Stade	SHINGLETON	INOUE	CRISSMAN N	PREMPREE
I	85 % - 90 %	94 %	76 %	70 %
II	70 % - 75 %	78 % - 95 %	60 %	54 %
III	30 % - 35 %		32 %	17 %
IV	10 %			0 %

Tableau 4 - Survie à 5 ans en fonction du stade.

Stade	Ganglions -	Ganglions +
Ia	97 %	87 %
Ib	90 % - 96 %	40 % - 85 %
IIb	91 %	57 %

Tableau 5 - Survie à 5 ans en fonction de l'envahissement ganglionnaire dans les cancers du col , stade Ia, Ib et IIb.

Pour certains auteurs comme SAIGO (36), la variété d'adénocarcinome est un élément pronostique. Les adénocarcinomes endométrioides ont le meilleur pronostic et les adénocarcinomes muqueux le plus mauvais.

3) Autres carcinomes

a) carcinome adénosquameux

Formes typiques

Dans cette tumeur, on retrouve des éléments d'adénocarcinome et de carcinome épidermoïde. Le contingent adénocarcinomateux peut apparaître bien, modérément ou peu différencié ainsi que le contingent de carcinome épidermoïde.

Des cellules endocrines sont parfois présentes.

Les deux contingents peuvent être mélangés en proportion très variable. Si l'un des contingents apparaît très majoritaire, on retiendra le diagnostic de celui-ci et non pas de carcinome adénosquameux.

Carcinome à cellules vitreuses

Cette tumeur est considérée comme une forme peu différenciée de carcinome adénosquameux. Elle représenterait environ 1 % des carcinomes cervicaux.

Elle est constituée par des plages de grandes cellules au cytoplasme vitreux, basophile. Les noyaux sont volumineux, ronds, avec un nucléole proéminent. Les mitoses sont nombreuses.

Cette tumeur apparaît peu différenciée, ne montrant pas de tendance nette à la kératinisation ou à la différenciation glandulaire.

Le pronostic est mauvais, avec une évolution rapide et des métastases à distance précoces. Elle apparaît résistante à la radiothérapie et la chimiothérapie.

La tumeur est constituée d'îlots, de travées, de cordons, de cellules rondes ou fusiformes. Avec la coloration de Grimelius, les cellules tumorales apparaissent argyrophiles.

II LES TUMEURS NON EPITHELIALES MALIGNES

PRIMITIVES

Le léiomyosarcome

C'est une tumeur maligne du muscle lisse qui s'observe plus dans le corps que dans le col utérin.

Elle est formée de cellules polyformes allongées, à cytoplasme éosinophile, à noyaux irréguliers parfois monstrueux. Les mitoses sont nombreuses. Les cellules sont groupées en nappes ou en faisceaux entrecroisés.

Rhabdomyosarcome embryonnaire

C'est une tumeur hautement maligne qui survient habituellement au cours de l'enfance. La majorité des localisations génito-urinaires surviennent avant 4 ans.

La tumeur a un aspect polypoïde en grains de raisin. On retrouve des cellules musculaires striées montrant des striations transversales.

Lymphomes malins

Quelques cas ont été décrits de lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens, de sarcomes granulocytaires. Ces lésions doivent être distinguées des pseudo-lymphomes du col ou de certaines cervicites chroniques folliculaires.

III TUMEURS SECONDAIRES

1) Propagation, extension au col d'une tumeur de voisinage

Elles proviennent notamment du corps utérin ou de la vessie, parfois du rectum.

2) Métastases

Elles concernent essentiellement l'estomac, le colon, l'ovaire, le sein. Plus rarement, il s'agit de métastases de cancer du rein, de la thyroïde, du pancréas, de la vésicule biliaire, d'un mélanome malin.

Les métastases cervicales demeurent rares, plus rares que pour les autres tissus génitaux (vagin, ovaire). En effet, le col est un organe riche en tissu conjonctif fibreux, peu vasculaire, avec un réseau lymphatique essentiellement efférent, peu propice aux métastases.

DEPISTAGE
DU
CANCER DU COL

DEPISTAGE DU CANCER DU COL

L'histoire naturelle du cancer du col permet d'envisager la mise en place d'un dépistage efficace.

En effet, le cancer du col est précédé, pendant de nombreuses années, de lésions intra-épithéliales qu'il est possible de détecter et de traiter avant l'apparition du cancer invasif. Il est également possible de dépister le cancer invasif à son début.

Une Conférence de Consensus sur le dépistage du cancer du col utérin a eu lieu en Septembre 1990 et a permis de faire une mise au point sur la nécessité du dépistage, ses techniques, ses résultats (37).

*** Efficacité du dépistage suivant les pays**

Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-vaginal a été mis au point par Papanicolaou, il y a près de 50 ans.

Son efficacité reste cependant très controversée. Certains pensent qu'il est responsable de la baisse importante de l'incidence des cancers du col et de sa mortalité dans certains pays, alors que d'autres estiment que son efficacité est limitée en raisons des erreurs de prélèvement, d'interprétation et de transmission des résultats.

Jusqu'à ce jour, aucune étude prospective randomisée n'a été effectuée pour évaluer l'efficacité de ce dépistage. De nombreuses études cas-témoins ont cependant été réalisées et permettent d'évaluer l'efficacité du dépistage du cancer du col utérin en fonction des pays.

L'efficacité du dépistage est évidente dans les pays scandinaves : les meilleurs résultats sont enregistrés en Islande, avec une chute de la mortalité par cancer du col de 84 % entre 1965 et 1982, surtout sensible dans les tranches d'âge 50-59 ans et 60-69 ans. Là-bas, le programme de dépistage s'adresse aux femmes de 25 à 69 ans, et le frottis cervico-vaginal est réalisé tous les 2 à 3 ans.

Viennent ensuite la Finlande, la Suède et le Danemark avec une chute de la mortalité de 50, 34 et 27 % respectivement .

En Norvège où il n'y a pas de programme de dépistage, la chute de la mortalité n'est que de 11 % et on note même une augmentation dans la tranche d'âge 60-69 ans (9).

En Angleterre et au Pays de Galles, l'efficacité du dépistage est beaucoup moins nette : la mortalité globale est passée de 11,1 pour 100000 entre 1950 et 1954 à 7,8 pour 100000 entre 1980 et 1983, soit une chute de 30 %. On a même observé une augmentation de la mortalité chez les femmes jeunes, limitée aux femmes de moins de 35 ans entre 1970 et 1974, puis étendue aux femmes de moins de 45 ans entre 1980 et 1983 (9).

Ces différents résultats nous amènent aux conclusions suivantes :

- les pays où l'incidence du cancer du col et sa mortalité diminuent sont ceux où il existe un programme de dépistage efficace, avec un registre centralisé assurant un suivi correct par des reconvoctions régulières.

- l'inefficacité de certains programmes de dépistage peut être attribuée à plusieurs facteurs : taux insuffisant de participation des femmes (en particulier au-delà de 50 ans), mauvaise qualité de l'examen, avec parfois un taux important de faux négatifs, manque de prise en charge des femmes présentant un examen anormal, absence de dépistage orienté vers les femmes à risque, intervalle de dépistage trop élevé.

En France, il n'existe pas de programme de dépistage. Un sondage, fait en 1988 par la Commission des Communautés Européennes, montre que 55 % des Françaises ont déclaré bénéficier du test de Papanicolaou au moins une fois tous les trois ans. Près d'un tiers des femmes n'en a jamais bénéficié et 11 % ont eu un frottis datant de plus de 5 ans. Parmi celles qui déclarent faire le test au moins une fois tous les trois ans, 40 % le font à un rythme annuel et 15 % tous les trois ans.

A l'échelon individuel, en l'absence de programme de dépistage comme en France, il convient de faire le choix entre une fréquence optimale de cytologies annuelles et une fréquence plus espacée et moins coûteuse : le dépistage doit être adapté à la situation particulière de toute femme supposée être exposée au risque de cancer du col.

*** Choix du test de dépistage**

Le frottis cervical est le seul test de dépistage du cancer du col de l'utérus que l'on doit utiliser. C'est un examen simple, efficace s'il est réalisé et lu avec rigueur, peu onéreux, d'une innocuité totale. L'apprentissage du prélèvement est relativement aisé. C'est le seul et unique test de dépistage de ce cancer qui ait fait l'objet d'une évaluation de son efficacité et d'une évaluation épidémiologique.

Tous les autres examens comme le test de Schiller, la colposcopie, la cervicographie, le typage virologique n'ont pas été évalués ou l'ont été mais insuffisamment.

La colposcopie intervient dans un second temps, soit à la suite de frottis anormaux, soit dans un contexte clinique particulier.

Le typage virologique ne détecte pas la lésion mais l'infection à HPV. Les techniques de typage sont complexes et ne sont pas encore de pratique courante. Il reste donc actuellement du domaine de la recherche mais il deviendra peut être un examen important du dépistage du cancer du col de l'utérus dans quelques années.

*** Réalisation du frottis cervico-vaginal**

a) Comment faire le prélèvement?

Le prélèvement doit être fait avant le toucher vaginal, en dehors des périodes menstruelles, de toute thérapeutique locale ou d'injection vaginale, et de toute infection cervico-vaginale aiguë.

Il doit être fait dans de bonnes conditions et avec un matériel adapté :

- éclairage correct
- spéculums stériles de formes variables : pour une meilleure acceptabilité de la méthode et de sa répétition, la pose du spéculum doit être strictement indolore.
- femme en position gynécologique permettant d'exposer correctement le col et le vagin , vessie vide.
- matériel de prélèvement.

Le prélèvement doit porter sur la zone de transformation et la zone de jonction pavimento-cylindrique, donc sur l'exocol et l'endocol. Cela permet le dépistage à la fois des lésions des épithéliums malpighien et glandulaire. Le frottis endocervical est obligatoire.

Pour le frottis de l'exocol, on utilise l'extrémité bilobée d'une spatule d'Ayre avec un mouvement circulaire qui couvre la totalité du col. Le frottis de l'endocol se fait plutôt à l'aide d'une brosse et non avec un coton qui altère les cellules.

Il faut une lame pour chaque site de prélèvement. Les frottis doivent être étalés uniformément en couche mince et fixés immédiatement avec une laque ou un mélange adéquat fourni par le laboratoire.

b) Qui doit faire le prélèvement?

Le prélèvement doit être fait par une personne spécialement formée ayant un minimum de connaissances de l'anatomie et de l'histologie du col de l'utérus. Il doit, de préférence être fait par le médecin que consulte la femme, gynécologue ou médecin de famille.

Le dépistage réalisé par le médecin généraliste a l'avantage d'associer le dépistage du cancer du col aux autres actes de dépistage (autres cancers, maladies cardiovasculaires, etc.) et de prévention.

c) Qui doit lire le frottis et l'interpréter ?

C'est à un cytopathologiste qualifié que revient la responsabilité de l'interprétation des frottis. Souvent, la lecture se fait en deux temps : d'abord par un cytotechnicien, puis relecture par le cytopathologiste responsable pour les frottis anormaux ou douteux.

* Résultats de l'examen cytologique

Le compte rendu de l'examen doit être concis et clair.

Jusqu'à maintenant, la classification de Papanicolaou était la plus employée, mais elle tend à être remplacée par les classifications de BETHESDA (1988) qui distingue les lésions intra-épithéliales de bas grade de celles de haut grade et de RICHART (1990) fondée sur la notion de néoplasie cervicale intra-épithéliale.

Classification de Papanicolaou (1943)

- frottis négatifs

- P I : normal
- P II : anomalies épithéliales bénignes, inflammation

- frottis positifs

- PIV : quelques cellules cancéreuses
- P V : nombreuses cellules cancéreuses

- frottis P III

- frottis suspect ou simplement douteux, engage à répéter l'examen après un traitement local anti-inflammatoire.

OMS	Richart	Bethesda
Dysplasie légère	CIN I	Lésion intra-épithéliale de bas grade
Dysplasie moyenne	CIN II	Lésions intra-épithéliales de haut grade
Dysplasie sévère	CIN III	
Carcinome in situ		

Tableau 6 - Correspondance des classifications des lésions cervicales.

Dans sa conclusion, le cytologiste doit préciser s'il faut refaire un prélèvement, en indiquant dans quel délai ou si une colposcopie accompagnée ou non de biopsies doit être faite d'emblée ou après traitement désinfectant local.

*** Age et fréquence du dépistage du cancer du col**

Le but du dépistage est de prévenir la survenue de la maladie invasive. La détermination de la fréquence des frottis et de la tranche d'âge à dépister découle directement de l'histoire naturelle du cancer du col.

De nombreuses études aboutissant à autant de programmes de dépistage ont été réalisées (9):

- le rapport WALTON, de 1982 : il préconise, chez les femmes ayant des rapports sexuels, une cytologie annuelle de l'âge de 18 ans à 35 ans, puis tous les 5 ans jusqu'à 60 ans (sauf si la femme est à risque élevé de cancer du col)

- le National Institute of Health (NIH) : il conseille une cytologie tous les trois ans, sauf si la femme est à risque élevé (un frottis annuel dans ce cas)

- l'American Cancer Society, l'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'International Academy of Cytology : proposent une cytologie annuelle.

- la Conférence de Consensus qui a eu lieu en France en 1990 préconise un dépistage systématique pour l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans ayant eu une activité sexuelle au rythme d'un frottis tous les trois ans à partir du moment où la femme a eu deux frottis normaux à un an d'intervalle.

Comme nous pouvons le voir d'après ces différentes études, la mise au point d'une fréquence idéale de frottis pour le dépistage du cancer du col est un sujet de discussion inépuisable.

La polémique a été relancée récemment lors de la mise en place des Références Médicalement Opposables (RMO), en 1993, qui reprennent les propositions de la Conférence de Consensus de 1990, à savoir un frottis tous les trois ans si les deux premiers frottis à un an d'intervalle sont normaux. Ces RMO ont été critiquées en particulier par la Fédération des Collèges des Gynécologues Médicaux Français.

L'établissement de ces RMO n'a pas tenu compte du fait que ce rythme n'est valable que dans les pays où le dépistage est organisé et contrôlé. Dans ces pays-là, une femme bénéficiera, dans sa vie, de 7 à 8 frottis avec une protection maximale de 90 % après un frottis négatif.

En France, aucune de ces conditions n'est réunie : le système de dépistage est pratiqué de façon spontanée en médecine de ville ; d'autre part, les faux négatifs cytologiques peuvent atteindre 25 à 40 %. La raison essentielle en est que le frottis est une méthode imparfaite dans les pays où le dépistage est spontané.

Des experts internationaux appartenant à l'EUROGIN (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia) se sont réunis en 1994 à Paris (38), et ont bien insisté sur le fait que, dans les pays où le dépistage n'est pas organisé, la fréquence des frottis doit être étroitement liée à la notion de facteur de risque laissée à l'appréciation du médecin .

De plus, le cancer du col étant en augmentation chez les femmes jeunes et paraissant plus agressif pour certains, il semble déraisonnable de ne pas faire de surveillance annuelle chez les patientes étant exposées au risque de cancer du col.

* Conduite à tenir devant un frottis anormal

Dans une étude récente du CRISAP (1994), effectuée sur plus de 800 000 frottis, la fréquence des frottis inflammatoires correspond à 20 % des frottis de dépistage (39).

Sur ces frottis, on retrouve des anomalies cellulaires plus ou moins spécifiques de l'agent infectieux. Des anomalies plus graves à type de dysplasie peuvent donc être masquées.

Il est donc nécessaire, si la présence d'un trop grand nombre de polynucléaires interdit l'analyse précise des autres éléments cellulaires ou s'il existe des cellules dystrophiques associées, d'effectuer un frottis de contrôle après traitement anti-infectieux local. Si les signes inflammatoires persistent, une colposcopie sera alors justifiée.

Un frottis anormal impose de faire une colposcopie par un spécialiste pour localiser les lésions et évaluer leur extension.

Les Sociétés de Pathologie cervicale et de Colposcopie ont proposé, en 1991, une nouvelle nomenclature concernant les différents aspects retrouvés lors de la colposcopie:

I . Aspects normaux

- A . Epithélium stratifié originel
- B . Epithélium cylindrique
- C . Zone de transformation normale

II . Aspects anormaux

- A . Au niveau de la zone de transformation
- B . En dehors de la zone de transformation exocol et vagin
 - 1. Epithélium acidophile (préciser discret ou marqué) :
 - plat
 - micropapillaire ou cérébriforme
 - 2. Mosaïque (préciser discrète ou marquée)
 - 3. Ponctuation (préciser discrète ou marquée)
 - 4. Leucoplasie (préciser discrète ou marquée)
 - 5. Zone iodonégative
 - 6. Vascularisation atypique

III . Suspicion colposcopique de cancer invasif

IV . Examen non satisfaisant

- A . Jonction squamo-cylindrique non visible
- B . Inflammation ou atrophie sévère
- C . Col non visible

V . Lésions diverses

- A . Surface micropapillaire non acidophile
- B . Condylome exophytique
- C . Inflammation
- D . Atrophie
- E . Ulcère
- F . Autres

Si la zone de jonction est visible, une biopsie à la pince dirigée sous colposcopie, après application d'acide acétique et de lugol, permet de porter un diagnostic étiologique précis. Si la zone de jonction n'est pas visible et qu'une exploration complète de la zone atypique n'est pas possible ou s'il y a discordance entre la colposcopie, la cytologie et l'histologie, une conisation diagnostique est indiquée.

En fonction de la sévérité de la lésion, plusieurs thérapeutiques sont possibles :

- méthodes destructrices ne permettant pas le contrôle histologique de la lésion :

- diathermocoagulation
- cryocoagulation
- thermocoagulation
- vaporisation laser CO₂, qui est la méthode la plus employée car elle permet une très bonne cicatrisation

- méthodes d'exérèse avec un contrôle anatomo-pathologique de la pièce opératoire permettant de préciser le type histologique et l'absence de lésion plus évoluée et donnant les limites de section (passée ou non en zone saine) :

- conisation au laser
- conisation au bistouri froid
- conisation à l'anse diathermique.

Les indications sont à peu près similaires suivant les auteurs :

- les lésions de bas grade, quand elles sont vues en totalité, seront traitées par méthodes destructrices, le plus souvent au laser.

- les lésions de haut grade, ou à jonction non visible ou avec discordance colpo-cyto-histologique, nécessitent une conisation.

- les conisations à l'anse ou au laser permettent des gestes limités particulièrement intéressants chez les femmes jeunes.

Cette attitude sera bien sûr adaptée en fonction des cas particuliers.

Ce traitement réalisé, la surveillance post-thérapeutique est primordiale car les lésions résiduelles et les récives sont possibles.

DIAGNOSTIC DU
CANCER DU COL
INVASIF

I DIAGNOSTIC DU CANCER DU COL UTERIN AU STADE CLINIQUE

1 - DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les signes cliniques du cancer du col peuvent correspondre aussi bien à un stade précoce qu'à un stade évolué des lésions.

1) Signes cliniques

Au stade de cancer clinique, les signes d'appel retrouvés sont le plus souvent des métrorragies, parfois des leucorrhées, ou des signes plus tardifs comme des douleurs pelviennes, des troubles urinaires ou rectaux, ou des signes généraux (amaigrissement, fièvre, anémie).

Les métrorragies sont le signe le plus évocateur. Elles consistent en des pertes de sang rouge, peu abondantes, permanentes ou intermittentes, survenant entre les règles. Fait essentiel, elles sont souvent provoquées par un rapport, une toilette ou un toucher vaginal.

Elles peuvent être de faible abondance, marron, noirâtres, ou au contraire de grande abondance par ulcération vasculaire, ou bien simuler des métrorragies fonctionnelles.

De toute façon, des métrorragies, surtout si elles sont provoquées, imposent un examen clinique soigneux du col avec des frottis.

Les leucorrhées sont souvent striées de sang ou de pus, malodorantes, parfois plus banales. Leur apparition devrait toujours conduire à un examen gynécologique.

Les douleurs pelviennes traduisent en général l'existence d'une forme étendue. Elles peuvent être sourdes, lancinantes ou être en rapport avec une compression ou un envahissement nerveux (lombo-sciatalgie) dans les formes localement étendues.

Les signes urinaires ou rectaux traduisent une maladie pelvienne étendue. Ils peuvent revêtir plusieurs formes : cystite, hématurie, pollakiurie, urétéro-hydronéphrose ou ténesme, épreintes, faux besoins.

Les signes généraux : anémie, fièvre, amaigrissement traduisent également une maladie évoluée.

Parfois, bien que macroscopiquement invasif, le cancer du col peut être parfaitement latent et découvert lors d'un examen systématique.

2) L'examen clinique

* L'examen au spéculum doit être pratiqué en premier afin d'observer une lésion non traumatique par le toucher, et sur laquelle les tests complémentaires et les prélèvements sont plus probants.

Les aspects observés sont :

- des formes bourgeonnantes, de taille variable (petit bourgeon irrégulier sur l'exocol ou forme prenant tout le col). Ces formes sont souvent hémorragiques au moindre contact.
- des formes ulcérées, irrégulières, térébrantes, à fond nécrosé, avec souvent un aspect de cratère détruisant le col.

- des formes beaucoup plus infiltrantes qui s'étendent vers l'endocol et l'isthme, réalisant des formes appelées " col en barillet ".
- le col peut avoir un aspect normal dans les formes très limitées ou dans les cancers de l'endocol.

L'examen au spéculum permet également de déplisser le vagin et de rechercher une extension à ce niveau en retirant le spéculum.

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

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

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

L'ensemble de cet examen gynécologique pelvien permet de faire le bilan d'extension loco-régional de la maladie et il sera refait sous anesthésie générale par une équipe pluridisciplinaire, pour permettre une bonne stadification de la maladie et définir au mieux la stratégie thérapeutique.

3) L'examen général

Il doit comporter :

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

4) Bilan d'extension

Le bilan d'extension dans le cancer du col est fondamental, car il permet de définir le stade anatomo-clinique de la tumeur initiale.

Il a essentiellement pour but de préciser l'extension locale, loco-régionale et ganglionnaire de la tumeur primitive. Il utilisera les données cliniques, radiologiques et endoscopiques.

a) Bilan local

Il est essentiellement fondé sur les données de l'examen clinique pelvien qui, comme nous venons de le voir, doit être réalisé sous anesthésie générale ou rachianesthésie pour que la patiente soit bien relâchée, permettant de plus une évaluation par plusieurs examinateurs (chirurgien, radiothérapeute).

On peut lors de cet examen, réaliser une hystérométrie, d'éventuels prélèvements complémentaires (au niveau de l'endocol, de l'endomètre, sur une lésion vaginale suspecte).

b) Bilan régional

On profite de l'anesthésie générale pour compléter le bilan en explorant les autres viscères pelviens par :

* La cystoscopie : elle doit être systématique pour bien préciser les rapports de la tumeur avec la vessie. On examine le trigone, en recherchant l'existence d'un envahissement direct ou d'un soulèvement. On repère les orifices urétéraux en recherchant une éventuelle béance ou un oedème. Enfin, on examine toute la paroi vésicale.

* La rectoscopie : non systématique, elle doit être réalisée lorsque la tumeur est à développement postérieur important ou qu'il existe une infiltration de la cloison recto-vaginale à l'examen clinique ou encore des troubles digestifs.

* Le bilan local de l'appréciation du volume tumoral cervical est complété par la prise d'une empreinte diagnostique réalisée par moulage. Elle permet de mieux préciser la surface et le volume du cancer, de préciser sa topographie par rapport à l'orifice externe et aux culs-de-sac vaginaux et de mesurer la dimension du vagin. C'est à partir de cette empreinte que peut être réalisé un applicateur moulé vaginal pour effectuer la curiethérapie.

2 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) Bilan radiologique et échographique

a) L'urographie intraveineuse

Elle renseigne sur l'anatomie des voies urinaires et ses anomalies (existence d'une bifidité urétérale, d'un rein pelvien : renseignement capital à connaître en cas de radiothérapie pelvienne) et sur le retentissement éventuel du cancer sur l'appareil urinaire.

- l'uretère peut être envahi dans son segment juxta-vésical; il peut être comprimé avec une dilatation plus ou moins importante en amont; il peut être dévié ou avoir simplement une image de " trop bel uretère " visible sur toute sa longueur.

- au niveau du rein et des cavités pyélo-calicielles, on recherche un retard de sécrétion, des dilatations. Il faut réaliser des clichés tardifs pour pouvoir évaluer l'importance d'un retard de sécrétion ou affirmer l'existence d'un rein muet.

- au niveau vésical, on recherche des signes d'envahissement direct sous la forme de lacunes, une rigidité, une empreinte.

Une urétéro-pyélographie rétrograde peut être utile en cas de rein muet pour préciser le siège de la sténose.

b) La lymphographie

L'usage de la lymphographie est contesté dans le bilan d'extension du cancer du col pour plusieurs raisons :

- les radiologues, les anatomistes et les chirurgiens n'emploient pas la même terminologie.
- l'interprétation radiologique est difficile.
- l'intérêt de cet examen n'est pas admis par tous les auteurs.

La lymphographie permet d'opacifier la chaîne iliaque externe, la chaîne iliaque primitive, les ganglions lombo-aortiques à partir des lymphatiques pédieux.

- Critères d'envahissement : la lacune est le signe majeur et le seul critère formel de positivité.

Sur les clichés du premier jour, l'envahissement se traduit par un blocage des voies de drainage normales, éventuellement associé à une circulation collatérale.

Sur les clichés du deuxième jour, il se traduit par des lacunes non traversées par des canalicules lymphatiques.

Il existe d'autres signes comme un micropiqueté ganglionnaire avec un aspect inhomogène ou une opacification moins nette, voire absente dans tout un territoire ganglionnaire.

- Intérêts de la lymphographie :

Intérêt pronostique : une lymphographie positive (selon les critères stricts de positivité) est le témoin quasi certain d'un envahissement ganglionnaire. A stade clinique égal, l'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique essentiel ainsi, dans les stades Ib, le taux de survie à 5 ans est de 90 % sans atteinte ganglionnaire et de 40 à 50 % quand les ganglions sont envahis (9).

Intérêt thérapeutique : pour BODY et col. (9), la lymphographie est un élément capital dans le choix de la stratégie thérapeutique. Pour lui, quelque soit le stade, une lymphographie positive est une contre-indication à la lymphadénectomie, et impose donc un traitement par irradiation transcutanée première.

La lymphographie donne une bonne cartographie ganglionnaire et permet ainsi une bonne adéquation des faisceaux d'irradiation au volume tumoral.

Enfin, elle peut être un élément de surveillance de l'efficacité du traitement par la réalisation de clichés abdomino-pelviens après traitement.

c) La tomодensitométrie (TDM)

Dans les formes avancées, la TDM permet une bonne appréciation du volume tumoral pelvien et de ses rapports avec les autres viscères pelviens.

Son intérêt semble surtout résider dans l'exploration abdominale à la recherche de ganglions lombo-aortiques. Sa spécificité et sa sensibilité dans cette indication sont de l'ordre de 80 % (9) nettement supérieures aux résultats obtenus par la lymphographie.

La lésion primitive cervicale se caractérise en tomодensitométrie par une augmentation du volume du col utérin. Parfois, on note une prise de contraste ou une hypodensité nécrotique. L'existence d'une déformation localisée avec asymétrie est très évocatrice d'une tumeur du col utérin.

La TDM peut également rechercher une éventuelle extension aux paramètres, mais les signes ne sont pas spécifiques.

d) L'hystérogographie

Elle n'a qu'un intérêt limité dans le bilan d'extension du cancer du col. Elle est pratiquée dans les formes endocervicales où on peut retrouver une lacune irrégulière, marécageuse.

e) L'échographie

Elle peut donner des renseignements sur le volume de la tumeur, l'envahissement des paramètres et sur les parois vésico-vaginales ou rectales surtout si l'examen est effectué par voie endovaginale et/ou endorectale.

Elle permet d'explorer le pelvis, l'appareil urinaire à la recherche d'une distension des cavités pyélo-calicielles pour les formes étendues avec retentissement urétéral.

Dans ce cas-là, l'échographie sera utile pour surveiller l'évolution d'une hydronéphrose lors d'une radiothérapie.

f) L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle s'est développée depuis quelques années et est utilisée de plus en plus couramment dans le diagnostic et le bilan des cancers du col.

Sa sensibilité est de 75 à 83 % et sa spécificité est supérieure à 90 % (40). Elle est supérieure à la TDM pour apprécier le volume tumoral. En revanche, l'extension aux paramètres est très difficile à mettre en évidence avec 60 à 80% de faux négatifs (9).

La fiabilité de l'exploration ganglionnaire par IRM reste très discutée.

Dans le bilan d'extension d'un cancer du col utérin survenant pendant la grossesse, l'IRM trouve une place de choix : en effet, c'est une technique non irradiante et les plans de coupe multiples s'adaptent parfaitement aux modifications cervico-isthmiques de l'utérus lors de la grossesse.

2) Place de la laparotomie exploratrice comme méthode de stadification

Certains auteurs ont été amenés à proposer une laparotomie exploratrice à la suite de constatations de discordances entre la stadification clinique et les découvertes opératoires.

De nos jours, il semblerait que, grâce à l'examen clinique sous anesthésie générale, à la lymphographie, à la tomodensitométrie et à l'IRM, on puisse obtenir une stadification fiable de la maladie et qu'il n'y ait plus lieu de réaliser de laparotomie exploratrice pour le bilan préthérapeutique (certains ayant proposé la laparoscopie dans cette indication).

3) Bilan biologique

- le bilan biologique général consiste en un bilan préopératoire classique pour les stades I et II.

En revanche, dans les formes plus avancées, on surveille plus particulièrement la fonction rénale (créatininémie).

Chez les malades traités par irradiation et en cas de maladie évoluée, il faut surveiller régulièrement le taux d'hémoglobine, de façon à conserver une bonne oxygénation des tissus irradiés.

- les marqueurs tumoraux sériques :

- Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) : sa sensibilité est très faible , de l'ordre de 10 à 20% (9). Son taux sérique ne s'élève que dans les formes très étendues.
- Le dosage de l'antigène SCC (" Squamous Cell Carcinoma ") : il s'agit d'une fraction de l'antigène TA-4 qui a été étudiée dans les cancers du col utérin. Des concentrations sériques élevées ont été retrouvées chez des patientes porteuses de cancer du col.

L'ensemble de ce bilan local, régional et général serait lourd s'il était pratiqué systématiquement pour chaque malade. En réalité, en dehors de certains examens indispensables comme l'urographie intraveineuse et la cystoscopie, les autres examens ne sont demandés au cas par cas.

TRAITEMENTS

TRAITEMENTS DU CANCER DU COL UTERIN

HISTORIQUE

Pendant longtemps, le traitement du cancer du col a été chirurgical. Les premières tentatives chirurgicales remontent à 1821 : SAUTER (1821), puis LISFRANC (1827) (hystérectomie par voie vaginale), et LAGENSBECK (1825) (hystérectomie par voie abdominale).

C'est vers 1898 que l'Autrichien WERTHEIM et J.L.FAURE ont mis au point séparément leur technique.

LEVEUF et GODARD pratiquent les premières lymphadénectomies en 1934 dans le traitement des métastases ganglionnaires.

En 1944, l'américain J.V.MEIGS relance le mouvement chirurgical en faisant une plus grande exérèse loco-régionale; il systématise le temps de la colpo-hystérectomie élargie et fait un curage ganglionnaire systématique.

En raison de la mortalité opératoire, la radiothérapie prend un essor considérable vers les années 1920 avec certains précurseurs comme JANEWAY aux Etats-Unis et REGAUD en France.

Mais, ce n'est qu'entre 1950 et 1960 avec l'apparition des rayonnements à haute énergie (Cobalt 60, accélérateurs) et d'expérimentations cliniques rigoureuses menées en particulier par FLETCHER et RUTLEDGE, que les progrès décisifs furent obtenus en ce qui concerne la radiothérapie exclusive.

En France, chirurgiens et radiothérapeutes s'associent harmonieusement, surtout après les travaux de BRENIER démontrant la supériorité de l'association radio-chirurgicale.

Nous étudierons les différents traitements selon les stades du cancer , à savoir successivement le stade Ia, les stades Ib et II, et enfin les stades avancés III et IV.

TRAITEMENT DU CANCER DU COL AU STADE IA.

La majorité des auteurs reconnaît que le cancer micro-invasif est une indication au traitement chirurgical.

1) Bases thérapeutiques

Le traitement du cancer micro-invasif doit prendre en compte deux risques : le risque local et le risque lymphatique ganglionnaire qui ont un aspect particulier dans le cancer micro-invasif :

- le risque local est en principe nul si la résection est passée en zone saine , qu'il s'agisse d'une hystérectomie totale simple voire même d'une conisation. Des récurrences peuvent toutefois être observées mais elles sont en général curables.

- le risque lymphatique ganglionnaire est plus préoccupant. Il se manifeste par des évolutions secondaires au niveau des parois pelviennes qui peuvent être tardives. Leur curabilité est basse, quasi nulle.

Le risque d'extension ganglionnaire dépend essentiellement de la profondeur de la pénétration du tissu conjonctif par la tumeur. En dessous de 3 mm, le risque est très faible (de l'ordre de 0,3 %). Au dessus de 3 mm, il oscille entre 5 et 10 % selon les estimations (9). Il dépend également de l'envahissement des espaces lymphatiques.

Les deux critères sont d'ailleurs liés puisqu'il est exceptionnel d'avoir un envahissement des espaces lymphatiques dans les tumeurs pénétrant le tissu conjonctif sur moins de 3 mm (1 cas sur 250).

Ces données morphologiques ont permis de modifier la classification FIGO et de distinguer au sein du stade Ia deux sous-unités :

- stade Ia1 que l'on peut appeler invasion stromale débutante. La pénétration est inférieure à 3 mm et il n'y a pas d'embols lymphatiques.

- stade Ia2 que l'on peut appeler microcarcinome véritable. La pénétration du tissu conjonctif est supérieure à 3 mm et il peut y avoir des embols lymphatiques.

2) Indications thérapeutiques

L'éventail des possibilités chirurgicales est large : suivant les auteurs, il va de la simple conisation jusqu'à l'hystérectomie élargie avec lymphadénectomie, en passant par l'hystérectomie simple avec ou sans lymphadénectomie (41). La plupart des auteurs tiennent compte de l'invasion en profondeur de la tumeur.

La découverte d'un carcinome micro-invasif se fait le plus souvent par l'étude histologique d'une pièce de conisation.

Deux situations peuvent se présenter :

- la résection passe en zone saine : il n'y a pas lieu d'envisager un geste complémentaire, même s'il s'agit d'un stade Ia2.

- la résection ne s'est pas faite in sano ou est douteuse : l'indication est portée en fonction des prévisions qu'on peut faire sur le volume tumoral.

Il faut tenir compte également du risque d'envahissement ganglionnaire. Au stade Ia1, la lymphadénectomie est inutile. Au stade Ia2, elle est nécessaire.

Il faut enfin prendre en considération l'âge de la patiente, son désir éventuel de maternité. Au total, on pourra proposer plusieurs schémas thérapeutiques :

- femmes jeunes et désireuses de maternité :

- stade Ia1 : conisation sans geste complémentaire si la résection est passée en zone saine
- stade Ia2 : conisation associée à une lymphadénectomie extra-péritonéale.

- femmes " non jeunes " ou ne désirant plus de maternité :

- stade Ia1 : conisation sans geste complémentaire si la résection est passée en zone saine
- stade Ia1 non réséqué in sano et stade Ia2 : traitement radical qui peut être selon les auteurs, soit une hystérectomie simple, soit une hystérectomie élargie associée à une lymphadénectomie.

TRAITEMENT DU CANCER DU COL UTERIN AUX STADES IB

ET II

Le cancer du col, à ces stades, est peu métastatique et son extension est essentiellement loco-régionale; par conséquent, le traitement sera principalement loco-régional visant à traiter trois éléments essentiels :

- le col et la partie adjacente du vagin
- les paramètres
- les chaînes ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Trois grandes méthodes thérapeutiques sont utilisées : la chirurgie exclusive, l'association radio-chirurgicale et l'irradiation exclusive.

Le choix de l'une de ces thérapeutiques dépend plus des habitudes de chaque centre que des résultats attendus. En effet, les différents essais randomisés ainsi que les travaux comparatifs réalisés jusqu'à présent ne mettent pas en évidence de différence fondamentale entre telle ou telle stratégie thérapeutique, surtout en terme de survie.

En revanche, la différence essentielle réside dans les complications, essentiellement urinaires pour la chirurgie et digestive pour la radiothérapie, l'association radio-chirurgicale semblant avoir le taux le plus faible de complications graves, ne dépassant pas 2 % (9).

Nous exposerons , dans un premier temps, les méthodes thérapeutiques, puis nous détaillerons les différentes indications.

1) Traitement chirurgical

La chirurgie a longtemps été le seul traitement proposé pour le cancer du col. Depuis quelques années, elle reprend une bonne place dans le traitement de ce cancer et cela est en partie dû à l'évolution de l'épidémiologie et à l'extension des moyens de dépistage : les cancers que l'on voit aujourd'hui sont généralement moins évolués, donc plus accessibles au traitement chirurgical.

a) Techniques chirurgicales

Toutes les techniques d'hystérectomie élargie ont en commun de comporter une dissection de l'uretère intraligamentaire. Cette dissection permet de récliner la corne vésicale et l'uretère terminal. Grâce à cette manoeuvre, il devient possible d'enlever, en même temps que l'utérus, une partie plus ou moins étendue du vagin ainsi que du tissu cellulaire pelvien qui entoure la jonction cervico-vaginale.

Avant de décrire les différents types d'hystérectomie, il est nécessaire d'effectuer un bref rappel anatomique concernant le tissu cellulaire pelvien.

La structure essentielle est représentée par le ligament cardinal ou ligament de Mackenrodt. En fait, ce n'est qu'un épaississement du tissu cellulaire. Il est tendu des bords latéraux du vagin à la paroi pelvienne latérale au niveau de l'épanouissement des branches de l'hypogastrique. Il repose, en bas, sur le releveur et est surmonté par le pédicule ombilico-pelvien. Il véhicule tous les vaisseaux qui vont aux viscères pelviens et tous ceux qui en viennent (veines et lymphatiques). C'est ce ligament cardinal qu'on coupe à distance plus ou moins grande de l'utérus dans l'hystérectomie (Annexe 1).

1- LES CINQ TYPES D'HYSTERECTOMIE ELARGIE ABDOMINALE

* Wertheim de type I

Le Wertheim de type I dans la classification de PIVER est une variante d'hystérectomie extrafasciale au cours de laquelle le dôme vaginal est dégagé pour que la section du vagin soit faite en dessous de son insertion sur le col. Les ligaments sont coupés au ras du tube génital et l'uretère n'est pas décroisé mais simplement repéré.

L'opération est conduite comme l'hystérectomie extrafasciale standard. L'artère utérine est coupée à hauteur de l'isthme.

On clamp ensuite le ligament cardinal au ras du col en disposant l'extrémité inférieure du clamp au point où s'insère le cul-de-sac latéral du vagin.

Après avoir coupé le ligament cardinal, on coupe les trois expansions basses :

- ligament recto-utérin (après ouverture du cul-de-sac de Douglas)
- ligament vésico-utérin (le cul-de-sac péritonéal vésico-utérin a été ouvert en début d'intervention)
- paracolpos.

* Wertheim de type II

Il est aussi appelé " Wertheim classique " : pour dégager le dôme vaginal, on décroise en début d'intervention uretère et artère utérine.

L'uretère est d'abord repéré. On ouvre ensuite le tunnel en sectionnant les petites fibres unissant l'adventice du conduit urinaire au ligament. Puis, on tunnellise le trajet ligamentaire.

L'artère utérine est sectionnée au point où elle croise l'uretère. On peut ensuite refouler vers l'avant et le dehors la portion intraligamentaire et préligamentaire de l'uretère et dégager ainsi l'extrémité "viscérale" du ligament cardinal avec ses deux expansions : on peut les couper plus loin et dégager plus bas le dôme vaginal. On finit en coupant le paracolpos.

*** Wertheim de type III**

Il est aussi appelé communément "opération de MEIGS".

Cette opération se distingue du "Wertheim classique" par le fait que la section du ligament cardinal est réalisée à distance de son insertion viscérale : au point où se produit le rétrécissement "en sablier" qui fait suite à la naissance de l'expansion antéro-latérale (ou pilier externe de la vessie).

La technique de MEIGS a été importée en France par MAGENDIE qui lui a apporté d'assez nombreuses modifications concernant notamment la lymphadénectomie : il amorce le curage obturateur en faisant un curage de la région rétro-crurale et réalise également un curage dans la région sous-sigmoïdienne où se trouvent des adénopathies recouvrant l'artère iliaque primitive gauche (42).

*** Wertheim de type IV**

Il se singularise par le fait que le ligament cardinal est coupé à son insertion pelvienne ou, du moins, le plus près possible de cette insertion.

La section de ce ligament se fait après qu'aient été ouvertes les fosses para-vésicale et para-rectale. On a décroisé au préalable artère utérine et uretère et on a ouvert le Douglas et sectionné les ligaments recto-utérins en décollant la face latérale du rectum de façon à couper le plus près possible du sacrum.

* **Wertheim de type V**

Il correspond à l'hystérectomie élargie avec cystectomie partielle. Cette intervention est réalisée dans certaines formes de cancers du col au stade IV. C'est généralement au moment où l'on doit couper le pilier interne qu'on constate l'envahissement ponctuel de la paroi vésicale. Il faut à ce moment-là détacher une collerette de tissu vésical qui partira en même temps que les organes génitaux. L'uretère est ensuite coupé puis réimplanté et la vessie est fermée.

QUERLEU(43) donne une classification plus simple où il différencie deux sortes d'hystérectomie :

- l'hystérectomie élargie proximale où la limite externe de l'exérèse se situe à l'aplomb de l'uretère en dedans de l'origine du pilier externe. Elle s'accompagne habituellement d'une colpectomie limitée aux culs-de-sac vaginaux.

- l'hystérectomie élargie distale où la limite externe de l'exérèse est au ras de la paroi pelvienne. C'est l'opération des traitements chirurgicaux exclusifs ou premiers, habituellement associée à une large colpectomie du tiers supérieur du vagin (Annexe 1).

2 - LYMPHADENECTOMIE

La lymphadénectomie classique est la lymphadénectomie ilio-pelvienne. Elle procède à l'ablation de tous les ganglions des chaînes iliaque externe, iliaque interne et iliaque primitive. En réalité, cette lymphadénectomie n'est jamais complète : elle néglige obligatoirement les ganglions de la chaîne iliaque interne qui sont situés dans la convergence des racines de la veine iliaque interne.

Certains spécialistes tendent aujourd'hui à ajouter également l'exérèse des ganglions lombo-aortiques en remontant jusqu'à la veine rénale gauche ce qui alourdit le geste chirurgical.

3 - OPERATIONS VAGINALES

Les opérations vaginales ont l'inconvénient de ne pas comporter de lymphadénectomie. Celle-ci est réalisée séparément, soit dans le même temps, soit dans un deuxième temps. Elle est faite par voie extra-péritonéale.

Le développement et les progrès récents de la coelioscopie ont permis de mettre au point des techniques de lymphadénectomie endoscopique. Selon les auteurs, ces techniques sont controversées (risque de dissémination du cancer au niveau de la paroi abdominale, existence de faux négatifs) mais elles tendent à se développer de plus en plus.

Le principe de la lymphadénectomie diagnostique endoscopique suivi, dans un deuxième temps, lorsque les ganglions sont indemnes, d'une hystérectomie vaginale radicale, a été conçu par DARGENT.

La coelioscopie permet, outre la lymphadénectomie et la transposition ovarienne éventuelle, de préparer avec une grande rapidité les fosses pararectale et paravésicale et de couper, après coagulation ou ligature, l'artère utérine (43).

Pour mémoire, citons l'opération de SCHAUTA (hystérectomie vaginale élargie).

b) Inconvénients de la chirurgie

- Mortalité

La fréquence des morts postopératoires explique que la chirurgie ait été abandonnée peu de temps après l'invention du radium. En fait, dès les années 1950, des séries relativement importantes sans mortalité ou avec une mortalité très faible étaient publiées: pas de morts dans les séries de MEIGS (100 cas), de COUNSELLER (130 cas), 2 morts dans la série de BRUNSCHWIG (240 cas) (9).

Les chiffres actuels se situent entre 0 et 2 % avec une moyenne de 1%.

La maladie thromboembolique représente aujourd'hui la première cause de mortalité. Des études ont montré que le risque d'embolie était 10 fois plus important après les opérations pour cancer qu'après les opérations pour lésion bénigne. Le risque semble également plus grand dans les hystérectomies par voie abdominale que dans les hystérectomies par voie vaginale (le Schauta serait trois fois moins dangereux que le Wertheim).

L'infection et les hémorragies n'ont pas totalement disparu et peuvent encore mettre en jeu le pronostic vital.

- Morbidité

La morbidité postopératoire est dominée par les complications urinaires et, au premier rang d'entre elles, les complications urétérales.

Fistules urétéro-vaginales

Elles peuvent être dûes à deux mécanismes :

- traumatisme opératoire méconnu : elles se manifestent alors dès les premiers jours des suites opératoires.

- nécrose de la portion juxta-vésicale de l'uretère, conséquence d'une dénudation trop poussée des uretères : elles surviennent entre le 10ème et le 20ème jour postopératoire et se traduisent par la survenue d'une perte d'urines par le vagin et, surtout, par l'existence d'une flaque péri-urétérale ou paravésicale sur l'urographie intraveineuse de contrôle.

Elles peuvent être diagnostiquées grâce à une épreuve au bleu et seront traitées soit par la montée d'une sonde urétérale si cela est possible, soit par une réintervention avec réimplantation urétérale dans le dôme vésical.

Fistules vésico-vaginales

Elles sont relativement rares (de 0 à 5 %). Elles siègent en général, au niveau du trigone. La guérison peut être obtenue grâce au maintien en place d'une sonde vésicale si l'orifice fistuleux vérifié en cystoscopie est de petite taille; plus souvent, il faudra réaliser une suture des parois vésicales après résection de l'orifice fistuleux ou bien une épiploplastie qui peut s'avérer nécessaire pour fermer la brèche vésicale (44).

Sténoses urétérales

Elles constituent la deuxième grande complication urinaire. Leur symptomatologie est le plus souvent inexistante. La sténose siège généralement au niveau de la partie terminale de l'uretère pelvien; à ce niveau, l'uretère est enserré dans une gangue de sclérose et présente, une fois libéré, un aspect blanchâtre et dévascularisé.

Il est parfois difficile de savoir si la sténose est consécutive à l'intervention chirurgicale ou à des séquelles d'irradiation lorsque le patient a bénéficié d'une radiothérapie complémentaire.

La plupart du temps, l'anomalie régresse ou demeure absolument stationnaire. Les indications opératoires sont donc rares et ne doivent être prises que quand il existe une atteinte de la fonction rénale.

Les lymphocèles

Ce sont des complications étroitement liées à la lymphadénectomie : il s'agit d'un épanchement lymphatique enkysté sous-péritonéal, plaqué contre la paroi pelvienne et pouvant entraîner, en cas de volume important, une compression vésicale ou urétérale.

Pour les limiter, certains proposent soit un drainage non aspiratif de la lymphadénectomie soit de ne pas faire de fermeture péritonéale pour permettre la résorption de la lymphe.

On distingue deux types de lymphocèle :

- celles qui n'ont qu'une traduction radiologique : ce sont les plus fréquentes et elles sont diagnostiquées lors de l'urographie intraveineuse pratiquée systématiquement au 10ème jour postopératoire : images d'uretère pelvien fin, dilatation urétéro-pyélo-calicielle, image vésicale piriforme " en sablier ".

Généralement, ces lymphocèles n'ont pas de conséquence : l'urographie intraveineuse se normalise spontanément ou sous corticoïdes.

L'échographie peut également aider à faire le diagnostic mais il est parfois difficile de différencier une lymphocèle d'un hématome.

- celles qui ont une traduction clinique qui impose alors un geste chirurgical : elles sont peu fréquentes, de l'ordre de 2,5 %.

Une semaine après l'intervention apparaissent des douleurs lombaires ou au niveau des fosses iliaques accompagnées ou non de fièvre. Cliniquement, il existe un empâtement au niveau d'une des deux fosses iliaques et un bombement latéral au toucher pelvien.

Le traitement consiste en un drainage par voie sous-péritonéale.

Les complications du traitement chirurgical du cancer du col utérin peuvent donc être multiples et variées. C'est pourquoi, tout geste chirurgical doit être suivi d'une surveillance postopératoire étroite, aussi bien clinique que radiologique avec, notamment une urographie intraveineuse de contrôle 10 jours après l'intervention au moindre doute ou même systématique pour certains.

c) Avantages de la chirurgie

L'avantage essentiel de la chirurgie est d'offrir un bilan exact de l'extension tumorale, ce qui guide la conduite à tenir. En effet, l'examen clinique est très subjectif, malgré l'aide apportée par les examens para-cliniques.

Le deuxième avantage est la conservation des ovaires chez les femmes jeunes. C'est un sujet particulièrement intéressant pour notre étude puisqu'elle s'adresse, en général aux femmes de moins de 40 ans.

Le premier qui en a proposé le principe est l'américain MAC-CALL en 1957 (9) pour éviter l'effet de castration de la radiothérapie.

On sait que les métastases ovariennes dans le cancer du col sont exceptionnelles (environ 3 % des cas). De plus, ces métastases s'observent exclusivement dans les cancers avancés. Dans les stades I à III, on ne trouve jamais de métastase ovarienne, même dans les cas les plus agressifs. La seule exception concerne les adénocarcinomes du col où la fréquence peut aller de 7 % au stade I à 28 % au stade III (9).

Il faut rappeler également que le cancer du col utérin n'est pas hormono-dépendant. Il n'y a donc aucun risque à conserver les ovaires quand on traite un cancer du col au stade I ou II.

En fonction de ces données, la conservation ovarienne est devenue une technique largement utilisée.

La plupart des auteurs effectuent une transposition latérale des ovaires (45, 46, 47) dans les gouttières pariéto-coliques. Les ovaires sont ensuite repérés au moyen d'un clip en vue de la radiothérapie.

Elle peut être réalisée sous coelioscopie en cas de radiothérapie exclusive ou dans les traitements par voie basse.

Dans la série de MICHEL (45), sur 37 patientes ayant bénéficié d'une transposition ovarienne, 31 n'ont eu aucun signe de ménopause. 5 ont été ménopausées et ont dû recourir à un traitement substitutif. Enfin, une patiente a présenté une métastase ovarienne.

La conservation ovarienne par transposition semble être une technique dénuée de toute morbidité et qui permet aux femmes jeunes atteintes d'un cancer du col à un stade peu avancé de conserver leur fonction ovarienne et d'éviter ainsi les inconvénients d'une ménopause précoce.

Certains auteurs sont encore contre ce principe, et y trouve plus d'inconvénients que d'avantages (48).

d) Indications électives de la chirurgie radicale.

C'est bien sûr un sujet dont la discussion reste ouverte et les indications varient selon les écoles.

- Chez les femmes jeunes, la chirurgie première est intéressante car elle permet, comme nous l'avons vu la conservation ovarienne.

Cette indication est retenue à l'Institut Gustave Roussy à Paris, où toute femme de moins de 40 ans qui présente une tumeur de moins de 2 cm de diamètre bénéficie d'une chirurgie première avec transposition ovarienne (49).

Il en est de même à Lyon où DARGENT adopte la même attitude (1). L'intervention consiste en une hystérectomie par voie basse associée à une lymphadénectomie extra-péritonéale sous endoscopie.

- Les infections utérines et péri-utérines, qui constituent une contre-indication à l'irradiation, devraient bénéficier d'une chirurgie première.

- La grossesse est une situation où la chirurgie première est intéressante car les patientes sont jeunes et qu'elle permet l'évacuation de l'utérus.

Pour DARGENT et col., l'hystérectomie radicale en "bloc" est, au premier trimestre, moins traumatisante que "l'avortement actinique". Après le troisième mois, il préconise une hystérectomie radicale tout de suite après la césarienne, qu'on sacrifie le foetus ou qu'on attende sa viabilité.

- Les indications de la chirurgie élective selon le stade sont très discutées :

- Petits cancers au stade Ib : le traitement chirurgical dans les cancers au stade Ib mesurant moins de 3 cm donne des résultats excellents , au moins égaux à ceux de la radiothérapie (50).
- Gros cancers au stade Ib et cancers au stade IIa : ils ont un pronostic moins favorable, mais il n'y a pas de différence évidente entre les résultats de la chirurgie et ceux de la radiothérapie (9).
- Cancers au stade IIb : pour la majorité des auteurs, les cancers du col utérin au stade IIb sont une contre-indication au traitement chirurgical.

BERNASCHEK et SCHALLER, après leur étude portant sur 134 cas en 1976, préconisent la radiothérapie plutôt que la chirurgie.

En revanche, DARGENT et col. , pensent comme BURGHARDT que les patientes atteintes d'un cancer du col au stade IIb doivent bénéficier d'une chirurgie, car ils estiment qu'une fois sur trois, le cancer est un véritable stade IIb et que, le reste du temps, il s'agit d'une surévaluation du stade (9).

2) Traitement par radiothérapie exclusive

Tous les stades du cancer du col utérin peuvent être traités par radiothérapie. Les stratégies thérapeutiques varient suivant le stade, le volume tumoral et le degré d'extension de la tumeur.

On dispose, à l'heure actuelle, de deux techniques d'irradiation : la curiethérapie utéro-vaginale endo-cavitaire utilisée depuis plus de 50 ans et la radiothérapie externe, développée au cours des années 70 par FLETCHER et RUTLEDGE aux Etats-Unis.

a) Stratégies thérapeutiques

La radiothérapie externe intervient le plus souvent avant la curiethérapie endo-cavitaire. En effet, elle permet de traiter l'ensemble du volume cible et, donc, de provoquer une régression tumorale le plus souvent complète des lésions macroscopiques.

La curiethérapie agit alors sur une anatomie redevenue normale ou sur un reliquat tumoral de petit volume.

b) Techniques de traitement

1 - RADIOTHERAPIE EXTERNE

Actuellement, on utilise les photons de radiothérapie de haute énergie (10 à 25 MV) produits par les accélérateurs linéaires. Ces appareils ont l'avantage sur le télécobalt de permettre de délivrer des doses importantes aux organes cibles tout en réduisant au maximum la dose en surface.

Le volume cible pelvien comporte l'utérus (corps et col), éventuellement les annexes, le vagin, les chaînes ganglionnaires iliaques interne, externe et primitive.

Le plus souvent, on utilise de larges champs, un antérieur, un postérieur et deux latéraux. Ces champs sont limités en haut par le bord supérieur de L5, en bas par la partie inférieure du vagin (tiers supérieur du vagin pour les stades I et vagin en totalité pour les autres stades) et latéralement par le bord externe des ganglions iliaques externes ce qui correspond au tiers moyen du toit cotyloïdien.

La dose délivrée par radiothérapie externe varie en fonction du volume tumoral :

- dans les formes les moins évoluées, la dose minimale sur l'ensemble du pelvis est de 20 Gy ; elle est suivie d'une curiethérapie puis elle est poursuivie jusqu'à 40 Gy. Un deuxième temps de curiethérapie est alors réalisé.

La contribution globale (radiothérapie externe et curiethérapie) est de 45 Gy au niveau des aires iliaques primitives et de 50 Gy au niveau des aires iliaques externes..

- dans les formes étendues, la radiothérapie externe délivrera 40 Gy. Un premier temps de curiethérapie sera alors pratiqué si la régression lésionnelle est pratiquement complète. Dans le cas contraire, elle sera poursuivie jusqu'à 50 Gy. Les doses peuvent monter jusqu'à 70 Gy si l'envahissement ganglionnaire est très important.

Pour une irradiation pelvienne, la dose hebdomadaire est comprise entre 8,5 et 10 Gy, délivrée en 4 à 6 séances par semaine.

2 - CURIETHERAPIE

Cette méthode d'irradiation consiste à introduire des radioéléments au contact ou à l'intérieur même de la tumeur. Elle permet de délivrer une dose élevée dans la tumeur et son environnement immédiat et une dose faible bien moindre dans les organes de voisinage. Elle est un élément essentiel dans la conduite du traitement du cancer du col.

Les techniques comportent :

- un ou plusieurs temps de curiethérapie endo-cavitaire vaginale et utérine.
- parfois, une contribution de curiethérapie interstitielle, seule ou associée à la curiethérapie endo-cavitaire.

Curiethérapie endo-cavitaire

Les sources utilisées sont maintenant des radioéléments artificiels : le Césium 137 ou l'Iridium 192. Le Radium a été définitivement abandonné en France dans les années 70 pour des raisons plus liées à des problèmes de radioprotection que d'inefficacité.

Les applicateurs utilisés permettent de placer une ou plusieurs sources intra-utérines et une source dans chaque cul-de-sac latéral vaginal. De nombreux applicateurs ont été proposés avec différents objectifs : s'adapter à chaque cas sur le plan anatomique (tolérance), mieux assurer la stérilisation tumorale (contrôle local), permettre un chargement différé (radioprotection) (51).

Trois modèles sont utilisés :

- l'applicateur de FLETCHER
- l'applicateur de DELOUCHE
- l'applicateur vaginal moulé de CHASSAGNE et PIERQUIN qui permet d'obtenir une adaptation parfaite, donc une bonne tolérance et une bonne contention.

La mise en place de l'applicateur se fait sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Ce temps est délicat pour le radiothérapeute : celui-ci doit pouvoir imaginer, au moment de son application, le volume qui sera efficacement traité en fonction de l'implantation réalisée. Les sources radioactives sont mises en place dans ces différents applicateurs une fois seulement la patiente de retour dans la chambre de curiethérapie située en zone protégée.

De nos jours, on utilise des projecteurs de source commandés à distance qui permettent le retrait et la réinsertion des sources radioactives autant de fois qu'il s'avère nécessaire pour les visites et les soins. La radioprotection du personnel médical et paramédical intervenant au cours des actes de curiethérapie est ainsi devenue pratiquement complète.

La dosimétrie de la curiethérapie est effectuée par ordinateur à partir de radiographies orthogonales réalisées immédiatement après la curiethérapie. La spécification de la dose se fait en suivant les recommandations du Groupe Européen de Curiothérapie (GEC) reprises actuellement dans le rapport ICRU 38 (51).

Curiothérapie interstitielle

Elle peut se faire par voie transpérinéale, transvaginale et périnéatique. Le radioélément utilisé est l'iridium 192.

La voie transpérinéale permet de traiter aussi bien les lésions des parois vaginales que celles des espaces paravaginaux ou des paramètres.

La voie transvaginale est seulement adaptée pour les traitements des lésions résiduelles paracervicales ou paravaginales de petites dimensions.

c) Surveillance en cours de radiothérapie

La surveillance doit être hebdomadaire. Son but est d'évaluer la régression tumorale, de détecter ou de traiter toutes les manifestations aiguës en rapport avec le traitement. Elles peuvent être digestives (nausées, vomissements, diarrhée), urinaires, hématologiques mais elles sont, en général passagères.

Les complications tardives, rectales et urinaires sont devenues plus rares depuis l'apparition d'un mode de prévention fondé sur une meilleure connaissance de la distribution de la dose aux points de référence des organes critiques et ce, grâce au développement de la dosimétrie par ordinateur.

3) Traitement par association radio-chirurgicale

Cette stratégie thérapeutique, préconisée par l'Ecole Française est largement majoritaire dans le traitement des stades I et II. Elle consiste en une association radio-chirurgicale : curiethérapie utéro-vaginale suivie, 6 semaines après, du traitement chirurgical puis d'une irradiation complémentaire en cas d'envahissement ganglionnaire.

La séquence dans laquelle s'enchaînent ces différentes thérapeutiques peut être modifiée en fonction des indications.

Le but de l'association radio-chirurgicale est d'augmenter le taux de contrôle local tout en diminuant le risque de complications graves. Ceci implique une collaboration étroite entre chirurgien et radiothérapeute.

Le but de la curiethérapie est de stériliser la lésion cervicale. Ceci permet de réduire l'importance de l'exérèse chirurgicale et de réduire le risque " théorique " de dissémination du traitement chirurgical premier.

Le but de la chirurgie est de :

- supprimer l'utérus, source possible de récurrences, ainsi que les foyers non stérilisés ; supprimer l'utérus irradié qui peut être le lieu de pyométrie par sténose de l'orifice cervical.
- réaliser une cellulo-lymphadénectomie de façon à préciser l'envahissement ganglionnaire, ce que ne peut faire de façon certaine aucun examen complémentaire. Ceci a un double intérêt thérapeutique et pronostique.

Le but de l'irradiation pelvienne est de :

- en préopératoire : réduire le volume tumoral
- en postopératoire : compléter le traitement seulement en cas de lymphadénectomie positive.

a) Méthodes thérapeutiques

* Radiothérapie

Les appareillages, les radioéléments utilisés pour l'irradiation sont les mêmes que ceux utilisés pour les traitements par radiothérapie exclusive.

Lorsqu'on utilise la séquence thérapeutique irradiation transcutanée puis curiethérapie, la dose totale habituellement délivrée est de 45 à 50 Gy avec un fractionnement de 1,80 à 2,25 Gy par séance et 4 à 5 séances par semaine.

Après le premier temps d'irradiation délivré à la dose de 45 à 50 Gy et dans les formes avec envahissement paramétrial ou avec envahissement ganglionnaire iliaque, après la curiethérapie, il est souvent utile de compléter la dose au niveau d'un paramètre initialement envahi ou des chaînes ganglionnaires iliaques. L'irradiation complémentaire est faite de façon à obtenir une dose totale de 60 Gy.

Lorsqu'une patiente a été traitée par la séquence curiethérapie et colpo-hystérectomie avec lymphadénectomie, si la lymphadénectomie s'avère positive, il est nécessaire d'effectuer une irradiation complémentaire au niveau des chaînes ganglionnaires. Une protection sera mise en place au niveau des aires qui ont déjà été irradiées par la curiethérapie (organes centro-pelviens, vessie et rectum). Le volume à irradier sera fonction du siège de l'envahissement histologique observé.

* Chirurgie

L'exérèse chirurgicale est plus limitée que dans la chirurgie exclusive, notamment dans la dissection des uretères et des paramètres. La lymphadénectomie est, par contre, identique à celle décrite dans la chirurgie exclusive.

L'intervention chirurgicale la plus utilisée est le Wertheim de type II ou "Wertheim classique". Certains auteurs utilisent également le Wertheim de type I où l'uretère n'est pas décroisé. PIANA (9) a abandonné après curiethérapie l'exérèse des paramètres proximaux, comme dans le Wertheim de type II, car il admet que les éventuelles micro-métastases des paramètres proximaux sont efficacement traitées sans risque urétéral par la radiothérapie complémentaire.

b) Avantages de l'association radio-chirurgicale

Ils sont au nombre de trois :

- Possibilité de conservation des ovaires : nous avons vu que cela est possible chez les femmes de moins de 40 ans, ayant un cancer du col au stade Ib de petit volume.

LARUE-CHARLUS (52), en 1987, propose une transposition ovarienne temporaire par voie coelioscopique sans modification de la séquence thérapeutique classique. Cette technique consiste, en utilisant l'anesthésie de la curiethérapie, à mettre en place par voie coelioscopique un clip de Filschie sur la partie moyenne de chaque trompe et, grâce à un fil fixé dans chaque fosse iliaque, de tirer les annexes à distance du col et donc du champ de la curiethérapie.

Les fils de suspension sont sectionnés à la fin de la curiethérapie, permettant aux annexes de retrouver leur position initiale. Grâce à cette technique originale, réalisée toutefois sur un petit nombre de cas, les ovaires ne reçoivent qu'une dose de l'ordre de 4,5 Gy.

- Stérilisation du col : constatée sur la pièce opératoire, elle dépend de deux paramètres essentiels : l'intervalle entre la curiethérapie et la chirurgie et le volume tumoral

Après la curiethérapie, la colpo-hystérectomie est faite en général dans un délai de 6 semaines. En effet, l'effet biologique de l'irradiation n'est pas immédiat et peut s'étendre sur 2 à 3 mois. Le pourcentage de cols non stérilisés est très sensiblement moins élevé après 6 semaines qu'après 4 semaines. Dans l'étude de TIMMER, il y a 17% de cols non stérilisés pour les stades Ib et 20 % pour les stades IIa après un intervalle de 4 semaines et les taux tombent respectivement à 6 et 3 % après un intervalle de 6 semaines (9).

L'application de la curiethérapie est directement reliée au volume tumoral et est d'autant plus efficace que celui-ci est plus petit.

On sait que la stérilisation du col a une valeur pronostique importante (53). L'incidence des métastases ganglionnaires est directement liée à la présence de tissu cancéreux cervical après la curiethérapie : pour TIMMER, le pourcentage d'envahissement ganglionnaire est de 9 % en cas de col stérilisé contre 43 % lorsque le col n'est pas stérilisé. Pour MARZIALE, la survie passe de 86,8 % à 54,3 % selon que la tumeur a été stérilisée ou non (9).

Dans les différentes séries, il existe 5 à 26 % de cols non stérilisés; le chirurgien opère donc un cancer du col stérilisé par la curiethérapie dans au moins 80 % des cas.

	Présence de tumeur résiduelle		Absence de tumeur résiduelle	
	(T+)	(%)	(T-)	(%)
GALLION (1985)	5/14	36	2/29	7
VAN NAGELL (1986)	1/9	12	1/23	4
RUSSEL (1987)	3/8	37,5	1/8	12,5

Tableau 7 - Fréquence des récidives en fonction de la présence (T+) ou de l'absence (T-) de tumeur résiduelle sur la pièce opératoire après irradiation transcutanée et/ou curiethérapie.

- Irradiation transcutanée seulement en cas d'envahissement ganglionnaire : pour BODY et col., la lymphographie a une valeur indicative au niveau de l'attitude thérapeutique : positive, la lymphadénectomie pelvienne est récusée et le traitement débute par une radiothérapie ; négative, la lymphadénectomie est alors indiquée.

L'envahissement ganglionnaire histologique est un élément pronostique important. Il conduit à pratiquer une radiothérapie externe postopératoire, dans seulement 8 à 23 % des stades I et 30 à 37 % des stades II.

La majorité des auteurs est d'accord sur le principe d'une radiothérapie postopératoire en cas d'envahissement ganglionnaire : elle augmente le contrôle local de la maladie. Par contre, il semblerait que les métastases soient plus fréquentes après radiothérapie.

Enfin, il n'existe aucun consensus sur le fait que la radiothérapie en cas d'envahissement ganglionnaire augmente la survie.

BALTZER a publié une étude portant sur 980 patientes atteintes de cancer épidermoïde au stade I et II dont une moitié seulement a été, après l'opération élargie, irradiée. Les chances de survie apparaissent significativement moins bonnes chez les patientes irradiées : 75,9 % contre 86,3 % (9).

c) Inconvénients de l'association radio-chirurgicale.

Les complications sont minimales : les taux de mortalité opératoire ne dépassent pas 1 à 2 % et les complications graves pouvant entraîner des reprises opératoires et laisser des séquelles invalidantes (fistules urinaires ou digestives) n'excèdent pas non plus 2 %.

Les complications postopératoires :

- les lymphocèles ont une fréquence variable (0,5 à 3,6 %)
- les complications urinaires ont un taux très bas : le taux de fistule est de l'ordre de 1 à 2 %; le taux de sténose urétérale est de 1 à 6 %.
- le retentissement sur la sexualité est un élément particulièrement intéressant à souligner puisque notre étude concerne les femmes jeunes : 20 à 25 % des patientes opérées d'un cancer du col ont des dysfonctions sexuelles et 6 à 20 % interrompent définitivement toute activité sexuelle (9).

Ces répercussions sont la conséquence d'un raccourcissement du vagin en rapport avec la colpectomie qui ne dépasse pas 2 à 3 cm, ainsi que de l'atrophie et de la fragilité de la muqueuse vaginale provoquées par la curiethérapie. Ces effets peuvent être majorés si la femme a subi une castration.

Toute femme qui doit bénéficier d'un tel traitement doit donc être prise en charge et informée : on doit préconiser la reprise précoce des rapports, l'utilisation éventuelle de lubrifiants, le traitement local de l'atrophie vaginale et éventuellement l'instauration d'un traitement substitutif.

d) Indications du traitement radio-chirurgical

En fonction du centre dans lequel la patiente est adressée, elle bénéficiera d'une des trois méthodes thérapeutiques, le choix étant essentiellement le fait de la pratique de l'équipe chirurgicale qui la prend en charge. L'équipe de BODY utilise le plus souvent le traitement radio-chirurgical en modifiant l'ordre des différentes séquences thérapeutiques en fonction de plusieurs paramètres :

- l'opérabilité (une contre-indication opératoire conduit à une radiothérapie exclusive).

- l'âge de la femme, en prenant en compte chez la femme jeune l'intérêt de la conservation ovarienne et de la préservation d'une sexualité normale.

- le stade, et à stade égal le volume tumoral, facteur pronostique important.

- le résultat de la lymphographie.

- les conditions anatomiques particulières (prolapsus, col restant, atrésie vaginale).

* Stades Ib et IIa

Les traitements varient suivant les écoles :

- BODY et col. proposent la séquence : curiethérapie - chirurgie suivie ou non d'une radiothérapie externe (9).

La curiethérapie utéro-vaginale est le premier temps thérapeutique et précède le temps chirurgical de 4 à 6 semaines. L'intervention qui leur semble la plus adaptée est l'opération de Wertheim de type II. Pour la lymphadénectomie, ils réalisent un évidement ganglionnaire emportant les chaînes iliaque primitive, iliaque externe, obturatrice et hypogastrique.

Pour certains auteurs, une lymphadénectomie iliaque externe avec étude histologique extemporanée des ganglions les plus représentatifs est réalisée dans un premier temps ; la découverte d'un envahissement ganglionnaire iliaque externe impose alors un curage ilio-pelvien complet concernant la chaîne iliaque primitive, complété pour certains par un curage lombo-aortique.

L'équipe de BODY ne pratique jamais de lymphadénectomie lombo-aortique réglée. Ils se limitent à l'exérèse sélective des ganglions lombo-aortiques volumineux et indurés, guidée par la palpation peropératoire. Un envahissement au niveau de ces ganglions contre-indiquerait la lymphadénectomie ilio-pelvienne.

En revanche, MICHEL associe systématiquement à la colpo-hystérectomie avec lymphadénectomie, une lymphadénectomie lombo-aortique depuis Mai 1985 à l'Institut Gustave Roussy (150 cas), dans le but d'améliorer le bilan d'extension de la maladie et de mieux adapter le traitement adjuvant postopératoire ; la fréquence de l'envahissement ganglionnaire lombo-aortique dans cette série est de 26,4 % dans les stades Ib et de 37,3 % dans les stades IIb.

La radiothérapie externe postopératoire ne concerne que les patientes ayant un envahissement ganglionnaire histologique. L'irradiation comprend les chaînes ilio-pelviennes et, en cas d'envahissement iliaque primitif ou lombo-aortique, elle est étendue aux chaînes lombo-aortiques.

- EINHORN et al. (53) obtiennent d'excellents résultats en utilisant la séquence thérapeutique curiethérapie - chirurgie dans les stades Ib (96 % de survie à 5 ans sans récurrence) avec un taux de complications extrêmement faible . En revanche, dans les stades IIa étendus, la curiethérapie préopératoire pourrait prédisposer aux récurrences locales (66 % de survie à 5 ans sans récurrence) : dans ces stades, ils proposent une radiothérapie externe postopératoire.

- Certains auteurs proposent une séquence thérapeutique “ modifiée ”:

L'irradiation transcutanée peut être utilisée en premier temps thérapeutique dans deux circonstances : lorsque la lymphographie préopératoire est positive et dans les cas où le col est gros “ en barillet ” (les normes varient selon les auteurs : 4 cm pour VAN NAGELL, supérieures ou égales à 5 cm pour GALLION et PEREZ, supérieures ou égales à 6 cm pour ARTMAN et WEEMS)

Dans les cas où l'évolution est favorable , l'irradiation transcutanée aura permis une régression tumorale suffisante pour faire la curiethérapie, puis terminer par la chirurgie.

Si la régression tumorale est insuffisante, il est préférable de continuer par la chirurgie car la curiethérapie ne peut, dans ce cas, englober toute la tumeur.

Pour PIANA, les tumeurs centro-pelviennes de plus de 6 cm constituent une indication de la chirurgie première suivie d'une irradiation transcutanée pelvienne et/ou lombo-aortique selon le résultat des ganglions, et, dans tous les cas, d'une curiethérapie vaginale(9).

La chirurgie peut également constituer le premier temps du traitement ; elle sera suivie de curiethérapie vaginale et d'irradiation transcutanée en fonction du résultat de la lymphadénectomie. Les indications ont déjà été évoquées : femmes jeunes (intérêt de la conservation ovarienne), grossesse, cancer sur col restant ou sur prolapsus extériorisé, existence d'une pyométrie.

* Stades IIb

Les stades IIb sont marqués par une fréquence élevée des métastases ganglionnaires : ils constituent donc une indication de la radiothérapie exclusive, le traitement tendant à se rapprocher de celui des stades III.

4) La chimiothérapie

Elle peut être indiquée dans les stades I et II lorsque la maladie loco-régionale semble être passée au stade général : pour LHOMME (54), à l'Institut Gustave Roussy, les critères sont définis par la présence de métastases lombo-aortiques et de plus de trois ganglions pelviens envahis.

Parmi les protocoles utilisés, le protocole BEMP donne les meilleurs taux de réponse. Il associe le cisplatine, la bléomycine, la vindésine et la mitomycine C. Les résultats donnent une survie à 2 ans sans récurrence de 91 % pour les malades N-, 57 % pour les malades N+ pelviens et 47 % pour les malades N+ lombo-aortiques.

La chimiothérapie est également utilisée par certains auteurs comme premier traitement des gros cols en "barillet".

TRAITEMENTS DU CANCER DU COL AUX STADES III ET IV.

La radiothérapie externe exclusive est la méthode de choix utilisée par la majorité des auteurs comme traitement du cancer du col aux stades avancés.

Pour les cancers étendus jusqu'à la paroi pelvienne, et, pour la plupart des auteurs, pour les lésions atteignant le tiers moyen du paramètre (stade IIb) , l'exérèse chirurgicale n'est pas carcinologiquement satisfaisante. Le traitement consiste donc en une radiothérapie transcutanée première suivie d'une curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale.

Selon les cas, une chimiothérapie pourra être associée.

*** TRAITEMENT DES CANCERS DU COL AUX STADES IIB ET III**

1) Association radiothérapie transcutanée - curiethérapie.

Les tumeurs à un stade avancé ne permettent pas une curiethérapie endocavitaire d'emblée. Celle-ci est donc précédée par une irradiation externe incluant l'ensemble du pelvis (lit tumoral et chaînes ganglionnaires iliaques primitive, externe et interne). L'irradiation des ganglions lombo-aortiques n'a d'intérêt que s'il existe un envahissement patent (55).

Les doses utilisées varient de 45 à 55 Gy. Elles vont permettre d'obtenir une régression quasi complète des lésions dans près de 80 % des stades IIb et 70 % des stades III et l'importance de cette régression est un facteur pronostique important (9).

Un complément d'irradiation est nécessaire pour assurer un contrôle local des lésions. Il peut être effectué soit par curiethérapie, soit par radiothérapie externe si la curiethérapie externe est impossible .

Pour être efficace, la curiethérapie doit délivrer une dose minimale de 10 à 15 Gy. En raison de la décroissance rapide de la dose délivrée dans les premiers centimètres autour des sources de curiethérapie, les paramètres, qui sont envahis dans les stades avancés, ne reçoivent pas une dose suffisante. Ils devront donc bénéficier d'un complément d'irradiation par radiothérapie externe de 10 à 20 Gy.

Les résultats obtenus par cette méthode sont à peu près similaires suivant les études :

52 % de survie à 5 ans sans métastase pour les stades IIb et 36 % pour les stades III à l'Institut Gustave Roussy (49) ; 60 % de survie à 5 ans dans les stades IIb et 30 à 45 % pour les stades III selon les auteurs recensés par LE FLOCH et al. (9).

2) Association chimiothérapie - radiothérapie

Dans les stades avancés de cancer du col, l'incidence de récurrences loco-régionales est relativement élevée (environ 40 % dans les stades III) et la survenue de métastases peut atteindre 25 % dans certaines séries.

Certains auteurs ont donc proposé d'associer une chimiothérapie à la radiothérapie dans le but d'obtenir un meilleur contrôle local et de diminuer l'incidence des métastases. KUMAR et al. ont réalisé une étude randomisée comparant l'association chimiothérapie - radiothérapie et la radiothérapie seule dans les stades avancés de cancer du col (56). Sur 184 patientes atteintes d'un cancer du col de stade IIb à IVa, 94 ont bénéficié d'une chimiothérapie suivie d'une irradiation et 90 ont été traitées par radiothérapie seule. Dans le premier groupe, 70 % ont eu une réponse complète, 23,7 % une réponse partielle et 6,3 % ont vu leur maladie progresser.

Dans le deuxième groupe, une réponse complète a été observée dans 69,3 % des cas, une réponse partielle dans 28,4 % des cas et une progression dans 2,3 % des cas.

Dans les deux groupes, la différence n'était pas significative quant à la survie globale et la survie sans récurrence.

Il semblerait, d'après cette étude, que l'association chimiothérapie - radiothérapie donne un taux important de régression de la maladie bien que le taux de réponse complète ne soit pas très élevé. La réponse à la chimiothérapie serait un élément prédictif de réponse à la radiothérapie.

Quoiqu'il en soit, aucune étude à ce jour n'a pu démontrer qu'une chimiothérapie associée à l'irradiation pourrait améliorer le contrôle local de la maladie et/ou augmenter le taux de survie.

3) Place de la chirurgie

Dans le traitement des stades avancés, la chirurgie peut être utile, après irradiation pelvienne et curiethérapie, pour enlever des résidus tumoraux jugés inextirpables en chirurgie de première intention.

4) Place de la radiothérapie peropératoire

La radiothérapie peropératoire permet d'irradier directement le volume cible exposé lors de l'intervention sans interposition d'autres organes. La dose délivrée est d'environ 20 à 25 Gy et nécessite un complément par irradiation externe et/ou curiethérapie endocavitaire. Ainsi, des doses totales élevées peuvent être atteintes dans des zones à haut risque de récurrence comme les paramètres et les ganglions iliaques ou les ganglions lombo-aortiques.

Des essais contrôlés devraient permettre de préciser, dans les années à venir, la place de la radiothérapie peropératoire dans le traitement des stades avancés du cancer du col.

*** TRAITEMENT DES CANCERS DU COL AU STADE IV**

Le protocole de l'Institut Gustave Roussy pour le traitement des stades IV comporte une irradiation pelvienne transcutanée première d'environ 20 Gy sur le pelvis qui a pour but de désinfiltrer les paramètres et de diminuer le volume tumoral. Elle est suivie d'une réévaluation de l'extension tumorale sous anesthésie générale qui doit, suivant le résultat, amener à poser l'indication d'une laparotomie pour exentération pelvienne. Celle-ci peut être antérieure si la vessie est envahie, postérieure si le rectum est envahi et totale si les deux organes sont envahis.

La morbidité opératoire n'est pas négligeable et l'espérance de guérison de ces formes étendues reste très modeste puisque le taux de survie à 10 ans est de l'ordre de 15 %.

TRAITEMENT DES RECIDIVES ET DES METASTASES

La récurrence peut être vaginale ou pelvienne ou les deux à la fois. C'est le cas des formes avec envahissement ganglionnaire qui ont été traitées par association radio-chirurgicale ou des formes étendues traitées par radiothérapie exclusive.

En l'absence de preuve histologique, il est parfois difficile de faire la différence entre sclérose et récurrence pelvienne : l'examen clinique, la tomодensitométrie et la résonance magnétique nucléaire permettent alors d'orienter le diagnostic.

1) Traitement des récurrences vaginales isolées

Le traitement tient compte du volume de la récurrence ainsi que du traitement antérieur .

Il consiste, soit en une curiethérapie vaginale de rattrapage, soit en une colpectomie si la patiente a bénéficié d'une radiothérapie exclusive. Cette intervention est mutilante chez les femmes jeunes car elle comporte, après irradiation antérieure, des risques importants de fistule vésicale ou urétérale postopératoires.

2) Traitement des récurrences pelviennes

En l'absence d'irradiation pelvienne antérieure, on a le choix entre :

- une radiothérapie pelvienne délivrant 50 Gy dans l'ensemble du pelvis, associée ou non à une chimiothérapie.
- une exérèse chirurgicale.

Lorsqu'il y a eu une irradiation pelvienne antérieure et que la récurrence s'accompagne d'un envahissement de la vessie et/ou du rectum, peut se discuter l'indication d'une exentération pelvienne.

Il existe deux grands types d'exentération pelvienne (EP):

- EP partielle qui peut être antérieure avec ablation de l'appareil génital et de la vessie associée à une dérivation urinaire par une urétérostomie ou postérieure avec exérèse de l'appareil génital et du rectum associée soit à une dérivation digestive, soit à un rétablissement de la continuité.

- EP totale qui comporte l'ablation de la totalité des viscères pelviens réalisée par double voie abdominale et périnéale. Elle implique une double dérivation digestive et urinaire.

Il s'agit d'une chirurgie lourde grevée d'une mortalité opératoire et postopératoire importante . La survie à 5 ans après exentération pelvienne varie de 18 à 50 % selon les séries (9).

3) Traitement des métastases

Chez les patientes porteuses de métastases , il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Les indications thérapeutiques dépendent de l'état général et des signes fonctionnels. L'irradiation peut être utilisée à visée hémostatique ou décompressive pour traiter la tumeur pelvienne, à visée antalgique sur les métastases osseuses.

ETUDE
PERSONNELLE

ETUDE PERSONNELLE

1) Matériel et méthodes

Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une population de 272 patientes suivies et traitées pour cancer du col de l'utérus dans les services de Gynécologie I , Gynécologie II et Cancérologie du Centre Hospitalier Universitaire DUPUYTREN de LIMOGES entre 1973 et 1993.

L'âge de 35 ans a été choisi de façon arbitraire pour désigner les formes juvéniles du cancer du col car c'est l'âge le plus souvent retenu dans toutes les études récentes sur ce sujet. De plus, il représente une période de changement dans la vie génitale d'une femme, période où l'activité reproductrice commence à décroître.

Dans notre étude , 26 femmes étaient âgées de 35 ans ou moins ce qui représente 9,6% de la population étudiée. L'âge moyen était de 30,9 ans (25 à 35 ans).

La distribution des stades en fonction de l'âge est indiquée sur la figure suivante. Dans le groupe des patientes de moins de 35 ans, il n'y avait aucun stade III et IV. Dans deux cas , le stade n'était pas évalué.

Les courbes de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier, les liaisons entre facteurs ont été recherchées par le test du X_2 et l'étude des valeurs et la comparaison des courbes ont été effectuées par le test de Log-rank.

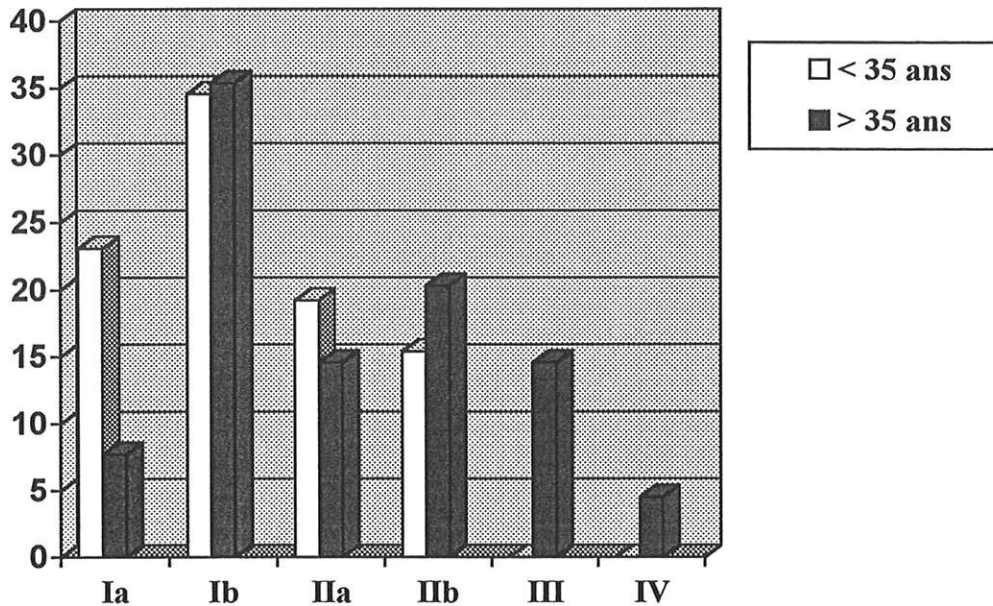


Figure 1 - Distribution des stades en fonction de l'âge.

Les deux groupes de malades ont été comparés en analysant plusieurs critères : âge, histologie, stade, atteinte ganglionnaire et survie.

Les principes de traitement sont, dans l'ensemble, restés les mêmes durant la longue période de l'étude : association radio-chirurgicale pour les stades I et II proximal (curiethérapie seule et/ou radiothérapie externe première complétée 6 semaines plus tard par colpo-hystérectomie élargie avec lymphadénectomie CHL) ; traitement radiothérapique exclusif dans les stades plus avancés .

2) Résultats

- Fréquence : dans notre étude, la fréquence des cancers du col chez la femme jeune a augmenté au cours des années : elle était de 7, 8 % entre 1973 et 1984 et de 10, 6 % entre 1985 et 1994.

Compte-tenu de la petite taille de notre échantillon, la différence n'est pas significative mais nos résultats reflètent les données de la littérature.

- Circonstances de découverte : elles ont été différentes dans les deux groupes :

*chez les femmes de moins de 35 ans, c'est l'examen clinique systématique, entraînant la réalisation d'un frottis cervico-vaginal ou d'une biopsie, qui a permis, le plus souvent, de mettre en évidence le cancer : 57,7 % des cas contre 11,5 % des cas chez les femmes de plus de 35 ans.

*chez les femmes âgées de plus de 35 ans, les métrorragies étaient le mode de révélation du cancer le plus fréquent : 71,6 % des cas contre 30,8 % chez les femmes jeunes.

Les autres signes cliniques de découverte (leucorrhées, pelvialgies.....) étaient retrouvés de façon similaire dans les deux groupes.

- Suivi des patientes : on dénombre 4 perdues de vue chez les femmes de moins de 35 ans et 66 dans le groupe des femmes plus âgées.

Le suivi a été au minimum d'un mois et au maximum de 629, 4 mois avec une médiane de 117, 3 mois.

- Histologie : il existe une prédominance des adénocarcinomes chez les femmes jeunes . En effet, 4 adénocarcinomes ont été retrouvés parmi les 26 patientes âgées de moins de 35 ans (15,4 %) contre 12 dans le groupe des femmes de plus de 35 ans(4,9 %) ce qui représente une différence significative ($p= 0, 05$).

Certains auteurs ont également retrouvé un taux plus élevé d'adénocarcinomes que de carcinomes épidermoïdes chez les femmes jeunes (57).

- Envahissement ganglionnaire : c'est un élément important à connaître puisqu'avec le volume tumoral et le caractère histopathologique de la lésion, c'est un des meilleurs critères pronostiques actuels du cancer du col.

Il ne peut être connu que grâce à la lymphadénectomie réalisée lors du traitement chirurgical donc uniquement pour les stades opérables.

Dans notre population, l'envahissement ganglionnaire est présent chez 12 % des femmes de moins de 35 ans et chez 12,7 % des femmes plus âgées. Il n'y a donc pas de différence significative.

On n'a retrouvé aucun cas d'envahissement ganglionnaire chez les patientes âgées de moins de 35 ans ayant un adénocarcinome. En revanche, dans ce groupe, 12,5 % des patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde avaient des ganglions envahis.

La survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire ne montre pas de différence significative entre les deux groupes.

Ces résultats ne reflètent pas certaines données de la littérature qui montrent un taux plus élevé d'envahissement ganglionnaire chez les femmes jeunes par rapport aux femmes de plus de 35 ans (58) et une survie moins bonne dans ce même groupe de patientes.(59) Nos données peuvent être biaisées par le fait que les patientes ayant un stade opérable de cancer du col n'ont pas toutes bénéficié d'un curage ganglionnaire, soit à cause de leur âge avancé, soit en raison d'un état général médiocre ne permettant pas d'intervention chirurgicale, soit enfin, parce que le cancer a été découvert sur la pièce d'hystérectomie simple réalisée pour une autre cause et qu'il n'y a pas eu de curage complémentaire.

Nos résultats ne permettent donc pas d'analyser de façon réelle l'influence de l'envahissement ganglionnaire sur le pronostic du cancer du col.

- Traitements : 191 patientes (70,2 %) ont bénéficié d'une association radio-chirurgicale ; 59 patientes (21,7 %) ont eu une radiothérapie exclusive ; 13 (4,8 %) ont été traitées par association radiothérapie-chimiothérapie et les autres ont bénéficié soit d'une chirurgie seule, soit d'une chimiothérapie seule, soit d'une chirurgie suivie de chimiothérapie soit d'aucun traitement (1 patiente).

- Survie :

- survie globale : les résultats de notre étude indiquent une probabilité de survie à 5 ans égale à 64,4 % chez les femmes âgées de moins de 35 ans et de 67 % chez les femmes plus âgées. La survie globale apparaît légèrement moins bonne chez les femmes jeunes mais compte-tenu du faible échantillon dont nous disposons, la différence n'est pas significative.

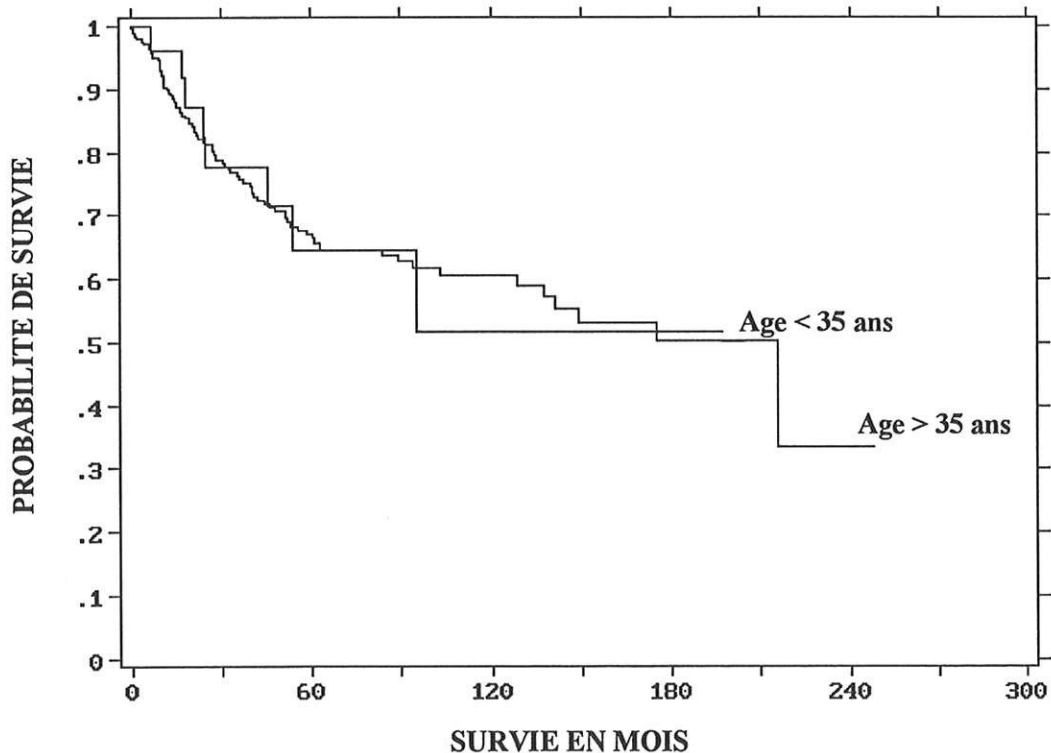


Figure 2 - Survie globale en fonction de l'âge.

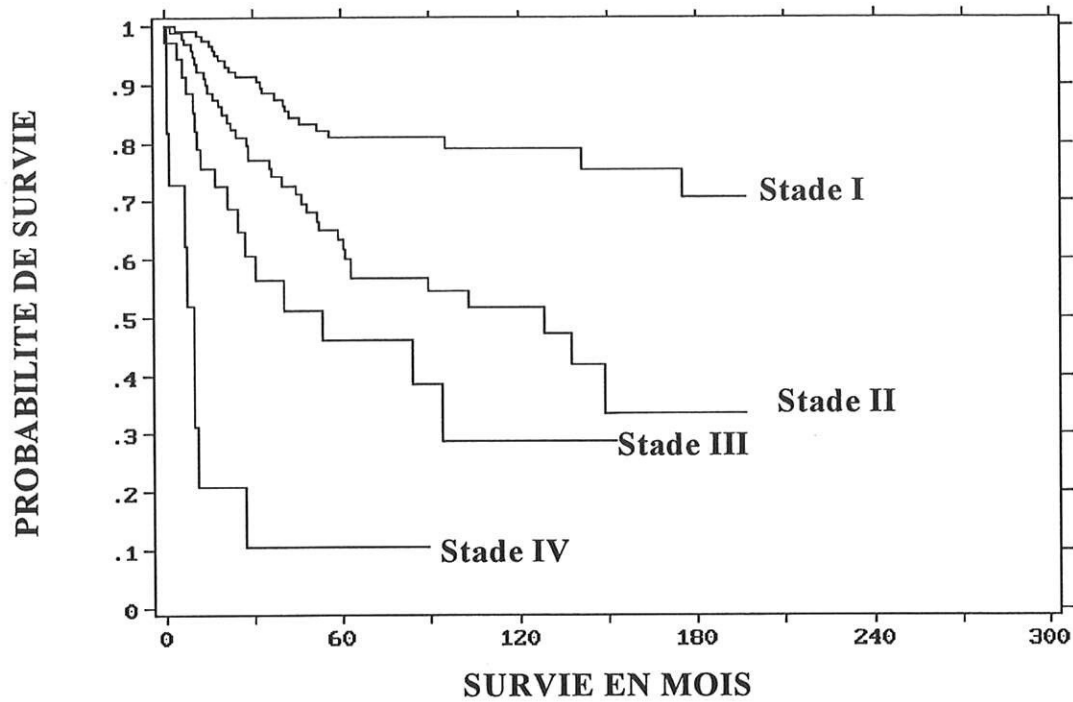


Figure 3 - Survie en fonction des stades

Nous avons calculé les survies en fonction des stades I et II dans les 2 groupes et nous avons constaté une diminution des survies avant 35 ans dans les stades I (tableau 8).

	< 35 ans		> 35 ans		
	(%)	n	(%)	n	
Stade I	74,6	15	81,7	106	NS
Stade II	76,2	9	62,6	86	NS

Tableau 8 - Survie à 5 ans en fonction des stades

3) Modification des groupes.

La plupart de nos résultats reflètent les données de la littérature mais en raison de la petite taille de notre échantillon, ils ne sont pas significatifs. Nous avons donc également calculé les survies en prenant comme limite l'âge de 40 ans, ce qui donne un échantillon un peu plus grand.

- Fréquence : Le groupe des patientes âgées de moins de 40 ans atteintes d'un cancer du col contient 49 femmes (18 %).

- Distribution des stades en fonction de l'âge :

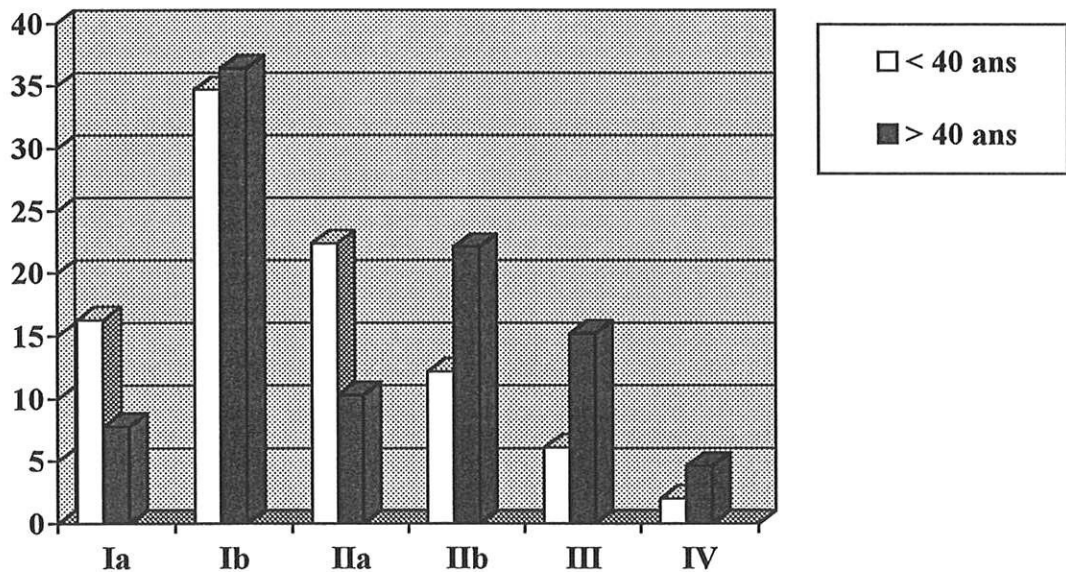


Figure 4 - Distribution des stades en fonction de l'âge.

Il n'y a pas de modification de distribution des stades mais on retrouve ici des stades III et IV dans le groupe des femmes les plus jeunes alors qu'il n'y en avait pas chez les femmes de moins de 35 ans.

- **Survie :**

- survie globale : elle est moins bonne chez les femmes de moins de 40 ans (60,5 %) que dans le groupe des femmes de plus de 40 ans (68 %)

- survie en fonction des stades : on retrouve une diminution très nette des survies avant 40 ans pour les stades II et un peu moins nette pour les stades I. (tableau 9)

	< 40 ans		> 40 ans		
	(%)	n	(%)	n	
Stade I	80,1	25	81,1	96	NS
Stade II	46	17	66,9	78	NS

Tableau 9 - Survie à 5 ans en fonction des stades.

La survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire n'a pas pu être calculée dans le groupe des femmes âgées de moins de 35 ans en raison de la faiblesse de notre échantillon.

En conclusion de cette étude, nous pouvons dire que nos résultats sont en faveur d'un plus mauvais pronostic du cancer du col chez les femmes jeunes bien que, en raison de la faiblesse de notre échantillon, nous ne puissions avoir de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

REVUE DE LA LITTERATURE

L'incidence du cancer du col de l'utérus a augmenté chez les femmes jeunes au cours des dernières décennies. De nombreuses publications ont été consacrées à ce sujet concernant les aspects épidémiologiques, le bilan préthérapeutique, les facteurs pronostiques, les différentes formes cliniques, les traitements et les résultats.

Il semblerait, pour de nombreux auteurs, que le cancer du col de l'utérus soit plus agressif chez les femmes jeunes et que l'on passe très rapidement de la maladie pré-invasive au stade invasif.

Nous allons rapporter ici les principales études réalisées et les analyser pour essayer de répondre à ces questions.

KYRIAKOS .M.(60) 1971

“Le carcinome du col chez la femme jeune”

KYRIAKOS et col. ont réalisé une étude sur 11 ans (de juin 1957 à décembre 1968) à la maternité de Saint Louis.

Ils ont découvert 59 carcinomes invasifs chez des femmes âgées de 30 ans et moins.

Différents paramètres ont été étudiés :

- l'âge : la plus jeune patiente avait 15 ans. L'âge moyen était de 26,9 ans avec une médiane de 28 ans contre un âge moyen de 52,7 ans pour les femmes âgées de plus de 35 ans atteintes d'un cancer du col utérin (482 patientes).

- le statut marital : 52 des 59 patientes (88,1 %) étaient ou avaient été mariées antérieurement.

Dans le groupe des 7 patientes qui ne s'étaient jamais mariées, 2 avaient déjà accouché et 2 étaient vierges. Il y avait un total de 180 grossesses avec une moyenne de 3 par patiente.

- le stade de la maladie :

64,4 %	étaient au stade I
16,9 %	au stade II
13,6 %	au stade III
5,1 %	au stade IV

- l'histologie : 54 tumeurs étaient des carcinomes épidermoïdes (91,5 %) et il y avait 5 adénocarcinomes (8,5 %) dont 3 chez des moins de 20 ans.

Dans le groupe des carcinomes épidermoïdes, 4 étaient bien différenciés (6,8 %), 33 étaient moyennement différenciés (55,9 %) et 17 étaient peu différenciés (28,8 %).

KJORSTAD.K.E (61) 1977

“Le carcinome du col chez les jeunes patientes”

De 1963 à 1968, 2002 cas de carcinome invasif du col ont été traités au Norwegian Radium Hospital. 139 patientes étaient âgées de 34 ans et moins (7%).

La distribution des stades en relation avec l'âge et le nombre total de patientes est représentée dans le tableau 11.

Stade	18-34 ans		Groupe total	
	Nb	%	Nb	%
I	91	65,5	939	46,9
II	39	28	745	37,2
III	6	4,3	224	11,2
IV	3	2,2	94	4,7
Total	139	100	2002	100

Tableau 11 - Distribution des stades en fonction de l'âge.

- Histologie : les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents (92,5 %) ; les adénocarcinomes représentent 5 % et il y a 2,5 % d'autres tumeurs (adénoacanthomes, tumeurs non différenciées). La distribution des variétés histologiques est la même dans les deux groupes d'âge.

- Traitements : les deux groupes ont bénéficié du même protocole thérapeutique : hystérectomie élargie pour les stades Ia; curiethérapie suivie de CHL, 6 semaines plus tard puis radiothérapie externe en cas d'envahissement ganglionnaire pour les stades Ib; radiothérapie exclusive pour les autres stades.

- Résultats :

• **Survie** : les taux de survie à 5 ans sont représentés dans le tableau 12. Le même taux de survie est retrouvé à l'intérieur de chaque stade pour tous les groupes. Le groupe le plus âgé a un moins bon pronostic que l'ensemble des deux groupes mais cela est dû au nombre plus grand de stades avancés dans ce groupe.

Stade	Nombre de patientes	Age			Total du groupe
		18-34 % survie	35-54 % survie	55-89 % survie	
Ia	147	100	39	100	99
Ib	792	80	87	84	85
I	939	83.5	89	84	87
IIa	371	82	63	75	69
IIb	374	45	62	53	55
II	745	72	63	63	62
III	224	33	26	27	27
IV	94	0	3	4	3
Total	2002	76	76	59	70

Tableau 12 - Taux de survie à 5 ans

L'auteur conclut que sa série est trop petite pour pouvoir obtenir des résultats significatifs.

BERKOWITZ.R.S. et col. (62) 1979.

“Le cancer invasif du col chez les femmes jeunes ”

Cette étude porte sur 110 cas de cancers invasifs du col utérin diagnostiqués entre janvier 1975 et juin 1978 à l'hôpital de Boston. 27 patientes (24,5 %) sont âgées de 35 ans et moins .

La patiente la plus jeune est âgée de 22 ans et la moyenne d'âge est de 29,6 ans. Une seule des 27 patientes est nullipare.

La distribution des stades en fonction de l'âge est représentée dans le tableau suivant.

Age	Nb total de patientes	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
> 35 ans	83	43 (51,8%)	29 (35%)	9 (10,8%)	2 (2,4%)
<= 35 ans	27	25 (92,6%)	2 (7,4%)		

Tableau 13 - Distribution des stades en fonction de l'âge

- Histologie : 8 adénocarcinomes ont été retrouvés dans le groupe des patientes âgées de plus de 35 ans (9,6 %) et 7 parmi les 27 patientes âgées de moins de 35 ans (26 %), la différence étant significative ($p < 0,05$).

- Traitement : 24 des 25 patientes au stade I ont bénéficié d'un traitement chirurgical et la dernière a été traitée par radiothérapie première. Le curage ganglionnaire s'est avéré positif chez 4 patientes (16 %) de moins de 35 ans. 3 d'entre elles ont eu une irradiation postopératoire.

Au moment de la publication de l'article, toutes ces patientes étaient vivantes sans cancer.

Les deux patientes ayant un cancer du col au stade IIb ont bénéficié d'une radiothérapie exclusive et ont toutes deux développé ensuite des métastases pulmonaires. L'une des deux est décédée et l'autre a eu une chimiothérapie complémentaire.

BERKOWITZ remarque que la fréquence du cancer du col chez les femmes de moins de 35 ans est plus importante par rapport à l'étude de KJORSTAD en 1977 (24,5 % contre 7 %). Il n'exclut pas un biais de sélection mais souligne que le cancer du col peut survenir chez les femmes jeunes et que celles-ci doivent faire l'objet d'une attention particulière.

L'auteur ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le pronostic. Cela est dû en grande partie au fait que la distribution des stades est plus favorable chez les femmes âgées de moins de 35 ans (plus de stades précoces).

En revanche, il remarque que dès que le cancer dépasse le col de l'utérus, le pronostic semble moins bon chez les femmes de moins de 35 ans (2 cas de métastases pulmonaires dans les stades IIb).

LA VECCHIA.C.et col. (63) 1984

“Cancer invasif du col chez les femmes jeunes”

De Janvier 1970 à Décembre 1979, 103 patientes âgées de 35 ans et moins ont été traitées pour cancer du col à la Clinique de Gynécologie et d’Obstétrique de l’Université de Milan.

- stades : on notait 37 stades Ia, 45 stades Ib, 6 stades IIa, 9 stades IIb, 5 stades III et 1 stade IV.

- histologie : sur les 103 tumeurs, 98 (95 %) étaient des carcinomes épidermoïdes et 5 (5 %) des adénocarcinomes. 12 étaient bien différenciées, 34 moyennement différenciées et 57 peu différenciées.

- traitements : 13 patientes ont bénéficié d’une conisation au stade Ia ; il y a eu 14 hystérectomies par voie vaginale, 27 hystérectomies par voie abdominale et 41 hystérectomies radicales. 28 (62 %) stades Ib ont été irradiés ainsi que 12 (80 %) stades II et tous les stades III et IV.

- résultats :

• Survie : la survie globale à 10 ans a été estimée à 82 %. Elle est égale à 79 % pour les stades Ib, 67 % pour les stades II et 0 % pour les stades III et IV.

L'existence d'un envahissement ganglionnaire fait passer le taux de survie à 10 ans de 93 % à 44 % chez 58 patientes âgées de moins de 35 ans.

Le degré de différenciation ainsi que le type histologique de la tumeur ne modifie pas de façon significative le taux de survie à 10 ans.

LA VECCHIA pense que le taux important de survie à 10 ans (82 %) est dû au fait qu'il y a un nombre important de stades Ia dans son étude puisque ce taux chute à 70 % quand on considère les stades Ib à IV. Ceci prouve que le dépistage du cancer du col est mieux fait.

Il remarque également qu'il existe un taux important d'envahissement ganglionnaire quelque soit le stade de la maladie et que ce taux est plus élevé que dans les autres études. Il suggère donc que le cancer du col utérin chez les femmes jeunes a une tendance particulièrement rapide à l'envahissement ganglionnaire.

CARMICHAEL.J.A.et col. (64) 1986

“Le cancer du col chez les femmes âgées de 34 ans et moins.”

Dans son étude, l’auteur constitue 3 groupes :

- groupe 1 : dans ce groupe vont être recensées toutes les patientes atteintes d’un cancer du col et âgées de 34 ans et moins, dans les années 1971, 1975 et 1980 à la fondation de recherche et de traitement du cancer de Toronto.
- groupe 2 : il concerne le suivi gynécologique avant la découverte d’un cancer invasif du col de 125 patientes dont 35 sont âgées de 34 ans et moins entre janvier 1973 et décembre 1984.
- groupe 3 : de 1950 à 1984, 121 patientes âgées de 34 ans et moins ont été traitées pour cancer invasif du col à la clinique Kingston de Toronto en Ontario.

- résultats :

- groupe 1 : dans les 10 dernières années, l’incidence du cancer du col chez les femmes jeunes a changé sur le plan national au Canada : 4,01 pour 100 000 en 1971 et 3,71 pour 100 000 en 1980.

En revanche, les données recensées dans les deux plus grands centres d’Ontario montrent que, depuis 1960, il existe une recrudescence de cancers du col chez les femmes âgées de 34 ans et moins. Depuis 1975, cette augmentation est encore plus nette : 6,8 % en 1975 et 13,6 % en 1983.

- groupe 2 : les 125 patientes ont eu au moins un frottis de dépistage négatif dans les 10 ans précédant le diagnostic. 25 femmes de moins de 34 ans (71,4 %) et 55 femmes de plus de 34 ans (61,1 %) ont eu au moins un frottis de dépistage négatif dans les 3 ans précédant le diagnostic (différence non significative).

- groupe 3 : 78 patientes âgées de 34 ans et moins (64,5 %) présentaient un stade I au moment du diagnostic contre 104 patientes de plus de 34 ans (43 %) ; 18 femmes jeunes (14,9 %) et 63 femmes de plus de 34 ans (26 %) étaient au stade III ou IV (différence significative $p < 0,002$). Ceci prouve que les femmes jeunes sont bien impliquées dans le programme de dépistage du cancer du col et que le cancer est diagnostiqué à un stade plus précoce.

La survie globale est meilleure dans le groupe des femmes jeunes ce qui peut également être expliqué par le taux important de cancers à un stade de début. . En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la survie en fonction du stade.

L'auteur conclut que l'incidence du cancer du col utérin augmente chez les femmes jeunes. En revanche, l'histoire naturelle de la maladie et la réponse au traitement semblent être identiques dans les deux groupes.

SMALES.E.et col.(65) 1987

“L’influence de l’âge sur le pronostic du cancer du col.”

De 1970 à 1984, 385 patientes atteintes d’un cancer du col utérin ont été traitées à l’Hôpital Royal de Marsden (Sutton). 43 patientes (11 %) étaient âgées de 35 ans et moins.

L’incidence du cancer du col est rapportée dans le tableau 14 .

Année	Nb total de patientes	Patientes < ou = à 35ans n (%)
1970-1972	62	1 (2)
1973-1975	70	5 (7)
1976-1978	81	14 (17)
1979-1981	97	9 (9)
1981-1984	76	14 (18)

Tableau 14 - Incidence du cancer du col

La répartition des stades était la suivante :

Stade	Age < ou = à 35 ans	Age > 35 ans
Ib	72 % (31)	29 % (100)
II	21 % (9)	29 % (97)
III	5 % (2)	35 % (120)
IV	2 % (1)	7 % (25)
Total	100 % (43)	100 % (342)

Tableau 15 - Distribution des stades en fonction de l’âge.

L'étude des taux de survie montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes au stade Ib : survie à 5 ans égale à 81 %.

Pour le stade II, la survie est égale à 63 % pour les patientes de plus de 35 ans et 66 % pour les moins de 35 ans (non significatif).

En conclusion de son article, l'auteur écrit que le fait que l'incidence du cancer du col et sa mortalité augmentent chez les femmes jeunes ne fait plus aucun doute. En revanche, l'influence de l'âge sur la survie est plus controversée.

D'autre part, le pronostic du cancer du col chez les femmes jeunes semble globalement meilleur dans son étude, en partie grâce à une meilleure distribution des stades. L'auteur relève cependant que, sur une période plus récente (1979-1984), les résultats sont moins bons avec un moins bon pronostic chez les femmes de moins de 35 ans, mais l'échantillon sur cette période est petit. Il doit donc exister un groupe de femmes jeunes chez qui le cancer du col a un impact plus agressif et entraîne un moins bon pronostic.

LYBEERT.M.L. et col. (66) 1987.

“L’âge comme facteur pronostique du cancer du col”

Cette étude concerne 88 patientes âgées de 35 ans et moins traitées entre 1973 et 1982 à l’Institut Radiothérapique de Rotterdam pour cancer du col de l’utérus.. L’analyse des résultats a montré une survie particulièrement mauvaise pour les femmes de moins de 28 ans comparée à celle des femmes de 29 à 35 ans.

Les auteurs ont donc inclus dans cette étude 173 patientes âgées de 35 à 45 ans traitées pour cancer du col utérin pendant la même période.

- traitements : les patientes présentant des tumeurs de petite taille ont bénéficié d’une chirurgie radicale pour préserver les ovaires et les fonctions sexuelles. Une radiothérapie postopératoire complétait le traitement en cas d’envahissement ganglionnaire ou d’invasion vasculaire.

La radiothérapie première a été réservée aux stades plus avancés (IIb, III et IV).

- résultats : la majorité des patientes étaient à des stades précoces de la maladie.

Age	Stade				Total
	Ia	Ib	II	>ou= à III	
<ou =28ans	1	15	6	0	22
28-35 ans	4	42	15	5	66
35-40 ans	5	46	18	11	80
40-45 ans	4	44	33	12	93
Total	14	147	72	28	261

Tableau 16- Distribution des stades en fonction de l’âge.

Toutes les patientes au stade Ia ont été exclues de l'analyse concernant la relation entre l'âge et le pronostic.

La survie à 5 ans est plus mauvaise chez les femmes âgées de 28 ans et moins que chez les femmes plus âgées. En effet, après correction des stades, le taux de mortalité chez les femmes de 28 ans et moins est 3, 2 fois plus grand que dans les autres groupes. Aucun élément n'a été retrouvé pour expliquer ce mauvais pronostic.

L'auteur conclut que l'âge est un facteur pronostique important dans le cancer du col puisque ses résultats retrouvent une survie à 5 ans moins bonne pour les femmes de 28 ans et moins, que ce groupe soit analysé seul ou comparé avec des groupes de femmes plus âgées. En revanche, il ne peut expliquer cette différence ni par le stade, ni par l'histologie, ni par les différences de traitement.

MEANWELL.C.A.et col. (67) 1988.

“Le jeune âge comme facteur pronostique du cancer du col : à propos d’une série de 10022 cas.”

Cette étude concerne 10022 cas de cancers du col utérin diagnostiqués entre le 1er Janvier 1957 et le 31 Décembre 1981 dans les West Midlands dont 1605 patientes âgées de moins de 40 ans (16, 01 %).

La survie à 5 ans était de 40 % pour les cas enregistrés avant 1971 et de 52 % pour ceux enregistrés après 1971. En fonction de l’âge, le taux de survie à 5 ans était estimé à 69 % pour les femmes âgées de moins de 40 ans et à 45 % pour les femmes de plus de 40 ans (différence significative).

L’auteur remarque que, dans son étude, le jeune âge est plutôt un facteur de bon pronostic. La maladie ne semble pas plus agressive chez les femmes jeunes et son analyse multivariée conclut à un bien meilleur pronostic des femmes de moins de 40 ans. Avec le reste de ses résultats, il rappelle les facteurs de mauvais pronostic : stade avancé de la maladie, volume tumoral important, envahissement ganglionnaire.

MADDUX.H.R.et col.(68) 1990

“Le cancer invasif du col utérin chez les femmes âgées de 25 ans et moins”

D’Avril 1969 à Juin 1987, 40 patientes âgées de 25 ans et moins atteintes de cancers du col invasifs ont été traitées à l’Hôpital de l’Université de Caroline du Nord à Chapel Hill. Pendant cette période, 2195 cancers du col de l’utérus ont été recensés.

- résultats :

- âge: 40 patientes étaient âgées de 25 ans et moins ce qui représente 1,8 % de la population étudiée. La plus jeune avait 20,7 ans et la moyenne d’âge était égale à 24,7 ans.

- traitement : les 7 patientes au stade Ia ont bénéficié d’une hystérectomie radicale et une d’entre elles a eu une radiothérapie complémentaire.

Les 12 stades Ib traités par chirurgie seule avaient des lésions de moins de 4 cm alors que les 11 autres stades Ib qui ont été irradiés avec ou sans traitement chirurgical avaient des lésions supérieurs à 4 cm . Une des deux patientes atteintes d’un stade Iib a été traitée par chirurgie seule. Les stades III et IV ont tous été irradiés.

- Survie : la survie à 5 ans était respectivement de 100 % pour les stades Ia , 54, 8 % pour les stades Ib et de 13,7 % pour les stades II à IV.

- Récidives : il n’y a eu aucune récurrence chez les patientes au stade Ia. 10 des 23 stades Ib ont récidivé en un temps moyen de 8, 4 mois. 9 de ces 10 patientes sont décédées. Une a été perdue de vue . 8 des 10 stades II à IV ont présenté des récurrences dans les 14, 5 mois suivant le traitement. 7 d’entre elles sont décédées. Une était encore en vie 11 mois après exentération pelvienne.

Dans sa discussion, l'auteur suggère que le taux croissant de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes jeunes peut être dû aux changements des comportements sexuels de ces dernières années.

Il remarque que la distribution des stades est similaire à celle retrouvée dans les études de la même époque.

La survie à 5 ans semble moins grande dans le groupe des femmes jeunes que dans le groupe des femmes de tous âges et ce, quelque soit le stade.

Il retrouve un taux très bas de complications chez les jeunes patientes qui ont reçu une radiothérapie à un stade précoce de la maladie ; ceci peut inciter à développer des traitements plus lourds dans ces stades.

FENTON.J. et col. (69) 1990.

“Le cancer invasif du col utérin de la femme jeune : étude rétrospective de 236 cas.”

Une étude rétrospective de 236 cas de cancers du col utérin traités entre 1970 et 1984 à l’Institut Curie chez des femmes de 40 ans et moins a été faite afin de déterminer si l’âge des patientes est un facteur pronostic.

La période étudiée a été de 15 ans qui ont été définis en tranches de 5 ans. Pendant ces 3 périodes, le pourcentage des femmes de moins de 35 ans a été stable par rapport au total des cas de cancers utérins : 8,3 %.

Deux groupes ont été formés :

- groupe 1: 115 patientes âgées de 35 ans et moins (49 %).
- groupe 2 : 121 patientes âgées de 36 à 40 ans.

La répartition des stades est indiquée dans le tableau 17.

	Groupe I	Groupe II	Total (%)
Stade I	82	91	173 (73 %)
Stade II proximal	13	12	25 (11 %)
Stade II distal	12	10	22 (9,5 %)
Stade III	7	6	13 (5,5 %)
Stade IV	1	2	3 (1 %)

Tableau 17- Distribution des stades

- résultats :

- **Survie** : la survie globale des 236 cas a été à 5 ans de 77 %, à 10 et 15 ans de 60 %, la survie étant stable après 10 ans. En fonction de l'âge, elle a été à 5 ans de 61 % pour les femmes de moins de 30 ans, de 74 % pour les patientes âgées de 30 à 35 ans et de 83 % pour les patientes âgées de 36 à 40 ans.

Dans le groupe 1, la survie est la plus basse : 61 %. La différence entre les groupes 1 et 2 n'est pas significative mais celle entre le sous-groupe de 29 ans et moins et le groupe 2 l'est nettement ($p=0,001$).

L'étude de l'envahissement ganglionnaire n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

La survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire est la suivante : pour le groupe 1, les N- ont une survie à 5 ans égale à 83 % et pour les N+, elle est égale à 29 % (différence significative).

Pour le groupe 2, les N- ont une survie à 5 ans égale à 86 % contre 70 % pour les N+. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

En conclusion, l'auteur remarque que la survie globale pour les malades de moins de 35 ans est plus basse et le pronostic est particulièrement péjoratif dans le sous-groupe de moins de 30 ans. L'envahissement ganglionnaire pelvien diminue plus nettement la survie chez les femmes de moins de 35 ans.

GERBAULET.A.et col.(70) 1991

“Le cancer invasif du col utérin de la femme jeune : expérience de l’Institut Gustave-Roussy à propos de 168 patientes de 35 ans ou moins”

De Janvier 1975 à Décembre 1985, 168 patientes âgées de 35 ans ou moins, ont été entièrement traitées à l’IGR pour un cancer invasif du col utérin.

L’âge moyen était de 30,7 ans (19 à 35 ans). La distribution des stades en fonction de l’âge est présentée dans le tableau 18

Stades	Ages		
	15-25	26-30	31-35
I	5	26	50
II proximal	2	12	24
II distal	0	4	5
III	1	14	14
IV	1	3	4

Tableau 18- Distribution des stades en fonction de l’âge

Sur le plan histologique, il y avait 145 (86, 5 %) carcinomes épidermoïdes, 15 adénocarcinomes et 8 autres. Sur le plan de la différenciation, on trouvait 102 cas (65, 4 %) de tumeurs bien ou moyennement différenciées.

Le bilan préthérapeutique a comporté systématiquement un examen sous anesthésie générale permettant d’apprécier le stade de la maladie. Une lymphographie bipédieuse a été faite chez 127 patientes et était pathologique dans un tiers des cas.

Les patientes ont été traitées dans la majorité des cas selon le protocole de base de l'IGR : 127 patientes ont été incluses dans le groupe association radio-chirurgicale (groupe 1) et 41 patientes dans le groupe radiothérapie exclusive (groupe 2).

- résultats :

- Survie : la survie globale est de 68,5 % à 5 ans. Il n'a pas été retrouvé de différence de survie chez les patientes de moins de 30 ans et chez celles de 31 à 35 ans.

Une différence significative a été retrouvée pour la survie en fonction du stade de la tumeur, du caractère normal ou pathologique de la lymphographie et de la différenciation tumorale.

Conclusion : l'augmentation de l'incidence de la forme de la femme jeune est retrouvée dans cette série. En effet, entre 1975 et 1980, 65 patientes de moins de 35 ans ont été traitées à l'IGR contre 103 entre 1981 et 1985, le nombre total de patientes traitées pour cancer invasif du col restant stable durant cette période.

La survie est comparable dans les deux groupes d'âge pour les stades I (91 % pour les femmes de moins de 35 ans et 85 % pour les autres), pour les stades II et III elle est respectivement de 60 % vs 78,5 % ($p < 0,05$) et de 37 % vs 60 % ($p < 0,05$).

PEEL.K.R. et col. (71) 1991.

“Le cancer du col chez les femmes de moins de 40 ans, une étude régionale, 1975-1984.”

En Angleterre et au Pays de Galles, le nombre de femmes de moins de 40 ans qui meurent de cancer du col augmente chaque année. Cette étude rapporte les résultats des traitements qu'ont reçues 428 femmes âgées de moins de 40 ans dans le Yorkshire. Les stades Ia ont été exclus de l'étude.

- traitements : 181 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical (CHL dans 86, 1 % des cas). 84 d'entre elles ont eu une radiothérapie préopératoire et celles qui avaient un envahissement ganglionnaire ont également eu une irradiation postopératoire. Une radiothérapie exclusive a été faite chez 132 patientes.

-résultats :

- Age : les patientes étaient âgées de 21 à 39 ans avec une moyenne d'âge de 32, 7 ans.
- Survie : la survie à 5 ans en fonction du stade est indiquée dans le tableau suivant :

Stade	Nombre de patientes	Survie à 5 ans (%)
Ib	279	78, 4
II	104	54, 4
III	38	18, 4
IV	7	0
Total	428	65, 7

Tableau 19 - Survie à 5 ans en fonction du stade

Le stade paraît être un facteur pronostique de survie hautement significatif ($p < 0,001$). De plus, chez les femmes de cette région, le diagnostic est souvent fait à un stade précoce de la maladie.

L'envahissement ganglionnaire est également un facteur pronostique significatif : dans les stades Ib et IIa, la survie à 5 ans est de 93 % si les ganglions sont négatifs contre 44,6 % en cas d'envahissement ganglionnaire ($p < 0,001$).

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans les taux de survie à 5 ans entre le sous-groupe des femmes de moins de 28 ans et celui des plus de 28 ans.

Le taux de survie à 5 ans était égal à 81,9 % dans le groupe qui a bénéficié d'une chirurgie contre 73,1 % dans le groupe irradié (différence non significative).

Il y a eu plus de récurrence chez les patientes traitées par radiothérapie seule (32,6 %) que chez les patientes qui ont été opérées +/- irradiées (17,7 %) (différence significative).

Dans sa discussion, l'auteur remarque encore une fois le nombre élevé de stades précoces de cancer du col diagnostiqués chez les patientes de moins de 40 ans. En revanche, il insiste sur le mauvais pronostic des formes avancées de la maladie surtout chez les femmes jeunes.

Il conseille une chirurgie première chez ce groupe de femmes, ce qui peut permettre d'effectuer une conservation ovarienne et d'éviter la radiothérapie chez 80 % d'entre elles. Une telle attitude pourrait limiter les récurrences locales et les complications parfois lourdes de la radiothérapie.

CLARK.M.A. et col. (58) 1991

“ Le cancer du col : comparaison entre les femmes âgées de 35 ans et moins et celles de 36 ans et plus”

Cette étude concerne 153 patientes traitées pour cancer du col utérin dans le département de Gynécologie et d'Obstétrique de Whright State de Dayton dans l'Ohio entre Juillet 1983 et Juin 1989.

- âge : dans le groupe I, les patientes étaient âgées de 24 à 35 ans avec une moyenne d'âge de 29, 3 ans. Ce groupe représentait 29, 9 % de toutes les patientes.

Dans le groupe II, elles avaient de 36 à 87 ans avec une moyenne d'âge de 54 ans.

- traitements : les stades Ib et IIa qui mesuraient plus de 4 cm ont été traités par radiothérapie après picking ganglionnaire par voie extra-péritonéale. Les patientes ayant des stades plus avancés ont bénéficié d'une hystérectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique. Les ovaires ont été conservés chez les femmes jeunes. Une irradiation complémentaire a été faite dans les cas d'envahissement ganglionnaire.

- résultats :

- Stades : la répartition des stades en fonction de l'âge est indiquée dans le tableau suivant :

Stades	Groupe I	Groupe II
Ia	4 (9,7 %)	1 (1 %)
Ib	32 (78 %)	57 (59,3 %)
IIa	1 (2,4 %)	3 (3,1 %)
IIb	3 (7,3 %)	17 (17,7 %)
IIIb	1 (2,4 %)	14 (14,5 %)
IVa	0	0
IVb	0	4 (4,1 %)

Tableau 20 - Distribution des stades en fonction de l'âge.

Dans le groupe II, les stades étaient statistiquement plus avancés que dans le groupe I.

- Suivi gynécologique : chez les femmes de moins de 35 ans, 43,9 % d'entre elles avaient un frottis de dépistage anormal dans les 18 mois précédant le diagnostic ; 21,9 % avaient un frottis négatif dans les 2 ans précédant le diagnostic.

Parmi les femmes plus âgées, 56 % avaient un frottis anormal et 20,8 % un frottis négatif 12 mois avant le diagnostic.

- Traitements : dans le groupe I, 29 patientes ont eu une chirurgie ganglionnaire (curage ou picking) et dans 31 % des cas, les ganglions étaient positifs. Dans l'autre groupe, 49 patientes ont bénéficié d'une lymphadénectomie dont 10,2 % se sont révélées positives (différence non significative).

- Survie : dans le groupe I, 9,7 % sont décédées contre 16,6 % dans l'autre groupe. La survie à 60 mois a été calculée à 79,54 % pour les femmes âgées de moins de 35 ans contre 77,06 % chez les patientes plus âgées.

L'auteur retrouve donc dans son étude, une incidence élevée de cancers du col chez la femme jeune (29,9 %). Il remarque aussi que l'envahissement ganglionnaire est plus fréquent chez les femmes âgées de moins de 35 ans et qu'il est même retrouvé dans les stades peu avancés de la maladie ce qui signifierait que le cancer du col est plus agressif chez la femme jeune.

Malgré cela, le taux de survie est meilleur dans le groupe des femmes de moins de 35 ans.

CLARK essaie d'expliquer le caractère plus agressif de la maladie chez les femmes jeunes par le fait, soit d'une virulence particulière des papillomavirus 16 et 18, soit par le fait que les femmes jeunes ont une meilleure réponse immunologique au traitement, soit les deux.

La survenue d'un cancer invasif et métastatique du col chez 3 des patientes malgré un frottis de dépistage réalisé 6 mois avant le diagnostic reflète, selon l'auteur, les limites du dépistage par frottis cervico-vaginal. Le cancer du col peut donc survenir chez des patientes ayant eu un frottis récent négatif d'où l'attention particulière qu'il faut avoir chez celles qui consultent pour des petits symptômes (métrorragies, leucorrhées) même si elles ont eu un frottis négatif peu de temps avant.

CHAKALOVA.G. et col. (72) 1991.

“ Le cancer invasif du col chez les femmes de 30 ans et moins. ”

De Janvier 1970 à Décembre 1989, 1287 patientes ont été traitées pour cancer du col utérin au Centre National du Cancer à Sofia en Bulgarie.

Parmi celles-ci, 170 (13,2 %) étaient âgées de 30 ans et moins avec une moyenne d'âge de 27 ans. 16 patientes étaient enceintes au moment du diagnostic (9,4 %).

- stades : tous les stades étaient représentés avec une prédominance des stades Ib.

Stades	Nb de patientes	%
Ia	27	15,9
Ib	81	47,6
IIa	6	3,5
IIb	32	18,8
III	20	11,8
IV	4	2,4

Tableau 21 - Distribution des stades.

- traitements : les stades Ia ont bénéficié d'une chirurgie seule ; les stades Ib et IIa ont eu une association radio-chirurgicale. Une irradiation préopératoire a été faite dans les stades IIb et dans les cas de tumeurs volumineuses (> 5 cm). Les autres stades ont été traités par radiothérapie exclusive.

- résultats :

- Survie : en Juin 1990, 55, 8 % des patientes étaient en vie et 44, 1 % décédées.

La survie a été étroitement corrélée à l'envahissement ganglionnaire : 80 % des patientes sans envahissement ont survécu contre 20 % des patientes qui avaient des ganglions positifs.

La survie globale à 5 ans a été estimée à 62,2 %.

L'auteur rappelle dans sa conclusion que le cancer du col de l'utérus existe chez la femme enceinte d'où l'intérêt de pratiquer un frottis de dépistage en début de grossesse.

Comme dans les autres études, il retrouve une augmentation de l'incidence du cancer du col chez les femmes jeunes ; en revanche, pour lui, la maladie ne semble pas plus agressive dans ce groupe.

DARGENT.D.et col. (1) 1991

“Cancer du col chez les femmes de 35 ans et moins : une nouvelle maladie?”

L’auteur présente son registre personnel comptant 660 observations de cancer invasif du col utérin recueillies entre 1970 et 1989.

- résultats :

- Fréquence : la fréquence des formes juvéniles qui, pendant les années 70 à 85 incluses, oscillait entre 15 et 18 %, est passée à 24 % pour la période 1986-1989 (différence hautement significative).

- Survie : les chances actuarielles de survie ne sont pas statistiquement différentes dans les deux populations étudiées. Mais la répartition des cas en fonction du stade clinique est très dissymétrique : les cancers au stade Ia sont surreprésentés chez les femmes de 35 ans et moins et les stades Ib, II, III et IV le sont chez les femmes de plus de 35 ans.

Pour les stades Ia, le risque de décès par cancer est nul dans les deux classes d’âge. Pour les stades Ib et II, une différence apparaît en la défaveur des femmes les plus jeunes sans qu’elle soit pour autant significative.

- Envahissement ganglionnaire : il a la même fréquence dans les deux groupes d’âge pour les stades Ib et IIa alors qu’elle est différente pour les stades IIb, III et IV qui apparaissent beaucoup plus lymphophiles chez les femmes les plus jeunes ($p=0,003$).

DARGENT, dans sa discussion, souligne que l'augmentation de l'incidence du cancer du col chez les femmes jeunes peut être due au fait que, les femmes jeunes se soumettant plus volontiers au dépistage, on décèle de plus en plus de cancers du col à un stade précoce d'où la surreprésentation des stades Ia.

En revanche, il reconnaît une agressivité particulière dans ces formes juvéniles de cancer du col en particulier dans les formes ayant franchi la frontière col-paramètre (stade IIb à IV) : risque d'envahissement ganglionnaire multiplié par 1, 5 et risque de décès dans les 5 ans multiplié par 1, 8.

STELLATO.G. et col. (73) 1992.

“ Le cancer invasif du col chez les femmes de 35 ans et moins. ”

Entre 1976 et 1986, 424 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ont bénéficié d'une hystérectomie radicale avec lymphadénectomie dans le Département de Gynécologie et d'Obstétrique de l'Hôpital de l'Université d'Helsinki en Finlande. Parmi ces patientes, 36 (8,4 %) étaient âgées de 35 ans et moins.

Ce groupe a été comparé à un groupe de 36 patientes choisies dans l'effectif initial et qui ont bénéficié des mêmes traitements pendant la même période.

- histologie : les caractéristiques histologiques des tumeurs étaient les mêmes dans les deux groupes : 31 carcinomes épidermoïdes et 5 adénocarcinomes.

- traitements : toutes les patientes ont bénéficié d'un CHL . 28 % des patientes ont eu une chirurgie seule contre 44 % des témoins ; une radiothérapie préopératoire a été effectuée chez 42 % des patientes et chez 50 % des cas témoins . 44 % ont eu une irradiation postopératoire contre 56 % des témoins et dans 8 % des cas et 14 % des témoins, il y a eu une chimiothérapie postopératoire.

- résultats :

- Age : les patientes du 1er groupe étaient âgées de 22 à 35 ans avec une moyenne d'âge de 30, 8 ans. Dans l'autre groupe, la moyenne d'âge était de 59,4 ans avec des extrêmes de 40 et 73 ans.

- Stades : la distribution des stades en fonction de l'âge est indiquée dans le tableau suivant :

Stade	Patientes < 35 ans	Patientes > 35 ans
Ia	1 (3 %)	4 (11 %)
Ib	25 (69%)	21 (58 %)
II	9 (25 %)	11 (31 %)
III	1 (3 %)	0 (0 %)

Tableau 22 - Distribution des stades en fonction de l'âge.

- Survie : la survie globale sans cancer à 5 ans était de 75 % chez les femmes jeunes et 81 % chez les femmes de plus de 35 ans.

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire était comparable dans les deux groupes.

Chez les femmes de moins de 35 ans, les récurrences survenaient en moyenne au bout de 20,3 mois contre 9 mois dans l'autre groupe.

Dans sa conclusion, l'auteur remarque que son étude ne démontre pas que le cancer du col est plus agressif et a un moins bon pronostic chez la femme jeune. Bien sûr, elle ne concerne qu'un nombre limité de patientes mais qui ont toutes bénéficié des mêmes traitements à la même période. Cela reste donc une étude sérieuse.

RUTLEDGE.F.N. (74) 1992.

“Le jeune âge comme facteur pronostique dans le cancer du col : une analyse randomisée.”

Entre 1971 et 1981, 1703 patientes ont été traitées pour carcinome du col utérin au M.D.ANDERSON Cancer Center de Houston, au Texas.

Parmi celles-ci, 250 étaient âgées de 35 ans et moins. Une étude randomisée a donc été faite concernant ces 250 patientes et 250 autres patientes choisies parmi les 1453 restantes, et qui ont bénéficié des mêmes traitements.

Dans chaque groupe, 41 patientes (16, 4 %) ont eu une hystérectomie radicale seule, 164 (65, 6 %) ont été traitées par radiothérapie seule et 45 (18 %) ont eu une association radio-chirurgicale.

Les deux groupes ont été comparés et étaient similaires sur beaucoup de points : il n’y avait pas de différence significative concernant l’âge au premier rapport sexuel, la race, l’histologie de la tumeur et son grade, le diamètre moyen du col, le taux de récurrence.

- résultats :

- Survie : la survie en fonction des traitements n’était pas différente dans les deux groupes.

La survie globale était moins bonne chez les femmes jeunes dans tous les stades sauf dans le stade Ib, bien que la différence ne soit significative que dans les stades IIb et IIIb.

- Facteurs pronostiques : les différents facteurs pouvant entrer en jeu dans le pronostic de la maladie ont également été analysés : seuls le stade, l'envahissement ganglionnaire, et le diamètre du col semblent prédictifs de progression chez les femmes jeunes par rapport aux femmes de plus de 35 ans.

Dans son étude, l'auteur ne retrouve pas de différence de survie en fonction de l'âge. En revanche, les femmes jeunes ayant des stades précoces de cancer du col semblent avoir une survie plus longue que les patientes plus âgées mais la tendance s'inverse quand la maladie est plus avancée.

MARIE.G.et col.(75) 1993.

“Le cancer cervical de la femme jeune.”

Cette étude s'appuie sur une série continue de 1024 dossiers parmi lesquels 63 cas de femmes âgées de 35 ans et moins traitées au Centre François-Baclesse de Rouen entre 1975 et 1988.

- traitements : toutes les patientes ont été traitées selon le même protocole : association radio-chirurgicale pour les stades opérables (Ib, IIa, IIb), radiothérapie seule ou, plus récemment, associée à une chimiothérapie dans les stades avancés.

- résultats :

- Stades : la comparaison de la répartition des stades montre une nette prédominance des stades I chez les femmes jeunes : 70 % contre 34 % dans le groupe des patientes plus âgées (différence statistiquement significative) et traduit une mise en évidence plus précoce du cancer du col chez les femmes jeunes.

- Envahissement ganglionnaire: il est présent chez 23 % des patientes de moins de 35 ans et chez 27 % des femmes plus âgées. C'est un facteur pronostic important puisqu'à stade égal, la survie des femmes est significativement plus courte lorsqu'il est présent.

- Survie : la survie à 5 ans a été estimée à 70 % chez les femmes jeunes contre 56 % chez les femmes de plus de 35 ans.

Dans son étude, l'auteur ne retrouve pas d'augmentation de l'incidence des cancers du col. Globalement, tous stades confondus, la survie est meilleure pour les femmes jeunes mais les stades précoces sont en plus grand nombre dans ce groupe.

L'envahissement ganglionnaire est plus fréquent chez les femmes de moins de 35 ans sans que la différence ne soit significative. En revanche, dans ce cas et, quelque soit l'âge, le pronostic est très péjoratif.

Enfin, certaines patientes de l'étude ont eu une évolution rapidement défavorable malgré un traitement adapté à leur stade ce qui laisse penser qu'il existe des formes évolutives qui doivent bénéficier de traitements plus performants.

THOME SAINT-PAUL.M. et col. (76) 1993.

“ Le cancer du col utérin avant 35 ans : aspects épidémiologiques et pronostiques. ”

L'étude a été réalisée sur une population de 449 patientes suivies et traitées pour cancer du col utérin à la Clinique Gynécologique de l'Hôpital E.HERRIOT du 1er Janvier 1972 au 31 Décembre 1990.

- stades : la répartition des stades était la suivante : 29 stades Ia2 (6,45 %), 182 stades Ib (40,3 %), 52 stades IIa (11,58 %), 93 stades IIb (20,71 %), 72 stades III (16,03 %) et 22 stades IV (4,89 %).

- traitements : une chirurgie seule a été utilisée dans 83,9 % des stades Ia2. Dans la majorité des cas, les patientes ont bénéficié d'une association radio-chirurgicale, surtout dans les stades IIa et IIb proximaux (73,9 % des cas), dans les stades Ib (54,7 % des cas), plus rarement dans les stades Ia2 (12,9 % des cas). Les stades IIb distaux, III et IV ont surtout été traités par radiothérapie exclusive.

- résultats :

- Age : dans cette étude, 10,2 % des patientes atteintes d'un cancer du col utérin ont moins de 35 ans.

- Incidence : elle a augmenté avec le temps : 7,6 % de 1972 à 1981 contre 13,9 % de 1981 à 1990 ($p < 0,05$).

- Histologie : on a retrouvé plus d'adénocarcinomes chez les femmes de moins de 35 ans (19,6 %) que chez les femmes plus âgées (8,2 %).

•Survie : la survie globale du groupe des femmes jeunes, tous stades confondus est égale à 71 % à 5 ans et 67 % à 10 ans.

La survie globale à 5 ans en fonction des stades a été calculée pour les stades I et II .

	< 35 ans		> 35 ans	
	(%)	n	(%)	n
Stade I	78,6	32	88,5 %	179
Stade II	45,5	11	71 %	103

Tableau 22 - Survie globale à 5 ans.

On note une très nette diminution des survies globales avant 35 ans pour les stades II, un peu moins nette pour les stades I.

•Facteurs pronostiques : différents facteurs pronostiques ont été étudiés : pour les stades I, avant 35 ans, on retrouve seulement une plus grande proportion de gros volumes tumoraux (>4 cm) : 25 % avant contre 15,6 % après. Les autres facteurs pronostiques ne semblent pas intervenir.

Pour les stades II, avant 35 ans, l'envahissement ganglionnaire est plus fréquent (70 % contre 42,4 %), des embols lymphatiques péri-tumoraux sont plus souvent retrouvés (45,5 % contre 20 %) et la radiorésistance est plus marquée (70 % contre 42 % de résidus néoplasiques importants après radiothérapie première).

Une étude de type cas-témoins a été faite en parallèle comparant un groupe de patientes atteintes de cancer du col à récurrence précoce (<20 mois) et un groupe témoin (récurrence > 20 mois ou absence de récurrence). L'âge inférieur à 35 ans a été retenu comme facteur indépendant, prédictif de récurrence précoce en moins de 20 mois. Il est d'autant plus important qu'il est associé aux autres facteurs prédictifs de récurrence précoce que sont la présence d'embols lymphatiques et l'envahissement ganglionnaire.

L'auteur conclut, d'après son étude, que le cancer du col chez la femme jeune a un plus mauvais pronostic que chez la femme âgée de plus de 35 ans. La survie globale est diminuée de façon importante dans les stades II surtout en raison d'une plus grande fréquence de l'envahissement ganglionnaire, des embols lymphatiques péri-tumoraux, de radiorésistance et du type histologique adénocarcinome.

MARIANI.L. et col (77) 1993.

“ Le cancer du col chez les femmes jeunes : données cliniques et pathologiques. ”

Cette étude concerne 243 patientes traitées pour cancer du col utérin, entre Janvier 1980 et Décembre 1988, à l’Institut National du Cancer de Rome. Le groupe des femmes âgées de moins de 35 ans comprenait 25 patientes (10,2%) dont la moyenne d’âge était de 32 ans (28 à 35 ans).

- histologie : toutes les tumeurs étaient des carcinomes épidermoïdes.

- traitements : les stades Ib, IIa, et IIb proximal ont bénéficié d’une hystérectomie radicale avec lymphadénectomie et conservation ovarienne dans certains cas. Une radiothérapie préopératoire a été effectuée dans les cas de tumeurs volumineuses (>4 cm) et dans quelques stades IIb.

- résultats :

• Stades : la distribution des stades en fonction de l’âge a permis de mettre en évidence un nombre important de stades Ib dans le groupe des femmes jeunes ; en revanche, il n’y a pas eu de stades avancés dans ce même groupe.

Stade	Patientes < 35 ans	Patientes > 35 ans
Ib	18 (72 %)	103 (51,7 %)
IIa	5 (20 %)	64 (32,1 %)
IIb	2 (8 %)	32 (16 %)

Tableau 23 - Distribution des stades en fonction de l’âge.

•Envahissement ganglionnaire : il a été retrouvé chez 6 patientes âgées de moins de 35 ans (24 %) et chez 50 patientes de plus de 35 ans (20,5 %).

•Volume tumoral : les tumeurs volumineuses étaient plus fréquentes chez les femmes de moins de 35 ans (44 % contre 22 % chez les femmes plus âgées) et étaient associées plus fréquemment à un envahissement ganglionnaire que les petites lésions (36,3 % contre 14,2 %).

•Survie : la survie globale chez les femmes jeunes était de 76 %.

Cette étude est intéressante puisqu'elle confirme qu'un volume tumoral important est un facteur de mauvais pronostic avec association plus fréquente d'envahissement ganglionnaire.

L'auteur ne retrouve pas de différence significative de survie à 5 ans dans les deux groupes.

DISCUSSION

L'intérêt croissant que les auteurs accordent au cancer du col chez les femmes jeunes, confirmé par le nombre important de publications sur ce sujet, est dû à l'augmentation relative de l'incidence de ce cancer chez ces patientes alors qu'elle diminue en Europe et en Amérique du Nord.

Dans notre série, nous retrouvons cette augmentation de l'incidence de la forme de la femme jeune (7,8 % entre 1973 et 1984 contre 10,6 % entre 1985 et 1994). Cela reflète les données de la littérature puisque dans de nombreuses études (64, 65, 76,78), la proportion de femmes de moins de 35 ans atteintes de cancers du col est en hausse depuis la dernière décennie. Seuls les USA font exception (57,79).

Cet accroissement peut être lié, d'une part au développement des programmes de dépistage du cancer du col par frottis cervico-vaginal systématique et, d'autre part, aux modifications des comportements sexuels de ces dernières années avec l'apparition d'agents carcinogènes sexuellement transmissibles comme les papillomavirus.

Certaines études suggèrent que le cancer du col revêt chez la femme jeune des caractères particuliers : mauvais pronostic, plus grande agressivité, envahissement ganglionnaire plus fréquent.

Seules 4 études détaillées et incluant plus de 45 patientes traitées de façon homogène ont montré un plus mauvais pronostic chez les femmes jeunes.(66, 69, 80, 81).

D'autres auteurs retrouvent un pronostic identique avant et après 35 ans (60, 61, 64, 65, 75) et MEANWELL qui a la plus grande série de cancers du col (10022 patientes) retrouve même une survie statistiquement meilleure chez les femmes de moins de 40 ans (67).

Dans notre série, l'âge semble être un facteur pronostique péjoratif . En effet, la survie globale à 5 ans est de 64,4 % avant 35 ans et de 67 % après 35 ans mais la différence n'est pas significative.

Lorsque l'on analyse dans notre étude la distribution des stades en fonction de l'âge, on s'aperçoit que dans le groupe des femmes de moins de 35 ans, il y a une prédominance des stades Ia. On retrouve cette surreprésentation des stades précoces chez de nombreux auteurs(58,60, 61,62, 64, 65,67,69) .

Ceci est encore à rattacher au dépistage systématique et au fait que, de nos jours, les femmes consultent plus précocement quand elles présentent des symptômes anormaux tels que les métrorragies survenant à l'occasion de rapports sexuels, ce qui permet de diagnostiquer des formes précoces de cancer du col.

La survie en fonction des stades semble être moins bonne chez les femmes de moins de 35 ans pour les stades I et II.

Les résultats de survie en fonction de l'âge et du stade nous font penser , comme la plupart des auteurs (81,82,83), qu'il existe un biais d'analyse en raison de la prédominance des stades précoces chez les femmes jeunes, ce qui induit une fausse impression de mauvais pronostic qui disparaît après stratification par stade.

La notion d'agressivité du cancer du col chez la femme jeune, aussi bien sur le plan loco-régional que sur le plan métastatique, a également été évoquée par plusieurs auteurs (1,63, 69, 78,81).

Dès 1913, ZWIEFEL (84) remarque le caractère agressif du cancer du col chez la femme jeune : “ plus la femme est jeune, plus l'évolution est rapide ”.

STOEKEL (85), en 1947, discute les propos de ZWIEFEL et suggère que l'impression clinique que donnent les femmes jeunes peut être faussée par la part émotionnelle qui entre en compte dans ces cas : il est toujours très impressionnant de voir mourir une femme jeune d'un cancer de façon rapide.

Pour DARGENT (1), il existe une zone frontière col-paramètre au delà de laquelle le risque d'envahissement ganglionnaire est multiplié par 1,5 et le risque de décès par 1,8.

BOLLA (86) rapporte une série de 9 cas de cancer du col utérin à croissance rapide : 7 fois sur 9, l'âge est inférieur à 40 ans. La période présumée de latence clinique entre les derniers frottis interprétés comme normaux et le cancer s'étale entre 6 et 17 mois. Toutes les patientes ont été suivies régulièrement avec un frottis tous les 2 ans. Les cancers ont tous été prouvés par biopsie et il existait à chaque fois une atteinte de l'endocol.

Il y avait 5 stades Ib, 1 stade IIb, 2 stades IIIb, et 1 stade IV b.

Les patientes ont été traitées soit par association radio-chirurgicale pour les stades Ib, soit par radiothérapie exclusive, soit par association radiothérapie-chimiothérapie.

Les résultats ont été décevants : 4 patientes sur 9 ont été contrôlées sur le plan loco-régional puis 2 ont récidivé (récidive lombo-aortique pour une et métastases pulmonaires pour une autre) . La troisième est décédée d'une occlusion intestinale d'origine iatrogène et la quatrième bénéficie d'un recul supérieur à 9 ans.

Les autres patientes ont accusé une récidive pelvienne massive avec décès dans les 24 mois pour 8 d'entre elles et 44 mois pour la dernière.

La mise en évidence de tels cancers du col à développement rapide chez les femmes jeunes a amené certaines équipes à rechercher des facteurs pronostiques autres que ceux déjà connus. Certains ont ainsi pu être individualisés :

- Facteurs pronostiques cliniques : deux facteurs principaux de mauvais pronostic ressortent dans la littérature :

- le volume tumoral : il est très important à connaître car pour un même stade, le pronostic n'est pas le même entre une tumeur de 1 cm³ et une autre qui envahit l'ensemble du col tel un barillet. Le volume tumoral est corrélé avec le taux d'envahissement ganglionnaire : plus la masse tumorale est importante, plus la réponse à l'irradiation sera difficile à obtenir.

Dans notre étude, ce facteur pronostique n'a pas pu être exploité puisque le volume tumoral n'a été précisé que chez 58 patientes (21,3 %).

- l'envahissement ganglionnaire: de nombreuses études ont montré que l'envahissement ganglionnaire était un facteur très péjoratif quelque soit l'âge (59). Au stade Ib, la fréquence de l'envahissement ganglionnaire varie dans la littérature de 8,5 à 40 % (69).

Mais on relève très peu de séries comportant un statut ganglionnaire contrôlé histologiquement par un curage lymphatique systématique d'où cette apparente variabilité.

- Facteurs pronostiques biologiques :

- radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales : elle peut être évaluée in vitro par la technique de Courtney-Mills (culture en agar)(87).

Par cette technique, DAVIDSON et WEST ont montré une corrélation directe entre la proportion de cellules survivantes à 2 Gy in vitro (SF2) et le contrôle local de la tumeur. Les patientes ayant une tumeur radiorésistante (SF2 > 0,40) avaient une survie à 3 ans plus basse que les patientes avec une tumeur radiosensible (SF2 < 0,40) . Des techniques de mesure de la radiosensibilité intrinsèque de la tumeur par cassure chromosomique après irradiation ou hybridation in situ sont actuellement à l'étude.

Ces tests doués d'une certaine complexité technique et d'un coût important ne sont actuellement pas développés .en routine.

- cinétique de prolifération tumorale : elle peut être étudiée sur les carcinomes épidermoïdes par marquage à l'aide d'anticorps de type Ki-67 ou par l'étude du temps de doublement potentiel après incorporation d'analogues des bases de l'ADN (thymidine). Il n'est pas encore possible de corréler le contrôle local de la tumeur ni la survie des patientes avec la cinétique de prolifération tumorale in vitro(88).

- oxygénation tumorale : l'étude de l'oxygénation tumorale par méthode polarographique a permis de démontrer une baisse de l'oxygénation de la tumeur par rapport aux tissus sains (89, 90, 91).

Une étude réalisée à l'Institut Gustave-Roussy a montré une PO2 médiane de 21 mmHg dans les tumeurs du col contre 49 mmHg dans les tissus sains (91). L'étude du groupe de VAUPEL a mis en évidence une différence significative en terme de contrôle local entre les tumeurs bien et mal oxygénées (89).

La survie sans récurrence était de l'ordre de 80 % à 2 ans pour les tumeurs avec une PO2 médiane supérieure à 10 mmHg contre une survie de l'ordre de 30 % pour les tumeurs avec une PO2 inférieure à 10 mmHg. De nos jours, certaines équipes utilisent ces techniques de manière courante mais le prix du matériel limite la diffusion.

- rôle de l'expression de certains oncogènes sur la survie des patientes : c'est probablement le facteur pronostique biologique le plus fiable.

La surexpression de c-myc (augmentation du taux d'ARN) entraîne un risque huit fois plus élevé de récurrence tumorale. Pour les formes limitées de cancer du col, la surexpression ou l'amplification de c-myc sont des facteurs de mauvais pronostic local et général ; ce sont les plus puissants avec l'envahissement ganglionnaire. Dans la série de l'Institut Gustave-Roussy, la survie sans maladie à 3 ans pour les patientes avec un envahissement ganglionnaire était de 44 % quand c-myc était exprimé normalement et de 15 % quand c-myc était surexprimé (92).

En fait, les deux facteurs semblent engendrer le même pronostic : en effet, la survie à 3 ans des patientes ayant un envahissement ganglionnaire mais sans surexpression de c-myc était la même que les patientes ayant des ganglions négatifs et un c-myc surexprimé. La surexpression de c-myc semble donc être un facteur pronostique majeur pour la survie sans maladie des patientes sans envahissement ganglionnaire.

Enfin, la surexpression de c-myc représentait, en étude multivariée, le plus important facteur de risque métastatique.

Cette technique reste du domaine de la recherche et ne peut être utilisée en routine.

- Papillomavirus: l'absence de papillomavirus de type 16 et 18 au niveau de la tumeur serait un critère de bon pronostic.(93) Ceci reste encore mal expliqué mais différentes hypothèses ont été avancées, les plus vraisemblables évoquant un rôle combiné des HPV et de certains anti-oncogènes (p53).

THOME SAINT-PAUL (94) reprend certains de ces critères pour définir les cancers du col en poussée évolutive : il a d'abord isolé trois critères pronostiques de récurrence à partir d'une série de 291 patientes : stade clinique II, présence d'embols lymphatiques péri-tumoraux et/ou envahissement ganglionnaire (E+/N+) et présence de reliquats tumoraux importants après radiothérapie (T+).

Lorsqu'il compare le groupe de patientes présentant des cancers rapidement évolutifs (n=36) au groupe témoin (n=255), il retrouve 4 critères prédictifs de poussée évolutive :

- stade clinique II (p=0,0003)
- E+ / N+ (p<0,00001)
- T+ (p=0,0254)
- âge < 35 ans (p=0,0093)

Il définit donc , sur ces critères, trois groupes à risque décroissant de poussée évolutive :

- PEV 3 : risque élevé : E+ / N+ et deux ou trois autres facteurs
- PEV 2 : risque moyen : E+ / N+ et un autre facteur ou les trois réunis
- PEV 1 : risque faible : un ou deux facteurs (à l'exclusion de E+ / N+)

Au terme de cette revue de la littérature et de notre étude personnelle, on peut dire qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de facteurs pronostiques spécifiques du cancer du col utérin de la femme jeune mais on peut définir un groupe de patientes à pronostic défavorable: femmes de moins de 35 ans ayant des tumeurs d'emblée volumineuses (> 4 cm), avec un envahissement ganglionnaire.

Ces patientes nécessitent un bilan d'extension complet à la recherche d'une diffusion métastatique. Ce bilan devra, en outre, comporter une évaluation précise du diamètre du col par examen gynécologique, échographie, TDM et/ou IRM et un bilan ganglionnaire complet dans lequel la coeliochirurgie commence à trouver sa place.

La question reste posée de savoir s'il faut, dans ce groupe, développer des traitements plus agressifs tout en sachant que, chez ces femmes jeunes, on garde toujours à l'esprit l'idée d'être le plus conservateur possible sur le plan de la fertilité et des fonctions sexuelles.

CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus atteint habituellement les femmes d'âge moyen. Depuis quelques décennies, il touche de plus en plus fréquemment les femmes jeunes et semble être beaucoup plus agressif chez celles-ci.

Nous allons donc être amenés, dans les années qui viennent, à envisager des stratégies thérapeutiques différentes pour traiter cette forme juvénile de cancer du col que certains auteurs qualifient de nouvelle maladie.

D'une part, le suivi gynécologique des femmes jeunes doit être régulier et comporter, au minimum, un frottis cervico-vaginal de dépistage par an. C'est pour cela qu'EUROGIN France (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia) se mobilise pour faire suspendre la "Référence Médicalement Opposable" concernant le rythme des frottis, et pour instaurer en France un programme de dépistage du cancer du col digne de ce nom (annexe 2).

D'autre part, le bilan du cancer du col chez les femmes jeunes doit être complet et permettre ainsi d'évaluer le pronostic de la maladie en fonction, notamment, de l'envahissement ganglionnaire et du volume tumoral.

Enfin, on pourra apporter quelques modifications aux traitements lorsqu'ils s'adressent aux femmes jeunes :

- les traitements classiques peuvent être conservés : association radio-chirurgicale dans les formes limitées, les résultats à long terme, en terme de survie, de contrôle local et de tolérance étant excellents ; irradiations exclusives pour les formes étendues.

- les stratégies nouvelles : l'association de radiothérapie-chimiothérapie concomitante notamment par 5-FU-platine donnent des taux de réponse très intéressants : 50 à 70 % et permettent parfois la chirurgie pour les malades répondeurs.

En revanche, la chimiothérapie adjuvante post-traitement local, pour les formes N+, semble décevante.

Enfin, il faudra accorder une place particulière à la coelioscopie à la fois pour le bilan d'extension ganglionnaire et pour la réalisation de transposition ovarienne qui devrait être faite aussi souvent que possible pour conserver une qualité de vie acceptable pour la patiente.

BIBLIOGRAPHIE

1 - DARGENT. D , KOUAKOU. F, CHOMIER. M , ADELEINE. P.

Cancer du col chez les femmes de 35 ans et moins : une nouvelle maladie?

Rev.fr. Gynécol.Obstét., 1991, 86, 11, 635-638.

2 - ROTKIN. I.D.

Relation of adolescent coitus to cervical risk

J. Amer. Med. Assoc., 1962, 179, 486-491.

3 - RAWLS.W.E., LAUREL.D., MELNICK.J.L., GLICKMAN.J., KAUFMAN.R.

A search for viruses in smegma, premalignant and early malignant cervical tissues. The isolation of herpes with distinct antigenic properties.

Amer. J. Epidem., 1968, 87, 647-655.

4 - RUNGE.H., ZEITZ.H.

Gestationsvorgänge und carcinoma colli uteri.

Geburtsh Frauenheilk, 1955, 15, 877.

5 - ROTKIN.I.D.

A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agent.

Cancer Rs., 1973, 33, 1353-1367.

6- LA VECCHIA.C., FRANCESCHI.S., DECARLI.A. et al.

Sexual factors, venereal diseases, and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia.

Cancer, 1986, 58, 935-941.

7 - PEJOVIC.M.H., THUAIRE.M.

Etiologie des cancers du col de l'utérus : le point sur 150 ans de recherche.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1986, 15, 37-43.

8 - DUNN.J.E., BUELL.P.

Association of cervical cancer with circumcision of sexual partner.

J. Nat. Cancer Inst., 1959, 22, 749-764.

9 - BODY.G, CALAIS.G., FETISSOF.F., LEFLOCH.O., LANSAC.J.

Cancer du col de l'utérus.

Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Gynécologie, 600 A10, 11-1988, 26p.

10 - DARGENT.D.

Les hauts risques du cancer du col.

Cah. Med., 1975, 1, n°4, 267-273.

11- THIRY.L., VOKAER.R., DETREMMERIE.O., DE SCHEPPER.N.,HERZOG.A., BOLLEN.A.

Cancer du col utérin, virus du papillome, contraception et tabac.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. , 1993, 22, 477-486.

12 - WRIGHT.N.H., VESSEY.M.P., KENWARD.B., McPHERSON.K., DOLL.R.

Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception : a possible protective effect of the diaphragm.

Br. J. Cancer, 1978, 38, 273-279.

13 - SASSON.I.M., HALEY.N.J., HOFFMANN.D., et al.

Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix : smoke constituents in cervical mucus.

New Engl. J. Med. , 1985, 312, 315-316.

14 - SILLMAN.F., STANEK.A., SEDLIS.A. , et al.

The relationship between papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 150, 300-308.

15 - FURGYIK.S., GRUBB.R., KULLANDER.S., SANDAHL.B., WINGERUP.L., EYDAL.A.

Familial occurrence of cervical cancer, stages O-IV.

Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1986, 65, 223-227.

16 - BREMOND.A.

Dépistage du cancer du col utérin. Rôle de la contraception et de la catégorie socio-professionnelle.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1986, 15, 8, 1021-1025.

17 - FRUCHTER.R.G.

Controlling cervical cancer.

N.Y.State. J. Med. , 1986, 86, 283-284.

18 - COPPLESON.M., REID.B.

Origin of premalignant lesions of cervix uteri

In " Progress in Gynecology ", 1 vol., Grune et Stratton, New York, 1975, 782 p .

19 - KESSLER.I.

Human cervical cancer as a venereal disease.

Cancer res., 1976, 36, 783-791.

20 - ZUR HAUSEN.H.

Intracellular surveillance of persisting viral infections. Human genital cancer results from deficient cellular control of papilloma virus gene expression.

Lancet, 1986, 2, 489-491.

21 - SADEGHI.S.B., SADEGHIA., COSBY.M., OLINCY.A., ROBBOY.S.J.

Human papillomavirus infection : Frequency and Association with Cervical Neoplasia in a Young Population.

Acta Cytologica, 1989, 33, 3, 319-323.

22 - MUNOZ.N., BOSCH.F.X., SANJOSE.S., TAFUR.L., IZARZUGAZA.I., GILL.M., et al.

The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer : a population-based case-control study in Colombia and Spain.

Int. J. Cancer, 1992, 52, 743-749.

23 -ZURHAUSEN.H.

Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses human cancer.

Cancer Res., 1989, 49, 4677-4681.

24 -DYSON.N., HOWLEY.P.M., MUNGER.K., HURLOW.E.

The human papillomavirus 16 E7 oncoprotein is able to blind to the retinoblastoma gene product.

Science, 1989, 243, 934-937.

25 - HUIBREGTSE.J.M., SCHEFFNER.M., HOWLEY.P.M.

Acellular protein mediates association of p. 53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18.

Embo. J., 1991, 13, 4129-4135.

26 - SCHEFFNER.M., WERNESS.B.A., HUIBREGTSE.J.M., LEVINE.A.J., HOWLEY.P.M.

The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p. 53.

Cell., 1990, 63, 1129-1138.

27 - CROOK.T., WREDE.D., TIDY.J.A., MASON.W.P., EVANS.D.J., VOUSDEN.K.H.

Clonal p. 53 mutation in primary cervical cancer : association with human-papillomavirus-negative tumours.

Lancet, 1992, 339, 1070-1073.

28 - WERNESS.B.A., LEVINE.A.J., HOWLEY.P.M.

Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p. 53.

Sciences, 1990, 248, 76-79.

29 - HIGGINS.G.D., DAVY.M., RODER.D., UZELIN.D.M., PHILLIPS.G.E., BURREL.C.J.

Increased age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA.

Lancet, 1991, 338, 910-913.

30 - DENOIX.P.F., LACOUR.J., WOLFF.J.P. et coll.

La classification TNM des cancers du col de l'utérus. A propos du contenu et du traitement du T2.

J. Gyn. Obst. Repr., 1972, 1, 161-166.

31 - WALTON.R.J., et col.

Dépistage du cancer du col utérin.

Union Médicale du Canada, 1976, 105, n°7, 997.

32 - PIVER.M.S.

Invasive carcinoma of the uterine cervix.

N.Y. Stat. J. Med., 1975, 75, 14, 2510-2514.

**33 - PEREZ.C.A., ZIVNUSKA.F., ASKIN.F., KUMAR.B., CAMEL.H.M.,
POWERS.W.E.**

Pronostic significance of endometrial extension from primary carcinoma of uterine cervix.

Cancer, 1975, 35, 1493-1504.

34 - PUJOL.H., PRADE.M.

Extension anatomique des carcinomes infiltrants du col utérin.

Bull. Cancer (Paris), 1979, 66, 5, 503-514.

35 - MILLER.B.E., FLAX.S.D., ARHEART.K., PHOTOPULOS.G.

The presentation of adenocarcinoma of the uterine cervix.

Cancer, August 15, 1993, 72, n°4.

**36 - SAIGO.P.E., CAIN.J.M., KIM.W.S., GAYNOR.J.J., JOHNSON.K.,
LEWIS.J.L.**

Pronostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix.

Cancer, 1986, 57, 1584-1593

**37 - CONFERENCE DE CONSENSUS SUR LE DEPISTAGE DU CANCER DU
COL UTERIN.**

33ème Congrès de la Fédération des Gynécologues Obstétriciens de la Langue Française,
Lille, 5-8 Septembre 1990

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., Vol. 19, n° 5 bis, 1990.

38 - MONSONEGO.J.

R.M.O. : polémique à propos du rythme des frottis.

Gynécol. Obstét. Pratique, n° 73, 1995.

39 - CRISAP, France, Juin 1994

Analyse de 815 842 frottis de dépistage.

40 - DARGENT.D. et coll.

Cancer du col utérin.

Imagerie clinique en gynécologie, Vigot, 1993, 202-218.

41 - BURGHARDT et al.

Diagnosis and surgical treatment of cervical cancer
 Crit. Rev. Oncol. Hematol. , 17, 1994, 181-231.

42 - ROBERT.H.G.

Nouveau traité de techniques chirurgicales.
 Ed.Masson. Tome XIV. Gynécologie.1969.

43 - QUERLEU.D.

Techniques chirurgicales en gynécologie.
 Ed. Masson. 1995

44- CHASSAGNE.D., MICHEL.G., COURT.B., LACOUR.J.

Complications et séquelles du traitement du cancer du col utérin.
 Rev.Prat., 1981, 31, 27, 1949-1964.

45 - MICHEL.G., CASTAIGNE.D., GERBAULET.A., LHOMME.C., PRADE.M.

Transposition ovarienne dans les cancers gynécologiques.
 Cah. Oncol., 1992, 1, 27-29.

46 - HADAR.H., LOVEN.D., HERSKOVITZ.P., BAIREY.O., YAGODA.A.

An evaluation of lateral and medial transposition of the ovaries out of radiation fields.
 Cancer, July 15, 1994, 74, n°2.

47 - HUSSEINZADEH.N., NAHHAS.W.A., VELKLEY.D.E., WHITNEY.C.W., MORTEL.R.

The preservation of ovarian function in young women undergoing pelvic radiation therapy.
 Gynecol. Oncol., 18, 1984, 373-379.

48- ANDERSON.B., LAPOLLA.J., TURNER.D., CHAPMAN.G., BULLER.R.

Ovarian transposition in cervical cancer.
 Gynecol.Oncol., 1993, 49, 206-214.

49 - MICHEL.G., GERBAULET.A., LHOMME.C., CASTAIGNE.D., PRADE.M.

Le traitement des épithéliomas invasifs du col utérin.
 Rev. Prat., 1990, 40, 1, 26-30.

**50 - PIVER.M.S., MARCHETTI.D., PATTON.T., HALPERN.J.,
BLUMENSON.L., DRISCOLL.D.**

Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy versus radiation therapy for small stage Ib cervical carcinoma.

Am. J. Clin. Oncol., 1988, 11, 21-24.

51 - GERBAULET.A., HAIE-MEDER.C., CHASSAGNE.D.

Rôle de la curiethérapie dans le traitement des cancers gynécologiques.

Bull. Cancer/ Radiother., 1990, 77, 245-250.

**52 - LARUE-CHARLUS.S., PIGNEUX.J., AUDEBERT.A., PAPRAS.Y.,
EMPERAIRE.J.C.**

Transposition ovarienne temporaire au cours des curithérapies utéro-vaginales.

Description d'une technique originale.

Contr. Fertil. Sex., 1987, 15, 595-596.

53 - EINHORN.N., PATEK.E., SJOBERG.B.

Outcome of different treatment modalities in cervix carcinoma stage Ib et IIa.

Cancer, 1985, 55, 949-955.

54 - LHOMME.C. et coll.

Place de la chimiothérapie dans les cancers invasifs du col utérin (st. I et II p)

XIII èmes journées chirurgicales de l'Institut Gustave Roussy, 9 et 10 Décembre 1988.

55 - HAIE.C., PEJOVIC.M.H., GERBAULET.A. et al.

Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma ? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group.

Radiother. Oncol. , 1988, 11, 101-112.

**56 - KUMAR.L., KAUSHAL.R., NANDY.M., BISWAL.B.M., KUMAR.S.,
KRIPLANIA.A., SINGH.R., RATH.G.K., KOCHUPILLAI.V.**

Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer : a randomized study.

Gynecol.Oncol., 1994, 54, 307-315.

57 - SCHWARTZ.S., WEISS.B.

Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States.

Am. J. Epidemiol., 1986, 124, 1045.

58 - CLARK.M.A., NAAHAS.W., MARKERT.R.J., DODSON.M.G.

Cervical cancer : women aged 35 and younger compared to women aged 36 and older.

Am.J. Clin. Oncol., 1991, 14, 4, 352-356.

59 - INOUE.T.

Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension and cells types.

Cancer, 1984, 54, 3035.

60 - KYRIAKOS.M., KEMPSON.R.L., PEREZ.C.A.

Carcinoma of the cervix in young women.

Obstet. Gynecol., 1971, 38, 6, 930-944.

61 - KJORSTAD.K.E.

Carcinoma of the cervix in the young patients .

Obstet. Gynecol., 1977, 50, 1, 28-30.

62 - BERKOWITZ.R.S., EHRMANN.R.L., LAVIZZO-MOUREY.R., KNAPP.R.C.

Invasive cervical carcinoma in young women.

Gynecol.Oncol., 1979, 8, 311-316.

63 - LA VECCHIA.C., FRANCESCHI.S., DECARLIA., GALLUS.G., PARAZZINI.F., MERLO.E.

Invasive cervical cancer in young women.

Br. J. Obstet.Gynecol., 1984, 91, 1149-1155.

64 - CARMICHAEL.J.A., CLARKE.D.H., MOHER.D., OHLKE.I.D., KARCHMAR.E.J.

Cervical carcinoma in women aged 34 and younger.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1986, 154, 2, 264-269.

65 - SMALES.E., PERRY.C.M., ASHBY.M.A., BAKER.J.W.

The influence of age on prognosis in carcinoma of the cervix.

Br. J. Obstet.Gynecol., 1987, 94, 784-787.

66 - LYBEERT.M.L, MEERWALDT.J.H., van PUTTEN.W.L.J.

Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix.

Radioth. Oncol. 1987, 9, 147-151.

**67 - MEANWELL.C.A., KELLY.K.A., WILSON.S., ROGINSKI.C.,
WOODMAN.C., GRIFFITHS.R., BLACKLEDGE.G.**

Young age as a prognostic factor in cervical cancer : analysis of population based data from 10022 cases.

Br. Med. J., 1998, 296, 386-391.

**68 - MADDUX.H.R. VARIA.M.A., SPANN.C.O., FOWLER.W.C.,
ROSENMAN.J.G.**

Invasive carcinoma of the uterine cervix in women age 25 or less.

Rad.Oncol. Biol. Phys., 1990, 19, 3, 701-706.

**69 - FENTON.J., CHEVRET.S., ASSELAIN.B., de la ROCHEFORDIERE.A.,
MATHIEU.G., LABIB.A., DURAND.J.C., SALMON.R.J.**

Le cancer invasif du col ut érin de la femme jeune : étude rétrospective de 236 cas.

Bull.Cancer, 1990, 77, 109-116.

**70 - GERBAULET.A., LARTIGAU.E., NEHME.D., HAIE.C.,
LUSINCHLA.POMP.J., CASTAIGNE.D., MICHEL.G., DUVILLARD.P.,
LHOMME.C., MASSELOT.J., CHASSAGNE.D.**

Le cancer invasif utérin de la femme jeune : expérience de l'Institut Gustave-Roussy à propos de 168 patientes de 35 ans ou moins.

Bull.Cancer Radiother., 1991, 78, 251-258.

**71 - PEEL.K.R., KHOURY.G.G., JOSLIN.C.A.F., O'DONOVAN.P.J.,
MGAYA.H., KEATES.G., HEAD.C., THOROGOOD.D.J.**

Cancer of the cervix in women under 40 years of age, a regional survey, 1975-1984.

Br. J. Obstet.Gynecol., 1991, 98, 993-1000.

72 - CHAKALOVA.G., KARAGIOZOV.A., KURLOV.T.

Invasive cervical carcinoma in women up to age 30.

Eur. J. Gynaecol. Oncol., 1991, 12, 2, 147-151.

73 - STELLATO.G., TIKKALA.L., KAJANOJA.P.

Invasive cervical carcinoma in patients aged 35 or younger.

Eur. J. Gynaecol. Oncol., 1992, 13, 6, 490-493.

**74 - RUTLEDGE.F.N., MITCHELL.M.F., MUNSELL.M., BASS.S.,
McGUFFEE.V., ATKINSON.E.N.**

Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix : a matched analysis.

Gynecol.Oncol., 1992, 44, 123-130.

**75 - MARIE.G., BARJOT.P., CROUET.H., MACE-LESECH.J.,
DOMMESENT.D., UZAN.M.**

Le cancer cervical de la femme jeune.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1993, 22, 743-747.

76 - THOME SAINT-PAUL.M., BREMOND.A., ROCHET.Y.

Le cancer du col utérin avant 35 ans : aspects épidémiologiques et pronostiques.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1993, 22, 737-742.

**77 - MARIANL.L., IACOVELLIA., VINCENZONI.C., DIOTALLEVI.F.F.,
ATLANTE.M., LOMBARDIA.**

Cervical carcinoma in young patients : clinical and pathological variables.

Int. J. Gynecol. Obstet., 1993, 41, 61-66.

78 - WEBB.M.J., SHEEHAN.T.M.

Invasive carcinoma of the cervix in young women.

Aust.NZ.J. Obstet. Gynecol., 1989, 29,47-51.

79 - CHU.J., WHITE.E.

Decreasing incidence of invasive cervical cancer in young women.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1987, 157, 1105-1107.

80 - PEMPREE.T., PATANAPHAN.V., SEWCHAND.W., SCOTT.R.M.

The influence of patients' age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix.

Cancer, 1983, 51, 1764-1771.

81 - STANHOPE.C.R., SMITH.J.P., WHARTON.J.T., RUTLEDGE.F.N., FLETCHER.G.H., GALLAGER.H.G.

Carcinoma of the cervix : the effect of age on survival.

Gynecol.Oncol., 1980, 10, 188-193.

82 - CHAPMAN.G.W., ABREO.F., THOMPSON.H.E.

Carcinoma of the cervix in young females (35 years, and younger).

Gynecol.Oncol., 1988, 31, 430-434.

83 - HALL.S.W., MONAGHAN.J.M.,

Invasive carcinoma of the cervix in younger women.

Lancet, 1983, 2, 731.

84 - ZWEIFEL.E.

Comments during discussion of paper by Graff-Wien E.

Verhandlungen der gessellschaft deutscher Naturforscher und Artze, Vogel, Leipzig, 1914, 447.

85 - STOEKEL.W.

Die epithelialtumoren des uterus

Lehrbuch der Gynakologie, Hirzel Verlag, Leipzig, 1947, 419-422.

86 - BOLLA.M., GRAND.E., SALVAT.J., BROCHON.D., WONG.C., ALLOUCH.J.M.

Cancers du col utérin à croissance rapide.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1990, 19, 187-191.

87 - DAVIDSON.S.E., WEST.C.M.L., ROBERTS.S.A., HENDRY.J.H., HUNTER.R.D.

Radiosensitivity testing of primary cervical carcinoma : evaluation of intra and inter-tumour heterogeneity.

Radiother. Oncol., 1990, 18, 349-356.

- 88 - COLE.D.J., BROWN.D.C., CROSSLEY.E., ALCOCK.C.J., GATTER.K.G.**
Carcinoma of the cervix uteri : an assesment of the relationship of tumour proliferation to prognosis.
Br. J. Cancer, 1992, 65, 783-785.
- 89 - HÖCKEL.M., KNOOP.C., SCHLENGER.K. et al.**
Intratumoral PO2 predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix.
Radiother. Oncol., 1993, 26, 45-50.
- 90 - LARTIGAU.E., VITU.L., HAIE-MEDER.C. et al.**
Feasibility of measuring oxygen tension in uterine cervix carcinome.
Eur. J. Cancer, 1992, 28, 1354-1357.
- 91 - LARTIGAU.E., MARTIN.L., LAMBIN.P. et al.**
Mesure de la pression artérielle en oxygène dans les tumeurs du col utérin.
Bull. Cancer / Radiother., 1992, 79, 199-206.
- 92 - BOURHIS.J., LE.M.G., BARROIS.M., GERBAULET.A., JEANNEL.D., DUVILLARD.P., LE DOUSSAL.V., CHASSAGNE.D., RIOU.G.**
Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix.
J. Clin. Oncol., 1990, 8, 11, 1789-1796.
- 93 - RIOU.G., FAVRE.M., JEANNEL.D., BOURHIS.J., LE DOUSSAL.V., ORTH.G.**
Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA.
Lancet, 1990, 335, 1171-1174.
- 94 - THOME SAINT-PAUL.M., BREMOND.A., ROCHET.Y.**
Existe t'il des cancers du col utérin en poussée évolutive ?
Société nationale de Gynécologie et d'Obstétrique de France, 1992.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I INTRODUCTION	8
CHAPITRE II FREQUENCE ET EPIDEMIOLOGIE	10
FREQUENCE	11
EPIDEMIOLOGIE	13
<u>FACTEURS SEXUELS</u>	14
1) Précocité des premiers rapports sexuels	14
2) Rapports sexuels et grossesse	14
3) Grossesses multiples	14
<u>FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES</u>	15
1) Mariage précoce	15
2) Instabilité maritale : divorces, mariages ou partenaires sexuels multiples	15
3) Le niveau socio-économique	16
<u>FACTEURS GENERAUX</u>	19
1) La contraception estro-progestative.	19
2) Les méthodes de contraception de type mécanique	20
3) Le Di-éthyl-stilbestrol (Distilbène ^R)	21
4) Le tabac	21
5) Facteurs nutritionnels	22
6) Facteurs liés au terrain	23
7) L'absence de dépistage.	24
<u>FACTEURS LOCAUX</u>	26
1) Les facteurs masculins	26
2) Les agents infectieux	28

CHAPITRE III CLASSIFICATIONS	37
I CLASSIFICATION DE LA FEDERATION INTERNATIONALE DE GYNECOLOGIE ET D'OBSTETRIQUE (F.I.G.O.)	39
II CLASSIFICATION DE L'UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER	40
CHAPITRE IV ANATOMIE PATHOLOGIQUE	42
<u>I LES TUMEURS EPITHELIALES MALIGNES INFILTRANTES PRIMITIVES</u>	43
1) Les carcinomes épidermoïdes infiltrants	43
2) Les adénocarcinomes infiltrants	52
3) Autres carcinomes	58
<u>II LES TUMEURS NON EPITHELIALES MALIGNES PRIMITIVES</u>	60
<u>III TUMEURS SECONDAIRES</u>	61
1) Propagation, extension au col d'une tumeur de voisinage	61
2) Métastases	61
CHAPITRE V DEPISTAGE DU CANCER DU COL	62
CHAPITRE VI DIAGNOSTIC DU CANCER DU COL INVASIF	76
<u>1 - DIAGNOSTIC CLINIQUE</u>	77
1) Signes cliniques	77
2) L'examen clinique	78
3) L'examen général	79
4) Bilan d'extension	80

<u>2 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES</u>	81
1) Bilan radiologique et échographique	81
2) Place de la laparotomie exploratrice comme méthode de stadification	85
3) Bilan biologique	85
CHAPITRE VII TRAITEMENTS	87
<u>HISTORIQUE</u>	88
<u>TRAITEMENT DU CANCER DU COL AU STADE IA.</u>	89
1) Bases thérapeutiques	89
2) Indications thérapeutiques	90
<u>TRAITEMENT DU CANCER DU COL UTERIN AUX STADES</u>	
<u>IB ET II</u>	92
1) Traitement chirurgical	93
2) Traitement par radiothérapie exclusive	104
3) Traitement par association radio-chirurgicale	109
4) La chimiothérapie	119
<u>TRAITEMENTS DU CANCER DU COL AUX STADES III ET IV.</u>	120
1) Association radiothérapie transcutanée - curiethérapie.	120
2) Association chimiothérapie - radiothérapie	121
3) Place de la chirurgie	122
4) Place de la radiothérapie peropératoire	122
<u>TRAITEMENT DES RECIDIVES ET DES METASTASES</u>	123
1) Traitement des récidives vaginales isolées	124
2) Traitement des récidives pelviennes	124
3) Traitement des métastases	125

CHAPITRE VIII ETUDE PERSONNELLE	126
1) Matériel et méthodes	127
2) Résultats	128
3) Modification des groupes	133
CHAPITRE IX REVUE DE LA LITTERATURE	136
CHAPITRE X DISCUSSION	179
CHAPITRE XI CONCLUSION	188
CHAPITRE XII BIBLIOGRAPHIE	191

ANNEXE 1

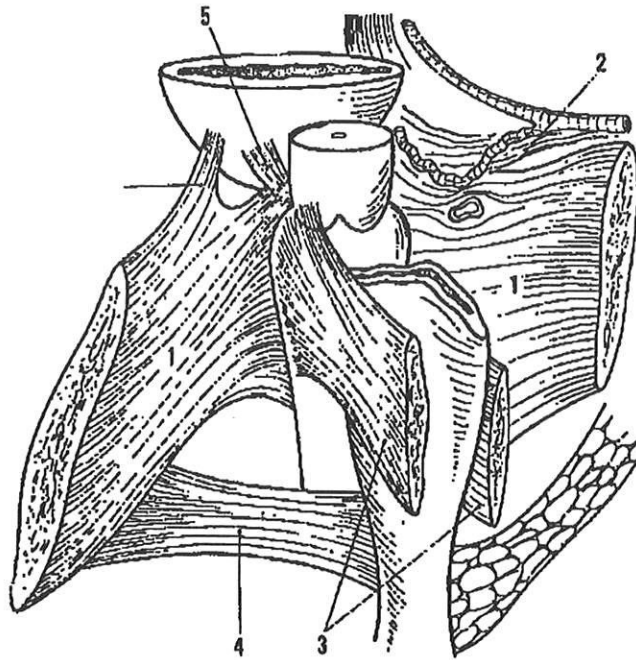


Figure x - *Vue postéro-latérale schématique des structures ligamentaires du pelvis.* Paracervix (1), paramètre (2), utéro-sacré (3), aileron latéral du rectum (4), ligament vésico-utérin (5), aileron vésical latéral (6).

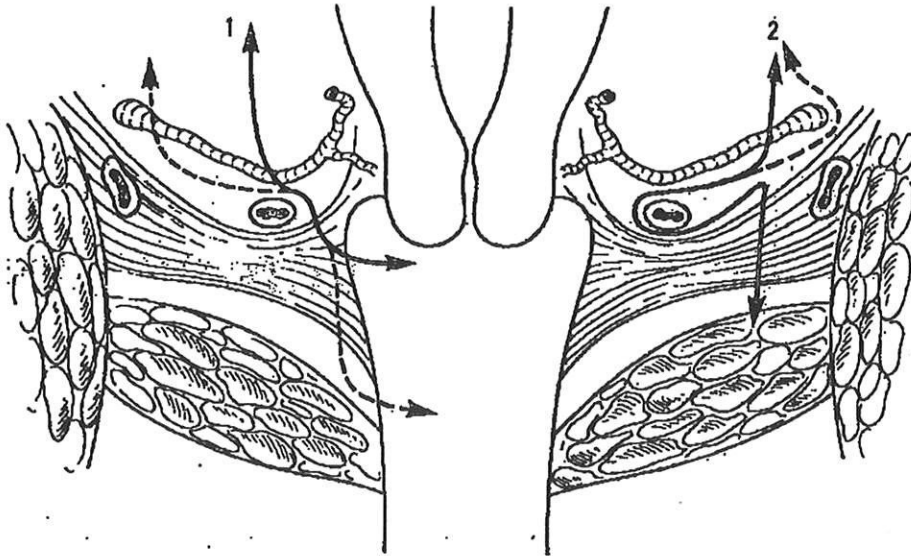


Figure x - *Définition schématique des hystérectomies élargies.* (1) Hystérectomie élargie proximale, avec ou sans résection de l'artère utérine, avec ou sans colectomie étendue. (2) Hystérectomie élargie distale, avec section de l'utérine ou du tronc antérieur de l'hypogastrique.

PROPOSITIONS CONCERNANT LE RYTHME DES FROTTIS EN FRANCE

Coordination Nationale

(Coordinateur : J. Monsonego*)

- 1 - Suspendre la RMO sur le rythme des frottis.
- 2 - Mettre en place un **groupe de travail** multidisciplinaire et indépendant, largement représentatif à l'échelon national, pour coordonner toutes les actions à mener.
- 3 - Mettre en place un **système de contrôle de qualité** des frottis efficace le plus étendu possible sur le territoire.
- 4 - Faire participer le **Médecin Généraliste**, en particulier dans les campagnes, en assurant sa formation et en valorisant son acte.
- 5 - Trouver les moyens pour motiver et donner accès à l'information à **toutes les femmes**, y compris les plus défavorisées, qui échappent à ce contrôle. Les passages obligés chez le médecin (grossesse, pathologie générale, etc...) ou dans l'administration (certificat prénuptial, etc...) doivent être l'occasion de les informer et de pratiquer cet acte.
- 6 - Organiser le **dépistage régional** en coordination avec tous les partenaires, le médecin de ville ou hospitalier étant le pivot de cette action.
- 7 - Informer sur les **traitements adéquats** face à un frottis anormal et les codifier
- 8 - Mettre en place un **système national d'évaluation** de ces actions.
- 9 - Avant cette mise en place, le **rythme raisonnable des frottis** doit être laissé à **l'initiative du médecin** qui saura apprécier, sans excès, **les facteurs de risque** de chacune (HPV, HIV, MST, tabac, conditions socio-économiques, etc...).

Le coût à engager pour ces actions préalables serait à terme compensé par les économies réalisées en instituant un frottis triennal.

* 25 Bd Saint-Jacques, 75014 Paris - Tél 47.66.05.29 - 40.78.26.79

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 59

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Au cours des dernières décennies, l'incidence globale du cancer du col de l'utérus a diminué alors que son taux a augmenté chez les femmes jeunes, âgées, selon les études, de moins de 35 ou 40 ans.

Le pronostic de ces femmes semble être moins bon que celui des femmes plus âgées, le cancer du col ayant, chez ce groupe de patientes, un caractère plus agressif tant sur le plan locorégional que métastatique.

Notre étude concerne 272 femmes qui ont été suivies et traitées pour cancer du col de l'utérus au CHRU DUPUYTREN de LIMOGES entre 1973 et 1993, dont 9,6 % sont âgées de moins de 35 ans.

Les résultats montrent une survie à 5 ans moins bonne dans le groupe des femmes jeunes, ce qui est donc en faveur de l'existence d'une forme juvénile du cancer du col dans laquelle l'âge est un facteur pronostique défavorable.

MOTS CLES

- Cancer
- Femme jeune
- Utérus (col de l')

