

Cours De Résidanat

Sujet : 13

LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

OBJECTIFS :

- 1) Décrire la vascularisation artérielle, veineuse et lymphatique de l'utérus.
- 2) Expliquer le rôle des papilloma virus oncogènes dans la genèse du cancer du col de l'utérus.
- 3) Décrire les particularités anatomopathologiques des lésions précancéreuses et du cancer invasif du col utérin ;
- 4) Décrire les modes d'extension du cancer du col de l'utérus.
- 5) Citer les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus.
- 6) Etablir sur des arguments cliniques et paracliniques le diagnostic positif du cancer du col de l'utérus.
- 7) Evaluer sur des arguments cliniques et paracliniques le pronostic du cancer du col de l'utérus.
- 8) Décrire les principes thérapeutiques du cancer du col de l'utérus en fonction du stade évolutif.
- 9) Décrire les modalités de surveillance post-thérapeutiques d'une femme porteuse d'un cancer du col de l'utérus.
- 10) Indiquer les moyens de prévention primaire et secondaire du cancer du col de l'utérus.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

1 Décrire la vascularisation artérielle, veineuse et lymphatique de l'utérus.**1.1 Réseau artériel de l'utérus****a. Artère Utérine :** c'est l'artère principale de l'utérus**Origine :** elle naît du tronc ventral de l'artère iliaque interne (Figure 1).**Trajet :** 3 segments par rapport aux ligaments larges

- * Segment pariétal ou rétroligamentaire, presque vertical, plaqué contre la paroi pelvienne.
- * Segment paramétrial ou sous-ligamentaire, oblique en caudal, en médial et en ventral, en direction du col où elle va effectuer sa crosse qui enjambe l'uretère.
- * Segment mésométrial ou intra-ligamentaire où elle longe le bord latéral de l'utérus entre les deux feuillets, ventral et dorsal, du ligament large, à l'intérieur du mésométrium.

Terminaison : au niveau de la corne de l'utérus (Figure 2)

- * Artère rétrograde du fundus utérin.
- * Artère tubaire médiale s'anastomosant avec la tubaire latérale.
- * Artère ovarienne médiale s'anastomosant avec l'artère ovarique latérale dans le mésovarium.

Branches collatérales

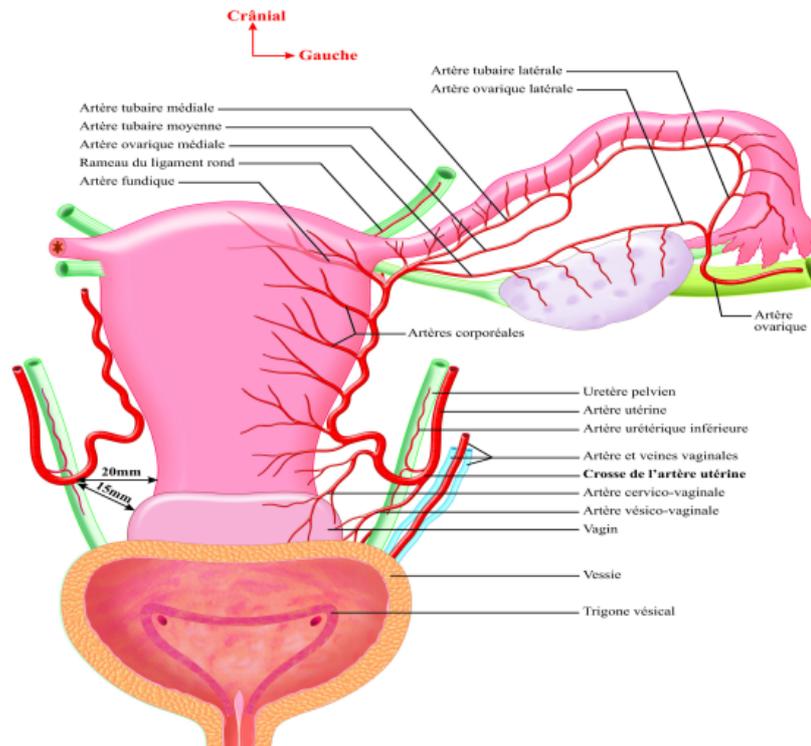
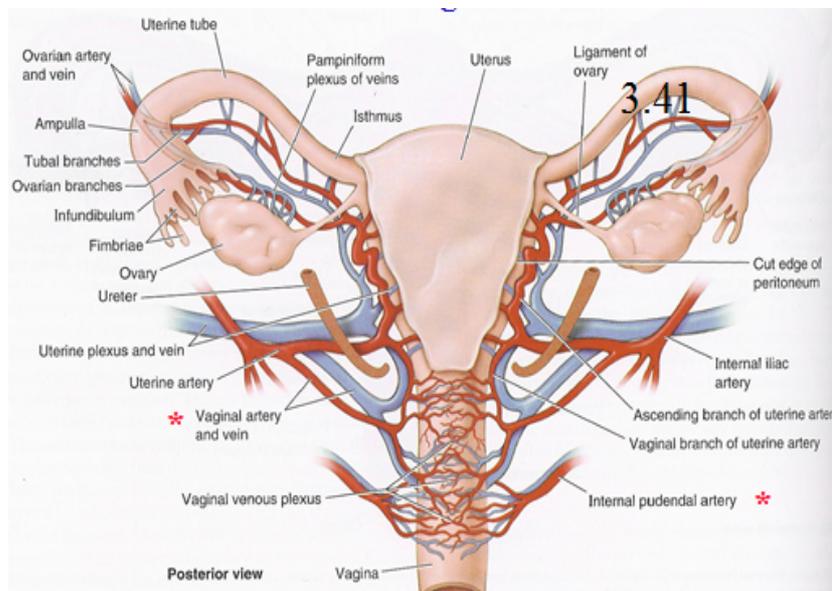
- * Segment rétro-ligamentaire : aucune.
- * Segment sous-ligamentaire :
 - ✓ plusieurs artères vésico-vaginales (5 à 6) qui naissent avant le croisement avec l'uretère
 - ✓ 1 artère cervico-vaginale, naît après le croisement avec l'uretère, destinée en particulier à la portion intr-vaginale du col utérin. Elle naît après le croisement de l'uretère.
 - ✓ 1 artère urétérique inférieure, inconstante qui naît au niveau du croisement avec l'uretère.
- * Segment ligamentaire
 - ✓ Artères supra-vaginales du col, au nombre de 6 en moyenne.
 - ✓ Artères du corps, au nombre de 8 en moyenne, pénètrent dans le myomètre et se divisent en branches ventrales et dorsales.

b. Artères accessoires :

- * Artère ovarienne.
- * Artère du ligament rond, née de l'artère épigastrique inférieure.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

**Figure 1 : Distribution des artères utérine et ovarique.****Figure 2 : Rapport de l'artère utérine avec l'uretère (vue postérieur)****1.2 Réseau veineux de l'utérus :**

Les veines utérines collectent le sang veineux de l'utérus et accessoirement de la trompe utérine, de l'ovaire et du fornix vaginal. Elles naissent du plexus veineux utérin, au niveau de l'isthme. Elles se terminent dans le tronc veineux antérieur de la veine iliaque interne.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

1.3 Réseau lymphatique de l'utérus :

Les drainages lymphatiques du corps et du col sont largement anastomosés.

On distingue 2 voies :

- Voie principale : le drainage lymphatique se fait vers des ganglions obturateurs, iliaques externes, interiliaques et lomboaortiques
- Voie accessoire : le drainage se fait vers les ganglions sacraux, interiliaques et lomboaortiques.

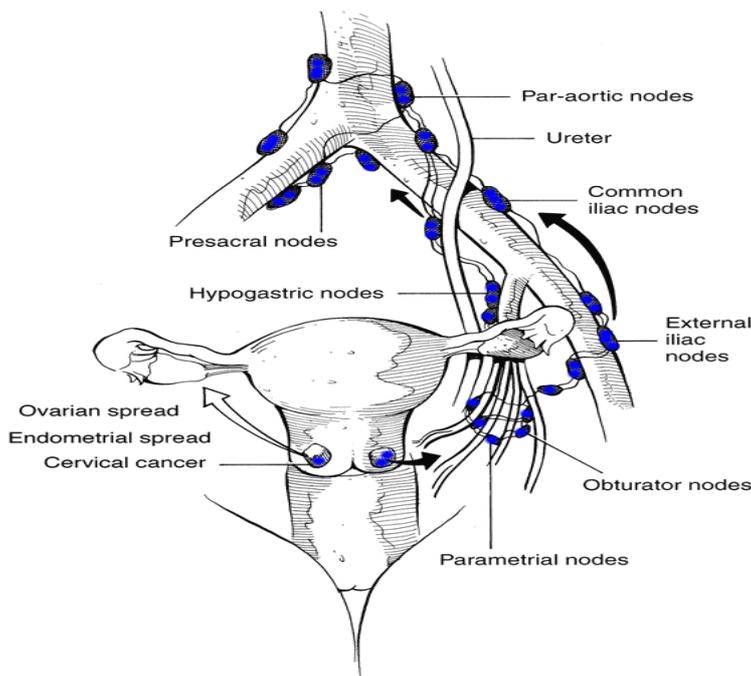


Figure 3: Drainage lymphatique de l'utérus.

2 Rôle des papilloma virus oncogènes dans la genèse du cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col utérin est une maladie sexuellement transmise.

L'agent pathogène est **Le papillomavirus humain (HPV)**.

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

Certains sous types 6, 11 sont à faibles risque donnant des condylomes acuminés ou des lésions intra-épithéliales de bas grade qui disparaissent assez souvent spontanément (figure 4).

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228



Figure 4: condylomes acuminés (col utérin, vulve)

Les génotypes 16 et le génotype 18 sont responsables de 71 % à 82 % des cancers dans les pays occidentaux, ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins anti-HPV.

La prévalence de l'infection par le HPV est élevée avant 30 ans et le pic de prévalence se situe vers l'âge de 20-24 ans (prévalence de 20 %), âge où l'activité sexuelle est supposée être la plus importante (en termes de nombre de rapports et de nombre de partenaires). Après 30 ans la prévalence décroît avec l'âge.

L'infection à HPV est le plus souvent transitoire. Le virus est alors éliminé en quelques mois sans qu'une lésion apparaisse. Seule la persistance de HPV à haut risque expose au cancer du col.

Oncogenèse

Le rôle viral est déterminant et majeur dans l'initiation du processus aboutissant à la transformation cancéreuse. L'infection par HPV des cellules basales de la **jonction endocol-exocol** est le point de départ de la carcinogenèse du col utérin.

Le HPV, pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium de la muqueuse du col cervical, à la suite d'un microtraumatisme ou d'une lésion tissulaire. L'intégration du génome viral (ADN) au génome de la cellule hôte qu'il infecte est l'événement précoce de la cancérogenèse cervicale.

La persistance d'une infection génitale par HPV oncogène est à l'origine de l'apparition de lésions précancéreuses après plusieurs années.

Ces lésions peuvent régresser, se stabiliser ou progresser et les chances de régression sont inversement proportionnelles à la sévérité des anomalies cytologiques : le risque d'évolution vers l'invasion est, par contre, en rapport direct avec le haut grade de la lésion.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

L'évolution des lésions se fait selon la chronologie suivante : condylome >> lésions intra-épithéliales de bas grade >> lésions intra-épithéliales de haut grade >> cancer in situ >> micro-invasion >> invasion (figure 5).

Cette évolution est très lente pouvant s'étaler sur 10 à 15 ans.

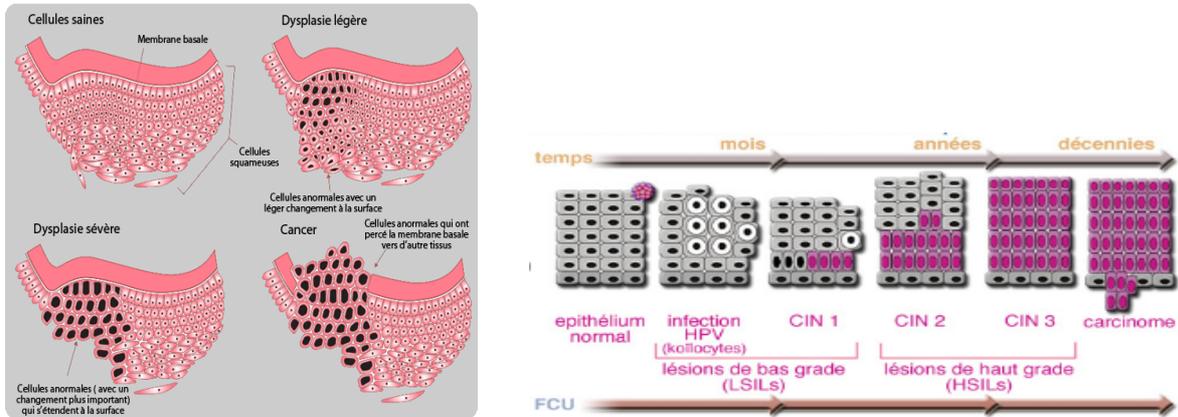


Figure 5: schéma d'évolution des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

3 Particularités anatomopathologiques des lésions précancéreuses et du cancer invasif du col de l'utérus

Le col utérin présente une partie externe visible : l'exocol recouvert par un épithélium malpighien et une partie interne faite d'un épithélium cylindrique de type glandulaire : l'endocol. Le cancer du col se développe à partir de la jonction cylindro-malpighienne. Cette zone est en perpétuel remaniement tout au long de la vie génitale (figure 6).

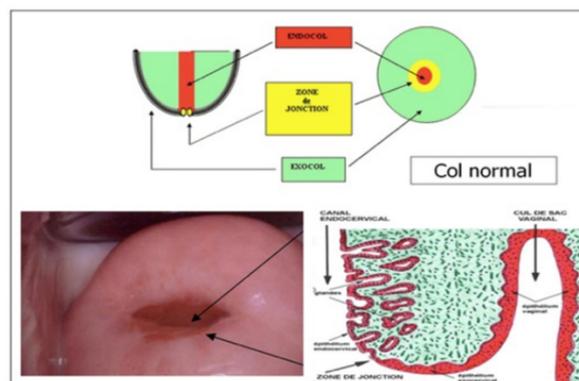


Figure 6: Zone de jonction du col de l'utérus.

3.1 Macroscopie

Les lésions précancéreuses et le carcinome in situ ne sont pas décelés à l'œil nu, seule la colposcopie permet de les repérer.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

Les cancers invasifs :

- ✓ Forme bourgeonnante : tumeur exophytique, plus ou moins volumineuse et friable.
- ✓ Forme infiltrante : col augmenté de volume et infiltré par un tissu plus ferme.
- ✓ Forme ulcérée : le col est plus ou moins volumineux avec une large ulcération à base indurée.
- ✓ Par ailleurs, il existe des formes mixtes : ulcéro-bourgeonnantes.

3.2 Microscopie

- **Les lésions pré- cancéreuses :**

Ce sont des modifications intra-épithéliales qui débutent à la zone de jonction et s'étendent le long du canal endocervical et de l'exocol.

Elles se caractérisent par une désorganisation de l'architecture de l'épithélium malpighien avec perte de la maturation et de la stratification habituelle, des atypies cyto-nucléaires et des mitoses. **Il n'y a pas d'infiltration du chorion sous-jacent et la membrane basale de l'épithélium est toujours respectée.** Elles ont été appelées initialement néoplasies cervicales. La dernière classification OMS des tumeurs du col utérin (2014) utilise une terminologie consensuelle désignant les anomalies précancéreuses sous le terme de lésions malpighiennes intraépithéliales (LMIE) (*squamous intraepithelial lesion SIL*).

Ces lésions peuvent exister sous des formes plus ou moins graves déterminées par la hauteur de l'atteinte de l'épithélium (1/3 inférieur, 2/3 ou toute la hauteur) (figure7).

REAGAN - OMS (1953)	RICHART (1973)	RICHART (1990)	OMS (2014 puis 2020)
Dysplasie légère	HPV CIN1	CIN de bas grade	Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL)
<i>Dysplasie modérée</i>	CIN2	CIN de haut grade	Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL)
<i>Dysplasie sévère</i>	CIN3		
<i>Carcinome in situ</i>	CIN3		

Figure 7: classification des lésions précancéreuses

- **Le carcinome in situ :**

C'est un carcinome qui **a tous les caractères cytologiques du cancer sauf qu'il respecte la membrane basale** et donc il ne donne pas de métastases.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

- **Le cancer micro-invasif :**

Les cellules néoplasiques ont franchi de peu la membrane basale, ne dépassant pas 5 mm de profondeur (calculée à partir de la membrane basale).

- **Le cancer invasif :**

Le plus fréquent ; il envahit les structures sous-jacentes. Il peut être :

- ✓ Un carcinome épidermoïde : dans 80 à 90% des cas. Il siège le plus souvent au niveau de l'exocol (épithélium malpighien).
- ✓ Un adénocarcinome : dans 10 à 20% des cas. Il se développe aux dépens de la muqueuse endocervicale (épithélium cylindrique).
- ✓ Formes rares : Un sarcome, carcinome adénosquameux, mélanome, lymphome ou tumeur secondaire dans des cas rares.

4 Mode d'extension du cancer du col de l'utérus

4.1 - Extension locorégionale

Le cancer prend naissance au niveau de la jonction endocol-exocol, c'est-à-dire, à la jonction de l'épithélium malpighien de l'exocol et de l'épithélium cylindrique de l'endocol (jonction pavimento – cylindrique), il se propage ensuite en direction de l'exocol et de l'endocol.

L'extension se fait de proche en proche vers :

- ✓ Les culs de sac vaginaux et les parois du vagin.
- ✓ les paramètres, d'abord proximale puis distale, ce qui explique les compressions veineuses et/ou urétérales en cas d'extension est massive.
- ✓ les organes pelviens de voisinage : la vessie en avant et le rectum en arrière.

4.2 Extension lymphatique

- Le cancer du col de l'utérus est **lymphophile**.
- L'envahissement lymphatique se fait par propagation le long des vaisseaux utérins jusqu'aux ganglions iliaques externes et obturateurs et / ou hypogastriques.
- En arrière, l'envahissement se fait le long des ligaments utéro-sacrés, il peut se propager vers les ganglions de la concavité sacrée.
- Le drainage se fait ensuite vers les chaînes iliaques primitives puis aortiques.

Toutefois, il faut noter que :

- **le risque d'atteinte ganglionnaire est corrélé à la taille tumorale.**
- **les ganglions iliaques externes sont les premiers atteints dans plus de 90% des cas.**

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

4.3 Extension métastatique

Elle est rare et tardive. Elle se fait surtout vers les poumons, l'os et le foie.

Les adénopathies lomboaortiques et sus-claviculaires sont considérées comme une extension métastatique.

5 Facteurs de risque du cancer de l'utérus

5.1 Infection virale :

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie

5.2 Le rôle spécifique des cofacteurs :

Pendant la puberté, la grossesse et chez les femmes qui utilisent une contraception orale depuis plus de 5 ans, la zone de remaniement du col de l'utérus est plus étendue, ce qui pourrait accroître la sensibilité de la muqueuse à l'infection par le papillomavirus humain et expliquer pourquoi la précocité des rapports sexuels, les grossesses multiples et, à un moindre degré, l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux sont des cofacteurs de risque pour le développement d'un cancer du col de l'utérus.

5.2.1 Cofacteurs liés à l'hôte

- **L'activité sexuelle** : le jeune âge au premier rapport (< 17 ans) et le nombre de partenaires sexuels sont les éléments essentiels.
- **L'activité sexuelle précoce (≤ 17 ans)** multiplie le risque par 2 en raison de l'immaturation de la jonction endocol-exocol.
- **La multiplicité des partenaires sexuels** : le nombre total de partenaires sexuels, et notamment le nombre de partenaires récents, interviendrait en tant que facteur de risque principal d'infection par le papillomavirus humain.
- **Le statut immunitaire** : chez les individus immunodéficients (immunodépression liée à une infection par le VIH ou à l'utilisation de médicaments antirejet après une greffe), les infections par le papillomavirus humain ont plus souvent tendance à persister, le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses est plus rapide et leur fréquence plus élevée.
- **La parité** : le risque de cancer du col augmenterait avec une parité plus importante.
- **Le bas niveau socioéconomique.**
- **La non adhérence au protocole de dépistage de cancer du col.**

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

5.2.2 Cofacteurs exogènes

Le tabagisme : le tabagisme augmenterait le risque de cancer du col de l'utérus ; le tabagisme potentialiserait également l'effet cancérogène du papillomavirus humain.

Une coinfection par le VIH : chez ces femmes immunodéprimées on observe une prévalence plus élevée d'infections par le HPV à haut risque oncogène et donc un risque accru de développer un cancer invasif du col.

Le diagnostic de cancer du col de l'utérus est posé 10 ans plus tôt que chez les femmes séronégatives.

Une coinfection par une autre infection sexuellement transmissible comme le virus herpès simplex 2 (HSV-2), Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrhœae.

L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux augmente le risque de cancers glandulaires.

6 Etablir sur des arguments cliniques et paracliniques le diagnostic positif du cancer du col de l'utérus

Le diagnostic positif du cancer du col de l'utérus se base sur l'examen anatomopathologique, l'examen clinique ne fait que suspecter.

6.1 Circonstances de découverte :

- **Métrorragies provoquées** par un rapport sexuel ou par la toilette, elles sont peu abondantes, indolores, capricieuses ou intermittentes et faites de sang rouge.
- **Métrorragies spontanées** : en l'absence de rapport sexuel, la symptomatologie sera plus tardive et la lésion finira par donner des métrorragies spontanées.
- **Leucorrhées purulentes** malodorantes parfois striées de sang.
- **Signes tardifs** : se voient dans les formes évoluées :

Les douleurs pelviennes des douleurs à type de névralgie crurale ou obturatrice, un syndrome infectieux, des œdèmes des membres inférieurs, des symptômes vésicaux (cystite, hématurie, pollakiurie) ou rectaux (ténésmes, épreintes ou faux besoins).

6.2 Examen physique :

Spéculum

- Les formes bourgeonnantes de volume variable : **tumeur friable saignant au contact**.
- Les formes ulcérées irrégulières, souvent nécrotiques avec **un aspect de cratère**.
- Les formes plus **infiltrantes** s'étendant vers l'endocol et l'isthme "**col en barillet**"

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

- Le col peut apparaître normal à l'examen mais volontiers **gros et renflé et saigne** lors de son expression (endocol).

Toucher vaginal

Le toucher vaginal précise l'étendu de la lésion sur le col, dans les culs de sacs vaginaux et les parois du vagin. Il note surtout 3 signes évocateurs de malignité : la lésion est **indolore, repose sur une base indurée et saigne au contact et +/- friable**.

Il peut révéler une hypertrophie et induration du massif cervical en cas de cancer de l'endocol.

Toucher rectal

Il apprécie l'état des paramètres : en cas d'infiltration tumorale, l'espace entre le col et la paroi pelvienne n'est plus libre et souple.

Le toucher en ciseaux

Pour évaluer la cloison recto-vaginale (infiltration tardive).

6.3 L'étude anatomopathologique :

Au stade de lésion macroscopique, le frottis et la coloscopie n'ont aucun intérêt, il faut procéder à des biopsies cervicales focalisées sur les lésions.

Le diagnostic d'un cancer du col utérin repose sur l'examen histopathologique :

- o de biopsies cervicales centrées sur les zones lésionnelles et effectuées si besoin sous guidage colposcopique (notamment en cas de lésions douteuses ou de petite taille ou de FCU anormal).
- o ou d'une pièce de conisation, notamment lorsque la biopsie sous coloscopie n'est pas réalisable (zone de jonction pavimentocylindrique non visualisable).

L'examen anatomopathologique précise le type histologique de la tumeur selon la classification OMS. Par ailleurs, il précise notamment les mensurations de la lésion et la présence d'embolies lymphatique péri tumorales.

7 Evaluer sur des arguments cliniques et paracliniques le pronostic du cancer du col de l'utérus

Les principaux facteurs pronostiques du cancer du col sont cliniques et paracliniques :

- Le stade FIGO,
- La taille tumorale,
- Le statut ganglionnaire,
- Le terrain (âge, tares.....)

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

7.1 Evaluation clinique**- Appréciation de l'état général de la patiente :**

Age, obésité, tares, anémie, état veineux.

- L'extension locale de la maladie :

Est évaluée par l'examen gynécologique, au besoin, réalisé sous anesthésie générale.

- Il faut ouvrir les branches du spéculum pour déplisser les parois vaginales et mettre en évidence une extension à ce niveau,
- Le toucher vaginal apprécie le volume et la mobilité du col, la souplesse des culs-de-sac vaginaux,
- Le toucher rectal apprécie la présence d'une infiltration des paramètres.
- Le toucher combiné permet d'évaluer l'extension latérale le long des ligaments utéro-sacrés.

- L'extension à distance :

- L'examen général permet la recherche de signes cliniques orientant vers l'existence de métastases.
- Examen des aires ganglionnaires inguino-crurales et sus claviculaires à la recherche d'adénopathies métastatiques.
- Examen abdominal (taille du foie, fosses lombaires, ascite..).

7.2 Evaluation radiologique

Permet d'apprécier le volume tumoral, l'extension au-delà du col, l'extension ganglionnaire et l'extension à distance.

• L'IRM pelvienne et lombo-aortique :

C'est l'examen de référence, il a l'avantage de la mesure du volume tumoral avec précision par rapport à l'échographie par voie vaginale ou endorectale et la tomodensitométrie.

Par ailleurs, elle évalue l'extension aux paramètres, au vagin, isthme utérin, cloison vésico-utérine, paroi rectale et paroi pelvienne.

L'IRM reste utile en post thérapeutique pour l'évaluation de résidu tumoral, la détection de récurrence tumorale ou ganglionnaire et le repérage des complications post chirurgicale ou radicale.

- **Le cliché de thorax :**
- **L'échographie hépatique :** En cas où l'IRM n'a pas exploré le foie.
- **Le PET SCAN (Tomoscintigraphie par émission de positrons) :**

Il a l'avantage d'une bonne détection des métastases en particulier ganglionnaires.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

- La lymphographie :

Elle a été longtemps utilisée mais n'opacifie pas la chaîne iliaque interne ; on lui reproche son taux important de faux négatifs et de faux positifs,

7.3 La lymphadénectomie sous cœlioscopie :

Elle détrône peu à peu toutes les méthodes d'évaluation du statut ganglionnaire, elle est indiquée de première intention dans l'évaluation des ganglions pelviens et lombo-aortiques.

7.4 Les examens endoscopiques (cystoscopie et rectoscopie) :

Sont utilisés dans les tumeurs de grande taille ou en cas de suspicion d'invasion vésicale ou rectale.

7.5 Marqueurs tumoraux :

Le marqueur « Squamous Cell Carcinomaantigen » (SCC) est positif dans 30 à 100 % des cas de carcinomes épidermoïdes invasifs du col utérin et permettra, quand il est positif, un regard biologique sur l'évolution de la tumeur.

7.6 Évaluation histologique

Sur le plan histologique, le pronostic du cancer du col est influencé par :

Le type histologique : Carcinome épidermoïde, adénocarcinome, sarcome....

La présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques

L'atteinte ganglionnaire.

7.7 Classification

Au terme de ce bilan, la tumeur est classée selon la Fédération internationale de gynécologie-obstétrique (FIGO 2018) qui repose sur les caractéristiques du cancer lui-même et sur la présence ou non d'un envahissement local, régional ou à distance (figure 8).

Schématiquement, on distingue 4 stades : Classification clinique des cancers du col

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

Stade I

- La classification FIGO peut maintenant être basée sur l'examen clinique, l'imagerie ou l'anatomo-pathologie selon le bilan effectué ; l'atteinte ganglionnaire est à préciser à part.

Cancer strictement limité au col		
Stade IA	Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm	
	IA1	profondeur \leq 3 mm, largeur \leq 7 mm
	IA2	3 mm < profondeur \leq 5 mm et largeur \leq 7 mm
Stade IB	Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
	IB1	T < 2 cm
	IB2	2 \leq T < 4 cm
	IB3	T \geq 4 cm

Stade II

Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin		
Stade IIA	jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin	
	IIA1	Taille T \leq 4 cm
	IIA2	Taille T > 4 cm
Stade IIB	paramètres (proximaux)	

Remarque : une conisation à marge+ est à considérer comme IB1 (Bhatla, 2018)

Stade III

Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)		
Stade IIIA	Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur	
Stade IIB	Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)	
Stade IIIC	IIIC1	Atteinte ganglionnaire pelvienne *
	IIIC2	Atteinte ganglionnaire lombo-aortique *

* Préciser si atteinte sur imagerie (IIIC1r ou IIIC2r) ou sur l'anatomo-pathologie (IIIC1p ou IIIC2p).

- En cas de curage ganglionnaire, la présence de cellules isolées (<0,2 mm) ou de micrométastases (0,2 à 2,0 mm) ne change pas la classification car leur implication pronostique n'est pas claire ; leur présence doit être notée dans le dossier.

Stade IV

Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale	
Stade IVA	Organe adjacent (vessie, rectum)
Stade IVB	A distance

- Le stade IVA doit être posé sur une biopsie et non une imagerie.
- Une cystoscopie ou une rectoscopie doivent être proposées si la patiente est symptomatique ; la cystoscopie peut être envisagée dans les cols en barillet ou en cas d'atteinte massive de la paroi vaginale antérieure.

Figure 8 : classification FIGO2018 du cancer du col de l'utérus

Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 83- 93 % au stade I, 60 % au stade II et de 30 % au stade III. Ils diminuent ensuite à 15% au stade IV.

8 Les principes thérapeutiques du cancer du col de l'utérus en fonction du stade évolutifs

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

8.1 Objectifs

- Conduire le traitement le plus adapté.
- Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage.
- Accompagner la patiente dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

8.2 Moyens thérapeutiques

Le traitement du cancer du col est aussi bien locorégional (chirurgie et radiothérapie) que général (chimiothérapie).

- **Les techniques chirurgicales :**

Ils vont du plus simple au plus compliqué.

- **La conisation** : est l'ablation d'une partie du col (la zone pathologique périvoricielle). Elle peut être effectuée au bistouri froid, au laser et le plus souvent à l'anse diathermique (figure 9, figure10).

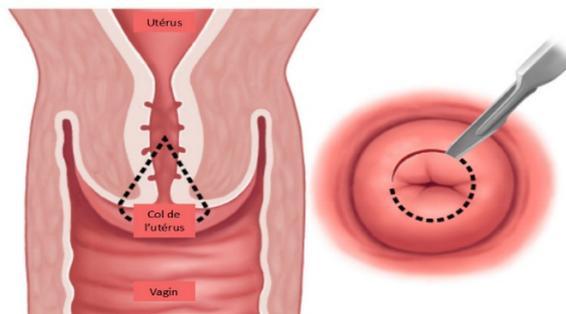


Figure 9 : technique de la conisation par bistouri mécanique

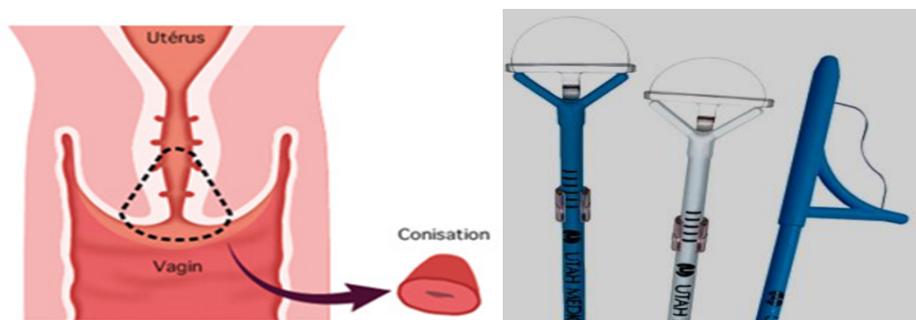


Figure 10 : Technique de conisation par l'anse diathermique

- **L'hystérectomie** totale avec ablation d'une collerette vaginale n'a que peu d'indications (figure11).

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

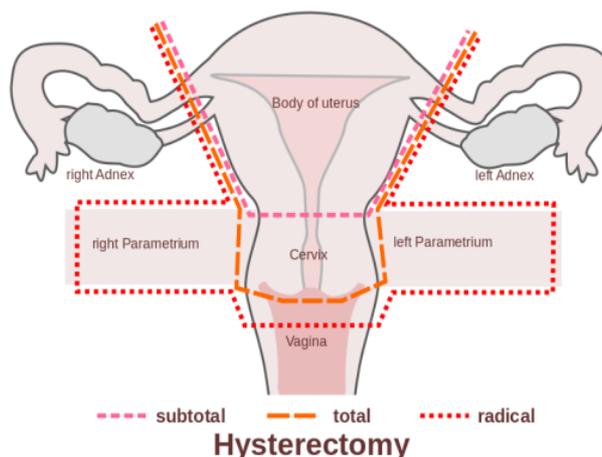


Figure 11 : Différents types d'hystérectomie.

- L'intervention de référence pour le carcinome invasif est la **Colpo Hystérectomie Élargie (CHEL)** avec cellulolympHADénectomie pelvienne. Elle peut être réalisée par voie abdominale : c'est l'intervention de **Wertheim**, par voie vaginale : c'est l'intervention de **Schauta** (dans ce cas la lymphadénectomie est réalisée par voie cœlioscopique).
- La **cervicectomie élargie** permet de conserver la fécondité : cette intervention a été proposée par Dargent (figure12).

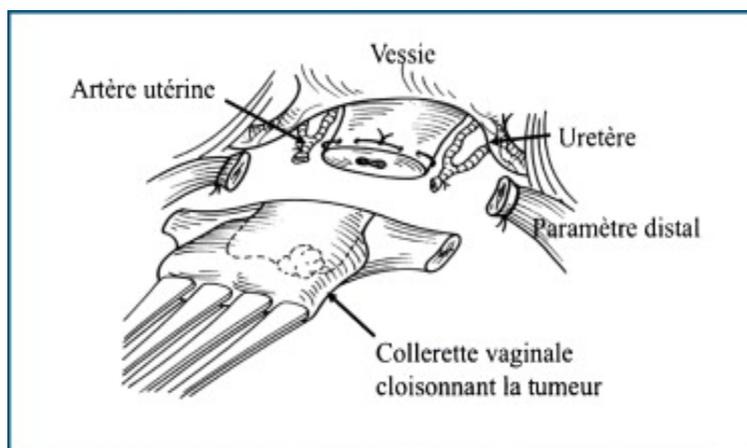


Figure 12 : cervicectomie élargie

- Enfin, il peut être réalisé **des pelvectomies**, antérieures emportant avec l'utérus la vessie, postérieures étendues au rectum, voire totales.

- **La radiothérapie :**

- Radiothérapie externe (RTE)**

- Volumes cibles : Utérus, vagin, les paramètres et les aires ganglionnaires pelviennes.
- Dose : 45 à 50 Gy en 5 semaines.
- Complications de la Radiothérapie.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

- Complications précoces : généralement peu importantes et transitoires : nausées, vomissements, diarrhée, cystite (banales et réversibles).
- Complications tardives (<5%) => facteur limitant : rectum et vessie +++
 - Surtout complications digestives qui peuvent être sévères (et imposer un traitement chirurgical : résections intestinales itératives, voire dérivation intestinale définitive) :
Sigmoidites et surtout les rectites qui peuvent devenir sténosantes et évoluer vers une fistule.
Grêle radique -> occlusion par sténose.
 - Cystite radique évoluant rarement vers fistule (urétéro-vaginale)
 - Sténoses urétérales (fibrose pelvienne évolutive),
 - Dyspareunies par atrésie et sécheresse vaginale rares.

- La curiethérapie

- Technique : 2 ou 3 sources d'Iridium 192 ou Cesium 137.
- But : stérilisant col, partie proximale des paramètres et 1/3 sup du vagin.
- Dose : En pré-opératoire : 60-Gy.
En complément après Radiothérapie externe : 10-15 Gy.
- Complications : (cystite, rectite, sigmoïdite) sont très rares.

• La chimiothérapie :

Elle fait appel essentiellement aux sels de platine et au 5 Fluoro-Uracile.

Il s'agit d'une **chimiothérapie radio-sensibilisante** dont le but est de potentialiser l'effet de la radiothérapie et d'augmenter les taux de contrôle local et de survie.

Elle est indiquée à partir des stades IB 3 dans le cadre d'une radio-chimiothérapie concomitante et administrée de façon hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures.

Dans les formes métastatiques du cancer du col ou en cas de récurrences, une chimiothérapie palliative peut être indiquée.

Complications

- Aplasie fébrile,
- nausées et vomissements,
- insuffisance rénale et
- troubles neurologiques

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

8.3 Indications thérapeutiques

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

- **Traitement des dysplasies LSIL (CIN1), HSIL (CIN 2-3) et adénocarcinome in situ(AIS) :**

La prise en charge ne doit concerner que des lésions prouvées par l'examen histologique d'une biopsie dirigée.

L'abstention thérapeutique peut être proposée pour des lésions susceptibles de régresser spontanément, principalement **les lésions intraépithéliales de bas grade** histologique, toutefois la jonction pavimento-cylindrique doit être visible en totalité et il doit y avoir une concordance cyto/colpo/histologique parfaite.

Un traitement destructeur par cryothérapie ou vaporisation au laser ne doit être entrepris qu'en l'absence de signes colposcopiques de gravité, pour des lésions de petite taille totalement visibles et en cas de colposcopie satisfaisante.

En cas de **lésions intraépithéliales de haut grade et colposcopie non satisfaisante** (zone de jonction non vue), une exérèse par **conisation** est indiquée.

En cas d'adénocarcinome in situ : vu le caractère multifocal et de la possibilité d'une atteinte endocervicale haute, un traitement par une conisation profonde est recommandé en association avec un curetage endocervical. Une hystérectomie complémentaire peut être proposée si pas de désir de grossesse à cause du risque d'exérèse insuffisante et des difficultés de surveillance.

Dans tous les cas, l'analyse histologique de la pièce de conisation confirme le caractère complet de l'exérèse et l'absence de cancer infiltrant méconnu à la colposcopie préopératoire.

- **Cancer in situ**

Conisation diagnostique et thérapeutique.

- **Cancer micro-invasif**

- ❖ **Stade IA1 : (diagnostic fait sur une pièce de conisation)**

L'attitude thérapeutique peut être :

- une surveillance simple si les marges de la conisation sont in sano et en l'absence d'embolies lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus ;
- une hystérectomie totale simple si la conisation est non in sano et/ou si la patiente ne souhaite pas un traitement conservateur de l'utérus ;

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

Stade IA1

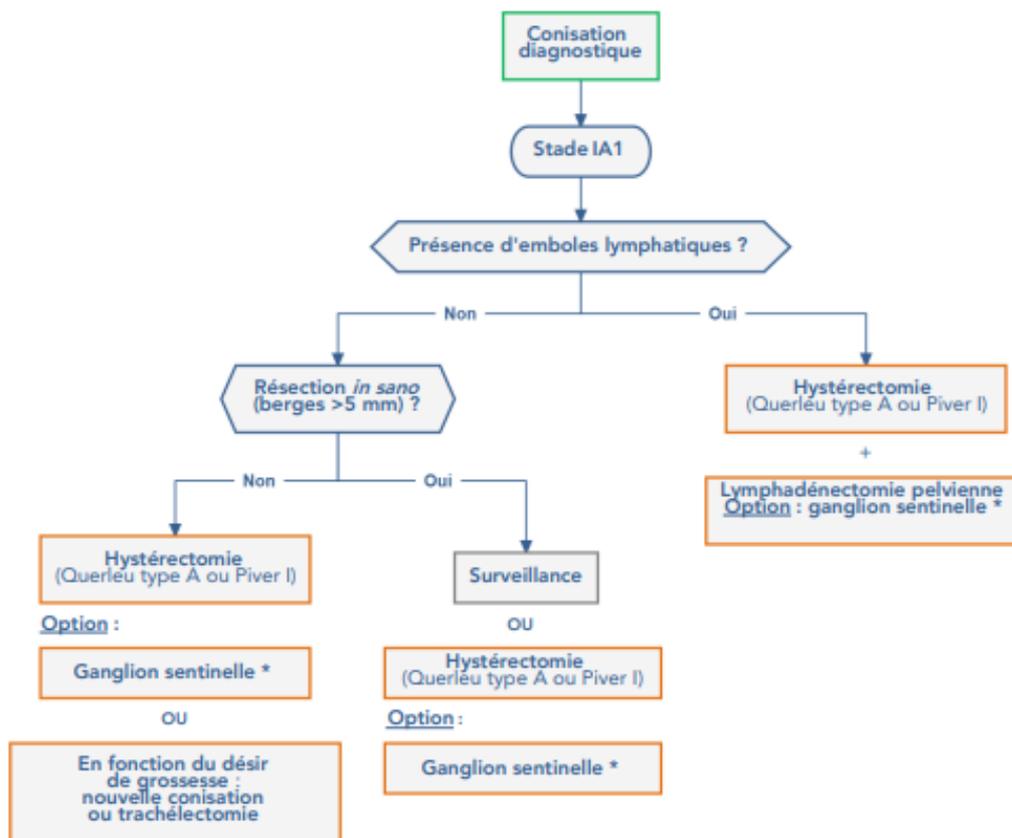


Figure 13 : stratégie thérapeutique du cancer du col stade IA1

- si des embolies lymphatiques sont présents sur la pièce de conisation, le traitement est identique à celui d'un cancer de stade IA2 avec présence d'embolies.

❖ **Stade IA2 : Le diagnostic a été fait sur une pièce de conisation.**

L'attitude thérapeutique peut être :

- une surveillance simple si les marges de la conisation sont in sano et en l'absence d'embolies lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus ;
- une trachélectomie (amputation du col utérin) afin de préserver la fertilité ou une hystérectomie simple pour les autres patientes si la conisation est non in sano ;
- en présence d'embolies lymphatiques sur la pièce de conisation, la résection du paramètre peut être indiquée dans certaines situations particulières. Elle se fait par trachélectomie élargie (colpo-cervicectomie élargie) ou par hystérectomie élargie.

Une lymphadénectomie pelvienne complémentaire, réalisée habituellement par cœlioscopie, est indiquée dans tous les stades IA2.

Si la patiente présente un envahissement ganglionnaire, une chimioradiothérapie concomitante complémentaire est indiquée.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

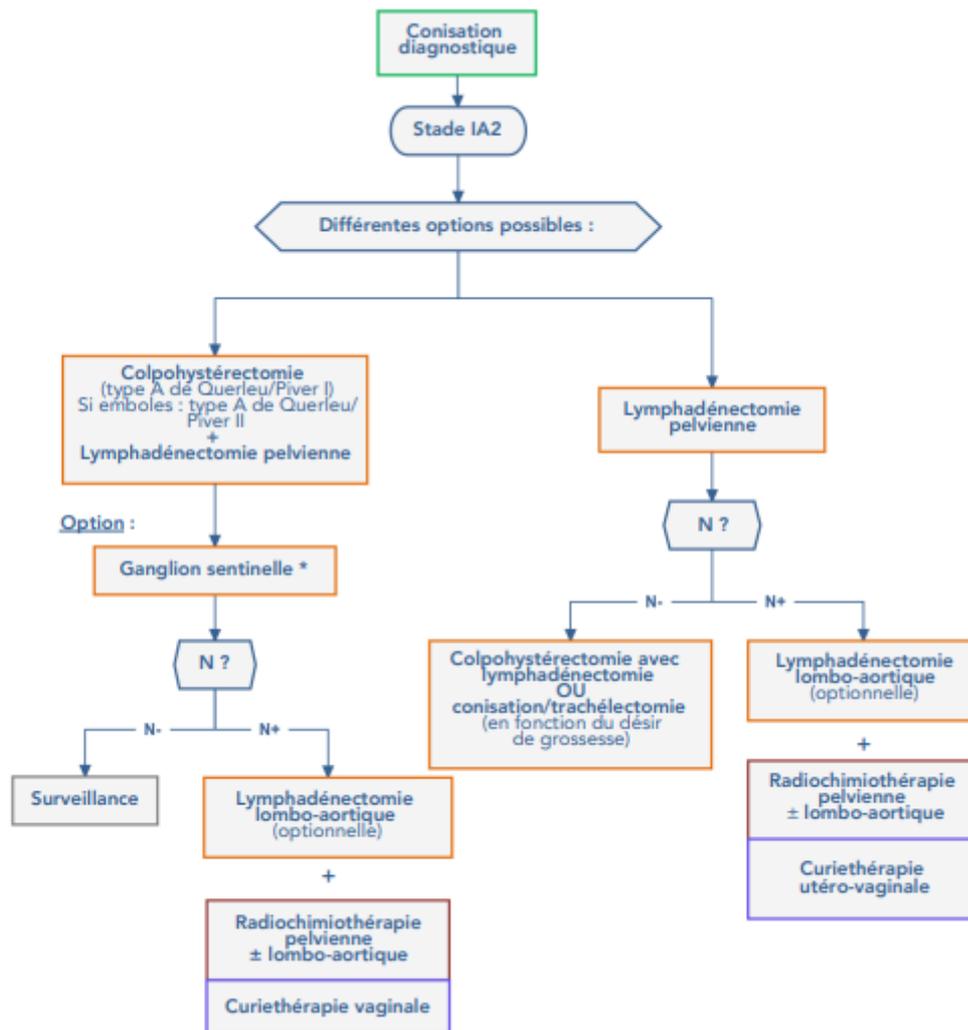


Figure 14 : stratégie thérapeutique du cancer du col stade IA2

- **Cancer invasif :**

- ❖ **Stade IB 1 /2 :** Il n'y a pas de traitement standard.

- le traitement repose sur une stadification ganglionnaire pelvienne (ganglion sentinelle ou lymphadénectomie).
- Le geste chirurgical de référence associant une colpohystérectomie élargie (intervention de Wertheim), une ovariectomie bilatérale (optionnelle uniquement en cas de carcinome épidermoïde chez une femme de moins de 40 ans et dans des indications définies en RCP).
- Une curiethérapie du fond vaginal voire une radiothérapie pelvienne complémentaire sont proposées dans certains cas.
- Plus rarement, une radiothérapie externe associée à une curiethérapie peut être proposée quand la chirurgie est contre indiquée.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

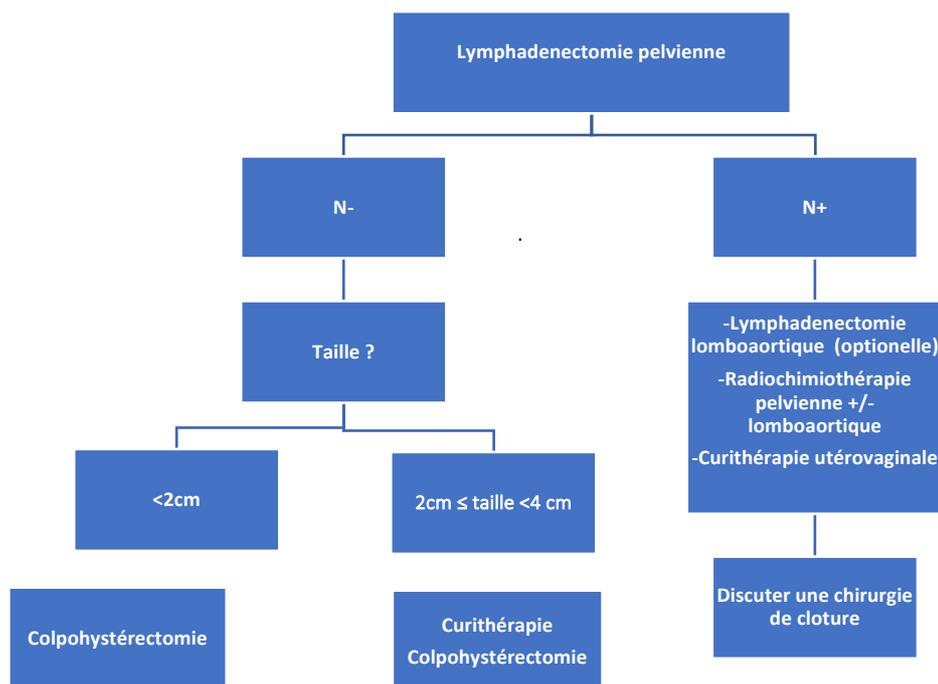


Figure 15 : PEC du cancer du col stade IB1- IB2

❖ **Stades IB 3- IV A :**

Le traitement de référence est la radiochimiothérapie concomitante.

La chirurgie première d'exérèse de la tumeur n'est pas indiquée.

- Une lymphadenectomie lomboaortique première pour rechercher une atteinte ganglionnaire. Cette étape permettra de définir s'il est utile ou non d'irradier les aires ganglionnaires lomboaortiques.

- L'irradiation est pelvienne +/- lombo-aortique et s'étale sur 5 semaines. Les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie (IRM, TEP-TDM au 18F-FDG) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique première.

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

- La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de sels de platine (5-FU Platine), administrés de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures. Elle est peu ou pas neutropénisante et généralement non alopecisante.

Si l'état général empêche un traitement par radiochimiothérapie, la patiente peut être traitée par une radiothérapie seule.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

Les indications et modalités de la chirurgie de complément (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne) sont à discuter en RCP, en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement (si résidu tumoral).

❖ Stade IV B (métastases à distance)

Ces situations sont rares et discutées au cas par cas en fonction de l'extension de la maladie et de l'état général de la patiente.

La thérapeutique repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Le recours à la chirurgie est exceptionnel chez ces patientes.

En cas de récurrence locorégionale ou métastatique :

- Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans, mais 10 % surviennent après un délai de 5 ans.
- Pour la plupart des patientes, une chimiothérapie palliative est l'option préférentielle.
- Une chirurgie pelvienne (souvent une exentération pelvienne) et une radiothérapie sont des options dans certains cas.

Cancer du col et grossesse :

Les indications seront toujours posées au cas par cas en fonction du stade, du terme et du désir de grossesse ultérieur.

- Dysplasie ou cancer micro invasif : attendre le terme pour le traitement définitif.
- Cancer invasif : le protocole standard doit être respecté quelque soit le terme de grossesse :
 - Avant 20SA : interruption de la grossesse sauf indication de trachélectomie.
 - Après 20 SA : attendre la maturité fœtale puis césarienne et traitement

9 SUIVI POST-THERAPEUTIQUE

9.1 Objectifs

- Détecter les récurrences locales (symptomatiques ou non) ou à distance.
- Détecter des effets indésirables liés au traitement.
- Dépister un second cancer (vulve et vagin notamment).
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.
- Améliorer la qualité de vie y compris sexuelle.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

9.2 Rythme

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans mais 10 % des récurrences surviennent après 5 ans.

Le suivi se fait tous les 4 mois pendant 2 ans ; puis tous les 6 mois pendant 3 ans ; puis annuellement.

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

9.3 Modalités

Examen clinique

La surveillance est basée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et gynécologique, notamment à la recherche de complications ou de symptômes évocateurs d'une récurrence.

Chez les patientes ayant eu un traitement conservateur (trachélectomie élargie ou conisation), le FCU de surveillance est systématique à 6 mois, 12 mois puis annuel.

La surveillance des patientes traitées pour lésions intra-épithéliales repose sur l'utilisation conjointe de la cytologie et du test HPV au premier contrôle entre 3 et 6 mois post-chirurgie. S'ils sont normaux, ces examens seront répétés.

Dans les autres situations, le FCU n'est pas recommandé à titre systématique, notamment chez les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie en raison des difficultés de son interprétation dans ce cas.

Biologie :

Pour les cancers épidermoïdes, en cas d'élévation initiale, un dosage du SCC peut être utile au suivi.

Imagerie :

Il n'y a pas d'examens complémentaires d'imagerie systématiques dans le cadre du suivi.

Après un traitement conservateur (trachélectomie ou radiochimiothérapie exclusive), une IRM annuelle peut être proposée pendant les 5 premières années, puis par la suite en cas de signes cliniques d'appel.

La TEP-TDM au 18F-FDG peut être proposée dans le cadre de la surveillance, notamment en cas de signes d'appel, après discussion en RCP.

Une symptomatologie douloureuse doit faire pratiquer une échographie rénale à la recherche d'une dilatation urétérale, en particulier après association radio chirurgicale et y compris à distance du traitement initial.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

Fertilité

Une grossesse après trachélectomie élargie est possible, mais à haut risque (fausses couches, prématurité). La césarienne sera impérative en raison du cerclage isthmique associé à la trachélectomie.

10 PREVENTION ET DEPISTAGE

10.1 Prévention primaire : vaccination anti HPV

Le vaccin anti-HPV permet de prévenir au moins 50% des lésions intra-épithéliales de haut grade et 70% des cancers invasifs du col utérin.

Le vaccin est destiné aux adolescentes de 13 ans avant toute exposition au risque d'infection par le HPV.

Deux vaccins sont actuellement disponibles :

- Le Cervarix® (bivalent) : il protège contre les HPV de types 16 et 18
- Le Gardasil ® 2019 (nonavalent) : il protège contre 9 sous types différents de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

Le schéma vaccinal adopté en France (2020) et initié chez les garçons et les filles préconise Gardasil 9 :

- Chez l'adolescente entre 11 et 14 ans : 2 doses espacées de 6 à 13 mois.
- Entre 15 et 19 ans révolue : 3 dose 0, 2 et 6 mois.
- Pour les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes jusqu'à 26 ans révolu 3 dose 0, 2 et 6 mois.
- Pour les patients immunodéprimés la vaccination est recommandée pour les filles et les garçons au même âge que dans la population générale avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans.

Il est à noter, cependant, que la vaccination ne dispense pas de la prévention secondaire par FCU étant donné qu'elle ne prévient pas la totalité des cancers utérins.

10.2 Prévention secondaire

Le cancer du col est particulièrement accessible au dépistage.

La détection et le traitement précoce des lésions pré-invasives permettent la prévention.

Comment dépister ?

Un test efficace est disponible : le frottis cervico-utérin (FCU). Il doit intéresser à la fois l'orifice cervical externe et l'endocol et donc toucher la zone de transformation.

Il se fait au mieux avec une spatule d'Ayre pour le prélèvement de l'exocol et une cytobrosse pour l'endocol.

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

Le FCU doit être effectué à distance des rapports sexuels, de préférence en pré-ovulatoire, en dehors des périodes de menstruations, et en l'absence de toute thérapeutique locale ou infection.

Chez les femmes ménopausées un traitement oestrogénique peut s'avérer nécessaire en cas d'atrophie importante.

Qui dépister ?

Toute femme en activité sexuelle quel que soit son âge et toutes les classes socio-économiques.

Commencer dès les premiers rapports sexuels, puis un an après et ensuite il faut moduler la fréquence des frottis selon les facteurs de risque des patientes.

Le dépistage organisé débute avec les premiers rapports sexuels à raison de un FCV tous les 3 ans (après 2 FCV normaux à 1 an d'intervalle) et se termine à l'âge de 65 ans en l'absence d'anomalies.

Ce schéma de dépistage du cancer du col a été énormément modifié en 2019 et il associe actuellement le test HPV.

Le test HPV est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection d'ADN des génotypes d'HPV à haut risque par PCR, il présente une meilleure sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses que le FCU. Cependant, la spécificité du test HPV est moindre que le FCU : le triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif représente un enjeu important.

Dépistage organisé du cancer du col : Femme de 25 à 65 ans

- Par FCU avant 30 ans (à 0 et 12 mois puis tous les 3 ans)
- Par test HPV après 30 ans et tous les 5 ans

Que faire du résultat du FCV ?**Interprétation et recommandation sur la CAT devant un FCU (INCa 2016)**

Le cytologiste doit se prononcer sur la qualité du frottis et le classer :

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

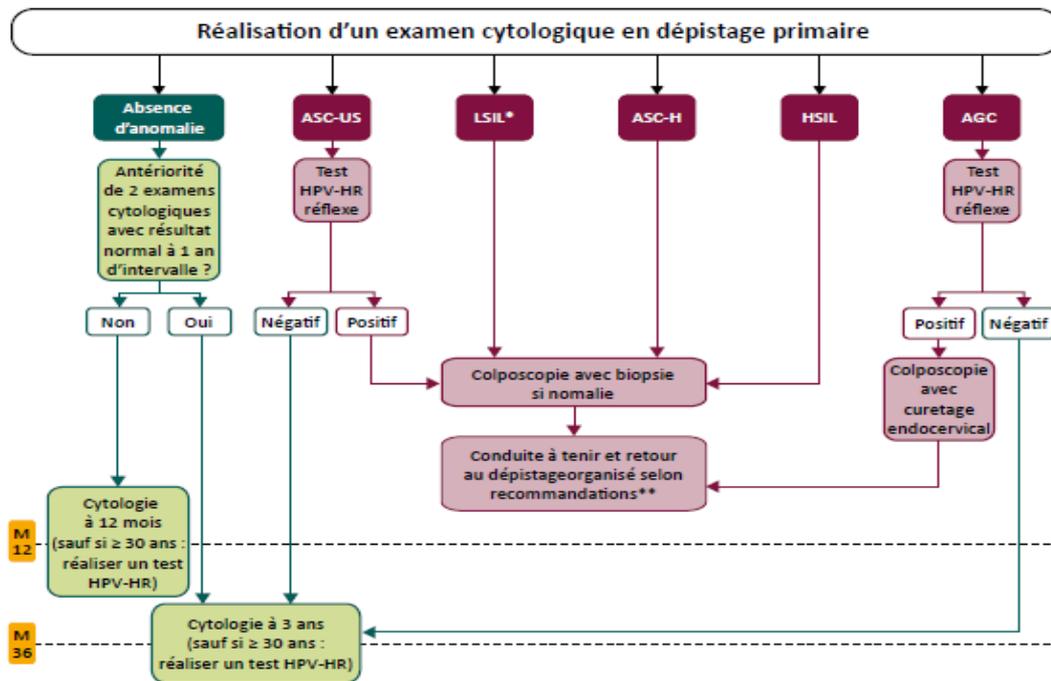
N°0613202228

FCU normal	surveillance usuelle.
FCU non satisfaisant	à refaire entre 3 à 6 mois.
Modification cellulaire réactionnelle secondaire à une inflammation, radiothérapie ou pose d'un DIU	surveillance usuelle
Atypies de cellules malpighienne de signification indéterminé : ASCUS	Avant 30 ans : test HPV et colposcopie si test positif Après 30 ans : colposcopie
Atypies de cellules malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut ASC-H :	colposcopie immédiate avant 6 mois
Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)	colposcopie immédiate avant 6 mois
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HISL)	colposcopie immédiate avant 6 mois
Lésion malpighienne faisant suspecter une invasion	colposcopie immédiate avant 6 mois
FCU anormal : il met en évidence des anomalies des cellules glandulaires	Avant 30 ans : test HPV et colposcopie/ curetage endocervical si test Après 30 ans : colposcopie / curetage endocervical Après 45 ans : exploration utérine
Atypies de cellules endocervicales, endométriales ou glandulaires évocatrices d'un processus néoplasique	colposcopie immédiate avant 6 mois
Adénocarcinome in situ	colposcopie immédiate avant 6 mois

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

FEMMES DE 25 À 29 ANS



FEMMES DE 30 À 65 ANS

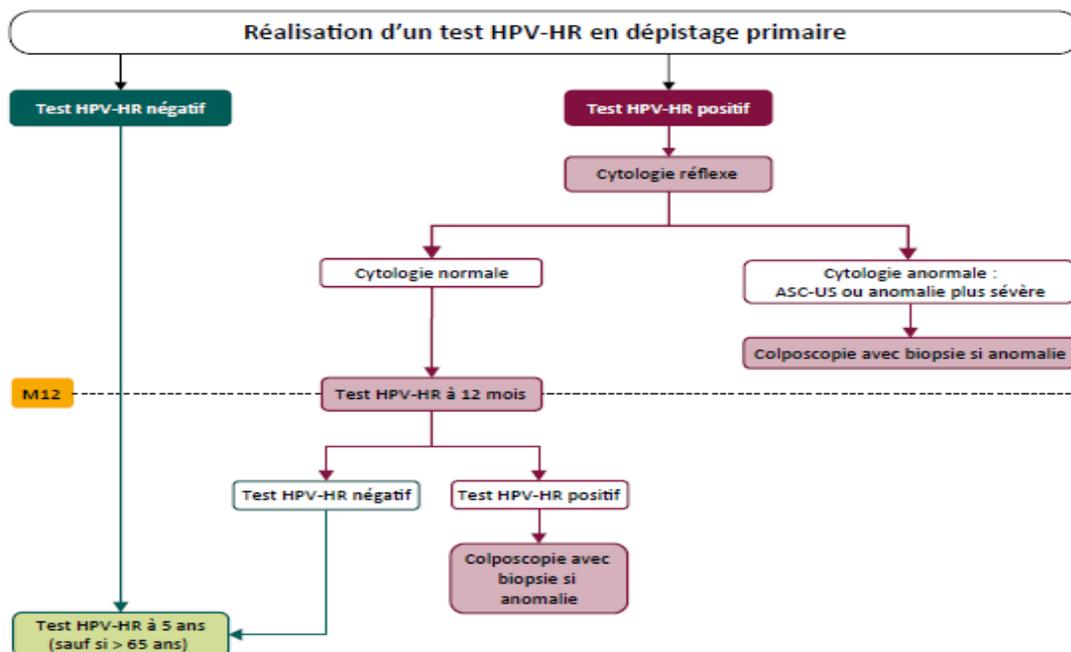


Figure 16 : Recommandations de pratique clinique (INCa 2016)

Sujet 13 : Cancer du col de l'utérus

N°0613202228

Points essentiels

- Le cancer du col utérin est le plus fréquent des cancers de l'appareil génital féminin après le cancer du sein, c'est le 2ème cancer dans le monde.
- Age moyen de survenue : 50 ans pour le Cancer invasif.
- Le cancer in situ se voit à un âge plus jeune, 30 ans en moyenne.
- Il s'agit d'une maladie sexuellement transmise.
- L'agent pathogène a été identifié : **le papillomavirus humain (HPV)**,
- Son histoire naturelle est bien connue et l'intervalle entre la première transformation cellulaire et le cancer invasif est en moyenne de 13 ans,
- Il se caractérise par sa grande **lymphophilie et sa malignité loco-régionale**,
- Le traitement comporte le plus souvent l'association chirurgie-radiothérapie voire radio-chimiothérapie pour les tumeurs évoluées.
- Le test HPV est actuellement la méthode de référence pour le dépistage du cancer du col entre 30 et 65 ans.
- le dépistage, met en évidence non seulement des cancers infra-cliniques mais nombre de lésions précancéreuses dont le traitement constitue la prévention secondaire du cancer invasif.
- La prévention primaire fait appel à **la vaccination anti HPV** et permet de prévenir au moins 50% des lésions intra-épithéliales de haut grade et 70% des cancers invasifs du col utérin.