

PREMIERE PARTIE : LA REVUE DE LA LITTERATURE

I- EPIDEMIOLOGIE

Il existe plus de 500000 nouveaux cas par an partout dans le monde. Le cancer du col est responsable d'environ 10 % de la totalité des cancers dans le monde. Près de 83 % des cas, soit plus de trois quarts des décès sont concentrés dans les pays en développement.

Cette incidence dans le monde varie d'un pays à un autre et même d'une race à une autre :

- région à haute incidence : Amérique Latine, Afrique sub-Saharienne, Asie du sud-est, Madagascar.

- région à faible incidence : Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Chine. Les populations rurales de ces régions ont une incidence plus importante.

Il existe des différences raciales aux Etats Unis : incidence : blancs 7,6/100 000 femmes/an, noirs : 12/100 000 femmes/an, mortalité : blanc : 2,2/100 000 femmes/an, noir : 5,7/100 000 femmes/an. (1) (2)

A Madagascar, en se basant sur le nombre des cas se présentant au service d'oncologie radiothérapie, le cancer de l'utérus et du col représente le deuxième cancer chez la femme après le cancer du sein. (4)

Dans les pays de moindre incidence, la mortalité a diminué ces 40 dernières années du fait du dépistage associé à une diminution des facteurs de risque. Cependant la fréquence des cancers *in situ* est en augmentation.

L'âge moyen lors du diagnostic est de 51 ans, le pic de fréquence est situé entre 48 et 55 ans.

II- HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

L'histoire naturelle se base actuellement sur le concept que le cancer invasif du col de l'utérus est du à une infection par des papillomavirus humains oncogènes à tropisme génital. C'est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met en général plus de dizaine d'année à se développer, depuis la primo-infection jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection (5) (6).

II-1-Rappel anatomique

Le col utérin comporte deux parties : l'exocol et l'endocol (figure 2).

La zone de passage entre ces deux parties se nomme la zone de jonction.

L'exocol est la portion du col visible à la partie haute du vagin, l'endocol relie l'orifice externe à l'isthme utérin. La zone de jonction relie l'endocol et l'exocol.

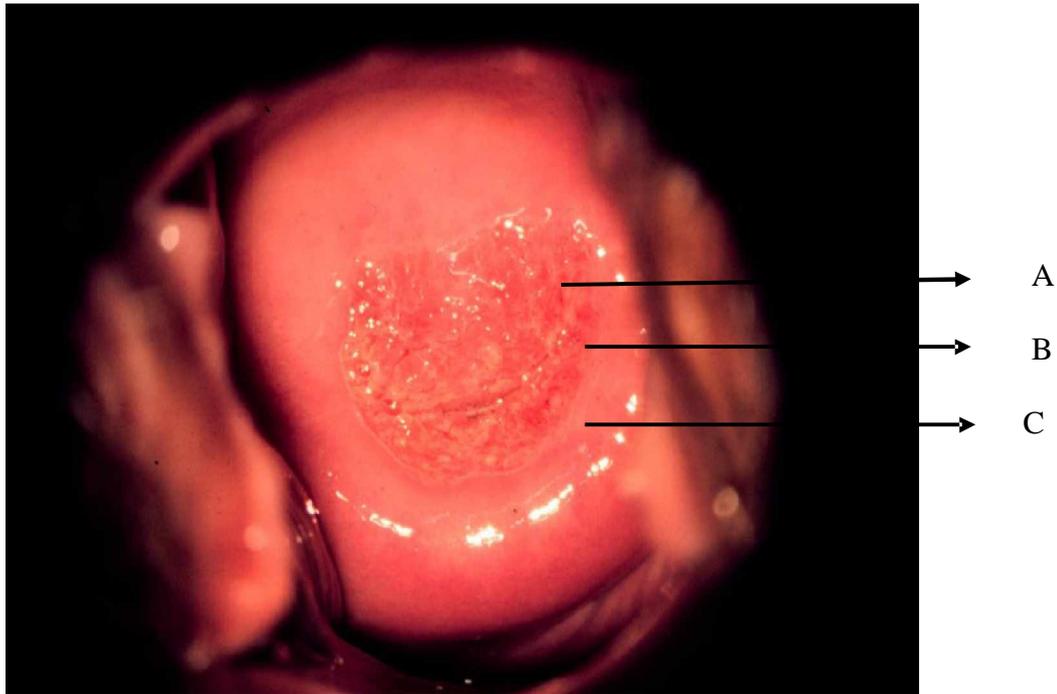


Figure1 : Aspect macroscopique normal d'un col

(Source : <http://screening.iarc.fr>)

A- l'endocol

B- zone de jonction

C- L'exocol

II-2- Rappel histologique

Exocol

Il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux stratifié) non kératinisé. Cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. L'exocol comporte à sa partie centrale l'orifice externe.

Endocol ou canal endocervical

Il est revêtu d'un épithélium glandulaire simple mucosécrétant. Cet épithélium s'invagine dans le chorion sous jacent réalisant les glandes endocervicales.

Zone de jonction

C'est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition se fait de manière abrupte. Elle se situe à l'orifice externe.

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

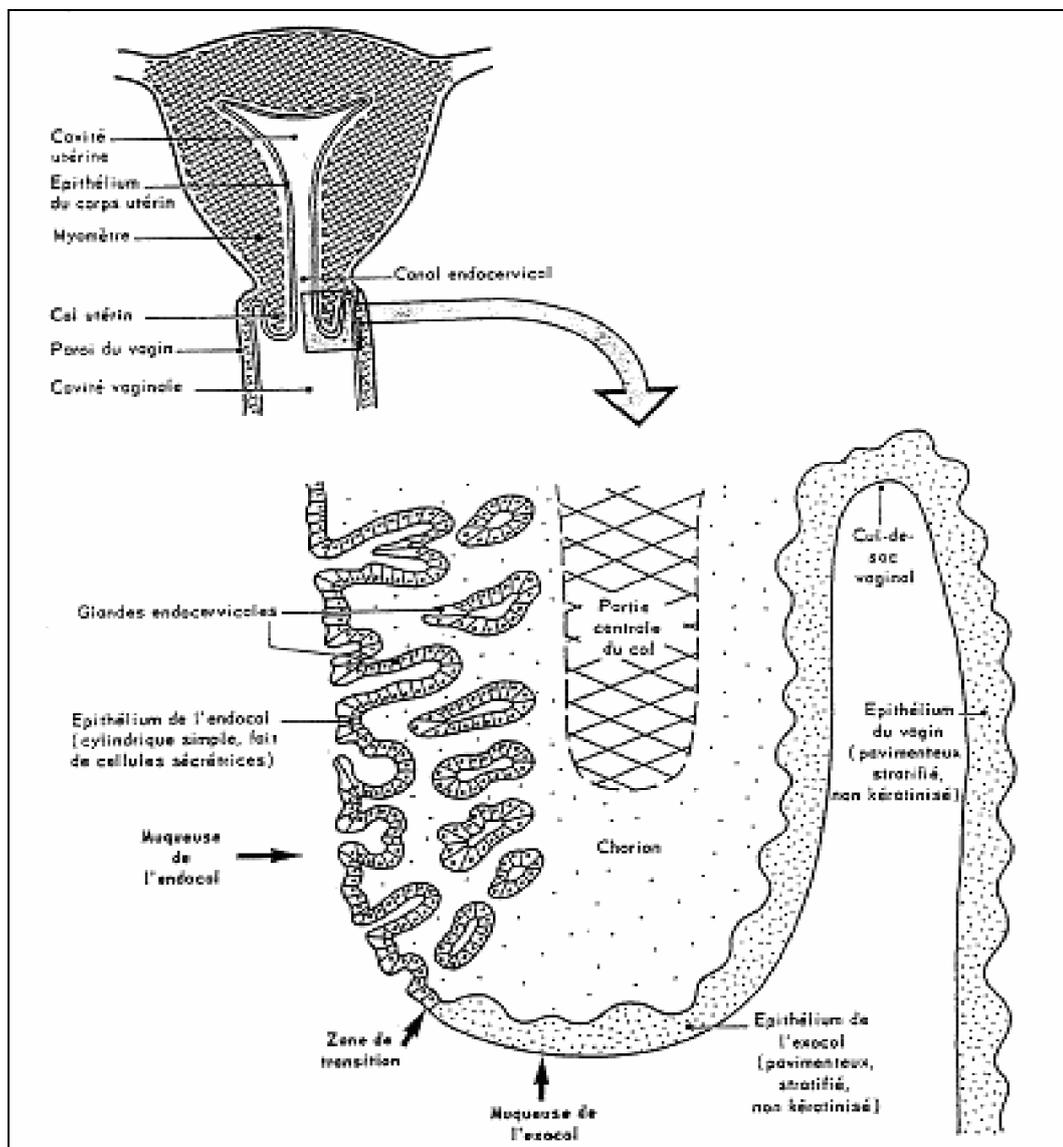


Figure 2 : La structure du col de l'utérus (d'après G Noël et al)

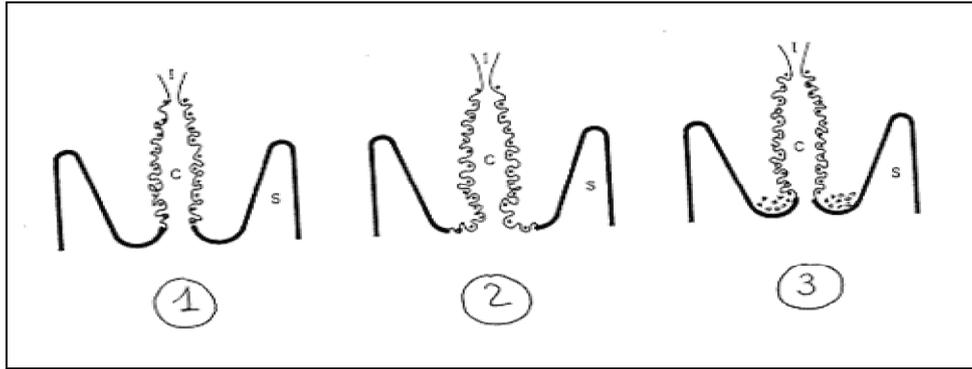


Figure 3 : La zone de jonction et le processus de métaplasie (d'après G Noël et al)

- 1 : zone de jonction « normale », située à l'orifice externe
- 2 : éversion de l'épithélium glandulaire endocervical réalisant un ectropion
- 3 : Métaplasie malpighienne de la zone éversée remplacement de l'épithélium glandulaire par un épithélium malpighien

II-3- Pathogénie de l'infection à papillomavirus humain (HPV)

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des Papovaviridae. Leur génome est constitué d'ADN double brin de 7 900 paires de bases environ, dont les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin. À l'heure actuelle, 118 génotypes de papillomavirus ont été totalement séquencés sur un peu plus de 200 identifiés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV 1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux (6). Tous les papillomavirus se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leurs propriétés biologiques et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens. (5) (7) (8) (9)

Actuellement, les HPV incriminés dans le cancer du col sont les 16,18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (2). Une grande partie de mécanisme physiopathologique de l'infection cervicale par les HPV est actuellement bien élucidée. Il a été montré que les kératinocytes cervicaux contenant des formes intégrées de HPV apparaissent après une diminution de l'expression d'E2 qui entraîne une activation de l'antigène viral. Elle conduit à une surexpression des deux protéines oncogènes E6 et E7 dans les cellules contenant la forme intégrée du génome (10).

Les protéines E6 et E7 se lient avec deux protéines suppresseurs majeures qui sont les protéines p53 et retinoblastome protéine (RB), et les inactivent. Cette liaison est responsable par la suite d'une hyperprolifération et instabilité des génomes. Le retard de phosphorylation déclenche la libération de CDK4 et CDK6. La protéine p16INK4 (produit de gène CDKN2A) qui est une protéine suppresseur de tumeur inhibe l'action des CDK4 et CDK6. Les tissus normaux du col ne contiennent pas cette protéine dont la quantité est fonction du degré d'atteinte du tissu cervical. Les tumeurs à HPV positives sont caractérisées par une forte expression de protéine P16INK4A qui est utilisée actuellement comme un marqueur immunohistochimique et spécifique de tout stade et tout type histologique des lésions pouvant évoluer vers le cancer du col, allant de la dysplasie jusqu'à un cancer invasif du col (9) (10) (11) (12).

Il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV (13) (14). Seulement, l'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin (15). La prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène est très dépendante de l'âge : élevée avant 30 ans, elle diminue ensuite progressivement avec l'âge (16) (17). Toutefois, il existe des variations de la prévalence selon l'âge entre les pays (18) : il semble qu'en France le pic de prévalence soit à 20-24 ans (19), comme ce qui est montré aux USA et au Canada (20).

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 (8). Par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général, elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle (7). Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire. En effet, la clairance virale (élimination de l'infection virale) des HPV est assez rapide et fréquente, en moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois (16) (17). Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène). Ce sont le tabagisme, l'existence d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), en particulier à Herpes simplex virus de type 2 ou à Chlamydia trachomatis, l'existence

d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation d'organes, etc.) (5) (8) (21).

Les cofacteurs viraux

Les cofacteurs viraux sont en rapport avec l'infection à HPV : une infection par un HPV de génotype 16 voire 18 (les deux génotypes les plus virulents), une charge virale élevée (en particulier s'il s'agit du génotype 16), une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (exemple du HPV 16 E6-350G).

Les facteurs endogènes

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe des gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité humain qui code pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (Human Leukocyte Antigen) (par exemple : expression de l'allèle HLA-DQB1*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1*0401). Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de même que les capacités de réponse immunitaire propres à l'individu (déficits immunitaires constitutionnels) (5) (8) (21). Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués (22)

Le cancer invasif du col passe obligatoirement au stade de lésions précancéreuses

II-4- Les lésions précancéreuses

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses avant d'être au stade de cancer invasif du col :

-selon la classification de l'OMS en dysplasie, on distingue trois types de dysplasie allant de dysplasie légère à une dysplasie sévère en fonction de la désorganisation de l'architecture de l'épithélium malpighien avec perte de la maturation, de la stratification habituelle, et des atypies cytonucléaires et des mitoses. La membrane basale de l'épithélium est toujours respectée et il y a absence d'infiltration du chorion sous-jacent.

(cf annexe 1)

- selon la hauteur de l'épithélium impliquée. Ralph Richart a classé les lésions en néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN (cf annexe2)), ces lésions font suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à

l'apparition d'un cancer invasif. L'adénocarcinome, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement (l'adénocarcinome in situ). Cette lésion, déjà cancéreuse, fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène mais l'histoire naturelle est peu connue.

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN 3 qui ne peuvent être dissociées d'un carcinome in situ. La clairance virale est attestée par la non-détection de l'ADN viral par les tests actuellement disponibles, les connaissances actuelles ne nous permettent cependant pas de dire avec certitude que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable (7).

La plupart des cancers naissent au niveau de la zone de jonction. Les cancers du col utérin progressent vers le bas (col et vagin) vers le haut (endocol et corps utérin) et latéralement vers les paramètres. La propagation se fait aussi par voie sanguine et lymphatique. L'atteinte des organes de voisinage (vessie et rectum) se fait plus tardivement.

Dès le stade invasif, le cancer du col peut présenter une extension vers les aires ganglionnaires, elle se fait de façon descendante et ascendante à partir des ganglions iliaques externes, obturateurs puis hypogastriques et la chaîne iliaque primitive et lombo-aortique. Le risque d'atteinte ganglionnaire est d'autant plus important que le stade de la maladie est élevé.

II-5- Les modalités d'extension du cancer du col utérin

Extension par contiguïté

En haut vers l'utérus, en bas vers le vagin, en arrière vers le rectum et en latéral vers les paramètres.

Extension lymphatique

Iliaque externe, obturateur, hypogastrique, iliaque primitif, lombo-aortique, ganglions de la concavité sacrée. Les envahissements ganglionnaires et l'extension sont surtout liés au stade et à la taille tumorale. Ci-dessous un exemple de risque d'atteinte ganglionnaire selon Noël G et col (23) après revue de la littérature :

- envahissement lié à la taille de la tumeur (T)

- 5 % si T > 1 cm

- 15 % si T entre 1 et 3 cm
- 30 % si la T entre 3 et 5 cm
- 50 % si la T > 5 cm.

Extension métastatique

Plus tardivement, vers le foie et les poumons

III-LE CANCER INVASIF DU COL (24)

III-1- Circonstances de découvertes du cancer du col

Les lésions invasives peuvent être découvertes par des frottis et des biopsies de lésions dysplasiques suspectes. Le symptôme révélateur habituel est la métrorragie provoquée, les leucorrhées ou hydorrhées, la tumeur est révélée par un syndrome algique aux stades avancés.

III-2- L'examen clinique

Au stade de cancer invasif du col ; le col pourrait être d'aspect macroscopiquement sain mais le plus souvent il est d'aspect inflammatoire et friable.

Au stade beaucoup plus avancé, les lésions tumorales ont macroscopiquement un aspect bourgeonnant, ulcéré, infiltré et induré.

Il est nécessaire de faire un examen sous anesthésie générale pour évaluer le stade clinique. Une mesure de la lésion doit être faite, et il faut effectuer des biopsies à la pince déposées immédiatement dans du liquide de Bouin ou dans un liquide de formol dilué. Les biopsies peuvent être guidées par la colposcopie (épreuve à l'acide acétique et test de Schiller au Lugol). Le test de Schiller décèle une plage blanchâtre, à contours plus ou moins nets, au sein de la coloration brun acajou normale.

On effectue ensuite :

- un toucher vaginal pour permettre l'analyse des culs de sac et du vagin
- un toucher rectal à la recherche d'une infiltration des paramètres et éventuellement du rectum.
- une cystoscopie pour observer la vessie à la recherche d'un envahissement
- une rectoscopie qui peut être effectuée en cas de crainte d'un envahissement du rectum (envahissement très rare sauf au stade très avancé).



Figure 4 : L'aspect macroscopique d'un cancer invasif débutant
(Source : <http://screening.iarc.fr>)

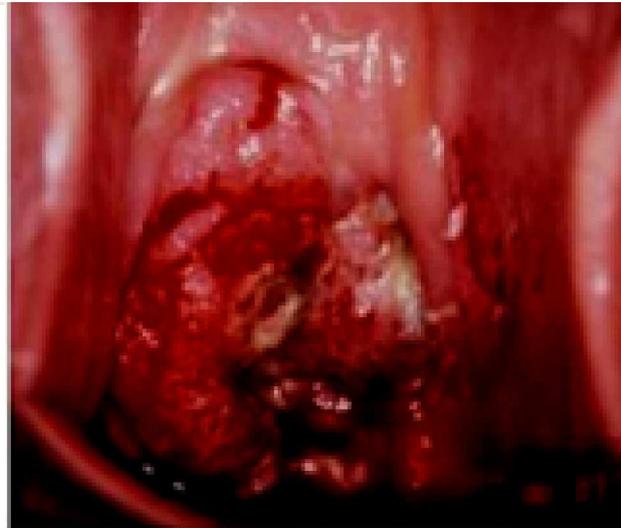


Figure 5 : L'aspect ulcérant et bourgeonnant du cancer invasif du col
(Source : <http://screening.iarc.fr>)

La cytologie et l'examen histologique confirment le diagnostic

III-3-1- La cytologie

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU). La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou (25) (cf. annexe3) consiste à prélever des cellules du col de l'utérus. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame dans le cas d'un frottis dit conventionnel, ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince). Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans une structure d'anatomo-cytopathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle.

L'interprétation du FCU par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda (cf.annexe4) largement répandu dans le monde depuis 2001 (26), Selon ce système, un compte-rendu de frottis doit comporter trois parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, évocateur de carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, évocateur d'AIS, évocateur d'adénocarcinome invasif). La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (frottis cervico-utérin de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV) souvent accompagnés d'un examen histologique.

La recherche de l'ADN des papillomavirus oncogènes à haut risque (HPVHR), fait maintenant partie de l'arsenal du dépistage. Ce test est utilisé pour le « triage » des frottis montrant la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US) ». (24)

III-3-2- L'histologie

L'examen histologique permet généralement de préciser le type et le grade histologique. En cas de pièce opératoire, il est important de préciser l'extension de la tumeur en particulier aux paramètres, et la présence ou non des métastases ganglionnaires.

1- La biopsie

Elle est réalisée lorsque le frottis a montré des anomalies cytologiques
Elle se fait sous contrôle de la vue ou sous colposcopie, à l'aide d'une pince qui ramène des petits fragments.

2- la pièce opératoire après une conisation, une hystérectomie, une pièce de colpohystérectomie, annexectomie ou une lymphadenectomie.

III-3-3- Bilan d'extension

Bilan d'extension loco-régional

Ce sont l'échographie pelvienne pour évaluer l'extension vers l'utérus, et le pelvis.

La cystoscopie : pour savoir l'extension vers la vessie

La rectoscopie : extension vers le rectum

Bilan d'extension général

La radiographie pulmonaire

L'échographie hépatique

La scintigraphie osseuse

L'urographie intra-veineuse (UIV) : indispensable pour rechercher une dilatation des voies urinaires hautes

L'échographie rénale permet d'objectiver une urétérohydronéphrose

Le scanner : peu intéressant pour l'étude des paramètres, mais intéressant pour les ganglions et la recherche des métastases hépatiques et pulmonaires.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : étudie relativement bien la zone tumorale et permet une bonne mesure de la taille tumorale.

La tomographie à émission de positons : couplée à des images de tomодensitométrie permet le diagnostic de récidives asymptomatiques avec une bonne sensibilité de 80 à 90% et une spécificité de 76% (27).

III-3-4-Bilan pré-thérapeutique

Le bilan biologique de base : fonctions hématologiques, hépatique, et rénale

IV- La classification

Après avoir fait les examens cliniques et complémentaires, le degré de la maladie devrait être classifié :

IV-1- La classification de FIGO

C'est la classification la plus répandue, et la seule utilisée pour la prise en charge

Stade 0

Cancer in situ

Stade I

Localisé au col

IA : micro-invasif

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

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

IB : lésion dépassant IA2

IB1 : lésion < 4 cm

IB2 : lésion > 4 cm

Stade II

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

II A : pas d'atteinte des paramètres

II B : atteinte des paramètres

IV-2- la classification TNM (tumors-nodes-metastasis)

T1 : tumeur limitée au col

T1A

préclinique, diagnostic microscopique

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

T1A2 : envahissement \geq 3 mm en profondeur mais < à 5 mm, < 7 mm en surface

T1B

Lésion dépassant T1A2

1B1 : lésion < 4 cm

IB2 : lésion > 4 cm

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

T2A

Pas d'atteinte des paramètres

T2B

Atteinte des paramètres

N0 : pas de ganglions

N1 : métastase(s) ganglionnaire(s)

M0 : pas de métastases

M1 : métastases à distance

Facteurs pronostiques

Le taux de survie et les facteurs pronostiques du cancer invasif du col dépendent de plusieurs paramètres qui peuvent s'intriquer entre elles, ce sont :

- les stades,
- l'atteinte ganglionnaire,
- la taille de la tumeur,
- la présence d'emboles carcinomateux,
- la taille de l'infiltration en profondeur de la paroi cervicale,
- le grade histologique (bien, moyennement ou peu différencié, kératinisant ou non),
- la qualité de l'exérèse chirurgicale.

V- La prise en charge**V-1- Les moyens**

La prise en charge du cancer invasif du col se repose actuellement sur l'association de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

V-1-1- La chirurgie

La prise en charge chirurgicale se base au début de l'histoire de ce cancer invasif du col sur l'intervention de Wertheim ou la colpohystérectomie avec lymphadénectomie. (28)

L'intervention de Wertheim

HISTORIQUE

La colpohystérectomie élargie a été décrite par Wertheim en 1898, Reis ajouta la lymphadénectomie en 1900, elle a été modifiée par Meigs en 1945, puis par Magara en 1960 qui élargit l'exérèse.

Elle a plusieurs variantes classées par Piver et Rutledge en 5 classes en 1974 (figure 6) :
-Wertheim de type 1 ou intervention de Te Linde ; c'est une hystérectomie extra-fasciale au cours de la quelle le dôme vaginal est dégagé pour que la section du vagin

soit faite en dessous de son insertion sur le col mais les ligaments sont coupés au ras du tube génital et l'uretère n'est pas décroisé.

-Wertheim de type 2 ou Wertheim classique :

L'artère utérine est liée à l'aplomb de l'uretère qui est dégagé jusqu'à la vessie pour permettre de libérer le dôme vaginal.

-Wertheim de type 3 ou opération de Meigs : au cours de laquelle la section du ligament cardinal est réalisée en dehors de l'uretère, à distance de son insertion viscérale.

-Wertheim de type 4 : la section du ligament cardinal se fait le plus près de la paroi pelvienne.

-Wertheim de type 5 : c'est une colpohystérectomie avec cystectomie partielle.

En pratique, on distingue 2 types de colpohystérectomie :

- la colpohystérectomie proximale dans laquelle les ligatures des ligaments cardinaux en dedans de l'origine utérine, c'est l'intervention de Wertheim la plus pratiquée du fait des moindres complications après les interventions.

- la colpohystérectomie distale au cours de laquelle la ligature des ligaments cardinaux est faite au ras de la paroi pelvienne.

La lymphadénectomie classique est la lymphadénectomie ilio-pelvienne qui enlève les chaînes iliaques externes, iliaque interne et iliaque primitive de la classification de Cunéo et Marcille. Certains auteurs élargissent la lymphadénectomie aux ganglions lombo-aortiques en remontant sous la veine rénale gauche mais son intérêt n'étant pas actuellement évalué.

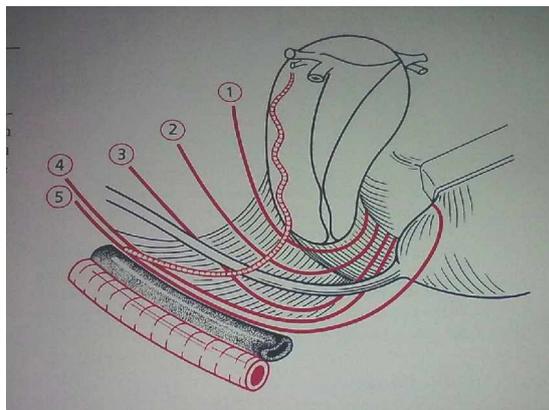


Figure 6 : Les types d'intervention de Wertheim (28)

.Variante de l'intervention

-L'intervention de Shauta : c'est une intervention au cours de laquelle la colpohystérectomie est effectuée par voie basse, la lymphadénectomie est réalisée par voie coelioscopique.

-La cervicectomie élargie.

-Les pelvectomies antérieures emportant avec l'utérus la vessie.

-Les pelvectomies postérieures emportant le rectum.

-Les pelvectomies totales, à la fois antérieures et postérieures.

La stadification moderne

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'est imposée comme la méthode non invasive la plus performante pour apprécier le volume tumoral, l'invasion stromale profonde et l'extension extra-cervicale locale de la tumeur. Elle est cependant de sensibilité et de spécificité insuffisante pour apprécier l'atteinte ganglionnaire, il en est de même pour le scanner. La seule référence en matière de stadification ganglionnaire reste l'histopathologie des ganglions après résection chirurgicale.

La chirurgie classique par laparotomie quelle que soit l'approche n'est pas indemne de complications surtout lorsqu'elle est suivie d'une radiation externe. Proposées depuis 1980 pour bilan préthérapeutique des cancers du col utérin, la coelio-chirurgie a plusieurs applications en matière de stadification et dans les tumeurs localement évoluées, il est possible de visualiser et de biopsier une carcinose péritonéale pelvienne débutante. Dès 1986, Dargent a suggéré d'utiliser un abord endoscopique pour l'exérèse des ganglions pelviens. Querleu rapporte en 1989 la première série de lymphadénectomies laparoscopiques pelviennes par voie transperitonéale.

Ces techniques laparoscopiques sont maintenant codifiées. Schématiquement, la lymphadénectomie pelvienne enlève les ganglions interiliaques qui constituent le premier relais pelvien des tumeurs de petit volume. En cas de négativité, le risque d'atteinte des ganglions plus à distance (iliaques communs et aortiques) est de l'ordre de 1 à 3%. En cas de positivité, le risque d'atteinte aortique est de l'ordre de 27% à 40% (stade IIB, III, IV) justifiant un curage aortique et évitant par la suite une irradiation étendue chez plus d'une patiente sur deux. (29) (30)

Vers une disparition du Wertheim classique

Plusieurs méthodes peuvent être envisagées pour réduire ce taux de complication de l'intervention de Wertheim distal. Le schéma curithérapie-chirurgie au cours desquelles la curiethérapie intervient comme instrument de réduction tumorale et la chirurgie se limite ensuite à une chirurgie proximale. La récente introduction de la radiochimioconcomittente est un deuxième moyen, adapté aux gros volumes tumoraux et une chirurgie de rattrapage à type d'hystérectomie élargie proximale conservant la partie distale du paracervix serait envisagée en cas de réponse insuffisante.

Certains auteurs utilisent la lymphadénectomie paracervicale en complément de cette hystérectomie élargie proximale. Elle consiste à réaliser pour des lésions qui relèvent d'une chirurgie distale une exérèse du tissu cellulo-ganglionnaire du paracervix distal par la technique de liposuction et par voie laparoscopique. Dans la série, les risques de complications urinaires sont théoriquement minimisés (30).

V-1-2- La radiothérapie (31)

V-1-2-A- La radiothérapie externe

Le principe de la radiothérapie se base sur les effets biologiques d'une irradiation sur les tissus cellulaires. L'interaction des radiations incidentes avec les molécules cellulaires provoque des perturbations physico-chimiques pour aboutir à un effet biologique.

On utilise :

- soit la cobalthérapie avec une énergie moyenne de 1,25Mev qui a tendance à être abandonnée pour un problème de dosimétrie et de déchets radioactifs
- soit un accélérateur linéaire qui utilise des rayons accélérés par un champ magnétique avec une énergie pouvant aller jusqu'à 30Mev

L'unité de mesure est le Gray (Gy) dont $1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule par kilogramme de tissu}$

Elle est indiquée en cas de tumeur de gros volume et/ou en cas d'atteinte ganglionnaire.

Volume cible : col, utérus, 2/3 supérieur du vagin, paramètres et ganglions iliaques.

Irradiation lombo-aortique discutée (efficacité et complications)

Organes critiques : face antérieure du rectum, face postérieure de la vessie, sigmoïde, grêle, tête fémorale.

Champs d'irradiation : 4 champs, 2 latéraux et 2 antéropostérieurs.

Dose : 1,8 Gy à 2 Gy \times 5 fois par semaine, 45 Gy sur tout le pelvis.

En cas de surimpression sur une lésion du col en place, un petit volume de surimpression par de petits faisceaux est effectué à la dose de 25-30 Gy. Si une curiethérapie est faisable, elle doit être effectuée pour la surimpression au niveau du col utérin.



Figure 7 : La cobaltothérapie et sa commande

(Source : centre de cobaltothérapie Hôpital Joseph Raseta Befelatanana)

V-1-2-B- La curiethérapie

La curiethérapie se base sur la mise en place des sources radioactives à l'intérieur d'un organisme ou une cavité, les sources radioactives doivent par conséquent atteindre le site à irradier. Elle permet de délivrer une dose élevée sur une volume réduite et permet ainsi d'avoir une protection meilleure des tissus.

Elle est pré ou post-opératoire. En pré-opératoire, elle permet une fonte tumorale. En post-opératoire, elle permet l'irradiation de la cicatrice vaginale (diminution du risque de récurrence locale).

On utilise 2 ou 3 sources d'Iridium 192 ou de Césium 137 avec moule personnalisé ou standard.

En pré-opératoire, la curiethérapie délivre 60 à 65 Gy. En post-opératoire, une dose de 50 Gy est délivrée. En association à la radiothérapie externe, une dose de 25 à 30 y est délivrée après les 45 Gy délivrés par la radiothérapie externe.



Figure 8 : L'appareil de curiethérapie
(Source: Hopital Joseph Raseta Befelatanana)

V-1-3- Place de la chimiothérapie

La chimiothérapie est l'administration des substances chimiques qui agissent au niveau des cellules saines et cancéreuses.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante (RCC) est le standard pour beaucoup d'auteurs dans la littérature. Les résultats de meta-analyse par Joly-lobbedez en 2009, à partir des études randomisées confirme l'avantage de la RCC en terme de survie avec un taux de survie à 5 ans sans maladie de 50 à 58% (32). Elle est indiquée dès le stade II pour les tumeurs ≥ 4 cm. Elle permet d'augmenter le contrôle local et la survie des patientes.

Le cisplatine ou le carboplatine reste le médicament de choix. Il s'utilise toutes les 3 semaines, à la dose de 100 mg/m^2 ou de façon hebdomadaire à la dose de 40 mg/m^2 . L'ajout de 5-fluoro-uracile toutes les 3 semaines à la dose de 1000 mg/m^2 par jour pendant 5 jours a été proposée mais il semble que cette molécule ne permet pas d'augmenter ni le contrôle local ni la survie mais augmente la toxicité. (33) (34)

Cisplatine	100 mg/m^2	J1
5FU	1000 mg/m^2	J1 à J5

Tableau 1 : Les schémas thérapeutiques d'utilisation de certaines molécules utilisées en chimiothérapie

Actuellement, il n'y a pas d'intérêt en terme de survie en néo-adjuvant seul. La fonte tumorale qu'elle peut obtenir n'empêche pas les récurrences locales ou métastatiques. (35)

V-2- Les indications thérapeutiques

Indications stades 0 et IA1

Conisation puis examen histologique sur coupes sériées de 500 µm. Si passée en zone saine, il y aura pas de traitement complémentaire. Sinon, une nouvelle conisation (femmes jeunes désirant des enfants) ou colpohystérectomie élargie.

Indications stades IA2+IB+IIA

Si la tumeur fait moins de 4 cm de grande dimension

- Dans ce type de stade, il est intéressant de commencer par une lymphadénectomie afin de connaître le statut ganglionnaire. En cas de ganglion métastatique, l'indication est une radiothérapie exclusive, radiothérapie seule ou associée à une curiethérapie de surimpression après 45 Gy donnés sur le pelvis. En cas d'absence d'envahissement lymphatique, une curiethérapie peut être faite à la dose de 60-65 Gy suivie 6 semaines après par une chirurgie.
- Si la lymphadénectomie première ne peut pas être faite, on commence par une curiethérapie à la dose de 60-65 Gy, et chirurgie six semaines après. Si les adénopathies sont négatives, il n'y aura aucun traitement complémentaire. Si les ganglions sont positifs, une radiothérapie externe complémentaire sur le pelvis est effectuée à la dose de 45 Gy en protégeant le volume de curiethérapie initialement traité.
- En cas de chirurgie première sur la tumeur et les ganglions (indication souhaitable si ≤ 2 cm), une radiothérapie est effectuée. En l'absence de ganglion envahi, curiethérapie du fond vaginal à la dose de 50 Gy. Si des ganglions sont envahis, radiothérapie externe exclusive à la dose de 45 Gy sur le pelvis plus complément de 20 Gy sur le fond vaginal.
- Pour les femmes jeunes, une transposition ovarienne peut être effectuée avant tout geste thérapeutique (dans certaines équipes, elle est effectuée dans le même temps que la lymphadénectomie par voie coelioscopique, dans d'autre dans le même temps opératoire que la chirurgie sur la tumeur et les ganglions).