



**HAL**  
open science

## Approche de la surmortalité des patientes atteintes d'un cancer infiltrant du col de l'utérus à la Réunion

Phuong Lien Tran

► **To cite this version:**

Phuong Lien Tran. Approche de la surmortalité des patientes atteintes d'un cancer infiltrant du col de l'utérus à la Réunion. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01417564

**HAL Id: dumas-01417564**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01417564>**

Submitted on 15 Dec 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

**Spécialité Gynécologie - Obstétrique**

Présentée et soutenue publiquement par

Mme TRAN Phuong Lien,

Née le 04 Janvier 1989 à Hô Chi Minh (Vietnam)

Le Mercredi 19 Octobre 2016

## **Approche de la surmortalité des patientes atteintes d'un cancer infiltrant du col de l'utérus à la Réunion**

### **Membres du jury**

**Directeur de thèse** : Professeur BOUKERROU Malik

**Président du jury** : Professeur DALLAY Dominique

**Rapporteur** : Professeur MORICE Philippe

Monsieur le Professeur HOCKE Claude

Madame le Docteur HAIE MEDER Christine

Madame le Docteur BOURRY Natacha

# REMERCIEMENTS

## **Aux membres de mon Jury,**

*A mon Président du Jury, Monsieur le Professeur DALLAY, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. J'espère que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il me donne l'occasion de vous témoigner.*

*A Monsieur le Professeur BOUKERROU, mon directeur de thèse, mon mentor et "porte-avion". Merci d'avoir cru en moi dès mes plus jeunes semestres, plus que je ne crois en moi-même ; merci pour ces stimulations intellectuelles et ces mails à 2h du matin. Merci d'avoir dirigé cette thèse, j'espère que ce n'est que le début d'une longue série...*

*A Monsieur le Professeur MORICE, merci d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse. Vos conseils, vos relectures et votre intérêt pour mon travail m'ont été d'une aide précieuse. Merci de m'avoir fait profiter de votre expertise. Je suis très honorée de vous compter parmi mes juges.*

*A Monsieur le Professeur HOCKE, merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris pendant mon passage à Bordeaux, et pour m'avoir initié à la chirurgie voie basse. Croyez à l'expression de ma respectueuse considération.*

*A Madame le Docteur HAIE MEDER, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et de partager avec moi votre expertise en radiothérapie et en curiethérapie. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.*

*A Madame le Docteur Natasha BOURRY, merci de ta présence au sein de ce jury, et de ton intérêt pour ce travail. J'espère arriver à te bluffer autant que Luca Stricagnoli le guitariste virtuose italien.*

## **Merci à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail,**

*Au Docteur Chirpaz, merci de m'avoir aidé à donner vie à tous ces chiffres.*

*Au Dr Cartoux, Dr Aliamus, Dr Bohrer, Dr Simonnet, Mme Roger, Dr Chomont, du DIM des établissements de l'île pour m'avoir permis de consulter les données des patientes de cette étude.*

*Au Dr Gouyon et Nastasia, pour vos conseils avisés.*

*Au Dr Woronoff, Dr Deloumeaux, Mme Bessaoud, Dr Leone, Dr Ligier, Mr Trecherel, Dr Slama, des différents Registres Régionaux métropolitains et de RUN dépistage pour tous vos renseignements.*

## **A tous les médecins, assistants, sages-femmes, infirmières, IBODE, IADE, puer', AS ..., qui m'ont épaulé et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de ces années d'internat**

*A l'équipe de la mat' de St Denis, pour votre indulgence dans mes premiers pas de l'internat, au Pr Von Theobald de m'avoir appris à doser les HCG et non les béta ; merci Anca de m'avoir initié aux joies de la chirurgie gynécologique, tu es mon idole ; merci Anne-Elise, pour ta patience et ta gentillesse, à Anaïs, pour mes premières sutures sur pied de porc, à Violène, Gérardine.*

*A l'équipe de la mat' de St Pierre, un grand merci à Thomas pour m'avoir appris à faire ma 1e hystérectomie, Antoinette pour ma 1e VMI en césarienne, Amélie pour mes 1e triplés, Coralie pour*

mes 1e spatules, Pierre pour toutes ces gardes partagées dans la bonne humeur, Aurore pour ces soirées à suer au beach volley, au Dr Barau pour vos leçons de philosophie à 3h du matin en garde, à Cyrille, pour notre labeur sur les jumeaux, aux Chloé, à Hélène, Nathalie, Amandine, Nicolas, Asma... sans oublier le reste de l'équipe exceptionnelle : je vous retrouve pour mon assistanat! (En 2019....)

*A l'équipe de Libourne*, à Françoise, pour ce Noël inoubliable à la maternité, à Céline pour m'avoir appris la base de l'échographie obstétricale, à Rachel, pour ton dynamisme, et tout ce que tu m'as enseigné au bloc, à Saori, pour ton calme et ta bonne humeur à toute épreuve, au Dr Briex, pour m'avoir transmis votre intérêt de la chirurgie fonctionnelle.

*A l'équipe de Dax*, aux sages-femmes, infirmières et aides soignantes au top, au Dr Rousseau qui m'a tout appris du sein (j'ai encore votre stylo magique!), à Gégé et Rose pour votre sourire et bonne humeur, à Iglïka, ce DIU d'échographie, je te le dois entièrement !

*A l'équipe de la mat' de Bordeaux*, à Vanessa et tes courbes parfaites dans ta parka rose fluo, à mes chefs Emeline, Sophie et Ahlem pour toutes ces nouilles et ces Relay H partagés.

*A l'équipe d'uro de Bordeaux*, au Pr Ferrière et vos doigts tellement agiles, à Grégoire R, à Gilles, JCB, pour les greffes et à Grégoire C, Grégory, Josselin, Raphaël et Benjamin pour tous ces PMO passés dans tous les coins de l'Aquitaine ; grâce à vous maintenant, je "saurai tout sur le zizi".

*A l'équipe de radiothérapie de St Pierre*, à Valérie, pour m'avoir fait découvrir le monde de la radiothérapie et d'avoir partagé avec moi toutes ces confidences et les meilleures boutiques (Chez Simone!!); à Johan pour nos sorties trail au Piton des Neiges, et de la Fournaise, au Dr Resbeut, pour votre sagesse et tout votre savoir.

*A l'équipe de chirurgie digestive de St Pierre*, au Dr Fagot, qui m'a appris que "les instruments comme les hommes doivent être menés avec droiture si on veut qu'ils expriment toutes leurs vertus", au Dr Wantz pour votre rigueur et les compétences chirurgicales que vous m'avez enseignées, à Xaviera superwoman qui emmenait sa fille au milieu de la nuit en garde, pour sauver des colons, à Marco pour ta patience et ton humour italien.

### **Merci à ma famille,**

*A mes parents*, pour tous vos sacrifices, pour avoir fait de moi ce que je suis, et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui,

*A mon frère, Khoi*, je suis fier de ton parcours, je te souhaite une réussite dans tout ce que tu entreprendras,

*A mes grands-parents*, je pense à vous très fort, j'aurais aimé que vous soyez là. A Ong Noi, j'espère que tu continueras à garder la forme jusqu'à nos prochaines retrouvailles.

*A mes beaux-parents*, pour votre soutien à toute épreuve, merci pour ces seaux de mojito au Palm, et ces bonnes confitures qui ont égayé ces mois de thèse, à Julien, j'espère pouvoir un jour monter Tornado! A Eliane, pour vos petites lettres attentionnées, à Emile et Anna.

*A ma famille de Toulouse*, Christian, Marie Pierre, Yannick, Isabelle, Grégory.

**Ouh les copains, je ne vous oublierai jamais, merci !!**

A tous ceux qui sont venus nous voir en juin et qui m'ont momentanément fait oublier le stress de la thèse, grâce à toutes les sorties dauphin, canyon, rando, plongée : merci ma témoin d'amour Aurore, et Marie-Anne pour la relecture, Alex, Bill, Alizée, Marion, Aurélie, Eve, Hélène, Flo, Cécile, Jeff, Aurélie, Lucie, Marco, Pierre, Marianne, Sylvain, Adèle, Laurent et tes tartes au citron.

A ma marraine, Marie Hélène pour ton soutien sans faille, tes petits mots doux, et Marielle pour tes stroopwaffles qui ont rendu cette thèse moins difficile!

A tous les cointernes de choc avec qui j'ai travaillé, Marine, Anja, Alexis, Caroline, Anne-Laure, Clémence, Laure, Camille, Hélène, Guillaume, Hugo, Jean-Philippe, Elsa, Mathilde, Céline, Hélène, Yoyo, Vincent, Laure, Julien....

A tous les copains de la fac Tiphaine, Laura, Judith, Jessalynn pour cet Erasmus en Finlande, à Marina pour le Brésil, à Nab et Thomas, Amo, Nelly, à Doriane, et ton coeur aussi gros que ta poitrine, Héloïse, Charlotte, Maxime, Blandine, So, Célia, Perrine, Thomas.

A tous les copains rencontrés pendant l'internat, Xavier et Stella, Lauriane, Emilie, Elena, Cyril, Marine, Charlotte, Thomas et Roxane, JB et Gwenn, Aurélien, Arnaud et Gaëlle, Clément.

A tous les copains du club de trail et surtout à coach Fabrice.

I love my neighbours, the pit of the peach 12A : Glori, Yulia, Danila, Nastya, Géraud, Gon & Carissa !

A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais qui comptent.

A mes patients, (bientôt plus que des patientes).

A Romain, mon mari, mon kiwi d'amour,  
Je n'ai pas assez de place pour résumer tout ce qu'on a vécu,  
Mais malgré la D4, l'internat, la thèse,  
C'est à tes côtés que j'ai passé les plus belles années de ma vie.

Je te dédie ce travail



# TABLE DES MATIERES

Table des figures .....	7
Table des tableaux .....	8
Liste des abréviations .....	9
<b>I. Introduction .....</b>	<b>10</b>
A. <u>Généralités sur le cancer du col de l'utérus</u> .....	10
1. <i>Epidemiologie</i> .....	10
2. <i>Histoire naturelle</i> .....	13
3. <i>Facteurs de risque</i> .....	13
4. <i>Prévention</i> .....	14
5. <i>Diagnostic</i> .....	15
6. <i>Anatomopathologie</i> .....	15
7. <i>Bilan d'extension</i> .....	16
8. <i>Classification (stades FIGO)</i> .....	20
9. <i>Surveillance</i> .....	21
B. <u>Principes thérapeutiques</u> .....	22
1. <i>Chirurgie</i> .....	22
2. <i>Radiothérapie</i> .....	23
3. <i>Chimiothérapie</i> .....	25
4. <i>Curiethérapie</i> .....	25
C. <u>Recommandations pour la prise en charge</u> .....	28
D. <u>Evaluation des pratiques professionnelles</u> .....	33
E. <u>Facteurs pronostics</u> .....	34
F. <u>Objectifs de l'étude</u> .....	35
<b>II. Matériel et méthodes .....</b>	<b>36</b>
A. <u>Population étudiée</u> .....	36
B. <u>Données recueillies</u> .....	37
1. <i>Données cliniques</i> .....	37
2. <i>Données biologiques</i> .....	38
3. <i>Données d'imagerie</i> .....	38
4. <i>Données tumorales</i> .....	38
5. <i>Données sur la prise en charge</i> .....	39
C. <u>Evaluation des pratiques professionnelles</u> .....	40
D. <u>Analyse statistique</u> .....	41
<b>III. Données épidémiologiques du cancer du col de l'utérus (Réunion, 2010-2015).....</b>	<b>42</b>
<b>IV. Evaluation des pratiques professionnelles sur la prise en charge du cancer du col de l'utérus à la Réunion (2010-2015) .....</b>	<b>56</b>
A. <u>Résultats</u> .....	56
1. <i>Bilan d'extension</i> .....	56
2. <i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	56
3. <i>Traitements et complications</i> .....	68
4. <i>Suivi</i> .....	72
B. <u>Discussion</u> .....	72
1. <i>Bilan d'extension</i> .....	72
2. <i>Prise en charge</i> .....	72

3. <i>Suivi</i> .....	77
C. <u>Conclusion</u> .....	78
<b>V. Evaluation des pratiques professionnelles sur la prise en charge du cancer du col de l'utérus chez la femme enceinte, à la Réunion (2010-2015)</b> .....	<b>79</b>
A. <u>Case reports</u> .....	79
B. <u>Discussion</u> .....	80
C. <u>Conclusion</u> .....	82
<b>VI. Evaluation des facteurs prédictifs de survie</b> .....	<b>83</b>
A. <u>Résultats</u> .....	83
B. <u>Discussion</u> .....	91
C. <u>Conclusion</u> .....	92
<b>VII. Conclusion</b> .....	<b>93</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>96</b>
<u>Annexe I.</u> Classification de Bethesda (2001) .....	96
<u>Annexe II.</u> Effets indésirables de la radiothérapie et de la chimiothérapie, selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events c3.0 (CTCAE), 2006 .....	97
<u>Annexe III.</u> Recommandations de la SFOG .....	98
<u>Annexe IV.</u> Score OMS.....	100
<u>Annexe V.</u> Questionnaire G8.....	101
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>102</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>103</b>

# TABLE DES FIGURES

FIGURE 1. INCIDENCE DU CANCER DU COL UTERIN DANS LE MONDE .....	10
FIGURE 2. TAUX D'INCIDENCE STANDARDISEE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS A LA REUNION ET EN FRANCE DE 2000 A 2012 .....	11
FIGURE 3. INCIDENCE OBSERVEE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LES REGISTRES FRANCIM POUR LA PERIODE 2008-2011, ET EN 2012 POUR LA REUNION .....	11
FIGURE 4. COMPARAISON DES CANCERS LES PLUS FREQUENTS CHEZ LES FEMMES, A LA REUNION ET EN METROPOLE ..	12
FIGURE 5. TAUX STANDARDISE DE MORTALITE PAR CANCER DU COL DE L'UTERUS A LA REUNION.....	12
FIGURE 6. TAUX DE MORTALITE STANDARDISE POUR 100 000 FEMMES SELON LA REGION FRANÇAISE .....	13
FIGURE 7. EQUIPEMENTS LOURDS AUTORISES INSTALLES AU 1E JANVIER 2015 A LA REUNION .....	19
FIGURE 8. EXECUTION DE LA CURIETHERAPIE A L'AIDE DES APPLICATEURS PLACES DANS LE COL DE L'UTERUS .....	26
FIGURE 9. DISPOSITIF DE CURIETHERAPIE VAGINALE .....	26
FIGURE 10. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS STADE IA1 (SFOG) .	28
FIGURE 11. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS STADE IA2-IB1 (SFOG) .....	29
FIGURE 12. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS STADE IA2 (ONCOLOGIK) .....	30
FIGURE 13. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS STADE IB1 (ONCOLOGIK) .....	30
FIGURE 14. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS STADE IB2, IIA-IIB, III, IVA (SFOG).....	31
FIGURE 15. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS STADE IVB (SFOG) .	31
FIGURE 16. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS (SFOG) .....	32
FIGURE 17. RELATION ENTRE LE TEMPS TOTAL DE TRAITEMENT ET LE CONTROLE LOCAL DE LA MALADIE .....	34
FIGURE 18. ETABLISSEMENTS AUTORISES A LA REUNION AU 1E JANVIER 2012 .....	42
FIGURE 19. DIAGRAMME DES FLUX .....	44
FIGURE 20. REPARTITION DES PATIENTES PRISES EN CHARGE A LA REUNION POUR UN CANCER DU COL DE L'UTERUS, SELON LEUR LIEU DE RESIDENCE PRINCIPAL .....	45
FIGURE 21. REPARTITION DES PATIENTES PRISES EN CHARGE A LA REUNION POUR UN CANCER DU COL DE L'UTERUS, SELON LEUR LIEU DE RESIDENCE PRINCIPAL SUR L'ILE .....	46
FIGURE 22. NOMBRE DE NOUVEAUX CAS DE CANCERS INVASIFS DU COL DE L'UTERUS TRAITES A LA REUNION ENTRE 2010 ET 2015 .....	47
FIGURE 23. REPARTITION PAR CLASSE D'AGE DE DECOUVERTE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS .....	47
FIGURE 24. REPARTITION DU NOMBRE DE GROSSESSES (GESTITE) ET D'ENFANTS (PARITE) PAR FEMME .....	48
FIGURE 25. REPARTITION DU NOMBRE DE CANCER INVASIF DU COL DE L'UTERUS PAR STADE FIGO .....	50
FIGURE 26. REPARTITION DES PATIENTES AYANT UN CANCER DU COL DE L'UTERUS SELON LA DATE DU DERNIER FROTTIS .....	51
FIGURE 27. MODE DE DECOUVERTE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS .....	53
FIGURE 28. TYPE DE SYMPTOMES REVELANT LE CANCER DU COL DE L'UTERUS .....	53
FIGURE 29. REPARTITION DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE .....	54
FIGURE 30. PRISE EN CHARGE DES CANCERS STADE IA1 .....	58
FIGURE 31. PRISE EN CHARGE DES CANCERS STADE IA2 ET IB1 N(-) A L'IMAGERIE .....	60
FIGURE 32. PRISE EN CHARGE DES CANCERS STADE IA2 ET IB1 N(+) A L'IMAGERIE .....	61



FIGURE 33. PRISE EN CHARGE DES CANCERS STADE IA2 .....	62
FIGURE 34. PRISE EN CHARGE DES CANCERS STADE IB1 .....	63
FIGURE 35. PRISE EN CHARGE DES CANCERS STADE IB2-II-III-IVA .....	65
FIGURE 36. PRISE EN CHARGE DES CANCERS STADE IVB .....	67
FIGURE 37. COURBE DE SURVIE GLOBALE AU COURS DU TEMPS .....	83
FIGURE 38. COURBES DE SURVIE SELON LE STADE FIGO .....	84
FIGURE 39. COURBE DE SURVIE SELON LE RESPECT OU NON DE LA DECISION DE LA RCP .....	85
FIGURE 40. COURBES DE SURVIE SELON LE RESPECT DES RECOMMANDATIONS DE LA SFOG OU NON .....	86
FIGURE 41. COURBE DE SURVIE SELON LE RESPECT DES RECOMMANDATIONS ADAPTEES A L'AGE ET A L'ETAT GENERAL OU NON .....	86
FIGURE 42. COURBES DE SURVIE SELON LA PRESENCE D'UN TRAITEMENT PAR CURIETHERAPIE OU L'ABSENCE DE CURIETHERAPIE .....	87

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. PROBABILITE D'ATTEINTE DES GANGLIONS PELVIENS ET LOMBO AORTIQUES ET SURVIE A 5 ANS, CHEZ LES PATIENTES AVEC UN CARCINOME DU COL UTERIN, SELON LE STADE FIGO .....	17
TABLEAU 2. CLASSIFICATION DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS SELON LES STADES DE FIGO 2009 .....	20
TABLEAU 3. CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES D'HYSTERECTOMIE ELARGIE .....	22
TABLEAU 4. COMPARAISON DES STADES FIGO DANS 4 REGIONS FRANÇAISES .....	50
TABLEAU 5. POURCENTAGE DE PATIENTES AYANT EU DES EFFETS INDESIRABLES DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU COL DE L'UTERUS .....	70
TABLEAU 6. RECAPITULATIF DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES .....	73
TABLEAU 7. ANALYSE UNIVARIEE DES FACTEURS PRONOSTICS CHEZ LES PATIENTES DU STADE IB2 AU IVA .....	88

# LISTE DES ABREVIATIONS

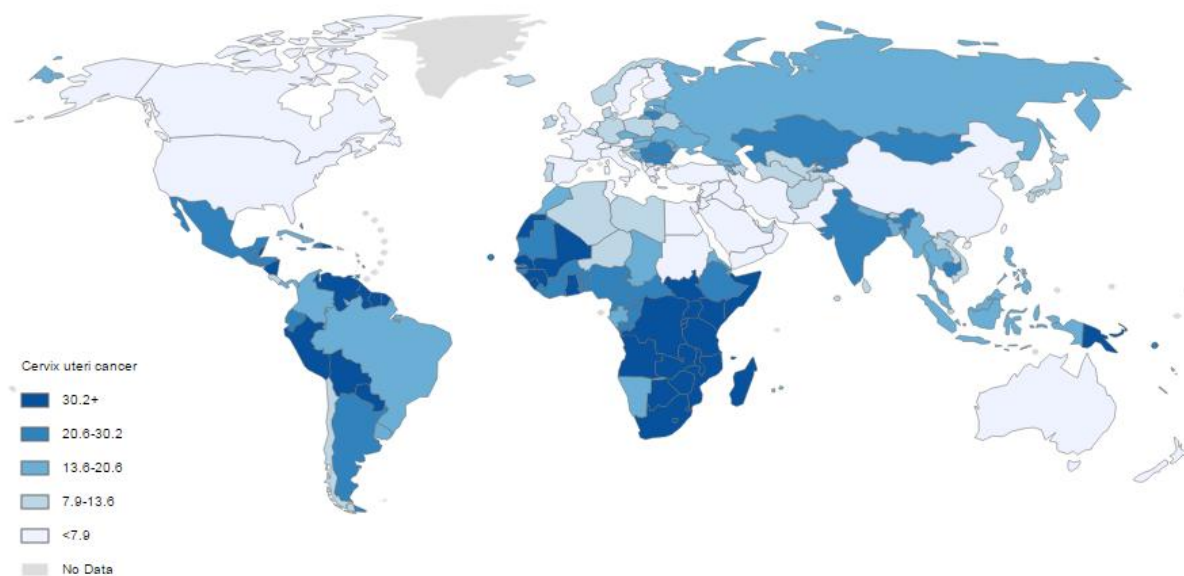
5-FU	5-fluoro uracile
AEG	Altération de l'Etat Général
ADK	Adénocarcinome
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CDDP	Cis-DiamineDichloroPlatine (chimiothérapie sels de platine)
CE	Carcinome Epidermoïde
CHEL	ColpoHystérectomie ELargie
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIN	Cervical Intra epithelial Neoplasia
CIS	Carcinome In Situ
CLAO	Curage Lombo AOrtique
CP	Curage Pelvien
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
EVASAN	EVAcuation SANitaire
FCV	Frottis Cervico-Vaginal
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FMC	Formation Médicale Continue
FRANCIM	France-Cancer-Incidence et Mortalité : Réseau français des Registres du cancer
GxPx	Gestité, Parité
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	Human PapillomaVirus
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IST	Infection Sexuellement Transmissible
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORS	Obervatoire Régional de la Santé
PAC	Port-A-Cath
PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Information
RCC	Radio Chimiothérapie Concomitante
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SFOG	Société Française d'Oncologie Gynécologique
TDM	Scanner tomodensitométrie
TEP-scanner	Tomographie par Émission de Positrons
TIS	Taux d'Incidence Standardisée
VIH	Virus de l'Immunodéficienc Humanne

# I. INTRODUCTION

## A. GENERALITES SUR LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

### 1. *Epidémiologie*

D'après l'OMS, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, après le cancer du sein, avec près de 500 000 nouveaux cas et près de 260 000 décès en 2005 <sup>[1]</sup> (Figure 1).

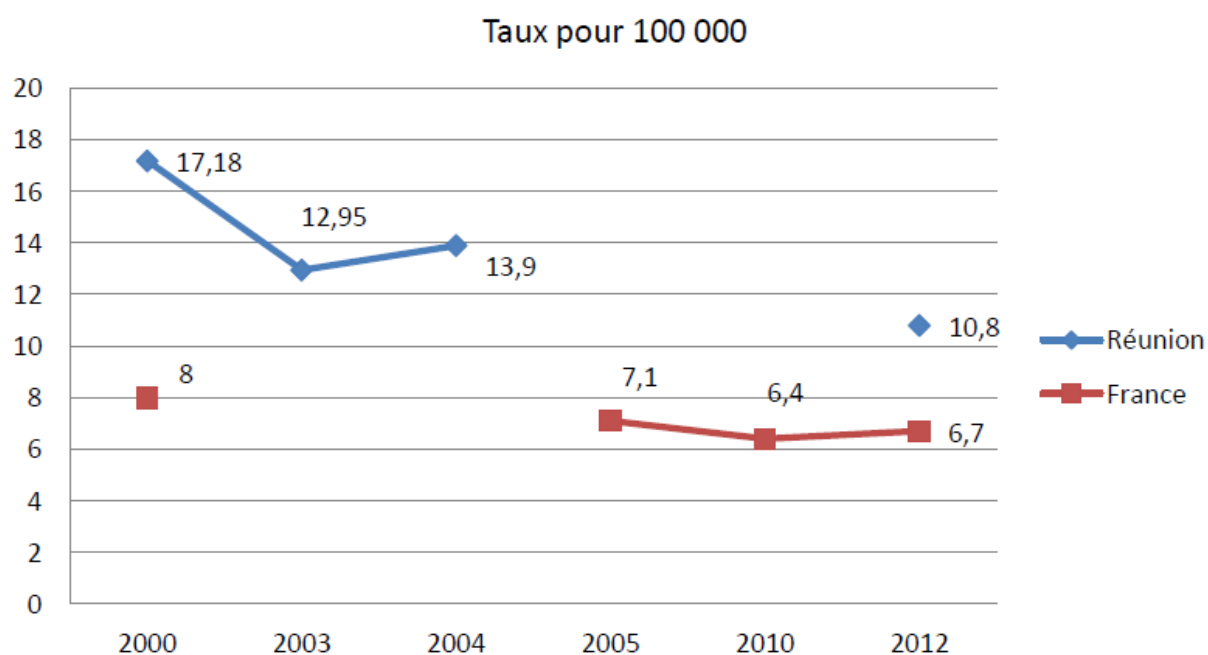


**Figure 1. Incidence du cancer du col utérin dans le monde <sup>[2]</sup>**

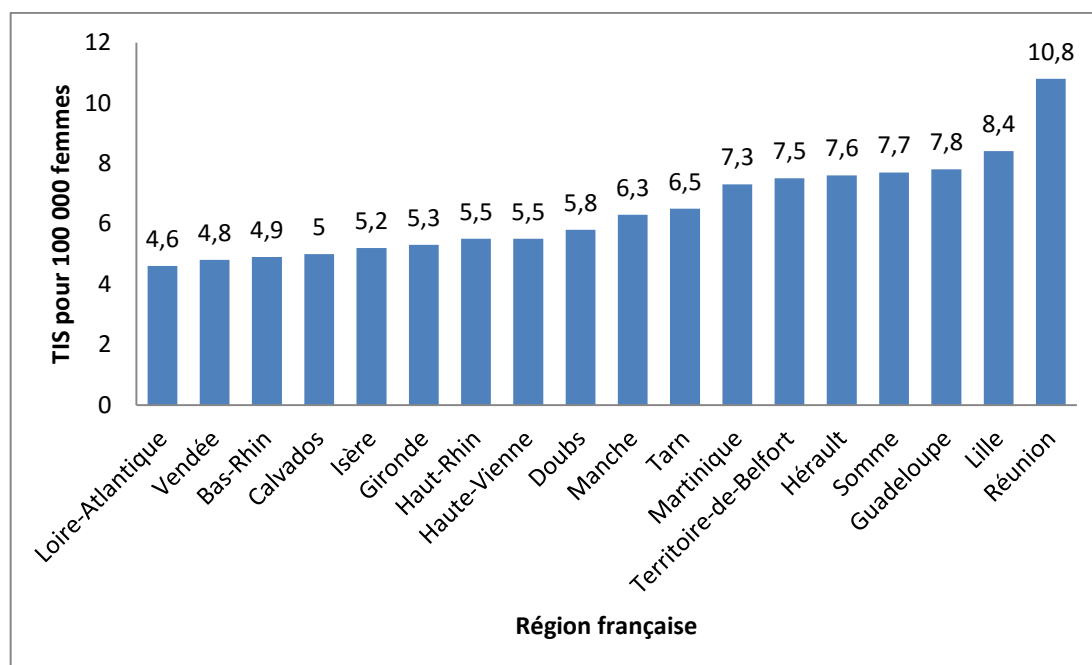
Parmi les états de l'Union Européenne, la France, avec un taux d'incidence standardisé (TIS) à 6,7 pour 100 000 femmes, est en 11<sup>e</sup> position en termes d'incidence, et en 9<sup>e</sup> pour la mortalité. Le pays ayant la plus faible incidence est la Finlande (TIS taux d'incidence standardisé 4,7 pour 100 000 femmes), et celui ayant la plus forte est la Slovénie (TIS 18,6 pour 100 000 femmes) <sup>[3,4]</sup>.

Avec 3028 nouveaux cas estimés en 2012 en France métropolitaine, le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer le plus fréquent chez la femme et le douzième le plus meurtrier avec 1102 décès estimés en 2012. Le pic d'incidence de la maladie est observé à 40 ans avec un âge médian et un âge moyen au moment du diagnostic respectivement de 51 et 56 ans <sup>[1,5]</sup>.

A la Réunion, le TIS en 2012 est de 10,8 pour 100 000 femmes, en diminution par rapport à 2000 où il était de 17,18/100 000 femmes (Figure 2), mais tout de même deux fois plus élevé que dans certaines régions de France métropolitaine (Figure 3).

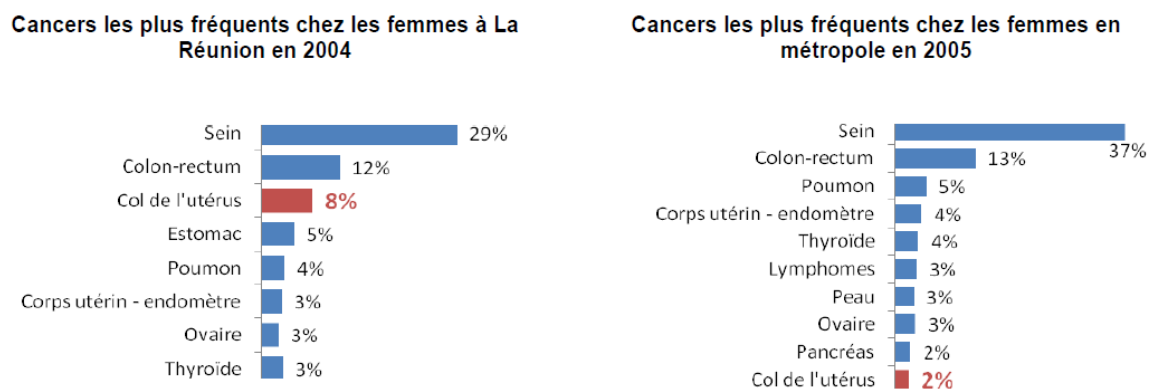


**Figure 2. Taux d'incidence standardisée du cancer du col de l'utérus à La Réunion et en France de 2000 à 2012 (taux pour 100 000 femmes) <sup>[6]</sup>**

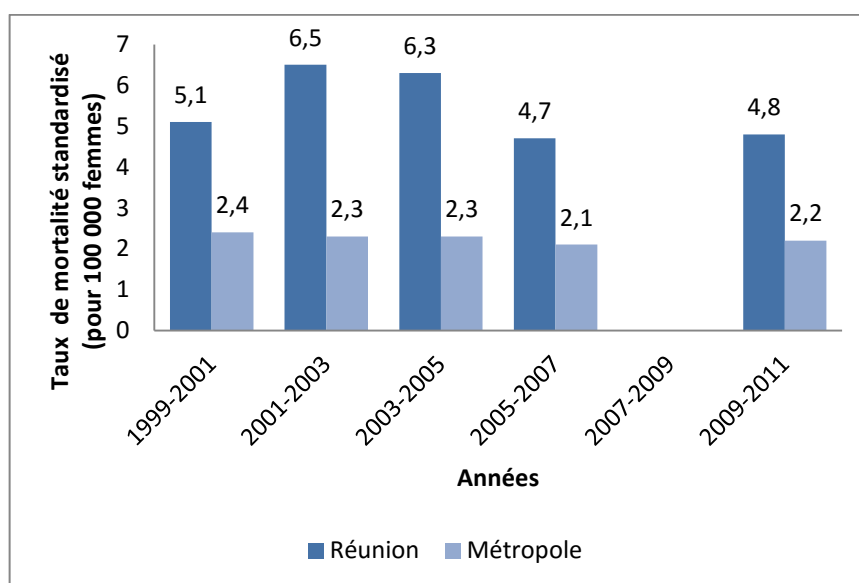


**Figure 3. Incidence observée du cancer du col de l'utérus dans les registres FRANCIM pour la période 2008-2011, et en 2012 pour la Réunion. Taux d'incidence observée standardisée à la population mondiale pour 100 000 personnes-années <sup>[7]</sup>**

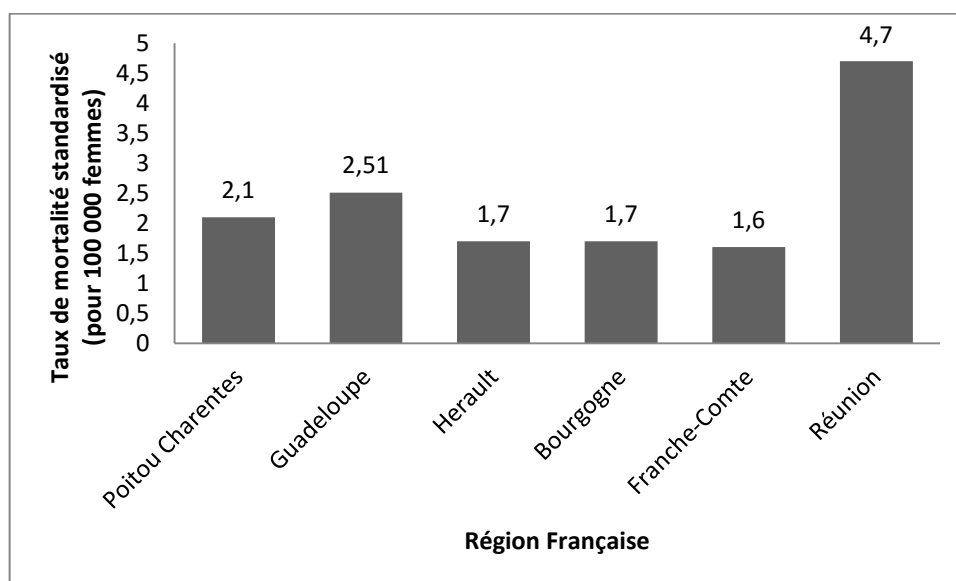
Sur l'île, le cancer du col représente la troisième cause de cancer chez la femme après le cancer du sein et du colon et est le huitième plus meurtrier (Figure 4) avec un taux de mortalité standardisé de **4,8/100 000 femmes en 2011 (contre 2,2/100 000 en métropole)** (Figure 5 & 6) <sup>[7,8]</sup>.



**Figure 4. Comparaison des cancers les plus fréquents chez les femmes, à la Réunion et en métropole (2004-2005) <sup>[9]</sup>**



**Figure 5. Taux standardisé de mortalité par cancer du col de l'utérus à la Réunion, taux pour 100 000 femmes <sup>[9]</sup>**



**Figure 6. Taux de mortalité standardisé pour 100 000 femmes selon la Région française**

Peu de registres ont pu fournir des données de mortalité standardisée. Nous n'avons pas de données pour la Martinique ; mais on remarque que la surmortalité Réunionnaise ne semble pas liée à sa situation insulaire, puisque que la Guadeloupe affiche les mêmes taux de mortalité que la métropole.

## 2. Histoire naturelle

Les papillomavirus humains (Human PapillomaVirus HPV) sont responsables de la plus fréquente des infections sexuelles transmissibles d'origine virale. Environ 45 génotypes HPV peuvent infecter la sphère ano-génitale et parmi les génotypes à haut risque, les HPV 16 et 18 ont un potentiel oncogène important et seraient responsable de 71 à 82 % des cancers infiltrants du col. En général, les infections à HPV sont transitoires : dans 60 à 80% des cas, l'infection est éliminée. Mais parfois, les modifications cytologiques et histologiques du col induites par HPV - répertoriées selon la classification de Bethesda (Annexe I) - peuvent persister et évoluer progressivement vers un carcinome infiltrant. Le cancer du col de l'utérus est un cancer d'évolution lente; il met en moyenne dix à quinze ans à se former <sup>[5]</sup>.

## 3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque favorisant l'évolution vers un cancer infiltrant sont <sup>[4,10,11]</sup>:

- Le tabagisme, en potentialisant l'effet oncogène de l'HPV

- L'activité sexuelle : premier rapport sexuel précoce (< 17 ans), partenaires multiples (favorisant l'infection à HPV), une parité élevée, co-infection avec d'autres IST
- La contraception orale : les œstro-progestatifs au long cours augmenteraient le risque de cancers glandulaires
- Les déficits immunitaires (transplantation, VIH)
- L'absence de dépistage (conditions socioéconomiques défavorisées)
- Les facteurs liés au virus : infection par HPV à haut risque oncogène ou par plusieurs HPV simultanés, persistance de l'infection à HPV

#### 4. Prévention

##### a) Prévention primaire

Depuis 2006, deux vaccins ont reçu l'AMM dans la prévention primaire du cancer du col : GARDASIL<sup>®</sup>, vaccin recombinant quadrivalent (génotypes HPV 6, 11, 16 et 18), et CERVARIX<sup>®</sup>, bivalent (génotypes 16 et 18). Il est recommandé de proposer la vaccination en ciblant les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans au plus tôt notamment avant leur premier rapport sexuel avec un rattrapage possible entre 15 et 19 ans pour les adolescentes non encore vaccinées<sup>[5,12,13]</sup>.

Malheureusement, le taux de couverture vaccinale est aujourd'hui inférieur à 30% en métropole. Les niveaux de couverture vaccinale élevés sont obtenus dans les pays qui vaccinent dans les écoles et permettent ainsi d'obtenir une immunité de groupe. Le Royaume Uni a une couverture vaccinale à 12 ans qui dépasse les 80% pour trois doses. Le Plan Cancer 2014-2019 prévoit d'améliorer le taux de couverture de la vaccination pour le vaccin anti HPV<sup>[5]</sup>.

A la Réunion, le taux de filles vaccinées n'est pas connu, malgré plusieurs sources interrogées (notamment la Caisse Générale de Sécurité Sociale).

##### b) Prévention secondaire

Le dépistage individuel par frottis cervico-utérin, est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux frottis négatifs à un an d'intervalle<sup>[14]</sup>.

Le taux de couverture du dépistage en France métropolitaine serait estimé à 57 % sur la période 2006-2008<sup>[12]</sup>, contre 47,9% à la Réunion pour la même période. Le programme pilote de dépistage organisé sur l'île a permis d'élever ce taux à 59,1% en 2012. Nous reviendrons sur ces chiffres dans la première partie de notre étude.

Des estimations suggèrent que 50% des femmes chez qui un cancer du col a été découvert, n'ont jamais eu de frottis auparavant, et que 10% n'ont pas eu de frottis dans les 5 années précédant le diagnostic <sup>[15]</sup>.

En cas de découverte de cancer sur frottis, le diagnostic est posé dans 75% des cas à un stade où le traitement donne de bons résultats alors qu'en cas de dernier frottis datant de plus de trois ans ce chiffre tombe à 50 % et à 29 % en l'absence de frottis. Ceci souligne le rôle fondamental du dépistage ainsi que la nécessité d'une meilleure organisation de ce dernier <sup>[16]</sup>.

## 5. *Diagnostic*

- La pratique du dépistage, permet de découvrir le cancer au stade asymptomatique, micro-invasif ou invasif occulte sur frottis anormal.

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

- Métrorragies provoquées par un rapport sexuel, peu abondantes, indolores
- Métrorragies spontanées apparaissant à des stades plus tardifs
- Leucorrhées rosées
- Syndrome infectieux
- Signes de compression :
  - Douleurs pelviennes ou névralgie crurale ou obturatrice
  - Œdèmes des membres inférieurs
  - Symptômes vésicaux (cystite, hématurie, pollakiurie)
  - Symptômes rectaux (ténésmes, épreintes ou faux besoins)
  - Pesanteur pelvienne
- Altération de l'état général, avec perte de poids

- Le cancer du col peut parfois être découvert de manière fortuite sur pièce opératoire : conisation pour une lésion in situ, ou hystérectomie pour une raison autre.

- L'atteinte métastatique peut aussi être un mode de révélation, bien que rare.

## 6. *Anatomopathologie*

Le diagnostic positif de cancer du col de l'utérus repose sur l'examen anatomopathologique, qui doit être réalisé sur des biopsies sous colposcopie.

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes :



- Les carcinomes épidermoïdes : ils se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. Ils représentent environ 85 % des carcinomes du col de l'utérus.
- Les adénocarcinomes : ils se développent à partir de l'épithélium glandulaire de l'endocol. Ils représentent environ 15 % des carcinomes du col de l'utérus.
- Les carcinomes adénosquameux sont plus rares, et de moins bon pronostic

Parmi les tumeurs non épithéliales on retrouve :

- les tumeurs neuro endocrines
- les tumeurs mésenchymateuses (sarcomes)
- les tumeurs mélaniques (mélanome)
- les tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses (carcinosarcome, adénosarcome, tumeur de Wilms)
- les tumeurs des cellules germinales (tumeur vitelline)
- les tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques

## 7. Bilan d'extension

### a) Extension locale

- L'examen clinique comportant un examen au spéculum, un toucher vaginal et un toucher rectal, permet d'apprécier la taille de la tumeur, son extension au vagin, aux paramètres et aux organes de voisinage. L'examen sous anesthésie générale, complété d'une cystoscopie ou une rectoscopie en cas de point d'appel clinique, a presque disparu. En effet, Lagasse a montré que le stade tumoral selon l'examen sous anesthésie générale, était incorrect dans 25% des tumeurs désignées stade I, et 50% des tumeurs désignées stade II <sup>[17]</sup>.
- L'IRM est supérieure au scanner pour déterminer la taille tumorale, l'extension utérine, l'envahissement des paramètres et des organes adjacents (vessie, dilatation pyélo urétérale, rectum), et pour détecter les adénopathies pelviennes, iliaques communes, et lombo-aortiques. Elle permet d'obtenir une stadification avec une précision de 75 à 96%. De plus, elle permet d'aider le radiothérapeute à contourer la tumeur pour la radiothérapie et la curiethérapie <sup>[18-22]</sup>. D'après l'étude rétrospective de Hricak et al. portant sur 246 femmes atteintes d'un cancer du col utérin histologiquement prouvé, le coût total de la prise en charge chez les patientes ayant une tumeur d'au moins 2 cm, est inférieur si elles ont

bénéficié d'une IRM durant le bilan initial que si elles ont eu différents examens invasifs ou irradiants sans IRM initiale <sup>[23]</sup>.

#### b) Extension ganglionnaire

Le cancer du col est une tumeur lymphophile, qui se draine dans les ganglions lymphatiques iliaques externes, iliaques internes, sacraux et ceux du promontoire (à la bifurcation aortique). Les ganglions pelviens se drainent ensuite vers les ganglions iliaques primitifs.

Les seconds relais sont les ganglions para-aortiques, et la tumeur est alors considérée comme métastatique si ces derniers sont atteints. La progression peut ensuite se faire en sus diaphragmatique et atteindre les ganglions médiastinaux et sus claviculaires. En cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin, il peut y avoir une atteinte des ganglions inguinaux.

Le risque d'atteinte ganglionnaire augmente avec le stade FIGO : il est de 12%-22% en cas de IB, de 10-27% en cas de IIA, de 34-43% pour les stades IIB et atteint les 57% en cas de stade IVA <sup>[24]</sup> (Tableau 1).

**Tableau 1. Probabilité d'atteinte des ganglions pelviens et lombo aortiques et survie à 5 ans, chez les patientes avec un carcinome du col utérin, selon le stade FIGO <sup>[25]</sup>**

Stade FIGO	N(+) pelviens (%)	N(+) lombo aortique (%)	Survie à 5 ans (%)
Ib2	20-30	5-10	70-80
IIb	30-40	10-20	50-70
III	40-50	20-30	30-50
IVa	>50	30-50	10-30

Le statut ganglionnaire fait partie des facteurs pronostiques : par exemple, pour les stades I la survie à 5 ans est de 80 à 98% en l'absence d'envahissement ganglionnaire et chute à 50% en cas d'envahissement. De plus, définir l'envahissement ganglionnaire permet de préserver les patientes qui ne sont pas métastatiques ganglionnaires, d'une irradiation étendue remontant en sous rénal, et diminuant ainsi le taux de complications associées à la radiothérapie lombo aortique <sup>[26]</sup>.

Pour cela, on dispose de plusieurs techniques :

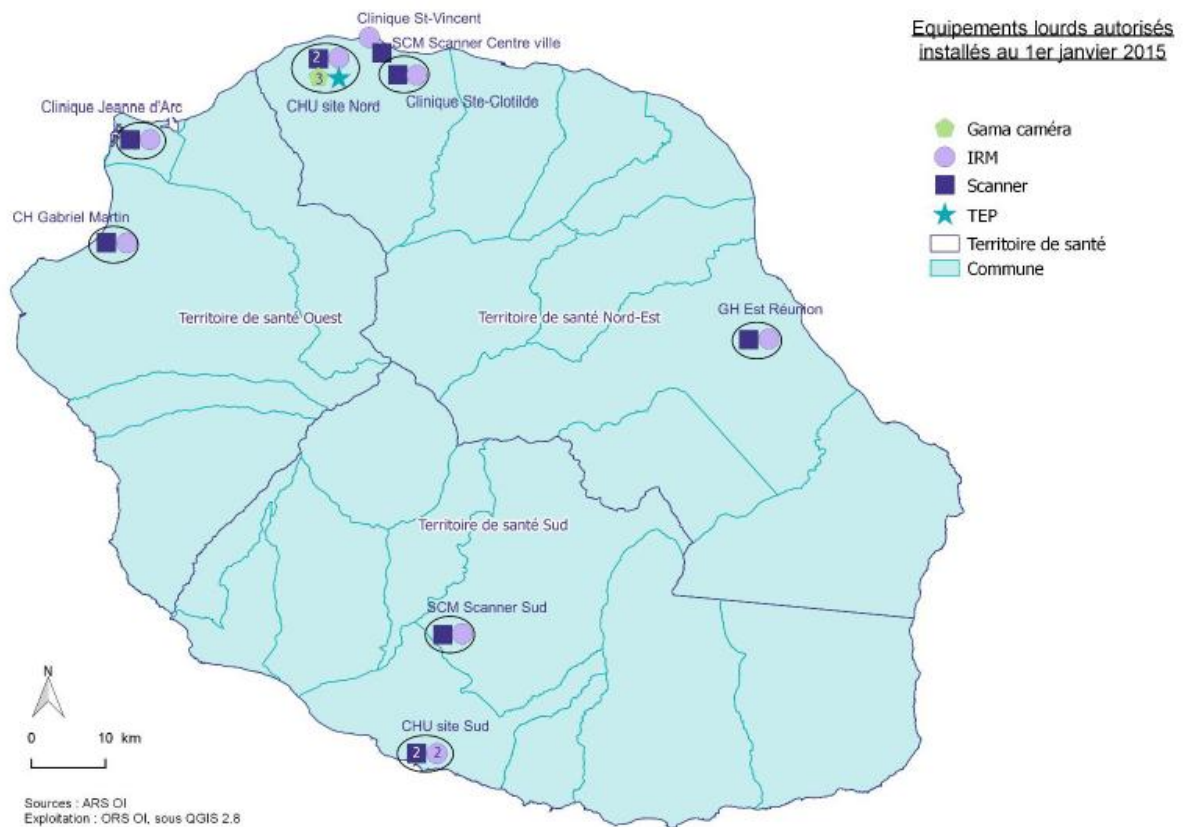
- L'exploration chirurgicale par curage lombo aortique (CLAO) infra-rénal permet d'identifier le niveau d'atteinte des ganglions envahis et la présence d'une rupture capsulaire. Le curage aurait, en plus de son rôle de staging, un rôle curatif pour des tumeurs évoluées <sup>[27,28]</sup>. Une voie d'abord par coelioscopie rétropéritonéale a permis de diminuer les adhérences, qui étaient une cause majeure de complications digestives de la radiothérapie <sup>[26]</sup>. Mais d'après Leblanc, au vu du faible taux d'envahissement ganglionnaire au delà de l'artère mésentérique inférieure (1 patiente sur 196 dans son étude), et au vu de la morbidité associée à la dissection supra mésentérique, un curage limité au territoire infra mésentérique, pourrait être une option chez les patientes présentant une tumeur localement avancée <sup>[29]</sup>.

- Le TEP-scanner est l'imagerie de référence pour détecter les ganglions lymphatiques métastatiques > 5mm avec une sensibilité et une spécificité > 99%. Il est recommandé à partir des stades IB2, pour les tumeurs de plus de 4cm (ou pour les tumeurs plus petites en cas de ganglions très suspects à l'IRM). Les champs d'irradiation seront étendus en cas de positivité des ganglions lomboaortiques. En cas de positivité des ganglions pelviens mais en l'absence de positivité des ganglions lombo aortiques, une exploration chirurgicale est préconisée, afin de préciser au mieux la hauteur des champs d'irradiation <sup>[29-31]</sup>.

### c) Extension à distance

L'exploration abdominale peut se faire par TDM ou IRM. L'exploration thoracique est préconisée à partir des stades IB1. Le TEP-scanner permet aussi de réaliser le bilan d'extension à distance.

L'imagerie médicale est disponible sur toute l'île, comme on peut le voir sur la Figure 7.



**Figure 7. Equipements lourds autorisés installés au 1e janvier 2015 à la Réunion** <sup>[32]</sup>

#### d) Marqueurs biologiques

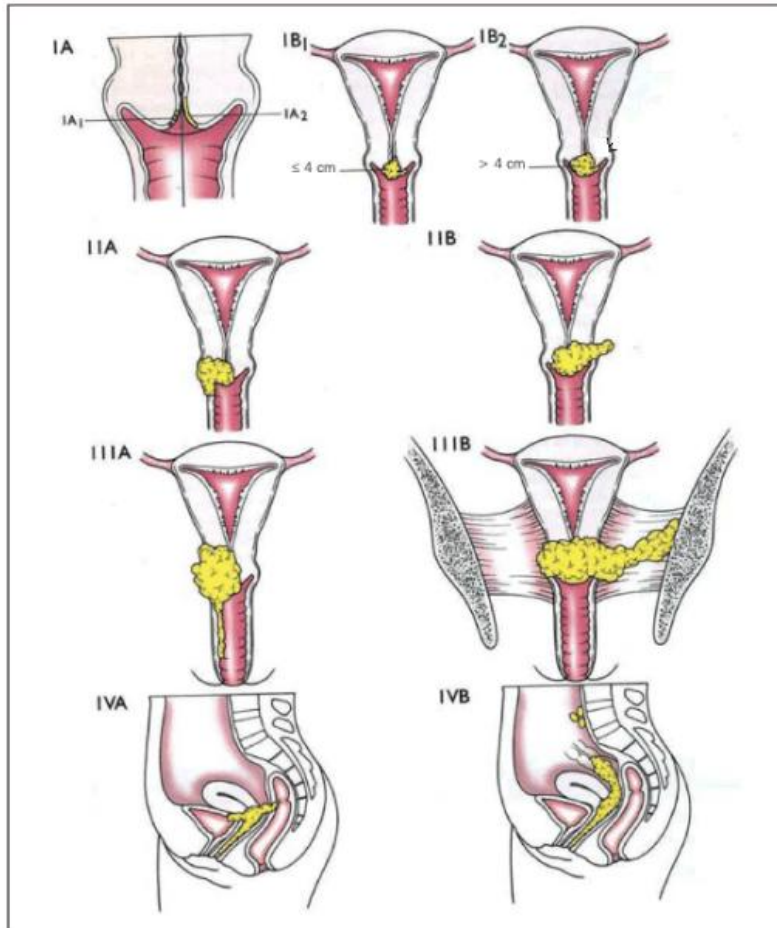
Bien qu'il n'existe pas de marqueur spécifique au cancer du col, le SCC initial peut être dosé dans les carcinomes épidermoïdes, afin de suivre son évolution dans le cadre de la surveillance de la patiente.

Pour les adénocarcinomes le CA 125 peut être dosé <sup>[22]</sup>.

## 8. Classification (stades FIGO)

**Tableau 2. Classification des cancers du col de l'utérus selon les stades de FIGO 2009**

TNM	FIGO	Description
Tx		Tumeur primitive non évaluable
T0		Pas de lésion du col
Tis	Stade 0	Cancer in situ
<b>T1a</b>	<b>Stade Ia</b>	Tumeur limité au col
T1a1	Stade IA1	Profondeur d'invasion ≤ 3mm et extension horizontale ≤ 7mm
T1a2	Stade IA2	Invasion > 3mm et < 5mm, et extension horizontale ≤ 7mm
<b>T1b</b>	<b>Stade IB</b>	Tumeur clinique ou tumeur > stade Ia
T1b1	Stade 1B1	Diamètre maximal ≤ 4cm mesuré à l'IRM
T1b2	Stade 1B2	Diamètre maximal > 4cm
<b>T2</b>	<b>Stade II</b>	Invasion en dehors du col mais ne touchant pas la paroi pelvienne ou le tiers inférieur du vagin
T2a	Stade IIA	Dôme vaginal (2/3 supérieur) sans extension paramétriale
	Stade IIA1	≤ 4cm
	Stade IIA2	> 4cm
T2b	Stade IIB	Atteinte paramétriale évidente
<b>T3</b>	<b>Stade III</b>	Invasion du tiers inférieur du vagin et/ou jusqu'à la paroi pelvienne et/ou avec obstruction urétérale
T3a	Stade IIIA	Fourreau vaginal (1/3 inférieur)
T3b	Stade IIIB	Paramètre jusqu'à la paroi ou obstacle urétéral
<b>T4</b>	<b>Stade IV</b>	
	Stade IVA	Envahissement base vésicale et/ou paroi rectale
M1	Stade IVB	Métastases à distance



## 9. Surveillance

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

La surveillance comprend un examen clinique seul. En effet, le FCV 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.

La réalisation systématique d'examen radiologiques n'est pas standard, ils ne seront réalisés qu'en cas de symptômes.

En cas d'élévation initiale du SCC, le dosage peut être réalisé dans le cadre de la surveillance.

Les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur (conisation ou trachélectomie), devront être suivies par un frottis à 6 mois, 12 mois, puis une fois par an. Celui-ci peut éventuellement être complété d'une IRM.

Le suivi se fait tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis est annuel <sup>[22,33]</sup>.

## B. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

### 1. *Chirurgie*

- La conisation est l'ablation d'une partie du col. Elle peut être effectuée au bistouri froid, au laser et le plus souvent à l'anse diathermique.

- La cervicectomie ou trachélectomie élargie permet de conserver la fécondité. Toutefois, elle expose les femmes à une grossesse à risque, notamment avec un risque élevé de fausse couche ou prématurité par incompétence cervicale. La césarienne sera impérative en raison du cerclage isthmique associé à la trachélectomie<sup>[34]</sup>.

- L'intervention de référence pour le carcinome invasif est la ColpoHystérectomie Élargie (CHEL) avec cellulolymphadénectomie pelvienne. Elle peut être réalisée par voie abdominale (intervention de Wertheim) ou par voie vaginale (intervention de Schauta avec lymphadénectomie coelioscopique).

- pelvectomies antérieures emportant avec l'utérus et la vessie, postérieures étendues au rectum, voire totales.

Les différents types d'hystérectomie sont décrites par la classification de Querleu et Morrow<sup>[35]</sup> (Tableau 3).

**Tableau 3. Classification des différents types d'hystérectomie élargie**

---

<b>Type A</b>	Hystérectomie extra fasciale avec résection minimale du paracervix
<b>Type B</b>	B1 : Section du paracervix au niveau de l'uretère B2 : Idem B1 avec lymphadénectomie paracervicale
<b>Type C</b>	Section du paracervix au niveau de la paroi pelvienne (à la bifurcation hypogastrique) C1 : avec préservation nerveuse C2 : sans préservation nerveuse
<b>Type D</b>	Résection ultraradicale (laterally extended resection)

---

Baffert a montré une supériorité de la coelioscopie comparée à la laparotomie, dans la chirurgie de clôtüre par hystérectomie extra-fasciale, après radio-chimiothérapie concomitante, dans les cancers localement avancés, en terme de qualité de vie, et à coût égal <sup>[36]</sup>.

Les complications post-chirurgicales les plus fréquentes sont :

- La rétention urinaire, qui régresse habituellement en quelques jours à quelques mois après la chirurgie
- Une lymphocèle (collection de lymphes en dehors du circuit lymphatique) suite à un curage
- Un lymphœdème d'un ou des deux membres inférieurs
- En cas d'association avec la radiothérapie, peuvent survenir : une fistule urétéro ou vésicovaginale ; une fistule recto vaginale ; une sténose urétérale <sup>[33]</sup>

## 2. Radiothérapie

La radiothérapie externe fait appel à des photons de haute énergie délivrés par des accélérateurs linéaires. La radiothérapie peut être soit conformationnelle avec mise en place de quatre champs, soit avec une modulation d'intensité. La radiothérapie traite le pelvis dans son ensemble, utérus, paramètres mais aussi ganglions iliaques voire lombo-aortiques. Elle est réalisée en ambulatoire à raison de 1 séance par jour, 5 jours par semaine, pendant 5 à 6 semaines (45-50 Gy en fractions de 1,8 ou 2 Gy).

En cas de radiochimiothérapie concomitante (RCC), la chimiothérapie est commencée dès le 1<sup>e</sup> jour de la radiothérapie, avant la séance de rayons <sup>[37,38]</sup>.

Toutefois, un traitement par radiothérapie seule peut être effectué dans le cadre d'une prise en charge palliative, avec une indication hémostatique.

Les complications liées à la radiothérapie sont de 2 types :

- Précoces et souvent transitoires :

- Digestives : diarrhées, nausées et vomissements, crises hémorroïdaires
- Vaginales : mucites vaginales, réactions vulvaires cutanéomuqueuses
- Urinaires : pollakiuries, brûlures urinaires
- Cutanées : érythèmes modérés, en particulier du sillon interfessier, pertes transitoires des poils pubiens.



- Tardives et séquellaires

- Digestives : colite radique (avec des épisodes de diarrhées), rectite radique (rectorragies lors de l'émission des selles) ; grêle radique (syndromes subocclusifs itératifs)
- Urinaires : cystite radique (pollakiurie associée ou non à des épisodes d'hématurie) ; instabilité vésicale
- Ménopause induite
- Fistule recto ou vésico-vaginale

Les effets secondaires de la radiothérapie font l'objet d'une classification internationale dont les critères sont communs à celles des événements indésirables décrits pour les autres types de traitement. La CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute V3.0 constitue une terminologie descriptive qui peut être utilisée pour déclarer les événements indésirables. A chacun de ces événements correspond une échelle de classement en fonction de la sévérité :

- Grade 1 : effet bénin (inconfort temporaire, malaise, gêne)

- Grade 2 : effet modéré (inconfort prolongé, lésion ou atteinte réversible, nécessité d'un traitement médical, handicap temporaire)

- Grade 3 : effet sévère (conséquence retardée mais lourde pour le patient, lésion ou atteinte irréversible, handicap permanent, risque vital non engagé)

- Grade 4 : effet grave menaçant la vie (conséquence mortelle à court terme pour le patient, risque vital engagé)

- Grade 5 : décès

Le détail concernant les différents appareils est consultable dans l'Annexe II.

La radiothérapie avec modulation d'intensité semble donner de bons résultats de couverture tumorale, mais avec moins de toxicité digestive et génito-urinaire <sup>[39]</sup>.

A long terme, sur les patientes suivies pendant plus de 40 ans après leur cancer du col de l'utérus, il semblerait que les patientes traitées par radiothérapie aient un risque augmenté de cancer secondaire, notamment au niveau du colon, rectum/ anus, vessie, ovaire et vulve, comparées aux patientes n'ayant pas bénéficié de radiothérapie (OR = 1,30 [IC95% 1,28-1,33]). Ce risque était d'autant plus élevé que le cancer du col était initialement diagnostiqué avant l'âge de 50 ans <sup>[40]</sup>.

### 3. *La chimiothérapie*

La chimiothérapie est utilisée seule dans les stades métastatiques, ou en association avec la radiothérapie dans les stades IB2 à IVA.

Elle fait appel essentiellement aux sels de platine (CDDP, 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire, 5 à 6 cures) ou à une association CDDP et 5 Fluoro-Uracile (5-FU) <sup>[41,42]</sup>.

Peu d'études ont évalué la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Une étude a montré des résultats encourageants lorsque le topotecan et le cisplatine sont associés, avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence, comparé à l'usage du cisplatine seul, sans impact significatif sur la qualité de vie <sup>[43]</sup>.

La chimiothérapie utilisée pendant la radiothérapie n'est généralement pas alopeciante. Elle est peu ou pas neutropénisante mais elle peut majorer les effets secondaires de la radiothérapie. Le cisplatine a une toxicité rénale et auditive, et peut induire des neuropathies périphériques et des nausées/vomissements importants. Le 5-FU a principalement une toxicité cardiaque, en provoquant des spasmes coronaires, et peut être responsable d'un syndrome main-pied, d'une mucite et de diarrhées profuses.

### 4. *La curiethérapie*

La curiethérapie consiste en l'application d'une source radioactive, en contact intime avec la tumeur. La dose d'irradiation est inversement proportionnelle au carré de la distance à la source, ce qui permet d'utiliser une dose élevée, avec peu de conséquences sur les organes à risque. Elle joue un rôle fondamental sur le contrôle pelvien et la survie globale <sup>[44-49]</sup>.

La curiethérapie endocavitaire nécessite, dans un premier temps, la mise en place à l'intérieur de l'utérus de l'applicateur qui recevra les sources radioactives. L'applicateur utéro vaginal est schématisé dans la Figure 8. En cas de chirurgie première, l'applicateur en forme de cylindre, sera placé dans le vagin, et sera relié au projecteur de source par un cathéter (Figure 9).



**Figure 8. Exécution de la curiethérapie à l'aide des applicateurs placés dans le col de l'utérus** <sup>[50]</sup>



**Figure 9. Dispositif de curiethérapie vaginale**

Les débits de dose peuvent varier <sup>[36,51]</sup> :

- Bas débit continu avec des activités correspondant à des débits de dose de 0,4 à 2 Gy/h, nécessitant une hospitalisation entre 2 à 6 jours.
- Moyen débit de dose de 2 à 12 Gy/h.
- Haut débit avec des débits supérieurs à 12 Gy/h, utilisant une source radioactive d'iridium. La source est délivrée pendant un temps très court (quelques minutes). Les séances de traitement sont réalisées en ambulatoire et sont espacées d'une semaine environ <sup>[36]</sup>.
- Le débit pulsé est une irradiation à bas débit qui permet un traitement discontinu délivrant des doses de l'ordre de 0,5 Gy/h. Ce type de curiethérapie utilise une source à haut débit de dose, mais mime les effets radiobiologiques de la curiethérapie à bas débit de dose, en déployant une source pendant une courte durée, toutes les heures, sur une période de

temps prolongée (2-3 jours). La micro source radioactive d'iridium se déplace par pas de quelques millimètres à l'intérieur d'un dispositif appelé porte-source, préalablement mis en place dans le vagin. La durée de l'arrêt entre chaque pas définit une quantité donnée de rayonnements, ce qui permet ainsi d'adapter au mieux l'irradiation à la forme de la tumeur. L'inconvénient est l'immobilisation prolongée et l'hospitalisation de la patiente pendant la durée de traitement.

Il existe 2 indications de curiethérapie dans le traitement du col

- La curiethérapie pré-opératoire avant Wertheim, dans les stades Ia2-Ib1
- La curiethérapie de complément dans les stades localement avancés > Ib2. En réalité, quand on parle de la "radiochimiothérapie concomitante", on ne peut en dissocier la curiethérapie utéro-vaginale de complément, qui fait partie intégrante de ce traitement. **Toutefois, dans la suite de ce travail, pour plus de clarté, quand nous parlerons de radiochimiothérapie concomitante (RCC), nous ne parlerons que de la radiothérapie et de la chimiothérapie.**

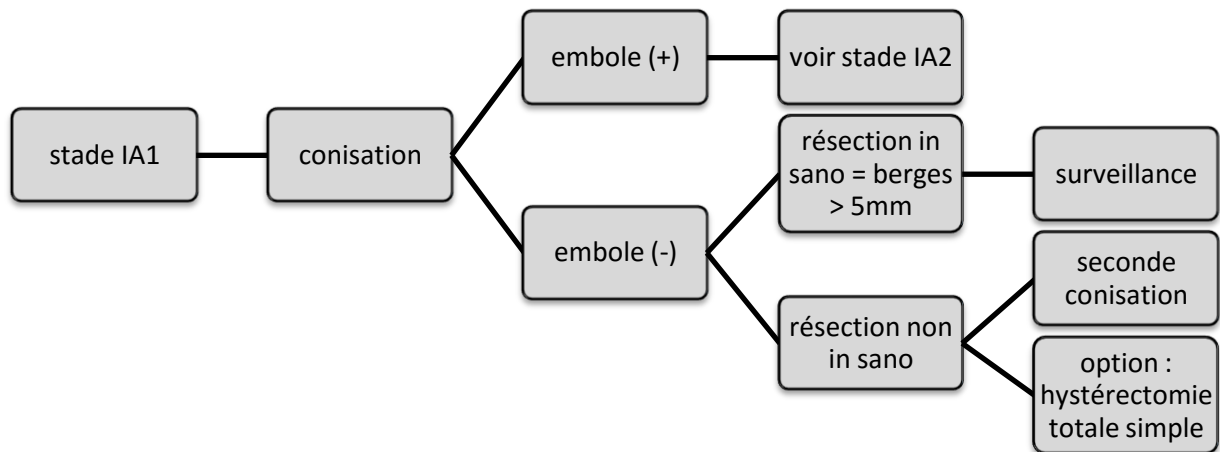
Les complications observées de la curiethérapie sont : une accentuation des leucorrhées, une reprise des saignements vaginaux (télangiectasies) ou des ménorragies, une sécheresse vaginale, un rétrécissement vaginal, des brides vaginales, une dyspareunie. Un dilateur vaginal ainsi que des œstrogènes topiques sont proposés en prévention à partir de la 6<sup>e</sup> semaine.

C. Recommandations pour la prise en charge

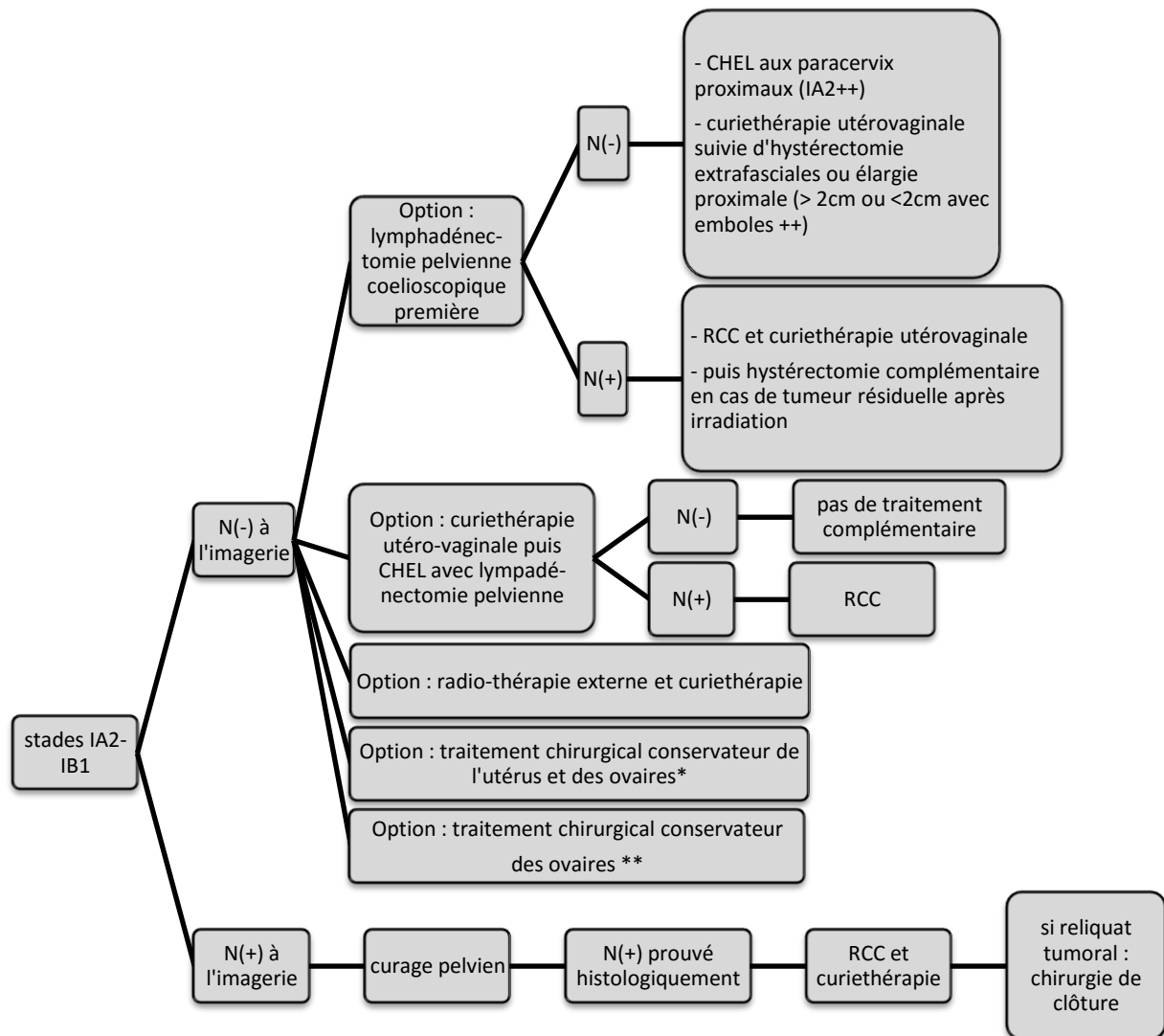
D'après la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG) <sup>[22]</sup>, les recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus sont retranscrites dans l'annexe III et résumées dans les figures 10 à 16.

Légende :

N(-) absence d'envahissement ganglionnaire, N(+) envahissement ganglionnaire



**Figure 10. Recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus stade IA1 (SFOG)**



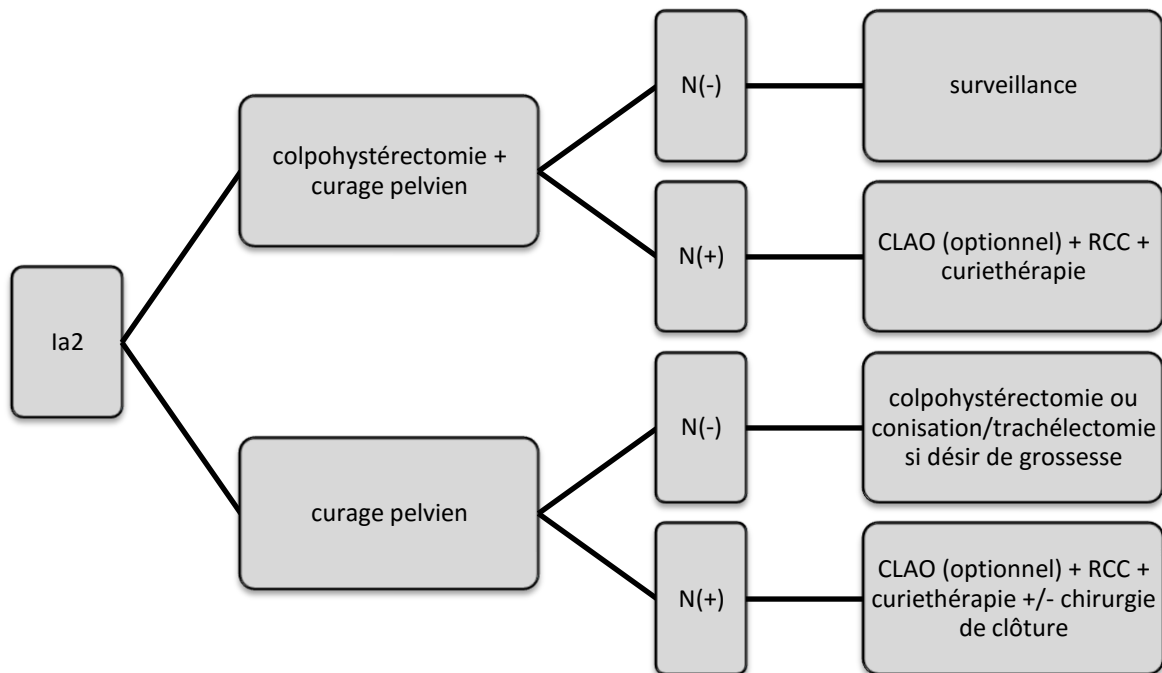
**Figure 11. Recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus stade IA2-IB1 (SFOG)**

\*Patientes jeunes sous conditions :

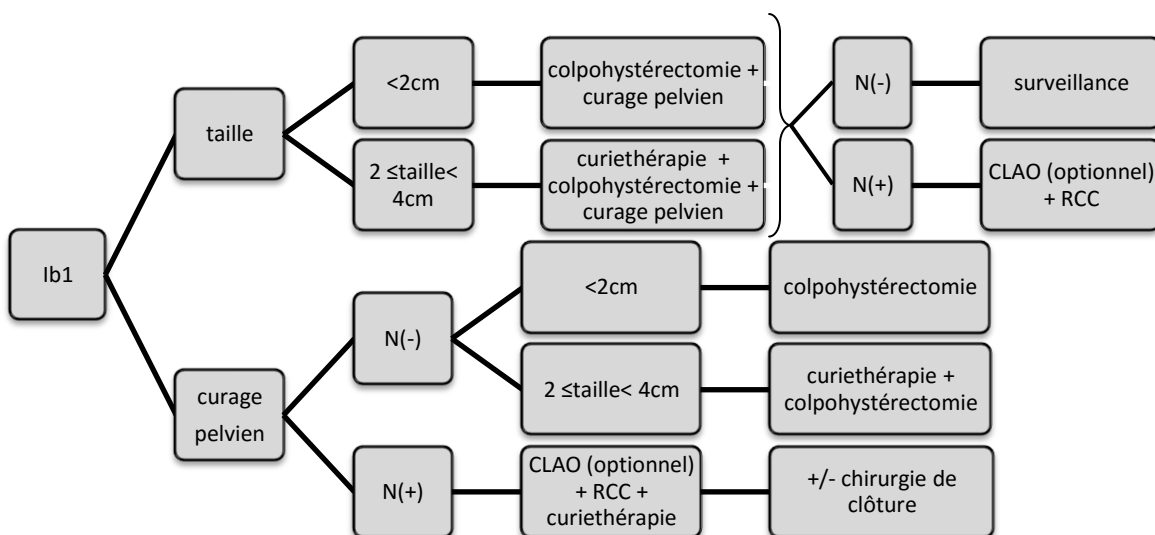
- Conisation pré-thérapeutique et,
- âge compatible avec une grossesse et,
- désir de grossesse et,
- plus grande taille tumorale inférieure à 2cm et,
- absence d'embole et,
- pN (-) pelvien et,
- marge endocervicale  $\geq$  8mm

\*\* - Cancer épidermoïde de plus grande taille tumorale inférieure à 2cm

- et pN(-) pelvien
- et âge moins de 40 ans.

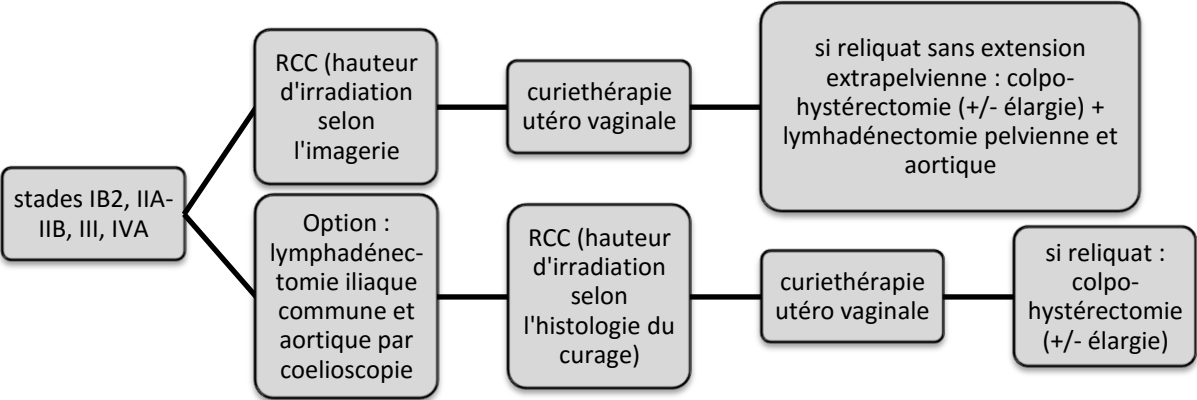


**Figure 12. Recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus stade IA2 (Oncologik)**

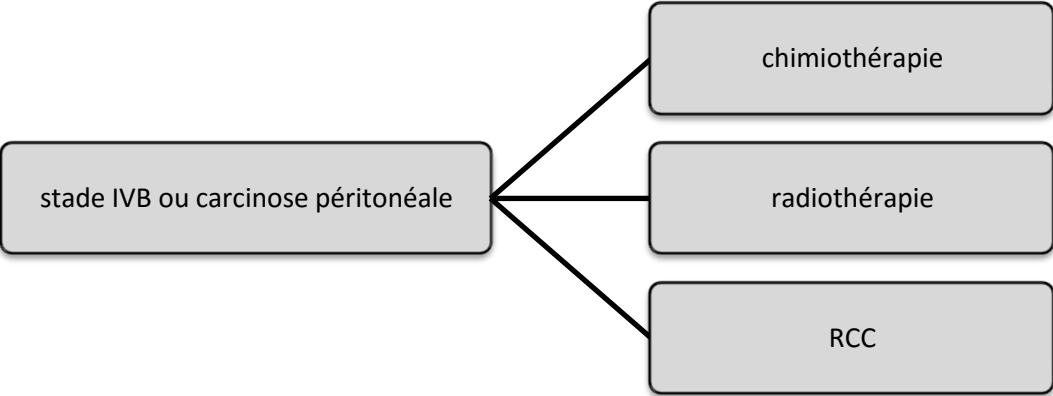


**Figure 13. Recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus stade Ib1 (Oncologik)**

La dernière revue de la littérature de la Cochrane 2015, ne met pas en évidence une amélioration notable de la survie chez les patientes avec un cancer localement avancé du col de l'utérus, ayant bénéficié d'une chirurgie de clôture par hystérectomie, par rapport aux patientes ayant été traitées par radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante [52,53].

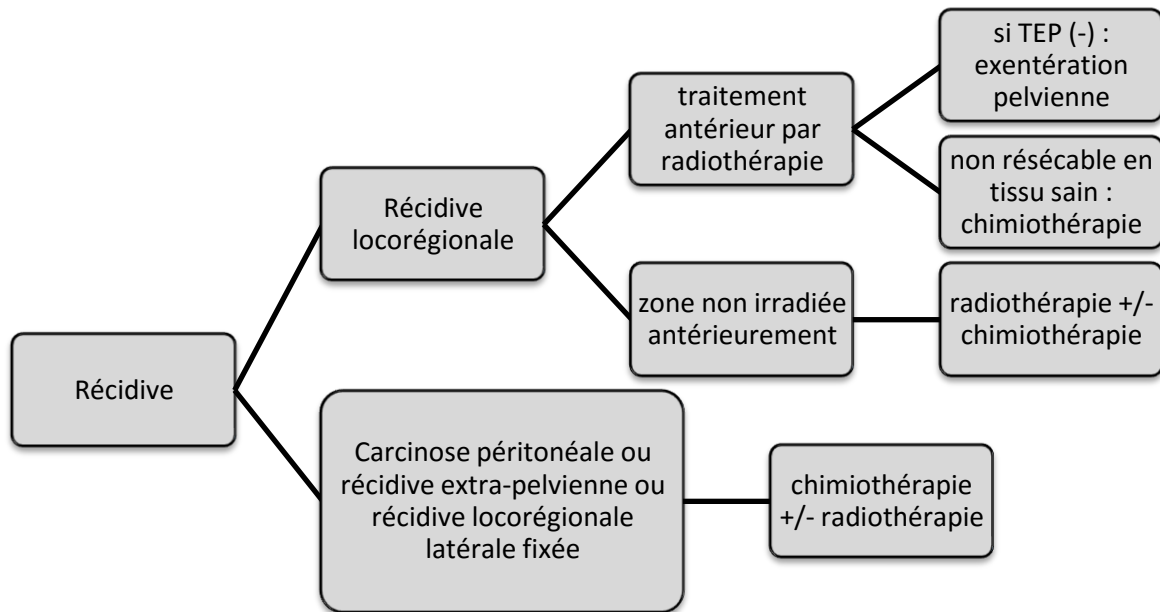


**Figure 14. Recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus stade IB2, IIA-IIB, III, IVA (SFOG)**



**Figure 15. Recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus stade IVB (SFOG)**





**Figure 16. Recommandations pour la prise en charge des récurrences des cancers du col de l'utérus (SFOG)**

#### D. Evaluation des pratiques professionnelles

L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est une démarche d'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de Santé (HAS), et inclut donc la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques (décret du 14 avril 2005).

L'enjeu de l'EPP est de répondre aux exigences légitimes des patients et des usagers du système de santé. L'EPP s'inscrit dans une dynamique globale d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins <sup>[54]</sup>.

La pratique médicale actuelle vise à systématiser un exercice de la médecine et des soins selon les standards de la médecine fondée sur les preuves (Evidence-based medicine). Le développement des recommandations cliniques et des guides de bonnes pratiques y contribue. L'évaluation de la pratique d'un professionnel de santé consiste à analyser son activité clinique réalisée par rapport aux recommandations professionnelles disponibles actualisées, afin de mettre en œuvre un plan d'amélioration de son activité professionnelle et de la qualité des soins délivrés aux patients <sup>[55]</sup>.

La loi de santé publique du 9 août 2004 (art. L4143-1) confirme l'obligation de formation médicale continue (FMC) pour les médecins, et la loi du 13 août 2004 les soumet à une obligation d'EPP, quelles que soient leurs modalités d'exercice. Le décret du 14 avril 2005 indique que l'EPP, avec le perfectionnement des connaissances, fait partie intégrante de la FMC et que l'HAS est chargée de participer à la mise en œuvre d'actions d'EPP (art. 35). L'HAS est donc le partenaire privilégié des professionnels de santé qui entament des démarches d'EPP, en mettant à leur disposition des méthodes, outils, programmes, référentiels, recommandations, et en invitant les professionnels à exposer leurs retours d'expériences. EPP et formation continue ont donc une même finalité : l'amélioration de la qualité des soins et du service rendu aux patients <sup>[54,56,57]</sup>.

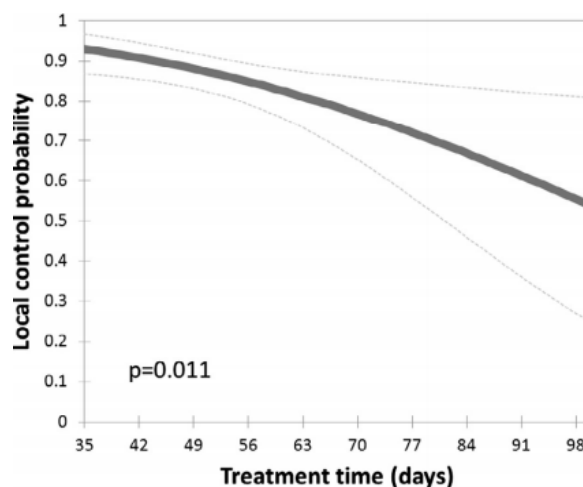
## E. Facteurs pronostics

Le pronostic dépend essentiellement :

- du stade FIGO (qui prend en compte l'extension paramétriale) <sup>[58]</sup>. Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 99 % au stade IA et diminuent ensuite à 20 % au stade IV (Tableau 1)
- du volume tumoral, qui est surtout un facteur de récurrence <sup>[59]</sup>
- de l'envahissement lymphatique (nombre, niveau supérieur) <sup>[58]</sup>
- du type histologique (le pronostic des adénocarcinomes semble moins bon, surtout dans les formes mixtes, tel le carcinome adénosquameux) <sup>[60]</sup>, de la différenciation tumorale <sup>[58]</sup>, et de la présence d'emboles vasculaires <sup>[58]</sup>.

D'autres facteurs pronostics ont été décrits dans certaines études :

- des critères biologiques : SCC, CRP <sup>[61]</sup>, leucocytes <sup>[62]</sup>, lymphocytes <sup>[63]</sup> ; d'autres paramètres sont à l'étude (P53, surexpression du récepteur à l'EGF, NF-κB, COX 2, VEGF) <sup>[64]</sup>
- le fait d'avoir eu un dépistage par frottis dans les 36 mois précédant le diagnostic de cancer, serait un facteur protecteur chez les patientes de plus de 30 ans (p=0,05) <sup>[65]</sup>
- l'effet de l'âge est un facteur controversé, certaines études considèrent que l'âge jeune est un facteur de bon pronostic <sup>[66]</sup> alors que d'autres décrivent contraire <sup>[67]</sup>.
- De nombreuses études ont rapporté l'effet délétère d'une durée totale de traitement prolongée sur le contrôle local du cancer et sur la survie globale (Figure 17). Différents seuils ont été proposés, variant entre 7 et 8 semaines <sup>[68]</sup>. Un allongement du temps de traitement au-delà de 8 semaines (55 jours), expose les patientes à une perte de la probabilité d'atteindre un contrôle local de -0,63% par jour, d'autres auteurs parlent d'un risque 2-4 fois plus élevé de récurrence locale <sup>[53]</sup>.



**Figure 17. Relation entre le temps total de traitement et le contrôle local de la maladie**

## F. Objectifs de l'étude

Nous avons évoqué précédemment une incidence plus élevée du cancer invasif du col de l'utérus à La Réunion, en comparaison avec la France métropolitaine. Sur l'île, le cancer du col est le huitième plus meurtrier avec un taux de mortalité standardisé de **4,8/100 000 femmes en 2011, contre 2,2/100 000 en métropole** <sup>[8]</sup>, alors qu'il existe des moyens de prévention efficaces : la vaccination, et le dépistage par frottis cervico-utérin.

Le constat de cette surmortalité est accablant.

L'objectif de cette étude, est de comprendre pourquoi les patientes atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus sur l'île de la Réunion sont plus vulnérables que les patientes métropolitaines, à partir des données extraites sur ces 6 dernières années (2010-2015). Voici la démarche mise en place :

- A travers un état des lieux de la situation du cancer du col à la Réunion, nous avons recherché les facteurs de risques et les facteurs pronostics de ces patientes
- En évaluant les pratiques professionnelles sur la prise en charge de ce cancer, nous avons tenté de comprendre les manquements aux traitements qu'il leur avait été administrés, pouvant expliquer une mortalité plus élevée, tout en soulignant les efforts menés par les équipes de l'île pour prodiguer les meilleurs soins possibles pour leurs patientes
- En analysant les facteurs prédictifs de décès des patientes, nous avons cherché certains facteurs propres à notre population, pour voir si la prise en compte de ceux-ci pouvaient nous aider à améliorer la prise en charge des patientes à la Réunion.

## II. MATERIEL ET METHODES

### A. Population étudiée

Dans notre étude observationnelle, rétrospective, deux sources principales d'informations ont été mobilisées pour recueillir les données sur les cancers du col à la Réunion :

- le Registre des Cancers de la Réunion, géré, depuis sa création, par le Conseil Général. Il consiste en l'enregistrement de tous les cas incidents de cancers pour les patients domiciliés dans le Département. Il permet la surveillance de l'évolution de la morbidité cancéreuse, l'évaluation des actions de prévention et des effets thérapeutiques.

- les données PMSI des sites suivants : CHU Félix Guyon (St Denis), CHU Groupe Hospitalier Sud Réunion (St Pierre), CH Gabriel Martin (St Paul), Clinique Durieux (Tampon), Groupe Hospitalier Est Réunion (St Benoît), Groupe Clinifutur (Clinique Sainte Clotilde, Clinique Jeanne d'Arc).

Grâce au Registre des Cancers, qui a les autorisations du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), nous avons pu consulter les données médicales des patientes, sous couvert du secret médical et de la confidentialité des patientes la plus stricte.

Nous avons identifié les femmes, hospitalisées sur l'île de la Réunion pour un cancer invasif du col de l'utérus, dont le diagnostic a été établi entre le 01/01/2010 et le 31/12/2015.

La date de diagnostic était définie comme étant la date de confirmation diagnostique par anatomopathologie.

La topographie et la morphologie des tumeurs sont codées selon la Classification internationale des maladies (CIM-10). Les codes CIM 10 et libellé du code CIM 10 recherchés sont indiqués ci-après :

C53.0 - Tumeur maligne de l'endocol

C53.1 - Tumeur maligne de l'exocol

C53.8 - Tumeur maligne à localisations contiguës du col de l'utérus

C53.9 - Tumeur maligne du col de l'utérus, sans précision

Nous avons inclus toutes les patientes qui ont eu une prise en charge, en partie ou en totalité, à la Réunion. Les soins palliatifs sont considérés comme une prise en charge active.

Les récurrences de cancer du col de l'utérus ont été exclues, car leur prise en charge était plus difficile à évaluer, au vu du traitement initial qui a déjà été administré.

Les données de 2010 à 2012 sont exhaustives, grâce à la thèse du Dr Sanogo <sup>[6]</sup>. Toutefois, au-delà de 2012, nos données ne sont pas exhaustives. En effet, en ne passant que par le PMSI des établissements, nous n'avons pas inclus les patientes dont le diagnostic a été fait dans un laboratoire d'anatomopathologie en ville, et qui n'ont jamais été traitées, ou qui sont parties en France métropolitaine ou à l'étranger pour se faire soigner. Néanmoins, on peut considérer que très peu de patientes ne sont pas passées au moins une fois dans un des établissements que nous avons cités ci-dessus.

Nous rappelons la définition de l'incidence, qui est le nombre de nouveaux cas sur une période donnée. Le taux standardisé est le taux que l'on observerait dans la région si elle avait la même structure par âge que la population de référence (population de France, population-type mondiale ou européenne). Un taux comparatif ou standardisé permet de comparer la situation de 2 territoires ou de 2 périodes en éliminant les effets liés aux différences de structures par âge.

## B. Données recueillies

A l'aide d'un questionnaire détaillant les étapes de la prise en charge, les informations ont été recueillies rétrospectivement, avec l'autorisation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés), auprès des médecins concernés par la prise en charge, dans les dossiers médicaux des centres hospitaliers et des cliniques. Les logiciels CrossWay, Dxcare et Dopatients ont permis l'accès aux courriers de consultations, aux résultats de biologies, ainsi qu'aux comptes rendus d'hospitalisation et d'imagerie.

Les données permettant de caractériser la population ainsi que de rechercher des variables, sont classées en données cliniques, biologiques, tumorales.

### 1. *Données cliniques*

- Date du diagnostic
- Age au diagnostic
- Indice de masse corporelle (IMC)
- Antécédents généraux, HTA, dyslipidémie, insuffisance rénale, diabète, tabac

- Domicile
- Gestité, parité
- Profession
- Antécédents de prise de contraception hormonale
- Etat général selon le statut OMS au moment du diagnostic
- Date du dernier frottis
- Antécédents de traitement pour dysplasie cervicale
- Mode de découverte du cancer : fortuit, dépistage, symptomatique

## 2. *Données biologiques*

Les paramètres recueillis avant l'initiation du traitement étaient :

- Le bilan hématologique : hémoglobine (g/L), le nombre de leucocytes et de lymphocytes
- L'albumine (g/l)
- La C reactive protein (CRP) (mg/l)
- Le marqueur tumoral SCC

## 3. *Données d'imagerie*

- Résultats de l'IRM
- Résultats du TEP-scanner
- Résultats du scanner

## 4. *Données tumorales*

- Stade FIGO
- Type histologique
- Différenciation tumorale

- Présence d'embolie
- Taille tumorale (données IRM)

#### 5. *Données sur la prise en charge*

- Discussion du dossier en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire)
- Décision de la RCP
- Consultation en oncogériatrie
- Consultation en diététique
- Chimiothérapie : type de chimiothérapie, dates, nombre de cures de chimiothérapie, 2e ligne de traitement
- Radiothérapie : lieu de réalisation des séances de radiothérapie, zones d'irradiation, objectifs de radiothérapie (curatif, hémostatique, palliatif), dose reçue, complément de radiothérapie, complications de la radiothérapie
- Chirurgie : type de chirurgie, lieu et date de la chirurgie, voie d'abord, résidu tumoral, curage lombo aortique, nombre de ganglions atteints/prélevés, complications de la chirurgie
- Curiethérapie : type de curiethérapie (intracavitaire vaginale ou utéro-vaginale), lieu et date de la curiethérapie, complications
- Réponse tumorale à la fin traitement : absence de réponse, réponse partielle, réponse complète
- Rémission ou récurrence : locale ou à distance, date de récurrence
- Issue au 29/2/2016 : survie ou décès (nous laissant ainsi un délai de suivi d'au moins 2 mois pour les dernières patientes incluses)
- Date des dernières nouvelles : étaient considérées comme perdues de vue les patientes dont on n'avait pas de nouvelles au delà du 29/2/2016.



### C. Evaluation des pratiques professionnelles

Pour l'évaluation de la prise en charge des patientes, nous avons exclu les patientes pour qui il manquait le stade FIGO, les patientes enceintes, les tumeurs neuroendocrines, les sarcomes, et les patientes pour lesquelles trop de données étaient manquantes.

Nous ne décrivons que la prise en charge initiale, et non le traitement des récurrences, car celui-ci est dépendant du traitement qui a été administré initialement, et est ainsi très variable d'une patiente à l'autre, et difficile à comparer.

Les recommandations selon la "fiche tumeur gynécologique carcinome col utérin types histologiques épidermoïde et adénocarcinome", élaborée par la Société Française d'Oncologie Gynécologique en 2007 (Annexe III), ont constitué le référentiel "princeps". D'autres référentiels ont été utilisés :

- Oncologik, groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie du Grand Est regroupant les réseaux CAROL (Alsace), ONCOBOURGOGNE (Bourgogne), ONCOCHA (Champagne-Ardenne), ONCOLIE (Franche Comté) et ONCOLOR (Lorraine) conformément aux données acquises de la science au 3 mars 2011 <sup>[69]</sup>
- Recommandations du Réseau Régional de Cancérologie du Nord-Pas-de-Calais <sup>[70]</sup>
- Inca et HAS <sup>[71]</sup>
- SEOM guidelines for cervical cancer (Spanish Society of Clinical Oncology) <sup>[68]</sup>
- FIGO <sup>[72]</sup>

L'évaluation a été conduite en confrontant, à chaque étape de la prise en charge et à l'aide de critères déterminés, les pratiques de terrain à des pratiques standard définies à travers les référentiels. Les critères choisis étaient :

- la présence ou absence d'un bilan d'extension, comprenant IRM et TEP-scanner pour les stades avancés
- le respect des recommandations de la SFOG, selon le stade FIGO
- le respect des recommandations adaptées. En effet, pour l'évaluation de la conformité des traitements administrés par rapport aux recommandations de la SFOG, s'il apparaît qu'un traitement sub optimal a été réalisé à cause d'un statut OMS (Annexe IV) ou d'un âge élevé des patientes, on considèrera que le traitement a été conforme aux recommandations adaptées. Cela permet de prendre en compte l'impact potentiel des comorbidités sur la décision thérapeutique, bien que déviant des recommandations issues d'une "evidence-based medicine" <sup>[73]</sup>. Nous avons aussi pris en compte le respect des autres recommandations sus-citées.

#### D. Analyse statistique

Le recueil de données a été réalisé grâce à Microsoft Excel.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA 11.2<sup>®</sup> (StataCorp, Texas).

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs ou pourcentages, les variables quantitatives en moyenne avec leur intervalle de confiance à 95% ou médiane. Pour les données qualitatives, la recherche d'association avec les facteurs d'intérêt a été réalisée par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher, selon conditions de validité ; les comparaisons concernant les variables continues l'ont été par le test de Student ou le test de U Man-Whitney.

La survie globale est définie entre le jour du diagnostic anatomopathologique et la date de décès ou de dernières nouvelles.

Les analyses de la survie brute ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier, les comparaisons de survie l'ont été par le test de Log-rank. . A noter que le test du Log-rank prend en compte la survie globale et non les valeurs des taux de survie à 12 ou 24 mois. La date d'origine est la date de diagnostic histologique du cancer du col de l'utérus, la date de point ayant été fixée au 29/02/2016, date du début de notre recueil de données.

Pour les patientes avec un stade Ib2 – Iva au diagnostic, une analyse des facteurs de prise en charge prédictifs de la survie a été réalisée par modélisation de Cox afin de tenir compte des effets de confusion. Ces analyses ont été ajustées sur les variables pour lesquelles le seuil de significativité était inférieur 0,2 ( $p < 0,2$ ) lors de l'analyse bivariée (tests de Log-rank).

Le seuil de significativité retenu pour les tests est le classique seuil à 5% ( $p < 0,05$ ).

### III. DONNES EPIDEMIOLOGIQUES DU CANCER DU COL DE L'UTERUS (REUNION, 2010-2015)

Cette première partie de notre étude, permet de faire un état des lieux sur l'épidémiologie du cancer du col à la Réunion sur ces six dernières années, avec des données récentes. En effet, les dernières données du Registre des Cancers de la Réunion, concernent l'année 2012.

Pour commencer, précisons la situation médicale de l'île de la Réunion. La prise en charge hospitalière des patients cancéreux est assurée par différentes structures, illustrées sur la Figure 18.

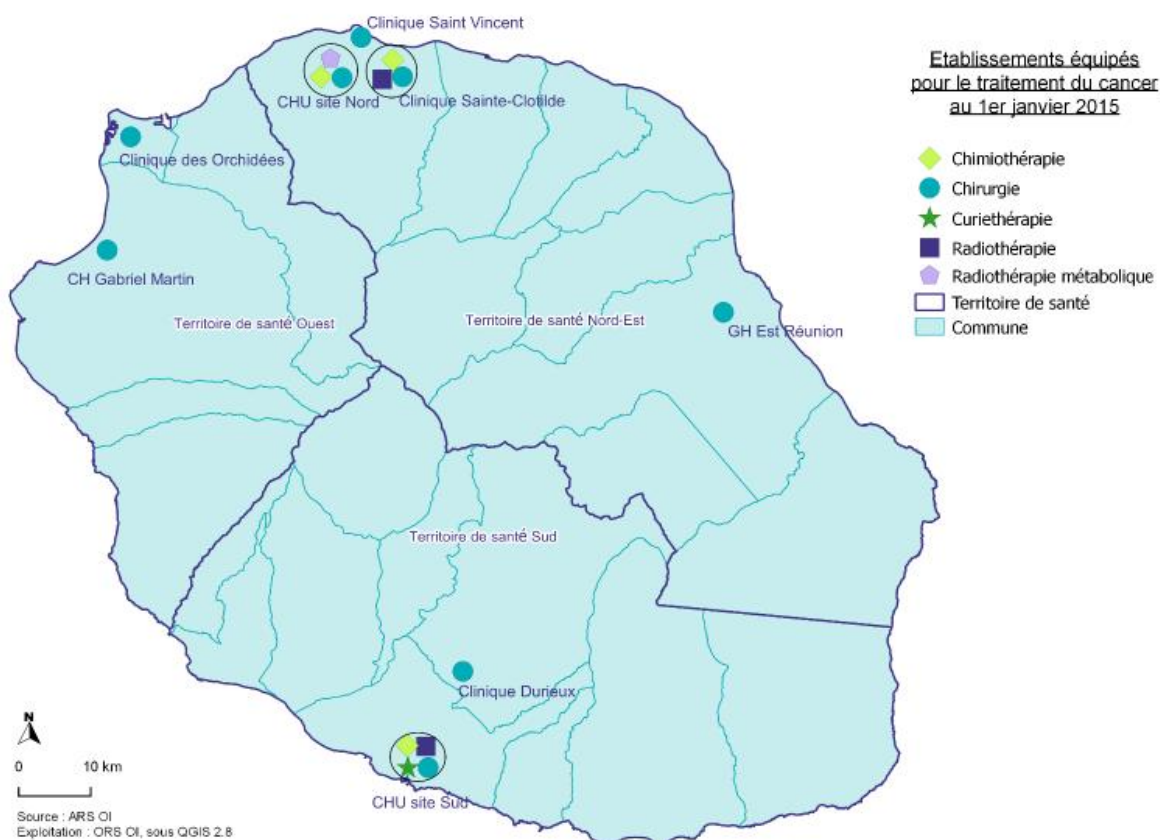


Figure 18. Etablissements autorisés à la Réunion au 1e janvier 2012 [32]

L'analyse des données PMSI de ces hôpitaux et cliniques, a permis d'identifier 473 patientes avec un code CIM-10 C53.0/1/8/9. Parmi ces patientes, 65 ont été hospitalisées suite à une récurrence de leur cancer du col, ou pour une prise en charge initiale avec un diagnostic du cancer du col établi avant le 01/01/2010), et 48 patientes ont eu un codage erroné. Nous avons notamment exclu 1 patiente de 1 an qui avait une tumeur rare (rhabdomyosarcome embryonnaire botryoïde) découverte par la présence de mucus dans les couches.

On avait donc 360 patientes qui avaient un cancer du col de l'utérus incident. Mais pour 16 patientes, la date de diagnostic (date de l'anatomopathologie), n'a pas été retrouvée dans les dossiers. La date de diagnostic faisant partie de nos critères d'inclusion, qui, nous le rappelons, étaient "les patientes chez qui l'on avait découvert un cancer du col de l'utérus à la Réunion entre 2010 et 2015", nous avons été contraints d'exclure ces 16 patientes.

Ainsi, ce chapitre III portant sur l'état des lieux du cancer du col de l'utérus, traitera les données de 344 patientes.

Ensuite, pour les chapitres IV et VI, qui évalueront les pratiques professionnelles et l'analyse de facteurs pronostics de survie, nous avons délibérément éliminé les patientes présentant un type histologique autre que les carcinomes, notamment les tumeurs neuro endocrines, et les sarcomes, qui font l'objet de recommandations différentes. Nous n'avons pas pris en compte les données des patientes pour qui il manquait le stade FIGO, car cela représentait un frein à notre analyse de l'EPP par stade, et enfin, nous avons retiré les données de toutes les patientes pour lesquelles trop de données étaient manquantes, rendant alors les analyses de survie impossible. Ces chapitres reposent donc sur l'analyse de données de 304 patientes.

Ces données sont résumées dans le diagramme de flux ci-dessous (Figure 19).

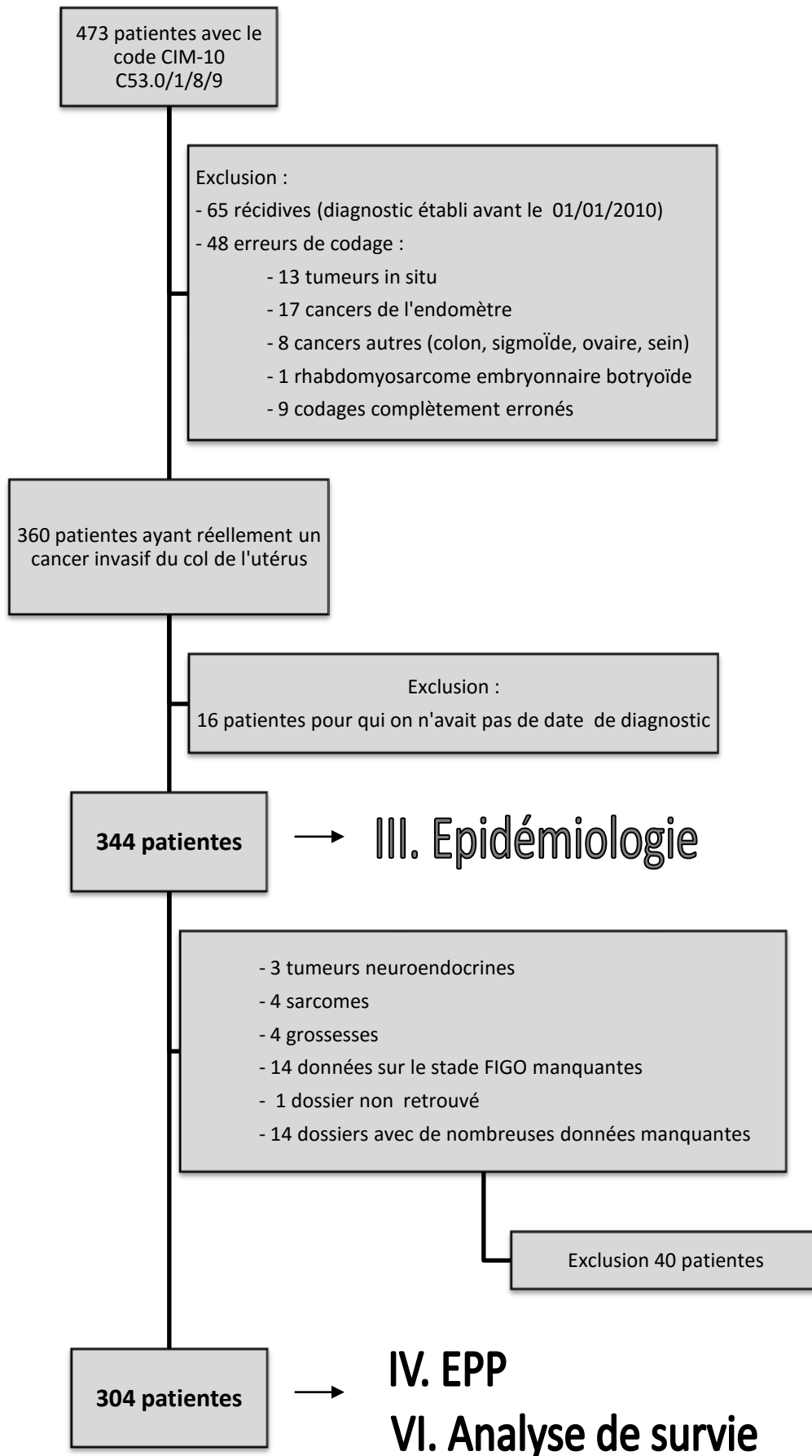
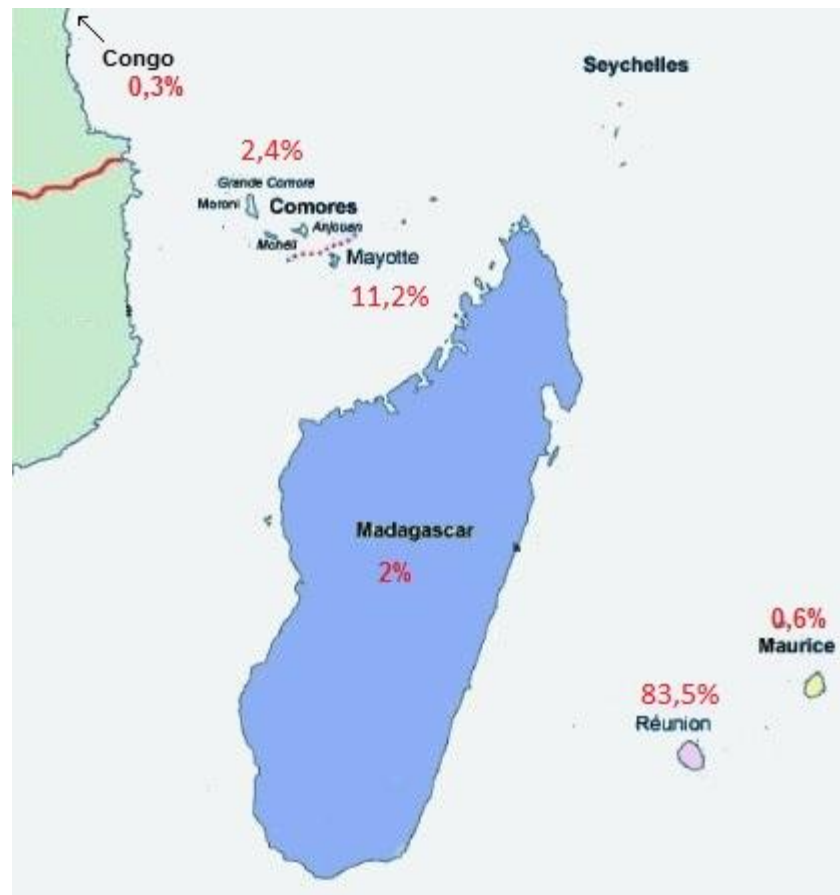


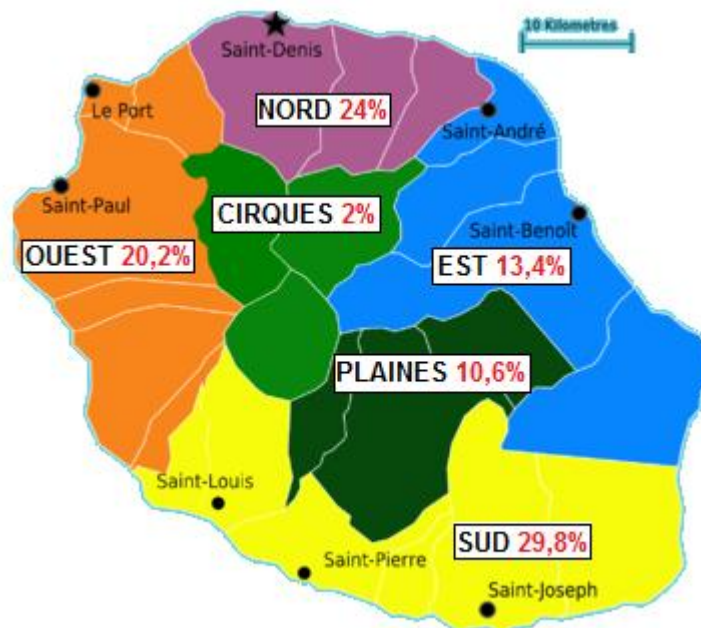
Figure 19. Diagramme des flux

La base de données finale pour cette première partie était composée de 344 patientes.

83,5% des patientes traitées sur l'île venaient de la Réunion. Il y a eu plusieurs cas d'immigration des pays de l'Océan Indien, notamment 11,2% de patientes en EVASAN (Evacuation Sanitaire) de Mayotte (Figure 20). Sur les patientes de l'île, 29,8% venaient du Sud de la Réunion et 24% du Nord (Figure 21).



**Figure 20. Répartition des patientes prises en charge à la Réunion pour un cancer du col de l'utérus, selon leur lieu de résidence principal (340 patientes, 2010-2015, 4 données manquantes)**



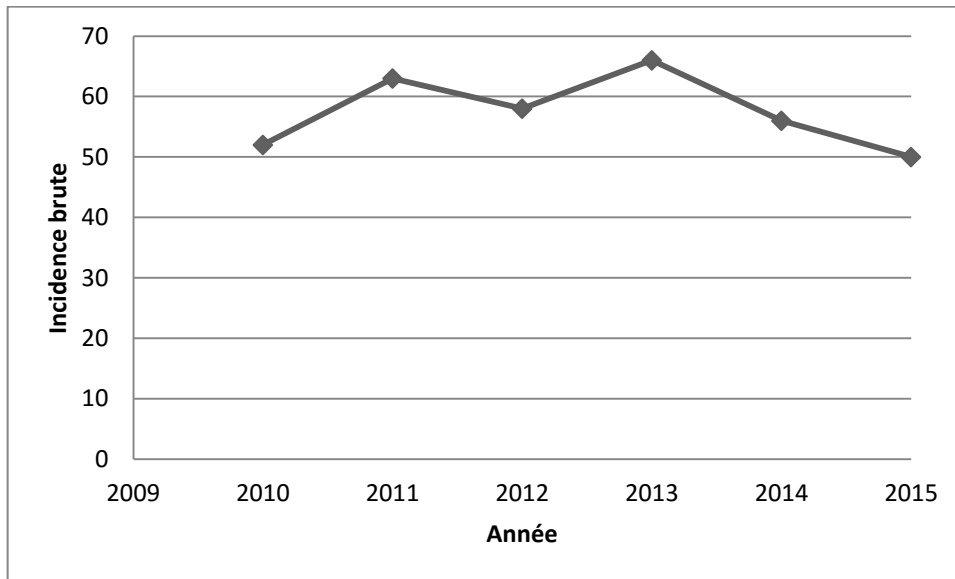
**Figure 21. Répartition des patientes prises en charge à la Réunion pour un cancer du col de l'utérus, selon leur lieu de résidence principal sur l'île (284 patientes Réunionnaises, 2010-2015)**

Le fait que 16,5% des patientes traitées sur l'île, ne viennent pas de la Réunion, aurait pu porter à croire que la mortalité liée au cancer serait augmentée, en supposant que des cas plus graves seraient drainés. Toutefois, pour les taux d'incidence et de mortalité standardisée, il ne faut tenir compte que des patientes domiciliées à la Réunion au moment du diagnostic. Les patientes venant d'autres territoires de l'Océan Indien ne rentrent donc pas en compte dans les chiffres d'incidence et de mortalité cités précédemment. On rejette donc cette hypothèse.

Nous n'avons d'ailleurs pas pu calculer le taux de mortalité standardisé lié au cancer du col de l'utérus à la Réunion, sur la période 2010-2015, car nous n'avons pas eu accès aux bulletins de l'état civil des femmes de l'île. Notre population ne prenait pas en compte les récurrences de cancer, qui avaient une mortalité élevée.

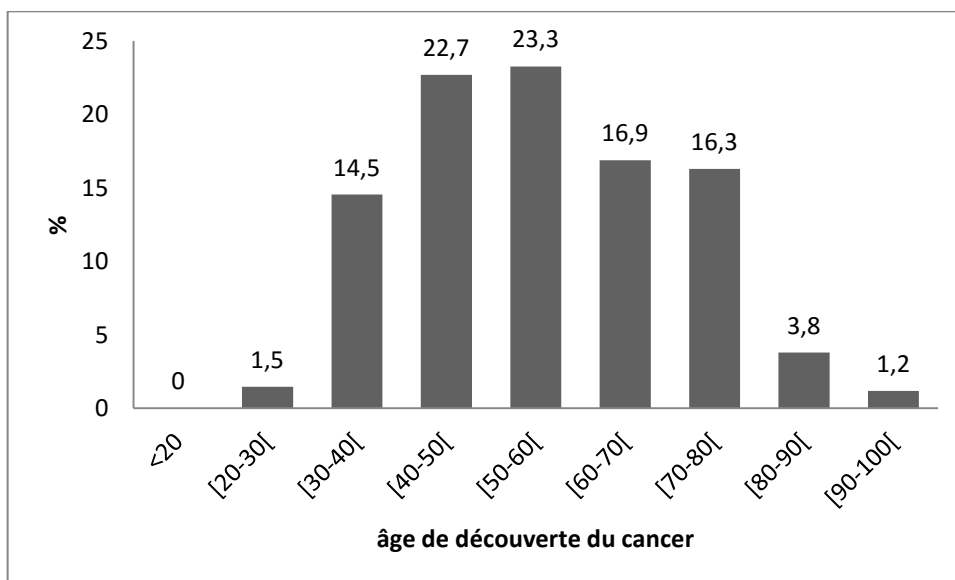
Par ailleurs, dans les données précédemment publiées à La Réunion, les patientes avec un type anatomopathologique autres que les carcinomes (mélanomes, lymphomes etc), ont été exclues. Ces deux raisons font que nous ne pouvons pas comparer nos données à celles des années précédentes.

D'après notre recueil, il y avait environ 57 cas de cancer du col traités à la Réunion, par an (Figure 22).



**Figure 22. Nombre de nouveaux cas de cancers invasifs du col de l'utérus traités à la Réunion entre 2010 et 2015 (344 patientes sur 6 ans)**

Parmi ces 344 patientes, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 55,6 ans [IC95% : 35,5-75,7]. Le pic d'incidence était situé entre 50 et 60 ans. Plus de 60% des nouveaux cas de cancers concernaient les femmes avant l'âge de 60 ans (Figure 23).

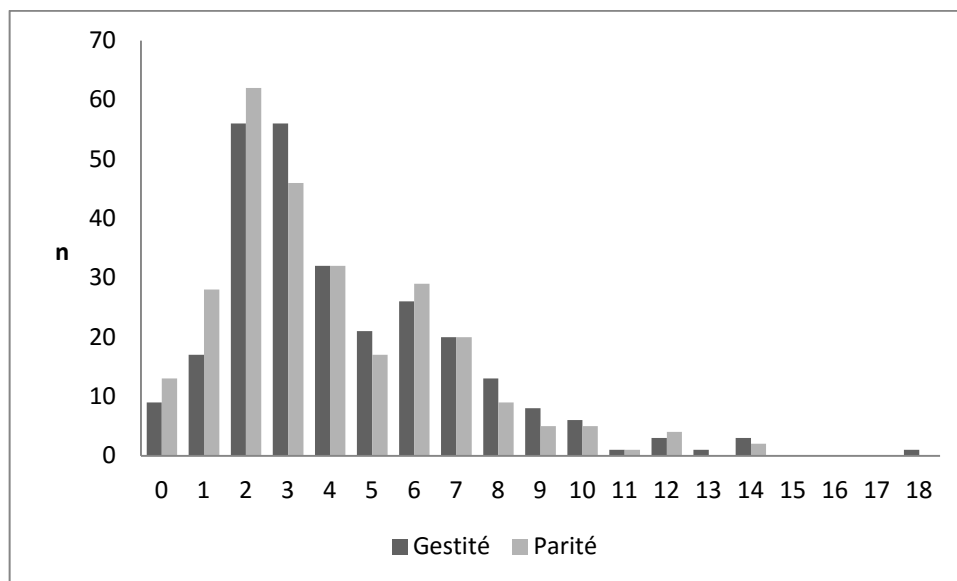


**Figure 23. Répartition par classe d'âge de découverte du cancer du col de l'utérus (344 patientes Réunionnaises, 2010-2015)**



Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, certains auteurs considèrent que l'âge jeune est un facteur de mauvais pronostic <sup>[67]</sup>. Toutefois, une thèse soutenue en juin 2015 faisant l'état des lieux du cancer du col de l'utérus à la Réunion <sup>[6]</sup>, n'a pas mis en évidence d'abaissement de l'âge de diagnostic du cancer du col par rapport à la métropole. Nous ne retenons donc pas l'âge comme hypothèse pouvant expliquer la surmortalité des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à la Réunion.

Nos patientes avaient eu en moyenne 4,4 grossesses [IC95% 4,0-4,7] et 3,9 enfants [IC95% 3,6-4,2] (Figure 24).



**Figure 24. Répartition du nombre de grossesses (gestité) et d'enfants (parité) par femme (272 patientes pour lesquelles les données sont disponibles, Réunion, 2010-2015)**

En 2009, l'indicateur de fécondité à la Réunion était de 2,38 enfants par femme (contre 2,01 enfants en moyenne pour les femmes métropolitaines), classant le département en troisième position après Mayotte et la Guyane. Nos patientes suivies pour un cancer du col, avaient en moyenne plus d'enfants que le reste des femmes de l'île ( $p < 0,001$ ). Or on sait que la grande multiparité est un facteur de risque de cancer cervical.

Une précocité des rapports sexuels a été mise en évidence pendant l'étude française HBSC (Health Behaviour in School-aged Children) <sup>[74]</sup>, menée en 2010 sur des collégiens de 11 à 15 ans : 37% de jeunes réunionnais déclaraient avoir déjà eu un rapport sexuel à 14-15 ans (contre 26,7% en métropole).

Deux marqueurs principaux de cette sexualité précoce à La Réunion peuvent être relevés : un nombre d'IVG chez les mineures plus élevé (en 2009 il s'élevait à 20 pour 1000 jeunes filles, contre 12 pour 1000 en métropole), et un taux d'enfants issus de mères mineures dix

fois plus élevé qu'en métropole (en 2010, à la Réunion, on relevait 600 naissances chez des patientes âgées de moins de 18 ans, soit 5% des naissances totales) <sup>[75-77]</sup>

Une étude anthropologique menée en 2010 sur les grossesses précoces chez les mineures à La Réunion, a essayé de comprendre ces différences <sup>[78]</sup>. Dans la société traditionnelle réunionnaise, il existerait une hypervalorisation culturelle de la fécondité associée à une tradition de la première grossesse souvent menée avant 20 ans. Ces mères issues plutôt d'un milieu modeste et de familles nombreuses, auraient eu l'habitude de s'occuper de leurs frères et sœurs cadets et aussi de leurs cousins, les familles vivant souvent à proximité. La naissance de leur enfant prolongerait cette situation en leur donnant de nouvelles responsabilités et en leur offrant une reconnaissance sociale de mère plutôt bien vécue.

Par ailleurs, il y aurait aussi chez ces jeunes mères une méconnaissance des méthodes contraceptives. Entre autres, la proportion de jeunes réunionnais sexuellement actifs entre 13 et 18 ans ayant dit ne jamais avoir utilisé de moyen de contraception serait estimée autour de 15% <sup>[79]</sup>.

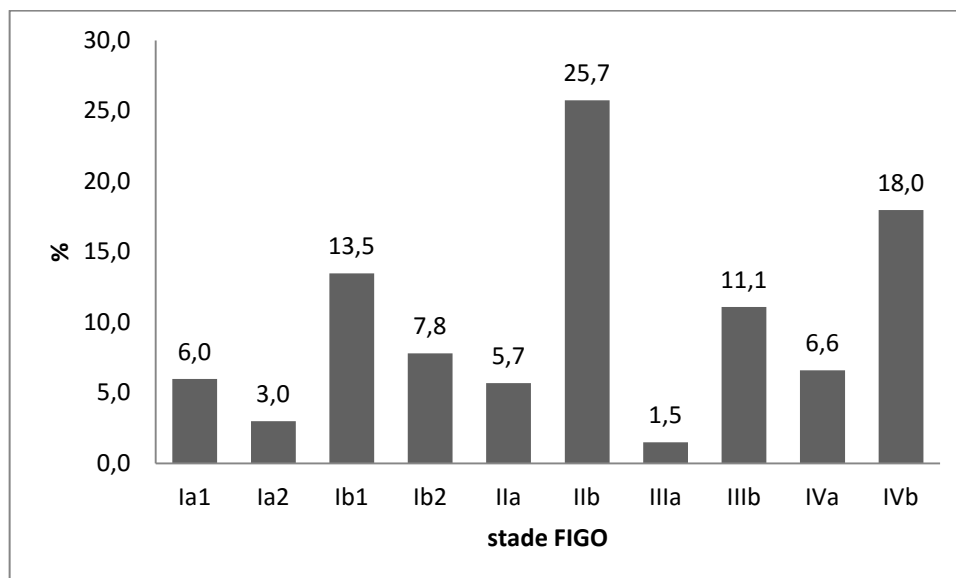
De plus, selon l'étude KABP (Knowledge, Attitudes, Beliefs and Practices) de 2012 <sup>[80]</sup>, même si les participantes Réunionnaises (âgées de 15 à 59 ans) déclaraient avoir eu deux fois moins de partenaires sexuels au cours des douze derniers mois (3,2 à la Réunion, et 6,9 en métropole), elles avaient autant de relations avec plusieurs partenaires simultanément (environ 1%).

Chez 4 patientes, le cancer du col a été découvert lors d'une grossesse, à 21, 24, 26 et 36 semaines d'aménorrhée. Sachant qu'il y a à la Réunion environ 15 000 grossesses par an, on a un taux de cancer du col de l'utérus de 0.44 pour 10 000 grossesses, ce qui est concordant avec les taux retrouvés dans la littérature.

20% avaient un antécédent de tabac dont 37% étaient tabagiques actives, avec une moyenne de 13,5 paquets-années. Parmi les antécédents les plus fréquents, on note 8% de patientes présentant une dyslipidémie, 19% de diabétiques, 33% d'hypertendues, et 6% d'insuffisantes rénales. Les patientes avaient un IMC moyen de : 25kg/m<sup>2</sup> [IC95% 24,4-25,6], avec 16,4% de patientes obèses (IMC ≥ 30kg/m<sup>2</sup>). En France métropolitaine, on compte environ 4,7% de la population générale présentant un diabète, et 15,1% d'obèses parmi les femmes. Dans sa thèse, le Dr Sanogo avait montré que les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, qui avaient des comorbidités (tel qu'un diabète, obésité ou insuffisance rénale), présentaient des tumeurs plus évoluées lors du diagnostic, que les patientes sans antécédent ( $p < 10^{-3}$ ) <sup>[6]</sup>.

Au cours du suivi de ces patientes, 90 sont décédées, 30 ont fait une récurrence locale, et 43 une récurrence à distance. Les dernières patientes incluses datant de décembre 2015, nous n'avons pas le recul nécessaire pour conclure quant à ces chiffres.

La répartition des patientes selon le stade FIGO est décrite dans la Figure 25. 18% des patientes présentaient des métastases (au moins au niveau des ganglions lombo aortiques) au moment du diagnostic.



**Figure 25. Répartition du nombre de cancer invasif du col de l'utérus par stade FIGO (330 patientes Réunionnaises 2010-2015, 14 données manquantes)**

Peu de réseaux ont les données précises concernant les stades FIGO des tumeurs du col de l'utérus. Nous avons interrogé tous les registres français, et seuls 3 détenaient ces informations, nous avons pu les comparer avec les nôtres dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Comparaison des stades FIGO dans 4 régions françaises**

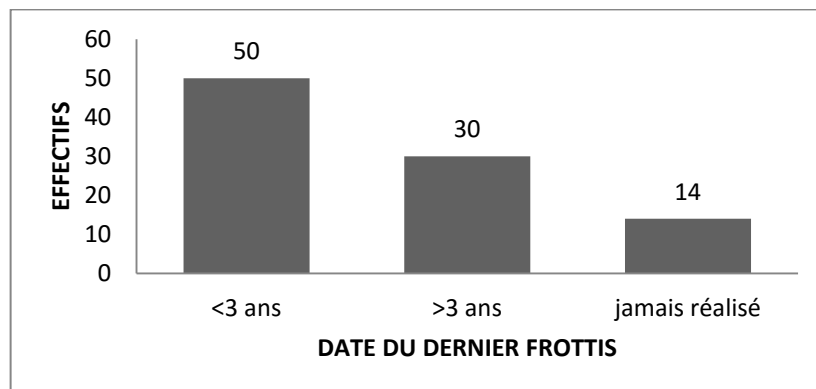
	Réunion 2010-2015 n = 344	Hérault 2011-2012 n = 119	Poitou Charentes 2008-2009 n = 181	Somme 2013 N = 29
Stade I	29,4	36,1	30,9	31,0
Stade II	30,5	24,4	18,2	20,7
Stade III	12,2	18,5	22,7	17,2
Stade IV	23,8	17,6	19,3	13,8
données manquantes	4,1	3,4	8,9	17,2

Mais on remarque qu'à la Réunion, nous n'avons pas significativement plus de stade IV que dans les autres régions comparées ( $p=0,3$ ). Toutefois, ces comparaisons sont à réaliser avec

circonspection, car nos données, une fois encore, concernent les patientes traitées à la Réunion, et non les nouveaux cas de patientes domiciliées à la Réunion au moment du diagnostic <sup>[81,82]</sup>.

Nous avons été limités par le caractère rétrospectif de cette étude, beaucoup de données sont manquantes, notamment concernant la profession. Sur les 104 données disponibles, 6 patientes faisaient partie de professions supérieures (cadre, médecin, chef d'entreprise), 26 de professions intermédiaires (enseignante, secrétaire), 20 de professions ouvrières (femme de ménage, coupeuse de canne à sucre, aide à domicile etc) et 52 patientes étaient sans emploi. Dans sa thèse, le Dr Sanogo <sup>[6]</sup> décrivait qu'en analyse multivariée, la réalisation d'un FCV dans les 2 ans était liée au fait, pour la femme, d'être : en couple, cadre ou issue d'une profession intermédiaire, avec des revenus de ménage supérieurs à 900 euros par unité de consommation, d'un niveau d'étude supérieur au BEPC, propriétaire de son logement et vivant en zone urbaine, en possession d'une mutuelle de santé complémentaire autre que la CMU complémentaire et ayant consulté un généraliste au moins une fois dans l'année. Or, à la Réunion, moins de 15% des Réunionnais ont un niveau d'étude supérieur au baccalauréat, et trois fois plus de patients qu'en métropole sont couverts par la CMU de base. Malgré nos faibles effectifs, on remarque tout de même une large appartenance de ces patientes à des milieux modestes. Cela irait dans le sens d'un recours moindre au dépistage.

Les antériorités concernant le dépistage, bien qu'étant très peu renseignées, sont néanmoins rassemblées dans la Figure 26.



**Figure 26. Répartition des patientes ayant un cancer du col de l'utérus selon la date du dernier frottis (94 patientes Réunionnaises 2010-2015)**

Le taux de couverture du dépistage en France métropolitaine serait estimé à 57 % sur la période 2006-2008 <sup>[12]</sup>. Ce taux était de 47,9% à la Réunion pour la même période. Depuis 2009, grâce à RUN Dépistage, La Réunion est un département pilote dans le dépistage organisé du cancer du col, en attendant la généralisation nationale qui devrait avoir lieu d'ici 2017 (Plan Cancer 2014-2019 <sup>[83]</sup>). Les patientes n'ayant pas eu de frottis depuis plus de trois

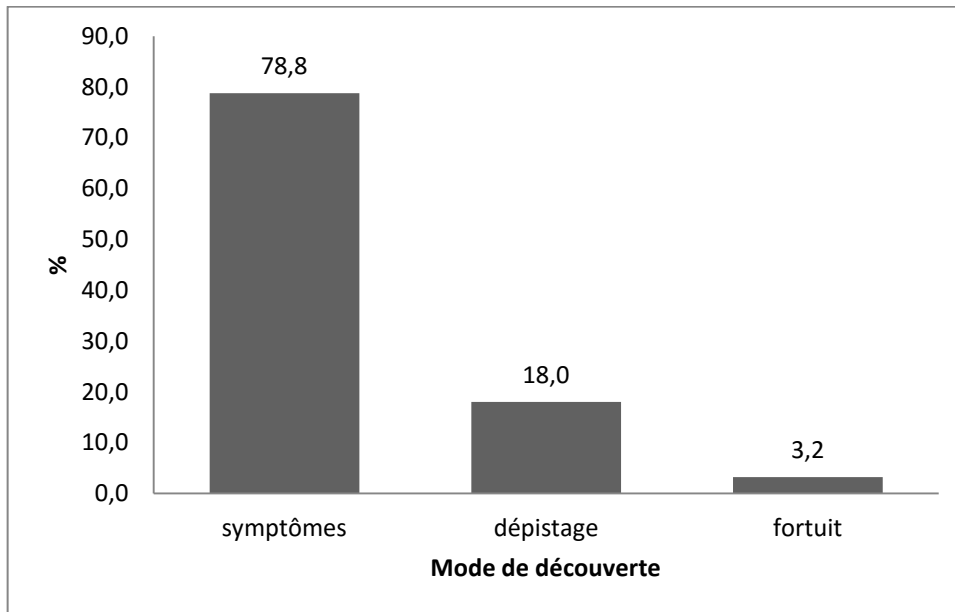
ans ont reçu un courrier rappelant l'intérêt du dépistage. Toutefois, contrairement à d'autres départements pilotes, les patientes Réunionnaises n'ont pas reçu de relance en cas de non réalisation du dépistage, ni en cas d'anomalie sur le frottis. En effet, un des cabinets d'anatomo-pathologie, regroupant la moitié des frottis faits sur l'île, refuse de transmettre les résultats des frottis au groupe RUN dépistage. De ce fait, le suivi des femmes dépistées n'a jamais été fait de façon optimale.

Néanmoins, les premiers résultats sur la période 2010-2012 ont permis de montrer un taux de couverture du dépistage du col à 59,1%, avec une part du dépistage organisé de 15,4%<sup>[5,84]</sup>.

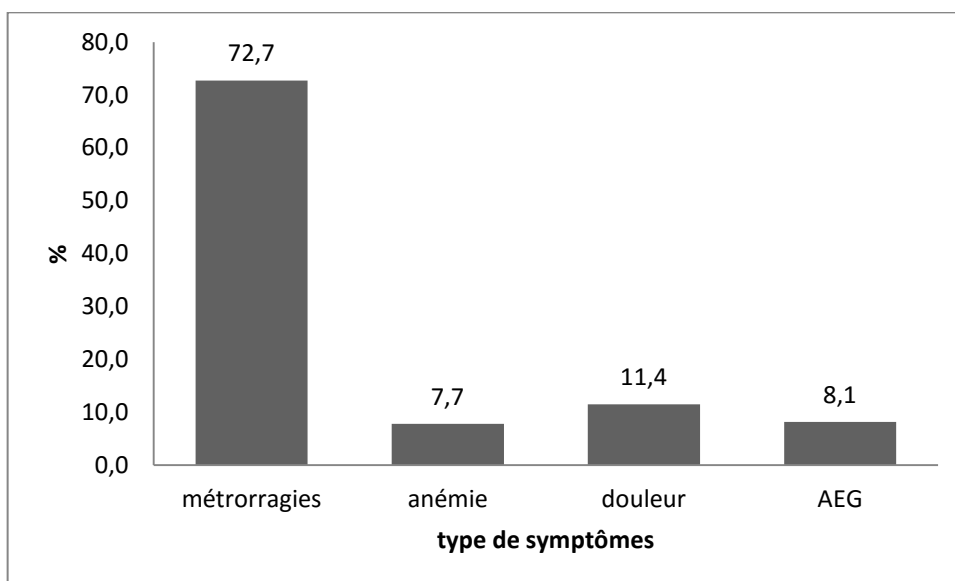
Sur les 94 patientes pour qui nous avons une information concernant le dépistage antérieur, seules 50 femmes avaient eu un frottis dans les 3 dernières années, soit un taux de couverture de 53,1%, bien inférieur à l'objectif cible de 80% du Plan Cancer 2014-2019<sup>[83]</sup>.

Une étude anthropologique réalisée en 2000<sup>[85]</sup>, a permis de mieux comprendre l'appréhension des femmes réunionnaises face au cancer et au frottis. En effet, pour elles, le cancer est une maladie abstraite car longtemps asymptomatique, la notion de "maladie" n'apparaissant que lorsque des symptômes gênants et anormaux sont ressentis. Ces femmes estiment que tant qu'il n'y a pas de signes évocateurs de la maladie, elles ne sont pas malades. C'est pourquoi la prévention apparaît comme un moyen d'éviter que la maladie, symptomatique, ne s'aggrave et non comme un moyen de se prémunir d'une maladie. Ces femmes, lesquelles vivent dans une société où les croyances et superstitions ont une place importante, auraient peur du cancer au point de craindre d'en être atteintes rien qu'en l'évoquant. A cela s'associe la peur du résultat du frottis. De plus, il existe un certain tabou autour du cancer et encore plus autour du col de l'utérus qui touche à la sexualité et à l'intimité. Les réticences qu'elles évoquent face aux frottis sont tout d'abord la pudeur. D'autres ont peu confiance en la médecine moderne et accordent une place importante au divin, où le cancer serait une fatalité. Les fausses croyances sont également une des causes du non-recours au frottis. Certaines associent le cancer du col aux mœurs légères, aux femmes de "mauvaise vie" qui n'auraient pas une bonne hygiène corporelle et de vie, et ne se sentent donc pas concernées par ce cancer. D'autres pensent à tort que la ménopause "protège" du cancer du col, tout comme le fait de ne pas avoir d'enfant. Les résultats des entretiens établis lors de cette étude ont permis d'établir des profils types de comportements des réunionnaises face à la prévention et au cancer du col de l'utérus.

Ce défaut de dépistage est reflété par le taux élevé de patientes (78,8%), découvrant leur cancer sur des symptômes (Figure 27), à type de métrorragies, douleurs, anémie, ou altération de l'état général (Figure 28). Cela signe un stade déjà avancé du cancer. En effet, 77,3% des cancers font plus de 4cm (stade  $\geq$  Ib2) au moment du diagnostic.



**Figure 27. Mode de découverte du cancer du col de l'utérus (311 patientes Réunionnaises 2010-2015)**

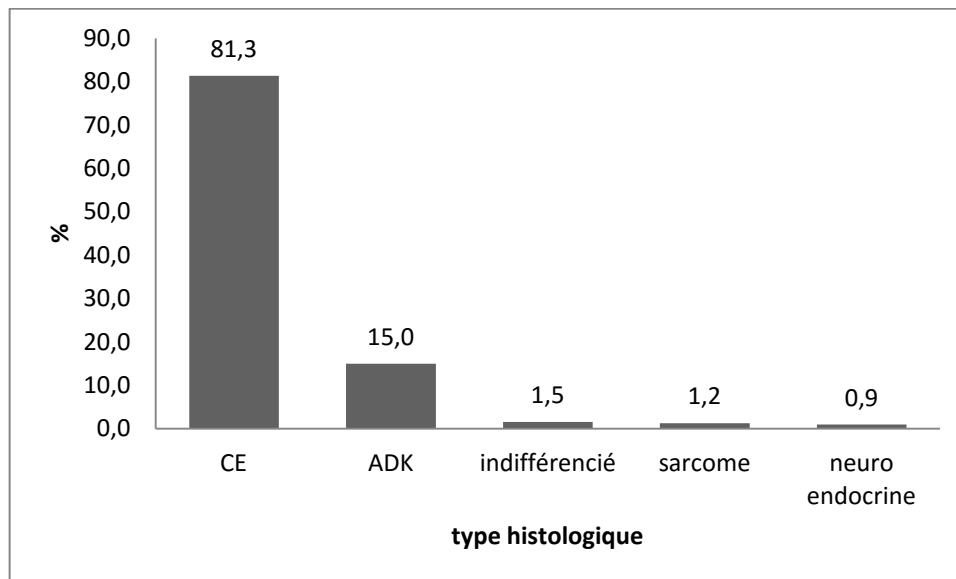


**Figure 28. Type de symptômes révélant le cancer du col de l'utérus (245 patientes Réunionnaises 2010-2015)**

AEG = altération de l'état général

En Poitou-Charentes, les données de 2008-2009 montrent que seules 3% des patientes présentaient des symptômes cliniques ou paracliniques révélant le diagnostic de cancer du col.

Les types histologiques les plus fréquemment rencontrés sont les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (Figure 29).



**Figure 29. Répartition des cancers du col de l'utérus selon le type histologique (327 patientes Réunionnaises 2010-2015)**

CE = carcinome épidermoïde  
ADK = adénocarcinome

Les adénocarcinomes sont des cancers de plus mauvais pronostic, mais en comparaison avec les seules données histologiques métropolitaines que nous avons, à savoir les patientes de l'Hérault en 2011-2012 où on retrouvait 75,6% de carcinomes épidermoïdes et 14,3% d'adénocarcinome, nous n'avons pas plus d'adénocarcinomes ( $p=0,85$ ).

Dans une étude anatomopathologique non publiée, réalisée à la Réunion en 2013, le Dr Michault et son équipe avaient réalisé le génotypage HPV sur 97 biopsies du col et pièces opératoires de femmes résidant à la Réunion, diagnostiquées carcinome épidermoïde infiltrant ou lésion de haut grade. La prévalence de HPV 16 HR (haut risque) et HPV 18 HR était de 68,2%, proche du taux de 64% retrouvé en France métropolitaine. On retrouve une grande diversité des génotypes de papillomavirus, les autres types d'HPV à haut risque principalement retrouvés étaient les types 52 HR, 33 HR, et 31HR, fréquemment retrouvés en Afrique de l'Est, en Asie et en Europe. Ceci est un reflet des flux de population à la Réunion et du mélange ethnique. Toutefois, la plupart de ces génotypes d'HPV étaient retrouvés en co-infection dans 66% des cas, et l'implication de HPV 16 HR dans les co-infections était de 51,2%, ce qui était très largement au-dessus du taux observé en France métropolitaine (26% de coinfections, et 2,6% avec HPV 16 et 18 dans l'étude EDITH <sup>[86]</sup>).

D'autres études seront nécessaires pour comprendre si la prévalence élevée des co-infections peut jouer un rôle dans la surmortalité des patientes réunionnaises. Mais la fréquence élevée de HPV 16HR et 18HR conforte l'idée d'une efficacité de la vaccination sur l'île.

Dans notre échantillon comme sur l'île, il n'y a aucune donnée disponible concernant la vaccination. Néanmoins, le premier vaccin a été mis sur le marché en 2006, et nos patientes avaient déjà toutes plus de 19 ans au moment des premières vaccinations.

Nous avons aussi trop peu de données sur le mode de contraception des patientes pour pouvoir les interpréter.

Au total, cette première partie épidémiologique et descriptive, nous permet de noter que nos patientes Réunionnaises ont de nombreux facteurs de risque de cancers du col de l'utérus, notamment: l'âge jeune des premiers rapports, la grande multiparité, l'appartenance à des milieux plus modestes.

Il existe aussi chez nos patientes des facteurs de mauvais pronostic, pouvant expliquer en partie la surmortalité : une découverte sur symptôme dans 78,8% des cas, reflet des stades FIGO plus élevés, et un défaut majeur de dépistage par frottis cervico-vaginal.

L'impact des fréquentes co-infections à HPV sur la surmortalité reste à étudier.



## IV. EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES SUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS A LA REUNION (2010-2015)

Pour rappel, ce chapitre concerne une population de 304 patientes.

### A. Résultats

#### 1. *Bilan d'extension*

Sur 252 patientes avec un stade  $\geq$  Ib2, 62,7% ont eu un bilan d'extension à distance par TEP-scanner.

Le délai moyen pour obtenir un TEP-scanner après confirmation diagnostique, est d'environ 45,7 jours.

Avant 2013, on note un examen sous anesthésie générale quasi systématique dans le bilan d'extension local de toute patiente ayant un cancer du col localement avancé ( $>$ Ib2); il est progressivement délaissé au profit de l'IRM.

#### 2. *Prise en charge thérapeutique*

Comme nous l'avons vu précédemment, la répartition du taux de cancers selon le stade FIGO est détaillée dans la Figure 25.

Le premier traitement a été initié en moyenne 93,1 jours [IC95% 80,3-105,7] après la date de diagnostic, avec une médiane de 68 jours.

Seules 13 patientes ont bénéficié d'une consultation oncogériatrique, alors que 68 patientes avaient plus de 70 ans. Aucun score G8 (Oncodage) n'était renseigné dans les dossiers. Parmi les patientes pour lesquelles le taux d'albumine était disponible, 45 avaient une albumine  $<$ 34g/L avant le début du traitement (normale 34-54). Toutefois, 53 patientes ont bénéficié d'une consultation diététique.

#### a) Stade Ia1

20 patientes avaient un cancer du col stade Ia1, de taille moyenne 0,31cm [IC95% 0,18-0,45] et pour 85% des carcinomes épidermoïdes.

Ces patientes avaient en moyenne 46 ans [IC95% 39-53] et un IMC moyen à 24 [IC95% 21-27].

15 patientes (75%) ont découvert leur cancer lors du dépistage et 4 patientes (20%) ont présenté des symptômes, notamment à type de métrorragies pour 2 d'entre elles ou par signes urinaires pour les autres. Cela est d'autant plus étonnant que pour ces 4 patientes, les tumeurs faisaient moins de 1cm.

Seul un frottis a mis en évidence d'emblée une tumeur invasive. Tous les autres frottis montraient une lésion de haut grade, nécessitant un traitement par conisation, ou par hystérectomie d'emblée (pour 5 patientes) avec découverte d'invasion sur la pièce opératoire.

3 patientes avaient eu un frottis pathologique antérieur dans les 3 années précédentes, et parmi elles une patiente avait bénéficié d'une conisation en 2001.

14 patientes ont été présentées en RCP, qui a proposé une chirurgie première pour 11 d'entre elles. Les décisions prises en RCP ont été suivies et la séquence chronologique de leur prise en charge est détaillée dans la Figure 30.

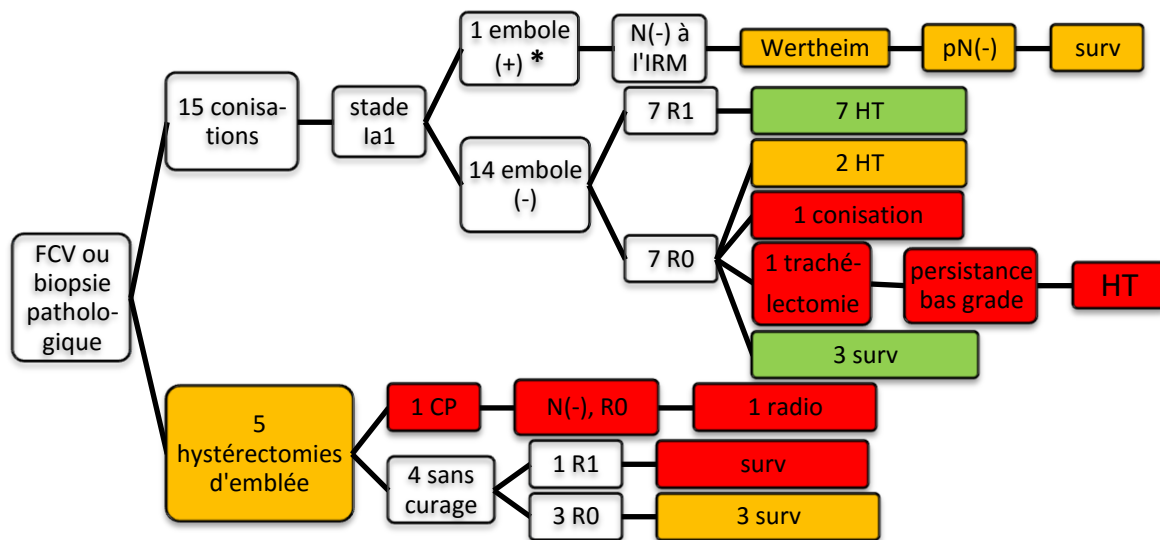
Pour toutes les figures suivantes, nous avons détaillé la prise en charge et émis les codes couleurs suivants : en vert, nous avons surligné les prises en charges conformes aux recommandations de la SFOG, en orange, celles qui ne sont pas conformes à la SFOG, mais qui sont conformes à d'autres recommandations régionales ou qui prennent en compte l'état général de la patiente (statut OMS, âge), et enfin, en rouge, les prises en charge qui sont en dehors de toute recommandation.

Parmi les patientes Ia1, seules 10 patientes (50%) ont eu une prise en charge conformes aux recommandations de la SFOG et 6 autres à celles d'Oncologik (soit 80%).

En effet, en cas de frottis ou de biopsie pathologique montrant une lésion de haut grade, il n'y a pas d'indication à réaliser une hystérectomie d'emblée, et encore moins de réaliser un curage. Dans les stades Ia1, la lymphadénectomie n'est pas nécessaire car le risque d'envahissement ganglionnaire est inférieur à 1%<sup>[68]</sup>.

Dans un premier temps il faut réaliser une conisation dans ces petites tumeurs, pour connaître le stade FIGO exact, dont va découler le reste de la prise en charge.

En cas de confirmation du stade Ia1 et en cas d'embolie, la prise en charge dépend de la présence de ganglions envahis à l'imagerie. Dans notre cas, signalé par une astérisque \*, il n'y avait pas de ganglion visible à l'IRM. On pouvait donc proposer une lymphadénectomie pelvienne coelioscopique première et en cas d'absence d'envahissement ganglionnaire, le geste pouvait être complété par une colpohystérectomie élargie ou une curiethérapie suivie d'une hystérectomie. La patiente a bénéficié ici de la colpohystérectomie et du curage pelvien dans le même temps.



**Figure 30. Prise en charge des cancers stade Ia1 (20 patientes, Réunion, 2010-2015)**

CP = curages pelviens, HT = hystérectomie totale, N = envahissement ganglionnaire, R1 = résidu tumoral, R0 = pas de résidu tumoral, surv = surveillance, radio = radiothérapie

  pas de respect des recommandations de la SFOG, mais respect des recommandations élargies

  pas de respect des recommandations de la SFOG

  respect des recommandations de la SFOG

S'il n'y a pas d'embolus et si la conisation a permis une exérèse en tissus sains, une surveillance seule suffit, comme il a été fait chez 3 patientes. Oncologik propose en option la réalisation d'une hystérectomie totale, ce dont ont bénéficié 2 des femmes de ce groupe. Les autres ont eu un traitement complémentaire par seconde conisation ou trachélectomie.

En l'absence d'embolus mais en cas d'exérèse en limite non saine, la SFOG propose la réalisation d'une seconde conisation ou une hystérectomie totale simple. Les 7 patientes se trouvant dans cette situation ont bénéficié d'une hystérectomie.

Il n'y a jamais d'indication à réaliser une radiothérapie dans les stades Ia1.

Dans notre population, avec un suivi moyen de 30 mois, nous avons 90% de survie au 29/2/2016. Une patiente est décédée d'un infarctus massif, et une autre des suites de son cancer du col pendant le traitement de sa récurrence.

En effet, nous avons 15% de récurrences locales (3 patientes), qui ont été traitées par radiochimiothérapie concomitante. Une patiente a eu une conisation R0, a été suivie cliniquement et histologiquement avec des frottis négatifs, et a malgré tout récidivé à distance à 2 ans. Elle est décédée pendant le traitement de sa récurrence, nous l'avons évoqué ci-dessus.

2 patientes ont eu une grossesse dans l'année suivant leur conisation.

b) Stade Ia2-Ib1

EVALUATION SELON LA SFOG

- **N(-) à l'imagerie**

30 patientes ont bénéficié soit d'une IRM ou d'un TEP-scanner, ou les 2, qui ne montraient pas de signe d'envahissement ganglionnaire à l'imagerie.

24 ont été présentées en RCP et celle-ci a proposé différentes options thérapeutiques : chirurgie, curiethérapie, radiochimiothérapie concomitante, radiothérapie.

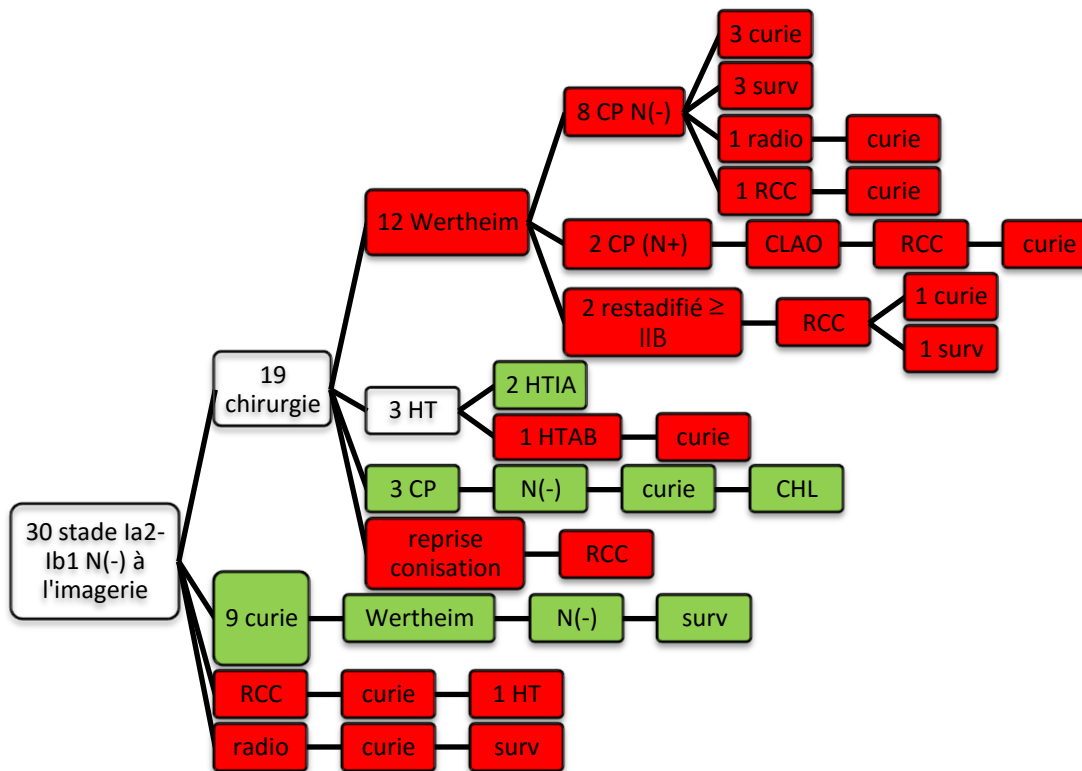
3 décisions prises en RCP n'ont pas été appliquées. La prise en charge est détaillée dans la Figure 31.

La SFOG propose 5 options thérapeutiques dans le cas des cancers du col stade Ia2-Ib1 N(-) à l'imagerie : 1) le curage pelvien premier puis thérapeutique selon l'envahissement ganglionnaire, 2) la curiethérapie première, 3) la radiothérapie, ou 4) la chirurgie avec conservation ovarienne et possiblement conservation utérine aussi.

Si l'on ne prend en compte que ces recommandations, seules 14 patientes ont eu une prise en charge conformes. En effet, il n'y a pas d'indication de radiochimiothérapie d'emblée s'il n'est pas mis en évidence de ganglion suspect à l'imagerie.

Par ailleurs, la SFOG ne propose la copohystérectomie élargie qu'après confirmation histologique de l'absence d'envahissement lymphatique au curage pelvien. Nos patientes n'ont eu qu'un seul temps opératoire, avec intervention de Wertheim d'emblée, entraînant un sur-traitement pour celles avec un envahissement ganglionnaire, qui ont ensuite bénéficié de RCC. Cette chirurgie en un temps a pu être motivée par un confort pour la patiente en lui évitant une seconde intervention sous anesthésie générale. Toutefois, on ne peut nier l'existence d'une rentabilité des créneaux opératoires et des objectifs de rentabilité financière, d'autant plus que 11 Wertheim sur 12 ont été opérés en clinique privée.

On remarque la découverte fortuite sur pièce opératoire de 2 tumeurs de stade plus élevé que le stade initialement posé. Les stades IIB et IIIB relèvent d'une RCC d'emblée, et le fait de se tromper de stade FIGO initialement, conduit à proposer d'autres alternatives thérapeutiques et retarde le vrai traitement de radiochimiothérapie, ce qui altère probablement le pronostic.



**Figure 31. Prise en charge des cancers stade Ia2 et Ib1 N(-) à l'imagerie (30 patientes, Réunion, 2010-2015)**

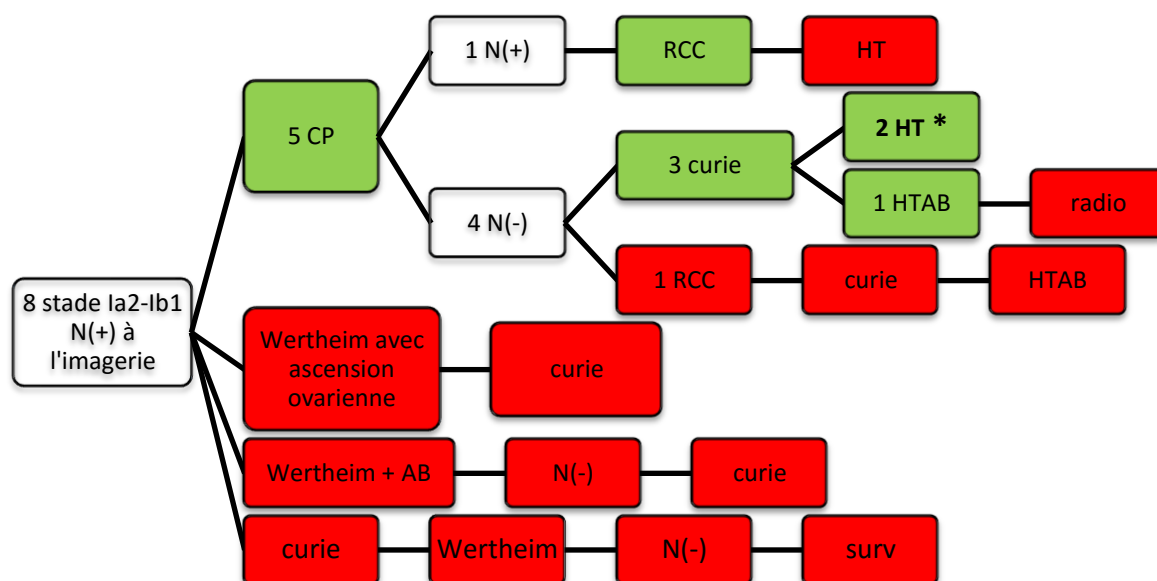
HTIA = hystérectomie totale inter annexielle, HTAB = hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, CHL = colpohystérectomie élargie, CP = curage pelvien, RCC = radiochimiothérapie concomitante, surv = surveillance, curie = curiethérapie

- pas de respect des recommandations de la SFOG
- respect des recommandations de la SFOG

Une patiente est décédée à l'issue de la période d'observation, mais il s'agit d'une des patientes qui a eu une chirurgie première alors qu'il s'agissait en réalité d'un stade IIIB. Trois patientes ont eu une récurrence, une des deux récurrences locales était la patiente au stade IIIB sous-estimé initialement, la 3<sup>e</sup> a fait une récurrence sous forme de métastases pleurale et hépatique.

- **N(+) à l'imagerie**

8 patientes avec un stade Ia2 ou Ib1 avaient des ganglions suspects à l'imagerie. Toutes ont été discutées en RCP, et il a été proposé : 4 traitements par chirurgie première avec hystérectomie, 2 radio-chimiothérapies concomitantes, et 2 curiethérapies. La prise en charge qui a finalement été réalisée pour ces patientes, est détaillé dans la Figure 32.



**Figure 32. Prise en charge des cancers stade Ia2 et Ib1 N(+) à l'imagerie (8 patientes, Réunion, 2010-2015)**

HT = hystérectomie totale, HTAB = HT avec annexectomie bilatérale, RCC = radiochimiothérapie concomitante, surv = surveillance, curie = curiethérapie, radio = radiothérapie, CP = curage pelvien

- pas de respect des recommandations de la SFOG
- respect des recommandations de la SFOG

Parmi nos 8 patientes, 5 ont bénéficié d'un curage pelvien pour prouver l'atteinte ganglionnaire comme recommandé par la SFOG. Toutefois, en cas d'envahissement avéré, le traitement doit être une RCC suivie d'une curiethérapie, ce qui n'a pas été le cas pour la patiente N(+) dans notre population. En cas d'absence de ganglion métastatique, la prise en charge rejoint celle décrite ci-dessus (pour les N(-) à l'imagerie), avec une curiethérapie puis une CHL, il n'y a plus d'indication à la RCC. Au total, seules les 2 patientes marquées par une astérisque respectent les recommandations.

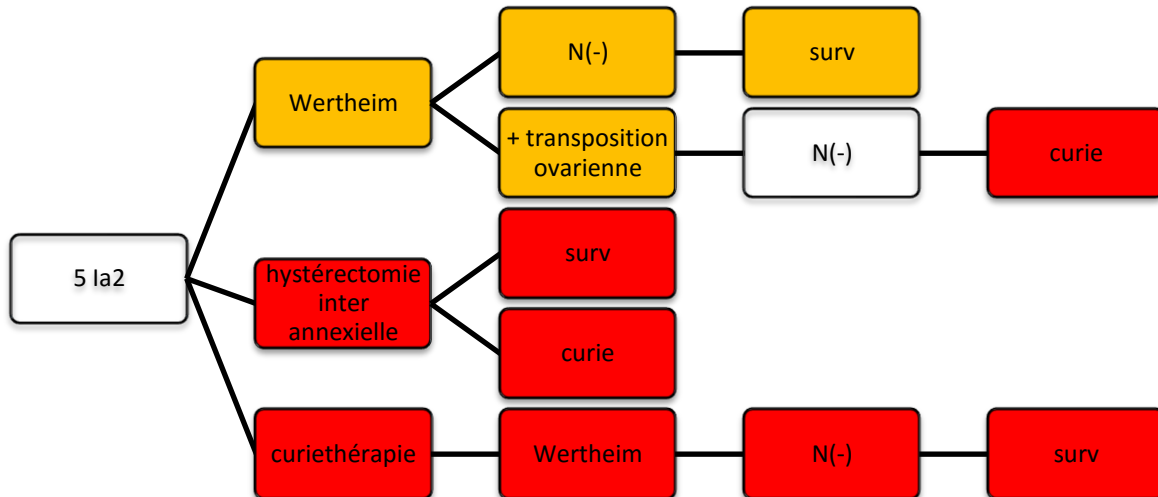
Les 8 patientes ont eu un curage pelvien bilatéral, ramenant en moyenne 14 ganglions.

3 patientes sont décédées à l'issue de la période d'observation : 1 des suites de son traitement initial par radiochimiothérapie, et 2 suivant la découverte d'une récurrence à distance : au poumon ou sur le rachis à la vertèbre T8.

## EVALUATION SELON ONCOLOGIK

- **Prise en charge des Ia2**

La prise en charge des 5 patientes Ia2 est détaillée dans la Figure 33.



**Figure 33. Prise en charge des cancers stade Ia2 (5 patientes, Réunion, 2010-2015)**

HTAB = hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, RCC = radiochimiothérapie concomitante, surv = surveillance, curie = curiethérapie, radio = radiothérapie

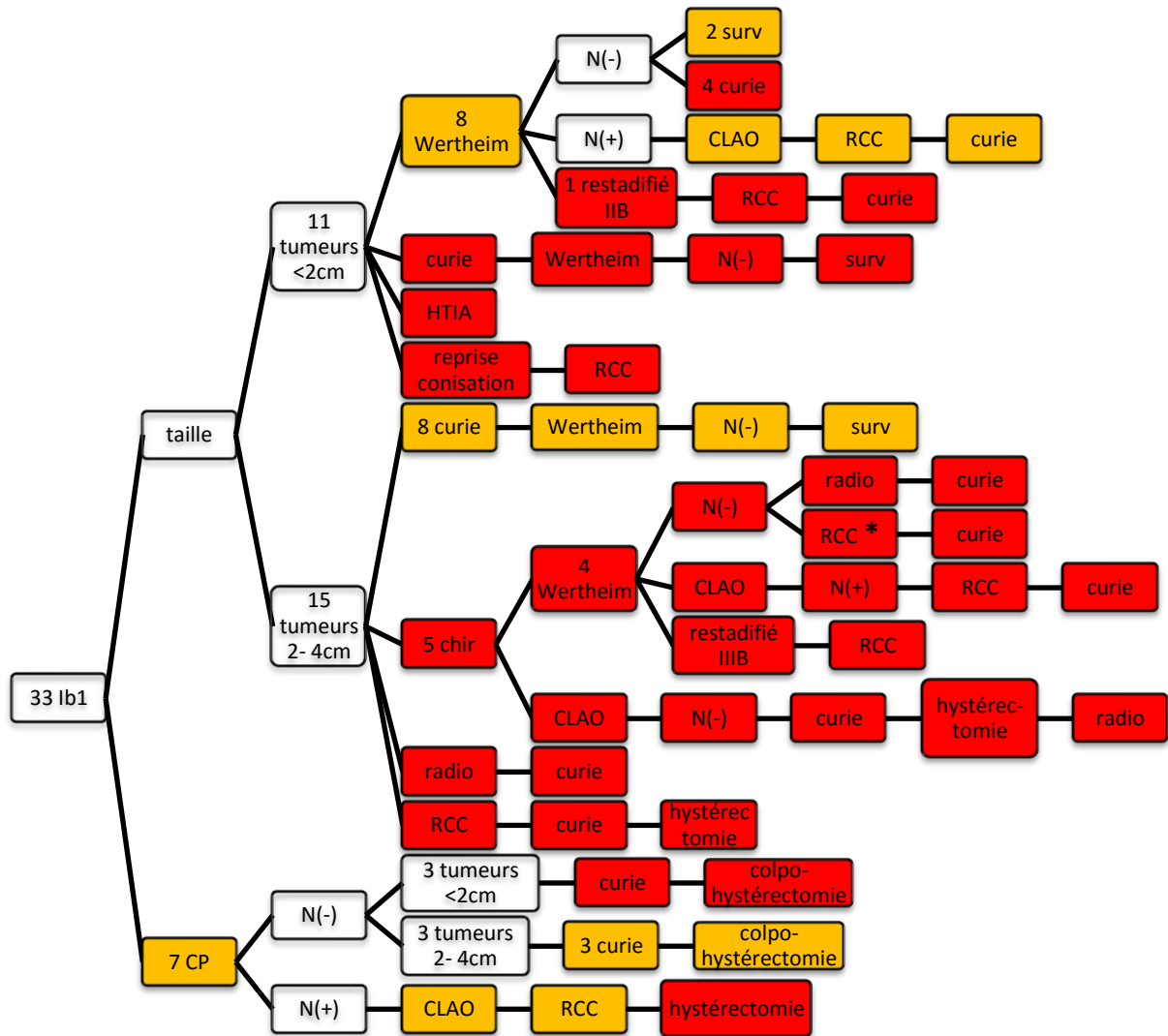
respect des recommandations élargies selon Oncologik

pas de respect des recommandations

Oncologik propose 2 options chirurgicales pour les stades Ia2 : Wertheim ou curage pelvien premier. En cas de curage négatif, une surveillance seule suffit, il n'y a pas d'indication de curiethérapie complémentaire. Le curage est indispensable, et on ne peut se contenter d'une hystérectomie seule. Ainsi, selon ces critères, 1 seule des 5 patientes ayant un stade Ia2 a eu une prise en charge conforme aux recommandations d'Oncologik.

- **Prise en charge des Ib1**

Pour les stades Ib1, les conduites à tenir varient selon la taille tumorale (<2cm ou ≥2cm). La prise en charge des 33 patientes Ib1 de notre échantillon, est détaillée dans la Figure 34.



**Figure 34. Prise en charge des cancers stade Ib1 (33 patientes, Réunion, 2010-2015)**

HTAB = hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, RCC = radiochimiothérapie concomitante, surv = surveillance, curie = curiethérapie, radio = radiothérapie

respect des recommandations élargies selon Oncologik

pas de respect des recommandations

Pour les tumeurs de moins de 2cm : Oncologik propose la possibilité de réaliser une chirurgie de Wertheim première, mais en l'absence d'envahissement du curage pelvien, une surveillance suffit, et il n'y a pas d'indication de traitement adjuvant par curiethérapie, et encore moins par RCC. Nous avons surligné en rouge les patientes ayant eu un traitement par curiethérapie pré-opératoire dans les tumeurs <2cm, mais en pratique, en présence d'emboles vasculaires, on peut envisager cette séquence thérapeutique.

Une des patientes ayant eu un traitement non justifié par curiethérapie adjuvante, a eu une désunion de la cicatrice vaginale, après la 1e séance, avec éviscération et récidence précoce à



2 mois. De même, la RCC non justifiée (marquée d'une astérisque dans la Figure 34), a été responsable d'une fistule vésico vaginale, de nausées et vomissements importants (nécessitant la suspension du traitement pendant 1 semaine), et d'une pancytopénie fébrile avec infection sur chambre implantable conduisant à son décès.

Quelle que soit la manière d'aborder ces stades Ia2-Ib1, selon le statut ganglionnaire à l'imagerie (SFOG) ou selon la taille tumorale (Oncologik), et malgré une grande diversité des options thérapeutiques, le taux de respect des recommandations est faible. 42,1% des prises en charge respectent les recommandations de la SFOG, 39,5% celles d'Oncologik.

### c) Stade Ib2-II-III-IVA

85,2% des patientes ont eu un bilan d'extension par IRM, 65,1 % ont eu un TEP-scanner.

85,2% des dossiers de patientes avec un stade Ib2-II-III-IVA ont été présentés en RCP. La prise en charge a été comme suit dans la Figure 35.

Le traitement de référence de ces stades, est la radiochimiothérapie concomitante (radiothérapie et chimiothérapie), suivie d'une curiethérapie. 92 patientes ont eu ce traitement. 19 d'entre elles ont bénéficié d'un curage lombo aortique avant l'initiation du traitement pour définir la hauteur d'irradiation de la radiothérapie. 10 ont eu un complément de chirurgie. On a donc 48,7% de traitements conformes aux recommandations de la SFOG. Mais si on rajoute les patientes OMS 3-4 qui ont eu un traitement par soins palliatifs ou radiothérapie palliative, cela nous donne 60,3% de traitements conformes.

Comme nous y reviendrons plus tard, seule la curiethérapie vaginale était disponible à la Réunion. Celles devant bénéficier d'une curiethérapie utéro-vaginale étaient envoyées en métropole. Ainsi, devant le refus de certaines patientes d'aller si loin pour leur traitement, des chirurgies ont été réalisées après RCC, pour permettre aux patientes de rester sur l'île y réaliser le traitement adjuvant par curiethérapie vaginale.

On a considéré comme conforme aux recommandations les patientes ayant eu la triade thérapeutique comportant RCC et curiethérapie, qu'elles aient eu de la curiethérapie vaginale ou utéro-vaginale. Or, le traitement de référence dans le cancer du col de l'utérus, est la curiethérapie utéro-vaginale. Il est possible que la curiethérapie vaginale soit moins efficace, mais il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude comparant ces 2 types de curiethérapie pour la prise en charge du col.

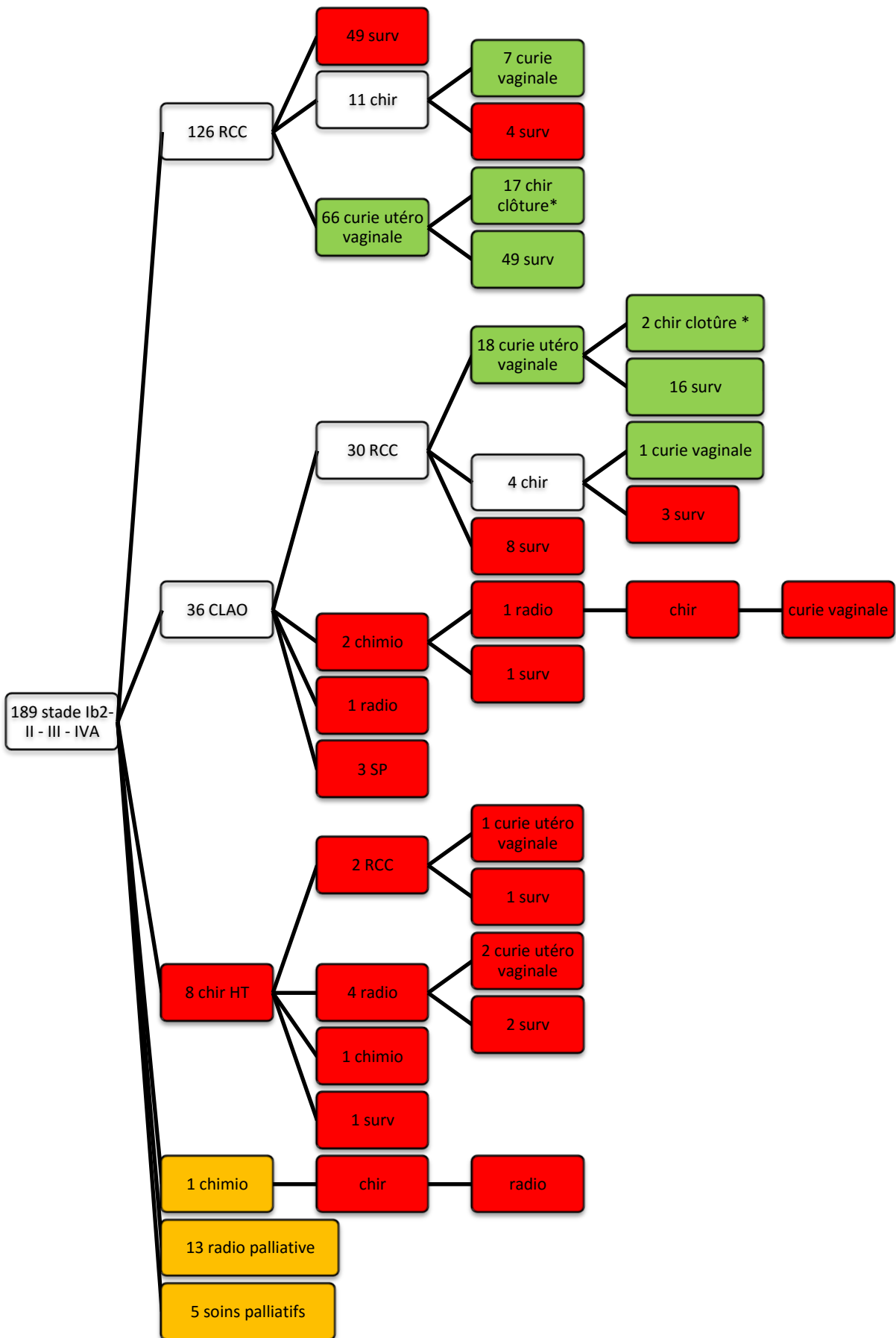



Figure 35. Prise en charge des cancers stade Ib2-II-III-IVa (189 patientes, Réunion, 2010-2015)

surv = surveillance, RCC = radiochimiothérapie concomitante, chir = chirurgie, curie = curiethérapie, radio = radiothérapie

 pas de respect des recommandations de la SFOG, mais respect des recommandations élargies

 pas de respect des recommandations de la SFOG

 respect des recommandations de la SFOG

Parmi les 19 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de clôture (marquées d'une astérisque \* dans la Figure 35), plus de la moitié avaient eu une réponse complète après la triade RCC et curiethérapie. Il n'y avait donc pas d'indication de chirurgie. Nous avons tout de même considéré la prise en charge conforme, car nous avons privilégié la présence de la triade thérapeutique, essentielle dans ces stades localement avancés. Tous les 36 CLAO étaient négatifs, aucun ne retrouvait d'envahissement ganglionnaire. 8 patientes ont eu une irradiation lombo aortique alors que seules 3 d'entre elles avaient une imagerie positive. Parmi les 5 autres, on a observé un cas de rectite sévère avec rectorragies nécessitant une embolisation.

Seules 2 chirurgies par Wertheim après radio chimiothérapie concomitante ont retrouvé un envahissement ganglionnaire.

La patiente qui a eu la séquence de chimiothérapie, chirurgie puis radiothérapie, avait initialement été prise en charge à Madagascar, elle est arrivée à la Réunion pour la radiothérapie.

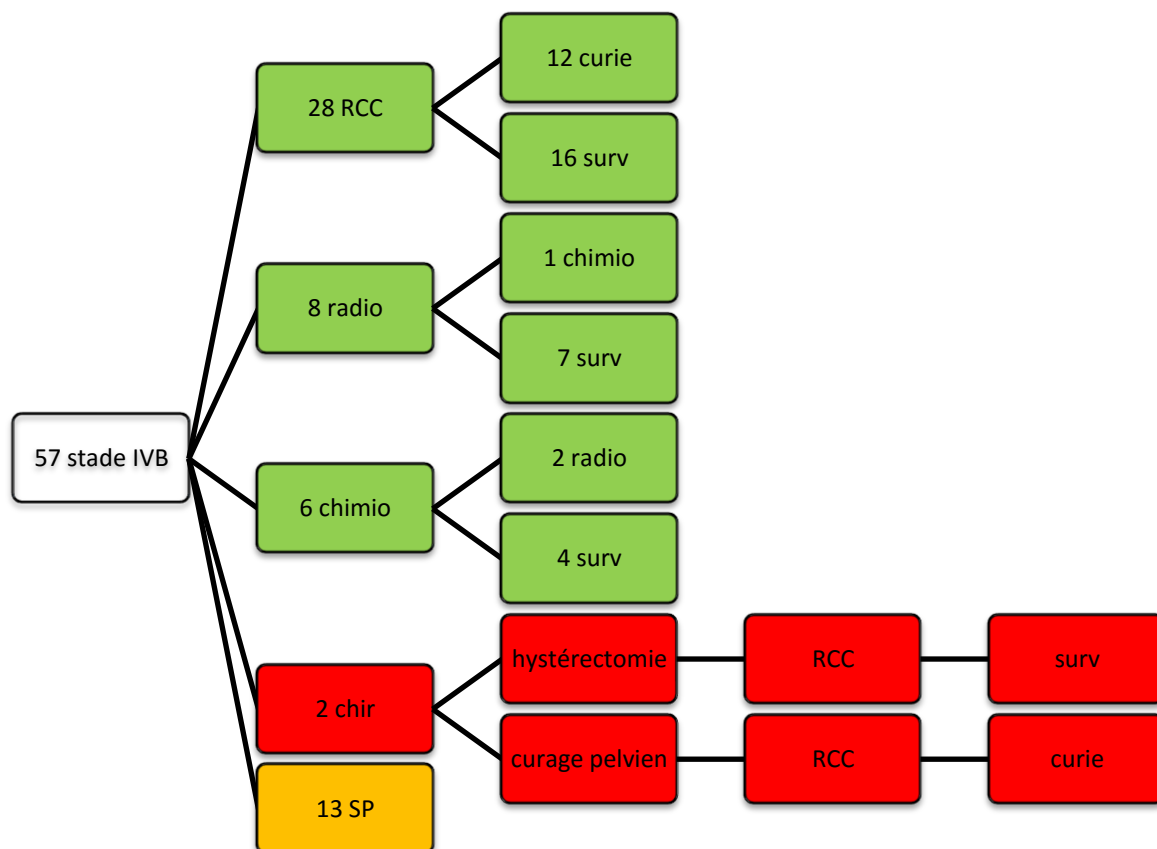
Le taux de survie à l'issue de la période d'observation, pour ce groupe de patientes, est de 73,5% (avec 50 patientes décédées).

26,5% des patientes (50 patientes) ont récidivé (dont 30 métastases à distance).

#### d) Stades IVB

64,9% des patientes ont eu un bilan d'extension par IRM, 56,1% ont eu un TEP-scanner.

77,2% des dossiers ont été présentés en RCP, dont 68,4% des décisions ont été respectées. La prise en charge est détaillée dans la Figure 36.



**Figure 36. Prise en charge des cancers stade IVb (57 patientes, Réunion, 2010-2015)**

surv = surveillance, RCC = radiochimiothérapie concomitante, chir = chirurgie, curie = curiethérapie, radio = radiothérapie, chimio = chimiothérapie

  pas de respect des recommandations de la SFOG, mais respect des recommandations élargies

  pas de respect des recommandations de la SFOG

  respect des recommandations de la SFOG

Pour la prise en charge des stades IVB, la SFOG propose une radiothérapie, une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie, ce qui a été fait chez 71,9 % des patientes. Mais si on considère que la décision de soins palliatifs est adaptée à l'état général des patientes, on peut dire que 96,5% des prises en charge ont été conformes aux recommandations.

Parmi les patientes ayant eu une RCC, 3 ont eu un CLAO préalable, dont une chez qui l'envahissement ganglionnaire en lombo aortique était déjà visible au TEP-scanner.

L'hystérectomie avait été réalisée à Madagascar, puis la patiente a été envoyée à la Réunion pour la radiochimiothérapie

On note peu de récurrences (7,0% de récurrences locales, 12,3% à distance), mais par contre le taux de mortalité est élevé (43,9%).

### 3. Traitements et complications

#### a) Chirurgie

145 patientes ont bénéficié d'un traitement par chirurgie, tout geste confondu. Parmi les interventions, on compte : 60 conisations, 4 trachélectomies, 107 hystérectomies, dont 66 avec curages pelviens, en 2 temps opératoires, ou dans le même temps (intervention de Wertheim), 45 curages lombo aortiques et enfin 3 pelvectomies postérieures avec résection digestive ; plusieurs gestes pouvant être réalisés chez la même patiente. Les comptes-rendus opératoires n'étant pas tous accessibles, la voie d'abord chirurgicale (laparotomie, voie basse, ou coelioscopie trans ou rétropéritonéale), n'a pas été recueillie.

Au cours des curages lombo aortiques, en moyenne 15,9 ganglions ont été prélevés. Chez ces 45 patientes, 3 avaient eu un TEP-scanner préalable suspectant un envahissement ganglionnaire para aortique, mais seule 1 avait un réel envahissement histologique. A l'inverse, chez les 8 patientes chez qui l'on a découvert des ganglions envahis à l'anatomopathologie (1 à 6 ganglions positifs), 6 avait eu un TEP-scanner rassurant, 1 n'avait pas eu d'imagerie pré opératoire. Toutefois, seules 4 patientes ont reçu une irradiation lombo aortique. Les 4 autres n'ont reçu qu'une irradiation pelvienne, dont 2 expliquées par une altération de l'état général post-opératoire.

Pour les stades localement avancés (Ib2 à IVa), le délai entre la chirurgie (curage) et le début de la radiochimiothérapie était de 54,8 jours [IC95% 39,3-70,4], mais le délai de prise en charge, entre la date de diagnostic et le début de la radiochimiothérapie n'était pas significativement différent entre les patientes qui ont eu un curage (102,6 jours), et celles qui n'en ont pas eu (91,3 jours,  $p=0,52$ ).

Beaucoup de données sont manquantes dans les dossiers quant aux lieux de réalisation des chirurgies, ainsi que la voie d'abord chirurgicale (coelioscopie ou laparotomie) mais il semblerait que l'hôpital de St Pierre assurerait 40% de l'activité chirurgicale (dont plus de la moitié des curages lombo aortiques, l'autre moitié étant réalisée à la Clinique Sainte Clotilde). Quelques patientes ont été opérées à Mayotte, Madagascar, et Paris, avant d'être envoyées à la Réunion pour la suite de la prise en charge.

Les complications per-opératoires, toutes chirurgies confondues, ont été rares, il a été signalé 2 plaies urétérales, 1 plaie du sigmoïde, 1 choc hémorragique sur plaie de la veine iliaque primitive droite compliquée d'un infarctus du myocarde.

Toutefois les complications post-opératoires sont plus nombreuses :

- abcès : de paroi (2 patientes), de la loge de curage pelvien (1), du cul-de-sac de Douglas (1)
- lymphocèles (3) compliqués de pyélonéphrite obstructive, lymphoedèmes du membre inférieur droit avec hémiparésie droite (2), ascites chyleuses (2)

- fistules : rectovaginales (2), vésicovaginale (1), urétérorectales (2), entérovaginale (1)
- éviscérations / éventrations (2)
- hématome du psoas (1), ou du cul-de-sac de Douglas (1)
- hydrocolpos (1), désunions vaginales (5)
- occlusion sur bride (2)

#### b) Radiothérapie et chimiothérapie

201 patientes ont eu un traitement par radio-chimiothérapie concomitante, 34 par radiothérapie sans chimiothérapie concomitante, et 16 par chimiothérapie sans radiothérapie concomitante.

L'irradiation a été complétée en moyenne en 39,2 jours, avec un étalement de 2 à 132 jours.

- **Radiothérapie**

Comme nous l'avons énoncé précédemment, sur l'île, seules 2 structures assurent le traitement par radiothérapie : l'hôpital de St Pierre et la clinique Ste Clotilde. Ainsi 58,8% des patientes ont été traitées à la clinique Ste Clotilde, et 38,9% à St Pierre. 3 patientes ont été traitées à Paris (Institut Gustave Roussy), à Limoges et en Tanzanie.

86,7% des patientes ont eu un traitement par radiothérapie dans un but curatif avec une dose moyenne de 45,3Gy pour l'irradiation principale, mais comme la plupart des patientes ont bénéficié d'un complément d'irradiation, les doses cumulées atteignaient en moyenne 51Gy (allant chez certaines patientes jusqu'à 75 Gy avec 45 Gy et un complément de 30 Gy sur le pelvis). 100 patientes ont eu un complément de radiothérapie de 18,2 Gy [IC95% 17,1-19,3] sur la tumeur, les paramètres, les ganglions.

3,5% des patientes ont eu une radiothérapie hémostatique avec une moyenne de 31,3Gy, et enfin 9,7% ont eu de la radiothérapie palliative avec en moyenne 39,7Gy.

Les effets indésirables immédiats les plus fréquents de la radiothérapie sont décrits dans le tableau 5.

**Tableau 5. Pourcentage de patientes ayant eu des effets indésirables de la radiothérapie dans le traitement du cancer du col de l'utérus (235 patientes, Réunion, 2010-2015)**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cystite	67,7	6,8	0,9	0
Iléite	48,5	12,8	2,6	0,4
Rectite	55,3	8,1	0	0
Epithélite vulvaire	2,5	1,3	1,3	0

Parmi les complications tardives, on retrouve :

- cystites radiques (3 patientes), colite radique (1), rectites radiques (10) avec prise en charge par caisson hyperbare ou plasma argon, entérites radiques (5)
- fistules : rectovaginales (3), rectovésicale (1), vésicovaginales (3)
- sténoses post-radiques du rectum (2) ou du vagin (1)

- **Chimiothérapie**

Parmi les patientes ayant été traitées par chimiothérapie, 35,4% ont eu un traitement associant du 5FU et un sel de platine (largement utilisée à la Clinique Sainte Clotilde), 54,7% n'ont eu que des sels de platine (à l'hôpital de St Pierre), et 9,9% un sel de platine et du Taxol. Elles ont reçu en moyenne 4 cures.

Concernant la chimiothérapie, les effets indésirables sont peu renseignés. Il est néanmoins décrit :

- des asthénies sévères (5 patientes)
- troubles hématologiques : anémies (20, nécessitant une transfusion), neutropénies (30 dont 25 fébriles avec sepsis sur point de départ urinaire ou sur PAC), thrombopénies (8)
- mucites (5)
- nausées grade 2-3 (10), vomissements grade 2-3 (15), diarrhées grade 3 (2)
- insuffisances rénales (8)

- neurotoxicités avec troubles des extrémités (3), hypoacousie (1)
- 1 infarctus du myocarde après utilisation d'Avastin, 1 embolie pulmonaire
- les complications sur PAC sont des effets indésirables indirects de la chimiothérapie, et ont compris : 1 abcès sur PAC, 10 infections, 5 thromboses

### c) Curiethérapie

148 patientes ont été traitées par curiethérapie: 49,2% dans le service de radiothérapie de l'hôpital de St Pierre, 40,6% à l'Institut Gustave Roussy à Paris. 5 patientes ont été traitées à la Clinique Ste Clotilde (avant 2013), 6 à l'Institut Paoli Calmette à Marseille, 2 à l'Oncopole de Toulouse, 3 au Centre Léon Bérard à Lyon, 1 patiente à Caen, et enfin 1 patiente en Tanzanie.

Dans les centres anti-cancers de métropole, il y a principalement de la curiethérapie à débit pulsé. A St Pierre, avant 2013, était réalisée de la curiethérapie bas débit. Le 17 mai 2013, une expertise de l'Agence régionale de santé et de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) avait abouti à la conclusion que le service présentait des "risques d'atteinte à la sécurité des soins", obligeant le CHU à suspendre l'accueil des patientes, et obligeant l'envoi des patientes en métropole (un partenariat a été établi avec l'Institut Gustave Roussy) pour la réalisation de la curiethérapie (la radiothérapie a pu être poursuivie à la clinique Sainte Clotilde). Le service avait été autorisé à reprendre son activité le 9 Octobre 2013, après avoir appliqué des mesures correctives et obtenu l'approbation de l'ASN. Depuis, on y pratique la curiethérapie à haut débit. Cela a permis de réaliser des traitements en ambulatoire, au lieu d'une hospitalisation de plusieurs jours.

Depuis cette curiethérapie haut débit, toutefois, à la Réunion, on ne réalise que les curiethérapies vaginales. En cas d'indication de curiethérapie utéro vaginale, les patientes ont continué à être envoyées en métropole, un périple lourd, tant pour la patiente et ses proches, que pour la sécurité sociale.

Chez les patientes qui ont eu la curiethérapie à la Réunion, le délai entre le début de la radiothérapie et la fin de la curiethérapie était de 82,4 jours [IC95% 73,2-97,7], alors que chez celles parties en métropole, ce délai était de 77,0 jours [IC95% 60,5-93,6]. La proportion de patientes ayant un délai dépassant les 55 jours était de 69,3% chez les patientes parties en métropole, contre 82,1% chez celles restant à la Réunion, mais la différence n'était pas significative ( $p=0,12$ ).

Il y a peu de complications à la curiethérapie, il n'est décrit que 3 cas de dépose précoce de matériel pour intolérance, 2 perforations utérines, 1 désunion vaginale après la 1<sup>e</sup> cure de curiethérapie, 1 infection urinaire, et 1 endométrite.



#### 4. *Suivi*

Le suivi des patientes était difficile à évaluer, car il était réalisé en alternance avec leurs médecins de ville, et les détails des entretiens étaient compliqués à obtenir.

Ainsi, nous ne pouvons conclure qu'à une durée médiane de suivi de 15,1 mois concernant la période d'étude.

Nous n'avons que 23 patientes pour qui nous avons une consultation au-delà du 29/02/2016. Les 281 autres répondent à la définition théorique des "perdus de vue". Toutefois, il est possible que certaines patientes aient eu une consultation de suivi dans les mois qui ont suivi le début de notre recueil, et qu'elles ne soient pas à proprement parler perdues de vue. 30 patientes Mahoraises, reparties à Mayotte après leur traitement, ont par contre été effectivement perdues de vue.

### B. Discussion

#### 1. *Bilan d'extension*

Parmi nos patientes, seules 67,2% des patientes avec un stade  $\geq$  Ib2 ont eu un TEP-scanner. Parmi les causes de manquement, on peut évoquer le fait qu'il n'y a qu'une seule machine de TEP-scanner sur toute l'île, qui a connu plusieurs pannes pendant cette période. Une fois les réparations achevées, les délais pouvaient atteindre 148 jours (soit 5 mois) ! A St Pierre, les médecins ont décidé, en cas de délai trop important, de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien. En l'absence de signe radiologique d'envahissement ganglionnaire, ils proposent aux patientes un staging ganglionnaire par curage lombo aortique par voie rétropéritonéale.

#### 2. *Prise en charge*

La médiane de temps entre le diagnostic et le début du traitement était de 68 jours. Dans la littérature, on retrouve des délais allant jusqu'à des médianes de 97 jours <sup>[87]</sup> alors que le délai d'initiation au premier traitement recommandé par la NHS du Royaume Uni est de 31 jours <sup>[88]</sup>. Dans l'étude de Capelle, portant sur 207 patientes, le raccourcissement des délais étaient liés au statut économique plus élevé, car cela permettait aux patientes d'avoir un premier rendez-vous chez un médecin spécialiste du privé plus rapide <sup>[87]</sup>.

Nous récapitulons la prise en charge des patientes selon leur stade dans le tableau 6 suivant.

**Tableau 6. Récapitulatif de la prise en charge des patientes (304 patientes, Réunion, 2010-2015)**

	la1	la2-lb1	lb2-II-III-IVa	IVb
Nombre de patientes	20	38	189	57
IRM (%)	30	86,6	85,2	64,9
TEP (%)	5	60,5	65,1	56,1
RCP (%)	70	84,2	85,2	77,2
respect RCP (%)	100	75	85,1	68,4
respect recommandations SFOG (%)	50	42,1	48,7	71,9
respect recommandations élargies (%)	80	39,5	60,3	96,5
décès (%)	10	10,5	26,5	43,9
récidive locale (%)	15	5,3	10,6	7,0
récidive à distance (%)	5	7,9	15,9	12,3

Au total seuls 52,3% des traitements administrés sont conformes aux recommandations de la SFOG, 65,8% si on prend en compte l'état général du patient, son âge et d'autres recommandations régionales.

On remarque que le taux de respect des recommandations les plus faibles sont pour les stades la2-lb1, où, nous l'avons évoqué précédemment, il existe une grande diversité des options thérapeutiques. Il faudra peut-être envisager à l'avenir de revoir ces recommandations, et les rendre plus claires et compréhensibles pour les praticiens, afin que les prises en charge soient moins hétérogènes.

Dans son étude de 2015 portant sur 385 patientes australiennes et 369 canadiennes, Kang compare les traitements reçus par les patientes aux taux attendus de traitement optimal. Il remarque que la chirurgie est utilisée à bon escient avec des taux observés similaires aux taux attendus, alors que la radiothérapie, la chimiothérapie et la radiochimiothérapie sont sous-utilisées. Les traitements administrés sont conformes aux recommandations dans les petits stades et tendent à s'en éloigner dans les stades plus avancés.

Sur nos 189 patientes ayant un stade Ib2 à IVa, 48,7% ont reçu les 3 composantes essentielles du traitement, à savoir la radiothérapie, la chimiothérapie et la curiethérapie. 82,6% ont reçu de la radiochimiothérapie, et seules 50,2% de la curiethérapie. Une évaluation des pratiques professionnelles portant sur 1048 patientes de ces mêmes stades en Virginie aux USA, montre que seules 33,1% des patientes ont reçu les 3 traitements (ils ont exclu les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de clôturation). Au total 77,1% des patientes ont reçu un traitement par chimiothérapie, 76,6% par radiothérapie, 54% par curiethérapie. Les indicateurs prédictifs d'un traitement optimal étaient l'âge inférieur à 66 ans, les stades FIGO plus faibles, et un traitement dans une grande structure anti-cancer (facilitée par le domicile proche, et un statut économique plus élevé) <sup>[89]</sup>.

On remarque qu'aux USA comme à la Réunion, les manquements à la triade thérapeutique sont principalement liés au défaut de traitement par curiethérapie. Parmi les justifications liées à l'absence de curiethérapie chez les patientes Réunionnaises, on retrouve :

- le refus de la patiente d'avoir de la curiethérapie (10 patientes)
- l'impossibilité technique de réaliser la curiethérapie : col sténosé (1), perforation utérine (2)
- la fermeture brutale du service de curiethérapie en 2013 (2), avec des patientes qui n'ont pas pu être redirigées vers un autre centre dans les temps impartis
- les problèmes liés à l'EVASAN (Evacuation Sanitaire) à Paris :
  - difficultés administratives avec des patientes Comoriennes sans papier (4), nécessitant parfois des délais trop longs et ainsi ne permettant pas de réaliser la curiethérapie dans les délais impartis (2)
  - refus des patientes de partir en métropole (4)
  - difficultés techniques liées au transport en avion des patientes en métropole : épilepsie mal contrôlée (1), oxygène dépendance (1)
  - patiente comorienne perdue de vue à Paris (1), qui ne s'est pas présentée à son rendez-vous à l'hôpital

L'EVASAN, en plus de ses problèmes administratifs, n'est pas sans prix. D'après la Direction des Affaires Financières de l'hôpital de St Pierre, que nous avons interrogé, une EVASAN coûte en moyenne à la société, pour un patient sans accompagnement (hors prise en charge médicale qui est fonction de sa pathologie, et est remboursée de toutes façons par l'assurance maladie) : 1560€ pour le billet d'avion et 1625€ par semaine sur place, en comptant 2 allers-retours au centre anti-cancer de soins par ambulance ou taxi (un premier pour la consultation d'annonce, et le deuxième pour le traitement à proprement parler) et l'hébergement en maison médicale, soit 3185€ par patiente, soit 235 690€ pour les 74 patientes envoyées en métropole pour la période 2010-2015.

Concernant le refus des femmes réunionnaises vis-à-vis de la curiethérapie, cela peut être expliqué par leur pudeur en ce qui concerne l'intimité et l'appareil génital. Etant donné leur appréhension face au frottis, on peut aisément comprendre leur anxiété face à la curiethérapie. En interrogeant ses patientes, Long<sup>[90]</sup> a mis en évidence l'importance d'une information claire, loyale, compréhensible, dans leur langue maternelle, pour diminuer les sentiments de peur et d'anxiété. Même s'il est parfois difficile d'expliquer le traitement aux patientes Mahoraises, nous avons au moins la chance d'avoir un interprète à la Réunion, ce qui n'est pas le cas en Métropole. Une fois là-bas, les patientes se retrouvent donc à des milliers de kilomètres de leur famille, sans comprendre exactement ce qu'on va leur faire.

On aurait pu penser que le délai entre le début de la radiothérapie et la fin de la curiethérapie serait plus long pour les patientes partant en métropole comparativement aux patientes restées à la Réunion pour la curiethérapie, au vu du long voyage et des formalités administratives. Toutefois, comme nous l'avons dit précédemment, sur l'île, on y réalisait des curiethérapies vaginales, après hystérectomie. Or après la chirurgie, il fallait attendre la cicatrisation vaginale environ 6 semaines avant de débiter la curiethérapie. Cela explique donc les délais plus importants par rapport aux patientes partant en métropole, qui pouvaient bénéficier d'une curiethérapie utéro-vaginale immédiatement après la RCC.

Ainsi, le projet de mise en place de la curiethérapie utéro vaginale à la Réunion prend tout son sens. Il permettrait non seulement de supprimer les coûts liés aux EVASAN, mais également de réduire les délais entre radiothérapie et curiethérapie, ce qui est facteur pronostic de récurrence locale<sup>[91,92]</sup>, et d'augmenter le taux de patientes pouvant bénéficier de cette thérapeutique.

De surcroît, on note un taux faible de curages lombo aortiques. En effet, sur les 189 patientes avec un stade Ib2-IVa, si on retire les 7 patientes avec une imagerie évocatrice d'atteinte ganglionnaire lombo aortique, et les 10 patientes OMS 3-4, 172 patientes auraient pu bénéficier d'un curage lombo aortique de staging, au lieu de quoi seules 36 personnes parmi cette population, et 11 autres parmi les autres stades (hors recommandations), en ont profité, soit un taux de 27,3% de CLAO par rapport à ce qui était attendu.

Les divergences entre la stadification clinique (avec imagerie) et chirurgicale, ont déjà été prouvées, avec des taux variant entre 18 et 45% selon les études<sup>[93]</sup>. Dans notre série, le curage a permis une restadification des patientes dans 19,1% des cas. Le taux de complications était de 12,8% (6 lymphocèles, lymphoedèmes, ascite chyleuse), aucune plaie digestive ou vasculaire n'a été rapportée, ni de nécessité à une laparoconversion. Comme nous l'avons dit précédemment, le délai entre le diagnostic et le début du traitement par RCC n'était pas significativement allongé chez les patientes qui ont bénéficié d'un CLAO préalable ( $p=0,52$ ). Telle l'étude de Kohler<sup>[93]</sup>, malgré nos faibles effectifs, nous sommes

tentés de souligner l'intérêt du CLAO, avec peu de morbidités opératoires, sans retarder le traitement par radiochimiothérapie.

Une moyenne de 15,9 ganglions (extrême 4-37) retirés lors de nos CLAO correspond au nombre de ganglions rapportés par d'autres études <sup>[26,94-101]</sup>. Sans imposer de limite arbitraire au nombre de ganglions prélevés, un total inférieur à 10 ganglions suscite toujours le débat. Il est donc important de réaliser des curages lombo-aortiques extensifs. Dans notre série, seules 7 des 47 patientes ont eu un curage ramenant moins de 10 ganglions (minimum 4 ganglions), on a ainsi 85,1% de CLAO respectant les critères de qualité d'exérèse chirurgicale.

Entre les patientes ayant bénéficié de la radiothérapie seule, et celles en concomitance avec la chimiothérapie, 235 ont été irradiées.

Umayahara, dans son étude comportant 68 patientes, lesquelles ont reçu en moyenne entre 30 et 41,4Gy, décrit environ 11,8% des patientes présentant une iléite minimum grade 3 (environ 3% chez nous). Il décrit même un cas de perforation rectale suite à l'irradiation <sup>[102]</sup>. Marnitz, parmi ses 255 patientes, ne retrouve aucune toxicité génito-urinaire supérieure ou égale au stade 3, mais 6% de nausée grade 3, 3% de vomissements grade 3, et <2% de diarrhée grade 3 <sup>[103]</sup>. Enfin Sayed, dans son expérience comportant 60 patientes qui ont reçu environ 45±4 Gy, ne décrit aucune réaction de grade 3 ou 4 <sup>[104]</sup>.

Néanmoins, il est difficile de comparer les complications dans ces différentes populations, qui ont reçu des protocoles de traitement différents.

Enfin, nous pouvons souligner le taux très faible de consultations oncogériatriques. Il existe un test de dépistage, le questionnaire G8 issu de l'étude Oncodage (Annexe V). Il permet d'identifier les personnes âgées (70 ans ou plus) atteintes de cancer à risque de mauvaise tolérance d'un traitement anticancéreux, parce qu'elles présentent une dénutrition, des comorbidités, une polymédication, des troubles cognitifs... et de leur proposer une consultation adaptée aux anomalies dépistées et/ou une évaluation gériatrique approfondie avant de commencer le traitement anticancéreux. Il comporte 8 questions, et est très rapide (temps médian de remplissage 4,4 minutes). Or la moitié des praticiens interrogés en RCP en 2015 n'avaient jamais entendu parler de ce questionnaire. Il a été mis en place dans le service de gynécologie obstétrique depuis décembre 2015.

### 3. *Suivi*

Le suivi des patientes est une des limites majeures de notre étude. Les dernières patientes incluses en décembre 2015 n'ont bénéficié d'un suivi que de 2 mois, et 92,4% des patientes répondent à la définition théorique des perdues de vue, un taux très alarmant.

Les données sur l'impact psychologique et social des traitements sont très peu renseignées dans les dossiers. Il est possible que les questions soient posées en consultation mais que les réponses ne soient pas rapportées dans les dossiers, ou il est possible aussi que les praticiens assurant le suivi de leurs patientes soient focalisés sur les complications médicales de leurs traitements (fistules, nausées), et peu sur l'état psychique de leurs patientes.

Or on sait que les traitements du cancer du col de l'utérus ont des effets notables sur le confort physique, l'image corporelle et l'estime de soi, la fonction sexuelle et la fertilité, ce qui peut avoir un profond impact sur la qualité de vie <sup>[105]</sup>.

Des études sur la qualité de vie ont été réalisées chez des patientes traitées par radiothérapie <sup>[25]</sup> ou par radiochimiothérapie <sup>[106]</sup>. Dans les 6-18 mois suivant la fin du traitement, leur score de qualité de vie rejoint celui des patientes témoins, bien qu'une différence persiste sur les fonctions urinaires, digestives et sexuelles. En cas d'exentération pelvienne, les difficultés sociales, sexuelles et physiques, notamment pour l'image corporelle, peuvent être améliorées par les chirurgies de reconstruction permettant de restaurer les fonctions des organes du pelvis (stomie digestive, néo vessie par Bricker ou formation d'un néo vagin).

Toutefois, en cas de complications post opératoires, les patientes semblent ressentir des niveaux plus élevés d'anxiété <sup>[107]</sup>.

En Italie, l'administration de questionnaires de qualité de vie, est devenue une nouvelle pratique standard, incluse dans les prestations des centres de santé, et donne l'impression aux patients que les praticiens sont plus attentifs à leurs attentes. L'amélioration de nos pratiques passe sans doute par une évaluation de cet aspect, et ce, tous cancers confondus <sup>[108]</sup>.

### C. Conclusion

L'évaluation de ces pratiques professionnelles portant sur une cohorte de 304 patientes entre 2010 et 2015 dans un cancer multidisciplinaire, intriquant de multiples intervenants, nous permet en premier lieu de souligner les efforts des équipes pour travailler ensemble, notamment à travers un taux global de présentation des dossiers en RCP de 82,6%.

Toutefois, des améliorations restent à apporter pour augmenter le taux de respect des recommandations, qui pour l'instant n'avoisine que les 69,4% ; des efforts pour respecter les décisions prises en RCP doivent être entrepris, cela passant très probablement par une augmentation du recours aux consultations en oncogériatrie, après systématisation du questionnaire G8 chez les patientes  $\geq 70$  ans. La curiethérapie fait défaut dans la plupart des prises en charge sur l'île, et nous espérons que la mise en place de la curiethérapie utéro vaginale sur l'île permettra d'améliorer la prise en charge des patientes.

Le curage lombo aortique par voie rétropéritonéale, fait partie d'une des chirurgies les plus difficiles que soit amené à réaliser le chirurgien gynécologue. La formation de cette technique nécessite d'être renforcée dans les différents établissements de l'île possédant l'agrément d'oncologie gynécologique; afin d'augmenter le nombre de patientes pouvant en bénéficier. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le curage lombo aortique a un effet curatif en plus de son rôle de staging <sup>[27,28]</sup> ; et en cas de négativité, cela permet d'épargner les intestins dans une irradiation extensive, comportant de nombreux effets indésirables.

Enfin, l'optimisation de la prise en charge de nos patientes passe par l'évaluation de l'impact du traitement sur la qualité de vie ; cette partie est pour l'instant complètement occulte dans nos pratiques actuelles.

## V. EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES SUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS CHEZ LA FEMME ENCEINTE, A LA REUNION (2010-2015)

### A. Case reports

La 1<sup>e</sup> patiente, Mme A., est une patiente de 30 ans, G6P5, adressée par l'hôpital de Mayotte par EVASAN, après découverte d'un cancer du col de l'utérus à 21 SA (semaines d'aménorrhée). En effet, la patiente se plaignait d'une pesanteur pelvienne, et au toucher vaginal, il a été découverte une masse cervicale de 5,7cm, confirmée à l'IRM, avec envahissement des paramètres proximaux, classant la tumeur au stade IIB. La biopsie cervicale montrait la présence d'un carcinome épidermoïde.

Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, la patiente a tout d'abord bénéficié d'une chimiothérapie par Carboplatine et Taxol (1 cure). Mais suite à une rupture prématurée des membranes avec chorioamniotite à 28SA, la patiente a accouché très rapidement par voie basse. En post partum immédiat, la patiente a bénéficié d'un curage lombo aortique par coelioscopie rétro péritonéale, qui ne montre pas d'envahissement (0N/17). Le traitement suivant a consisté en une RCC par 4 cures de cisplatine et 45 Gy en 25 fractions. Il a été proposé à la patiente de réaliser une curiethérapie utéro vaginale à l'Institut Gustave Roussy à Paris. La patiente refusant de partir si loin, on lui a proposé une hystérectomie inter annexielle avec curages pelviens (ypT1a1 N0 R0), puis une curiethérapie à 7 Gy de la tranche vaginale. Le TEP-scanner réalisé à la fin du traitement montrait une réponse complète. La patiente a eu un suivi de 17 mois, elle est actuellement en rémission.

La 2<sup>e</sup> patiente, Mme B., 32 ans, G3P1, avait eu un frottis récent pathologique ASCUS, qui n'avait pas été contrôlé. Elle a consulté à 26 SA pour des métrorragies. La biopsie montrait un adénocarcinome, mesurant 7cm à l'IRM, classé stade IB2.

La patiente a reçu 5 cures de Carboplatine Taxol, puis à 36SA, elle a été césarisée et on a extrait un garçon de 3,2kg Apgar 10-10-10. La césarienne s'est compliquée d'une hémorragie de la délivrance avec des pertes estimées à 850cc, liées à des varices importantes du segment inférieur. Un curage lombo aortique a été réalisé dans le même temps par laparotomie. Le curage étant négatif (0N/19), la patiente est ensuite traitée par RCC pelvienne, puis par curiethérapie utéro vaginale à Paris (15 Gy). Enfin, il a été décidé d'une



chirurgie de clôture par colpohystérectomie élargie et annexectomie bilatérale (ypT1b R0). Le frottis sur la tranche vaginale réalisé 6 mois après, était normal. La patiente est considérée en rémission, après 25 mois de suivi.

La 3e patiente, Mme S., 42 ans, G12P10, a consulté pour des métrorragies à 24SA, on a découvert un carcinome épidermoïde du col de 4,5cm à l'IRM, classé FIGO IB2. La patiente a tout d'abord bénéficié de 2 cures de chimiothérapie par Carboplatine et Taxol. Puis elle a été césarisée à 36SA+4 jours, donnant naissance à un garçon de 2,8kg, Apgar 10-10-10. Un curage lombo aortique par voie coelioscopique rétropéritonéale a été effectué dans le même temps. Elle a reçu par la suite une RCC pelvienne (curage négatif 0N/9). L'examen clinique et l'IRM réalisés 1 mois après la fin du traitement étaient en faveur d'une rémission.

Enfin, la dernière patiente, Mme R., 38 ans, G3P2, a eu un frottis à 36SA, qui montrait un adénocarcinome. Elle avait eu un frottis plus de 3 ans auparavant, qui était normal. A l'IRM, on retrouvait une lésion de 1,3cm, classée IB1. La patiente a accouché par césarienne une semaine après le diagnostic, à 37SA + 4 jours, d'un garçon de 2,4kg, Apgar 10-10-10. Elle a été traitée par RCC pelvienne avec du cisplatine. La curiethérapie utéro vaginale a été réalisée (15 Gy), et enfin, une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale et des curages pelviens, ont permis de clôturer le traitement initial. Il restait un résidu tumoral de 8mm en endocervical. Le suivi a été réalisé sur plus de 50 mois, sans récurrence.

Les 4 enfants sont nés vivants et étaient en bonne santé aux dernières nouvelles.

## B. Discussion

Le cancer du col de l'utérus concerne 1 à 12 grossesses sur 10 000.

Pour de nombreuses femmes, la grossesse est le seul moment où elles rencontreront un professionnel de santé. Il faut profiter des consultations prénatales, pour effectuer des frottis, s'ils ont été réalisés il y a plus de 2 ans (NP2) <sup>[109]</sup>.

Idéalement, le frottis doit être réalisé au premier trimestre de grossesse. En effet, en cas d'anomalie cytologique, on devra réaliser une colposcopie et au cours du 2e trimestre de grossesse, apparaît une déciduose cervicale, rendant l'interprétation de la colposcopie plus difficile.

Parmi nos patientes, aucune d'entre elles n'a reçu de frottis de dépistage au 1e trimestre de grossesse. Ceci est d'autant plus regrettable que la 2e patiente, Mme B., avait eu un frottis anormal avant grossesse, qui n'avait pas été contrôlé.

D'un côté, la découverte précoce d'un cancer du col de l'utérus pendant la grossesse, aurait permis d'initier plus rapidement le traitement. D'un autre côté, la découverte précoce de ces tumeurs mesurant plus de 4 cm aurait incité à une interruption de grossesse, alors que nos patientes ont presque toutes pu mener une grossesse à terme avec naissance d'un enfant vivant et en bonne santé.

Les 4 patientes ont eu un bilan d'extension par IRM, examen non irradiant, et qui a pu être complété par un TEP-scanner après extraction foetale chez 2 d'entre elles.

D'après les recommandations françaises <sup>[110]</sup>, en cas de tumeur mesurant plus de 4cm, il est plutôt préconisé de réaliser une césarienne dès que possible (dans les 6 à 8 semaines suivant le diagnostic), et un curage lombo aortique. Ensuite le traitement consiste en une RCC dont la hauteur d'irradiation dépend du curage lombo aortique.

Le traitement proposé à ces patientes Réunionnaises par chimiothérapie néo adjuvante, puis poursuite du traitement dans le post-partum, correspond en fait au Guidelines de l'European Consensus Meeting <sup>[111]</sup>.

Concernant la 4e patiente, avec une tumeur IB1 de moins de 2cm, découverte après 25SA, Morice <sup>[110]</sup> propose une surveillance clinique et IRM jusqu'à maturité foetale. Puis après extraction foetale par césarienne, on peut réaliser un curage pelvien. Si celui-ci est négatif, le traitement peut être complété par une colpohystérectomie élargie. En cas de curage pelvien positif, le curage peut être étendu en lombo aortique, pour délimiter la hauteur d'irradiation pour la RCC. Mme R., quant à elle, a été traitée d'emblée par RCC puis curiethérapie. La SFOG <sup>[22]</sup> propose ce genre de traitement chez les patientes non enceintes, en cas de tumeur IB1, uniquement en cas de curage pelvien positif. Mme R. a probablement été sur-traitée.

Hormis pour la 1e patiente, qui a eu un accouchement spontané prématuré, le délai de 3 semaines entre la dernière chimiothérapie et la césarienne a bien été respecté. En effet, cette latence permet d'éviter un geste chirurgical au moment d'une aplasie chimio induite.

Il est préconisé de réaliser un accouchement par césarienne en cas de tumeur du col de l'utérus, car le risque de saignement, d'une dissémination lymphatique ou d'une dissémination sur la cicatrice d'épisiotomie, est important en cas d'accouchement voie basse. Cette recommandation a bien été suivie, sauf dans le cas de la 1e patiente, dont l'accouchement spontané a été très rapide <sup>[111]</sup>.

### C. Conclusion

Etant donné que toutes les patientes enceintes avec un cancer du col de l'utérus traitées sur l'île ont eu une issue favorable, sans récurrence ni décès à l'issue de notre période d'observation, ce chapitre ne permet pas de répondre à l'objectif principal, à savoir comprendre la surmortalité des patientes atteintes d'un cancer cervical. Toutefois, cela permet d'ouvrir une parenthèse, et de voir la prise en charge réalisée chez ces patientes.

L'expérience des centres hospitaliers de La Réunion reste modeste, ce qui explique une prise en charge variable et non conforme aux recommandations françaises.

Des améliorations restent à apporter concernant le dépistage du col de l'utérus chez la patiente enceinte.

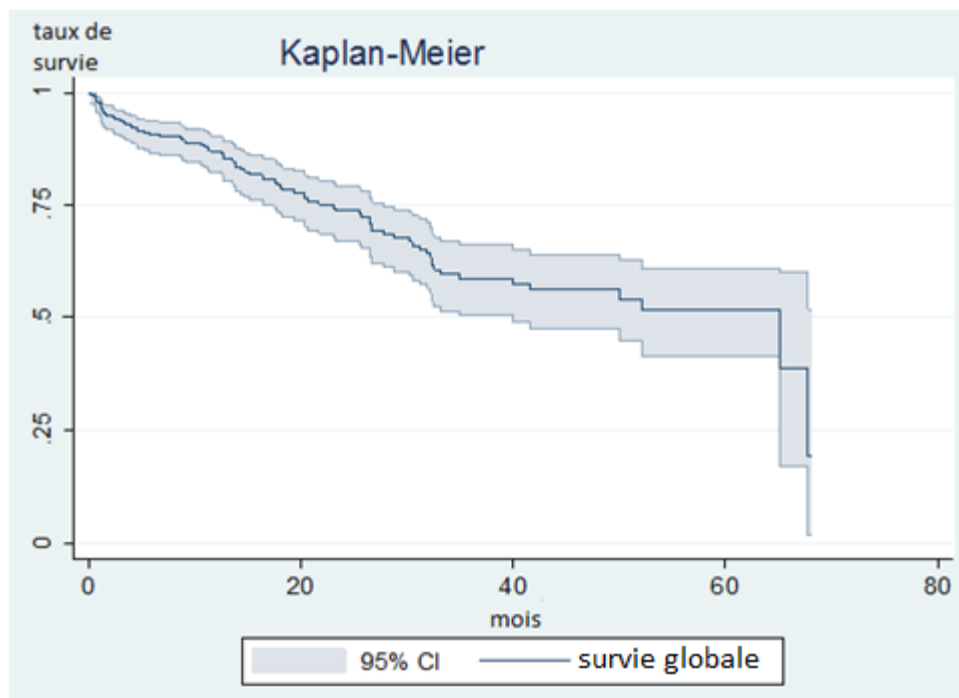
Des protocoles sur la prise en charge des cancers pendant la grossesse devraient être mis à disposition de tous les praticiens, et les dossiers devraient être discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire au vu et au su des recommandations actuelles.

## VI. EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE SURVIE

### A. Résultats

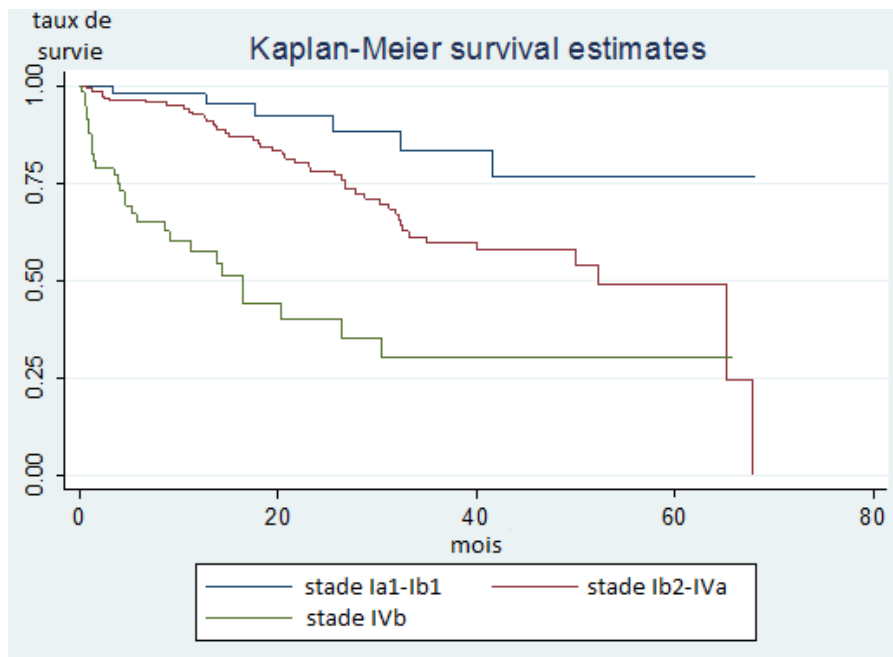
Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, la littérature a déjà montré de nombreux facteurs prédictifs de survie.

En analysant notre population de 304 patientes, avec une médiane de suivi de 15,1 mois, nous observons la courbe de survie globale suivante (Figure 37) avec un taux de survie à 12 mois à 87% [IC95% 82,2-90,5], et une survie à 24 mois à 73,8% [IC95% 67,1 - 79,3].



**Figure 37. Courbe de survie globale au cours du temps (304 patientes, Réunion, 2010-2015)**

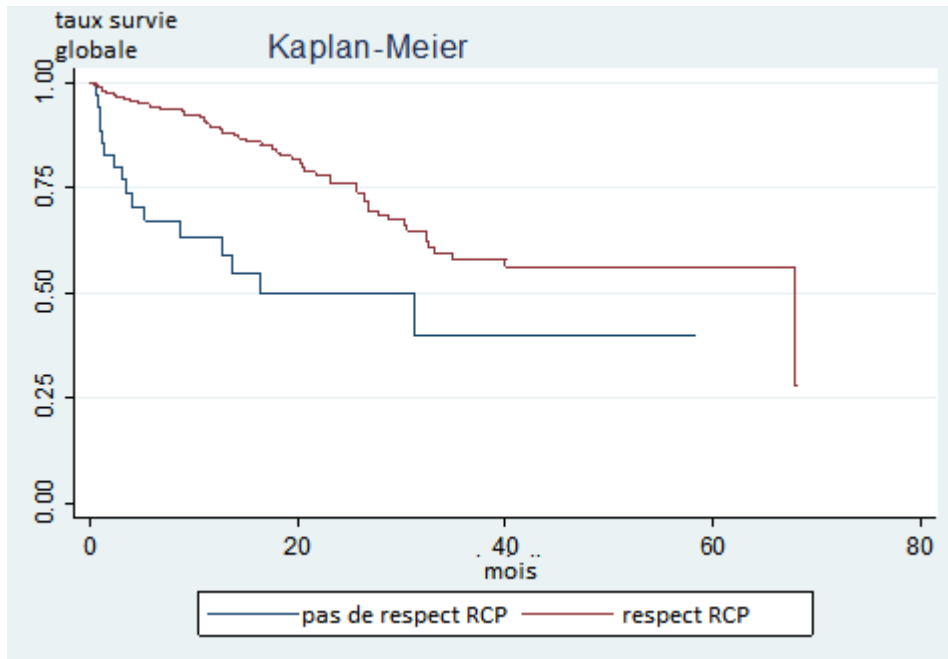
Telle la littérature, nous avons aussi trouvé que le stade FIGO était un facteur pronostic significatif de survie. Du fait du faible effectif de petits stades, nous avons regroupé les stades en 3 catégories : Ia1 jusqu'à Ib1, les localement avancés de Ib2 à IVa, et enfin les IVb (Figure 38). La survie à 12 mois pour ces 3 groupes était respectivement de 98,1% [IC95% 87,1 -99.7], 92.5% [IC95% 87.1-95.7], 57.5% [IC95% 42.5 -69.9] et la survie à 24 mois était de 92.3% [IC95% 77.3-97.5], 78.1% [IC95% 69.5 - 84.5], 40.2% [IC95% 24.3 - 55.6] ( $p < 10^{-3}$ ).



**Figure 38. Courbes de survie selon le stade FIGO (304 patientes, Réunion, 2010-2015)**

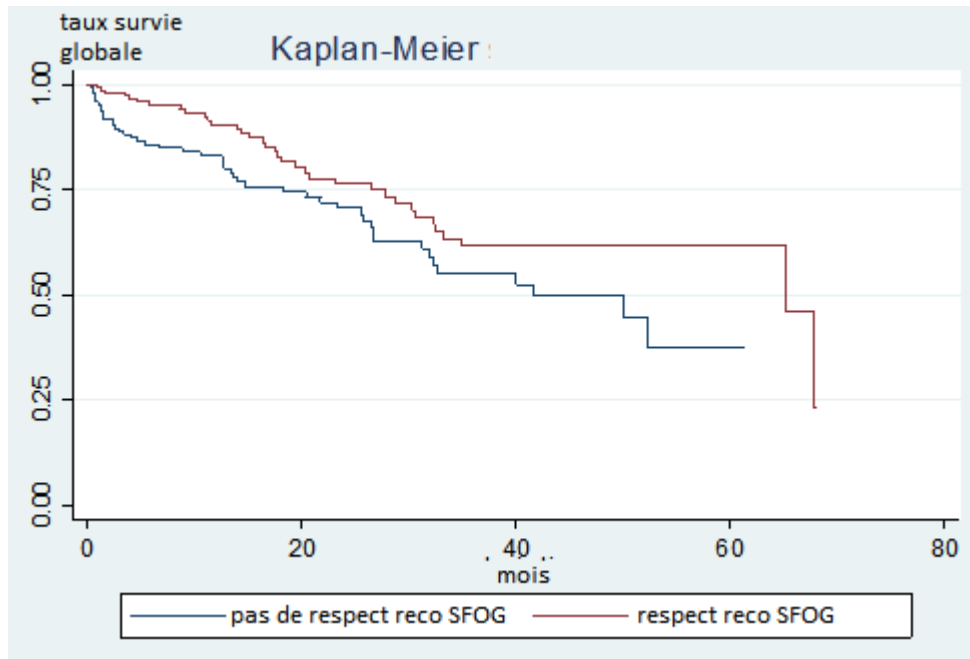
L'objectif de cette étude n'étant pas de prouver que les facteurs pronostics déjà identifiés dans la littérature étaient aussi valables dans notre population, nous n'avons pas réalisé d'autres analyses. Toutefois, nous voulions évaluer l'impact du respect de la décision de la RCP et du respect des recommandations sur la survie.

Nous avons remarqué que les patientes pour qui les décisions de RCP n'étaient pas respectées avaient une moins bonne survie que celles pour qui les décisions étaient respectées (Figure 39), avec un taux de survie à 12 mois à 63,2% [IC95% 44-77,4] et 89,7% [84,0-93,4] respectivement ( $p < 10^{-3}$ ).



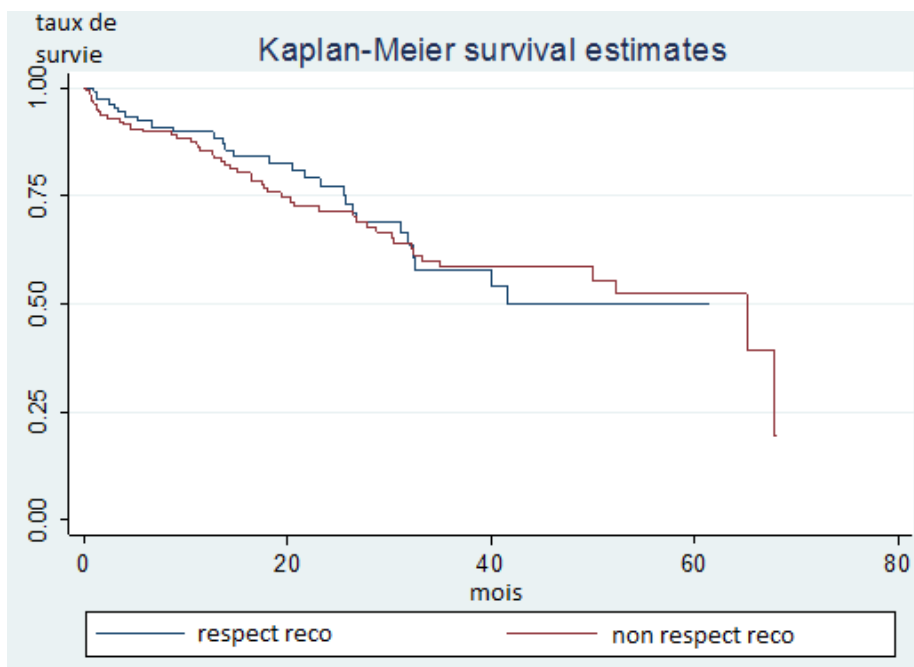
**Figure 39. Courbe de survie selon le respect (courbe rouge, 36 patientes) ou non (courbe bleue, 207 patientes) de la décision de la RCP (243 patientes, Réunion, 2010-2015. 61 données manquantes)**

D'ailleurs, les patientes pour qui les recommandations de la SFOG étaient respectées, avaient une survie supérieure que celles pour qui les recommandations n'étaient pas respectées ( $p=0,02$ ), comme illustré dans la Figure 40. En cas de non respect des recommandations, la survie à 12 mois était de 83,1% [IC95% 75,6-88,5] et à 24 mois, de 70,6% [IC95% 60,8 - 78,4], alors qu'en cas de respect, la survie à 12 mois et 24 mois était de 90,5% [IC95% 83,7-94,5] et 76,4% [IC95% 66,5-83,8].



**Figure 40. Courbes de survie selon le respect des recommandations de la SFOG (courbe rouge, 156 patientes) ou non (courbe bleue, 148 patientes) (Au total 304 patientes, Réunion, 2010-2015)**

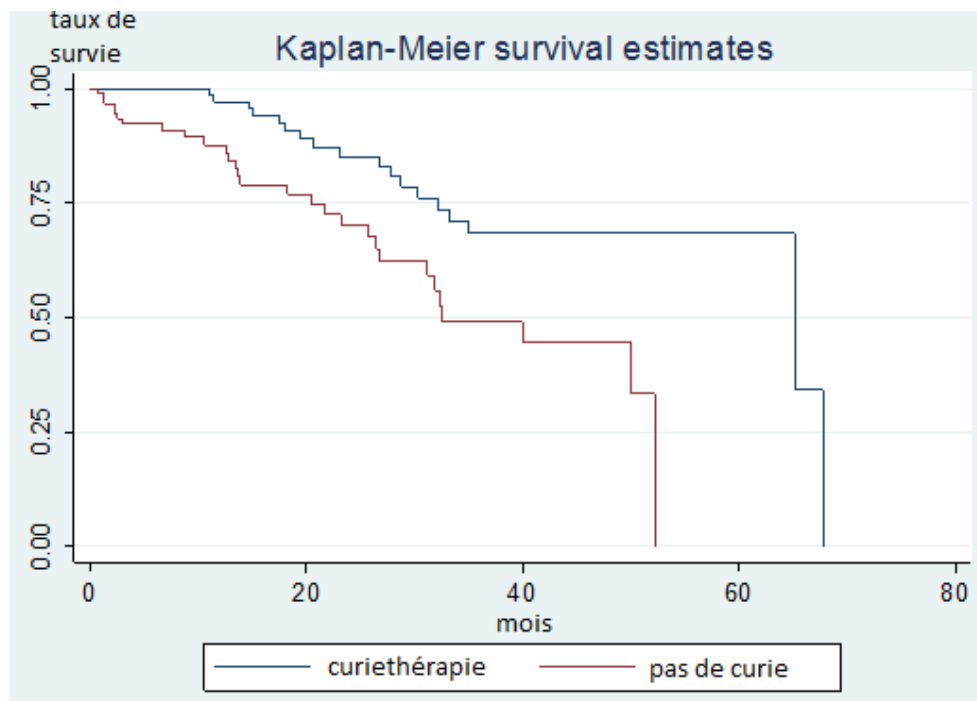
Toutefois, cette différence de survie n'était plus significative quand on prenait en compte les recommandations, adaptées à l'âge et à l'état général ( $p=0.8$ ) (Figure 41).



**Figure 41. Courbe de survie selon le respect des recommandations adaptées à l'âge et à l'état général (courbe bleue, 197 patientes) ou non (courbe rouge, 107 patientes) (Total 304 patientes, Réunion, 2010-2015).**

Dans cette deuxième partie de notre analyse de survie, nous avons focalisé notre attention sur le groupe de patientes ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé, du stade Ib2 au IVa, constituant notre plus grand groupe, soit 189 patientes.

Notamment, nous avons voulu connaître l'impact de l'absence de traitement par curiethérapie sur la survie. Il en ressort qu'en effet, un traitement adjuvant par curiethérapie améliore la survie ( $p < 10^{-3}$ ), avec une survie à 12 mois chez les patientes qui ont eu de la curiethérapie à 97,1% [IC95% 88.8 - 99.3] contre 87.7% [IC95% 78.1 - 93.3] chez celles qui n'en ont pas eu. Le taux de survie à 24 mois chez les patientes qui ont eu de la curiethérapie et celles qui n'en ont pas eu était de 84.2% [IC95% 73.4 - 92.1] et 70.2% [IC95% 56.4 - 80.3] respectivement (Figure 42).



**Figure 42. Courbes de survie selon la présence d'un traitement par curiethérapie (courbe bleue, 96 patientes, courbe bleue), ou l'absence de curiethérapie (courbe rouge, 93 patientes, courbe rouge) (total 189 patientes, Réunion, 2010-2015)**

Pour montrer l'importance de la curiethérapie dans le traitement des stades localement avancés des cancers du col utérin, nous avons voulu faire une analyse de Cox multivariée, prenant en compte les autres facteurs pronostics suffisamment significatifs.

Pour cela, nous avons tout d'abord testé chacun des facteurs pour lesquels nous avons des données suffisantes, en analyse univariée (Tableau 7).



**Tableau 7. Analyse univariée des facteurs pronostics chez les patientes du stade Ib2 au IVa (189 patientes, Réunion, 2010-2015)**

Variables	p-value (analyse univariée)
Traitement par curiethérapie	<b>10<sup>-3***</sup></b>
Age au diagnostic	
≤65 ans	<b>0,14*</b>
> 65 ans	
Domicile	
Réunion	0,21
Autre territoire OI	
Gestité	
≤ 3 grossesses	0,9
> 3 grossesses	
Type histologique	
Carcinome épidermoïde	0,3
Adénocarcinome - indifférencié	
Différentiation histologique	
Indifférenciée - peu différenciée	0,9
Moyennement - très différenciée	
Taille	
≤ 4cm	0,2
> 4cm	
Stade FIGO	
Ib2-II	<b>0,09*</b>
III-IVa	
Nombre de cures de chimiothérapie	
≥ 5 cures	0,2
< 5 cures	
Hémoglobine initiale	
<10g/dL	0,3
≥ 10g/dL	
Délai entre début de radiothérapie et fin de la curiethérapie	
≤ 55 jours	0,6
> 55 jours	
Respect des décisions de RCP	0,06
Envahissement ganglionnaire	0,7
Respect des recommandations de la SFOG	<b>10<sup>-3***</sup></b>
Respect des recommandations adaptées	0,19

\*\*\* p< 0,05, significatif

\* p< 0,2, variable prise en compte dans l'analyse multivariée

Comme nous l'avons évoqué dans la partie Matériel et Méthodes, nous avons dû regrouper plusieurs catégories de patientes du fait du faible effectif de certaines catégories isolées. Parfois, nous avons testé plusieurs seuils pour séparer les catégories, avant de choisir celui étant le plus significatif.

Ainsi, dans notre population :

- l'âge est un facteur pronostic non significatif ( $p=0,14$ ), même si les patientes de moins de 65 ans (et donc censées bénéficier d'un dépistage par frottis cervico-utérin) semblent survivre un peu mieux que celles de plus de 65 ans
- le lieu de domicile n'est pas un facteur pronostic significatif ( $p=0,21$ ). Il n'y a pas de différence de survie entre les patientes domiciliées à la Réunion au moment du diagnostic, et celles envoyées depuis d'autres territoires de l'Océan Indien (Mayotte, Maurice, Madagascar, les Comores...)
- la gestité, bien que facteur de risque connu quant à la survenue du cancer, n'est pas un facteur pronostic ( $p=0,9$ ). Il n'y avait pas de différence de survie entre les patientes ayant eu 3 grossesses ou moins, et celles en ayant eu plus de 3. Nous n'avons pas testé la parité, car c'est un facteur fortement corrélé à la gestité.
- le type histologique, bien que facteur pronostic prouvé dans la littérature, n'a pas d'impact dans la survie de nos patientes ( $p=0,3$ ). Il n'y a pas de différence de survie entre les patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde ou celles où on retrouvait un adénocarcinome ou un carcinome indifférencié à l'histologie
- la différenciation histologique non plus n'était pas un facteur pronostic dans notre population ( $p=0,9$ ). Les patientes ayant une tumeur indifférenciée ou peu différenciée, n'avait pas de taux de survie inférieur à celles avec une tumeur moyennement ou très différenciée.
- quant à la taille, même si on connaît l'importance de l'impact d'une tumeur de moins de 4cm ou de plus de 4cm, dans notre groupe de patientes minimum Ib2, la plupart avait une taille tumorale de plus de 4cm. Dans ces stades localement avancés, la taille tumorale ne semble plus être un facteur pronostic ( $p=0,2$ ).
- au sein même de notre catégorie de patientes Ib2-IVa, les différents stades n'étaient pas non plus un facteur pronostic ( $p=0,09$ ), même si on observe tout de même une tendance à une meilleure survie chez les patientes Ib2 et II, que chez les patientes III à IVa. Les taux de survie dans ces 2 groupes à 12 mois étaient respectivement de 94,9% [IC95% 88,0-97,9] et 87,6% [IC95% 75,6-94,0] et à 24 mois de 87,6% [IC95% 75,6-94] et 74,0% [IC95% 57,8-84,7].
- le nombre de cures de chimiothérapie au cours du traitement par radiochimiothérapie n'était pas non plus un facteur pronostic ( $p=0,2$ ). Les patientes ayant reçu un traitement

complet par 5 cures au minimum, n'avaient pas une meilleure survie que celles ayant eu un traitement plus incomplet.

- l'hémoglobine initiale avant le début du traitement, n'était pas non plus un facteur significatif ( $p=0,3$ ). Les patientes avec une hémoglobine  $<10\text{g/dL}$  n'avaient pas d'issue moins favorables que celles avec une hémoglobine  $\geq 10$ .

- le délai entre le début de la radiothérapie et la fin de la curiethérapie, connu pour être un facteur de récurrence locale en cas de délai dépassé de 55 jours, n'est pas un facteur prédictif de survie ( $p=0,6$ )

- contrairement aux résultats de toute notre population dans son ensemble, dans ce sous-groupe de patientes Ib2-IVa, le respect des décisions prises en RCP n'est pas significatif ( $p=0,06$ ), mais les patientes chez qui les décisions ont été respectées ont une survie à 12 mois (93,5% [IC95% 86,7-96,9]) supérieure à celles chez qui les décisions n'ont pas été respectées (79,0% [IC95% 47,9-92,7]).

- l'envahissement ganglionnaire était difficile à évaluer dans notre population, où nous n'avons que 2 patientes présentant des ganglions positifs au niveau pelvien (contre 22 curages pelviens négatifs), et seulement 3 avec un envahissement lombo aortique (37 curages lombo aortiques négatifs). Le test de log rank pour ces 2 paramètres n'était pas significatif ( $p > 0,7$ )

- le respect des recommandations de la SFOG est finalement le seul facteur pronostic significatif dans ce groupe de patientes ( $p < 10^{-3}$ ), avec un taux de survie à 12 mois de 96,9% [IC95% 88,2-99,2] chez les patientes pour lesquelles les recommandations de la SFOG ont été respectées, contre 88,5% [IC95% 79,5-93,7] pour les autres. A 24 mois, ces taux passaient à 85,8% [IC95% 73,5-92,7] et 70,5% [IC95% 57,2-80,3].

- Toutefois, en prenant en compte l'âge et l'état général des patientes dans les recommandations adaptées, ce facteur n'était plus significatif ( $p=0,19$ ).

- nous aurions voulu tester aussi d'autres facteurs biologiques SCC, CRP, les globules blancs, les lymphocytes, mais du fait de nombreuses données manquantes, à l'analyse rétrospective des dossiers, nous avons dû sursoir à ces analyses. Le SCC est très peu dosé sur l'île.

Ainsi, l'analyse multivariée de Cox a pris en compte les facteurs pronostics pour lesquels le test de log rank montrant une p-value  $< 0,2$ , soit : l'âge et le stade. Le respect des décisions prises en RCP et les recommandations de la SFOG n'ont pas été pris en compte dans l'ajustement car le respect des recommandations et l'absence de traitement par curiethérapie sont fortement intriqués. En effet, parmi les patientes pour qui les

recommandations de la SFOG n'ont pas été respectées, cela était lié dans 93,9% des cas à l'absence de traitement par curiethérapie.

Ainsi, on trouve qu'un traitement complémentaire par curiethérapie est toujours un facteur prédictif de survie significatif, même après ajustement sur l'âge et sur le stade. Les patientes qui ont bénéficié de la curiethérapie ont une survie 2,49 fois meilleure que celles qui n'en ont pas eu (OR 2,49 [IC95% 1,30-4,75],  $p = 0,005$ ).

On note que le respect des recommandations de la SFOG, même après ajustement sur l'âge et de le stade, reste un facteur protecteur significatif (OR = 0,36 [IC95% 0,19-0,71],  $p = 0,003$ ).

## B. Discussion

Nos données de survie globale, sont compatibles avec les données épidémiologiques de France métropolitaine, où le taux de survie à 5 ans est d'environ 67,8% <sup>[112]</sup>, malgré nos nombreuses patientes perdues de vue.

Nous avons montré chez nos patientes, 2 facteurs pronostics de survie intéressants :

- Les patientes pour qui les décisions de traitement ont suivi les recommandations de la SFOG, ont une meilleure survie que les autres. Cela semble logique, c'est d'ailleurs la raison pour laquelle ces recommandations ont été établies. Toutefois, dans notre population, seules 51,6% des patientes ont eu un traitement conforme aux recommandations, permettant peut-être d'expliquer en partie la surmortalité des patientes traitées à la Réunion.

- Le deuxième facteur protecteur qui, à notre connaissance, n'avait jamais été décrit dans la littérature, est le fait de respecter les décisions prises en RCP. Une étude montre que sans évaluation oncogériatrique, 30% des traitements ne sont pas adaptés à l'état général des patientes, alors que si la décision thérapeutique en RCP s'adapte à l'évaluation oncogériatrique, le traitement est suivi dans 90% des cas <sup>[113]</sup>. Dans notre populations, seules 13 patientes avaient bénéficié d'une consultation en oncogériatrie, alors que 68 patientes avaient plus de 70 ans.

Même s'il est parfois nécessaire de rappeler les recommandations durant la RCP, il est surtout important de se rappeler qu'un avis est demandé pour une patiente en particulier, avec ses comorbidités qui lui sont propres. Il est donc indispensable de proposer un traitement spécifique pour chacune des patientes, en faisant appel à l'aide aux oncogéiatres si besoin, pour que les décisions prises sont appliquées au maximum, et ainsi, permettre d'augmenter la survie des patientes.

Pour nos patientes du stade Ib2 à IVa aucun des facteurs pronostics connus dans la littérature, n'était significatif, que ce soit l'âge, le type histologique, la différenciation histologique, la taille tumorale, le stade FIGO, le nombre de cures de chimiothérapie, l'hémoglobine initiale, le délai entre le début de la radiothérapie et la fin de la curiethérapie, l'envahissement ganglionnaire, et le respect des décisions prises en RCP. Les seuls facteurs significatifs étaient : le respect des recommandations de la SFOG et la présence ou absence de traitement par curiethérapie, même après ajustement sur l'âge et le stade, qui étaient les 2 seules paramètres pour lesquels la p-value était inférieure à 0,2.

Il est étonnant que les facteurs sus-cités ne soient pas significatifs dans notre population. Cela est très probablement lié aux faibles effectifs, ou au fait que notre période d'observation était très restreinte, et les décès n'étaient pas encore survenus.

Nous pointons ainsi 2 limites majeures de notre étude : le manque de recul et un suivi insuffisant pour nos patientes, ainsi que le caractère rétrospectif de l'étude, malheureusement responsable de nombreuses données manquantes, et nous empêchant d'analyser d'autres facteurs pronostics. Nous n'avons pas pu calculer de survie sans récurrence.

### C. Conclusion

En conclusion, ce chapitre permet de pointer du doigt l'importance de respecter les recommandations, et de respecter les décisions prises en RCP pour la survie globale des patientes. Le fait que nous ayons quand même un taux élevé de patientes pour qui les décisions de RCP et les recommandations n'ont pas été respectées, peut expliquer en partie la surmortalité des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, traitées sur l'île de la Réunion.

Par ailleurs, les patientes qui n'ont pas bénéficié d'un traitement adjuvant par curiethérapie ont une survie globale plus faible que les patientes qui en ont bénéficié. La mise en place très prochainement de la curiethérapie utéro vaginale, aura donc un réel impact sur la survie des patientes traitées sur l'île.

## VII. CONCLUSION

Dans notre étude, nous avons tenté de comprendre pourquoi le taux de mortalité des patientes Réunionnaises atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus, était deux fois supérieur à celui des patientes métropolitaines. Pour cela, nous avons analysé les données de 344 patientes traitées sur l'île entre 2010 et 2015.

Dans la première partie épidémiologique et descriptive, portant sur 344 patientes, nous avons pu conforter les études publiées précédemment cherchant à comprendre le taux d'incidence plus élevé. Nos patientes à la Réunion, ont de nombreux facteurs de risque de cancers du col : une sexualité précoce associée à une grande multiparité, l'appartenance à des milieux socio-économiques plus modestes, de nombreuses co-morbidités tel le diabète. Le rôle de la co-infection avec plusieurs génotypes de HPV reste à étudier.

Nous avons pu mettre en évidence chez nos patientes des facteurs de mauvais pronostic, pouvant expliquer en partie la surmortalité : une découverte sur symptôme dans 78,8% des cas, reflet des stades FIGO plus élevés (bien qu'il n'y ait pas plus de stade IV que dans les régions métropolitaines comparées), laquelle nous a permis de souligner à nouveau un défaut majeur de dépistage par frottis cervico vaginal, en partie liée à des réticences culturelles.

Le Plan Cancer 2014-2019 prévoit la mise en place d'un dépistage organisé sur le plan national. Nous espérons que celui-ci permettra d'augmenter le taux de couverture des frottis, qui n'est pour l'instant que de 53%, bien loin des 80% espérés par l'InCa.

Dans notre deuxième partie, évaluant les pratiques professionnelles sur la prise en charge de 304 patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus, nous avons pu mettre en évidence des points positifs, comme la bonne coordination multidisciplinaire, avec une prise en compte de l'état nutritionnel des patientes, et avec différents intervenants discutant ensemble des dossiers en RCP. Néanmoins, on note quelques points négatifs, notamment une sous-utilisation du curage lombo aortique comme aide diagnostic dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire, un défaut, voire une absence de l'évaluation de la qualité de vie des patientes traitées, un nombre important de traitements hors recommandations (48,4% des cas), ainsi qu'une absence d'application des décisions prises en RCP dans 18,3% des cas, en partie liée à un défaut de recours aux consultations oncogériatriques. Or les patientes pour lesquelles les recommandations, et les décisions prises en RCP, ne sont pas respectées, ont une moins bonne survie globale.

Parmi les autres points négatifs, on remarque un large défaut du recours à la curiethérapie chez les patientes du stade Ib2 à IVa. Or un traitement complémentaire par curiethérapie est un facteur prédictif de survie significatif, même après ajustement sur l'âge et sur le stade.

Les patientes qui ont bénéficié de la curiethérapie ont une survie 2,49 fois meilleure que celles qui n'en ont pas eu.

Ainsi, le projet de mise en place de la curiethérapie utéro vaginale à la Réunion permettrait non seulement de supprimer les coûts liés aux EVASAN des patientes pour le moment envoyées en métropole à Paris pour ce traitement, mais également de réduire les délais entre radiothérapie et curiethérapie, ce qui est facteur pronostic de récurrence locale, et d'augmenter le taux de patientes pouvant bénéficier de cette thérapeutique, et ainsi, augmenter la survie des patientes traitées. Dans cette étude, nous n'avons pas parlé de la curiethérapie utéro vaginale avant colpo-hystérectomie élargie dans les stades Ia2-Ib1, mais ces patientes aussi pourraient bénéficier de la mise en place de la curiethérapie à la Réunion.

Les défauts majeurs de cette étude, sont le taux important de données manquantes, le taux extrêmement élevé de pertes de vue, et le manque de recul et de suivi, notamment pour les dernières patientes incluses en 2015.

Au total, le cancer du col de l'utérus est meurtrier, plus de 1100 femmes décèdent en France chaque année. Ce cancer est l'un des seuls pour lequel le pronostic se dégrade, alors qu'il est le seul pour lequel il existe un examen de dépistage, le frottis cervico vaginal et un vaccin contre le principal facteur de risque, c'est-à-dire le papillomavirus.

A La Réunion, le constat est encore plus alarmant, le taux de mortalité standardisé, de 4,8/100 000 femmes, et plus de deux fois supérieur au taux de mortalité de la France métropolitaine (2,2/100 000).

Notre étude a permis de soulever plusieurs hypothèses quant à la surmortalité sur l'île :

- il existe un défaut considérable de dépistage. Le dépistage organisé est peut-être une première réponse à ce problème, mais à la Réunion, celui-ci devra prendre en compte les freins culturels. Il faudrait discuter de la pertinence de l'auto-prélèvement, et de la possibilité de lancer des campagnes vaccinales scolaires.

- seules 51,6% des prises en charge respectent les recommandations de la SFOG, or les patientes pour lesquelles les recommandations ne sont pas conformes, ont une moins bonne survie que les autres

- il en est de même pour les patientes pour qui les décisions de RCP ne sont pas respectées, et ces patientes restent encore trop nombreuses (18,3%)

- pour le groupe de patientes ayant une tumeur localement avancé, du stade Ib2 à IVa, l'absence de traitement adjuvant par curiethérapie est délétère. La mise en place très prochaine de la curiethérapie utéro-vaginale sur l'île pourrait permettre de pallier à cette

difficulté. Il faudrait évaluer la faisabilité d'intercaler la curiethérapie entre les séances de radiothérapie pour diminuer le temps total de traitement <sup>[114]</sup>.

A l'issue de ce travail, plusieurs perspectives d'avenir sont proposées :

- Il serait intéressant de réaliser une base nationale sur le cancer du col de l'utérus, avec l'aide des registres régionaux pour avoir des données complètes sur l'incidence, la mortalité, et sur les différents stades FIGO. Nous pourrions ainsi avoir une véritable comparaison inter-régions.

- La curiethérapie vaginale dans le cancer du col de l'utérus n'a jamais été évaluée. Avec la mise en place de la curiethérapie utéro-vaginale à la Réunion dès la fin de l'année 2016, nous pourrions comparer ces 2 types de curiethérapie, au sein de la population réunionnaise.

- Enfin, avec quelques années de recul supplémentaire, de nouvelles analyses de survie, de survie sans récurrence, et de récurrence, nous permettrait de mieux répondre à notre objectif principal, et comprendre pourquoi la mortalité liée au cancer du col de l'utérus est plus élevée à la Réunion qu'en métropole.



# ANNEXES

## ANNEXE I. CLASSIFICATION DE BETHESDA (2001)

QUALITE DU PRELEVEMENT	
Satisfaisant pour évaluation Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)	
INTERPRETATION/ RESULTAT	
Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- présence de micro-organismes : Trichomonas vaginalis ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;</li> <li>- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.</li> </ul>
Anomalies des cellules malpighiennes :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;</li> <li>- lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère ;</li> <li>- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;</li> <li>- carcinome malpighien.</li> </ul>
Anomalies des cellules glandulaires :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;</li> <li>- atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;</li> <li>- adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;</li> <li>- adénocarcinome.</li> </ul>
Autres	Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

**ANNEXE II. Effets indésirables de la radiothérapie et de la chimiothérapie, selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), 2006**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Cystite	asymptomatique	dysurie, hématurie macroscopique	hématurie nécessitant une transfusion	hémorragique cataclysmique, mise en jeu du pronostic vital	décès
Iléite	<4 selles/jour	4-6 selles/ jour, indication de perfusion IV <24h	≥ 7 selles/24h, indication de perfusion IV ≥ 24h	mise en jeu du pronostic vital	décès
Colite/ rectite	inconfort rectal	douleur abdominale et anale, sang dans les selles	douleur abdominale et anale avec fièvre	mise en jeu du pronostic vital	décès
Nausées	perte d'appétit	diminution des apports oraux sans perte de poids ni déshydratation, indication de perfusion IV < 24h	insuffisance des apports oraux, indication de perfusion IV ≥ 24h	mise en jeu du pronostic vital	décès
Vomissements	1 épisode/24h	2-5 épisodes/24h, indication de perfusion IV <24h	≥ 6 épisodes/24h, indication de perfusion IV ≥ 24h	mise en jeu du pronostic vital	décès
Epithélite	pas de toxicité	érythème modéré à intense, dépilation	épithéliite exsudative confluente, saignement provoqué	nécrose cutanée, ulcération de toute l'épaisseur du derme, saignement spontané	décès
Mucite	érythème des muqueuses	ulcérations isolées ou pseudomembranes	ulcérations confluentes, saignement provoqué	nécrose, saignement spontané, mise en jeu du pronostic vital	décès
Asthénie	fatigue mineure	fatigue modérée, difficultés à réaliser des actes de la vie courante	fatigue sévère interférant la vie courante	invalidité	décès

### **ANNEXE III. Recommandations de la Société Française d'Oncologie Gynécologique SFOG . Fiche tumeur gynécologique carcinome COL UTERIN, types histologiques épidermoïde et adénocarcinome. Prise en charge thérapeutique**

Coordinateurs : Querleu Denis, Bonnier Pascal, Morice Philippe, Narducci Fabrice

Avec la collaboration de : Lhommé Catherine et de Haie-Meder Christine

Et de : Aubard Yves, Baldauf Jean-Jacques, Barillot Isabelle, Castelain Bernard, Cuisenier Jean, Duvillard Pierre, Genestie Catherine, Houvenaeghel Gilles, Leblanc Eric, Lefranc Jean-Pierre, Lejeune Christiane, Mathevet Patrice, Pautier Patricia, Romestaing Pascale, Tubiana Nicole, Villet Richard

#### **Stade IA1**

##### **Le diagnostic nécessite une conisation**

☑ Présence d'embolies : voir stade IA2

☑ Absence d'embolie

- Exérèse en tissus sains

☑ Surveillance

- Exérèse en limite non saine :

☑ Seconde conisation ; option : hystérectomie totale simple

#### **Stades IA2-IB1 N(-) à l'imagerie**

- **Option : lymphadénectomie pelvienne coelioscopique première**

➤ **Si pN(-) : options :**

- colpohystérectomie élargie aux paracervix proximaux (indication préférentielle : stade IA2)

- curiethérapie utérovaginale suivie d'hystérectomie extrafasciale ou élargie proximale (indication préférentielle pour les tumeurs de plus de 2 cm ou de moins de 2 cm avec embolies péritumorales)

➤ **Si pN(+)** :

- Radiochimiothérapie concomitante et curiethérapie utérovaginale ;

- Etendue des champs d'irradiation en fonction d'une éventuelle atteinte iliaque commune et / ou aortique infrarénale;

- Hystérectomie complémentaire en cas de tumeur résiduelle après l'irradiation

- **Option : curiethérapie utéro-vaginale première suivie d'une colpohystérectomie avec lymphadénectomie pelvienne**

➤ **Si pN(-)** : pas de traitement complémentaire

➤ **Si pN(+)** :

- Radiochimiothérapie concomitante;

- Etendue des champs d'irradiation en fonction d'une éventuelle atteinte iliaque commune et / ou aortique infrarénale;

- **Option : Irradiation exclusive par irradiation externe et curiethérapie**
- **Option : Traitement chirurgical conservateur de l'utérus et des ovaires possible pour les stades précoces :**

***Patientes jeunes sous conditions :***

- Conisation pré-thérapeutique
- âge compatible avec une grossesse et,
- désir de grossesse et,
- plus grande taille tumorale inférieure à 2cm et,
- absence d'embolie et,
- pN (-) pelvien et,
- marge endocervicale  $\geq$  8mm.

- **Option : Traitement chirurgical conservateur des ovaires**

- Cancer épidermoïde de plus grande taille tumorale inférieure à 2cm
- et pN(-) pelvien
- et âge moins de 40 ans.
- Transposition ovarienne possible pour l'option « curiethérapie première »

**Stades IA2-IB1 N(+) à l'imagerie**

- L'atteinte ganglionnaire doit être prouvée par cytologie ou histologie
  - Radiochimiothérapie concomitante et curiethérapie
  - L'étendue des champs d'irradiation en fonction de la localisation des adénopathies
- Une exérèse chirurgicale complémentaire peut être discutée en cas de reliquat tumoral utérin ou ganglionnaire.

**Stades IB2, IIA-IIB, III, IVA**

**Le traitement de référence est la radiochimiothérapie concomitante**

- Radiochimiothérapie concomitante pelvienne et curiethérapie utérovaginale.
- L'irradiation est étendue à la région aortique en cas d'adénopathies aortiques ou iliaques communes à l'imagerie, la TEP ou à la lymphadénectomie.

- **Option** : lymphadénectomie iliaque commune et aortique endoscopique première sauf en cas d'adénopathies caractérisées à l'imagerie
- **Option** : chirurgie complémentaire (colpo-hystérectomie éventuellement élargie et lymphadénectomie pelvienne et aortique ou exentération) en cas de reliquat tumoral opérable et sans extension extrapelvienne (TEP TDM post-thérapeutique récent)

**Stade IVB ou carcinose péritonéale**

**Chimiothérapie et/ou radiothérapie**

**Récidive**

- **En cas de récidive locorégionale résécable en tissus sains** : discuter une exentération pelvienne si le TEP TDM récent ne montre pas de lésions à distance
- **En cas de carcinose péritonéale ou de récidive extra-pelvienne ou de récidive locorégionale latérale fixée** : discuter une chimiothérapie et éventuellement une radiothérapie

## ANNEXE IV. SCORE OMS

Score	Définition
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulateur et capable de fournir un travail léger
2	Ambulateur et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise

## ANNEXE V. QUESTIONNAIRE G8

Un score  $\leq$  à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

Items	Score
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
<b>SCORE TOTAL</b>	<b>0 – 17</b>

# Serment & Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux,

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.»

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Duport N. Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses. Inst Veille Sanit St-Maurice. 2014:1-43.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015 Mar;65(2):87-108.
- [3] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005 Mar;16(3):481-488.
- [4] Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances - Actualisation 2008. Paris Mai : Institut de Veille SAnitaire 2008:1-31.
- [5] HAS. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. 2013.
- [6] Sanogo A. Etat des lieux du cancer du col de l'utérus à La Réunion. Les femmes touchées réunionnaises sont-elles statistiquement plus jeunes que les femmes métropolitaines? 2015.
- [7] Registres FRANCIM. 2015; Available at: <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/francim2015/default.htm>.
- [8] Observatoire régionale de la santé La Réunion. Les cancers du col de l'utérus à La Réunion. 2010.
- [9] ORS. Les cancers du col de l'utérus à la Réunion ; Tableau de bord. 2010; Available at: [www.ors-reunion.org](http://www.ors-reunion.org).
- [10] Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, et al. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006 Apr;15(4):820-822.
- [11] Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10.
- [12] HAS. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. 2010.
- [13] Ministère de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014. 2014.
- [14] INCa. Dépistage et vaccin HPV en France. 2007.
- [15] Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol 2016 Jan;127(1):e1-e20.
- [16] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, et al. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. Gynecol Obstet Fertil 2007 Sep;35(9):764-771.



- [17] Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: Experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980 2//;9(1):90-98.
- [18] Baffert S, Alran S, Fourchette V, Traore MA, Simondi C, Mathevet P, et al. Laparoscopic hysterectomy after concurrent radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer compared to laparotomy: A multi institutional prospective pilot study of cost, surgical outcome and quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2016 Mar;42(3):391-399.
- [19] Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Jun;188(6):1577-1587.
- [20] Kapur T, Egger J, Damato A, Schmidt EJ, Viswanathan AN. 3-T MR-guided brachytherapy for gynecologic malignancies. *Magn Reson Imaging* 2012 Nov;30(9):1279-1290.
- [21] Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, Snyder B, Reinhold C, Schwartz LH, et al. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation - ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology* 2007 Nov;245(2):491-498.
- [22] Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F. Recommandations de la Société Française d'Oncologie Gynécologique SFOG. Fiche tumeur gynécologique carcinome col utérin, types histologiques épidermoïde et adénocarcinome. Prise en charge thérapeutique. 2007; Available at: <http://www.sfog.fr/images/pdf/referentiels/ReferentielsSFOGcoluterin-final.pdf>.
- [23] Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, Chang YC, Winkler ML, Stern JL. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988 Mar;166(3):623-631.
- [24] Benedetti Panici P, Basile S, Angioli R. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: the standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol* 2009 May;113(2):284-290.
- [25] HÄckel M, DornhÄfer N. How to manage locally advanced primary and recurrent cancer of the uterine cervix: The surgeon's view. *Reviews in Gynaecological Practice* 2005 12//;5(4):212-220.
- [26] Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Papageorgiou TH, Lambaudie E, et al. Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecol Oncol* 2003 Nov;91(2):326-331.
- [27] Kim PY, Monk BJ, Chabra S, Burger RA, Vasilev SA, Manetta A, et al. Cervical cancer with paraaortic metastases: significance of residual paraaortic disease after surgical staging. *Gynecol Oncol* 1998 Jun;69(3):243-247.
- [28] Chargari C, Mazon R, Dunant A, Gouy S, Petit C, Maroun P, et al. Impact of primary para-aortic lymphadenectomy on distant failure in locally advanced cervical cancer patients treated in the era of image-guided adaptive brachytherapy. *Clin Exp Metastasis* 2016 Aug 16.
- [29] Leblanc E, Katdare N, Narducci F, Bresson L, Gouy S, Morice P, et al. Should Systematic Infrarenal Para-aortic Dissection Be the Rule in the Pretherapeutic Staging of Primary or Recurrent Locally Advanced Cervix Cancer Patients With a Negative Preoperative Para-aortic PET Imaging? *Int J Gynecol Cancer* 2016 Jan;26(1):169-175.

- [30] Magne N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magne J, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008 Dec;34(8):671-681.
- [31] Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006 Jan;238(1):272-279.
- [32] ARS. Tableau de Bord, Le cancer à la Réunion. PIES 2015;3.
- [33] HAS. Guide ALD 30 « Cancer invasif du col utérin » . 2010.
- [34] Hauerberg L, Hogdall C, Loft A, Ottosen C, Bjoern SF, Mosgaard BJ, et al. Vaginal Radical Trachelectomy for early stage cervical cancer. Results of the Danish National Single Center Strategy. *Gynecol Oncol* 2015 Aug;138(2):304-310.
- [35] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008 Mar;9(3):297-303.
- [36] Baffert S, Alran S, Fourchette V, Traore MA, Simondi C, Mathevet P, et al. Laparoscopic hysterectomy after concurrent radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer compared to laparotomy: A multi institutional prospective pilot study of cost, surgical outcome and quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2016 Mar;42(3):391-399.
- [37] Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005 Mar;74(3):235-245.
- [38] Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006 Jan;78(1):67-77.
- [39] Naik A, Gurjar OP, Gupta KL, Singh K, Nag P, Bhandari V. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: A randomized prospective study. *Cancer Radiother* 2016 Jun 28.
- [40] Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007 Nov 7;99(21):1634-1643.
- [41] Haie-Meder C, de Crevoisier R, Bruna A, Lhomme C, Pautier P, Morice P, et al. Concomitant chemoradiation in patients with cervix cancer. *Bull Cancer* 2005 Dec;92(12):1032-1038.
- [42] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008 Dec 10;26(35):5802-5812.
- [43] Davidson S. Treatment for advanced cervical cancer: impact on quality of life. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 Jul;79(1):24-30.

- [44] Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Apr;20(4):667-676.
- [45] Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983 Mar 1;51(5):959-967.
- [46] Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 1990 Dec 15;66(12):2451-2456.
- [47] Montana GS, Martz KL, Hanks GE. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the U.S.A. in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Jan;20(1):87-93.
- [48] Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Mar 1;43(4):763-775.
- [49] Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 Sep 8;358(9284):781-786.
- [50] Available at: [www.aboutbrachytherapy.com](http://www.aboutbrachytherapy.com).
- [51] Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Jan;20(1):181-190.
- [52] Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 7;(4):CD010260. doi(4):CD010260.
- [53] Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015 Feb;114(2):257-263.
- [54] HAS. Available at: <http://has-sante.fr>.
- [55] Demeester A, Lafouge A. L'évaluation des pratiques professionnelles en maternité . *La Lettre du Gynécologue* 2008;334.
- [56] Mereau M, Barry H, Lebrun T. Importance de l'évaluation formative dans les actions de santé publique. *Actualité et Dossiers en santé publique* 2002(39):66-9.
- [57] ANAES. Available at: <http://www.anaes.fr>.
- [58] dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, Capp E, Sun CC, Coleman RL, et al. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2007 Dec;107(3):458-463.

- [59] Beriwal S, Kannan N, Sukumvanich P, Richard SD, Kelley JL, Edwards RP, et al. Complete metabolic response after definitive radiation therapy for cervical cancer: patterns and factors predicting for recurrence. *Gynecol Oncol* 2012 Nov;127(2):303-306.
- [60] Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001 Jan;80(1):3-12.
- [61] Hoogendam JP, Zaal A, Rutten EG, Heijnen CJ, Kenter GG, Veldhuis WB, et al. Detection of cervical cancer recurrence during follow-up: a multivariable comparison of 9 frequently investigated serum biomarkers. *Gynecol Oncol* 2013 Dec;131(3):655-660.
- [62] Mabuchi S, Matsumoto Y, Isohashi F, Yoshioka Y, Ohashi H, Morii E, et al. Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011 Jul;122(1):25-32.
- [63] Wu ES, Oduyebo T, Cobb LP, Cholakian D, Kong X, Fader AN, et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016 Jan;140(1):76-82.
- [64] Magne N, Deutsch E, Haie-Meder C. Current data on radiochemotherapy and potential of targeted therapies for cervical cancers. *Cancer Radiother* 2008 Jan;12(1):31-36.
- [65] Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L, et al. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. *Gynecol Oncol* 2014 May;133(2):167-171.
- [66] Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 Feb 6;296(6619):386-391.
- [67] Stanhope CR, Smith JP, Wharton JT, Rutledge FN, Fletcher GH, Gallager HS. Carcinoma of the cervix: the effect of age on survival. *Gynecol Oncol* 1980 Oct;10(2):188-193.
- [68] Oaknin A, Rubio MJ, Redondo A, De Juan A, Cueva Banuelos JF, Gil-Martin M, et al. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol* 2015 Dec;17(12):1036-1042.
- [69] Oncologik. Utérus - Col. 2011; Available at: [http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Ut%C3%A9rus\\_-\\_col](http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Ut%C3%A9rus_-_col).
- [70] Recommandations du Réseau Régional de Cancérologie du Nord-Pas-de-Calais. 2016; Available at: <http://www.onco-npdc.fr/1-referentiels/referentiels-nord-pas-calais.html>.
- [71] HAS. Guide - Affection Longue durée. Cancer invasif du col utérin. 2010.
- [72] FIGO. Global guidance for Cervical Cancer Prevention and Control. 2009.
- [73] Kang YJ, O'Connell DL, Tan J, Lew JB, Demers A, Lotocki R, et al. Optimal uptake rates for initial treatments for cervical cancer in concordance with guidelines in Australia and Canada: Results from two large cancer facilities. *Cancer Epidemiol* 2015 Aug;39(4):600-611.

- [74] Arnaud C, Beck F, Cavalin C. La santé des collégiens en France, données française de l'enquête internationale. INPES. 2010.
- [75] BERNARD C, DASSA B. Analyse des bulletins statistiques d'interruption volontaire de grossesse de La Réunion, année 2012. Observatoire Régional de la Santé à La Réunion. 2013.
- [76] VILAIN A. Les interruptions volontaires de grossesse en 2008 et 2009. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. 2011.
- [77] Observatoire régional de la santé de La Réunion. Contraception et interruptions volontaires de grossesse à la Réunion. 2008.
- [78] Pourchez L, Dupé S. Les grossesses chez les mineures à la Réunion: étude anthropologique. 2011; Available at: <http://test.irtsreunion.fr/etudes/ressources/rapportARS2.pdf>.
- [79] Dalban C. Enquête ETADAR La Réunion 2006-2007. Volet santé et sexualité. Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociale La Réunion. 2009.
- [80] Bardot M, Bernard C, Bernede-Bauduin C, DASSA B. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements en matière de risques liés aux comportements sexuels. Enquête KABP Réunion 2012. Premiers résultats. Observatoire Régional de la Santé à La Réunion. 2014.
- [81] Registre des tumeurs de l'Hérault. Les cancers du sein et gynécologiques dans l'Hérault. Edition spéciale : Evolution sur 26 ans 1987-2012. 2012.
- [82] Bouffard B, Debarre J, Defossez G, Giraud J, Ingrand P. Incidence et mortalité des cancers en Poitou-Charentes. Le cancer du col de l'utérus. ORS 2013.
- [83] Plan Cancer. 2014; Available at: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-20192>.
- [84] Duport N, Salines E, Grémy I. **Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France , 2010-2012.** *Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France* . 2013.
- [85] Isautier S. Place de la vaccination antipapillomavirus humains dans la prévention du cancer du col de l'utérus. 2012.
- [86] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008 Jan 15;122(2):424-427.
- [87] Capelle L, Stevens W, Brooks S. Management pathway for patients with cervical cancer in the Auckland region 2003-2007. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011 Jun;55(3):337-343.
- [88] NHS Improvement. Ensuring better treatment: going further on Cancer waits. Leicester: NHS improvement. 2009; Available at: <http://www.improvement.nhs.uk/Publications/tabid/56/Default.aspx>.

- [89] Smith GL, Jiang J, Giordano SH, Meyer LA, Eifel PJ. Trends in the quality of treatment for patients with intact cervical cancer in the United States, 1999 through 2011. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Jun 1;92(2):260-267.
- [90] Long D, Friedrich-Nel HS, Joubert G. Patients' informational needs while undergoing brachytherapy for cervical cancer. *Int J Qual Health Care* 2016 Apr;28(2):200-208.
- [91] Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Dec 1;27(5):1051-1056.
- [92] Krebs L, Maillard S, Gaillot-Petit N, Ortholan C, Nguyen TD. Total radiation dose and overall treatment time are predictive for tumor sterilization in cervical carcinoma treated with chemoradiation and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2015 Jan-Feb;14(1):16-22.
- [93] Kohler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Oct;213(4):503.e1-503.e7.
- [94] Marnitz S, Kähler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005 12//;99(3):536-544.
- [95] Chu KK, Chang SD, Chen FP, Soong YK. Laparoscopic surgical staging in cervical cancer--preliminary experience among Chinese. *Gynecol Oncol* 1997 Jan;64(1):49-53.
- [96] Chung HH, Lee S, Sim JS, Kim JY, Seo SS, Park SY, et al. Pretreatment laparoscopic surgical staging in locally advanced cervical cancer: preliminary results in Korea. *Gynecol Oncol* 2005 May;97(2):468-475.
- [97] Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999 Sep;74(3):436-442.
- [98] Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003 Apr;89(1):160-167.
- [99] Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, Leblanc E, Narducci F. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *Cancer* 2000 Apr 15;88(8):1883-1891.
- [100] Vergote I, Amant F, Berteloot P, Van Gramberen M. Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II, and III cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002 Jan-Feb;12(1):22-26.
- [101] Vidaurreta J, Bermudez A, di Paola G, Sardi J. Laparoscopic staging in locally advanced cervical carcinoma: A new possible philosophy? *Gynecol Oncol* 1999 Dec;75(3):366-371.
- [102] Umayahara K, Takekuma M, Hirashima Y, Noda SE, Ohno T, Miyagi E, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced uterine cervical cancer: The JACCRO GY-01 trial. *Gynecol Oncol* 2016 Feb;140(2):253-258.

- [103] Marnitz S, Martus P, Kohler C, Stromberger C, Asse E, Mallmann P, et al. Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients-Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Feb 1;94(2):243-253.
- [104] El Sayed ME, Bahadur YA, Hassouna AH, Fawzy EE, Nasr AM, Sadiq BB, et al. Outcome of cervix uteri cancer patients: Clinical treatment results and toxicity profile in a retrospective study from Saudi Arabia. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016 Mar 21.
- [105] Leake RL, Gurrin LC, Hammond IG. Quality of life in patients attending a low-risk gynaecological oncology follow-up clinic. *Psychooncology* 2001 Sep-Oct;10(5):428-435.
- [106] Kirchheiner K, Potter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petric P, et al. Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Apr 1;94(5):1088-1098.
- [107] Doll KM, Barber EL, Bensen JT, Revilla MC, Snavely AC, Bennett AV, et al. The impact of surgical complications on health-related quality of life in women undergoing gynecologic and gynecologic oncology procedures: a prospective longitudinal cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016 Apr 27.
- [108] De Vincenzo R, Amadio G, Ricci C, Licameli A, Ferrandina G, Capelli G, et al. Treatment of cervical cancer in Italy: strategies and their impact on the women. *Vaccine* 2009 May 29;27 Suppl 1:A39-45.
- [109] Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D. French recommendations for invasive cervix cancer management during pregnancy on the behalf of the Societe francaise d'oncologie gynecologique, the Societe francaise de chirurgie pelvienne and the College national des gynecologues et obstetriciens francais. *Gynecol Obstet Fertil* 2009 Nov-Dec;37(11-12):959-963.
- [110] Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D, et al. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Dec;19(9):1638-1641.
- [111] Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014 Mar;24(3):394-403.
- [112] Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État Connaiss InVS . 2008; Available at: <https://drupal.web.pasteur.fr/ip/ressource/filecenter/document/01s-00004i-01h/cancer-col-uterus-2008.pdf>.
- [113] Puts MT, Santos B, Hardt J, Monette J, Girre V, Atenafu EG, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol* 2014 Feb;25(2):307-315.
- [114] Pathy S, Kumar L, Pandey RM, Upadhyay A, Roy S, Dadhwal V, et al. Impact of Treatment Time on Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(12):5075-5079.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** In Reunion Island, the standardised mortality rate for cervical cancer is 4.8/100,000 women, whereas it is 2.2/100,000 in Metropolitan France. The objective of this study was to understand the causes for this observed higher mortality rate in Reunion.

**METHODS.** We have identified all the women hospitalized in one of the health care centres of the Island diagnosed with invasive cervical cancer between 1<sup>st</sup> January, 2010 and 31<sup>st</sup> December, 2015. The recommendations of the French Society of Gynecological Oncology (SFOG) were considered as the reference to evaluate professional practices. The characteristics that had an influence on global survival after log-rank test were included in a multivariate analysis according to the Cox Model.

**RESULTS.** Retrospective analysis identified 344 women, among whom there was a serious lack of screening test (cover rates 53.1%).

The assessment of professional practices showed that 18.3% of decisions taken during multidisciplinary meetings were not applied, consequentially leading to a decrease in survival ( $p < 10^{-3}$ ). Only 51.6% of administered treatments were in accordance to SFOG recommendations, whilst 69.4% of the treatments were adapted to the patient's general health and her age. Nonconformity was associated with the lack of access to brachytherapy on the Island (only 50.2% of patients with stage Ib2 to IVa benefited from brachytherapy, they were sent to Metropolitan France, because brachytherapy was not available on the Island). However, patients who benefited from brachytherapy demonstrated better survival than those who did not (OR 2.49 [CI 95% 1.30-4.75],  $p = 0.005$ ), even after multivariate analysis.

**CONCLUSION.** The excess of mortality of patients with cervical cancer in Reunion Island can be explained by the lack of screening, the absence of respect to recommendations and decisions taken during multidisciplinary meetings, and the absence of brachytherapy. We hope that organized screening and the implementation of brachytherapy in Reunion in the immediate future will address these deficiencies.



## RESUME

**INTRODUCTION.** A l'île de la Réunion, le cancer du col de l'utérus, a un taux de mortalité standardisé de 4,8/100 000 femmes, contre 2,2/100 000 en France métropolitaine. L'objectif de cette étude, était de comprendre les raisons de cette surmortalité à la Réunion.

**METHODES.** Nous avons identifié toutes les femmes hospitalisées dans un des établissements de santé de l'île, pour un cancer invasif du col de l'utérus, diagnostiqué entre le 01/01/2010 et le 31/12/2015. Les recommandations de la SFOG, Société Française d'Oncologie Gynécologique, ont constitué le référentiel "princeps" pour évaluer les pratiques professionnelles. Les caractéristiques ayant une influence sur la survie globale après des tests de log-rank, ont été analysées en multivarié selon le modèle de Cox.

**RESULTATS.** Nous avons identifié 344 patientes, parmi lesquelles on objectivait un défaut majeur de dépistage par frottis cervico-vaginale (taux de couverture de 53,1%).

L'évaluation des pratiques professionnelles montrait que 18,3% des décisions prises en réunion de concertation pluridisciplinaire, n'étaient pas appliquées, ce qui était responsable d'une moins bonne survie ( $p < 10^{-3}$ ). Seuls 51,6% des traitements administrés étaient conformes aux recommandations de la SFOG, mais 69,4% des traitements étaient adaptés à l'état général de la patiente et son âge. Les non-conformités étaient principalement liées au défaut de recours à la curiethérapie (seulement chez 50,2% des stades Ib2 à IVa, envoyées en métropole, car la curiethérapie n'est pas disponible sur l'île). Or, les patientes qui avaient bénéficié de la curiethérapie avaient une meilleure survie que celles qui n'en avaient pas eu (OR 2,49 [IC95% 1,30-4,75],  $p = 0,005$ ), même après analyse multivariée.

**CONCLUSION.** La surmortalité dans le cancer du col à la Réunion, peut être expliquée par le défaut de dépistage, le non-respect des recommandations et des décisions prises en RCP, et l'absence de curiethérapie utéro-vaginale. Nous espérons que le dépistage organisé et la mise en place prochaine de la curiethérapie utéro-vaginale sur l'île permettront de pallier en partie à ces manquements.

**DISCIPLINE :** Gynécologie-obstétrique

**MOTS CLES :** cancer, col de l'utérus, mortalité, survie, Réunion, évaluation des pratiques professionnelles

**INTITULE :** Approche de la surmortalité des patientes atteintes d'un cancer infiltrant du col de l'utérus à la Réunion