



HAL
open science

Échec de cathétérisation cervicale en curiethérapie utéro-vaginale : facteurs de risque, complications et valeur pronostique

Manon Kissel

► **To cite this version:**

Manon Kissel. Échec de cathétérisation cervicale en curiethérapie utéro-vaginale : facteurs de risque, complications et valeur pronostique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02102623

HAL Id: dumas-02102623

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02102623>

Submitted on 17 Apr 2019

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2018

par

Mme Manon KISSEL

Née le 07/05/1990 à Metz (*Moselle*)

TITRE DE LA THÈSE :

**Echec de cathétérisation cervicale en curiethérapie utéro-vaginale :
facteurs de risque, complications et valeur pronostique**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND

Membres : Madame le Professeur Juliette THARIAT

Monsieur le Professeur Cyrus CHARGARI

Monsieur le Docteur Marlon SILVA

Co-directeurs de thèse : Docteur Marlon SILVA

Professeur Juliette THARIAT

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie

M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M.	DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M.	HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. LUET Jacques Éméritat jusqu'au 31/08/2018 Médecine générale

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent Neurologie

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne Dermatologie

Mme LESCURE Pascale Gériatrie et biologie du vieillissement

M. SABATIER Rémi Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig Anglais

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique

Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M.	GRUJARD Philippe	Médecine générale
M.	LE BAS François	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale

REMERCIEMENTS

Merci au Président du jury, Pr Habrand, pour son accompagnement au fil de mon cursus et bien sûr pour sa présence assidue à tous nos repas de fin de stage !

Merci au Pr Thariat pour sa relecture intensive de l'ensemble de mes travaux du semestre, et notamment ce manuscrit, jusqu'à la 18^{ème} version s'il le faut.

Merci bien sûr au Dr Silva, mon mentor en curiethérapie, pour m'avoir prise sous son aile, apporté une écoute bienveillante et transmis son expérience tout au long de mon internat.

Merci enfin au Pr Chargari, pour son accueil chaleureux lors de mon stage en interCHU, qui a été riche en enseignements et a renforcé ma vocation pour la discipline. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir proposé de poursuivre l'aventure à tes côtés pour mon assistanat.

Un grand merci à toute l'équipe de curiethérapie caennaise. J'ai eu l'impression de trouver une 2^{ème} famille à vos côtés. Notamment merci au Dr François Lesaunier et au Dr Delphine Lerouge qui m'ont transmis leur passion pour la discipline. Merci aux manipulateurs Astrid, Cyril et Charlotte pour leur disponibilité. Merci aux aides-soignantes DL2, Emilie et Amandine pour leur bonne humeur. Merci aux physiciens Victor et Cédric et aux dosimétristes Pauline et Pascal pour leur gentillesse et leur aide précieuse sur mes différents travaux.

Merci au service de radiothérapie du Centre François Baclesse, notamment Dr Nedjla Allouache qui m'a fait découvrir l'onco-gynécologie et les manipulateurs du scanner pour leur soutien lors des longues journées en simulation.

Merci également à toute l'équipe de curiethérapie de l'Institut Gustave Roussy, notamment Dr Haie-Meder grâce à qui je connaîtrai pour toujours le système de Paris, le Dr Ingrid Fumagalli qui a si bien pris soin de moi pendant mon interCHU et l'ensemble des manipulatrices, physiciens et aide-soignante pour leur motivation à toute épreuve.

Merci à l'ensemble du service de radiothérapie du Centre de la Baie, qui m'a vue grandir et m'a donné confiance en moi. Sans vous, je ne serais pas le médecin que je suis devenue aujourd'hui.

Merci à mes cointernes d'oncologie médicale et radiothérapie. Déjà 5 ans de péripéties ensemble ! Un merci tout particulier à mes cointernes et seniors de ce semestre en radiologie pour leur indulgence vis-à-vis des contraintes imposées par cette période dense et stressante.

Merci à Jean-Michel Grellard et Justine Lequesne du service de recherche clinique du Centre François Baclesse pour leur aide inestimable sur le plan réglementaire et statistique.

Merci aux services de radiothérapie de Limoges, de l'Institut Curie, de l'HEGP, de Tenon, de Paris Nord, de Lyon Sud, du CHU de Bordeaux, du Centre Bergonié (Bordeaux), de l'hôpital privé Clairval (Marseille), du Centre Bourgogne (Lille), de la clinique Claude Bernard (Albi), du GROUPE de Tarbes, de la clinique Courlancy (Reims), du Centre Jean Godinot (Reims), de la clinique Pasteur (Toulouse), du Centre Saint-Yves (Vannes), du CHR de Metz-Thionville, du Centre Paul Strauss (Strasbourg) et du Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand) pour leur réponse au sondage GynEcho. Merci aux internes qui m'ont permis de compléter au pied levé les données manquantes : Ingrid Masson, Pierre Anede, Marc Laurens, Bénédicte Durand, Alice Delafoy, Gladys Morange, Mathieu Césaire, Charles Teyssier, Arnaud Beddok, Morgan Michalet, Mathieu Grapin, Jean-Baptiste Guy, Benjamin Vandendorpe et Guillaume Dupic. Merci aux médecins Thomas Brun et Emmanuelle Fontaine, aux docteurs Hannoun-Levi, Peiffert, Renard, Willaume, Pommier, Coliaux et Thomas pour leur partage d'expérience sur la problématique de la perforation utérine dans leurs centres respectifs.

Merci à mes coininternes et camarades de jeux Audrey et Lien, ainsi que leur petite famille. Merci de m'avoir acceptée telle que je suis (ainsi que mon lapin !) et nourrie régulièrement tout au long de ces années !

Merci à mes amis de la première heure, alors que mon premier semestre avait presque eu raison de moi : Lara, Dima, Maxime, Eva, Gauthier, Sophie et Edouard.

Et bien sûr, le meilleur pour la fin, une mention spéciale pour ma famille, proche ou plus lointaine, de Lorraine, de Rennes, de Reims, de Suisse ou de Paris : il en a fallu de la bienveillance pour me supporter pendant toute cette scolarité éprouvante ! Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous, sans votre soutien constant, votre inébranlable confiance en moi et votre amour inconditionnel. Aucun discours ne serait à la mesure de ma gratitude.

Je dédie ce travail à ma grand-mère, Catherine, qui m'a beaucoup soutenue tout au long de mes études et qui, je le sais, se faisait une joie à l'idée d'être parmi nous aujourd'hui. J'espère que tu es fière de moi là où tu es.

ABREVIATIONS

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

HPV : Human Papilloma Virus

Gy : Gray

OAR : Organes à Risque

PDR : Pulse Dose Rate

HDD : Haut Débit de Dose

BDD : Bas Débit de Dose

CTV : Clinical Target Volume

HR : Haut Risque

RI : Risque Intermédiaire

EQD2 : dose équivalente en fractions de 2Gy

PACS : Picture Archiving and Communication System

CFB : Centre François Baclesse

AG : Anesthésie Générale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

GYN-GEC-ESTRO : Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) de l'European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) de Gynécologie

ICRU : International Commission on Radiation Units & measurements

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ARCC : Association Radio-Chimiothérapie Concomitante

RTE : Radiothérapie Externe

TABLEAUX ET FIGURES

<i>Tableau 1 : Caractéristiques des patientes</i>	14
<i>Tableau 2 : Données techniques de l'irradiation</i>	15
<i>Tableau 3 : Répartition des événements selon la localisation tumorale</i>	16
<i>Tableau 4 : Facteurs de risque d'échec de cathétérisation ou de perforation utérine</i>	17
<i>Tableau 5 : Revue de la littérature</i>	29
<i>Figure 1 : Version et flexion utérines</i>	6
<i>Figure 2 : Envahissement du myomètre et cancer du col développé sur col restant</i>	7
<i>Figure 3 : Empreinte vaginale et dilatareurs plastiques souples</i>	7
<i>Figure 4 : Confection du moule personnalisé en résine</i>	9
<i>Figure 5 : Implantations correctes</i>	10
<i>Figure 6 : Echec de cathétérisation, perforation partielle et perforation complète sur les IRM de fusion</i>	11
<i>Figure 7 : Flow chart</i>	13
<i>Figure 8 : Survie sans rechute locale selon la survenue ou non d'un échec de cathétérisation / perforation utérine</i>	18
<i>Figure 9 : Survie sans rechute locale selon que la curiethérapie ait été réalisée ou non</i>	19
<i>Figure 10 : Survie sans rechute locale selon la survenue d'un échec de cathétérisation / d'une perforation utérine et de la réalisation de la curiethérapie utérovaginale</i>	20
<i>Figure 11 : Contrôle local en fonction de la dose délivrée à la tumeur, dichotomisée selon la dose médiane</i>	21
<i>Figure 12 : Survie sans rechute à distance et survie globale pour la cohorte entière</i>	22
<i>Figure 13 : Toxicités de grade 2 et plus</i>	24
<i>Figure 14 : Dilatation cervicale sous guidage échographique – aspect dans le plan sagittal</i>	32
<i>Figure 15 : Avantages d'une sonde utérine souple pour les versions et flexions utérines extrêmes</i>	33
<i>Figure 16 : Appareils de Fletcher, d'Utrecht et Vienna</i>	33
<i>Figure 17 : Utilisation de l'échographie per-implantatoire en curiethérapie utéro-vaginale en France (sondage GynEcho)</i>	34

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Matériel et méthodes	4
Résultats.....	13
Description de la population et données techniques de l'irradiation	13
Prévalence et facteurs de risque des échecs de cathétérisation ou de perforation utérine	16
Efficacité	18
Contrôle local.....	18
Survie sans rechute à distance et survie globale	22
Toxicité	23
Discussion	25
Conclusion	35
Bibliographie	36
Annexes	42
Annexe 1 : Classification FIGO col.....	42
Annexe 2 : Classification FIGO endomètre.....	43
Annexe 3 : Classification FIGO vagin	44

INTRODUCTION

Les cancers gynécologiques représentent la 4^{ème} cause de cancer chez la femme après le cancer du sein, du poumon et colorectal, avec près de 16 000 cas par an en France. La radiothérapie est une arme majeure dans la lutte contre ces tumeurs. La curiethérapie est une technique de radiothérapie ayant pour principe d'implanter des sources radioactives directement au contact ou à proximité de la tumeur. La curiethérapie utéro-vaginale peut être utilisée dans différents cancers gynécologiques :

- Le cancer du col, qui représente la 12^{ème} cause de cancer chez la femme en France avec 2 840 nouveaux cas en 2017 (projections INVS) (1) et la 10^{ème} cause de mortalité par cancer. Il touche principalement des femmes jeunes et est en grande majorité représenté par l'histologie épidermoïde. L'infection par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV) à haut risque est le principal facteur de risque (2), ce qui fait du cancer du col de l'utérus une maladie évitable et donc un enjeu de santé publique. Le dépistage par cytologie cervico-utérine tous les 3 ans a permis, depuis plus de trente ans, une diminution en France de l'incidence et de la mortalité des cancers invasifs du col de l'utérus avec cependant un ralentissement de cette baisse depuis le début des années 2000 (3). La vaccination anti-HPV est recommandée en France pour toutes les jeunes filles de 11-14 ans mais la couverture vaccinale est inférieure à 20 % (données 2015) (4). Ainsi, il est prévisible que cette pathologie reste un problème de santé publique dans les décennies à venir. La prise en charge du carcinome du col utérin localement avancé du stade Ib2 jusqu'au stade IVa (Annexe 1) repose sur une radiothérapie associée à une chimiothérapie radiosensibilisante par Cisplatine (5–10) complétée par une curiethérapie utéro-vaginale. La curiethérapie de surimpression, si elle est techniquement possible, est le traitement standard. Il a été d'ailleurs largement démontré que la réalisation de la curiethérapie utéro vaginale est un facteur pronostique majeur dans le cadre de la prise en charge des carcinomes du col localement avancés (11–14). La curiethérapie utéro-vaginale peut également être discutée en pré-opératoire dans les carcinomes du col stade Ib1 (Annexe 1). Elle est, dans ces cas-là, proposée en débit pulsé à la dose de 60 Gy (recommandations du GynGEC ESTRO (15,16)) après lymphadénectomie pelvienne (+/- transposition ovarienne pour les femmes de moins de 40 ans) suivie d'une colpohystérectomie élargie 6 à 8 semaines

après (17,18). La curiethérapie utérovaginale à haut débit de dose est une option dans cette indication (19,20).

- Le cancer de l'endomètre (Annexe 2) : essentiellement représenté par les adénocarcinomes endométrioïdes, son traitement standard au stade localisé repose sur la chirurgie. Cependant cette pathologie touche volontiers des femmes plus âgées, obèses, diabétiques qui peuvent être récusées pour toute chirurgie du fait de leurs comorbidités (3,21). La curiethérapie utéro-vaginale se positionne alors comme une option de choix dans le traitement à visée curative de ces carcinomes de l'endomètre inopérables (22,23).
- Le cancer du vagin (Annexe 3) : il s'agit d'un cancer rare, essentiellement représenté chez la femme adulte par des carcinomes épidermoïdes (24). Il touche des patientes traditionnellement plus âgées que le cancer du col (60 ans en moyenne) mais en partage certaines caractéristiques notamment l'histologie et la fréquence des infections HPV associées (25). Du fait de ces similitudes, la stratégie de traitement des carcinomes du vagin localement avancés peut reposer, par analogie au cancer du col, sur les mêmes principes de prise en charge notamment pour les tumeurs des deux tiers supérieurs du vagin. Une curiethérapie vaginale seule (sans sonde utérine) peut parfois suffire pour couvrir le volume tumoral mais une implantation utérovaginale est généralement nécessaire dans les cas d'une atteinte du tiers supérieur du vagin ou a fortiori du col.

Quelle que soit l'indication, toute curiethérapie utéro-vaginale nécessite de cathétériser le col utérin afin d'implanter une sonde utérine. Depuis le retrait du marché des fils d'iridium en 2014, la sonde utérine sert à un chargement différé de la source radioactive, qu'elle soit en débit de dose pulsé (PDR) ou en haut débit de dose (HDR). En occupant une place centrale dans la tumeur et en suivant les mouvements utérins, la sonde utérine permet de délivrer la dose au centre de la tumeur et ainsi d'augmenter la dose totale reçue à la tumeur tout en protégeant les organes à risque. Cette implantation permet de traiter le col mais aussi le corps utérin si nécessaire. La pose de cette sonde utérine requiert au préalable une dilatation cervicale qui peut s'avérer particulièrement délicate étant donné l'envahissement tumoral cervical et les remaniements post-thérapeutiques de type fibrose à ce niveau à l'issue des 45 Gy délivrés en radiothérapie

externe. Il arrive qu'aucun trajet cervical ne puisse être trouvé, notamment lorsque l'architecture du col est complètement détruite. Une des complications du geste qui peut en découler est la perforation utérine, où l'extrémité de la sonde utérine peut être ancrée dans le col, dans le myomètre, voire se situer dans la cavité péritonéale. Cette complication doit faire discuter l'ablation du matériel et le report du traitement par curiethérapie (26–36) car l'implant risque de ne pas offrir la géométrie nécessaire pour couvrir le volume tumoral et respecter les doses aux organes à risque (OAR).

Peu d'études se sont intéressées à ce sujet et notamment au devenir des patientes après une telle complication (32–35), que ce soit en termes d'effets secondaires aigus ou de contrôle carcinologique sur le long terme.

Le centre François Baclesse est centre de référence en curiethérapie pour la Normandie (recevant notamment des patientes des centres publics et privés de Rouen, du Havre, de Cherbourg, d'Avranches, d'Evreux) avec un recrutement annuel important de tumeurs gynécologiques nécessitant une curiethérapie utéro-vaginale (environ 50 nouvelles patientes par an). Alors que certaines études rétrospectives évoquent une possibilité de diminution de l'incidence de perforation utérine grâce à l'échographie per-implantatoire, nous ne faisons pas encore appel à cette aide au bloc opératoire.

L'objectif de l'étude était donc de décrire dans un premier temps l'incidence retrouvée dans notre pratique des échecs de cathétérisation cervicale en curiethérapie utéro-vaginale, dont les perforations utérines, ainsi que les facteurs de risque associés à cette complication. Nous avons relevé le devenir de ces patientes, notamment la survenue de complications aiguës ou tardives, la dose reçue à la tumeur, le contrôle local, la survie sans récurrence à distance et la survie globale. Cette étude donnerait des données préliminaires afin d'évaluer le potentiel d'amélioration des pratiques grâce à l'introduction de l'échographie per-implantatoire.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective ayant inclus toutes les patientes vues au moins une fois en consultation au Centre François Baclesse dans l'optique d'une curiethérapie utéro-vaginale de 2013 à 2017.

L'étude a obtenu l'accord de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) et une note d'information spécifique a été envoyée aux patientes prévoyant un droit d'opposition à l'utilisation des données.

Les dossiers des patientes ont été identifiés à partir du registre des consultations en curiethérapie du Centre François Baclesse. Chaque dossier identifié a été analysé individuellement afin de sélectionner ceux correspondant aux critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patiente majeure
- Ayant bénéficié d'au moins une tentative de dilatation cervicale en vue d'une curiethérapie utéro-vaginale au Centre François Baclesse
- Du 01/01/2013 au 31/08/2017

Critères de non-inclusion :

- Refus de la curiethérapie
- Patiente récusée avant toute tentative de dilatation cervicale
- Antécédent d'hystérectomie totale
- Refus de participer à l'étude suite à la réception du courrier de non opposition

Le recueil des données cliniques a été effectué à partir des comptes-rendus histologiques et radiologiques ainsi que des courriers de consultation. Le recueil des données techniques a été fait à partir des comptes-rendus de fin de traitement de radiothérapie et des dossiers techniques. Pour chaque patiente, les données démographiques, histologiques, le stade, la date de début et de fin de la radiochimiothérapie et de la curiethérapie, la dose reçue en radiothérapie externe et par curiethérapie, la date de récurrence locale et à

distance ainsi que le dernier statut vital connu étaient recueillis. Des informations sur les facteurs de risques supposés ont été recueillis, notamment la parité et les antécédents de conisation.

Le calcul des doses biologiques équivalentes a été réalisé selon le modèle linéaire-quadratique en considérant un rapport α/β de 10 pour la tumeur. Pour la curiethérapie, la D90 au CTV haut risque (HR) a été recueillie et le calcul de la dose équivalente en fractions de 2Gy (EQD2) a pris en compte le débit de dose. Pour prendre en considération la réparation incomplète des lésions sublétales pendant l'irradiation, un demi-temps de réparation $T_{1/2}$ à 1.5 heures a été utilisé pour les traitements au PDR et en BDD (37–39). La durée des pulses du PDR a été moyennée à 15 min et on réalisait un pulse par heure. En HDD, compte-tenu de la très faible durée de l'irradiation (et étant donné que l'intervalle entre les fractions était supérieur à 24 heures), il n'y avait pas d'impact du temps de demi-réparation sur l'effet biologique (37). Les calculs d'équivalence de dose ont été réalisés selon les formules publiées par l'Université de Vienne (40) et dans l'ICRU 89 (37) :

- Pour le bas débit de dose :

$$g(LDR, MDR) = \frac{2}{\mu t} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu t}}{\mu t} \right]$$

Où : $\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$ avec $T_{1/2}$ correspondant au temps de demi-réparation et t étant la durée d'irradiation.

- Pour le PDR, étant donné qu'il y a une réparation entre les pulses et pendant les pulses, la formule utilisée était :

$$g(PDR) = \frac{2}{\mu t} \left[1 - \frac{ny - sy^2}{n\mu t} \right]$$

Où : $\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$, t est la durée de chaque pulse, x est le temps entre les pulses sans irradiation et n est le nombre de pulses.

Et où :

$$s = \frac{nk - k - nk^2 e^{-\mu t} + k^{n+1} e^{-\mu n t}}{(1 - k e^{-\mu t})^2} \quad y = 1 - e^{-\mu t} \quad \text{et} \quad k = e^{-\mu x}$$

Toutes les IRM pré-thérapeutiques ont été relues par nos soins afin de recueillir la taille tumorale, la présence ou non d'un envahissement de l'endomètre et la position de l'utérus (*Figure 1 et Figure 2*) :

- L'utérus était considéré comme antéversé si le fond utérin était situé en avant de l'axe formé par la ligne ombilico coccygienne.
- Un utérus était considéré comme très antéversé lorsque l'angle formé par l'axe du vagin et l'axe de la cavité utérine était inférieur à 90°.
- L'utérus était rétroversé lorsque le fond utérin était en arrière de l'axe ombilico coccygien.
- L'utérus était considéré comme antéfléchi lorsque l'angle entre l'axe du col et l'axe de la cavité utérine était inférieur à 120°
- Il était hyperantéfléchi lorsque l'angle était inférieur à 90°.
- La rétroflexion était définie par un angle de flexion ouvert en l'arrière vers le coccyx.
- L'hyperméroréflexion était définie par un angle de flexion inférieur à 90°.

Une partie de l'iconographie présentée dans ce travail est issue du PACS du Centre François Baclesse. Les images ont été anonymisées.

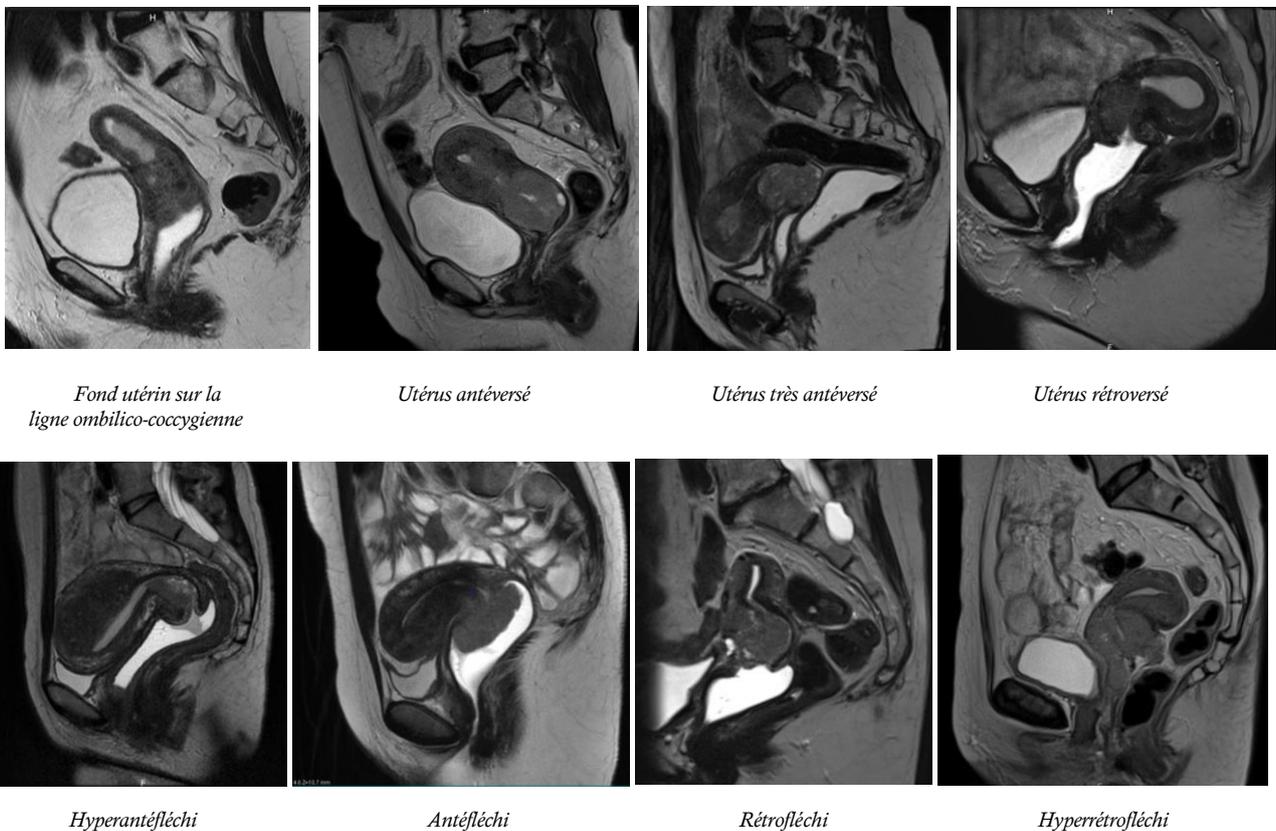


Figure 1 : Version et flexion utérines

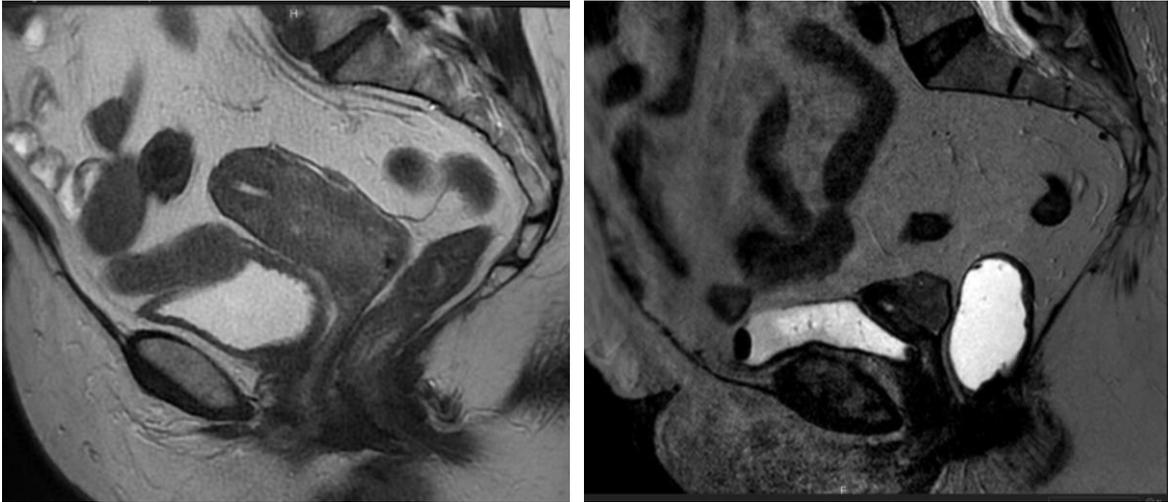


Figure 2 : Envahissement du myomètre et cancer du col développé sur col restant

Lorsque la radiochimiothérapie était réalisée au CFB, une évaluation clinique par le radiothérapeute était réalisée de façon hebdomadaire. Sinon, la patiente était vue au moins une fois en consultation pendant la radiochimiothérapie avant l'examen sous anesthésie générale (AG) prévu classiquement à 40 Gy. Lors de cet examen était réalisée une empreinte vaginale, une première dilatation cervicale à l'aide de dilateurs plastiques souples et la pose d'une sonde utérine (Figure 3).



Figure 3 : Empreinte vaginale et dilateurs plastiques souples

A Caen, la technique de curiethérapie utéro-vaginale est celle du moule personnalisé selon la technique de l'Institut Gustave Roussy (41–43). Cette technique permet une adaptation à toutes les topographies tumorales en particulier vaginales, une optimisation liée à une géométrie des sources parfaitement adaptée à la tumeur et une épargne des organes à risque par éloignement de la vessie et du rectum grâce aux parois du moule (43). Le moule en résine a également l'avantage d'être IRM-compatible.

L'empreinte vaginale préalablement confectionnée à partir d'une pâte d'alginate (Zelgan®) est plongée dans un bol de plâtre qui, après séchage, est ouvert en deux et permet d'obtenir un négatif de l'empreinte. Une fine couche de résine jaune autopolymérisante appelée « Palavit M » est coulée à l'intérieur. Le moule ainsi confectionné est ensuite percé en regard de l'orifice cervical pour laisser passer la future sonde utérine qui sera posée séparément au bloc opératoire. Puis il est installé à l'intérieur du moule, selon une topographie judicieusement choisie, au moins deux gaines plastiques qui permettront de traiter le col et les parois vaginales le cas échéant (*Figure 4*). Le moule peut également être percé de trous supplémentaires à sa partie supérieure pour laisser passer des aiguilles vectrices, notamment dans le but de mieux couvrir une atteinte paramétriale ou un volumineux col tumoral.

Notre centre utilise une stratégie de dosimétrie prévisionnelle. Ainsi, à partir du scanner réalisé au décours de l'examen sous AG, avec l'empreinte vaginale en place (opacifiée par du produit de contraste), le trinôme médecin-dosimétriste-manipulateur peut réaliser à partir de contours provisoires et d'une dosimétrie prévisionnelle une modélisation du moule personnalisé comprenant la disposition idéale des sondes à inclure dans le futur moule vaginal +/- des aiguilles vectrices pour une implantation interstitielle.

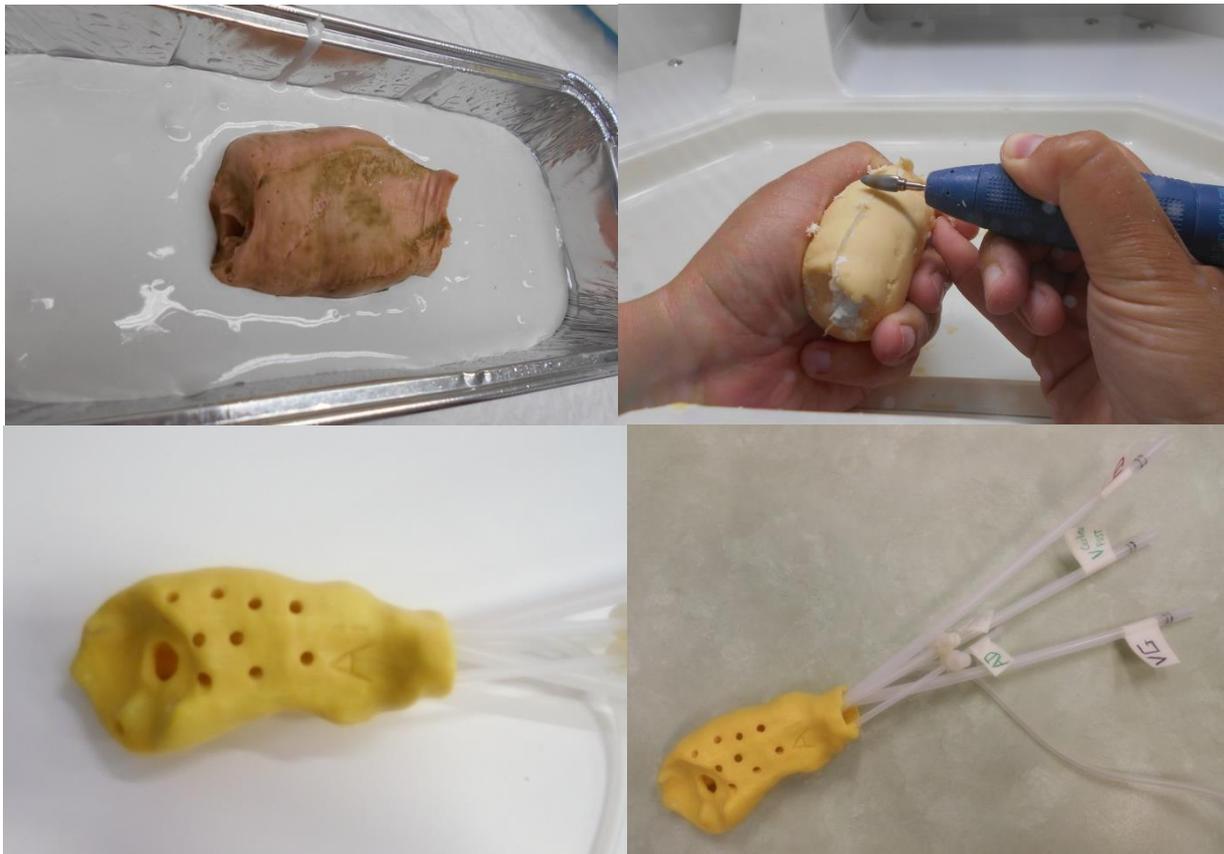
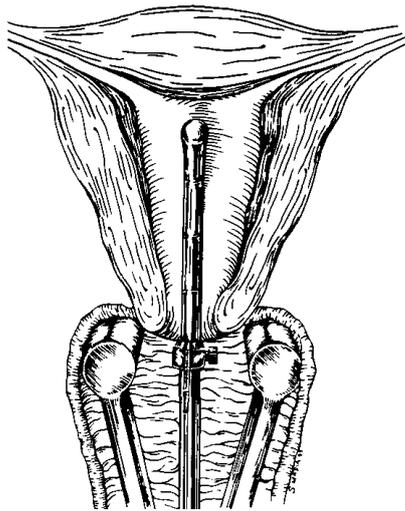


Figure 4 : Confection du moule personnalisé en résine

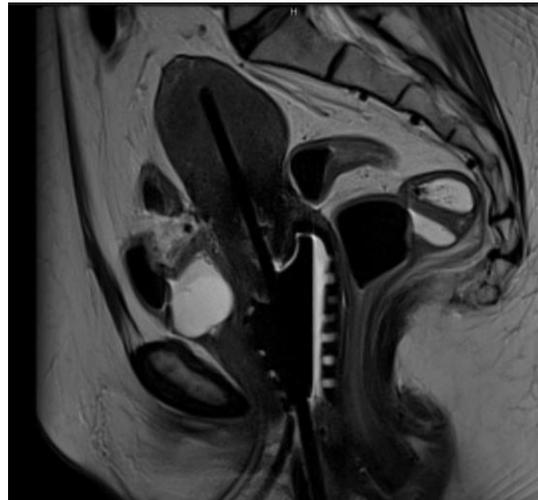
Une semaine à 15 jours après la fin de la radiothérapie, on prévoit la pose du moule confectionné et de la sonde utérine +/- aiguilles vectrices sous AG. Au décours des deux dilatations cervicales sous anesthésie générale est administrée par l'anesthésiste au bloc opératoire une dose unique d'une céphalosporine de deuxième génération de type Cefixime (ou de Clindamycine-Gentamicine en cas d'allergie à la pénicilline). Un scanner dosimétrique avec l'appareillage est réalisé et une IRM de fusion pour délimitation. Les volumes et les OAR sont délimités selon les recommandations du GEC-ESTRO (16,44-46). La dosimétrie est réalisée de façon à respecter les contraintes de doses classiques aux organes à risque et le nombre de pulses est calculé pour ne pas dépasser un débit de 0.6 Gy/h à la D2cc de l'organe à risque le plus limitant. La patiente est ensuite hospitalisée en secteur radioprotégé pendant la durée de l'irradiation, les traitements étant réalisés dans une immense majorité des cas en PDR dans notre centre. A noter que nous ne bénéficions pas dans notre centre d'imagerie per-opératoire au bloc, notamment pas d'échographe. Jusqu'en 2013, toutes les curiethérapies utéro-vaginales étaient réalisées en bas débit de dose, puis le bas débit et le PDR ont coexisté jusqu'au retrait du marché des fils d'iridium en 2014. Notre

centre est historiquement plutôt porté sur la technique de débit pulsé et les patientes traitées en haut débit sont minoritaires.

Toutes les imageries de repérage (dosimétrie prévisionnelle et définitive) ont été relues afin de préciser si un échec de cathétérisation ou une perforation étaient survenus, une implantation correcte impliquant une sonde utérine qui passe par le canal cervical jusqu'au fond de la lumière utérine (*Figure 5*).



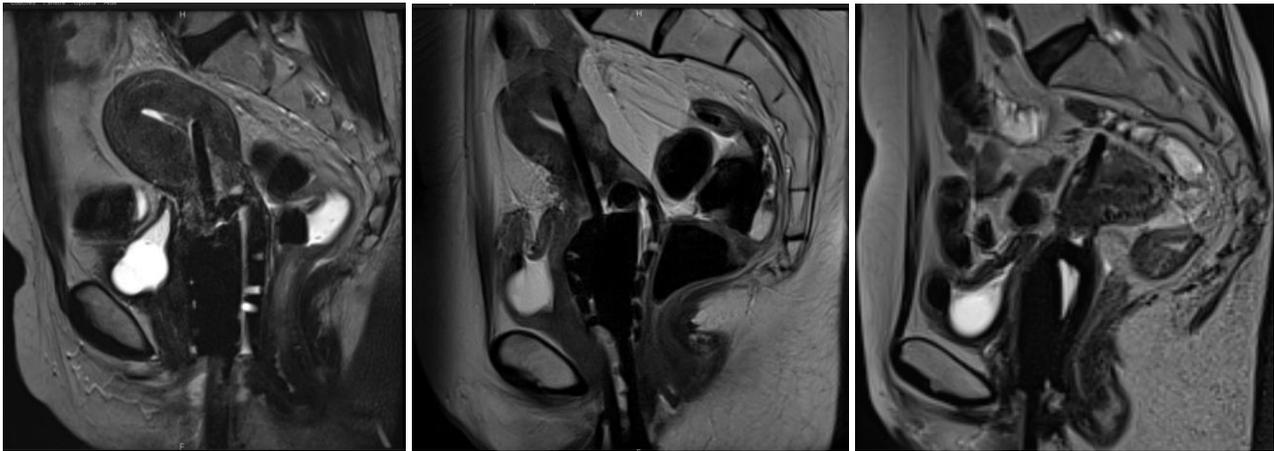
Implantation idéale (Selon : Corn et al)



Implantation correcte sur l'IRM de fusion

Figure 5 : Implantations correctes

- Un échec de cathétérisation était défini comme une absence de possibilité d'obtenir une cathétérisation satisfaisante après au moins une tentative, sans survenue d'une perforation selon les critères sous-cités (*Figure 6*)
- Une perforation partielle était définie comme une pénétration de la sonde utérine dans le myomètre sans passage de la séreuse utérine (*Figure 6*)
- Une perforation complète était définie comme un dépassement du myomètre par la sonde utérine au-delà de la séreuse (*Figure 6*)



Echec de cathétérisation

Perforation partielle

Perforation complète

Figure 6 : Echec de cathétérisation, perforation partielle et perforation complète sur les IRM de fusion

L'attitude du radiothérapeute vis-à-vis de cette complication était systématiquement recueillie (ablation/mobilisation du matériel, recours à une antibiothérapie...).

La surveillance ultérieure était assurée par l'équipe prenant en charge le patient et comportait au minimum une évaluation clinique +/- IRM pelvienne +/- TEP-scanner dans les 6 mois suivant la curiethérapie. Ensuite la surveillance était au minimum clinique tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

L'évaluation de la réponse thérapeutique était réalisée par comparaison des examens d'imagerie de surveillance aux examens pré-thérapeutiques par un radiologue selon les critères RECIST 1.1 (47), à savoir réponse complète en cas de disparition de la lésion cible, réponse partielle en cas de diminution d'au moins 30% du plus grand diamètre de la lésion cible, progression en cas de majoration d'au moins 20% du plus grand diamètre de la lésion cible ou à défaut stabilité. Une IRM et/ou un PET-scanner (à la discrétion du médecin référent de la patiente) étaient réalisés 1 à 3 mois après la fin de la curiethérapie pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Nous avons recueilli la meilleure réponse clinique, radiologique et métabolique sur les examens réalisés dans les 6 mois qui suivaient la curiethérapie. La décision d'une éventuelle chirurgie de clôture était laissée à l'appréciation du centre qui avait adressé la patiente. En cas d'évaluation insuffisamment documentée dans le dossier médical du patient, chaque imagerie de suivi était relue.

La sévérité des toxicités a été rapportée selon l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0.

Concernant l'analyse statistique, les variables qualitatives ont été décrites à l'aide des effectifs et pourcentages, les variables quantitatives à l'aide de la moyenne (+/- écart-type) ou de la médiane et de l'étendue si l'hypothèse de normalité n'est pas vérifiée. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5% pour chaque analyse statistique et intervalle de confiance. La prévalence de la perforation utérine a été estimée par le nombre de patientes du Centre François Baclesse traitées par curiethérapie entre le 01/01/2013 et le 31/08/2017 qui ont eu une perforation utérine, divisé par le nombre de patientes pour lesquelles il y a eu au moins une tentative de dilatation cervicale lors d'un traitement par curiethérapie sur cette période. Ce taux a été estimé avec un intervalle de confiance à 95%. Les probabilités de survie globale, de survie sans récurrence à distance et de contrôle local ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Un test de log-rank a été utilisé pour comparer les taux de survie en fonction de la présence d'un événement. Un modèle de Cox à risques proportionnels a été ajusté aux données pour évaluer les différents facteurs prédictifs de survie. Une régression logistique a été utilisée pour identifier les facteurs de risque de difficultés de cathétérisation. Les complications aiguës ou tardives ont été décrites en termes d'effectif et de fréquence. Si elles étaient en nombre suffisant, un test du Chi² ou exact de Fisher a permis de déterminer si elles étaient plus souvent rencontrées chez les patientes pour lesquelles se sont présentées des difficultés de cathétérisation.

RESULTATS

Description de la population et données techniques de l'irradiation

Deux cent trente-trois patientes ont été reçues en consultation en vue d'une curiethérapie utéro-vaginale au Centre François Baclesse du 01/01/2013 au 21/08/2017. Notre cohorte a été constituée des 184 d'entre elles qui ont eu au moins une tentative de dilatation cervicale (Figure 7). Les caractéristiques des patientes sont rapportées dans le *Tableau 1*.

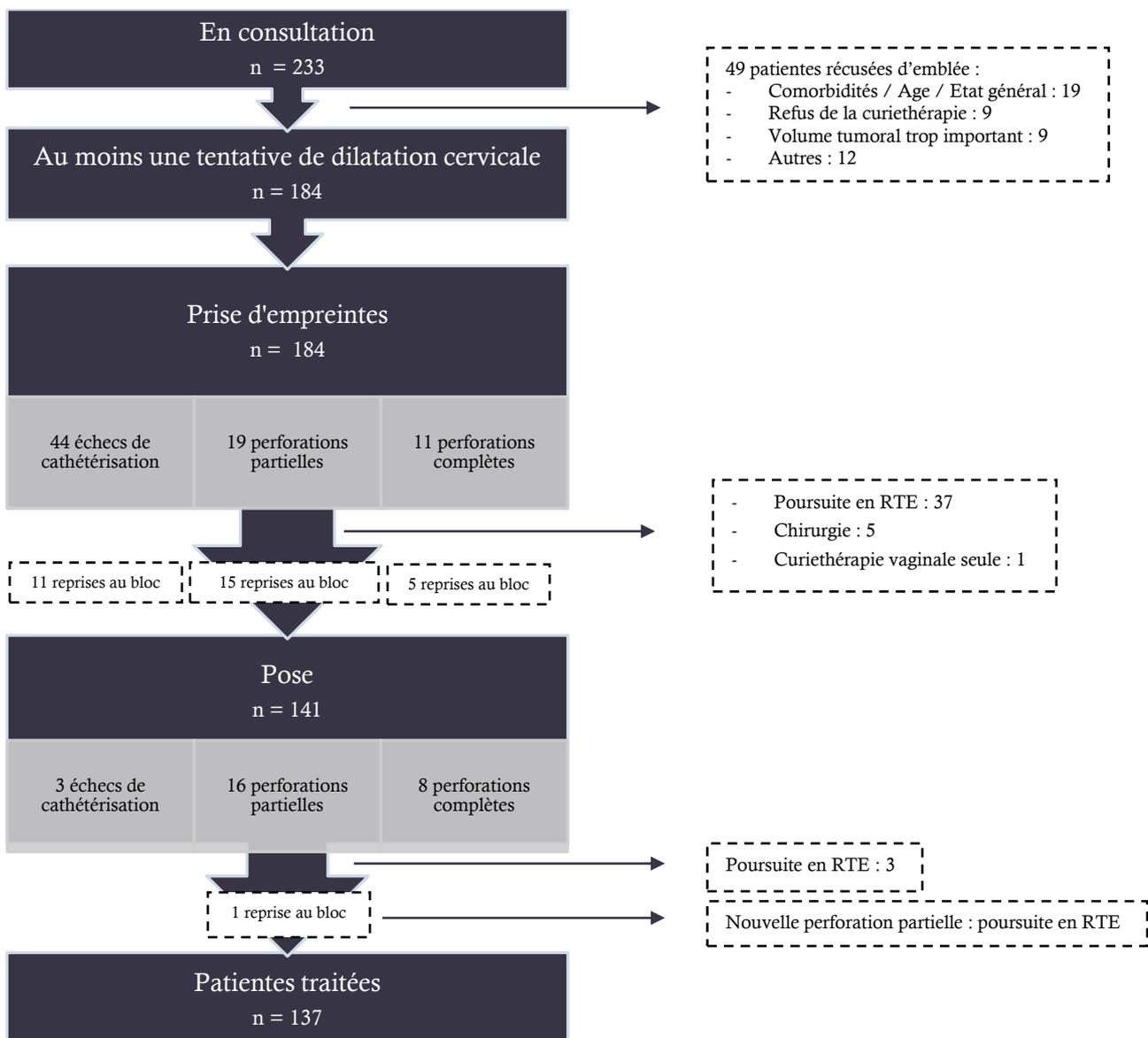


Figure 7 : Flow chart

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes

Variable	n (%)	N
Intention		184
ARCC + curie	177 (96%)	
Pré-op	7 (4%)	
Age (médiane, en années)	53.83 [44.94-63.58]	184
Localisation		184
Col	179 (97.5%)	
Endomètre	2 (1%)	
Vagin	3 (1.5%)	
Stade col		179
Ib1	11 (6%)	
Ib2	18 (10%)	
IIa	17 (9.5%)	
IIb	70 (39%)	
IIIa	5 (3%)	
IIIb	11 (6%)	
IVa	7 (4%)	
IVb	40 (22.5%)	
Stade endomètre		2
IIIb	1 (50%)	
IIIC2	1 (50%)	
Stade vagin		3
II	3 (100%)	
Statut ganglionnaire pelvien		183
N0	84 (46%)	
N1	99 (54%)	
Histologie		183
Epidermoïde	137 (75%)	
Adénocarcinome	31 (17%)	
Endométrioïde	6 (3%)	
Glassy cell carcinoma	3 (2%)	
Indifférencié	2 (1%)	
Petites cellules	1 (0.5%)	
Autre	3 (1.5%)	
Parité		166
0	14 (8%)	
1	36 (22%)	
2 et plus	116 (70%)	
ATCD de conisation		183
0	158 (86%)	
1	25 (14%)	
Taille tumorale (médiane, en mm)	49 [36.75-56]	176
Version utérine		174
Très antéversé	57 (33%)	
Antéversé	56 (32%)	
Normal	29 (17%)	
Rétroversé	32 (18%)	
Flexion utérine		170
Hyperantéfléchi	4 (2%)	
Antéfléchi	12 (7%)	
Normal	129 (76%)	
Rétrofléchi	19 (11%)	
Hyperrétrofléchi	6 (4%)	
IRM pré-thérapeutique disponible au bloc opératoire		184
Oui	158 (86%)	
Non	26 (14%)	
Envahissement du myomètre		171
Oui	34 (20%)	
Non	137 (80%)	
Col restant		184
Oui	4 (2%)	
Non	180 (98%)	
Chirurgie de clôture		35
Réponse complète	12 (34%)	
Réponse partielle	18 (51%)	
Progression	2 (6%)	
Non rapporté	3 (9%)	

Le schéma d'irradiation préférentiel en radiothérapie externe était de 45 Gy en 25 fractions pour la première partie de traitement sur le pelvis, qui pouvait être accompagné d'un boost intégré ou séquentiel sur les adénopathies envahies. En curiethérapie de complément, la dose prescrite était de 15 Gy sur le CTV RI dans une grande majorité des cas, en 28 à 48 pulses. En curiethérapie pré-opératoire, la dose médiane était de 60 Gy au PDR, prescrite en 120 pulses.

Les patientes adressées pour curiethérapie pré-opératoire étaient traitées sur une semaine. Pour les patientes ayant une tumeur localement avancée, l'étalement médian de la séquence thérapeutique complète était de 7.57 semaines [6.86 – 8.68], et l'intervalle médian entre la fin de la radiothérapie externe et la curiethérapie utéro-vaginale était de 15 jours [10.75 – 21.25]. Les données techniques de l'irradiation sont rapportées dans le *Tableau 2*.

Tableau 2 : Données techniques de l'irradiation

Variable	n (%)	N
Dose physique en RTE (médiane, en Gy) [min - max]	45 [40 - 55]	177
Dose physique poursuite en RTE (si applicable, médiane, en Gy) [min - max]	19.8 [16 - 29.4]	40
Technique curiethérapie		137
Fils d'iridium	13 (9%)	
Haut débit	12 (9%)	
PDR	112 (82%)	
EQD2 D90 HR (médiane, en Gy) [min - max]	31.6 [17.6 - 231]	137
EQD2 totale à la tumeur (médiane, en Gy) [min - max]		177
Radio-curiethérapie	78.9 [53.6 - 231]	
RTE seule	63.7 [60.2 - 75.7]	

Prévalence et facteurs de risque des échecs de cathétérisation ou de perforation utérine

Au total 101 événements ont été comptabilisés (échec de cathétérisation, perforation partielle ou perforation complète) sur 324 implantations (31%) et pour 88 patientes (soit 48% des patientes) (*Tableau 3*) :

- 5.8% des implantations se sont soldées par une perforation complète (9% des patientes) définie comme un dépassement du myomètre par la sonde utérine au-delà de la séreuse.
- 10.8% par une perforation partielle (16% des patientes) définie comme une pénétration de la sonde utérine dans le myomètre sans passage de la séreuse utérine
- 14.5% par un échec de cathétérisation (25% des patientes), soit une absence de possibilité d'obtenir une cathétérisation satisfaisante après au moins une tentative, sans survenue d'une perforation selon les critères sus-cités.

Tableau 3 : Répartition des événements selon la localisation tumorale

Localisation tumorale	Echec de cathétérisation	Perforation partielle	Perforation complète	N (nombre d'implantations)
Col	47	34	19	314
Endomètre	0	0	0	4
Vagin	0	1	0	6

Certaines patientes ont présenté un événement lors des deux gestes de cathétérisation (lors de la prise d'empreinte et lors de la pose).

Un quart des patientes ont ainsi été récusées pour la curiethérapie du fait de ces difficultés. Celles-ci ont soit bénéficié d'une poursuite en radiothérapie externe (85%), d'une chirurgie (11%) ou d'une curiethérapie vaginale (2%) (*Figure 7*).

Lorsqu'une perforation utérine partielle survenait, les patientes pouvaient généralement être traitées tout de même par curiethérapie. Lorsque la perforation utérine était complète, le praticien reculait la sonde utérine jusque dans l'utérus, en fonction des données de l'imagerie de contrôle, s'il avait choisi de maintenir la curiethérapie (cf infra). Sinon, le matériel était immédiatement déposé après le scanner de

simulation et la patiente réadressée à l'équipe assurant la prise en charge. Dans une majorité des cas, les patientes ont reçu une antibioprofylaxie par voie orale pendant une semaine suivant la perforation le cas échéant.

Concernant les facteurs de risque de survenue d'un échec de cathétérisation ou d'une perforation, l'antécédent de conisation, la parité, le stade, la taille tumorale, l'histologie, la localisation tumorale primitive (col versus endomètre ou vagin), la disponibilité de l'IRM au bloc opératoire, le médecin réalisant le geste ou l'indication (pré-opératoire versus en complément d'une ARCC) n'étaient pas significativement associés à un surrisque de difficultés de cathétérisation. En revanche, la rétroversion, l'âge de la patiente et l'envahissement du myomètre étaient prédictifs de la survenue d'un échec de cathétérisation ou d'une perforation utérine en analyse univariée (*Tableau 4*). L'hyperrétroflexion était à la limite de la significativité.

Tableau 4 : Facteurs de risque d'échec de cathétérisation ou de perforation utérine

Variable	OR en univarié [IC 95]	p
Age (incrément de 10 ans)	1.45 [1.159 - 1.839]	0.001006
Envahissement du myomètre	3.024 [1.393 - 6.918]	0.004872
Rétroversion	5.679 [1.954-17.937]	0.006518
Hyperrétroflexion	5.932 [0.923-115.353]	0.05485

Sur les 74 patientes pour lesquelles un échec de cathétérisation ou une perforation utérine étaient survenus lors de la prise d'empreinte, 32 ont été tout de même jugées comme accessibles à la curiethérapie, ont vu leur moule fabriqué et ont été reprises au bloc opératoire selon le processus normal pour la pose avec une vigilance accrue quant au risque d'un nouvel échec. Malgré ces précautions, 13 d'entre elles ont tout de même eu un nouvel événement. Cependant, un échec de cathétérisation ou une perforation lors de la pose ne signifiait pas systématiquement que la patiente était récusée (47% des patientes ont été traitées tout de même). Il était réalisé une étude dosimétrique afin d'évaluer si la curiethérapie restait pertinente en termes de potentiel d'escalade de dose à la tumeur tout en respectant les contraintes de doses aux organes à

risque. Si ces conditions n'étaient pas réunies et si la balance bénéfice-risque était considérée comme défavorable à la curiethérapie, une poursuite en radiothérapie externe était proposée.

Efficacité

CONTROLE LOCAL

Avec un suivi médian de 21 mois, on a noté 38 récidives locales pour une survie sans rechute locale à 1 an de 91% et de 73% à 3 ans. La médiane n'était pas atteinte.

La survenue d'un échec de cathétérisation ou d'une perforation utérine était associée à un moins bon contrôle local, à la limite de la significativité statistique : OR = 1.95 [0.96 – 3.97], p=0.059 (Figure 8).

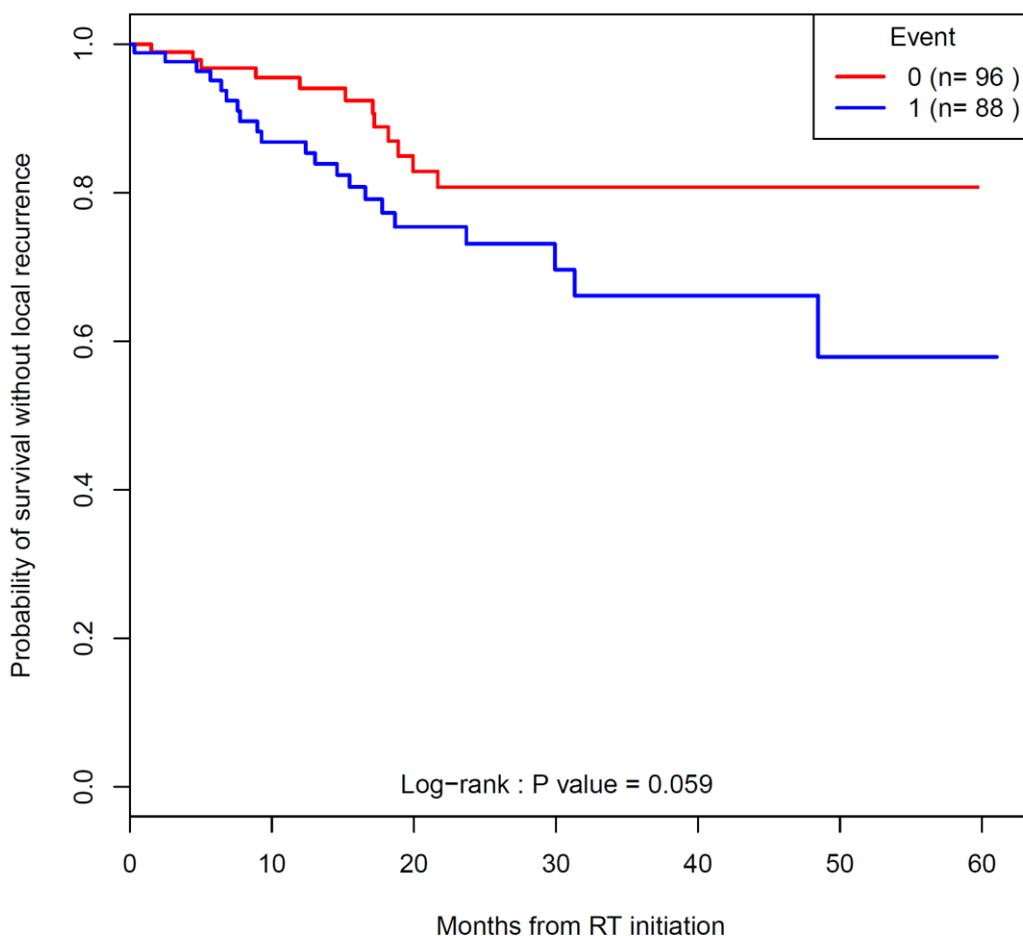


Figure 8 : Survie sans rechute locale selon la survenue ou non d'un échec de cathétérisation / perforation utérine

Par ailleurs, avec 40% de rechutes locales dans le groupe de patientes qui n'a pas reçu de curiethérapie versus 14.5% dans le groupe radio-curiethérapie, la différence était statistiquement significative : OR = 0.314 [0.159 – 0.623], p = 0.0005 (Figure 9).

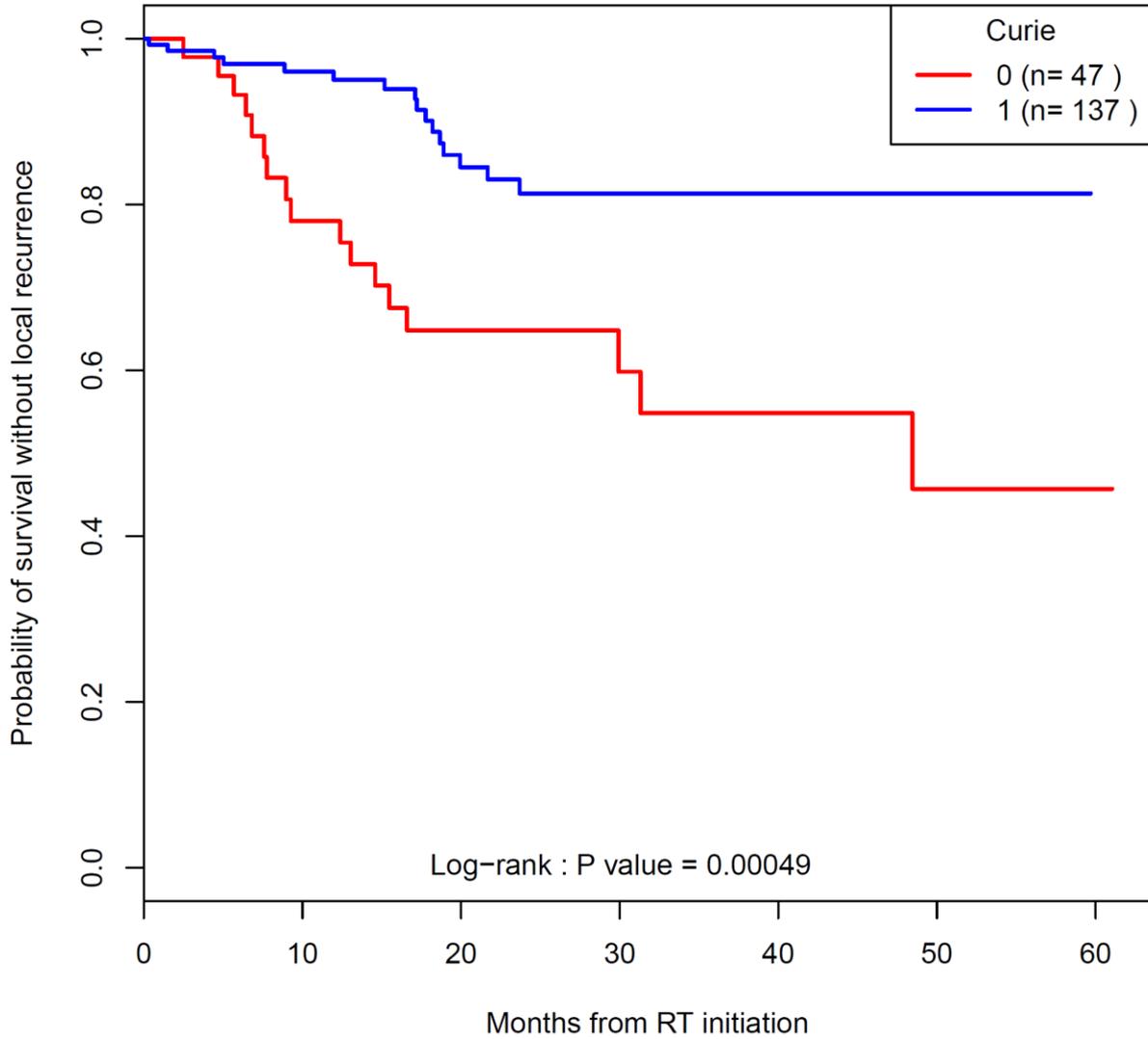


Figure 9 : Survie sans rechute locale selon que la curiethérapie ait été réalisée ou non

De plus, le contrôle local des patientes qui ont présenté un échec de cathétérisation/une perforation utérine mais qui ont quand même été traitées par curiethérapie n'est pas différent des patientes qui ont été dilatées sans problème ($p=0.684$) mais bien différent de celles qui n'ont pas reçu de curiethérapie ($p=0.017$) (Figure 10).

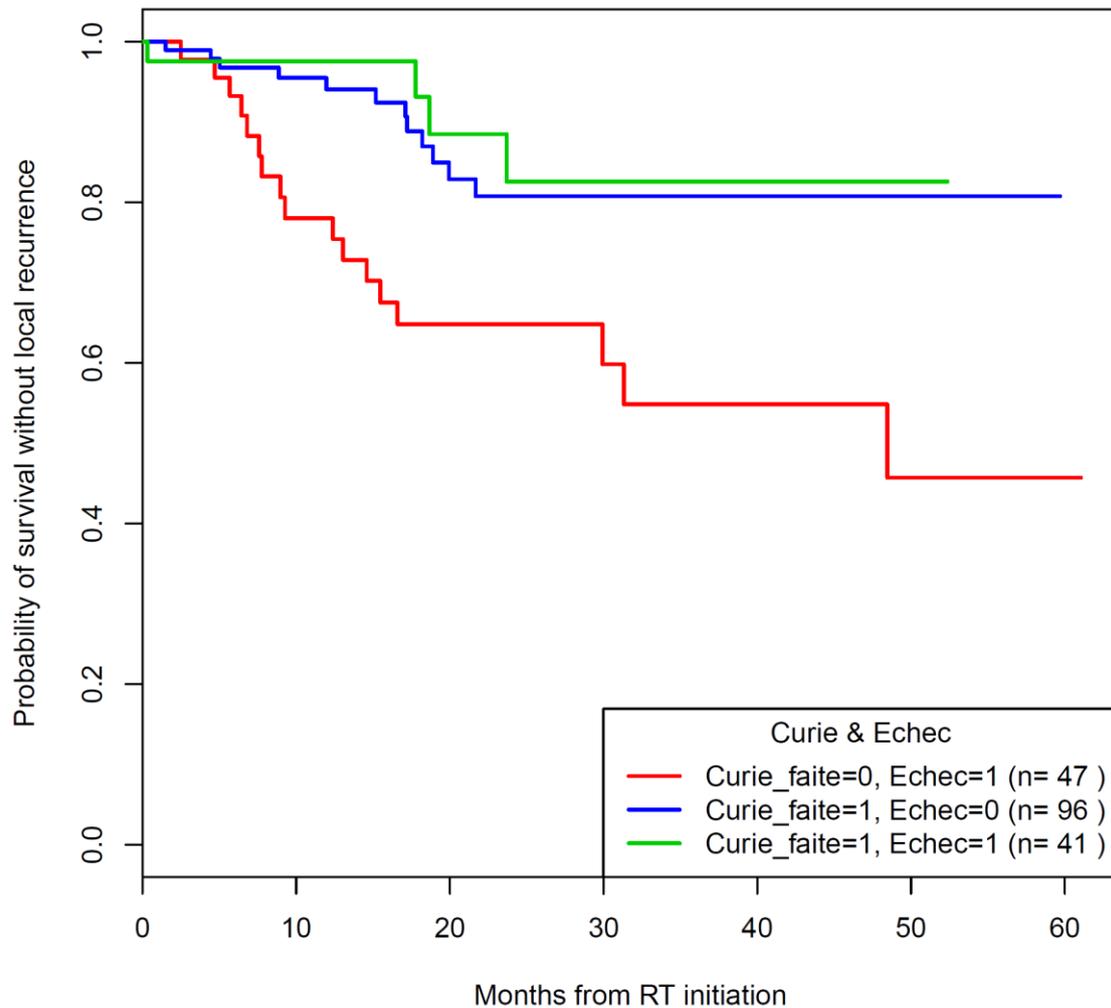


Figure 10 : Survie sans rechute locale selon la survenue d'un échec de cathétérisation / d'une perforation utérine et de la réalisation de la curiethérapie utérovaginale

La survenue d'un échec de cathétérisation/d'une perforation utérine n'était pas significativement associée à une diminution de la dose au CTV HR (p=0.79).

En revanche elle était significativement associée à une diminution de la dose totale équivalente reçue à la tumeur : EQD2 de 74.4 Gy versus 80.9 Gy, p=4.8 x 10⁻⁸. Et cette diminution de dose était directement liée au contrôle local (Figure 11).

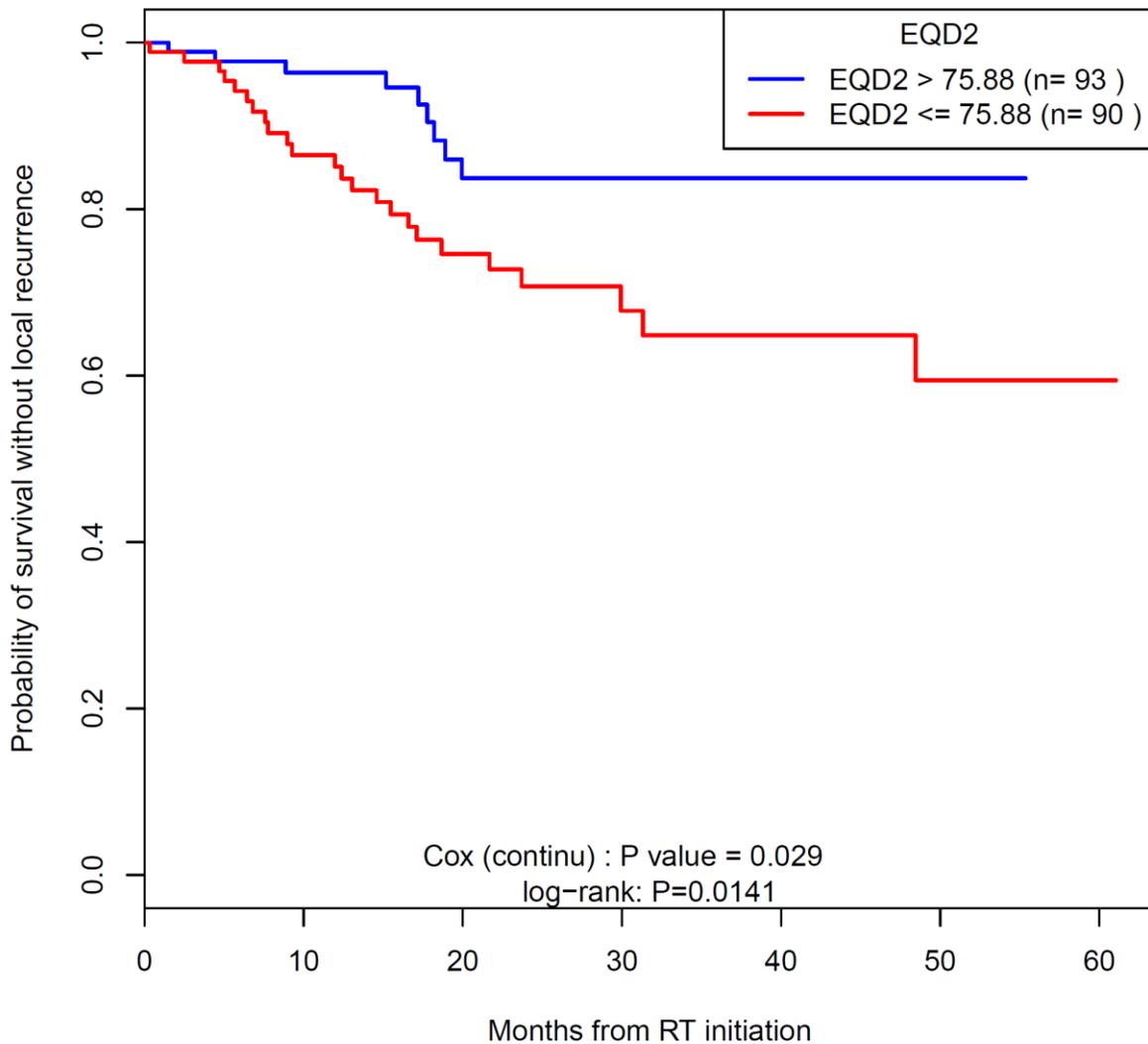


Figure 11 : Contrôle local en fonction de la dose délivrée à la tumeur, dichotomisée selon la dose médiane

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative de contrôle local entre les patientes ayant eu une chirurgie de clôture versus celles qui n'en ont pas eu : HR=1.081 [0.47 ; 2.5], p= 0.86.

SURVIE SANS RECHUTE A DISTANCE ET SURVIE GLOBALE

La rechute à distance, constatée chez 44 patientes de la cohorte, était définie comme toute rechute survenue en dehors du volume centro-pelvien. La survie sans rechute à distance était de 87% à 1 an et de 70.5% à 3 ans dans la cohorte entière (Figure 12). Dix-sept patientes sont décédées, toutes des suites de l'évolution de leur cancer du col. La survie globale à 1 an était de 97%, à 3 ans de 86%. La survie globale médiane n'était pas atteinte (Figure 12).

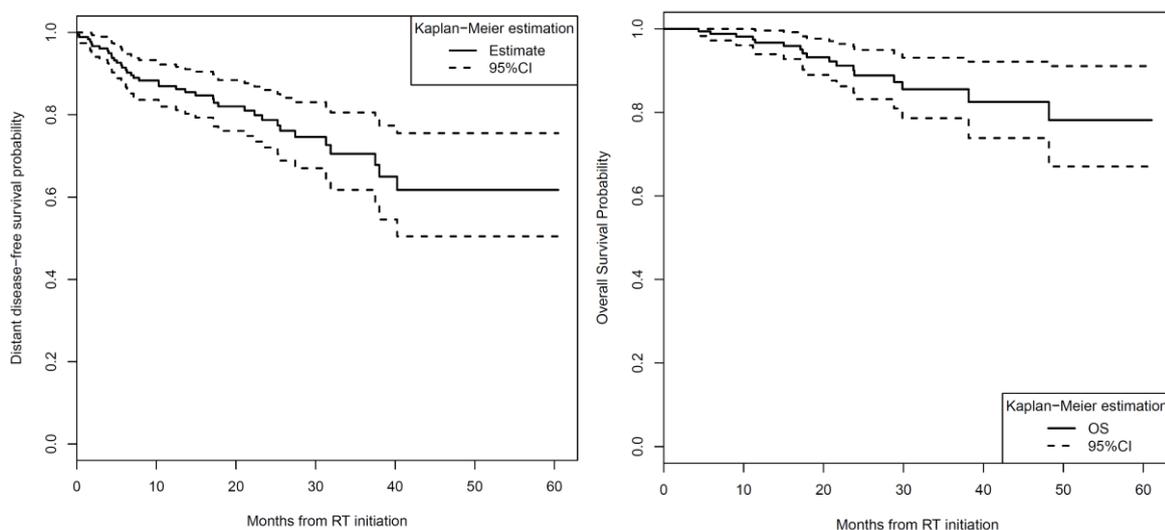


Figure 12 : Survie sans rechute à distance et survie globale pour la cohorte entière

Contrairement à ce qui a été constaté pour le contrôle local, la survenue d'un événement (échec de cathétérisation ou perforation utérine), la réalisation de la curiethérapie et la dose reçue à la tumeur n'étaient pas associées à une diminution de la survie sans rechute à distance ou sur la survie globale (respectivement $p=0.8$, $p=0.5$, $p=0.5$ et $p=0.45$, $p=0.25$, $p=0.58$). La réalisation d'une chirurgie de clôture n'était pas significativement associée à la survie sans rechute à distance ni à la survie globale ($p=0.12$ et $p=0.61$).

Une des craintes du curiethérapeute étant l'essaimage tumoral au niveau de la cavité abdominale au décours d'une perforation complète, nous nous sommes intéressés à la survenue d'une carcinose péritonéale dans les suites pour chaque patiente. Treize patientes ont présenté une carcinose péritonéale

au cours de leur évolution, dont une perforation partielle et aucune perforation complète. Ainsi la survenue d'une perforation utérine n'était pas associée au développement d'une carcinose péritonéale dans notre cohorte.

Toxicité

Concernant les complications aiguës, on n'a rapporté qu'une seule complication hémorragique per geste, chez une patiente ayant présenté une perforation complète. Le saignement s'est tari facilement après un méchage et aucune transfusion ou reprise chirurgicale n'a été nécessaire. Aucune complication infectieuse dans les suites de la curiethérapie n'a été relevée.

La survenue d'un échec de cathétérisation ou d'une perforation utérine n'augmentait pas le risque de toxicité tardive de grade 2+.

Cinquante-quatre patientes ont présenté au moins une toxicité de grade 2+ (29% de l'effectif), dont les deux toxicités de grade 4 qui faisaient suite à une chirurgie de clôture.

Douze patientes ont présenté des fistules vésico-vaginale ou recto-colo-vaginale, 7 d'entre elles survenant dans un contexte de récurrence locale massive +/- administration de Bevacizumab. La chirurgie avait également tendance à augmenter ce taux de fistules non tumorales mais ce n'était pas significatif : OR = 4.9805 [0.5517 ; 61.5092], p = 0.08 (*Figure 13*).

Les toxicités vaginales de grade 2 (vagin étroit ou raccourci mais ne gênant pas l'examen gynécologique) n'ont pas été relevées car concernant la quasi-totalité des patientes. Seule la symphyse vaginale, cotée comme une toxicité de grade 3 (rétrécissement et/ou raccourcissement du vagin gênant l'utilisation de tampons, l'activité sexuelle ou l'examen clinique) a été recueillie. Elle concernait 10% des patientes.

Les toxicités digestives de grade 2 et plus ont concerné 6% de la cohorte et étaient essentiellement représentées par les rectites radiques (avec parfois des rectorragies nécessitant un geste de type laser) et les grélites radiques.

La toxicité urinaire tardive était une incontinence de grade 2 (incontinence urinaire spontanée nécessitant le port de protections) dans 50% des cas. Deux patientes ont présenté une cystite radique hémorragique nécessitant des lavages et une transfusion. On constatait une toxicité urinaire de grade 2+ chez 24% des patientes ayant eu une chirurgie de clôtüre alors que ce taux n'était qu'à 3% chez les patientes non opérées, ce qui était statistiquement significatif : OR = 8.2784 [2.2464 ; 38.043], p=0.0003. En revanche on constatait moins de toxicité vaginale parmi les patientes ayant eu une colpohystérectomie de clôtüre (Figure 13).

Les autres toxicités rapportées étaient des douleurs neuropathiques pelviennes et des lymphœdèmes des membres inférieurs.

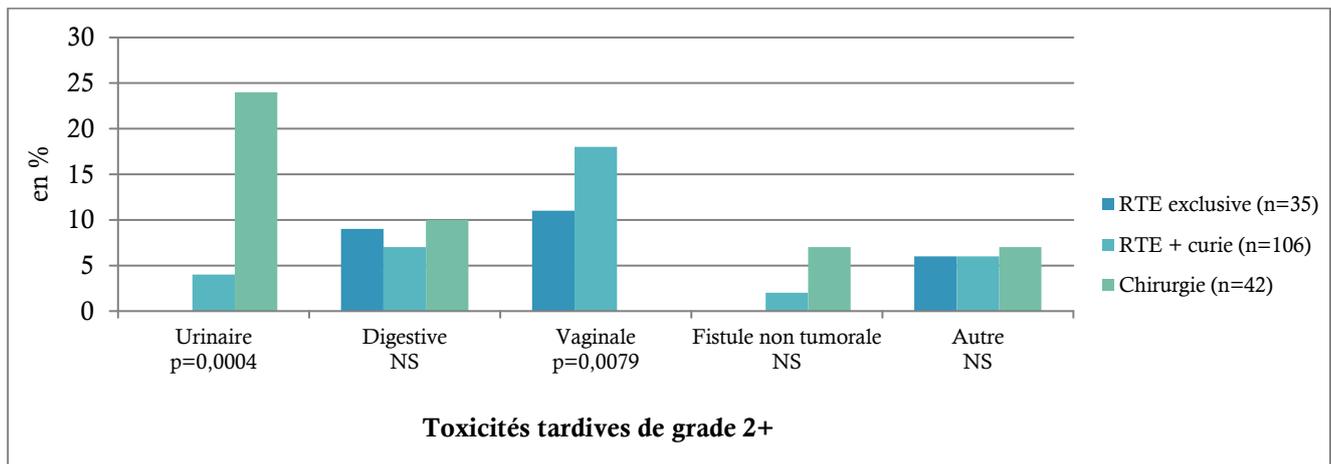


Figure 13 : Toxicités de grade 2 et plus

Le groupe « chirurgie » a été considéré pour toutes les patientes ayant eu une hystérectomie de clôtüre. Les groupes « RTE + curie » et « RTE exclusive » excluent donc les patientes qui ont été opérées.

DISCUSSION

Notre étude a inclus une majorité de cancers du col localement avancés mais également des cancers de l'endomètre et du vagin. Si les enjeux sont différents selon ces différentes populations, un échec de cathétérisation du col leur est commun en ce qu'il peut dégrader les chances de contrôle local. Dans notre étude, la survenue d'un échec de cathétérisation ou d'une perforation se traduisait globalement par une perte de chance en termes de contrôle local. Cet échec de cathétérisation/perforation pouvait induire soit un changement d'indication thérapeutique soit un geste de cathétérisation sous optimal. Dans le premier cas, l'alternative que constitue la radiothérapie externe ne permet pas une aussi bonne escalade de dose sur le volume centro-pelvien qu'une curiethérapie (13,14).

Dans notre cohorte, 20% des patientes ont été récusées pour la curiethérapie utéro-vaginale lors de la survenue de difficultés de cathétérisation à la prise d'empreintes. Ce taux élevé est à mettre en balance avec les risques induits par l'augmentation des délais lorsqu'un nouvel essai au bloc opératoire est prévu. En effet, on sait que l'étalement total du traitement est un facteur pronostique majeur dans la prise en charge des carcinomes du col localement avancés (48–52). Or, le délai habituellement respecté entre les deux anesthésies générales est d'une à deux semaines. Un nouvel échec à la pose ne permettant pas la réalisation de la curiethérapie expose la patiente à une augmentation de ses délais de prise en charge (puisqu'en cas de nouvel échec, se rajouteront au délai d'une à deux semaines pour la reprise au bloc les délais inhérents à la replanification en radiothérapie externe : nouveau scanner de simulation, nouveaux contourages et dosimétrie, délais sur les postes de traitement). Dans notre centre, et compte tenu des taux d'échec de cathétérisation initiale observés, une stratégie d'anticipation de conversion vers une éventuelle poursuite en radiothérapie externe a été mise en place. Ainsi, l'étalement médian pour les patientes redirigées vers une radiothérapie externe était de 8 semaines, soit une semaine de plus que l'étalement théoriquement obtenu avec un fractionnement « classique » (5 semaines pour le pelvis, 2 semaines pour la poursuite). Malgré ces efforts, la perte de chance significative en termes de contrôle local représentée par une poursuite en radiothérapie externe inciterait dans nos pratiques futures à essayer de diminuer cette proportion de patientes récusées dès la première tentative de cathétérisation cervicale.

Dans notre série, 48% des patientes avaient une implantation sous optimale. Certains auteurs ont relevé que de telles implantations suboptimales conduisaient à une réduction de la dose au HR du fait d'une

géométrie inadéquate et à une augmentation de la dose aux OAR par proximité inappropriée de la sonde utérine vis-à-vis du rectum notamment (33,53,54). Ainsi, Bahadur et al, en comparant un plan dosimétrique réalisé après une implantation correcte versus après une perforation retrouvait une diminution de la D90 au CTV HR de $-115.7\% \pm 134.9\%$ en cas de perforation complète et de $-65.2\% \pm 82.8\%$ en cas de perforation partielle ($p=0.025$). La D2cc au rectum et à la vessie était augmentée respectivement jusqu'à $+70.3\%$ et $+43.8\%$ (33). Une augmentation du risque de complications tardives sévère a également été rapportée à l'ère pré-scanographique (55,56) probablement lorsqu'une portion extra-utérine de la sonde a été activée. Ainsi, on constate dans ces études des toxicités sévères inhabituelles en curiethérapie moderne (iléites radiques obstructives, sténoses sigmoïdiennes, fistules digestives) qui, avec une imagerie de contrôle en coupe, permet de repérer les organes creux et de limiter la dose qui leur est délivrée, même si une perforation utérine est survenue. Plusieurs études ont montré qu'une implantation optimale était significativement associée à un meilleur contrôle local (28,53,54). Contrairement à ce qui a été retrouvé dans notre étude, Jinghran a démontré dans sa cohorte que la survie spécifique était significativement impactée dans les cancers du col de stades III lorsqu'une perforation utérine survenait, car l'implantation ainsi obtenue ne permettait pas d'augmenter suffisamment la dose en curiethérapie pour couvrir le volume tumoral (28). Cette différence par rapport à notre étude pourrait être expliquée par les évolutions techniques en curiethérapie dont nous disposons par rapport à ce qui a été utilisé par cette équipe du MD Anderson à l'époque : dosimétrie rigoureuse basée sur les données de l'IRM, possibilités d'optimisation grâce au PDR et recours régulier à une implantation interstitielle complémentaire notamment pour les tumeurs volumineuses. En effet, même si l'optimisation ne permet pas de « rattraper » une mauvaise implantation, elle permet dans certains cas d'obtenir une dosimétrie acceptable en termes de couverture tumorale et de respect des contraintes aux OAR. C'est ainsi qu'une majorité des patientes ayant eu une implantation sous-optimale au moment de la pose du moule ont pu tout de même être traitées par curiethérapie dans notre cohorte, sans augmenter les toxicités ni dégrader la dose au CTV HR.

La complication redoutée par le curiethérapeute sur le long terme est l'essaimage intra-abdominal de cellules néoplasiques pouvant amener au développement d'une carcinose péritonéale. Un seul cas clinique a été publié d'une telle complication, et dans une situation clinique très particulière (adénosarcome utérin récidivant sous forme d'une masse de la séreuse utérine après perforation utérine sur curetage) (57). Les

auteurs émettent l'hypothèse qu'une telle complication n'est pas observée après perforation post-curiothérapie utéro-vaginale étant donné l'histologie très particulière de la patiente et de l'absence de contexte d'irradiation (qui pourrait stériliser le lit de la perforation le cas échéant). Notre étude n'a pas retrouvé d'association significative entre la survenue d'une perforation utérine (a fortiori complète) et le développement ultérieur d'une carcinose péritonéale.

Les autres complications habituellement redoutées après une perforation utérine n'ont pas été retrouvées dans notre cohorte (aucune complication infectieuse et seulement un saignement per-geste après une perforation complète sans complication majeure). Dans la littérature et notamment dans les études anciennes et/ou dans les pays défavorisés, l'incidence des infections post-perforation utérine mais surtout post-curiothérapie utéro-vaginale en général semblent élevés (27–30,35,58) (*Tableau 5*). Cependant, les conditions d'asepsie au bloc opératoire et la qualité de l'antibioprophylaxie dans ces études ne sont probablement pas comparables à notre cohorte. Les complications hémorragiques sont exceptionnelles dans les études publiées (58).

Notre étude a mis en évidence un taux d'échec de cathétérisation de 14.5%, de perforation partielle de 10.8% et de perforation complète de 9% des implantations (soit au total 48% des patientes). En comparaison, on constate que l'incidence des échecs de cathétérisation/perforations est bien supérieure aux taux rapportés lors des curetages (pour métrorragies post-ménopausiques ou interruption volontaire de grossesse), qui sont environ de 0.08% à 0.2% (36,59,60). En effet, il s'avère être bien plus difficile de dilater un col tumoral, l'opérateur pouvant se heurter à plusieurs difficultés : la fibrose post-thérapeutique, l'absence de visualisation de l'orifice cervical (qui peut être d'autant plus difficile lorsque la lésion est hémorragique) et l'hétérogénéité de « texture tumorale » (32,34). Ces chiffres semblent cohérents avec les données de la littérature (estimés à 1.75% à 13.7% des implantations, avec des définitions variables de la perforation utérine) (*Tableau 5*). Pour bien comprendre ces taux très différents, il faut examiner si une imagerie de contrôle post-implantation a été utilisée et la qualité de celle-ci. En effet, historiquement, seul un diagnostic clinique était possible, avec pour marqueurs une hystérométrie supérieure à ce qui était mesuré sur l'imagerie pré-thérapeutique, une perte soudaine de résistance à l'introduction de l'instrument ou l'impression d'un arrêt dur de la sonde (sur le sacrum). L'étude de Barnes (31) (qui demandait au curiothérapeute ayant réalisé son implantation sans imagerie per-opératoire de pronostiquer avant le

scanner de simulation s'il avait réalisé une perforation utérine ou non) montre bien les limites du sens clinique seul, puisque la sensibilité et la spécificité de l'inquiétude du clinicien étaient plutôt faibles, à 52.9% et 84.1% respectivement. De la même façon, les clichés orthogonaux, qui ont pourtant été l'imagerie de référence pendant de nombreuses années, ne sont pas fiables étant donné qu'ils ne permettent pas de voir les rapports du matériel implanté avec les tissus mous et notamment avec l'utérus lui-même (61–64). On constate ainsi que les taux de perforation utérine sont nettement plus élevés dans les cohortes ayant utilisé une imagerie de contrôle en coupe post-implantatoire. A posteriori, il semblerait que ces perforations utérines passées inaperçues du fait de l'utilisation d'une imagerie 2D seule seraient à l'origine de certaines complications tardives sévères après curiethérapie. En effet il est probable qu'une partie extra-utérine de la sonde ait été activée, en contact avec le rectum ou les anses digestives (55,56).

1 ^{er} auteur Année	Nombre patientes	Imagerie utilisée	Incidence de la perforation (% patientes)	Attitude en cas de perforation	Autres complications	Facteurs de risque	Facteurs pronostiques	Commentaires
Kim 1983 USA	622	Sens clinique	2.25%	Arrêt de l'implantation 50% d'antibiothérapie Reprises au bloc (64% de succès, sinon : RTE, hystérectomie, curie vaginale)	1 douleur abdo nécessitant une laparo 1 abcès, 1 pyométrie	Stade Ib (consisation diagnostique ++)	NR	
Granai 1990 USA	28	US post-implant	Partielle : 43% Complète : 18%	NR	NR	NR	NR	Modification de la PEC de 61% des patientes
Lanciano 1994 USA	95	US per-op cas difficiles (14%)	3.5%	Antibiothérapie Pas de retrait du matériel	1 perforation vésicale Fièvre 23%	NR	NR	Aide gynécologue : 50% des cas
Corn 1996 USA	100	20 US per-op 2D	4%	Ablation du matériel	Perforation vésicale : 1% Fièvre : 19% Occlusion du grêle : 3%	Age	NR	Curithérapeute ET gynécologue senior ATB prophylaxie : 62%
Petereit 1998 USA	169	US per-op (6%)	11.2%	Matériel repositionné dans le même temps puis traitement Antibiothérapie uniquement si infection	Fièvre : 1 patiente Entérites, fistule, occlusion du grêle : 3%	NR	NR	Diagnostic uniquement pour les 6% posées sous écho
Jhingran 2000 USA	4043	Clichés orthogonaux	3%	50% : mobilisation du matériel et traitement Ou reconvoquées (81% de succès, sinon curie vaginale + boost EBRT)	1 EP sur embole septique suite à une perfo Fièvre : 14.5%	Age > 60 ans ATCD consisation	Stade III	Antibiothérapie systématique Curie avant la RTCT si âgées + consisation (fibrose)
Barnes 2007 Canada	114	Scanner	15%	Si sonde pas au contact d'organes adjacents : tt en activant en proximal Sinon ablation et reconvoquée Pas d'antibiothérapie	0 complication	Préoccupation de l'opérateur Age > 60 ans Taille tumorale	NR	Sens clinique : sensibilité 53% et spécificité 84%
Segedin 2013 Slovénie	219	Scanner US per-op cas difficiles	4.6%	Ablation du matériel Antibiothérapie US pour implantation ultérieure	0 carcinose 0 complication	Age > 60 ans Nécrose et distorsion cervicale	NR	
Bahadur 2015 Arabie Saoudite	82	Scanner	Partielle : 15% Complète : 15%	Perforation partielle : matériel laissé en place, mais portion en dehors du col non activée	0	Stade	NR	Diminution dose au CTV et augmentation dose D2cc vessie et rectum
Onal 2013 Turquie	200	Scanner	8.5%	Ablation du matériel Antibiothérapie pour patients à haut risque ou lésions nécrotiques	0 carcinose 0 complication grave	Age Taille T Rétroversion Distorsion cervicale Absence d'IRM pré-thérapeutique	NR	
Gupta 2014 Inde	1527	2D Scanner si suspicion clinique de perfo	Echecs : 4% Partielle : 4.5% Complète : 2.4%	Si échec de cathétérisation : ovoïdes seuls Perfo : poursuite du bloc soit reprise 1 sem plus tard Antibiothérapie	Fièvre : 7% TVP : 1%	NR	NR	12 décès sur perforation utérine complète (=32% de mortalité !) (sepsis sur perforation digestive ou hémorragie)
Notre étude France 2018	184	Scanner	Echecs : 25% Partielle : 16% Complète : 9%	Antibiothérapie Recul de la sonde dans l'utérus et traitement ou ablation du matériel et poursuite en RTE	1 hémorragie post perforation non sévère	Age Envahissement du myomètre Rétroversion	Diminution du contrôle local	Perte de chance uniquement si poursuite en RTE

Tableau 5 : Revue de la littérature

Références : Kim (35), Granai (65), Lanciano (30), Corn (27), Petereit (29), Jhingran (28), Barnes (31), Segedin (32), Bahadur (33), Onal (34), Gupta (58)

Dans notre étude l'âge, l'envahissement du myomètre, la rétroversion et l'hypperrétroflexion étaient associés à un surrisque d'échec de cathétérisation/de perforation utérine. L'âge est effectivement un facteur de risque fort dans la majorité des études avec un seuil qui semble être à 60 ans (27,28,31,32,34). Les versions et flexions utérines extrêmes ont également été identifiées comme des facteurs de risque (34). Pour les utérus très antéversés, « l'astuce » est de remplir la vessie ce qui permet de verticaliser l'axe col-cavité utérine, réduisant ainsi le risque de perforation isthmique postérieure (34). L'antécédent de conisation et l'absence d'IRM pré-thérapeutique disponible au bloc opératoire n'étaient pas des facteurs significativement associés au risque d'échec de cathétérisation/perforation utérine dans notre étude mais ont été décrits dans d'autres publications (28,33–35). Ainsi, il faut prendre en compte ces éléments lorsqu'on compare l'incidence de perforation avec les études anciennes, avant l'ère des biopsies sous colposcopie (66) et avant l'utilisation de l'IRM en routine. Notre étude montre que la taille tumorale n'était pas corrélée avec le risque d'échec de cathétérisation ou de perforation utérine contrairement à d'autres auteurs (31,34). Cependant le risque semblait plutôt en rapport avec le degré de distorsion et d'obstruction, qui n'est pas forcément corrélé à la taille tumorale (32,34). A l'instar de ce qui a été décrit dans l'étude de Barnes (31), nous n'avons pas constaté de différence en terme de taux de perforation utérine/d'échec de cathétérisation selon les médecins seniors du service. Le fait que le geste soit réalisé par un interne sous la supervision d'un senior n'augmentait pas le risque de perforation/d'échec de cathétérisation.

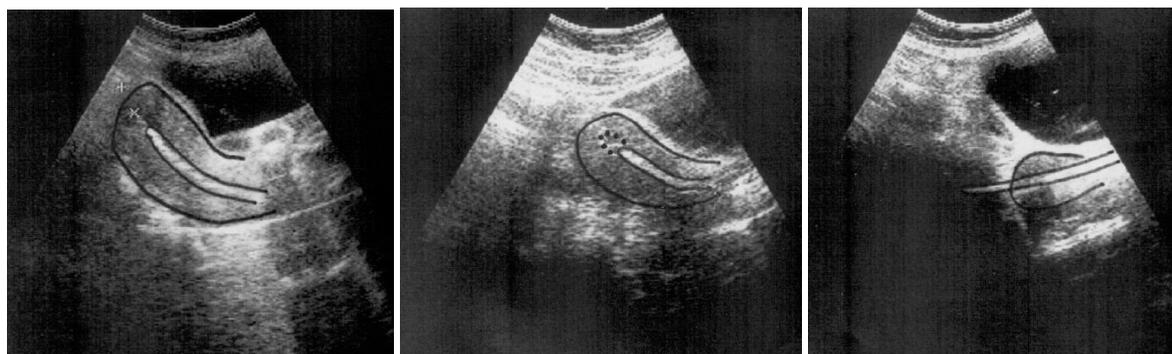
Il semble primordial de réduire ce taux d'échec de cathétérisation afin de pouvoir proposer la curiethérapie utéro-vaginale au plus grand nombre. Certaines équipes réalisent une IRM en fin de radiothérapie externe, vers 40 Gy, ce qui a de nombreux avantages : évaluation de la version et la flexion de l'utérus après radiothérapie (organe très mobile), mesure d'une hystérométrie plus fiable et choix du matériel le plus adapté au résidu tumoral (notamment si celui-ci nécessite une implantation interstitielle complémentaire). Cette imagerie permet probablement de diminuer les risques de perforation utérine mais ne permet pas un contrôle per-implantatoire de la position de la sonde utérine.

Afin d'améliorer notre taux de succès de cathétérisation cervicale, une telle technique de contrôle per-implantatoire serait particulièrement intéressante. En effet, le scanner comme modalité de contrôle implique de réveiller la patiente pour la transporter au scanner de simulation. Au vu de notre technique

qui nécessite déjà deux anesthésies générales, il semble difficile de proposer un 3^{ème} essai au bloc opératoire. Pouvoir rectifier la position de la sonde utérine directement pendant le geste permettrait de ne pas avoir à évaluer la balance bénéfice/risque entre une reprise au bloc imposant une anesthésie supplémentaire, le tout pour un résultat incertain, et la poursuite en radiothérapie externe avec sa moindre capacité à escalader la dose sur la tumeur.

Brascho en 1970 (67) a suggéré d'utiliser la pneumographie afin de visualiser les contours de l'utérus (insufflation d'air par une incision de l'hypochondre gauche puis réalisation de clichés orthogonaux. L'air intra-abdominal délimite les contours des organes intra-pelviens). Puis, après l'avènement de la coelioscopie, la technique a été proposée en per-implantatoire pendant la pose de la sonde utérine de curiethérapie afin de vérifier l'absence de passage vers la cavité abdominale (68,69). L'équipe de Matsuyama proposait de poser un fiduciaire sur le fond utérin en coelioscopie permettant de repérer celui-ci en scopie per-implantatoire, mais la technique a pour inconvénient de nécessiter un geste chirurgical et elle n'était pas une garantie d'éviter les échecs puisque 10% des patientes avaient une perforation utérine sur les radiographies post-implant (70). Cependant, ces méthodes particulièrement invasives ne peuvent pas être raisonnablement proposées en routine. En 1975, Scott a proposé l'utilisation d'un tandem modifié où de petits orifices étaient percés au bout du tandem, permettant de réaliser une hystérographie per-implantatoire (71). Cette technique, simple quoique irradiante, a été utilisée à une époque au Centre François Baclesse, mais a été abandonnée de façon générale par la communauté des curiethérapeutes par crainte d'un essaimage péritonéal des cellules tumorales du fait de la propulsion rétrograde du produit de contraste (71).

C'est ainsi que la technique la plus prometteuse en per-opératoire reste l'échographie, étant donné qu'elle est simple, facilement disponible dans tous les centres, non invasive et non irradiante. Elle requiert au préalable d'utiliser la sonde urinaire habituellement posée en début de procédure pour remplir la vessie d'environ 200 mL d'eau, afin de s'assurer une bonne échogénicité (27,72–74). Une sonde d'échographie adaptée pour l'abdomen est placée en sus-pubien en position sagittale médiane de façon à visualiser le col avec son canal cervical et l'utérus avec sa lumière et son fond. Les bougies et la sonde utérine apparaissent hyperéchogènes et l'échographe permet de visualiser la progression de celles-ci en temps réel dans le canal cervical puis dans la cavité utérine, à la fois dans le plan sagittal et dans le plan axial (*Figure 14*).



Sonde utérine en place

Positionnement sub-optimal

Perforation utérine

Figure 14 : Dilatation cervicale sous guidage échographique – aspect dans le plan sagittal

Adapté de Corn (27)

La majorité des études s'intéressant à l'échographie per-implantatoire ont porté sur de petits effectifs (65,72,74–77), et essentiellement pour les implantation difficiles (27,73). Les résultats d'une telle approche semblent intéressants, en réduisant le taux de perforations utérines. A titre d'exemple, l'équipe de Davidson a constaté une réduction de l'incidence de 10 à 3% (78). Pour les utérus rétroversés notamment, l'échographie semble être d'une aide précieuse pour le curiethérapeute (79). Par ailleurs, pour les équipes mobilisant régulièrement un gynécologue au bloc opératoire, l'échographie a réduit ce recours (78). De plus, contrairement à ce qu'on pourrait penser, il semblerait que la réalisation d'une échographie per-implantatoire permette de réduire le temps opératoire (78). Une seule étude prospective a évalué l'utilisation de l'échographie en routine, qui rapporte de bonnes performances de l'examen, notamment pour aider le clinicien dans les cas où l'orifice cervical n'est pas visible. Sur les 96 patientes de l'étude, seulement deux n'ont pas pu être cathétérisées (du fait d'une fibrose cervicale sévère ou d'un orifice cervical non visible malgré l'échographie) et ont bénéficié d'une curiethérapie interstitielle. Aucune perforation utérine n'est rapportée dans cette cohorte mais l'imagerie de contrôle utilisée était des clichés radiographiques simples (75). L'échographie a permis également de modifier la longueur de sonde utérine et/ou l'angulation de celle-ci par rapport à ce qui avait été choisi a priori pour une patiente sur six. En effet, l'avantage des dilatateurs plastiques et de la technique du moule personnalisé assorti d'une sonde utérine souple est de pouvoir plier légèrement le dilatateur/la sonde, permettant d'aborder plus facilement un utérus présentant une version/une flexion extrême, ce qui n'est pas possible pour les applicateurs de

curiethérapie standards décrits dans la littérature qui ont une sonde utérine rigide (80–83) (*Figure 15 et Figure 16*). Pour ceux-ci, l'échographie a un intérêt particulier puisqu'elle permet de déterminer l'angulation et la longueur du tandem à choisir. En effet, les applicateurs commerciaux sont à géométrie fixe et ne permettent qu'une liberté relative d'adaptation à la situation clinique notamment vis-à-vis de la sonde utérine. Si l'opérateur choisit une sonde utérine trop longue (par exemple en prenant l'hystérométrie sur l'IRM pré-thérapeutique alors qu'une rétention liquidienne s'est évacuée ou que l'utérus s'est fibrosé en cours de radiothérapie) et étant donné que le couple ovoïdes-sonde utérine est fixe, en plaquant les ovoïdes au fond du vagin la survenue d'une perforation utérine est certaine. Il est ainsi indispensable d'avoir au moment du bloc opératoire une hystérométrie fiable (78).

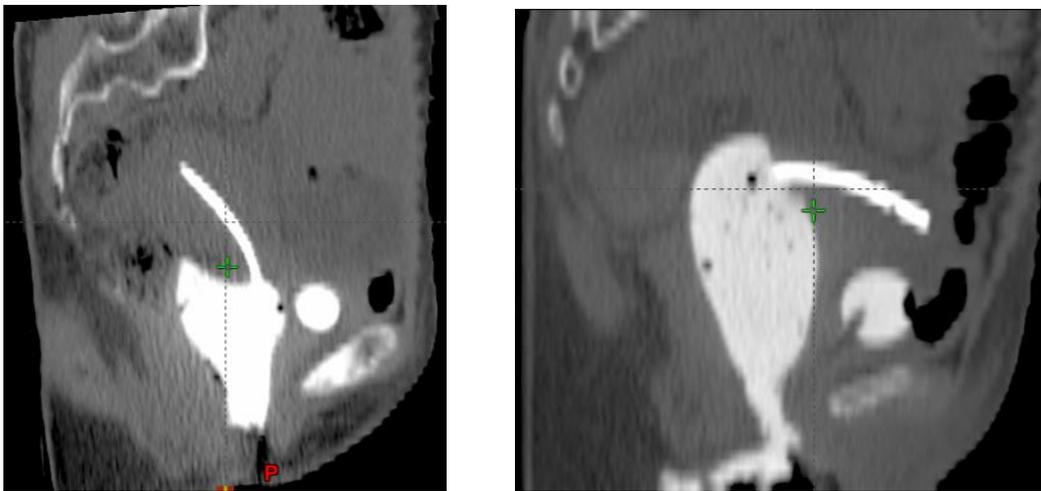


Figure 15 : Avantages d'une sonde utérine souple pour les versions et flexions utérines extrêmes



Figure 16 : Applicateurs de Fletcher, d'Utrecht et Vienna

Une autre piste intéressante pourrait être représentée par l'échographie transrectale, qui a permis d'éviter la perforation utérine dans les deux cohortes de Scharma et Fleisher (84,85) et qui pourrait avoir en plus un intérêt tout particulier lorsqu'une implantation interstitielle est nécessaire en plus de l'endocavitaire.

Malgré les bons résultats rapportés par l'échographie, technique finalement plutôt ancienne (86,87), celle-ci reste sous-utilisée dans les services de curiethérapie (88). Un sondage de l'American Brachytherapy Society rapportait son utilisation pour seulement 42% des implantations aux Etats-Unis (89). En France, le recours à l'échographie semble plus large même si tous les centres n'en sont pas encore dotés (Figure 17).

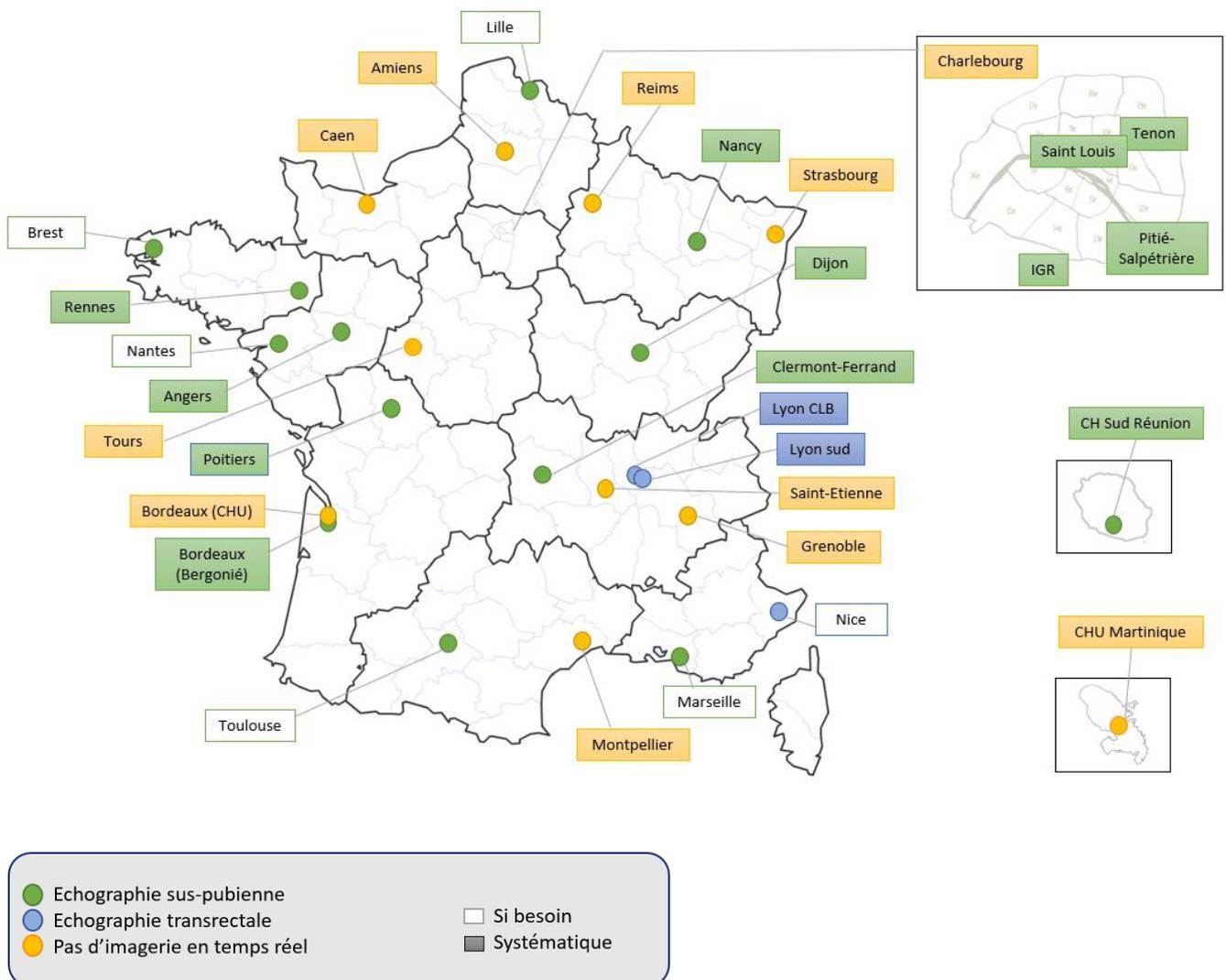


Figure 17 : Utilisation de l'échographie per-implantatoire en curiethérapie utéro-vaginale en France (sondage GynEcho)

CONCLUSION

Notre étude montre que les difficultés de cathétérisation sont une réelle problématique lors des dilatations cervicales non échoguidées en vue d'une curiethérapie utéro-vaginale, puisqu'elles concernent près de la moitié des patientes. Une perforation utérine peut survenir lors du geste qui, contrairement à ce qui peut être spontanément supposé, comporte peu de complications aiguës (infection, hémorragie) ni même d'essaimage tumoral intrapéritonéal. Cependant elle peut induire une réelle perte de chance en termes de contrôle local en empêchant une bonne escalade de dose sur le volume tumoral en curiethérapie voire en faisant récuser la patiente pour toute curiethérapie.

Au vu de ces résultats, l'équipe de curiethérapie du Centre François Baclesse s'est engagée dans une démarche d'apprentissage de la technique de l'échographie per-implantatoire. Depuis le début du projet, 10 patientes ont pu bénéficier d'une échographie sus-pubienne per-geste, sans aucun échec de cathétérisation ni perforation utérine à rapporter. Les retours de l'équipe sont positifs, que ce soit de la part des curiethérapeutes ou des manipulateurs qui seront chargés de la réalisation de l'échographie. La courbe d'apprentissage de cette imagerie semble rapide. Une étude prospective de type avant/après est prévue afin d'évaluer le gain apporté par cette nouvelle technique en cours d'implantation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p. :80.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* sept 1999;189(1):12-9.
3. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
4. Comité technique des vaccinations – Conseil supérieur d'hygiène publique de France – Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. CSHPF, 23 mars 2007: 85 p.
5. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 1 mars 2004;22(5):872-80.
6. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 15 avr 1999;340(15):1137-43.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 15 avr 1999;340(15):1144-53.
8. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* mai 1999;17(5):1339-48.
9. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 15 avr 1999;340(15):1154-61.
10. Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol.* juill 2005;16(7):1100-8.
11. 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.* avr 1991;20(4):667-76.
12. Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* août 2007;17(4):833-42.
13. 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.* 15 déc 1990;66(12):2451-6.
14. Yalman D, Aras AB, Ozkök S, Duransoy A, Celik OK, Ozsaran Z, et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3-4):309-14.

15. Van Limbergen E, Chassagne D, Gerbaulet A, Haie C. Different dose rates in preoperative endocurietherapy BT of cervical carcinoma. *J Eur Radiother* 1985; 6: 21-27.
16. Haie-Meder C, Pötter 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. *Radiotherapy and Oncology*. mars 2005;74(3):235-45.
17. Ngô C, Alran S, Plancher C, Fourchotte V, Petrow P, Campitelli M, et al. Outcome in early cervical cancer following pre-operative low dose rate brachytherapy: a ten-year follow up of 257 patients treated at a single institution. *Gynecol Oncol*. nov 2011;123(2):248-52.
18. Lamblin G, Rouffiac M, Mathevet P, Martin E, Peignaux-Casasnovas K, Chabert P, et al. [Surgery alone or in association with preoperative uterovaginal brachytherapy for stage IB1 cervical cancer: Toxicities profiles]. *Gynecol Obstet Fertil*. août 2015;43(7-8):485-90.
19. Hannoun-Levi J-M, Chand-Fouche M-E, Gautier M, Dejean C, Marcy M, Fouche Y. Interstitial preoperative high-dose-rate brachytherapy for early stage cervical cancer: dose-volume histogram parameters, pathologic response and early clinical outcome. *Brachytherapy*. avr 2013;12(2):148-55.
20. Vízkeleti J, Vereczkey I, Fröhlich G, Varga S, Horváth K, Pulay T, et al. Pathologic complete remission after preoperative high-dose-rate brachytherapy in patients with operable cervical cancer: preliminary results of a prospective randomized multicenter study. *Pathol Oncol Res*. avr 2015;21(2):247-56.
21. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. déc 2002;11(12):1531-43.
22. Coon D, Beriwal S, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, et al. High-Dose-Rate Rotte “Y” Applicator Brachytherapy for Definitive Treatment of Medically Inoperable Endometrial Cancer: 10-Year Results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. juill 2008;71(3):779-83.
23. Querleu D, Darai E, Lecuru F, Rafii A, Chereau E, Collinet P, et al. Prise en charge primaire des cancers de l’endomètre : recommandations SFOG-CNGOF. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. déc 2017;45(12):715-25.
24. : B. Trétarre, A.-S. Woronoff. Vulve et vagin / Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides p. 192.
25. Insinga RP, Liaw K-L, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. juill 2008;17(7):1611-22.
26. Cervix Cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E, editors. *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy* Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO); 2002. p.301.
27. Corn BW, Shaktman BD, Lanciano RM, Hogan WM, Cater JR, Anderson L, et al. Intra- and perioperative complications associated with tandem and colpostat application for cervix cancer. *Gynecol Oncol*. févr 1997;64(2):224-9.
28. Jhingran A, Eifel PJ. Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I–III carcinoma of the cervix. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;46(5):1177–1183.
29. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell RJ. Perioperative morbidity and mortality of high-dose-rate gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 1998;42(5):1025-31.

30. Lanciano R, Corn B, Martin E, Schultheiss T, Hogan WM, Rosenblum N. Perioperative morbidity of intracavitary gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 juill 1994;29(5):969-74.
31. Barnes EA, Thomas G, Ackerman I, Barbera L, Letourneau D, Lam K, et al. Prospective comparison of clinical and computed tomography assessment in detecting uterine perforation with intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynecological Cancer.* juill 2007;17(4):821-6.
32. Segedin B, Gugic J, Petric P. Uterine perforation – 5-year experience in 3-D image guided gynaecological brachytherapy at Institute of Oncology Ljubljana. *Radiol Oncol.* 21 mai 2013;47(2):154-60.
33. Bahadur YA, Eltaher MM, Hassouna AH, A. Attar M, Constantinescu C. Uterine perforation and its dosimetric implications in cervical cancer high-dose-rate brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy.* 2015;1:41-7.
34. Onal C, Guler OC, Dolek Y, Erbay G. Uterine Perforation During 3-Dimensional Image-Guided Brachytherapy in Patients With Cervical Cancer: Baskent University Experience. *International Journal of Gynecological Cancer.* févr 2014;24(2):346-51.
35. Kim RY, Levy DS, Brascho DJ, Hatch KD. Uterine perforation during intracavitary application. Prognostic significance in carcinoma of the cervix. *Radiology.* avr 1983;147(1):249-51.
36. Ben-Baruch G, Menczer J, Shalev J, Romem Y, Serr DM. Uterine perforation during curettage: perforation rates and postperforation management. *Isr J Med Sci.* déc 1980;16(12):821-4.
37. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix: Journal of the ICRU. avr 2013;13(1-2):NP.1-NP.
38. Leborgne F, Fowler JF, Leborgne JH, Zubizarreta E, Chappell R. Biologically effective doses in medium dose rate brachytherapy of cancer of the cervix. *Radiat Oncol Investig.* 1997;5(6):289-99.
39. Van de Kamer JB, De Leeuw AAC, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz I-M. Determining DVH parameters for combined external beam and brachytherapy treatment: 3D biological dose adding for patients with cervical cancer. *Radiother Oncol.* févr 2010;94(2):248-53.
40. Kirisits C, Schmid MP, Nesvacil N, Pötter R. Medical University of Vienna, Vienna, Austria. In: Song WY, Tanderup K, Pieters BR, éditeurs. *Series in Medical Physics and Biomedical Engineering* [Internet]. Taylor & Francis Group, 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742: CRC Press; 2017 [cité 2 sept 2018]. p. 275-84. Disponible sur: <http://www.crcnetbase.com/doi/10.1201/9781315120966-20>
41. Chassagne D, Pierquin B. [Plesiocurietherapy of vaginal cancers by plastic mold with iridium 192 (non-radioactive preparation). (Preliminary note)]. *J Radiol Electrol Med Nucl.* févr 1966;47(1):89-93.
42. Gerbault A, Bridier A, Haie-Meder C, Delapierre M, Lusinchi A, Habrand, JL, et al. Curietherapie des cancers du col utérin. Méthode de l'institut Gustave-Roussy. *Bull Cancer Radiother* 1992;79:107–17.
43. Albano M, Dumas I, Haie-Meder C. Curietherapie à l'institut Gustave-Roussy : applicateur moulé vaginal personnalisé : modification et amélioration techniques. *Cancer/Radiothérapie.* déc 2008;12(8):822-6.
44. Pötter R, Limbergen EV, Wambersie A. 6 Reporting in Brachytherapy: Dose and Volume Specification. :63.

45. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, Barillot I, Brabandere MD, 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. *Radiotherapy and Oncology*. janv 2006;78(1):67-77.
46. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. avr 2012;103(1):113-22.
47. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
48. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol*. déc 1992;25(4):273-9.
49. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 févr 1993;25(3):391-7.
50. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 juill 1995;32(5):1301-7.
51. Eifel PJ, Moughan J, Erickson B, Iarocci T, Grant D, Owen J. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2004;60(4):1144-53.
52. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 juill 1995;32(5):1275-88.
53. Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF, Owen J, Hanks GE. Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. juin 1994;53(3):294-300.
54. Viswanathan AN, Moughan J, Small W, Levenback C, Iyer R, Hymes S, et al. The Quality of Cervical Cancer Brachytherapy Implantation and the Impact on Local Recurrence and Disease-Free Survival in Radiation Therapy Oncology Group Prospective Trials 0116 and 0128: International Journal of Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. janv 2012;22(1):123-31.
55. Cunningham DE, Stryker JA, Velkley DE, Chung CK. Routine clinical estimation of rectal, rectosigmoidal, and bladder doses from intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1981;7(5):653-660.
56. Hamberger AD, Unal A, Gershenson DM, Fletcher GH. Analysis of the severe complications of irradiation of carcinoma of the cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1983;9(3):367-371.
57. Mills SE, Sugg NK, Mahnesmith RC. Endometrial adenocarcinoma with pelvic involvement following uterine perforation. *Diagn Gynecol Obstet*. 1981;3(2):149-54.
58. Gupta P, Aich RK, Deb AR. Acute complications following intracavitary high-dose-rate brachytherapy in uterine cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2014;3:276-81.

59. Wulff GJ, Freiman SM. Elective abortion. Complications seen in a free-standing clinic. *Obstet Gynecol.* mars 1977;49(3):351-7.
60. Nathanson BN. Management of uterine perforations suffered at elective abortion. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1972;114(8):1054-1059.
61. Irvin W, Rice L, Taylor P, Andersen W, Schneider B. Uterine perforation at the time of brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology.* juill 2003;90(1):113-22.
62. Milman RM, Goodman P. Uterine perforation by an intracavitary tandem: CT demonstration. *Clinical imaging.* 1991;15(3):223-226.
63. Prabhakar GS, Revannasiddaiah S, Susheela SP, Anbumani S. Images In...: Uterine perforation during intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *BMJ case reports.* 2012;2012.
64. Makin WP, Hunter RD. CT scanning in intracavitary therapy: unexpected findings in « straightforward » insertions. *Radiother Oncol.* déc 1988;13(4):253-5.
65. Granai CO, Doherty F, Allee P, Ball HG, Madoc-Jones H, Curry SL. Ultrasound for diagnosing and preventing malplacement of intrauterine tandems. *Obstet Gynecol.* janv 1990;75(1):110-3.
66. Benedet JL, Boyes DA, Nichols TM, Millner A. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology. *Br J Obstet Gynaecol.* mars 1976;83(3):177-82.
67. Brascho DJ. Use of pelvic pneumography in planning radiotherapy of endometrial carcinoma. *Radiology.* oct 1970;97(1):113-20.
68. Lim MC, Jung DC, Kim J-Y, Park S-Y. Laparoscopy-Assisted Intracavitary Radiotherapy Tandem Placement for Patients With Cervical Cancer: *International Journal of Gynecological Cancer.* août 2009;19(6):1125-30.
69. Irvin W, Rice L, Taylor P, Andersen W, Schneider B. Uterine perforation at the time of brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology.* juill 2003;90(1):113-22.
70. Matsuyama T, Tsukamoto N, Matsukuma K, Kamura T, Jingu K. Uterine perforation at the time of brachytherapy for the carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* févr 1986;23(2):205-11.
71. Scott WP. Tandem hystero-graphy during intra-uterine radium application. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* août 1975;124(4):636-7.
72. Wong F, Bhimji S. The usefulness of ultrasonography in intracavitary radiotherapy using selectron applicators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* août 1990;19(2):477-82.
73. Rotmensch J, Waggoner SE, Quiet C. Ultrasound guidance for placement of difficult intracavitary implants. *Gynecol Oncol.* août 1994;54(2):159-62.
74. Watkins JM, Kearney PL, Opfermann KJ, Ackerman SJ, Jenrette JM, Kohler MF. Ultrasound-guided tandem placement for low-dose-rate brachytherapy in advanced cervical cancer minimizes risk of intraoperative uterine perforation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* févr 2011;37(2):241-4.
75. Schaner PE, Caudell JJ, De Los Santos JF, Spencer SA, Shen S, Kim RY. Intraoperative ultrasound guidance during intracavitary brachytherapy applicator placement in cervical cancer: the University of Alabama at Birmingham experience. *Int J Gynecol Cancer.* mars 2013;23(3):559-66.
76. Granai CO, Allee P, Doherty F, Madoc-Jones H, Curry SL. Ultrasound used for assessing the in situ position of intrauterine tandems. *Gynecol Oncol.* juill 1984;18(3):334-8.

77. Granai CO, Allee P, Doherty F, Ball HG, Madoc-Jones H, Curry SL. Intraoperative real-time ultrasonography during intrauterine tandem placement. *Obstet Gynecol.* janv 1986;67(1):112-4.
78. Davidson MTM, Yuen J, D'Souza DP, Radwan JS, Hammond JA, Batchelar DL. Optimization of high-dose-rate cervix brachytherapy applicator placement: the benefits of intraoperative ultrasound guidance. *Brachytherapy.* sept 2008;7(3):248-53.
79. Mayr NA, Montebello JF, Sorosky JI, Daugherty JS, Nguyen DL, Mardirossian G, et al. Brachytherapy management of the retroverted uterus using ultrasound-guided implant applicator placement. *Brachytherapy.* 2005;4(1):24-29.
80. Perez CA, Slessinger E, Grigsby PW. Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* juin 1990;18(6):1503-8.
81. Wilkinson JM, Moore CJ, Notley HM, Hunter RD. The use of Selectron afterloading equipment to simulate and extend the Manchester System for intracavitary therapy of the cervix uteri. *Br J Radiol.* juin 1983;56(666):409-14.
82. Tod M, Meredith WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method. *Br J Radiol.* mai 1953;26(305):252-7.
83. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Pötter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2006;65(2):624-30.
84. Fleischer AC, Burnett LS, Jones HW, Cullinan JA. Transrectal and transperineal sonography during guided intrauterine procedures. *Journal of ultrasound in medicine.* 1995;14(2):135-138.
85. Sharma DN, Rath GK, Thulkar S, Kumar S, Subramani V, Julka PK. Use of transrectal ultrasound for high dose rate interstitial brachytherapy for patients of carcinoma of uterine cervix. *J Gynecol Oncol.* mars 2010;21(1):12-7.
86. Brascho DJ, Kim RY, Wilson EE. Use of ultrasonography in planning intracavitary radiotherapy of endometrial carcinoma. *Radiology.* 1978;129(1):163-167.
87. Carson PL, Wenzel WW, Avery P, Hendee WR. Ultrasound imaging as an aid to cancer therapy-I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* nov 1975;1(1-2):119-32.
88. van Dyk S, Schneider M, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Narayan K. Ultrasound use in gynecologic brachytherapy: Time to focus the beam. *Brachytherapy.* mai 2015;14(3):390-400.
89. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-Dimensional Imaging in Gynecologic Brachytherapy: A Survey of the American Brachytherapy Society. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* janv 2010;76(1):104-9.

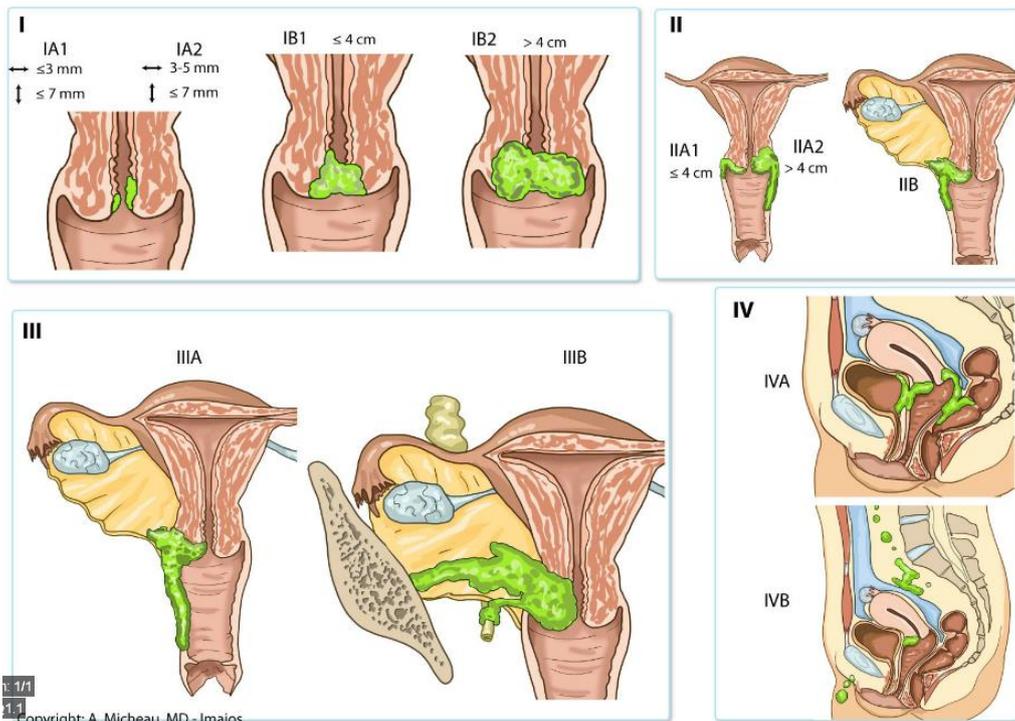
ANNEXES

Annexe 1 : Classification FIGO col

STADE I : Cancer strictement limité au col	
Stade IA	cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm, largeur maximum de 7 mm
IA1	profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm
IA2	$3 \text{ mm} < \text{profondeur} \leq 5 \text{ mm}$ et largeur ≤ 7 mm
Stade IB	cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA
IB1	$T \leq 4$ cm
IB2	$T > 4$ cm
STADE II : Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin	
Stade IIA	jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin
IIA1	Taille $T \leq 4$ cm
IIA2	Taille $T > 4$ cm
Stade IIB	paramètres (proximaux)
STADE III : Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)	
Stade IIIA	atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur
Stade IIIB	fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)
STADE IV : Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale	
Stade IVA	organe adjacent
Stade IVB	à distance, y compris ganglions lombo-aortiques

Adapté de : Oncologik

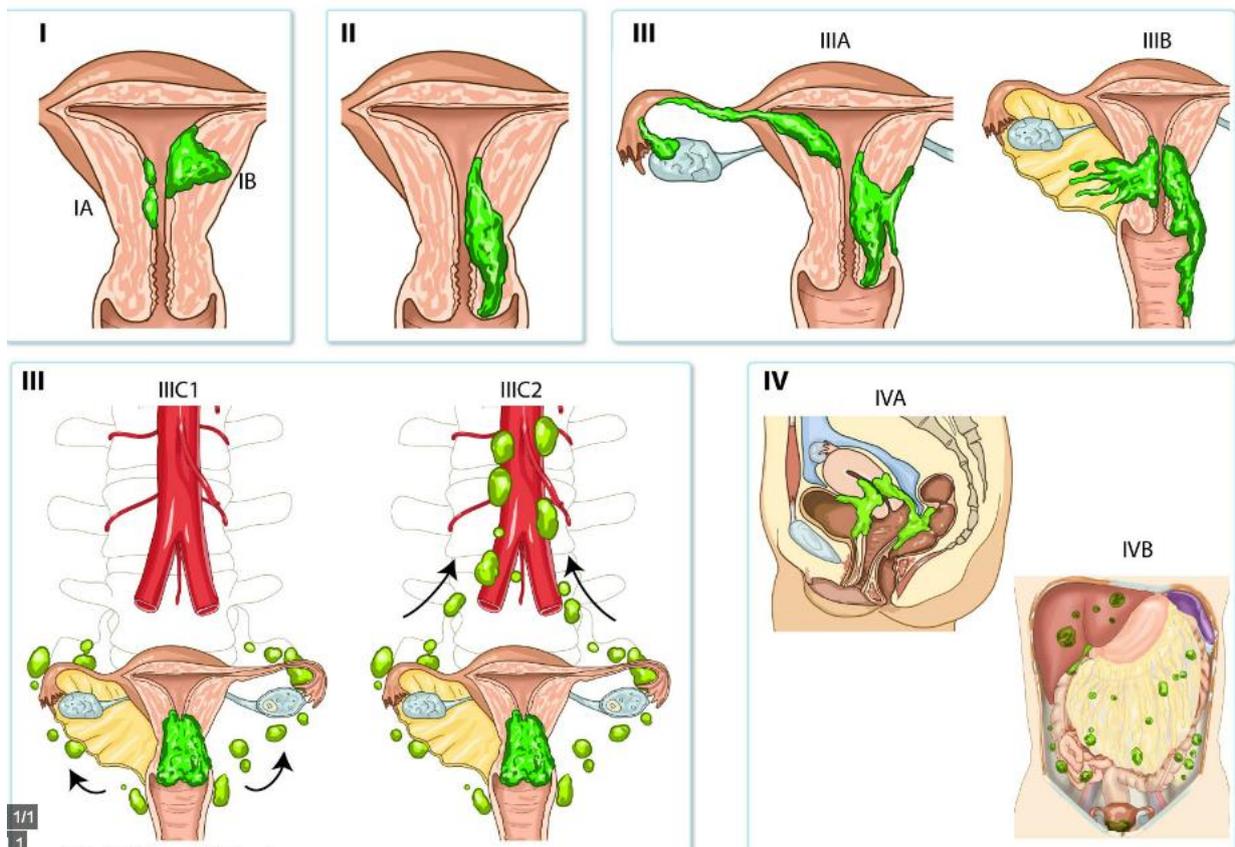
FIGO-Classification-Carcinoma-of-the-~~F~~ FIGO Classification - Carcinoma of the cervix uteri



Annexe 2 : Classification FIGO endomètre

Stade I	Tumeur limitée au corps utérin
IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre
IB	Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre
Stade II	Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus
Stade III	Extensions locales et/ou régionales selon les caractéristiques suivantes :
IIIA	Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin ou des annexes (extension directe ou métastatique)
IIIB	Envahissement vaginal ou des paramètres (extension directe ou métastatique)
IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques
IIIC1	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens
IIIC2	Atteintes des ganglions lymphatiques para-aortiques avec ou sans atteinte des ganglions pelviens
Stade IV	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
IVB	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux excluant les métastases vaginales, annexielles ou séreuses pelviennes

Adapté de : Oncologik



Annexe 3 : Classification FIGO vagin

TNM		FIGO	N/M
T1	Tumeur limitée au vagin	I	N0
T2	Tumeur intéressant les tissus para-vaginaux	II	N0
T3	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne	III	N0-N1
T4	Tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin (la présence d'un œdème bulleux n'est pas un signe suffisant pour classer une tumeur en T4)	IV A (T4)	Tous N M0
M1	Métastases à distance	IV B	M1
N- adénopathies régionales	Deux tiers supérieurs du vagin : ganglions pelviens (incluant les ganglions obturateurs, iliaques internes (hypogastriques), iliaques externes et les ganglions pelviens sans précision) Tiers inférieur du vagin : ganglions inguinaux et fémoraux		
NX	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux		
N0	Pas de signe d'envahissement ganglionnaire		
N1	Envahissement des ganglions lymphatiques régionaux		
M- métastases à distance			
MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance		
M0	Pas de métastase à distance		
M1	Métastases à distance		

Adapté de : *Oncologik*

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2018

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : KISSEL Manon

TITRE DE LA THESE : Echec de cathétérisation cervicale en curiethérapie utéro-vaginale : facteurs de risque, complications et valeur pronostique

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS :

Introduction : La cathétérisation cervicale en vue d'une curiethérapie utéro-vaginale (CUV) peut s'avérer difficile du fait de la distorsion cervicale induite par la tumeur et les remaniements post-thérapeutiques.

Matériel et méthodes : Les patientes adressées au Centre François Baclesse de 2013 à 2017 en vue d'une CUV et ayant bénéficié d'au moins une tentative de cathétérisation cervicale ont été incluses.

Résultats : 184 patientes ont été incluses pour 325 implantations. 101 implantations n'étaient pas correctes (14.5% d'échec de cathétérisation, 10.8% d'implantation partielle dans le myomètre et 5.8% de perforation utérine constatés sur le scanner de simulation post-implant), pour 88 patientes soit 48% de la cohorte. Les facteurs de risque étaient l'âge, la rétroversion utérine et l'envahissement du myomètre. La survenue d'un tel événement était associée à une diminution du contrôle local à la limite de la significativité : OR=1.95 [0.96 – 3.97], p=0.059, mais sans impact sur la survie globale. La réalisation de la curiethérapie et la dose totale étaient significativement associées à la survie sans rechute locale.

Discussion : On constate que l'échec de cathétérisation ou la perforation utérine en tant que tels n'étaient pas associés à une diminution du contrôle local. Toutefois les patientes redirigées vers une poursuite en radiothérapie externe suite à la survenue d'un tel événement avaient une perte de chance en termes de contrôle local, par défaut d'une escalade de dose suffisante sur la tumeur.

Conclusion : Les difficultés de cathétérisation sont une réelle problématique en CUV. L'échographie per-implantatoire pourrait être utile pour réduire le taux d'échecs.

MOTS-CLES : curiethérapie, perforation utérine, échographie, cancer du col

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Impact of uterine perforation and tandem insertion failures on local control and complications in intracavitary brachytherapy

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction : Correct insertion of uterine tandem in intracavitary brachytherapy may be challenging because of cervical distortion induced by the tumor or post-therapeutic fibrosis.

Patients and methods : All consecutive patients addressed for a gynecological malignancy requiring an intracavitary brachytherapy at Centre François Baclesse (Caen, France) from 2013 to 2017 were included.

Results : 184 patients were included, accounting for 325 procedures. 101 implants were sub-optimal (14.5% insertion failures, 10.8% sub-serosal insertion and 5.8% uterine perforation on post-implant CT-scan), for 88 patients (48% of patients). Risk factors were age, uterine retroversion and myometrium invasion. Such an event was associated with decreased local control (p limit of significance : OR=1.95 [0.96 – 3.97], p=0.059) but without any impact on overall survival. Brachytherapy completion and total dose to the tumor were significantly associated with local relapse-free survival.

Discussion : One can see in our cohort that insertion failure or uterine perforation as such weren't associated with decreased local control. Nevertheless, local relapse-free survival was significantly worse after an abortion of brachytherapy procedure due to insertion difficulties if patients were addressed for an external radiotherapy boost, because of suboptimal doses delivered to central pelvis.

Conclusion : Intra-uterine tandem insertion failures are a genuine issue in intracavity brachytherapy. Real-time ultrasound guidance could be useful to reduce uterine perforation rates.

KEY WORDS : brachytherapy, uterine perforation, ultrasound guidance, cervix cancer