



HAL
open science

Cancer du col de l'utérus : retard au diagnostic, impact sur la pratique de médecine générale

Hemerson Guevara

► **To cite this version:**

Hemerson Guevara. Cancer du col de l'utérus : retard au diagnostic, impact sur la pratique de médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03148775

HAL Id: dumas-03148775

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03148775>

Submitted on 22 Feb 2021

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.



**Faculté de Médecine Hyacinthe
BASTARAUD N°2018ANTI0336**

Cancer du col de l'utérus : retard au diagnostic, impact sur la pratique de médecine générale

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane

Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 27 Juin 2018

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Hemerson GUEVARA

Examineurs de la thèse :

Mr Pierre COUPPIE

Professeur & président

Mr Jean-Pierre DROZ

Professeur & Directeur de thèse

Mr Mathieu NACHER

Professeur

Me Béatrice CENCIU

Docteur en Médecine

REMERCIEMENTS

A travers ce travail de thèse, je tiens à remercier tous ceux qui m'ont soutenu de loin comme de près et qui m'ont aidé à devenir celui que je suis aujourd'hui :

A notre président du jury

Monsieur le Professeur COUPPIE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie tout particulièrement. Vous ne faites pas que présider, vous vous êtes impliqué personnellement rendant ce travail réalisable. Merci pour votre soutien pour la réalisation d'un de mes projets professionnels. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le professeur, membre du jury

Monsieur le Professeur Mathieu NACHER

Vous me faites encore l'honneur de participer à un de mes travaux. Vous aviez été mon directeur de mémoire DES et je ne saurais pas vous remercier assez pour vos conseils et m'avoir soutenu quand il le fallait. Merci encore pour votre implication dans la formation des internes en Guyane.

A mon Directeur de thèse et membre du jury

Monsieur le Professeur Jean-Pierre DROZ

Le meilleur pour la fin ! En médecine, on croise des médecins qu'on oubliera jamais par leur professionnalisme et leur savoir-faire. Sachez que vous en faites partie. Ces quelques lignes, ne suffiront pas pour vous exprimer la gratitude ainsi l'admiration que je vous porte. Votre humilité à enseigner la médecine font de vous un grand médecin. Merci d'avoir pris le temps de me transmettre le savoir scientifique, la rigueur, la motivation et l'envie d'être toujours meilleur.

A Madame le Docteur Béatrice Cenciu Virjogue, membre du jury

Merci pour votre soutien ainsi que votre bienveillance. Votre bonne humeur contagieuse, dans le service, font que le travail devienne plus agréable.

Par ailleurs,

Je tenais à remercier les Drs FAYETTE et NEIDHART, Oncologues au Centre Léon Bérard, qui réalisent les missions d'oncologies mensuellement, au Centre Hospitalier de Cayenne (CHAR), pour leur réelle implication dans la prise en charge des patients vivant avec un cancer. Ainsi que leur implication dans la continuité de mon apprentissage.

Au groupe sein-gynéco-sarcome, au Centre Léon Bérard, en particulier le Dr T. Bachelot, Dr O.Tredan, Dr P.Heudel ainsi qu'au Pr I. RAY-COQUARD pour avoir pris le temps de m'enseigner le raisonnement en oncologie médicale lors de mon inter-chu à Lyon.

Également, le groupe Poumon-ORL, au CLB, pour les vendredis d'enseignement en HDJ.

Sans oublier le directeur du Centre Léon Bérard, Pr Y. BLAY pour m'avoir fait confiance et permis de travailler au sein de son établissement. Merci pour l'opportunité de m'avoir accordé de travailler auprès d'une équipe stimulante, professionnelle et rigoureuse. J'ai beaucoup appris tant sur le plan pratique que sur le plan théorique. Cela m'a permis d'acquérir des bases solides en oncologie.

Je tenais également remercier à ceux qui ont permis et rendu ce travail réalisable :

Merci, aux Drs Jean-Pierre Duvernois et Olivier Laborde, au Centre Hospitalier de Kourou (CH-K), au Dr Béatrice Sève, au Centre Hospitalier de L'Ouest Guyanais (CHOG) d'avoir permis le recueil des dossiers pour la réalisation de la base de données de ma thèse. Également, à l'équipe gynécologique, Dr Pouhé, au CHAR, malgré des difficultés, vous assurez un service de soins.

Merci à Dalila Haoues, secrétaire du Dr Jérôme FAYETTE, au Centre Léon Bérard à Lyon (CLB), un travail remarquable dans la tenue des dossiers au CLB.

Toute l'équipe HDJ oncologie, au CHAR, particulièrement Dr CENCIU-VIRJOGUE ainsi que l'équipe paramédicale, principalement, les IDE : L.Roberi, E.Basset, G.Saintomer pour leur professionnalisme et leur investissement auprès des patients.

Pour finir, mes remerciements les plus sincères, aux personnes qui m'ont aidé à me construire et devenir l'homme et le médecin que je suis aujourd'hui :

A ma famille, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Recevez, ici tout mon amour et mon affection. Père, Mère, Frères (Antonio, Henry, le jumeau) et petite sœur (Mélanie), merci pour votre amour éternel et votre soutien inconditionnel.

A mes amis d'ici et là-bas, vous avez toujours été un grand soutien ! A Daniella ROMANA, mon binôme de PCEM1 et une amie éternelle ! Sa famille (ESTANY-ANDRADE ROMANO-DUGENY), une deuxième famille !

A tous les patients, qui m'ont encouragé à persévérer. Votre force de caractère et votre courage m'étonneront toujours. Ce travail est aussi pour vous.

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi	Physiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 19 44 99
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
Pascal	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	Dermatologie Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
DE BANDT Michel	Rhumatologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 28

SAINTE-ROSE Christian

Neurochirurgie Pédiatrique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0696 73 27 27

André CABIE

Maladies Infectieuses

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 24 11

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie

Hygiène hospitalière

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 80

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 96 55 24 24

Régis DUVAUFERRIER

Radiologie et imagerie Médicale

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 84

Annie LANNUZEL

Neurologie

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

louis.jehel@chu-martinique.fr

Psychiatrie Adulte

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

Epidémiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 93 50 24

Guillaume THIERY

Réanimation

CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR-PIERRE

Parasitologie et Infectiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 0690 39 56 28

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale

Cabinet libéral au Gosier

Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

MEJDOUBI Mehdi

Radiologie et Imagerie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 38 05 20

VENISSAC Nicolas

**Chirurgie Thoracique
 Et cardiovasculaire**
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 03 86 87

DJOSSOU Félix

**Maladies Infectieuses
 Et tropicales**
 CH de CAYENNE
 Tél : 0694 20 84 20

Professeurs des Universités Associé

Karim FARID

Médecine Nucléaire
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 24 61

MERLET Harold

Ophthalmologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tél : 0596 55 22 57

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 55

Jocelyn INAMO

Cardiologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale
 Cabinet libéral les Abymes
 Tel : 05 90 20 39 37

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 13 00

TABUE TEGUO Maturin

**Médecine interne : Gériatrie et biologie
 Du vieillissement**
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 0690 30 85 04

Narcisse ELENGA

Pédiatrie
 CH de CAYENNE
 Tel : 06 94 97 80 48

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 12 77

MASSE Franck

Médecine Générale
 Tél : 0596 56 13 23

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

DARCHE Louis

Chirurgie Générale et Viscérale
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 21 01

LEFEVRE Benjamin

Maladies Infectieuses
 CHU de POINTE-A-PITRE
 Tel : 06 90 51 52 47

BUTORI Pauline

ORL
 CHU de POINTE-A-PITRE
 Tel : 0590 89 14 50

BONIFAY Timothée

Médecin Générale
 CHU de Cayenne Croix rouge
 Tel : 06 90 99 99 11

DURTETTE Charlotte

Médecine Interne
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 55

RENARD Guillaume

Chirurgie Orthopédique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 06 96 26 27 33

GUERIN Meggie

Parasitologie et Mycologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 06 70 86 88 91

SYLVESTRE Emmanuelle

Maladies Infectieuses
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 06 20 60 31 36

POUY Sébastien

Cardiologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 06 66 44 56 15

DEBBAGH Hassan

Urologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0596 55 22 71

HENNO Florent

Anesthésiologie/Réanimation
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 06 37 85 15 28

BANCEL Paul

ORL
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 93 46 16

MONFORT Astrid

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72

PARIS Eric

Réanimation

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 94 39 53 39

JEREMIE Jean-Marc

Psychiatrie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 44

TRAMIER Ambre

Gynécologie Obstétrique

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 0590 89 19 89

PIERRE-JUSTIN Aurélie

Neurologie

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 40

MOUREAUX Clément

Urologie

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95

CARPIN Jamila

Médecine Générale

Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane

Tel : 0690 72 12 04

PLACIDE Axiane

Médecine Générale

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0690 30 75 19

NIEMETZKY Florence

Médecine Générale

CH de CAYENNE

Tel : 0694 16 15 31

BLAIZOT Romain

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 0694 08 74 46

RÉSUMÉ

Objectif

La Guyane est le département français d'outre-mer qui se développe le plus rapidement en termes de population et d'économie. L'oncologie dans les trois hôpitaux publics régionaux a été développée en 2010 à travers des conventions cadres avec le Centre Léon Bérard, Centre de Lutte Contre le Cancer de Lyon. Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer en incidence chez la femme en Guyane Française. Il existe peu de publications sur les aspects épidémiologiques de ce cancer et aucune sur la prise en charge clinique en Guyane. Il a donc été décidé de dénombrer toutes les patientes suivies dans les trois hôpitaux entre janvier 2010 et décembre 2017. Nous avons ainsi pu étudier les différents aspects cliniques de ce cancer ainsi que le rôle des professionnels de santé dans cet environnement multiculturel. Cette analyse montre l'importance du problème de santé publique auquel est confronté le généraliste en Guyane française.

Patientes et méthodes

Nous avons collecté les dossiers cliniques de toutes les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus observées dans les trois hôpitaux de Guyane, discutés aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires. Nous avons dénombré 144 cas entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2017. Un questionnaire standard a été utilisé pour analyser rétrospectivement les dossiers médicaux des patientes. Le stade clinique a été défini selon la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique). Les patientes atteintes d'une maladie localisée ont été traitées par chirurgie (conisation, différentes procédures d'hystérectomie +/- dissection des ganglions lymphatiques (LND) ; les patientes avec une maladie localement avancée avaient une stadification (PET scan + coelioscopique LND) et une radiochimiothérapie +/- curiethérapie ; les patientes avec une maladie avancée avaient une chimiothérapie initiale +/- Radiochimiothérapie. La survie globale a été établie du diagnostic à la dernière visite de suivi ou au décès, la date limite d'observation était le 28/02/2018. L'analyse unifactorielle était basée sur la méthode de Kaplan-Meier et l'analyse multifactorielle utilisait un

modèle de régression de Cox.

Résultats

Chez 144 patientes, l'âge médian au diagnostic était de 48 ans (extrêmes 27-91 ans) et 60% d'entre eux vivaient sur la côte, avec un accès facile aux soins médicaux. Quarante-cinq pour cent des patientes étaient nées en Guyane Française. La précarité était présente chez un tiers des patientes. Dix à vingt pour cent des patientes avaient des comorbidités, à savoir l'hypertension, le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires. Dix des 58 patientes testées pour l'infection par le VIH avaient une maladie. La grossesse / parité était inconnue chez 28 patientes. Chez les autres patientes, le nombre médian de grossesses et de parité était de 5 et 4 respectivement. Le diagnostic a été réalisé : lors du dépistage chez 46 patientes, apparition de métrorragies chez 64 patientes, symptômes liés à une maladie avancée chez 13 patientes, suivi gynécologique chez 7 patientes, apparition de douleurs chez 7 patientes, grossesse chez une patiente et inconnue chez 6 patientes. L'intervalle médian entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique était de 5,4 mois (extrêmes 0-6 ans). L'histologie était un adénocarcinome cervical chez 5 patientes, un carcinome indifférencié et un carcinome endocrinien chez une patiente respectivement ; toutes les autres patientes avaient un carcinome épidermoïde. Le stade FIGO était : localisé (Tis - T1a2) chez 36 les patients ; localement avancé (T1b1 - T3a) chez 64 patientes ; avancé (> T3a) chez 36 patientes ; inconnu chez un patient. Dans l'analyse unifactorielle, aucune des variables suivantes n'était significative sur la survie globale : âge, hôpital, stade FIGO, lieu de vie, lieu de naissance, intervalle de temps entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique, infection par le VIH. Néanmoins, il y avait des interactions entre l'intervalle de temps / la précarité, la précarité / lieu de naissance et la précarité / l'hôpital. En analyse multifactorielle, la précarité a été retrouvée comme facteur de mauvais pronostic ($p = 0,036$) et l'intervalle de temps, la précarité et le lieu de vie étaient des facteurs d'un stade avancé FIGO.

Conclusion

Cette étude a permis de discuter des principaux faits sur la gestion du cancer du col de l'utérus en

Guyane Française. Il montre l'importance des problèmes de santé publique dans la population de ces patientes : accès aux professionnels de soins, précarité et accessibilité aux structures de santé et diversité culturelle. Les médecins généralistes sont des acteurs clés dans ce contexte. La prévention et le dépistage sont une solution clé pour améliorer les résultats des patientes atteintes du cancer du col de l'utérus grâce à une gestion clinique rapide et de qualité contrôlée. Le médecin généraliste doit être intégré à cette trajectoire de soins.

MOTS CLEFS : Cancer, col Utérus, épidémiologie, diagnostic, facteurs pronostiques, prévention, dépistage, Guyane, Pratique Médecine Générale

Abstract

Aim

French Guiana is the French Overseas Department which grows the faster in terms of population and economics. Oncology in the three public regional hospitals was developed in 2010 through framework conventions with “Centre Léon Bérard”, comprehensive cancer center in Lyon. Cervix cancer is the second cancer in incidence in women in French Guiana. There are only few publications on the epidemiological aspects of this cancer and none on clinical management in French Guiana. Therefore, it was decided to list all the patients who were followed in the three hospitals between January 2010 and December 2017. We were thus able to study the different clinical aspects of this cancer and also the role of health providers in this multicultural environment. This analysis provides evidence of the public health problem faced by the generalist in French Guiana.

Patients and methods

We collected the clinical files of all cervix cancer patients seen at the three hospitals in French Guiana through the multidisciplinary consultation meetings. We found 144 cases between 1 January 2010 and 31 December 2017. A standard questionnaire was used to retrospectively analyze patients’ medical files. Staging was performed according to FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique). Patients with localized disease were treated by surgery (conisation; different hysterectomy procedures +/- lymph-node dissection (LND)); Patients with locally advanced disease had staging procedure (PET scan + coelioscopic LND) and Radio-chemotherapy +/- brachytherapy; patients with advanced disease had upfront chemotherapy +/- Radio-chemotherapy. Overall survival was established from diagnosis to last follow-up visit or death. Cut-off date was 28/02/2018. Univariate analysis was based on Kaplan Meier estimates and multivariate analysis used a Cox regression model.

Results

On 144 patients, the median age at diagnosis was 48 years (extremes 27-91 years) and 60% of them

were living on the coast, with easy access to medical care. Forty-five percent of patients were born in French Guiana. Precarity was present in a third of patients. Ten to twenty percent of patients had comorbidities, namely hypertension, diabetes, obesity and cardiovascular diseases. Ten out of 58 patients tested for HIV infection had disease. Pregnancy/Parity was unknown in 28 patients. In the other patients' median pregnancy and parity numbers were 5 and 4 respectively. Diagnosis was performed: during screening in 46 patients, occurrence of breakthrough bleeding in 64 patients, symptoms related to advanced disease in 13 patients, various gynecological follow up in 7 patients, occurrence of pains in 7 patients, pregnancy in one patient and unknown reason in 6 patients. Median time interval between diagnosis and therapeutic management was 5.4 months (extremes 0- 6 years). Histology was cervix adenocarcinoma in 5 patients, undifferentiated carcinoma and endocrine carcinoma in one patient respectively; all other patients had squamous cell carcinoma. FIGO stage was: localized (Tis – T1a2) in 36 patients; locally advanced (T1b1 – T3a) in 64 patients; advanced (> T3a) in 36 patients; unknown in one patient. In the univariate analysis none of the following variables were significant on overall survival: age, hospital, FIGO stage, place of life, place of birth, time interval from diagnosis to therapeutic management, HIV infection. Nevertheless there were interactions between time interval/precarity, precarity/place of birth and precarity/hospital. In multivariate analysis precarity was found poor prognostic factor ($p = 0.036$) and time interval, precarity and place of life were factors of an advanced FIGO stage.

Conclusion

This study has allowed discussing the major facts on cervix cancer management in French Guiana. It shows the importance of public health problems in this patients' population: access to caregivers, precarity, and accessibility to health structures and cultural diversity. General practitioners are key-actors in this setting. Prevention and screening is a key solution to increase outcome of patients with cervix cancer through fast and quality controlled clinical management. GP must be integrated in this health care pathway.

KEY WORDS: Cancer, cervix, epidemiology, diagnosis, prognostic factors, prevention, screening, French Guiana, Practice General Medicine

GLOSSAIRE

ACIP: advisory committee on immunization practices

AGC : atypies des cellules glandulaires

AIS : adénocarcinome

AIS : adénocarcinome

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARS : Agence Régionale de Santé

ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (l'ancienne dénomination ASCUS regroupait les ASC-US et les ASC-H)

CH-K : Centre Hospitalier de Kourou

CHAR : Centre Hospitalier Andrée-Rosemon

CHOG : Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais

CIN 1 : néoplasie cervicale intraépithéliale de bas grade

CIN 2 : néoplasie cervicale intraépithéliale intermédiaire (souvent regroupée avec les CIN 3)

CIN 3 : néoplasie cervicale intraépithéliale de haut grade, ne peut être dissociée d'un carcinome épidermoïde

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLB : Centre Léon Bérard

CNR HPV : centre national de référence des papillomavirus humains

CxVx : Cardio-Vasculaire

DMO : Dépistage Massif Organisé

EVASAN : EVAcuation SANitaire

FCU : frottis cervico-utérin

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie –Obstétrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : human papillomavirus

HPVVAP : study group: human papillomavirus vulva vagina anus and penis study group

HR HPV : high-risk HPV - HPV à haut risque carcinogène pour l'homme

HSIL : high grade squamous intra-epithelial lesion - lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

IARC: International Agency for Research on Cancer

IDH : Indice de Développement Humain

IGR : Institut Gustave Roussy

INCa : Institut National du Cancer

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

LR HPV : low-risk HPV - HPV à faible risque carcinogène pour l'homme

LSIL : low grade squamous intra-epithelial lesion - lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEC : Prise En Charge

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

VII : virus de l'immunodéficience humaine

VLP : viral-like particle – pseudo-particule virale

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure I : Part de la population guyanaise selon les ethnies

Figure II : carte de la Guyane, répartition de la population guyanaise dans les villes en 2014

Figure III : répartition des tumeurs solides par ordre de fréquence chez les femmes en Guyane de 2003 à 2009

Figure IV : Données générales pour le cancer du col utérin en Guyane entre 2003 et 2006

Figure V : Figures comparant le taux de mortalité du cancer du col, après standardisation sur l'âge, de 2003-2006

Figure VI : A) incidence estimée du cancer du col en 2012 (nombre de cas pour 100 000 femmes)
B) Estimation et évolution du nombre de nouveaux cas de cancer du col entre 2012 et 2030 selon l'âge.

Figure VII : Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus en 2012 dans le monde

Figure VIII : Estimation de la mortalité du cancer du col de l'utérus en 2012 dans le monde

Figure IX : organisation du génome HPV 16

Figure X : Processus d'infection de la cellule par le virus HPV

Figure XI : représentation des HPV et des lésions provoquées

Figures XII et XIII : naturelle (histologique) de l'infection à HPV

Tableau I : comparaison des taux standardisés d'incidence entre la métropole (2005) et la Guyane (2003-2009) pour les six premières localisations par ordre de fréquence en Guyane

Tableau II : comparaison de l'incidence et de la Mortalité entre la métropole et la Guyane en 2012

Tableau III : Classification FIGO :

Tableau IV : analyses uni-factorielles

Tableau V : Analyses multifactorielles

Tableau VI : la comparaison des taux standardisés de mortalité entre la métropole (2005) et la Guyane (2003-2009) pour les trois premières localisations par ordre de fréquence en Guyane.

Tableau VII : Données de mortalité selon l'OMS en 2012

Tableau VIII : phénotypes des HPV muqueux de bas et haut risque

Tableau IX : probabilités de régression, de persistance et d'évolution des différents types de CIN

Tableau X : Les différents vaccins anti-HPV

Tableau XI : nombre d'unités de vaccins vendues dans les DOM-TOM et en France métropolitaine

Tableau XII : la vente des différents vaccins anti-HPV en Guyane

Graphe G1 : Corrélation entre le délai de PEC et la précarité

Graphe G2 : Corrélation entre le stade FIGO simplifié et le délai DE PEC

Graphe G3 : Corrélation entre le stade FIGO simplifié et la précarité

Graphe G4 : Corrélation entre la précarité et l'EVASAN au CLB

Graphe G5 : Corrélation entre la précarité et le Centre Hospitalier

Graphe G6 : Corrélation entre la précarité et le Lieu de vie

Graphe G7 : Corrélation entre la précarité et le Lieu de naissance.

Courbe I : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction de l'âge

Courbe II : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du centre Hospitalier

Courbe III : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du stade FIGO simplifié

Courbe IV : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du Lieu de Vie

Courbe V : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du Lieu de Naissance

Courbe VI : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du délai de prise en charge

Courbe VII : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction de l'infection du VIH

Diagramme I : arbres décisionnels selon les référentiels du réseau de cancérologie Rhône Alpes – Auvergne

Diagramme II : arbres décisionnels selon NCCN

Diagramme III : incidence et de la mortalité par cancer du col en Guyane et en France métropolitaine en 2012

Diagramme IV : Prise en charge des dysplasies cervicales de bas grade

Schéma I : résumé des différentes actions (d'après Wikimediacommun™ File:Genital HPV infection incidence graph.png)

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
RESUME.....	8
GLOSSAIRE.....	15
TABLE DES ILLUSTRATIONS ET DES TABLEAUX	17
INTRODUCTION	21
PATIENTES ET METHODES	34
I. CIRCONSTANCES DE L'ÉTUDE.....	34
II. MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE.....	35
A. Type d'étude	35
B. Échantillonnage.....	35
C. Plan de recueil des données.....	35
D. Structure de la base de données	36
E. Méthode de codage et contrôle qualité.....	38
III. Plan d'analyse des données	38
A. Méthodes d'analyse	38
B. Recherche bibliographique (Pubmed).....	39
C. Considérations éthiques	40
RESULTATS	41
I. Description de la population	41
II. Analyse des facteurs pronostiques	47
A. Rôle de l'âge	47
B. Centre Hospitalier.....	48
C. Stade FIGO simplifié.....	48
D. Lieu de vie	49
E. Lieu de naissance.....	49
F. Délai de prise en charge.....	50
G. infection VIH	50
III. Analyse Uni-factorielle	51
IV. Analyse multifactorielle.....	53
DISCUSSION.....	54
I. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus.....	54
A. en Guyane	54
B. en métropole	56
C. Antilles et Réunion	57

D.	dans les pays d'Afrique de l'Ouest et de l'Est.....	57
E.	dans les pays « less-developed » (revenus faibles et intermédiaires-faibles).....	59
F.	dans les pays « medium-development » et « high-development » (revenus intermédiaires-hauts et hauts) ...	60
II.	Prise en charge en général et résultat en survie	61
A.	principes de prise en charge	61
B.	Mortalité	68
II.	Facteurs étiologiques : virus HPV, génotypes, développement physiopathologique entre infection HPV et cancer du col	70
A.	L'infection à papillomavirus humain (HPV).....	70
B.	Lésions histologiques cervicales	76
IV.	Prévention : les vaccins et état des recherches actuelles.....	79
A.	Principes de fabrication et mode d'action:	80
B.	Recommandations Générales	81
C.	Le schéma de vaccination diffère selon le vaccin utilisé.....	81
D.	Impact et efficacité	82
E.	Noms des vaccins, prix et remboursement.....	83
F.	Principales contre-indications et effets secondaires.....	83
G.	Profil de Tolérance	84
H.	Prescription, administration, délivrance.....	85
V.	Dépistage et prise en charge des lésions précancéreuses	85
A.	LE FROTTIS CERVICO-UTERIN.....	85
B.	LE TEST HPV	86
VI.	Prise en charge, dépistage et prévention en GUYANE	89
A.	Vaccination:.....	89
B.	Difficultés d'organisation d'une filière de soins en Guyane.....	94
C.	Le parcours de soins tel qu'il peut être mené en Guyane	95
D.	EVASAN = organisation et difficultés	98
	BIAIS DE L'ETUDE ET CONCLUSIONS	98
	BIBLIOGRAPHIE	101
	ANNEXES.....	106

INTRODUCTION

La Guyane (Lagwiyann ou Lagwiyàn en créole guyanais), terre cernée de pays en voie de développement, mais département de la cinquième puissance industrielle mondiale, département-région européenne, la Guyane se caractérise en effet par le contraste de ses appartenances, géographique et politique¹.

Dans le nord-est de l'Amérique du Sud, entre le Surinam et le Brésil, la Guyane Française constitue à la fois une région et un département français d'outre-mer, à l'instar de la Martinique et de la Guadeloupe dans les Antilles, ainsi que de Mayotte et de La Réunion dans l'océan Indien. D'une superficie de 86 504 km² (France européenne : 543 965 km²) la Guyane française est 6,2 fois plus petite que la Métropole, mais elle est le plus grand des départements français d'outre-mer depuis la loi du 19 mars 1946 (> 15% du territoire métropolitain pour moins de 0,3% de la population métropolitaine); son territoire correspond presque à la superficie d'un pays comme le Portugal, qui est de 92 391 km². Au point de vue géopolitique, la Guyane Française est aussi la plus petite des trois Guyanes du continent sud-américain, puisque la Guyana couvre 214 970 km² et le Surinam, 163 270 km².

La population de ce département français d'outre-mer est concentrée à 80 % le long des 480 km de bande côtière bordée par l'océan Atlantique, ce qui correspond à environ 10 % du territoire.

D'ailleurs, le réseau routier ne dessert pratiquement que cette frange côtière, et ce, du nord-ouest au nord-est en reliant les villes de Saint-Laurent-du-Maroni (à l'extrémité ouest: 44 169 habitant) jusqu'à Régina (vers l'est: moins de 1000 habitants) sur le fleuve Approuague puis plus loin Saint-Georges de l'Oyapock (5.000 habitants), en passant notamment par les communes de Sinnamary (2984 hab.), de Kourou (25 868 hab.) et le chef-lieu de région, Cayenne (55 817 hab.), avec sa banlieue de Matoury (31 934) et de Rémire-Montjoly (21 787). Après plusieurs années d'études et de travaux, l'Administration locale a réussi en 2003 à prolonger le réseau routier jusqu'à Saint-Georges-de-l'Oyapock (à l'extrémité est)².

Tout l'arrière-pays (90 % du territoire) est couvert de forêts tropicales denses et n'est accessible, hormis la voie aérienne, qu'en bateau grâce aux fleuves Maroni (qui sépare le Surinam et la Guyane), Mana, Sinnamary, Approuague et Oyapock (qui sépare la Guyane et le Brésil). En raison des nombreux sauts et dangereux rapides, la pirogue demeure l'embarcation la plus utilisée pour accéder d'abord dans le massif central, puis dans les montagnes de Camopi et enfin dans les monts Tumuc-Humac du Sud guyanais (à la frontière du Brésil).

La croissance démographique des dernières décennies a permis l'apparition de trois pôles urbains : l'agglomération de Cayenne (ou « Communauté d'agglomération de Centre Littoral»), l'agglomération de Saint-Laurent-du-Maroni et l'agglomération de Kourou. Le premier pôle regroupe quelque 120 000 habitants et concentre presque la moitié de la population de la Guyane. Le second pôle, Saint-Laurent-du-Maroni, se situe dans l'ouest du territoire (à l'inverse des deux autres) et réunit 18 % de la population, à la frontière surinamienne (près de 50 à 80.000 habitants)³.

Cependant, la croissance démographique est bien plus élevée dans l'Ouest guyanais en raison à la fois d'une plus forte immigration (surtout du Surinam) et d'une fécondité plus élevée. Ainsi, entre 2007 et l'année 2012, Saint-Laurent-du-Maroni a connu une croissance annuelle moyenne de 3,5 %, contre 1,2 % pour l'agglomération de Cayenne et une évolution légèrement négative pour celle de Kourou. Cette croissance démographique plus élevée touche l'ensemble des localités situées le long du fleuve Maroni, et a favorisé l'apparition de petites villes dans la forêt amazonienne, accessibles seulement par voie fluviale ou aérienne, comme Maripasoula (9.970 hab.). À plus long terme, Saint-Laurent-du-Maroni pourrait devenir la ville la plus peuplée du département, au milieu des années 2020⁴.

Normalement, la population de la Guyane française devrait dépasser celle de la Guadeloupe et de la Martinique vers 2030 ; elle se rapprocherait alors progressivement de celle du Suriname (plus de 460.000 habitants). La Guyane atteindrait une masse critique nécessaire au développement de nombreuses activités économiques.

La Guyane présente donc une triple spécificité : plus grand département français par sa superficie, il est le moins peuplé d'Outre-Mer avec 252.338 habitants, mais affiche le taux de croissance annuel moyen le plus élevé à + 2,4 % par an sur la période récente. Dans les autres régions d'outre-mer, la population recule légèrement en Guadeloupe (– 0,1 % par an), diminue en Martinique (– 0,6 % par an) et augmente à La Réunion (+ 0,7 % par an). Toutefois il faut prendre en compte les populations d'immigrés clandestins⁴.

La population multiethnique de la Guyane est très jeune. Près de 44% de la population a moins de 20 ans, soit presque deux fois plus qu'en métropole, les plus de 60 ans ne représentent que 6% de l'ensemble de la population, soit presque quatre fois moins qu'en métropole. La population, estimée à 184.792 en 2003 contre 250.109 en 2013 (Institut National de Statistique et des Etudes Economiques (Insee) : données actualisée au 14 janvier 2014)³. Entre l'immigration et un fort taux de natalité (30‰), la Guyane bénéficie d'un taux de croissance exceptionnel de 4% par an.

La composition ethnolinguistique de la Guyane française est très diversifiée et reflète bien les événements historiques qui se sont déroulés depuis le XVI^e siècle. On y compte plus de 25 groupes ethniques différents parlant chacun sa langue⁵.

La population guyanaise est le fruit de vagues d'arrivées successives qui ont engendré une société véritablement pluriculturelle.

La plupart des habitants de l'intérieur sont les « noirs marrons » et les amérindiens.

Les Amérindiens sont considérés comme les descendants des plus anciens habitants du pays (<5% de la population soit entre 6 000 et 9 000 personnes). On peut distinguer six ethnies différentes : les Galibis (Kali'na), Arawaks, Wayanas, Emerillons (Téko), Wayampis et Palikurs⁶. Les populations vivant le plus en amont sur les fleuves, c'est à dire dans l'intérieur le plus « profond », sont exclusivement amérindiennes, du groupe des Wayanas.

Tout comme les Amérindiens, les « noirs marrons » ou « Bushinengue » sont aujourd'hui considérés comme les « hommes du fleuve ». L'appellation "Noir-marron" remonte au début du XVIII^e siècle.

Ce sont des descendants d'anciens esclaves Surinamais (Suriname, ex-colonie hollandaise), qui avaient décidé de retourner vivre, comme leurs ancêtres, dans la forêt et ont combattu avec succès les troupes coloniales⁷⁻⁹. En raison de cela ils sont appelés les "Bushinengue" (littéralement « nègres des bois »). Ils parlent un créole à base d'anglais et du néerlandais du Suriname, mais aussi portugais (Saramaka). Pour ces raisons historiques, on retrouve les principales ethnies (Djukas, Paramakas, Saramaka et Alukus ou Bonis) le long du fleuve Maroni et du Tapanahoni, principal affluent du Maroni au Surinam. Les Bushiningués excellent dans la navigation fluviale mais également dans la sculpture et la peinture sur bois de Guyane¹⁰. Les uns et les autres se sont ainsi tenus, plusieurs siècles durant, à l'écart du développement économique de la Guyane. Ils sont Français ou étrangers (auquel cas ils sont originaires du Surinam ou du Brésil).

Les Créoles sont des descendants des esclaves émancipés au moment de l'abolition de l'esclavage en 1848. Les Créoles sont le fruit du métissage entre les diverses ethnies de Guyane. Ils constituent le groupe culturel guyanais le plus important, se démarquant par sa gastronomie et son carnaval. Il y a 114 ans, le 8 mai 1902, la montagne Pelée entra en éruption à Saint-Pierre en Martinique faisant morts et provoquant l'exode de plusieurs centaines d'habitants de toute la zone, notamment vers la Guyane. Environ 80 familles arrivèrent en Guyane en juillet 1902 et la colonie les installa à Rémire-Montjoly au lieu appelé aujourd'hui "Lakou mongo"¹¹.

Quant aux Métropolitains, venus en Guyane pour y travailler, leur flux a crû régulièrement depuis la départementalisation, et bien que la plupart repartent au bout de quelques mois ou de quelques années, leur nombre sur place augmente.

Les communautés asiatiques sont arrivées à la fin du XIXe siècle, début XXe. Ils regroupent environ 8% de la population (7000 personnes), originaires des trois dragons chinois (Taiwan, Singapour, Hong-Kong), du Vietnam et de la Chine continentale. Ils règnent principalement sur les petits commerces de détail.

Outre ces immigrants asiatiques, s'ajoute une petite communauté de libanais (1000 à 2000 personnes)

arrivée en Guyane au même moment que les chinois. Ils sont totalement intégrés à la région, leur activité de prédilection est le commerce du textile.

A la fin des années 70, les Hmongs furent amenés en Guyane dans le cadre du « plan vert » pour créer des villages agricoles.

Enfin, on trouve également des immigrants issus des pays périphériques, notamment bon nombre de réfugiés pour des raisons politiques ou économiques.

En 2015, on comptait 256 200 habitants en Guyane, dont quelque 35 % d'étrangers. Les Surinamiens, les Haïtiens et les Brésiliens composent 80 % de cette population. En somme, le tiers des habitants de la Guyane est « étranger ». La répartition des distributions d'étrangers montre qu'ils sont concentrés dans les trois bassins d'emplois bien différenciés : les Surinamais (ou Surinamiens) dans le bassin du Maroni (Saint-Laurent-du-Maroni), les Haïtiens dans l'agglomération de Cayenne et les Brésiliens dans toutes les communes (municipalités). La présence immigrée est importante dans l'ouest de la Guyane où elle représente un tiers de la population, soit 12 500 personnes. Les immigrants sont dans 78 % des cas originaires du Surinam, alors que seulement 16 % viennent du Brésil, de la Guyana ou d'Haïti. Dans l'est de la Guyane, la zone la moins peuplée, les immigrants sont aussi nombreux proportionnellement que dans l'Ouest ; ils représentent un tiers de la population, soit 2000 personnes. Les personnes originaires du Brésil y sont les plus nombreuses : 69 % des immigrants sont originaires de ce pays. Si le Centre-Littoral présente le plus fort effectif d'immigrés (27 200), l'immigration y est toutefois proportionnellement moins forte qu'à l'est ou à l'ouest, car elle représente moins du quart de la population. Les Haïtiens composent la majorité de la population immigrée de cette zone, soit 39% ; les Brésiliens, 18% ; les Surinamiens, 15 %⁴.

En Guyane française, les différents groupes ethniques forment tous des minorités vivant dans des mondes parallèles, mais si la plupart des communautés créolophones communiquent aisément entre elles, d'autres groupes ne s'interpénètrent que difficilement (Amérindiens, Asiatiques, etc.). Ajoutons

aussi qu'en Guyane, il existe trois villes importantes : Cayenne, Saint-Laurent-du-Maroni et Kourou. Or, chacune d'elles possède son histoire linguistique et ethnique.

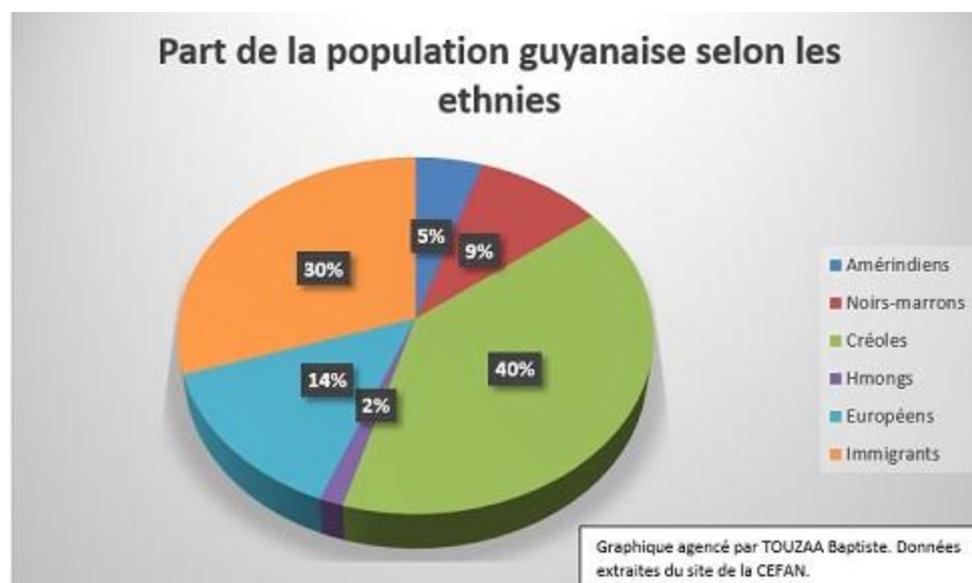


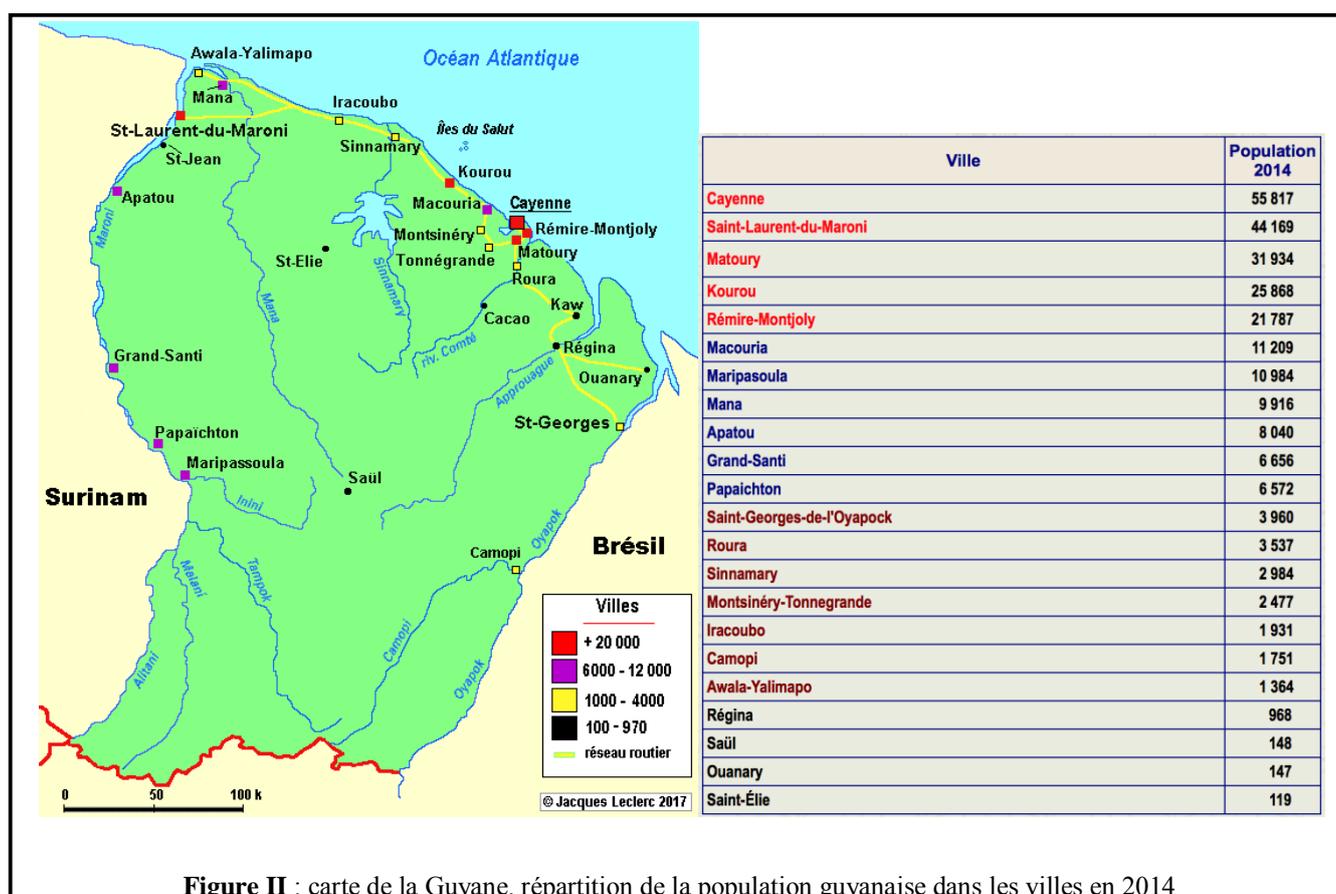
Figure I : Part de la population guyanaise selon les ethnies

Malgré un sous-sol, une faune et une flore exceptionnels et un réel développement économique depuis le début des années 90, la Guyane est confrontée à un décrochage de ses indicateurs socio-économiques et sanitaires. Ainsi l'espérance de vie à la naissance est de 3 ans inférieure à celle de la métropole. L'offre de soin reste insuffisante et inégalement répartie sur le territoire, avec un déficit en professionnels de santé (112 médecins généralistes pour 100 000 habitants en 2011 contre 161/100 000 en métropole), un manque de structures de santé dans les zones isolées, et l'absence de certaines spécialités^{12, 13}.

Le système de soins « guyanais » doit composer avec les caractéristiques naturelles et sociales d'un département français situé en terre sud-américaine. Les difficultés d'accès aux soins qui résultent de cette configuration particulière affectent tout particulièrement, parmi les habitants de la Guyane, ceux de l'Intérieur du département et les plus précaires. Or en raison de logiques sociales historiquement construites, la plupart de ces habitants sont issus des minorités ethniques et/ou sont étrangers^{14, 15}.

Une double configuration où les spécificités des pays développés (mortalité et morbidité fortement marquées par les affections cardio-vasculaires et tumorales, espérance de vie des femmes meilleure que celle des hommes et surtout la « transition épidémiologique »¹⁶) côtoient celles des pays en développement (importance des traumatismes et des maladies infectieuses et parasitaires, mortalité et morbidité élevées pendant la période périnatale). Bien que l'offre sanitaire soit incontestablement meilleure en Guyane que dans les pays voisins, avec notamment un accès gratuit aux soins, relève une inadaptation locale des politiques publiques françaises, en termes de gestion des flux migratoires, et financement des hôpitaux¹⁵.

Difficultés d'un système de soins doté de moyens financiers importants et classé premier au monde par l'OMS, sur un milieu sensiblement différent du métropolitain, tant par ses composantes naturelles que populationnelles.



Les cancers sont la première cause de mortalité en France¹⁷. En France Métropolitaine 355.000 nouveaux cas de cancer sont découverts par an. Les cancers sont responsables de 148.000 décès sur une année. Le nombre de personnes de 15 ans et plus en vie et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3 millions. Selon les dernières statistiques mondiales sur le cancer publiées par le Centre International de Recherche sur le Cancer¹⁸, le fardeau mondial du cancer s'élève à 14,1 millions de nouveaux cas et à 8,2 millions de décès par cancer¹⁹.

De 2003 à 2009, le taux d'incidence standardisé sur l'âge des cancers était, dans les deux sexes, 30% inférieur en Guyane par rapport à la France métropolitaine et n'était pas différent de celui d'Amérique du Sud²⁰. Bien que la Guyane soit une région française et que son système de santé soit celui de la métropole, son profil épidémiologique des cancers, en termes d'incidence, semble être celui de l'Amérique du Sud.

Chaque année, près de 155 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués en moyenne chez des femmes résidant en Guyane et environ 45 en décèdent²¹. L'âge médian au moment du diagnostic de cancer était de 54 ans contre 66 ans en France métropolitaine.

La figure suivante montre la répartition des tumeurs solides par ordre de fréquence chez les femmes en Guyane de 2003 à 2009²².

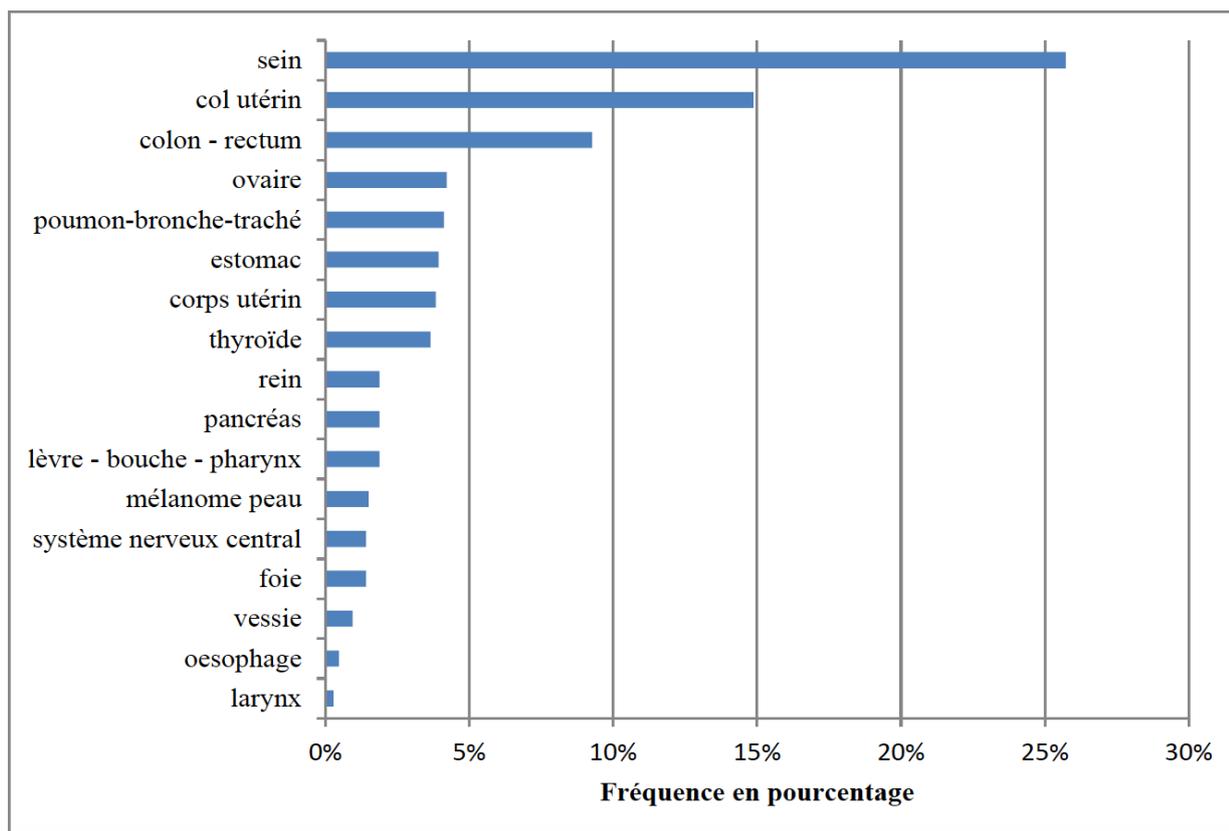


Figure III : répartition des tumeurs solides par ordre de fréquence chez les femmes en Guyane de 2003 à 2009

Tout comme en métropole, les tumeurs du sein sont les plus fréquentes. En revanche les tumeurs du col de l'utérus sont en 2^{ème} position en Guyane contre la 11^{ème} place en métropole. Les cancers du sein, du col de l'utérus et du poumon sont les plus meurtriers en Guyane par ordre de fréquence de décès décroissant, là où ce sont les cancers du sein, du poumon et du côlon-rectum en métropole. Le tableau suivant est une comparaison des taux standardisés d'incidence entre la métropole (2005) et la Guyane (2003-2009) pour les six premières localisations par ordre de fréquence en Guyane²²

	Incidence métropole 2005 : taux standardisé monde	Incidence Guyane 2003-2009 : taux standardisé monde	CMF [§] (IC95%)
Sein	101,50	47,30	2,14 (1,89-2,43)
Col utérin	7,10	26,50	0,27 (0,23-0,32)
Colon-rectum	24,50	18,51	1,33 (1,08-1,63)
Ovaire	8,10	9,12	0,89 (0,65-1,22)
Poumon-bronche-trachée	12,62	9,04	1,40 (1,03-1,92)
Estomac	3,11	7,92	0,39 (0,28-0,54)

[§]Comparative Morbidity Figure (rapport des taux d'incidence standardisés)

Tableau I : comparaison des taux standardisés d'incidence entre la métropole (2005) et la Guyane (2003-2009) pour les six premières localisations par ordre de fréquence en Guyane

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse²³. Il est au deuxième rang des cancers féminins dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement, en termes d'incidence et de mortalité. Dans les pays industrialisés, l'amélioration du niveau de vie, des conditions d'hygiène et de vie et l'apparition, il y a une cinquantaine d'années, d'un test de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU), a permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer¹⁶. Candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, il s'agit d'un cancer pouvant potentiellement devenir, en France, une maladie rare. Cependant, il reste une proportion non négligeable de femmes se faisant encore peu ou pas dépister.

En Guyane un dépistage massif organisé (DMO) pour le cancer du col de l'utérus a été mis en place en fin d'année 2012.

En Guyane, le cancer du col de l'utérus est quatre fois plus fréquent qu'en métropole avec une incidence de 22.5 cas/an vs 7 cas/an entre 2003 et 2008²⁴. Le cancer du col utérin représente la deuxième localisation cancéreuse après le cancer du sein. Il touche la femme jeune et n'est le plus souvent découvert qu'à un stade avancé. L'incidence du cancer du col de l'utérus est significativement plus élevée en Guyane qu'en métropole et n'est pas différente de celle retrouvée en Amérique du Sud.

La fréquence de ce cancer est élevée dans les pays d'Amérique Latine et d'Afrique sub-saharienne. Le principal facteur de risque de développement du cancer du col est une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène transmis par voie sexuelle (souvent lors des premiers rapports). Une étude du registre des cancers de Guyane a permis de montrer que ces cancers étaient diagnostiqués à des stades plus tardifs en Guyane par rapport à la métropole, entraînant une létalité plus élevée²⁴

Cancer du col de l'utérus (CCU)

	France Métropolitaine	Guyane	
Incidence	6,7*	30,3*	x 4,3
Mortalité	1,2*	10,4*	x 8,6
* Taux standardisés pop. mondiale, pour 100 000 personnes années			

Tableau II : comparaison de l'incidence et de la Mortalité entre la métropole et la Guyane en 2012

En France, Avec environ 3.000 nouveaux cas et 1.100 décès par an, le cancer du col de l'utérus représente la 12^{ème} cause de cancer et la 10^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme en France¹⁷.

Dans le Monde, Avec 528.000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, après les cancers du sein, colorectal et du poumon, notamment dans les pays à faibles ressources de l'Afrique sub-saharienne. Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266 000 décès en 2012) chez les femmes dans le monde¹⁸. En effet, près de 70% du fardeau mondial pèse sur les régions à faible développement, l'Inde hébergeant plus d'un cinquième de tous les nouveaux cas diagnostiqués¹⁹.

Chaque année en Afrique sub-saharienne, le cancer du col est diagnostiqué chez 34,8 femmes sur 100 000, et 22,5 sur 100 000 meurent de cette maladie. Ces chiffres sont à comparer à 6,6 diagnostics et 2,5 décès pour 100 000 femmes en Amérique du Nord. Ces différences dramatiques peuvent s'expliquer par le manque d'accès à un dépistage efficace et de services de détection précoce et de traitement.

Afin de mieux prendre en charge les patients atteints de cancers, le gouvernement français a mis en place depuis 2003, plusieurs « Plan Cancer », dont le troisième (2014-2019)²⁵ a été mis en place en 2014. En ce qui concerne le domaine de la Médecine Générale, ce plan prévoit, déjà depuis sa précédente version, de mieux impliquer le médecin généraliste dans le parcours de soins des patients atteints de cancer. Plusieurs études ont montré l'importance d'une bonne coordination entre les spécialités de cancérologie et la Médecine Générale.

La médecine générale a une place importante dans la lutte contre le cancer. Elle intervient dans la prise en charge globale et elle est centrée-patient et impliqués tout au long du parcours de vie des patients atteints de cancer, du dépistage jusqu'à la fin de vie. Le spécialiste en médecine générale, le médecin généraliste dans sa fonction traitante, en assurant ses fonctions de prise en charge globale et de premier recours, est amené à suivre des patients en amont et à tous les stades de la maladie : prévention, dépistage puis diagnostic, phase aigüe et gestion des effets indésirables, soutien psychologique, réinsertion dans la vie professionnelle, surveillance des récurrences, prescription de l'hormonothérapie, prévention secondaire et vie après la maladie. L'augmentation des cas de cancer, l'arrivée des thérapeutiques médicales per os, des thérapies ciblées, mais aussi la volonté d'un virage ambulatoire dans les prises en charges des patients bousculent les dogmes établis.

Nous étudierons ici principalement les caractéristiques des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au moment du diagnostic (et l'implication sur la prise en charge globale). Nous insisterons sur les éléments qui sont susceptibles de réduire la gravité du cancer du col de l'utérus (et donc la mortalité) et qui sont du domaine partagé par le médecin généraliste.

Perspectives et bénéfices attendus :

- Meilleure connaissance de la présentation du cancer du col de l'utérus en Guyane
- Inventaire des connaissances étiologiques de ce cancer, en particulier le rôle de HPV (et ses sous-types) et du lien avec VIH
- Analyse des freins à la prise en charge et aux actions de santé publique
- Informations sur les possibilités de prise en charge des cancers en Guyane.
- Adaptation des moyens et propositions d'amélioration de certains aspects organisationnels de la prise en charge, tout particulièrement au moment du diagnostic
- Actions de santé publique : promotion de la prévention et du dépistage de ce cancer en Guyane

Le diagnostic de cancer du col de l'utérus est tardif, le stade de diagnostic est avancé, la mortalité est élevée : il est souhaitable de réunir les éléments pour réaliser un diagnostic précoce. Il est surtout

souhaitable de faire la promotion de la prévention et du dépistage.

Le cancer du col de l'utérus en Guyane n'a pas fait l'objet d'une étude pour ce qui concerne la prise en charge hospitalière. Y-a-t-il une singularité dans la typologie et la prise en charge de ce cancer en Guyane ? Quelle adaptation des moyens de prévention, de dépistage et formation des médecins ?

Les objectifs de cette thèse : objectif principal : faire un état des lieux de la pratique de la prise en charge du cancer du col de l'utérus en milieu hospitalier en Guyane, en analysant en particulier le stade initial de diagnostic ; Secondaire : faire une analyse de la littérature sur les facteurs étiologiques, les freins à la prise en charge, les méthodes de prévention et de dépistage. Nous incluons des données qui concernent le cas des pays à faible revenus.

PATIENTES ET MÉTHODES

I. Circonstances de l'étude

Étude descriptive des cas de cancer du col de l'utérus pris en charge dans les 3 principaux hôpitaux de la Guyane (Centre Hospitalier Andrée-Rosemon - CHAR, Centre Hospitalier de Kourou - CH-K, Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais - CHOG) et discuté en RCP dans le cadre de la collaboration avec le Centre Léon-Bérard (CLB) à Lyon entre 2012 et 2017.

Cet état des lieux permet de mettre en évidence les problèmes de santé publique auxquels sont confrontés les médecins généralistes exerçant en Guyane, les problèmes de prévention, de dépistage, de prise en charge tant sur le plan médical, que médico-social et culturel dans le cadre du cancer du col de l'utérus, deuxième cancer en incidence en Guyane.

Jusqu'en 2009, le suivi des patients guyanais atteints d'un cancer était principalement assuré par les équipes de l'Institut Gustave Roussy (IGR). Depuis 2010, les consultations de mise en route des traitements, les consultations d'annonce et le suivi des patients sont assurées essentiellement par deux oncologues qualifiés en oncologie médicale du Centre Léon-Bérard de Lyon

Nous avons effectué un stage dans le service de l'Hôpital de Jour d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Andrée-Rosemon (CHAR) de Cayenne puis autre un stage de six mois au Centre Léon-Bérard à Lyon qui nous a permis de comprendre la filière complète de prise en charge des patients atteints de cancer.

Une étude rétrospective globale des patients pris en charge au CHAR a été faite en 2010-2012 à l'initiative de notre directeur de thèse et a fait l'objet d'une thèse de Médecine Générale de l'UAG (Thèse Laure Bianco)²⁶.

Les principaux facteurs qui sont immédiatement apparus sont le diagnostic tardif, certaines caractéristiques cliniques, les particularités de la prise en charge clinique, l'impossibilité à faire une prise en charge exclusivement locale et donc l'importance de l'établissement d'un parcours de soins, les difficultés liées aux conditions médico-économiques des patients et aux conditions médico-

culturelles. Mais le cancer du col de l'utérus est fondamentalement un cancer dont on sait que la prévention et le dépistage ont un impact important sur la mortalité : ces mesures permettent de diminuer considérablement le taux de mortalité comme cela est le cas en France Continentale.

II. Méthodologie de l'étude

A. Type d'étude

Étude quantitative descriptive observationnelle rétrospective sur 144 dossiers de patients pris en charge entre 01/01/2012 & 28/11/2017 discutés en RCP des hôpitaux suivants : Centre Hospitalier Andrée-Rosemon (CHAR), centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) et Centre Hospitalier-Kourou (CH-K).

B. Échantillonnage

Critères d'inclusion : tous les patients discutés en RCP des hôpitaux CHAR, CHOG, CH-K pour un diagnostic de cancer du col de l'utérus, 01/01/2010 & 31/12/2017. Tous patients ayant fait l'objet d'une présentation en RCP quel que soit le parcours de soins.

Critères d'exclusion : aucun.

L'accord du chef de pôle 2 de Médecine, qui est chef de service de l'HDJ d'oncologie au CHAR, a été obtenu pour cette étude. De même ont été obtenus l'accord des chefs de service de Gynécologie du CHOG et du CH-K.

L'accord du Professeur Droz, consultant du CLB et du réseau de cancérologie ONCOGUYANE et référent de consultations spécialisées en oncologie médicale au CH-K et au CHOG a également été obtenu.

C. Plan de recueil des données

Le recueil de données est effectué grâce aux archives des RCP de l'Hôpital de jour du CHAR et des RCP des hôpitaux CHOG, CH-K: tous les dossiers patients sont répertoriés par ordre alphabétique y compris les patients décédés.

Chaque dossier contient les compte-rendu de consultation et de RCP des patients ainsi que les résultats d'examen paracliniques et les compte-rendu de prise en charge médico-chirurgicale. Pour les patients qui ont été transférés (EVASAN) au Centre Léon Bérard ou ailleurs, nous avons accès à leurs dossiers. Tous les dossiers passés en RCP à partir du 01.01.2010 sont donc répertoriés

et archivés.

D. Structure de la base de données

Un fichier interne aux services, les noms et prénoms des patients ne sont pas indiqués, nous n'avons noté que leurs initiales et dates de naissance.

De même, nous n'avons pas demandé de consentement éclairé, donc ce recueil de données est anonyme et descriptif, totalement interne aux services ; il n'a fait l'objet d'aucune déclaration réglementaire.

Nom (« 3 premières initiales du nom »)

Prénom (« première initiale du nom »)

DATNAISS : Date de naissance

Age au diagnostic

DATE DIAG : Date de diagnostic

Symptôme initial

Délai entre premier symptôme et diagnostic

Lieu de vie et Lieu de naissance : ces deux éléments permettent de définir les groupes de populations principales : noir marron, amérindien, haïtien, brésilien. Ainsi nous permet d'approcher les spécificités culturelles, les différences linguistiques/origines.

Comorbidités : oui/non

HTA : 1 : oui ; 0 : non ; nc : non connu

Diabète : 1 : oui ; 0 : non ; nc : non connu

Maladies Cardio-vasculaires : 1 : oui ; 0 : non ; nc : non connu

Obésité : 1 : oui ; 0 : non ; nc : non connu (Critère IMC > 27)

Clairance de créatinine (ou créatinine, ou insuffisance rénale = non, modérée (60 – 30 ml/min), grave (< 30 ml/min) en fonction de la formule de Cockcroft.

Autre comorbidité

VIH : 0 : négatif ; 1 : positif ; NC : non fait

Primitif précision : toutes les patientes ont un cancer du col mais on peut avoir à préciser (par ex : + endocol)

Histo : histologie en général carcinome épidermoïde mais +/- différencié, etc.

Hydronephrose : 0 : non, 1 : unilatérale, 2 : Bilatérale, NC : non connu

P16+ en IHC : préciser p16+ en immunohistochimie connue ; sinon mettre « non fait »

FIGO : classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie –Obstétrique) présentée dans le tableau à la fin du descriptif des données²⁷. Elle a été simplifiée de la manière suivante :

L/R/M : **local** (Tis - T1a2), **locorégional** (paramètre +) (T1b1 - T3a), **ganglion+ et/ou métastatique** (> T3a) = car parfois le stade FIGO ne peut être donné avec précision.

Rechute : 0 : oui ; 1 : non ; NC : non connu

Cancer2 : autre éventuel cancer (avant ou après)

Chirurgie : Piver I (en général hystérectomie extrafasciale), Piver II (peu différente de Colpo-hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale) selon la description de Piver

Radiothérapie : 1 : oui ; 0 : non ; nc : non connu (ceci inclut la radiochimiothérapie +/- curiethérapie)

Chimiothérapie (pas de précision sur le protocole mais en pratique neoadjuvante) : 1 : oui ; 0 : non ; nc : non connu

Palliatif : si chimiothérapie exclusivement palliative ou soins palliatifs non spécifique

CLB : si EVASAN CLB

Autre lieu : si EVASAN autre lieu

DATDERNO : date des dernières nouvelles

ETATDERNO : vivant sans cancer ; vivant évolutif ; décédé ; perdu de vue

Le tableau suivant montre la classification FIGO :

Stade	Caractéristiques	Stade 0	Tis	N0	M0
	Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée	Stade IA	T1a	0	0
	Pas de signe de tumeur primitive	Stade IA1	T1a1	0	0
0	Carcinome in situ (carcinome pré-invasif)	Stade IA2	T1a2	0	0
I	Carcinome cervical limité au col de l'utérus (Ne pas tenir compte des cas s'étendant au corps utérin)	Stade IB	T1b	0	0
IA	Carcinome invasif diagnostiqué seulement par histologie. Toutes les lésions macroscopiquement visibles — même avec invasions superficielles — sont à classer T1b/Stade IB	Stade IB1	T1b1	0	0
IA1	Invasion du tissu conjonctif de moins de 3.0 mm de profondeur et de 7.0 mm ou moins en diffusion horizontale	Stade IB2	T1b2	0	0
IA2	Invasion du tissu conjonctif comprise entre 3.0 mm et 5.0 mm avec une diffusion horizontale de 7.0 mm au maximum	Stade IIA	T2a	0	0
IB	Lésion cliniquement visible limitée au col ou à des lésions microscopiques supérieures à T1a2/IA2	Stade IIB	T2b	0	0
IB1	Lésion cliniquement visible de 4.0 cm ou moins dans sa plus grande dimension	Stade IIIA	T3a	0	0
IB2	Lésion cliniquement visible supérieure à 4 cm dans sa plus grande dimension	Stade IIIB	T1, T2, T3a	N1	0
II	Tumeur s'étendant au-delà du col mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin		T3b	quel que soit le N	0
IIA	Sans infiltration du paramètre	Stade IVA	T4	quel que soit le N	0
IIB	Avec infiltration du paramètre	Stade IVB	quel que soit le T	quel que soit le N	M1

III	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne, infiltrant le tiers inférieur du vagin, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein muet	
IIIA	Tumeur intéressant le tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne	
IIIB	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne ou présence d'hydronéphrose ou d'un rein muet	
IVA	Tumeur envahissant la muqueuse vésicale ou rectale ou s'étendant au-delà du petit bassin	

Tableau III : Classification FIGO

E. Méthode de codage et contrôle qualité

Chaque information a été vérifiée par le Pr DROZ qui a relu tous les comptes rendus de RCP archivés dans les services ou au CLB.

Les sérologies ont été contrôlées grâce aux dossiers de consultation du COREVIH pour le CHAR et étaient demandées le plus souvent au CHOG et CH-K.

Les comorbidités ont été reclassées par catégories telles que énumérées ci-dessus et comptabilisées selon leur présence avant le diagnostic de cancer et leur incidence sur la prise en charge.

La base de données contient donc 32 variables.

III. Plan d'analyse des données

Nous avons renseigné la base de données sur un fichier Excel[®] (Items de la base de données en Annexe 1) comportant 32 variables recueillies dans chaque dossier patient. Au total, 144 dossiers seront analysés.

A. Méthodes d'analyse

Utilisation des méthodes d'analyse du fichier Excel[®] par classement quantitatif des cancers du col de l'utérus (primitif, histologie, caractéristiques, stade), sérologie VIH, types de prise en charge etc..., sans recours aux logiciels d'analyses épidémiologiques habituels (type Stata[®]). Il s'agit donc de méthodes descriptives utilisant des classes, de médianes (avec extrêmes) et éventuellement des comparaisons de pourcentages (test χ^2 ou test t, voire test non paramétriques).

L'analyse univariée des variables d'intérêt a été réalisée à l'aide des tests de Wilcoxon – Mann - Witney²⁸, χ^2 et Fisher²⁹, en accord avec les conditions d'application et de la nature des variables.

Des analyses multivariées ont été ensuite faites via une modélisation : dans le cas d'une variable à expliquer binaire, une régression logistique a été employée alors qu'une régression linéaire a été utilisée en cas d'une variable à expliquer quantitative. La survie globale a été établie du diagnostic à la dernière visite de suivi ou au décès, la date limite d'observation était le 28/02/2018. La survie des patientes a été analysée à l'aide de courbes de Kaplan-Meier³⁰, comparées par le Log-Rank test³¹. Les analyses multifactorielles ont été réalisées en utilisant un modèle de Cox³². L'ensemble des analyses a été effectué à l'aide du logiciel R®.

Une significativité ($p < 0.05$) indique qu'il y a moins de 5 % de chance que l'effet observé soit due au hasard. On parle de tendance quand le p est entre 0,1 et 0,05 : cela indique qu'il y a peut-être un effet mais on ne peut avoir une certitude ; cela permet de formuler des hypothèses sur la suite des analyses.

Dans les analyses uni et multifactorielles les variables FIGO et PEC (Prise En Charge) correspondent à des variables quantitatives et le FIGO2 (local, localement avancé, avancé) ET PEC2 (<60 jours, 60-365 jours, >365 jours) correspondent à des variables par classe.

B. Recherche bibliographique (Pubmed)

Nous avons fait une recherche Medline (PubMed) en utilisant les critères suivants :

Mots clés (en anglais): cervix cancer ; cancer epidemiology ;

+ Le nom du pays (en anglais) : Brazil ; Surinam ; French Guiana : Guyana ; Senegal ; Mauritania :

Ivory Coast ; Nigeria ; Ghana ; Congo ; Zaire ; Cameroun/ Cameroon ; Kenya ; Tanzania ; Uganda ;

Rwanda ; Burundi ; Indonesia ; Malaysia ; Borneo ; Papua New Guinea ; Cambodia ; Philippines ;

Vietnam

+ Deux langues : anglais et français

+ Limite de date de publication : 5 dernières années

Nous avons donc dénombré les études suivantes dont nous n'avons sélectionné que quelques-unes pour la discussion.

Pays	Col*
Brésil	230
Guyane	2
Surinam	
Guyana	1
Sénégal	5
Mauritanie	
Côte d'Ivoire	6
Nigéria	76
Ghana	7
Congo**	7
Zaïre**	
Cameroun	9
Kenya	27
Tanzanie	19
Uganda	20
Rwanda	6
Burundi	
Indonésie	7
Malaisie	62
Bornéo	
Papouasie Nouvelle Guinée	9
Cambodge	15
Vietnam	94
Philippines	51

* : nombre de publications correspondant à la recherche ; ** : La République Démocratique du Congo (Zaïre) et le Congo Brazzaville sont parfois difficiles à rechercher individuellement.

Cela a permis d'étendre la sélection de références comme montré dans les résultats. Enfin nous avons fait une recherche sur Google focalisée sur la « Guyane » en ciblant les organismes : « ARS, HAS, INCa, InVS, IRD, CNRS, Université Antilles-Guyane, etc. »

La bibliographie a été traitée avec le logiciel Reference Manager® version 2012.

C. Considérations éthiques :

Pour cette étude il n'y a pas de questionnement éthique dans la mesure ou pour ce qui concerne le respect de l'anonymat des données, nous ne relevons que les initiales du nom et du prénom et dates de naissance des patients. Dans la mesure où il s'agit d'un fichier interne des services, les données sont archivées sans consentement éclairé signé par les patients.

Il n'y a pas de nécessité de soumission à un CCPPRB ou CCTIRS, car les données ne sont pas

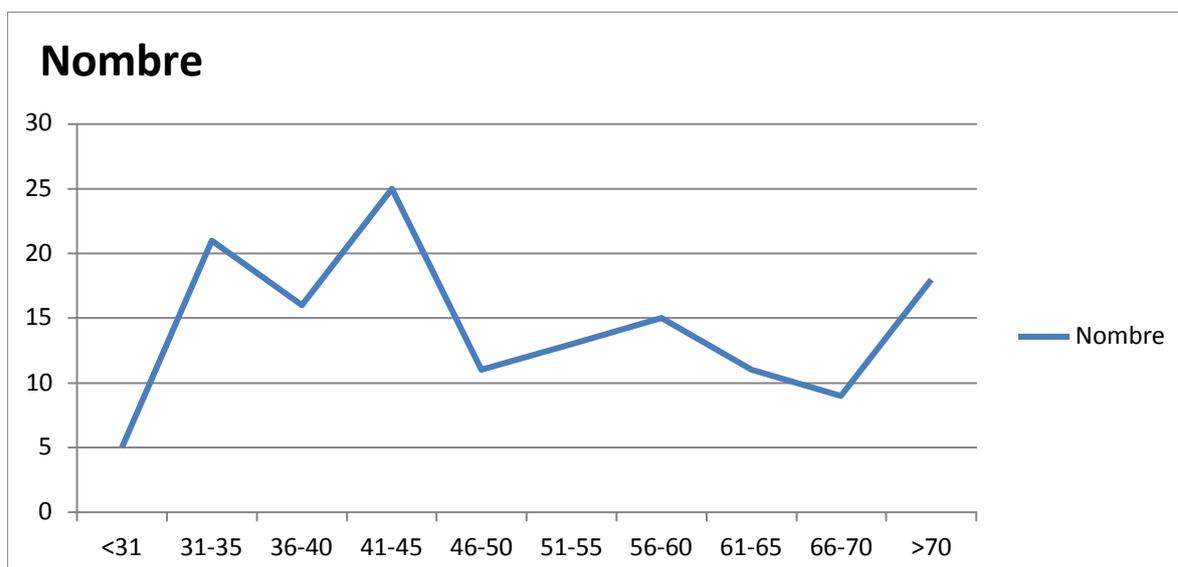
nominatives.

Résultats

I. Description de la population

- Total : 144 dossiers, de janvier 2012 à décembre 2017, ont été récoltés sur l'ensemble des 3 établissements hospitaliers de Guyane.
- Age Médian : 48 ans (extrêmes 27 – 91 ans)
 - Premier quartile : 38 ans ; Troisième quartile : 61 ans
- Répartition par âge :

Age	Nombre
<31	5
31-35	21
36-40	16
41-45	25
46-50	11
51-55	13
56-60	15
61-65	11
66-70	9
>70	18

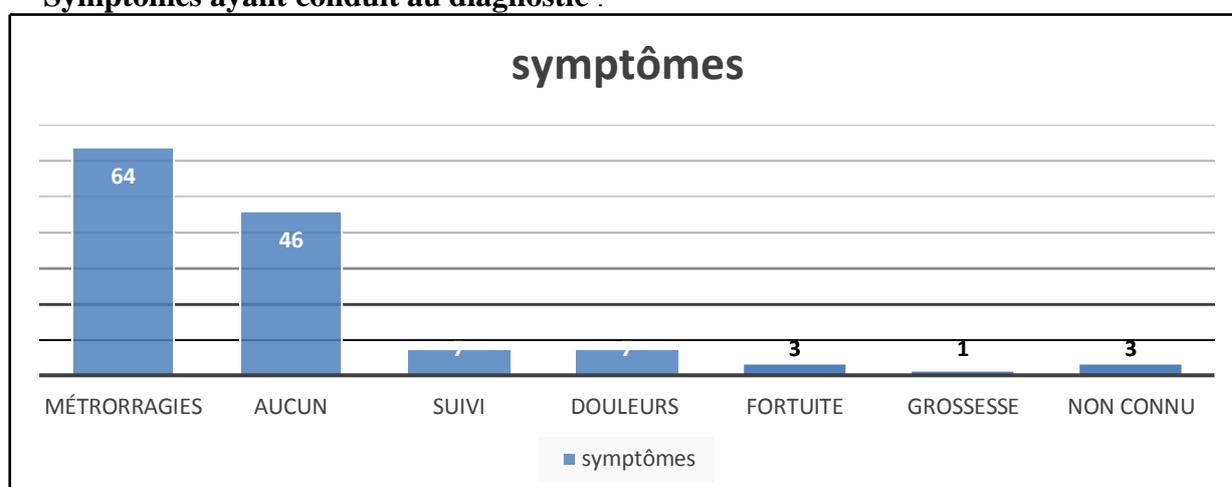


- Établissement :

- CHAR : 89
- CHOG : 30
- CH-K : 25



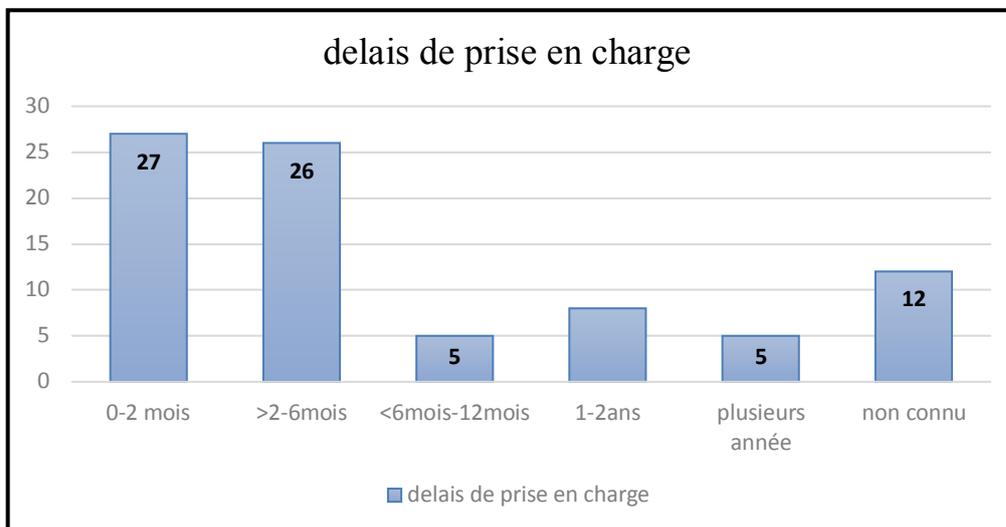
- **Symptômes ayant conduit au diagnostic :**



- Métrorragies : 64 au total
 - seules : 49
 - post-coïtales : 3
 - avec douleurs pelviennes : 12
 - Aucun symptôme (dépistage) : 46
 - Symptômes de maladie avancée : 13
 - douleurs abdominales +/- occlusion//douleur lombaire//IRA : 9
 - Altération de l'état général +/- amaigrissement : 4
 - Suivi de HSIL/CIN1-2/ASUS HPV/CIN3 traité/col traité : 7
 - Douleurs pelviennes : 7
 - Fortuits : 3
 - Grossesse 25SA avec métrorragies : 1
 - Non connu : 3
- **Délai de prise en charge** : médian 161 jours (Extrêmes : 0 – 2191)
- Premier quartile : 0 ; Troisième quartile : 167 jours

- Délais de PEC - détails :

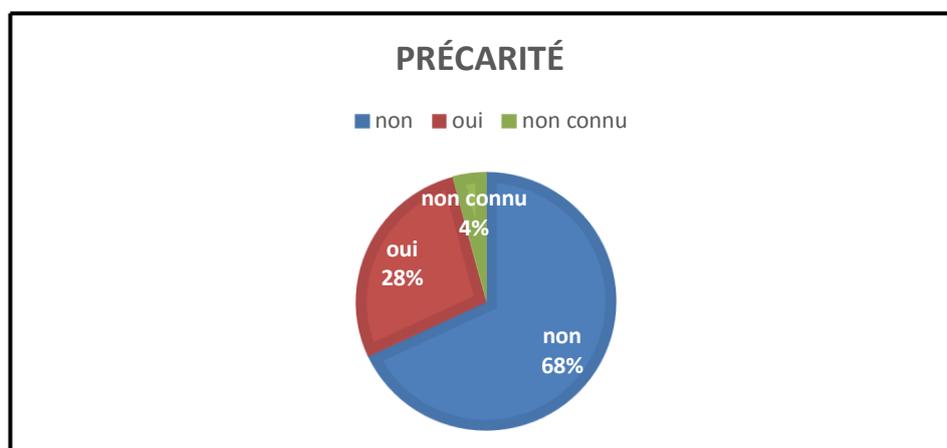
- dépistage sans retard PEC : 42
- dépistage avec retard PEC : 4
- fortuits : 6



- NC : 12
- ≤ 2 mois : 27
- 2-6 mois : 26
- 6-12 mois : 5
- 1 an : 9
- 1-2 ans : 8
- Plusieurs années : 5

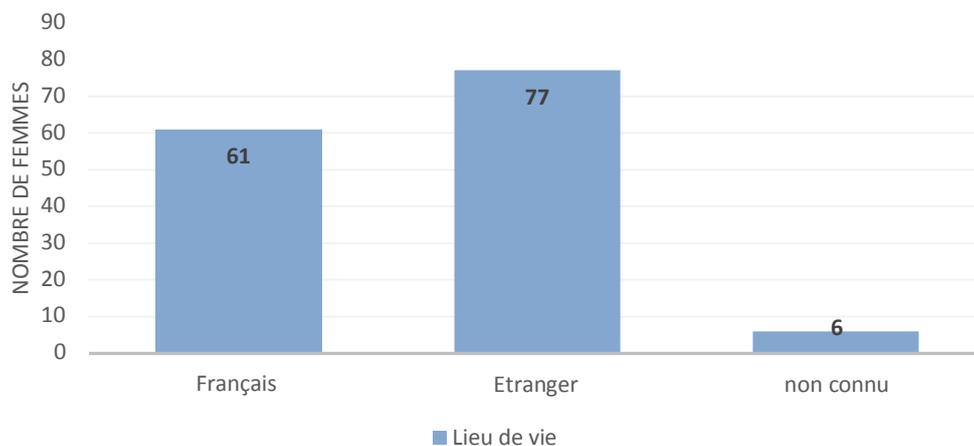
- **Précarité :**

- Non connu : 6
- Oui : 40
- Non : 98



- **Lieu de naissance :**

- Non connu : 6
- Guyane/France : 61
- Étranger : 77



- **Lieu de naissance - détails :**

- Guyane : 58
- France/Antilles : 3
- Haïti : 18
- Suriname : 19
- Brésil : 30
- Guyana : 4
- Autre Amérique du Sud/Caraïbes : 5
- Autre : 1
- Inconnu : 6

- **Lieu de vie :**

- Suriname/Brésil : 5
- Littoral : 98
- Fleuves : 40

- **Lieu de vie - détails :**

- Maroni : 30
 - Antecum Pata : 1
 - Maripasoula : 7
 - Grand Santi : 1
 - Apatou : 5
 - Ile Portal : 1
 - Saint-Laurent : 15
- Oyapock : 10
 - Trois Sauts : 2

- Camopi : 2
- Saint-Georges : 6
- Côte ouest : 7
 - Mana : 3
 - Sinnamary : 4
- Kourou : 18
- Macouria : 3
- Grand Cayenne : 70
 - Cayenne : 64
 - Rémire : 4
 - Montsinery : 1
 - Matoury : 1
- Surinam : 4
- Brésil : 1

Grossesses/Parité :

- Non connu : 28
- Grossesses (76) : G0=1 ; G1=3 ; G2=13 ; G3=5 ; G4=11 ; G5=9 ; G6=7 ; G7=8 ; G8=8 ; G9=2 ; G10=2 ; G11=3 ; G12=2 ; G14=1 ; G15=1
- Parité (40): P1=2 ; P2=6 ; P3=7 ; P4=3 ; P5=4 ; P6=8 ; P7=4 ; P8=1 ; P9=4 ; P10=1
- Grossesses/Parité : P0=4 ; P1=5 ; P2=12 ; P3=8 ; P4=10 ; G5=10 ; P6=8 ; P7=6 ; P8=4 ; P9=4 ; P10=2 ; P11=2 ; P15=1
- Parité totale (116) : P0=4 ; P1=7 ; P2=18 ; P3=15 ; P4=13 ; G5=14 ; P6=16 ; P7=10 ; P8=5 ; P9=8 ; P10=3 ; P11=2 ; P15=1
- **Hiatus G/P >2** : G4/P0 – G6/P3 – G7/P4 (3 cas) – G8/P3 – G8/P4 – G11/P7 – G11/P8 – G14/P9

En résumé : La grossesse / parité était inconnue chez 28 patientes. Chez les autres patientes, le nombre médian de grossesses et de parité était de 5 et 4 respectivement.

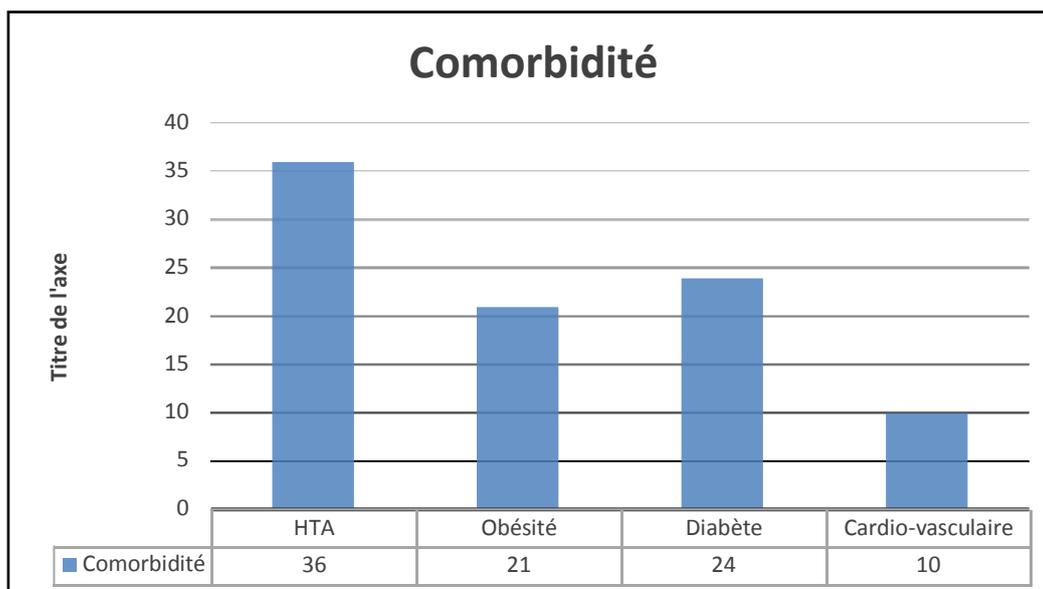
- Performance Status

- P0=104
- P1=26
- P2=5
- P3=5
- PS4= 4

- VIH :

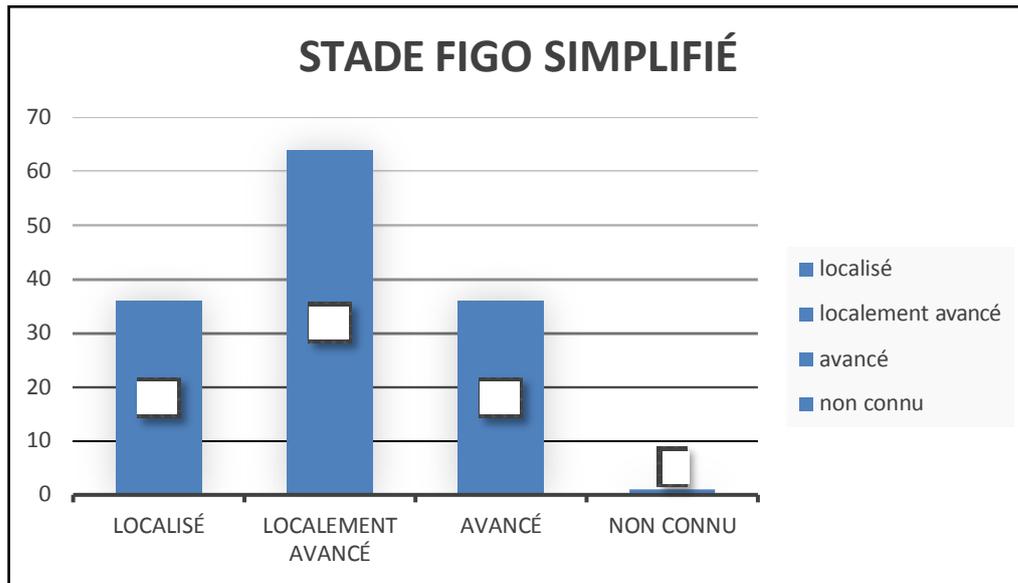
- Non connu : 86
- Positif : 10
- Négatif : 48

Comorbidités :



- HTA :
 - NC : 16
 - Oui : 36
 - non : 92
- Diabète :
 - NC : 16
 - Oui : 21 ; DNID= 16 ; DID= 5
 - non : 107
- CxVx :
 - NC : 16
 - Oui : 10 (AVC = 4 ; AC/FA, pace maker, athérosclérose , cardiopathie congénitale, cardiopathie ischémique, HVG = un cas chaque)
 - non : 118
- Obésité :
 - NC : 10
 - Oui : 24
 - Non : 110
- Autre : psychose = 3 ; HTLV1+ = 4 ; paludisme, polyarthrite rhumatoïde, hypothyroïdie = deux patientes chaque ; toxoplasmose cérébrale, autre cancer antérieur, Basedow = une patiente chaque. En revanche deux patientes sont particulières : une patiente VIH+ avec lèpre, tuberculose et usage de crack ; une patiente HTLV1+ avec lupus et tuberculose.
- Fonction rénale (Formule de Cockcroft en ml/min):
 - NC : 48
 - Normale (> 60 ml/min) : 75
 - Intermédiaire (60 à 30 ml/min) : 17
 - Insuffisance rénale (Clairance créatinine < 30 ml/min) : 4

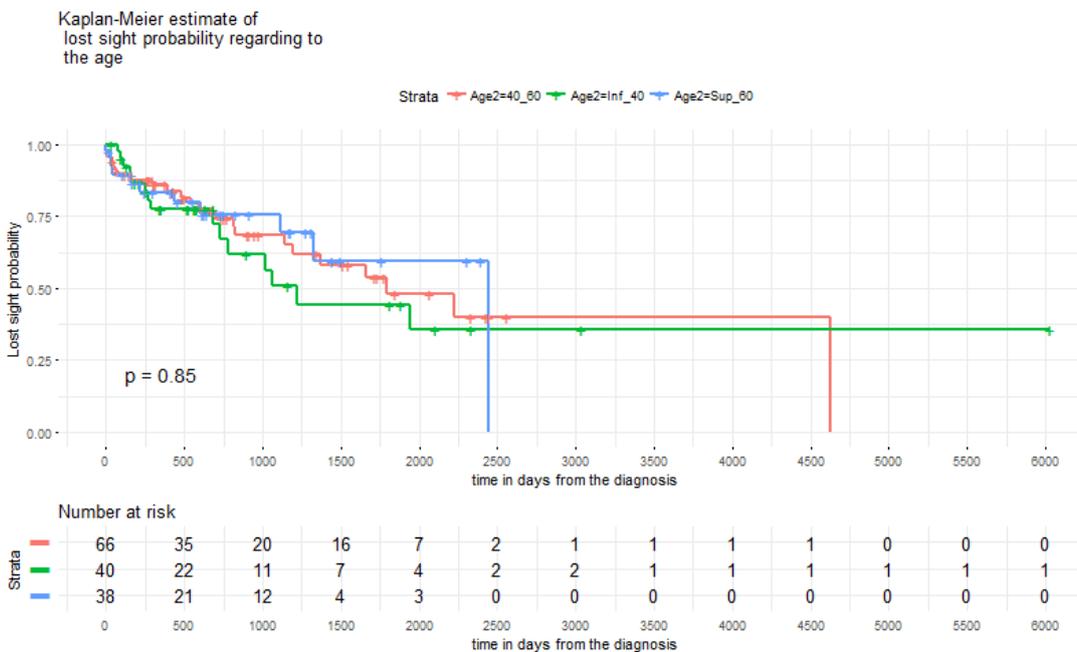
- **Stade FIGO simplifié :**



- Non connu : 1
- Localisé : 36
- Localement avancé : 64
- Avancé : 36

II. Analyse des facteurs pronostiques³¹

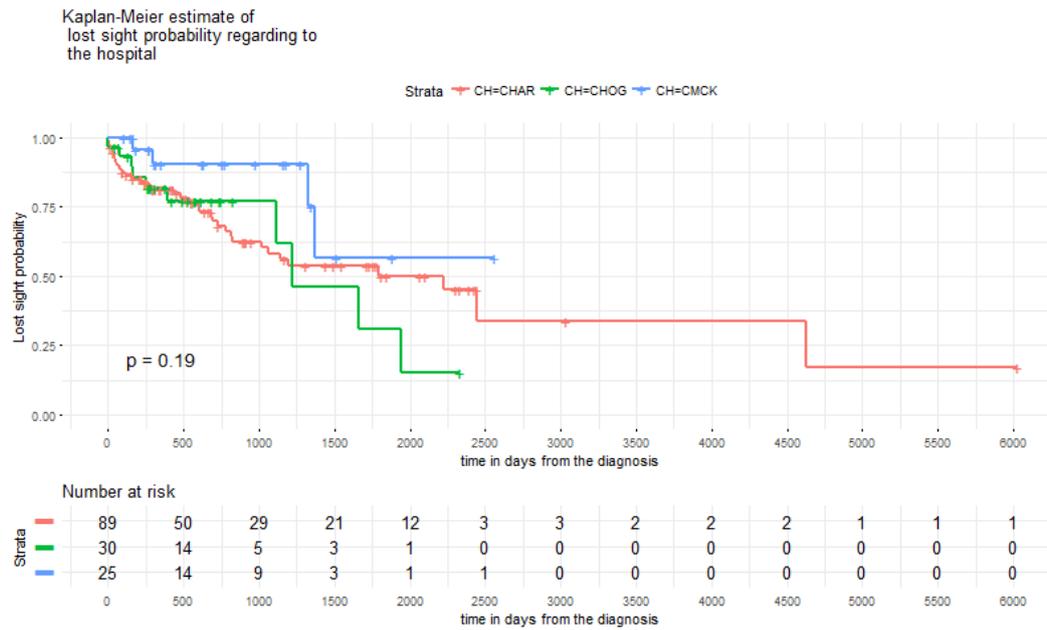
A. Rôle de l'âge



Non significatif

Courbe I : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction de l'âge

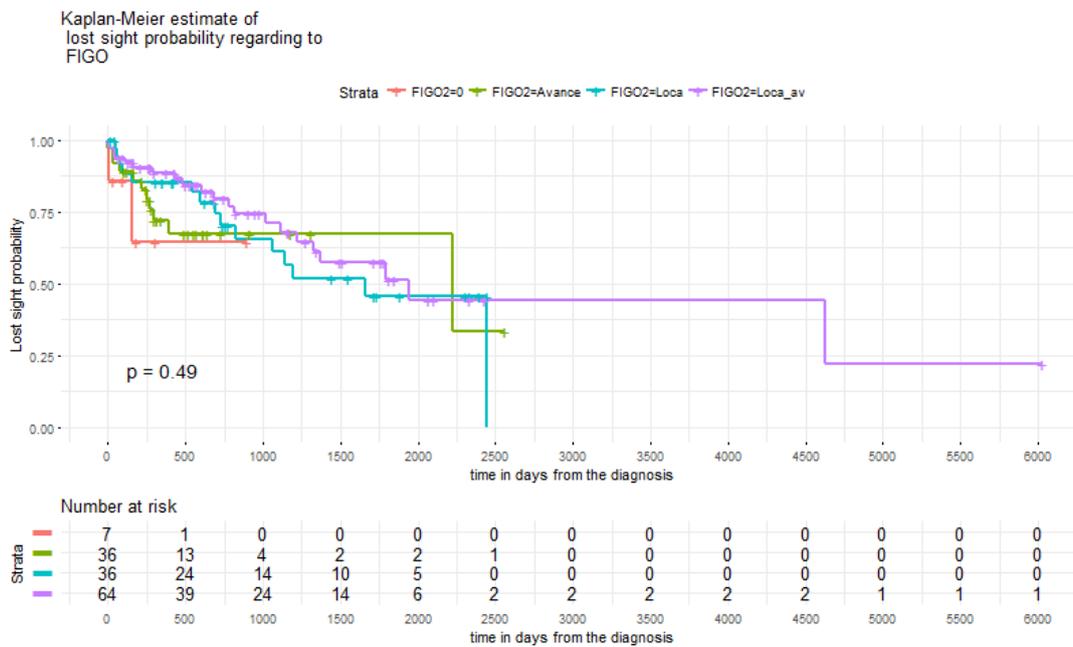
B. Centre Hospitalier :



Non significatif

Courbe II : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du centre Hospitalier

C. Stade FIGO simplifié

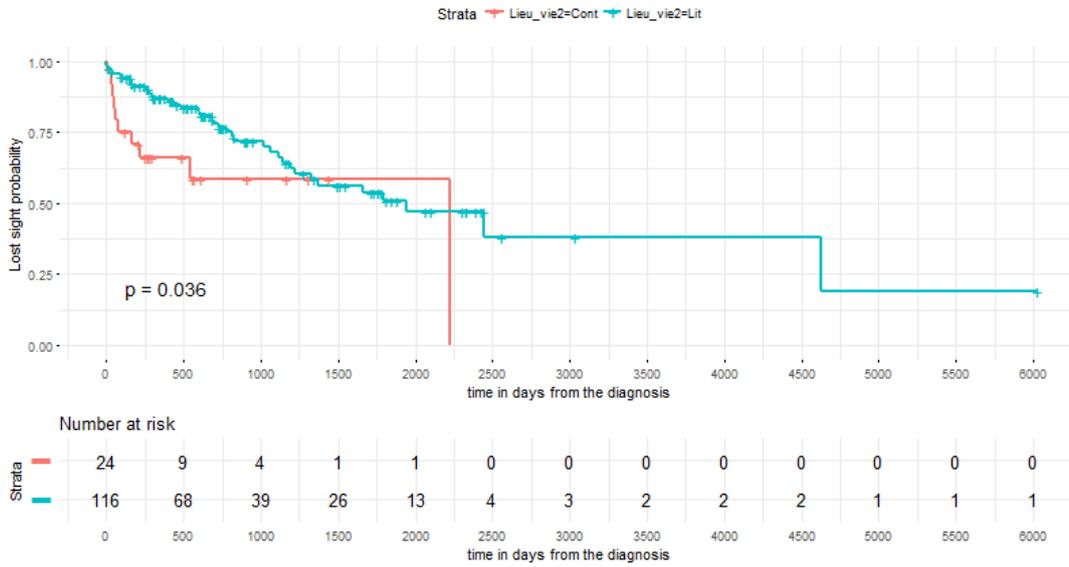


Non significatif

Courbe III : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du stade FIGO simplifié

D. Lieu de vie

Kaplan-Meier estimate of lost sight probability regarding to the place of life

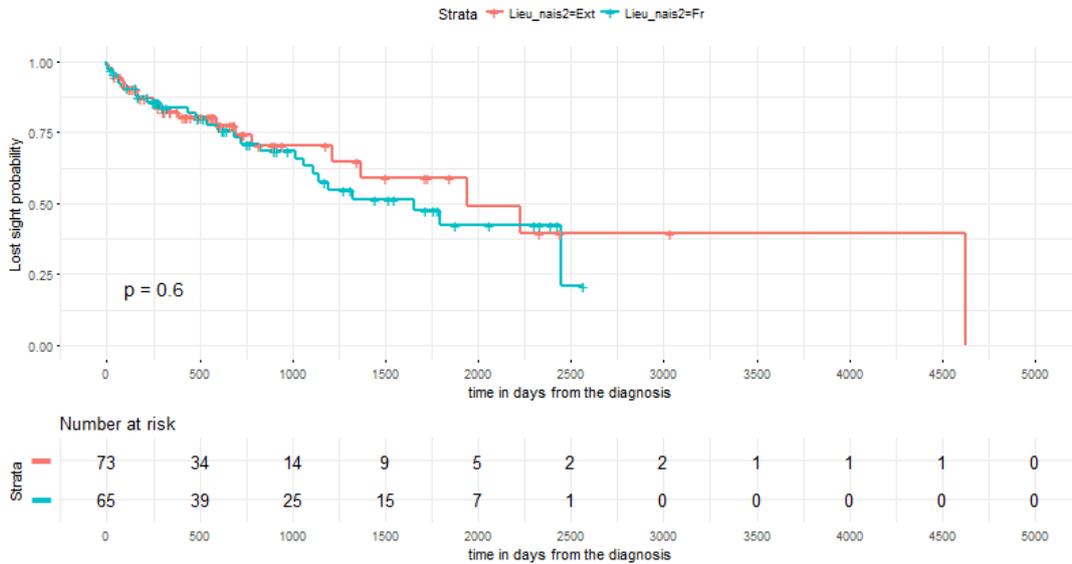


Non significatif

Courbe IV : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du Lieu de vie

E. Lieu de naissance :

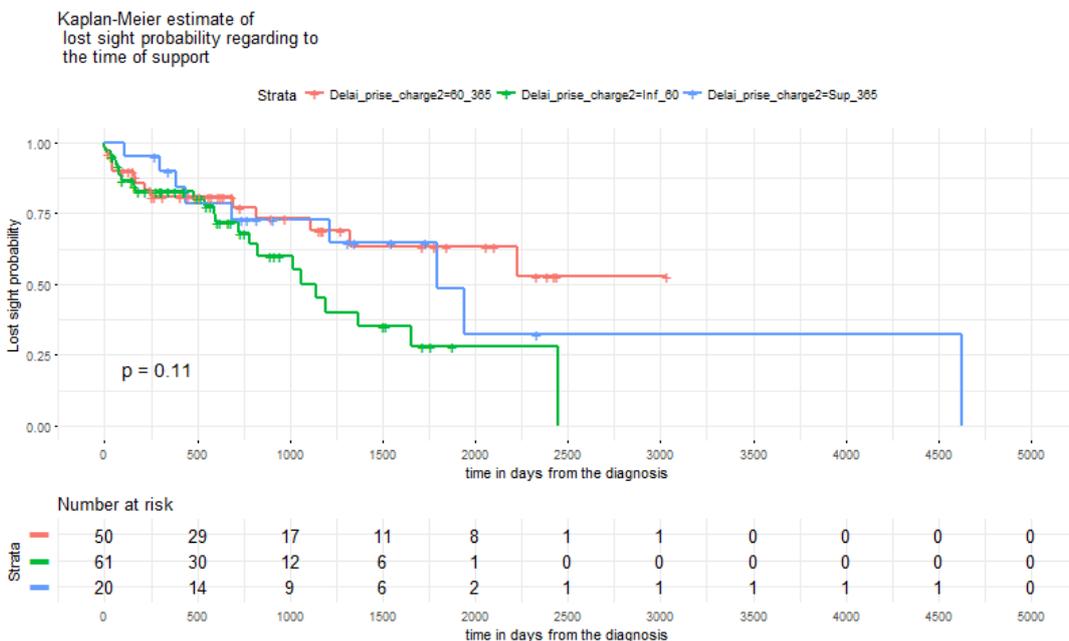
Kaplan-Meier estimate of lost sight probability regarding to the place of birth



Non significatif

Courbe V : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du Lieu de Naissance

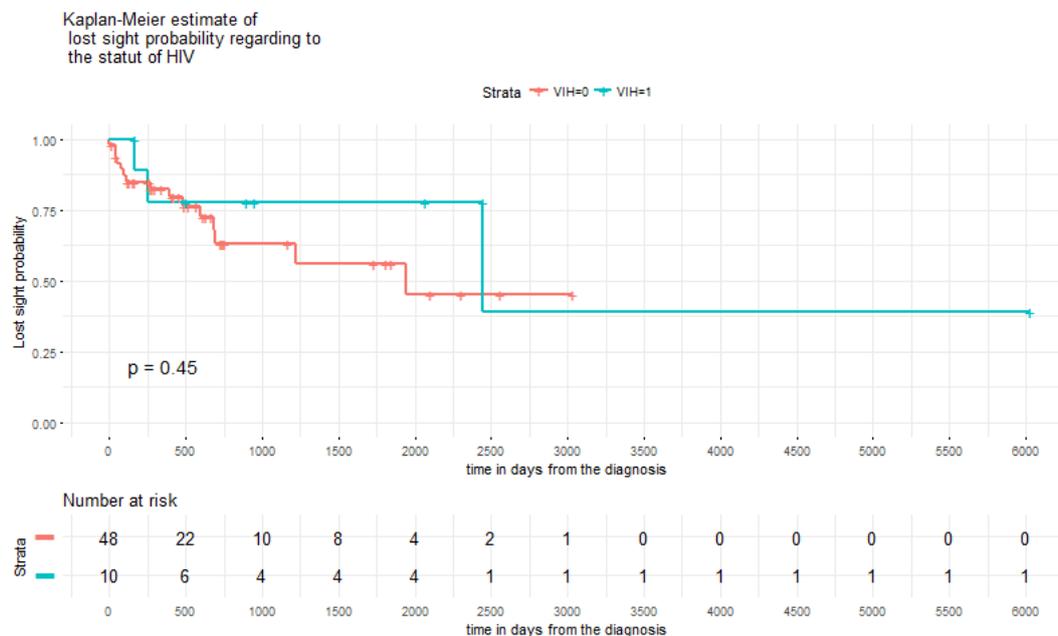
E. Délai de prise en charge :



Non significatif

Courbe VI : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction du délai de prise en charge

G. Infection VIH :



Non significatif

Courbe VII : Courbe Kaplan-Meier, analyse de survie en fonction de l'infection du VIH

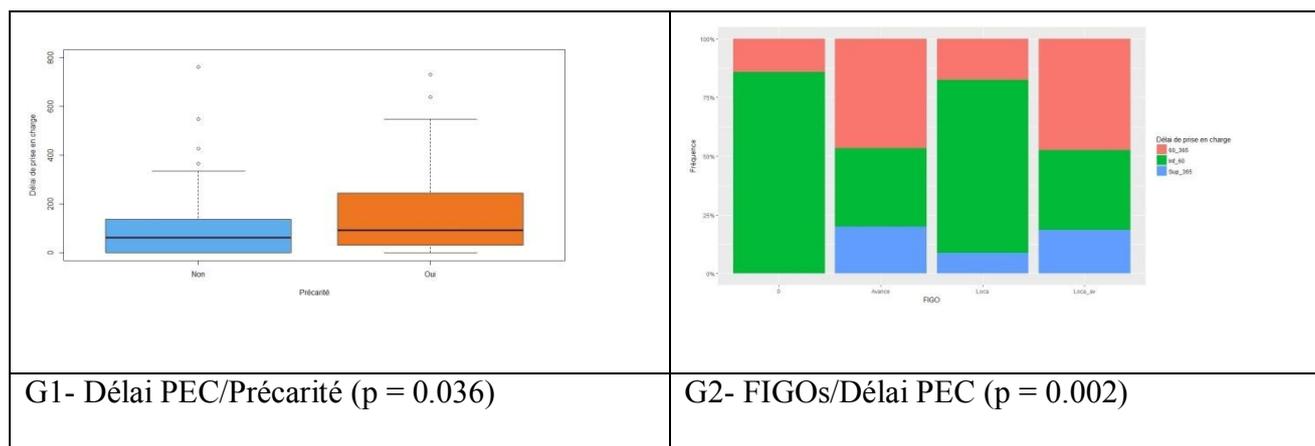
III. Analyse Uni-factorielle

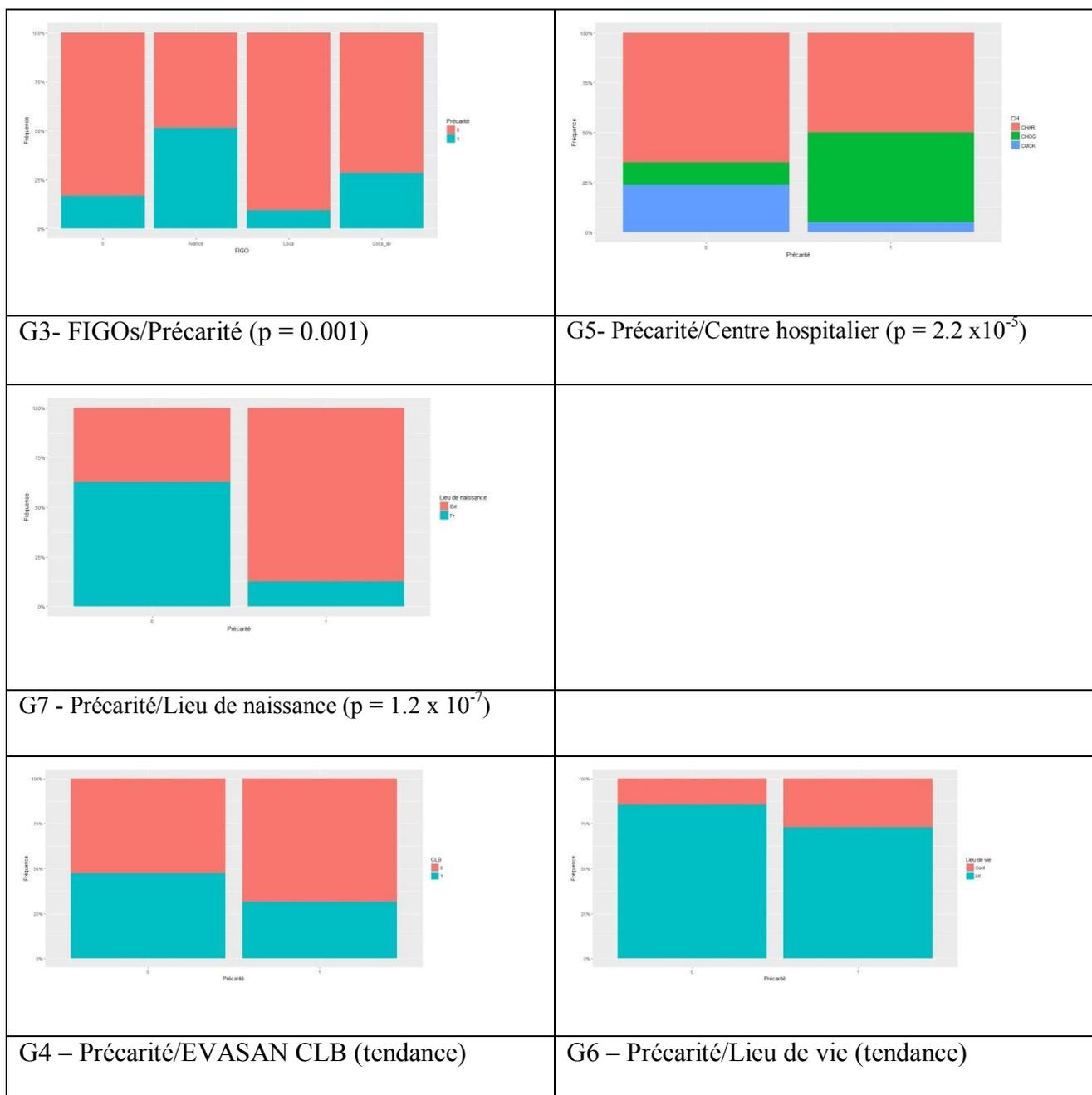
D'autres analyses unifactorielles ont été réalisées pour affiner les corrélations entre les différents facteurs^{28, 29, 33} :

Base	Var 1	Var 2	Test	P value	Significativité	Graph
Total	Delai prise charge	Lieu_vie2 (Lit/Cont)	Wilcoxon mann witney	0.6566	ns	
Total	Delai prise charge	Lieu_nais2 (Fr/Ext)	Wilcoxon mann witney	0.2383	ns	
Total	Delai prise charge	Precaire (0/1)	Wilcoxon mann witney	0.03568	*	1
Total	Delai prise charge	CH (CHAR/CHOG/CMCK)	Kruskal wallis	0.8991	ns	
Total	FIGO (0/Avance/Loca/Loca_av)	CH (CHAR/CHOG/CMCK)	Fisher	0.985	ns	
Total	FIGO2	Delai prise charge2	Fisher	0.002216	*	2
Total	FIGO2	CH	Fisher	0.985	ns	
Total	FIGO2	Précarité	Fisher	0.00153	*	3
Total	Précarité	Delai prise charge2	Chi ²	0.2645	ns	
Total	Précarité	CLB	Chi ²	0.09858	.	4
Total	Précarité	autre lieu	Chi ²	0.5608	ns	
Total	Précarité	CH	Fisher	2.465e-05	*	5
Total	Précarité	Lieu_vie2	Chi ²	0.09448	.	6
Total	Précarité	Lieu_nais2	Chi ²	1.201e-07	*	7
Total	Précarité	Age	Wilcoxon mann witney	0.3234	ns	

Tableau IV : analyses uni-factorielles

Le tableau ci-dessous résume les corrélations





La survie n'est pas significativement différente selon : l'âge, le Centre Hospitalier, le stade FIGO simplifié, le lieu de vie, le lieu de naissance, le délai de prise en charge, l'existence d'une infection VIH. Nous n'avons donc retrouvé aucune variable influençant la survie.

Des interactions significatives ont été retrouvées entre délai PEC/précarité ; FIGO/délai PEC ; FIGO et précarité ; et surtout entre précarité/lieu de naissance et précarité/Centre Hospitalier.

Une tendance à l'interaction est retrouvée entre précarité/EVASAN CLB et précarité/lieu de vie.

Aucune interaction n'est retrouvée entre délai PEC/lieu de vie ; délai PEC/lieu de naissance ; délai PEC/Centre Hospitalier ; FIGO/Centre Hospitalier ; précarité/délai PEC ; précarité/EVASAN autre lieu et précarité/âge.

Autrement dit il semble bien qu'il y ait des interactions entre précarité ; lieu de naissance (français/étranger) ; Centre Hospitalier CHOG, voire CHAR versus CH-K ; stade FIGO. Ces facteurs ont fait l'objet d'une analyse multifactorielle.

IV. Analyse multifactorielle³²

Name	Base	Variable à expliquer	Variable explicative	Transformation	Modèle	Modalité	P value	Significativité	Coefficient	odd ratio	Interprétation		
Complet	Total	Précarité (0/1)	FIGO (0/Loca/Loca_av/Av)	Aucune	Régression logistique	Loca	0.399	ns					
						Loca_av	0.761	ns					
						Av	0.296	ns					
						Lieu_vie (Cont/Lit)		Lit	0.695	ns			
						Delai_prise_charge	Log(+1)		0.219	ns			
Selec backward 1	Total	Précarité (0/1)			Régression logistique								
			Delai_prise_charge	Log(+1)			0.0175	*	0.19877	1.219901356	Augmenter le delai augmente la précarité		
Selec backward 2	Total	Précarité (0/1)			Régression logistique								
			Delai_prise_charge	Log(+1)			0.262	ns					
			FIGO (0/Loca/Loca_av/Av)	Aucune		Loca	0.573	ns					
						Loca_av	0.717	ns					
						Av	0.220	ns					
Complet	Total	FIGO (0/Loca/Loca_av/Av)			Régression linéaire								
			Précarité (0/1)				1 0.00298	*	0.39299	1.481403575	En passant de 0 à 1 on augmente le FIGO		
			Lieu_vie (Cont/Lit)			Lit	0.01031	*	-0.39601	0.672999966	En passant de Cont à Lit on diminue en FIGO		
			Delai_prise_charge	Log(+1)			3.26e-06	*	0.11076	1.117126764	Augmenter le delai augmente le FIGO		
Selec backward	Total	FIGO (0/Loca/Loca_av/Av)			Régression linéaire								
			Précarité (0/1)				1 0.00298	*	0.39299	1.481403575	En passant de 0 à 1 on augmente le FIGO		
			Lieu_vie (Cont/Lit)			Lit	0.01031	*	-0.39601	0.672999966	En passant de Cont à Lit on diminue en FIGO		
			Delai_prise_charge	Log(+1)			3.26e-06	*	0.11076	1.117126764	Augmenter le delai augmente le FIGO		

Tableau V : analyses multifactorielles

En analyse multifactorielle on peut conclure :

- 1- la précarité augmente le délai de prise en charge
- 2- les facteurs pronostiques d'un stade FIGO plus avancés sont d'abord le délai de prise en charge, plus faiblement la précarité et faiblement le lieu de vie (stade FIGO plus avancé sur la côte).

DISCUSSION

Nous avons fait une étude rétrospective sur 144 cas de patientes atteintes de cancer du col de l'utérus sur une période de 8 ans soit une moyenne de 18 cas par an. Le diagnostic est porté dans 32% des cas au cours d'un dépistage. Dans ces cas le retard à la prise en charge est en général court (moins de 2-6 mois) ; mais pour la population générale le délai médian de prise en charge est d'environ 6 mois. La précarité est fréquente (28%) et elle interagit avec le lieu de vie, le retard de prise en charge et surtout un stade FIGO plus avancé. La précarité reste en analyse multifactorielle le seul facteur pronostic (péjoratif) statistiquement significatif. Les comorbidités ont été relevées dans la majorité des cas : elles sont cohérentes avec la fréquence retrouvée dans l'étude réalisée au CHAR de 2010 à 2012²⁶ : HTA (25%), diabète (16%), pathologies cardiovasculaires (8%) et obésité (18%).

L'observation importante est que seulement 30% des patientes sont diagnostiquées à un stade localisé. De ce fait la survie globale de la population est de l'ordre de 40%, valeur très inférieure au taux de survie de la France métropolitaine³⁴. Dans cette étude nous n'avons pas envisagé la prise en charge et l'organisation de la filière de soins. La discussion portera sur les aspects épidémiologiques, la prise en charge adaptées aux ressources et les résultats, les facteurs de risque et en particulier l'infection HPV, la prévention et le dépistage. Nous envisagerons les biais de l'étude.

I. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

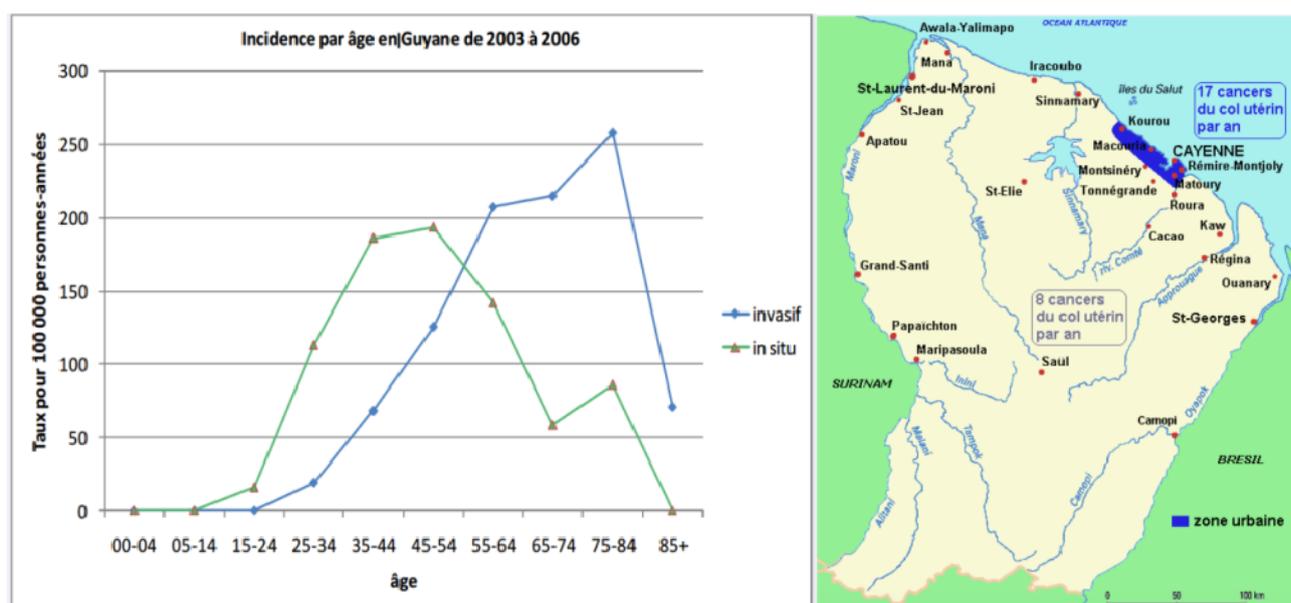
A. En Guyane²²:

Dans la thèse de Laure Bianco²⁶, pour la période 2010 à 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers est de 390, correspondant à un taux brut de 177 pour 100.000 habitants, dont 44% chez les hommes. Or, le Registre de Guyane faisant état des tumeurs diagnostiquées entre 2003 et 2005^{20, 22}, rapporte un taux brut de 215 cas pour 100.000 habitants dont 60% d'hommes. De même, on retrouvait un âge médian au diagnostic d'environ 45-50 ans alors que le registre rapportait un âge médian de 64 ans en 2005. Chez la femme, le cancer du sein était de loin le plus fréquent (123 cas), puis les tumeurs du col de l'utérus (34), suivies des cancers de l'ovaire et du colon. L'âge médian au diagnostic était 45-54

ans, données correspondantes à celles du registre de 2005.

Avec 25 nouveaux cas par an (registre), le cancer du col de l'utérus représente 18% des cancers incidents chez la femme en Guyane contre environ 2% en métropole entre 2003 et 2006²⁴. Le cancer du col est beaucoup plus fréquent en Guyane qu'en France métropolitaine avec un nombre relatif de 17.8% des cancers incidents vs 2.3% en métropole, soit quatre fois moins.

Données générales pour le cancer du col utérin en Guyane :



En termes de mortalité, de 2003 à 2009, le taux brut de mortalité par cancer chez la femme en Guyane était de 41,57/100 000 femmes-années²¹. Après standardisation directe sur la population mondiale de référence, ce taux était 36% moins élevé que le taux standardisé en France métropolitaine, la différence étant statistiquement significative.

Tout comme en métropole, les cancers du sein sont cancers induisant la plus forte mortalité en Guyane chez la femme. En revanche ils sont suivis des cancers du col de l'utérus en Guyane alors que ce sont les cancers du poumon en métropole.

le tableau suivant montre la comparaison des taux standardisés de mortalité entre la métropole (2005) et la Guyane (2003-2009) pour les trois premières localisations par ordre de fréquence en Guyane²².

	Mortalité métropole 2005 : taux standardisé monde	Mortalité Guyane 2003-2009 : taux standardisé monde	SMR [§] (IC95%)
Sein	17,72	11,01	1,60 (1,23-2,09)
Col utérin	1,90	6,21	0,31 (0,21-0,45)
Poumon-bronche-trachée	9,40	4,50	2,09 (1,35-3,25)

[§]Standardized Mortality Ratio (ratio des taux standardisés de mortalité)

Tableau VI : la comparaison des taux standardisés de mortalité entre la métropole (2005) et la Guyane (2003-2009) pour les trois premières localisations par ordre de fréquence en Guyane

En l'absence d'une autre cause de décès, environ une femme sur trente risque d'être atteinte par un cancer du col utérin avant l'âge de 75 ans en Guyane. Le risque passe à une femme sur quatorze en prenant en compte les tumeurs invasives et in situ.

De 2003 à 2006, après standardisation sur l'âge, le taux de mortalité du cancer du col utérin est compris entre 6,2 et 10,4 cas pour 100 000 personnes-années.

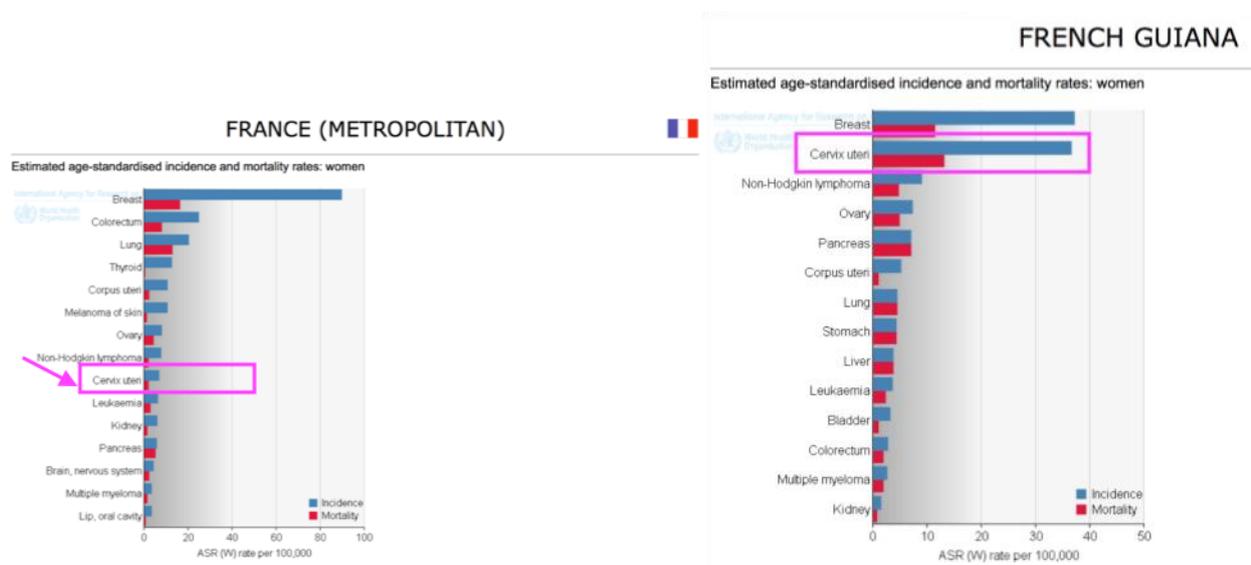


Figure V : Figures comparant le taux de mortalité du cancer du col, après standardisation sur l'âge, de 2003-2006

B. En métropole^{17, 18}:

En France, la pratique individuelle du dépistage par frottis du col de l'utérus (FCU) depuis une soixantaine d'années a permis de reléguer le cancer du col de l'utérus en 9^{ème} place des cancers affectant les femmes et en 12^{ème} place des cancers létaux.

En 2012, l'incidence est 6,8 cas pour 100 000 femmes par an. Le taux de mortalité est de 1,9 cas

pour 100 000 femmes.

On observe une diminution du taux d'incidence de -1,2 % par an en moyenne entre 2005 et 2012 et une diminution du taux de mortalité de -2,0 % par an en moyenne entre 2005 et 2012¹⁷.

En 2012, l'âge médian au diagnostic est de 51 ans et l'âge médian au décès est de 64 ans.

C. Antilles et Réunion¹⁸ :

Les incidences observées dans les DOM sont nettement supérieures à celles des départements de métropole.

À la Réunion, de 15,4 nouveaux cas pour 100 000 femmes, 2^{ème} cancer après le cancer de sein (46,6 nouveaux cas pour 100 000).

Il est à la 3^{ème} position en Guadeloupe, 13 nouveaux cas pour 100 000 femmes après le cancer sein (53,7 cas pour 100 000) et le cancer du corps de l'utérus (16,9 cas pour 100 000)

En Martinique : 8,7 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an ; le cancer du col de l'utérus est également le 3^{ème} cancer féminin après le cancer du sein (59,6 cas pour 100 000) et le cancer colorectale (23 cas pour 100 000) chez la femme.

La Guyane, reste le département d'Outre-Mer le plus touché : 36,6 cas pour 100 000 femmes par an.

En termes de mortalité, un taux élevé est observé en Guadeloupe. Les cancers de l'utérus ont été responsables 4,3 décès pour 100 000 femmes guadeloupéennes. C'est le même car pour les femmes réunionnaises (4,3 décès pour 100 000 femmes).

Pour cette cause de mortalité, la Guadeloupe et La Réunion présentent le deuxième taux le plus élevé parmi les régions françaises (taux standardisé à la population mondiale de mortalité par cancers de l'utérus) Il est significativement supérieur à celui de la France hexagonale (1,9 décès pour 100 000 femmes), et se place après la Guyane (13,1 décès pour 100 000 femmes).

D. dans les pays d'Afrique de l'Ouest et de l'Est¹⁸

Chaque année en Afrique subsaharienne, le cancer du col est diagnostiqué chez 34,8 femmes sur 100 000, et 22,5 sur 100 000 meurent de cette maladie. Ces chiffres sont à comparer à 6,6 diagnostics et

2,5 décès pour 100 000 femmes en Amérique du Nord.

Par exemple, l'incidence annuelle du cancer du col est de l'ordre 54 cas pour 100 000 femmes en Tanzanie ou 65 cas pour 100 000 femmes au Mozambique. En comparaison, l'incidence du cancer du col aux États-Unis au sein de la population afro-américaine était d'environ 70 cas pour 100 000 femmes dans les années 1960, durant lesquelles furent introduits les premiers frottis cervicaux de dépistage, contre actuellement environ 6 nouveaux cas pour 100 000 femmes.

Il est important de souligner que l'Afrique subsaharienne enregistre les plus fortes prévalences d'infection cervicale à HPV au monde, avec certaines prévalences rapportées particulièrement élevées comme en Guinée (48 %) ou encore au Mozambique (41 %)

Ces différences dramatiques peuvent s'expliquer par le manque d'accès à un dépistage efficace et de services de détection précoce et de traitement³⁵

La figure suivante montre l'importance du cancer du col de l'utérus sur le continent africain.

- A = Incidence estimée du cancer du col en 2012 (nombre de cas pour 100 000 femmes)
- B = Estimation et évolution du nombre de nouveaux cas de cancer du col entre 2012 et 2030 selon l'âge¹⁸

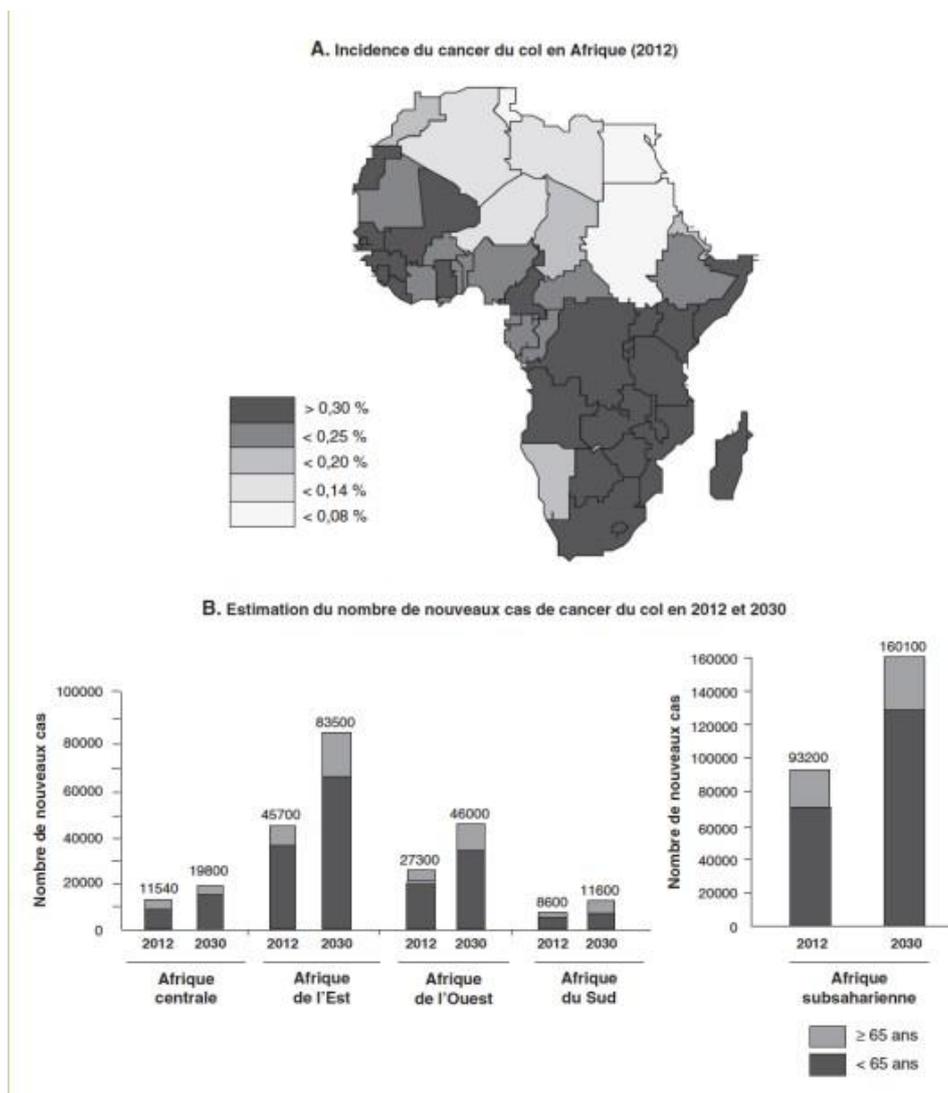


Figure VI : A) incidence estimée du cancer du col en 2012 (nombre de cas pour 100 000 femmes) B) Estimation et évolution du nombre de nouveaux cas de cancer du col entre 2012 et 2030 selon l'âge

E. dans les pays « less-developed » (revenus faibles et intermédiaires-faibles)¹⁸

Alors qu'on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués dans le monde en 2012, les pays en développement (Afrique, Asie -à l'exception du Japon-, Amérique latine et Caraïbes, Mélanésie, Micronésie et Polynésie) portent la plus grande part de ce fardeau : 8 millions de cancers ont été recensés en 2012 dans ces régions, soit 57 % de l'incidence mondiale. Ces données, publiées en décembre 2013 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui dépend de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sont issues de la dernière édition de l'étude GLOBOCAN qui concerne 184 pays.

Cette étude souligne également que les régions défavorisées représentent 65 % des décès par cancer,

c'est-à-dire 5,3 millions sur les 8,2 millions de décès dénombrés en 2012 dans le monde.

Le cancer du col est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266.000 décès en 2012) chez les femmes dans le monde. En effet, près de 70% du fardeau mondial pèse sur les régions à faible développement (230.158 décès), l'Inde hébergeant plus d'un cinquième (123.000) de tous les nouveaux cas diagnostiqués. (444.546 nouveaux cas par an dans les régions en développement)

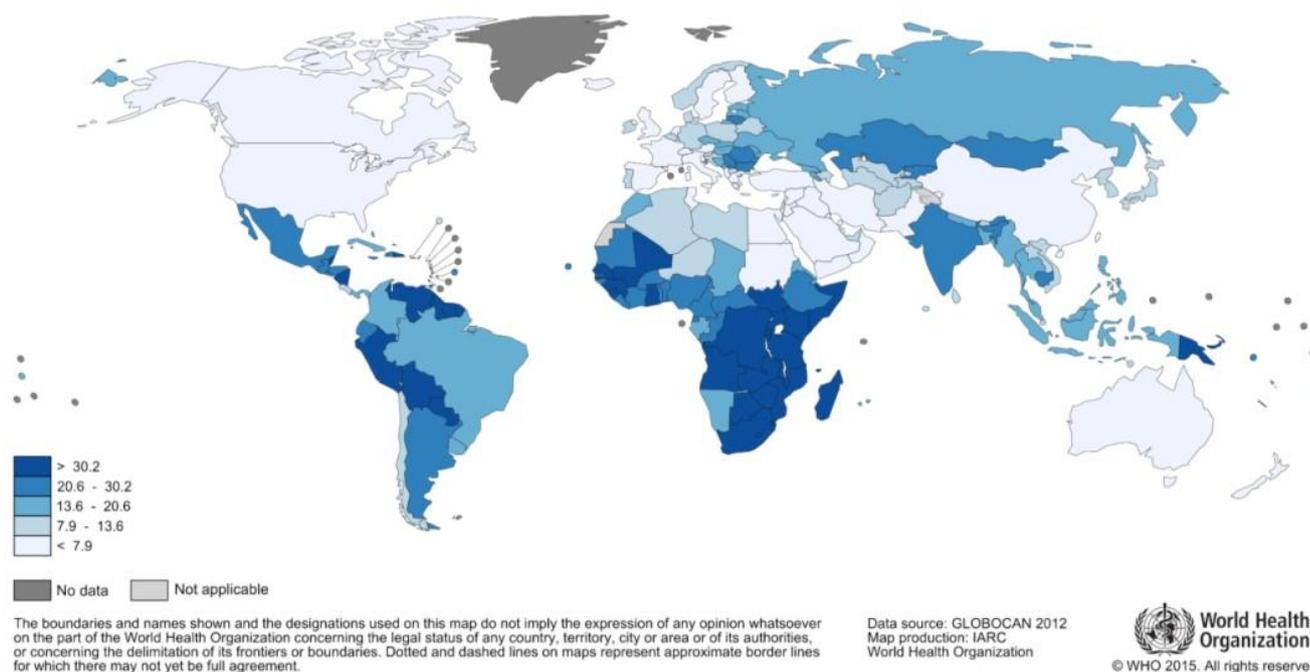
F. dans les pays « medium-development » et « high-development » (revenus intermédiaires-hauts et hauts)¹⁸

Dans les régions à haut développement, le cancer du col a une incidence de 94.300 nouveaux cas (8,8%) par an avec 39.000 décès à mettre en parallèle avec les 258 000 nouveaux cas par an (10,8%) dans les régions moyennement développées avec 132.000 décès par an.

On observe que le taux d'incidence diminue inversement au niveau de développement de la région mais la mortalité est beaucoup plus forte relativement dans les pays moyennement développés.

En résumé en utilisant les données du CIRC pour schématiser¹⁸ :

Estimated Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2012



Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

rends in incidence of cervical cancer in selected countries: age-standardised rate (W) per 100,000

Figure VII : Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus en 2012 dans le monde

Estimated Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2012

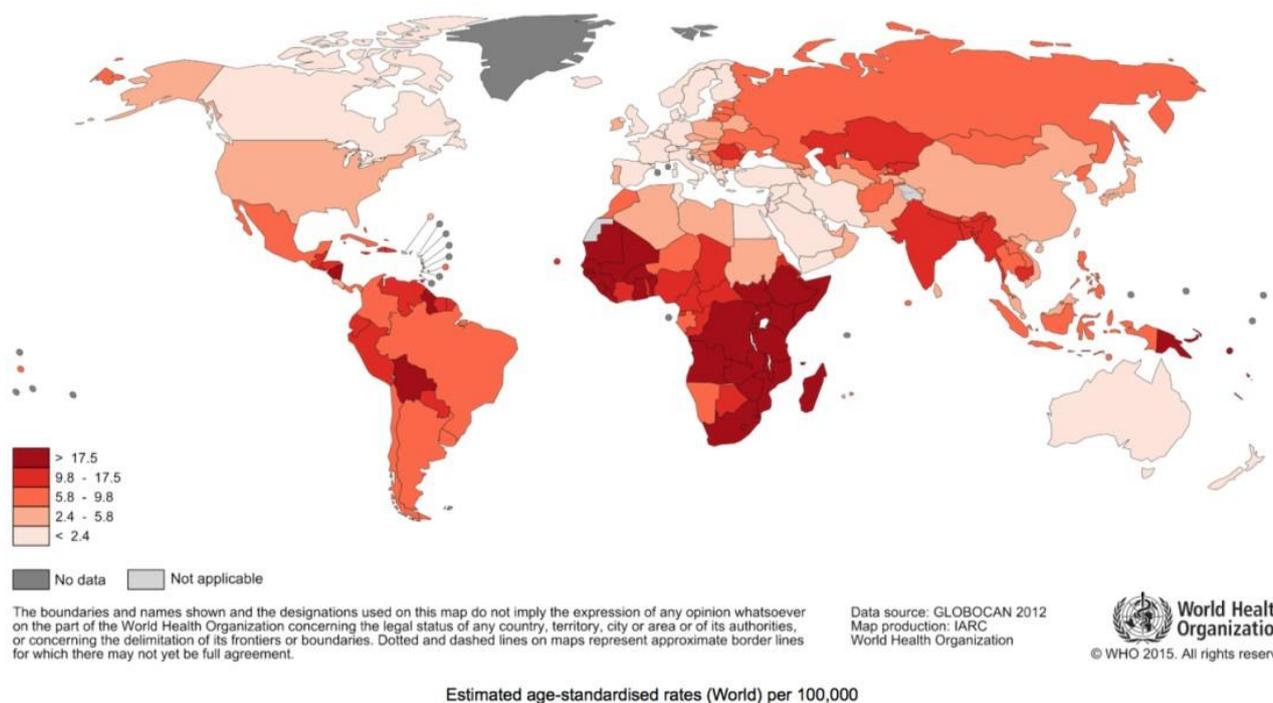


Figure VIII : Estimation de la mortalité du cancer du col de l'utérus en 2012 dans le monde

II. Prise en charge en général et résultat en survie

A. Principes de prise en charge

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de biopsies cervicales ou d'une pièce de conisation. Dès le diagnostic anatomopathologique, la prise en charge, du fait de sa complexité, doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée.

Le bilan comporte des techniques d'imagerie : scanner thoracoabdominopelvien (pratiqué systématiquement en Guyane), une IRM pelvienne pour explorer la tumeur, ses rapports aux organes de voisinage et l'atteinte ganglionnaire pelvienne, également systématique en Guyane. Le PET scan est systématiquement pratiqué mais comme il n'est pas accessible en Guyane il est effectué dans le centre de référence et précède souvent un curage ganglionnaire sous coelioscope qui peut porter sur les ganglions pelviens et/ou lomboaortiques.

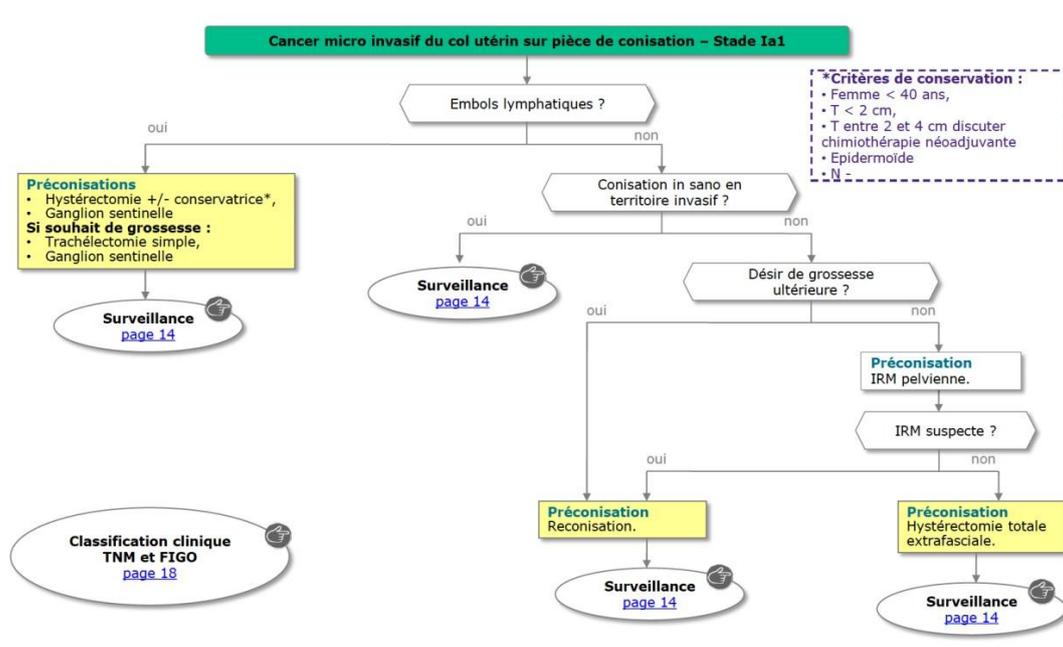
La prise en charge thérapeutique peut faire appel, selon le stade de la maladie (stadification selon FIGO 2009), à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, seules ou

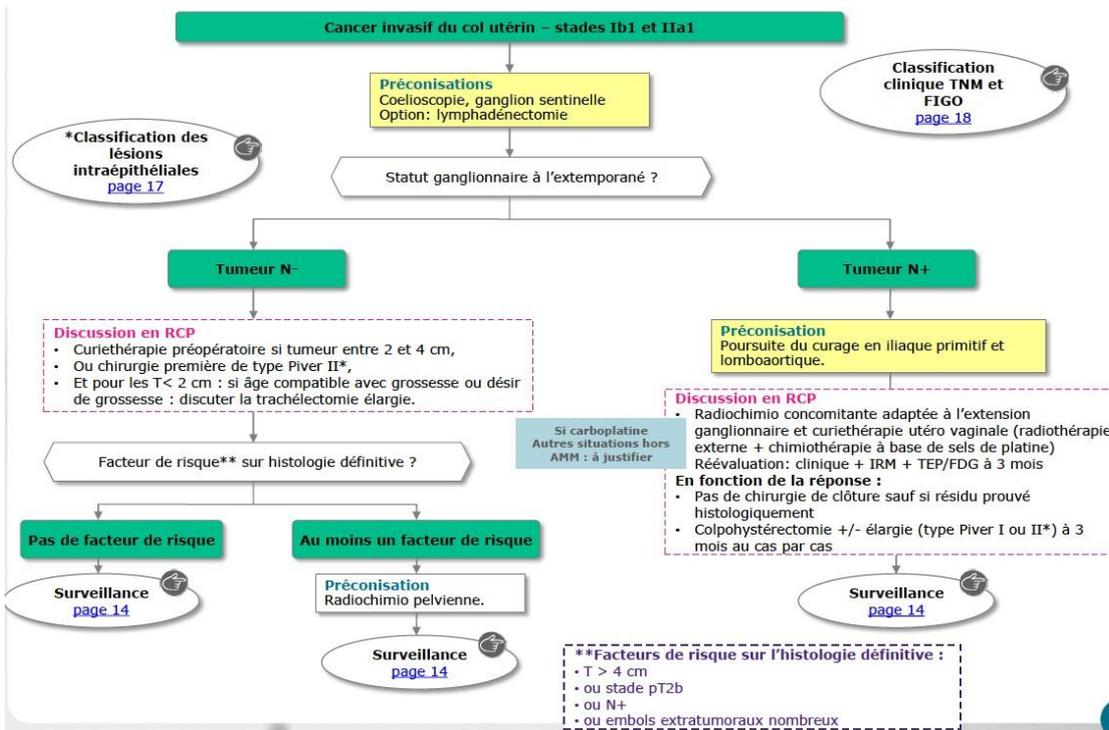
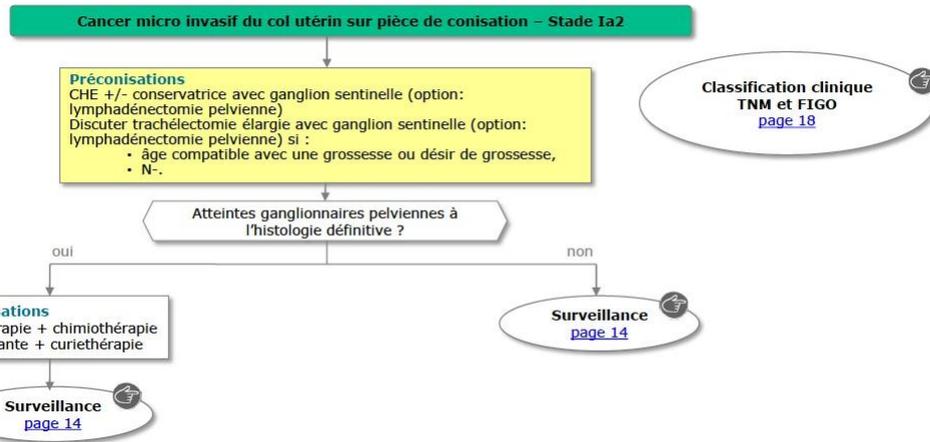
en association. Tout en tenant compte de sa fertilité et sa sexualité.

En pratique les patientes de Guyane adressées dans un centre de référence sont celles atteintes d'un stade IA2-N+ à IVA. Les patientes ayant une maladie métastatique reçoivent une chimiothérapie palliative, celles ayant une atteinte ganglionnaire lomboaortique en imagerie standard peuvent recevoir une chimiothérapie première, de même que celles atteintes d'un stade IIIB ou IVA, le traitement et la prise en charge étant ajusté à la réponse.

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi et la prise en charge des complications qui peuvent être liées au traitement ou à la maladie elle-même. La surveillance post-thérapeutique, rôle primordial du médecin traitant, se fait tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement. Elle comporte un examen clinique et un FCU à 6 mois, 12 mois puis annuel chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Aucun examen d'imagerie n'est systématique.

Les cinq diagrammes suivants montrent les arbres de décision utilisés pour la prise en charge des patientes de notre étude : ce sont ceux du réseau de cancérologie Rhône Alpes – Auvergne (Réseau Espace Santé Cancer³⁶) qui reprennent les schémas généralement admis dans la communauté cancérologique.





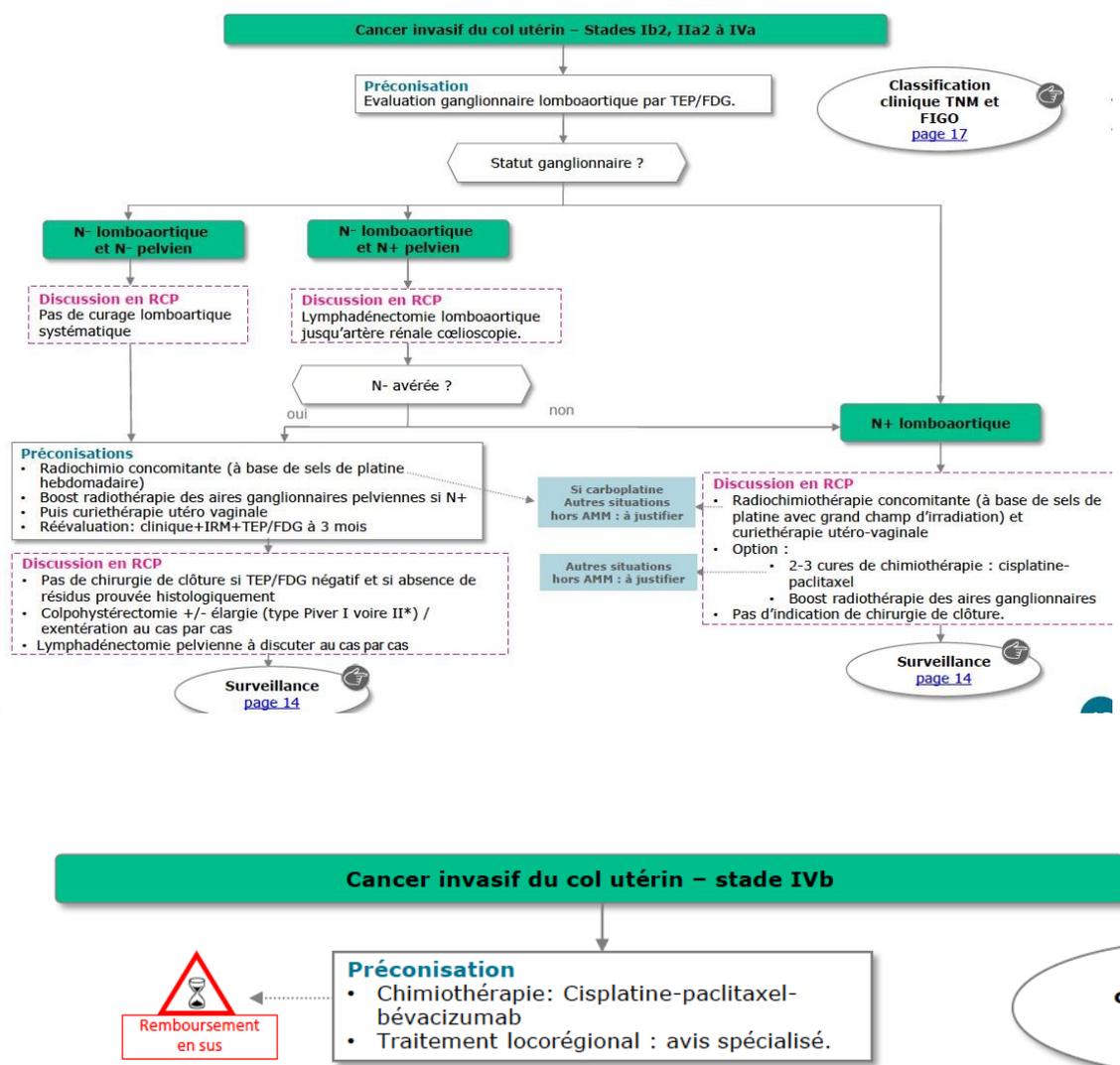
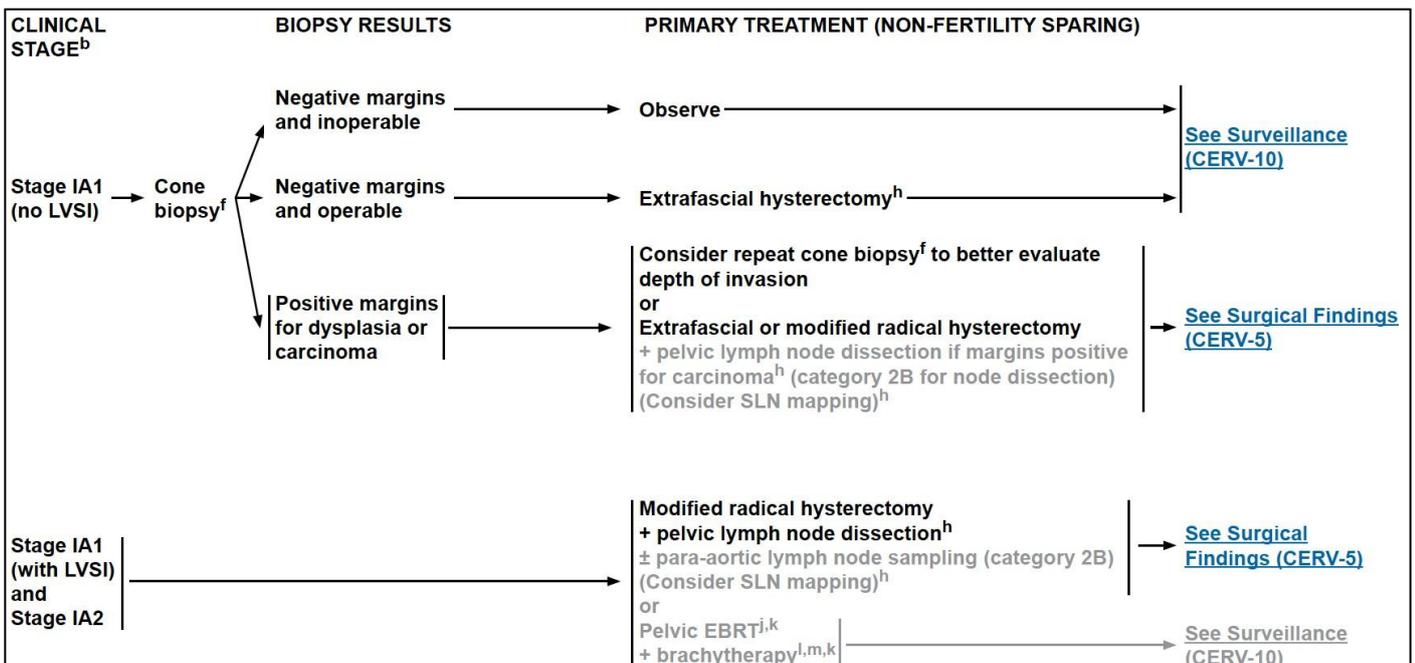
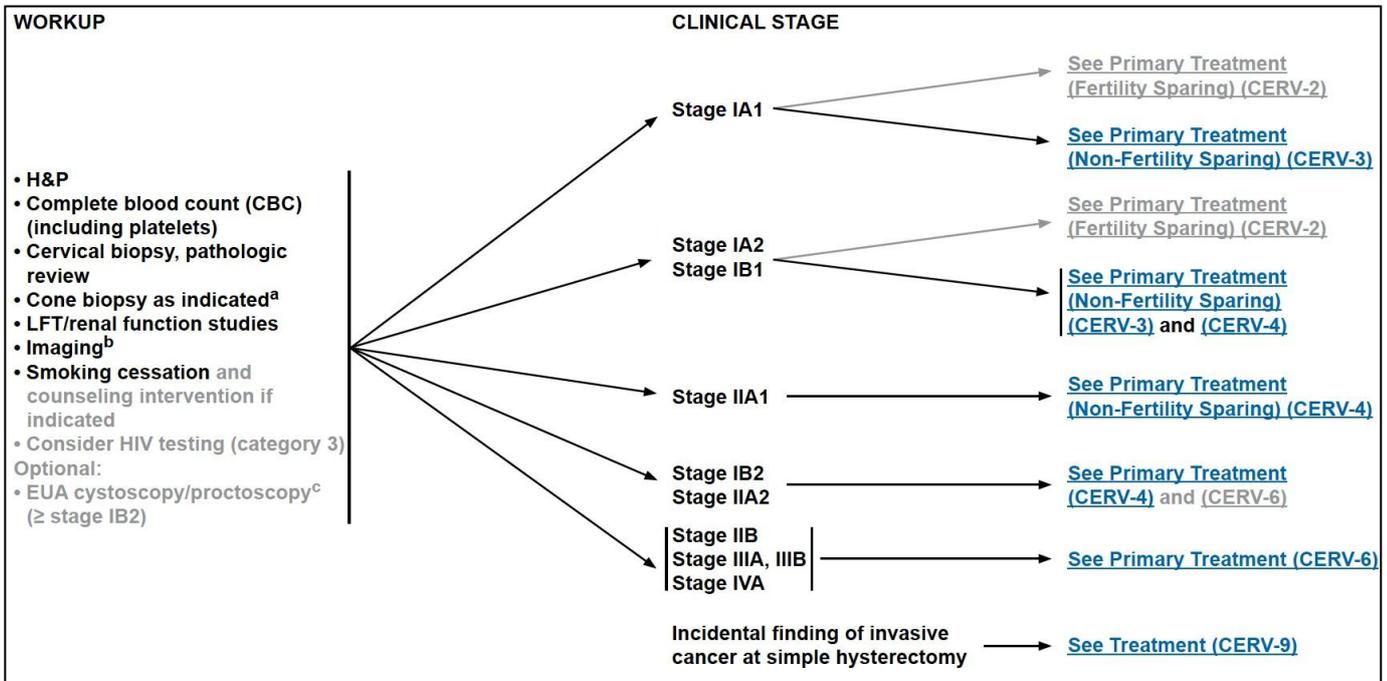
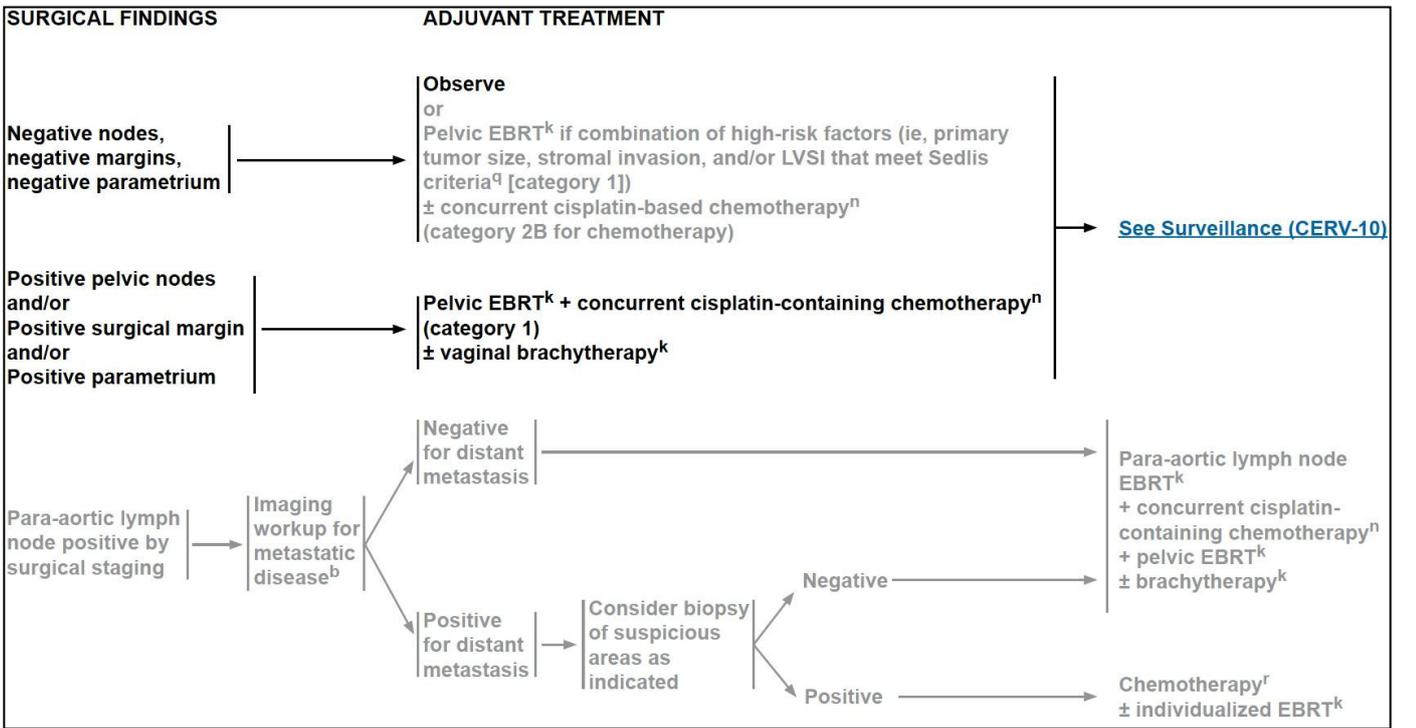
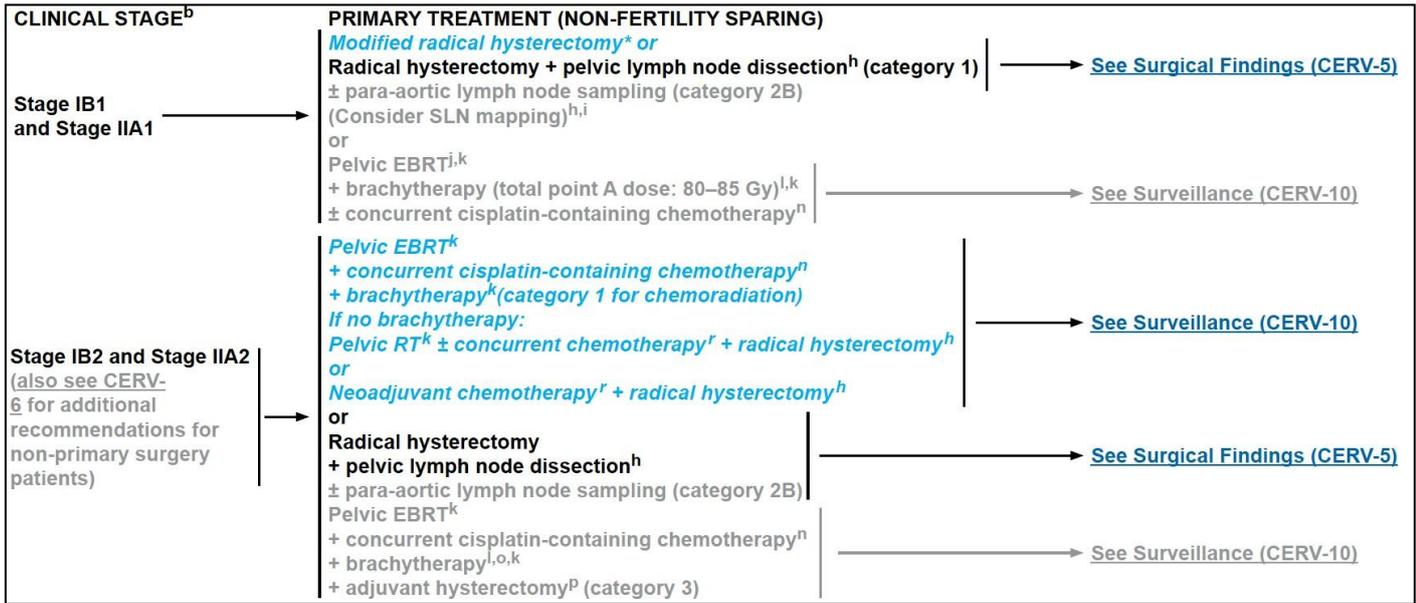


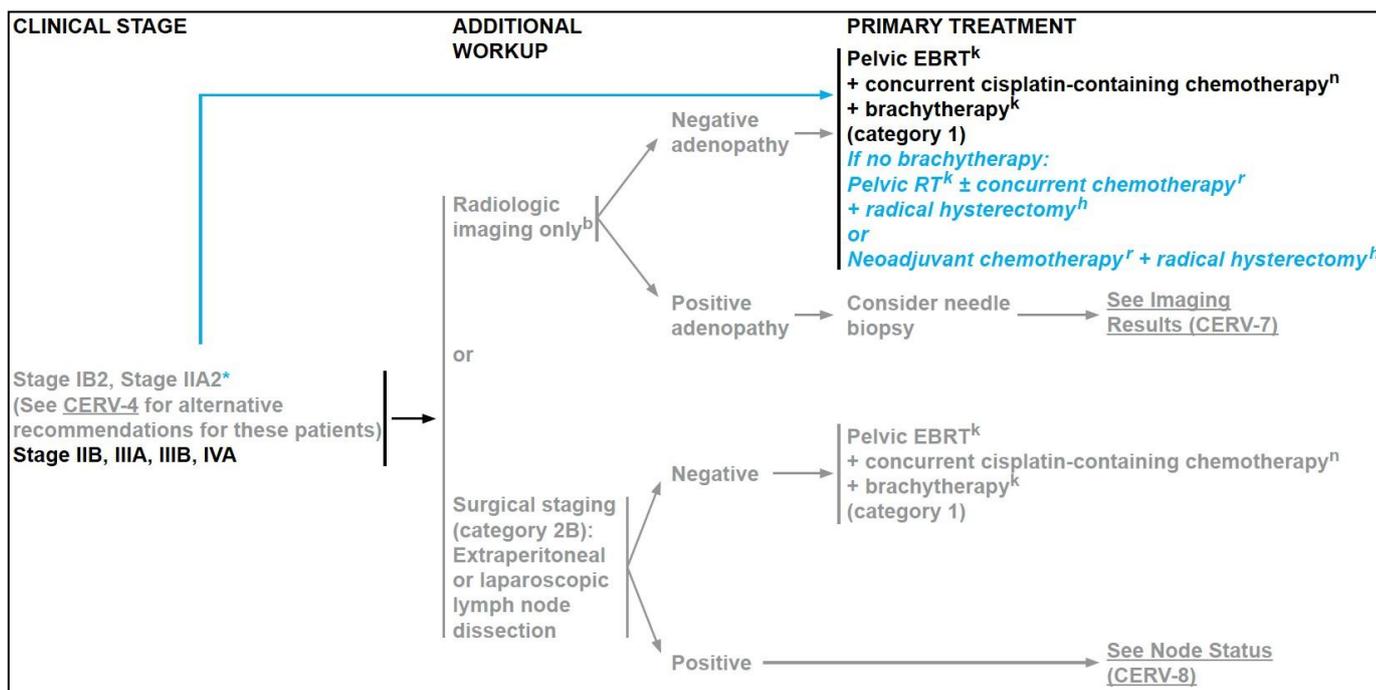
Diagramme I : arbres décisionnels selon les référentiels du réseau de cancérologie Rhône Alpes – Auvergne

Toutefois ces traitements ne peuvent pas être donnés à des patientes qui n'ont pas de titre de séjour et de prise en charge médico-sociale (précarité) car ils ne peuvent pas quitter la Guyane pour aller dans un centre de référence. Dans ces cas on peut adopter une prise en charge conçue pour les pays à revenus bas ou intermédiaires-bas. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a établi de tels arbres de décision basés sur l'accessibilité aux soins³⁷. Selon les définitions de ressources, il semble que celles-ci soient classées « ressources de base » (« core resources ») c'est-à-dire apportant un accès à des techniques minimales qui augmentent la survie et qui ne sont pas d'un prix prohibitif. Nous avons appliqué ce principe à ces patients vus en Guyane et qui cadrent bien avec les accès aux soins dans les zones sub-sahariennes en Afrique. Dans diagrammes qui suivent sont indiqués les

moyens diagnostiques et les thérapeutiques accessibles dans ce contexte : sont indiqués en noir et en bleu ces moyens et en ombré ceux qui ne sont pas accessibles et qui sont disponibles dans les pays à haut revenu (comme les centres de référence français).







PRINCIPLES OF IMAGING^{*,1-8}

Initial Workup

• Stage I

▶ Non-Fertility Sparing

- ◊ Consider chest imaging with plain radiography (chest x-ray). If an abnormality is seen then chest CT (*if available*) without contrast may be performed.
- ◊ Optional pelvic MRI with contrast to assess local disease extent (preferred for FIGO stage IB2).
- ◊ Consider whole body PET/CT or chest/abdomen/pelvic CT in FIGO stage IB2
- ◊ For patients who underwent total hysterectomy (TH) with incidental finding of cervical cancer consider whole body PET/CT or chest/abdomen/pelvic CT to evaluate for metastatic disease and pelvic MRI to assess pelvic residual disease.

▶ Fertility Sparing

- ◊ Consider chest imaging with plain radiography (chest x-ray). If an abnormality is seen then chest CT without contrast may be performed.
- ◊ Pelvic MRI (preferred) to assess local disease extent and proximity of tumor to internal cervical os; pelvic transvaginal ultrasound if MRI contraindicated.
- ◊ Other imaging should be based on symptomatology and clinical concern for metastatic disease.**

• Stage II-IV

- ▶ Consider chest imaging with plain radiography (chest x-ray). If an abnormality is seen then chest CT (*if available*) without contrast may be performed.
- ▶ Whole body PET/CT (preferred) or *if available*, chest/abdomen/pelvic CT to evaluate for metastatic disease.
- ▶ Consider pelvic MRI with contrast to assess local disease extent.
- ▶ Other initial imaging should be based on symptomatology and clinical concern for metastatic disease.***
- ▶ For patients who underwent TH with incidental finding of cervical cancer consider whole body PET/CT or chest/abdomen/pelvic CT to evaluate for metastatic disease and pelvic MRI with contrast to assess pelvic residual disease.

Diagramme II : arbres décisionnels selon NCCN

Il faut toutefois noter qu'en Guyane les thérapeutiques médicales sont toutes accessibles. La chimiothérapie de référence est l'association de Paclitaxel 175 mg/m² et Carboplatine AUC=5 toutes les trois semaines (J1 = J21) avec G-CSF et aussi la variante Paclitaxel 80 mg/m²/j J1 & J8 et Carboplatine AUC=5 J1 toutes les 3 semaines (J1 = J21).

B. Mortalité

Nous avons repris les données de l'OMS (GLOBOCAN 2012)¹⁸.

Mortalité	Faibles revenus (Low income)	Revenus intermédiaires (Intermediate income)	Hauts revenus (High income)
Nombre absolu de décès par an	67.237	132.000	39.075
Taux standardisé à la population mondiale	16.6/100.000	7,1/100.000	6,1/100.000

Tableau VII : Données de mortalité selon l'OMS en 2012

Plus les revenus d'un pays sont élevés, plus la mortalité diminue. L'offre et l'accès aux soins sont plus accessibles aux personnes avec des revenus plus élevés.

Comparant la Guyane avec la France Métropolitaine on peut observer des faits intéressants. Bien qu'étant une région française, la Guyane semble présenter les mêmes spécificités d'incidence des cancers qu'en Amérique du Sud (du moins pour les localisations les plus fréquentes) et se différencie ainsi de la France métropolitaine. Dans l'article de Freddie Bray et coll. publié en 2012 dans *International Journal Cancer*¹⁹, les auteurs évaluent le poids du cancer au niveau mondial en termes d'incidence et de mortalité, et décrivent différents scénarios d'évolution dans le temps en lien avec différents niveaux de développement socio-économique qu'ils mesurent en utilisant l'Indice de Développement Humain (IDH). Les auteurs expliquent que les pays ayant un IDH élevé-à très élevé, sont touchés principalement par quatre cancers (poumon, sein, colon-rectum et prostate) qui comptent pour près de la moitié des cancers. Les pays ayant un IDH moyen -à faible sont touchés, en plus des cancers du poumon, du colon-rectum, du sein et de la prostate, par les cancers de l'estomac, du foie et du col de l'utérus. Enfin, dans les pays ayant un faible IDH, on retrouve principalement des cancers du col de l'utérus, du sein et du foie.

Ceci peut s'expliquer par le fait que l'IDH est une moyenne et est donc sensible aux valeurs extrêmes. En Guyane, la stratification sociale est importante. L'activité y est essentiellement tournée vers les services et la sphère publique a un poids prépondérant dans l'activité économique guyanaise

où les trois fonctions publiques (d'État, territoriale et hospitalière) emploient 44% des salariés contre 21% en France métropolitaine. De plus, les niveaux de rémunération des fonctionnaires de l'administration d'Etat sont majorés dans des proportions importantes par rapport à la réalité locale, créant ainsi une forte stratification sociale. Nous avons donc d'un côté une partie de la population ayant un IDH très élevé qui « tire » l'IDH global de la Guyane vers le haut et d'un autre côté nous avons 20% de la population active qui est au chômage (avec plus de la moitié des chômeurs qui le sont depuis plus de 3 ans) et seulement 37% de bacheliers par génération en 2006, versus 64% en métropole. Ceci pourrait expliquer que nous ayons en Guyane à la fois un IDH élevé et à la fois un profil épidémiologique des cancers de pays à IDH moyen à faible.

Ainsi en est-il de l'incidence et de la mortalité par cancer du col en Guyane et en France métropolitaine montrés dans le diagramme ci-dessous¹⁸.

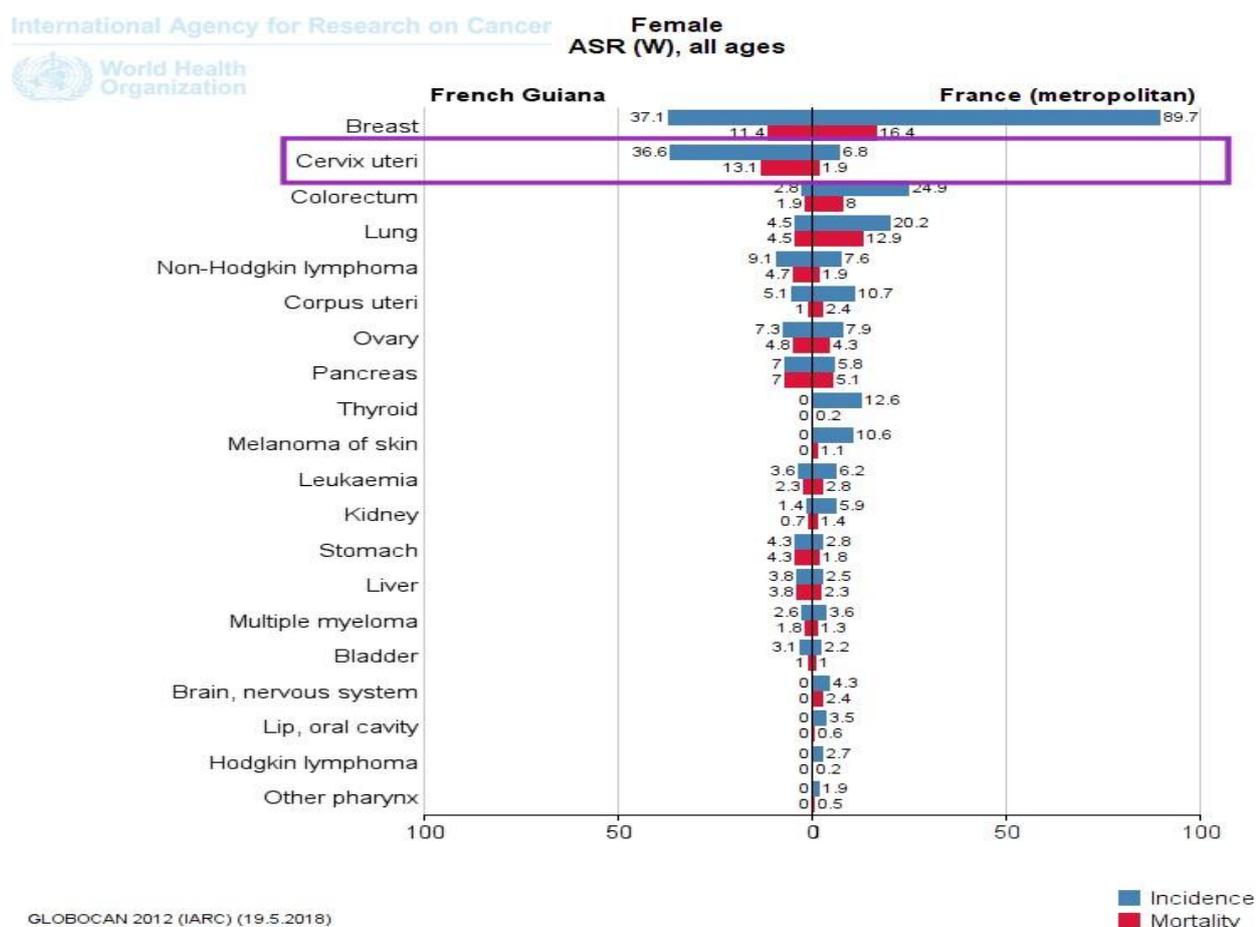


Diagramme III : incidence et de la mortalité par cancer du col en Guyane et en France métropolitaine en 2012

II. Facteurs étiologiques : virus HPV, géotypes, développement physiopathologique entre infection HPV et cancer du col

A. L'infection à papillomavirus humain (HPV) :

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre). Particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, dessiccation, solvant organique, détergent) et très répandus dans la nature. Ils infectent de nombreux mammifères avec une restriction d'espèce.

Ils constituent actuellement une famille à part entière, la famille des Papillomaviridae. Cette famille regroupe les papillomavirus spécifiques de différents mammifères, dont l'homme, mais également d'oiseaux et de reptiles avec un classement en genre (désigné par une lettre grecque), espèce (désignée par un chiffre de 1 à 15) et type représenté par un chiffre suivant l'acronyme BPV (bovine papillomavirus), HPV (Human papillomavirus), OvPV (ovine papillomavirus) etc. : BPV6, HPV18, OvPV2. Il existe un peu plus de 130 géotypes différents qui se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens³⁸.

Le génome est constitué d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques. La région L (Late) code pour les protéines de structure L1 et L2 composant la capsid. La région E (Early) code pour 7 protéines non structurales E1-E7. La dernière région, non codante, contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription³⁹.

La figure ci-dessous montre l'organisation du génome d'un papillomavirus humain (géotype 16)³⁹

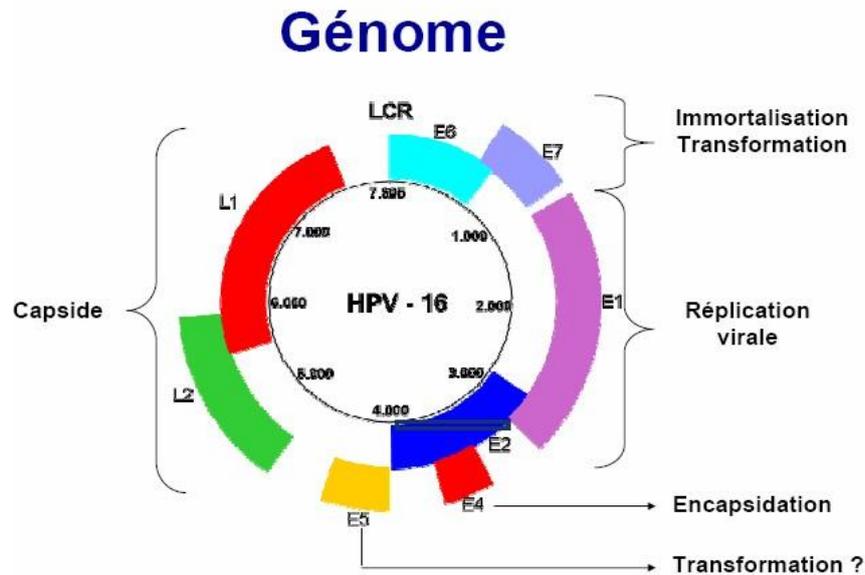


Figure IX : organisation du génome HPV 16

En raison de leur faible capacité codante, les petits virus à ADN comme les HPV dépendent du système enzymatique de la cellule hôte pour assurer la réplication de leur génome. Les HPV infectent spécifiquement les épithéliums pavimenteux pluristratifiés (épithéliums malpighiens) caractérisés par une activité permanente de renouvellement et de différenciation constante, depuis la couche profonde des cellules souches (kératinocytes de la couche basale) vers la couche superficielle où les cellules arrivées au terme de leur différenciation desquament³⁹.

Le virion-HPV pénètre dans l'épithélium, par le biais d'un microtraumatisme dont la conséquence est l'exposition des protéoglycanes de la membrane basale épithéliale

La liaison de la capside virale à ces protéoglycanes constitue l'étape préliminaire à l'infection des kératinocytes de la couche basale épithéliale, cellules cible des HPV. Elle induit des modifications conformationnelles de la capside virale indispensables à l'adhésion secondaire du virion-HPV à la membrane cytoplasmique kératinocytaire. Dès la pénétration du virion dans le système endosomal de la cellule de la couche basale, l'ADN viral gagne le noyau pour une réplication immédiate. La multiplication virale est ensuite régulée par le processus de différenciation de la cellule hôte, le kératinocyte⁴⁰.

La figure ci-dessous schématise le processus d'infection de la cellule par le virus HPV

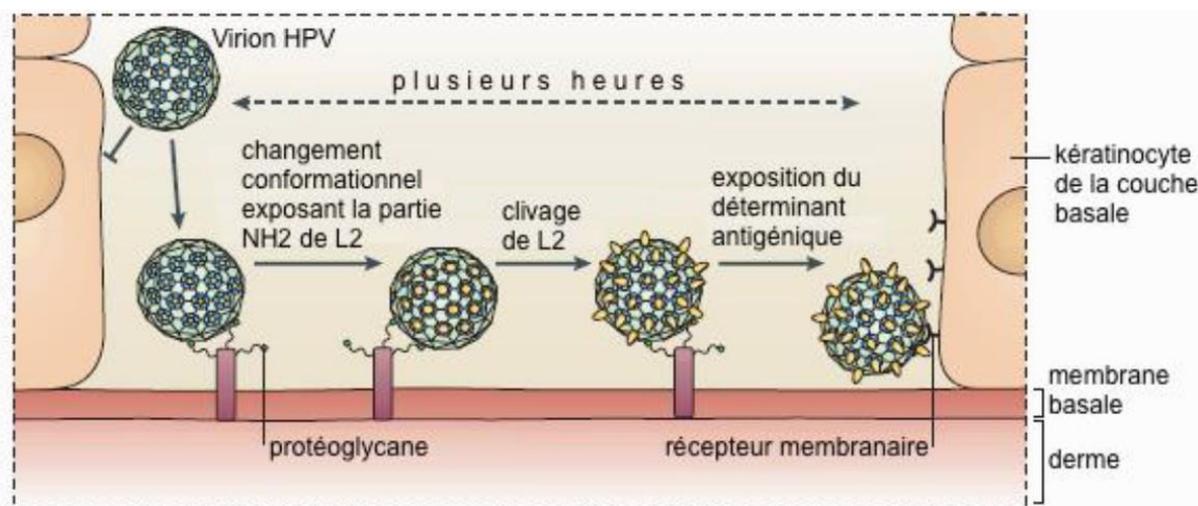


Figure X : Processus d'infection de la cellule par le virus HPV

Sur le plan histologique, l'infection des kératinocytes par les virions HPV se traduit par un effet cytopathogène caractéristique. Le koïlocyte, kératinocyte infecté, présente des modifications ultra structurales typiques : augmentation de la taille du noyau avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé, irrégularité des contours nucléaires, hyperchromasie, halo péri nucléaire. Le génome du virus HPV peut persister sous forme de copies épisomales dans les cellules de la couche basale et réaliser une infection latente ou donner lieu à une réplication virale avec synthèse protéique et production virale, rythmées par le processus de différenciation cellulaire de la cellule hôte (infection active)⁴¹

Afin d'exploiter au mieux les enzymes cellulaires pour la réplication de leur génome à faible capacité codante, les HPV incitent la cellule hôte à rester en voie de division active entraînant son immortalisation ou transformation cellulaire. Les études de biologie virale ont permis d'appréhender les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse médiée par les HPV. Les protéines codées par les gènes E6 et E7 inhibent le fonctionnement de deux protéines cellulaires majeures, anti-oncogènes et codées respectivement par les gènes « suppresseurs de tumeur » : p53 et pRb, gène du rétinoblastome. Ces modifications du comportement cellulaire s'accompagnent de modifications génétiques⁴². A partir du stade CIN 2 et sous l'influence des protéines codées par les gènes E6 et E7,

le génome viral est généralement intégré aux chromosomes du kératinocyte, favorisant leur instabilité. Parallèlement, les protéines E6 et E7 synthétisées de façon intense, augmentent leur activité de dégradation protéasomique des protéines issues des gènes suppresseurs de tumeur de la cellule hôte, p53 et pRb. La synthèse d'ADN erronée est stimulée, les mécanismes de réparation de l'ADN et l'apoptose des cellules au génome aberrant sont inhibés. Ces phénomènes entraînent une accumulation d'erreurs génétiques qui aboutit à la transformation cellulaire du kératinocyte⁴².

Le cycle viral strictement intra épithélial des papillomavirus, sans lyse cellulaire, constitue pour ces virus le moyen d'échapper aux mécanismes de l'immunité innée et adaptative de l'hôte et de réaliser une infection persistante.

L'infection génitale par un HPV est une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus répandues chez les femmes jeunes sexuellement actives. Le nombre de nouvelles infections génitales par un HPV dans le monde est estimé à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV. Ce virus est transmis par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports³⁹. La prévention de la transmission est très difficile : les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone ano-génitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années.

Il existe plus de 50 génotypes d'HPV pouvant infecter la sphère ano-génitale sur les plus de 130 existants ; seuls 18 sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin dont 12 de façon bien établie. Parmi ceux-ci, 8 génotypes (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) sont impliqués dans 95 % des cancers du col utérin. Les génotypes 16 et 18 sont responsables dans les pays occidentaux d'un peu plus de 70 % des cancers du col utérin, ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins anti-HPV⁴³.

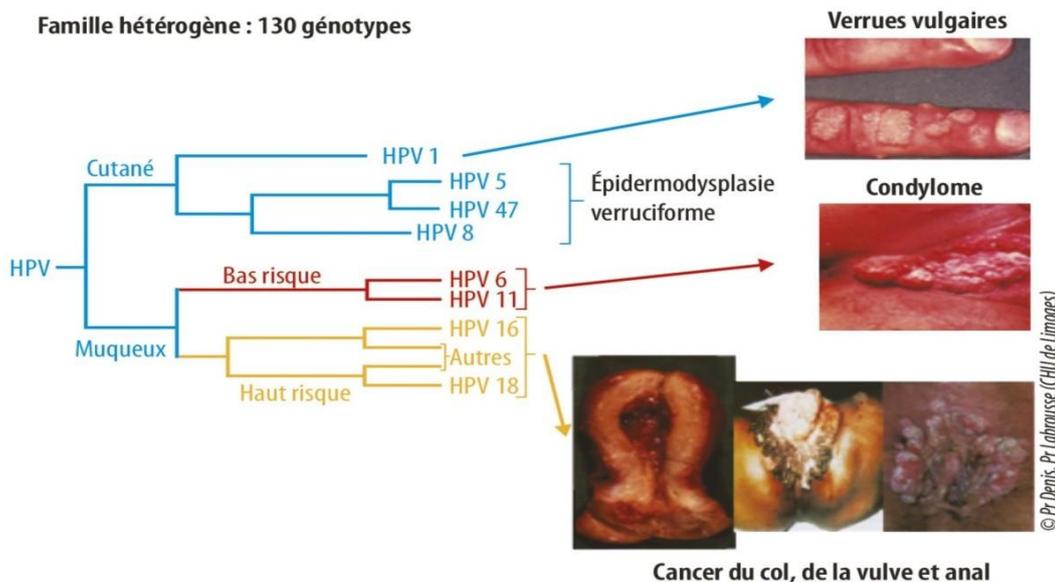


Figure XI : représentation des HPV et des lésions provoquées

Ces virus de tropisme muqueux se transmettent plus particulièrement mais non exclusivement par voie sexuelle³⁹ :

-Transmission par surface de contacts : Une transmission indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés est possible. Une étude a cherché à mettre en évidence la résistance de l'HPV sur les surfaces inertes malgré un traitement antiseptique. Il persistait 1,6 % des HPV sur des pinces à biopsie après traitement à la Chlorhexidine et 4,5 % des HPV sur des pointes de sonde de cryothérapie malgré un bain dans une solution d'alcool à 90° pendant une heure.

-Transmission materno-foetale : Des travaux réalisés sont divergents et ne permettent pas de conclure à un passage transplacentaire du virus, la transmission verticale de la mère à l'enfant se faisant principalement lors du passage à travers la filière génitale par contact direct. Cependant dès 1980 a été mise en évidence une relation étroite entre la présence de condylomes acuminés chez la mère et le développement d'une papillomatose juvénile chez le nouveau-né

Le tableau ci-dessous collige les phénotypes des HPV muqueux de bas et haut risque⁴²

HPV muqueux	Types principaux	Autres types	Expression clinique
<u>HPV à bas risque</u>	6, 11	42, 43, 44, 55	Condylomes externes génitaux Papillomatose laryngée Tumeurs de Buschke-Löwenstein
<u>HPV à haut risque</u>	16, 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	Cancer du col utérin et lésions précurseurs Carcinomes - Pénis, vulve, vagin, anus Condylomes plans Maladie de Bowen

Tableau VIII : phénotypes des HPV muqueux de bas et haut risque

En Guyane, les génotypes à haut risque oncogène les plus fréquemment retrouvés parmi les femmes ayant au moins une anomalie cytologique étaient HPV52(23%), HPV58 (18%) et HPV16 (15%) dans une étude des femmes dans les communes isolées en Guyane entre 2012-2014⁴⁴⁻⁴⁷.

L'infection « persistante » à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie ; par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle. Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire. En effet, la clairance virale (élimination de l'infection virale) des HPV est assez rapide et fréquente, en moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois⁴³.

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène).

→ Les facteurs environnementaux ou exogènes :

L'utilisation au long court de contraceptifs oraux (≥ 5 ans), le tabagisme actif (> 15 cigarettes par jour) ou passif, l'existence d'autres IST, en particulier à *Chlamydia trachomatis* ou à Herpès simplex virus de type 2, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection VIH, transplantation d'organes...) ³⁹.

→ Les cofacteurs viraux

Une infection avec un HPV de génotype 16 voire 18 (les deux génotypes les plus virulents), une charge virale élevée (en particulier s'il s'agit du génotype 16), une infection par certains variant viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (exemple : HPV 16 E6-350G) ⁴⁸

→ Les facteurs endogènes (propres à l'individu)

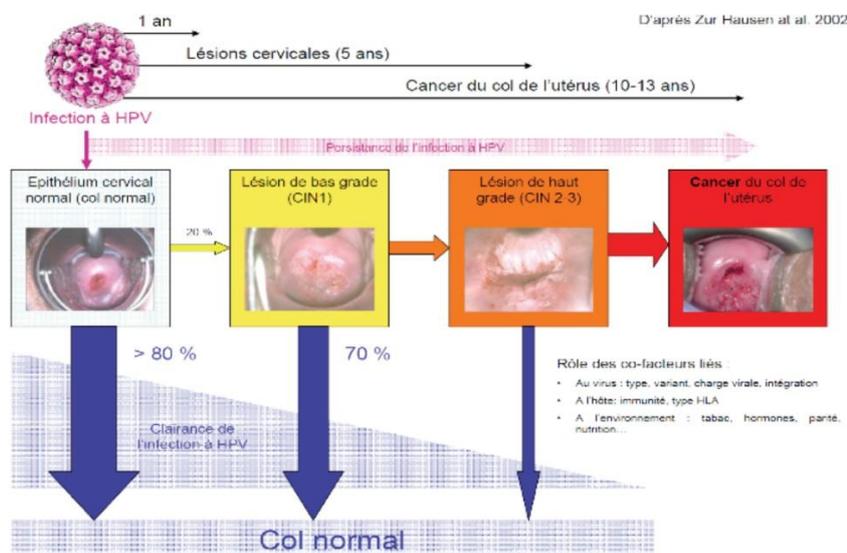
Déficit immunitaire acquis (VIH⁴⁹, transplantation d'organes), système HLA, taux élevé d'hormones endogènes après grossesses multiples.

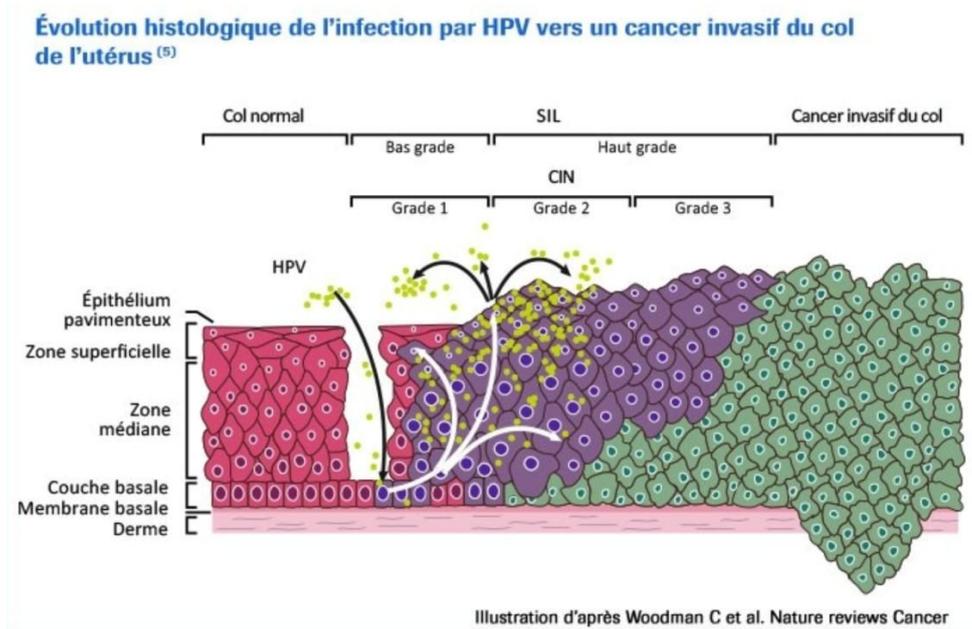
En revanche, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogénèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV.

B. Lésions histologiques cervicales :

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif.

Les deux figures ci-dessous schématisent l'histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV^{41, 50}





Figures XII et XIII : histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les carcinomes in situ assimilés aux CIN 3. La clairance virale signifie que les tests ne détectent plus l'ADN viral, cependant, les connaissances actuelles ne nous permettent pas de dire avec certitude que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable⁴³.

Le tableau ci-dessous montre la probabilités de régression, de persistance et d'évolution des différents types de CIN⁴³.

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

Tableau IX : probabilités de régression, de persistance et d'évolution des différents types de CIN

Dans l'étude des femmes dans les communes isolées en Guyane entre 2012-2014, p⁴⁵rès de 10% des femmes avaient des anomalies cytologiques, ce qui est le double de ce qui a été observé dans l'état

d'Amazonas au Brésil. Parmi toutes les femmes ayant un frottis interprétable, 1,2% avaient des HSIL, ce qui est 4 fois supérieur à ce qui était observé en Île-de-France en 2002 (0,3%) et qui est supérieur aux 0,7% observés chez des populations amérindiennes dans l'état d'Amazonas au Brésil.

Le cancer du col est une maladie non transmissible émergente et potentiellement évitable. Cette maladie bénéficie de la possibilité de prévention primaire par la vaccination, de prévention secondaire par le dépistage organisé, des situations à risque et de prévention tertiaire par le diagnostic et le traitement précoces des cas avérés de néoplasie cervicale.

Le schéma ci-dessous résume les informations (d'après WikimediacommunTM File:Genital HPV infection incidence graph.png)

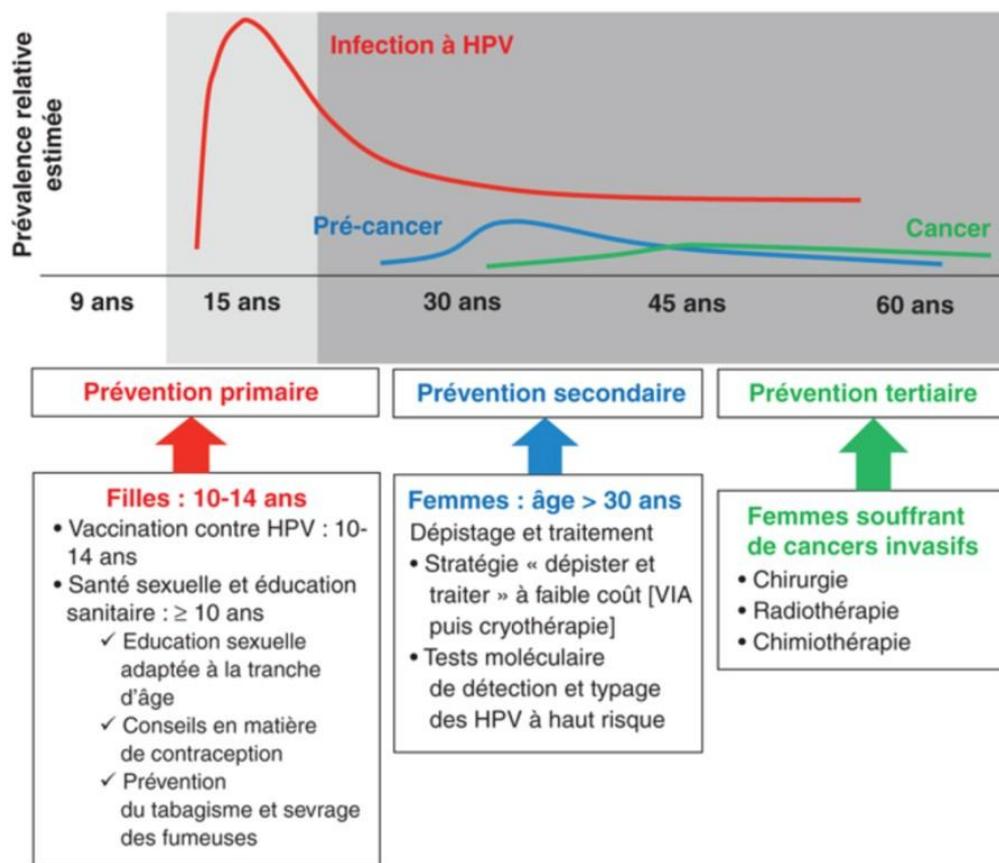


Schéma I : résumé des différentes actions (d'après WikimediacommunTM File:Genital HPV infection incidence graph.png)

Peu de maladies non transmissibles bénéficient d'une aussi large palette d'outils de prévention et de prise en charge, et la forme ultime de la maladie, le cancer du col invasif, pourtant souvent révélateur et mortel, ne devrait plus survenir. De fait, l'aggravation de la situation épidémiologique du cancer du col de l'utérus en Guyane est en grande partie la résultante de l'absence de programmes nationaux cohérents de prévention, de dépistage et de prise en charge médicale adapté à la situation géographique, socio-économique et culturelle de la Guyane.

D'autres facteurs peuvent favoriser le développement du cancer du col de l'utérus : les rapports sexuels à un âge précoce, la multiplicité des partenaires, le fait d'avoir eu plusieurs enfants (multiparité), le tabagisme, l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux, l'immunosuppression ou certaines infections (Chlamydia Trachomatis ou virus de l'herpès simplex de type 2). Dans cette étude seule la multiparité a été recherchée (Le nombre médian de grossesses et de parité était de 5 et 4 respectivement). Dix patientes avaient une infection VIH (mais plus de la moitié n'avaient pas eu de test VIH). Les autres données n'ont pas été recherchées.

Le cancer du col est désormais considéré comme une maladie « évitable », et son dépistage et sa prise en charge doivent constituer des objectifs en santé publique, où le médecin généraliste est premier plan.

IV. Prévention : les vaccins et état des recherches actuelles

Avec une couverture vaccinale de 100 %, ils pourraient théoriquement prévenir un peu plus de 70 % des cancers du col utérin qui ne sont actuellement pas évités par le dépistage par frottis du col (et 90 % des condylomes acuminés)⁵¹.

Trois vaccins sont actuellement disponibles Cervarix[®], Gardasil[®] et Gardasil 9[®]. Le Gardasil 9[®] est en attente de commercialisation en France⁵².

- Cervarix[®] est un vaccin bivalent dirigé contre les 2 types de HRHPV responsables de la majorité des cancers du col : HPV16 et HPV18.

- Gardasil® est un vaccin tétravalent qui cible, en plus des types à haut risque oncogène 16 et 18, deux types de LR-HPV (low-risk Human papillomavirus), HPV6 et HPV11, principaux responsables des condylomes ano-génitaux.
- Gardasil 9® contient, en plus des 4 types précités, les HRHPV (high-risk human papillomavirus) 31, 33, 45, 52, 58 dont l'implication est majoritaire dans les cancers ano-génitaux et dans les infections cervicales tant au niveau mondial global qu'europpéen, national et également en Guyane. D'après les données épidémiologiques commentées précédemment, ce vaccin de nouvelle génération élargit le spectre de protection anti-HPV oncogène de 70% à 90% au minimum.

La vaccination contre les infections à Papillomavirus humains (HPV) concerne, en France, essentiellement les jeunes filles. Pratiquée avant le début de la vie sexuelle, son efficacité pour empêcher l'infection par les HPV inclus dans le vaccin est proche de 100%. La vaccination ne protège pas contre tous les HPV liés au cancer du col de l'utérus. C'est la raison pour laquelle le dépistage par frottis doit être régulièrement réalisé jusqu'à 65 ans, que l'on soit vaccinée ou non.

A. Principes de fabrication et mode d'action :

Le principe de fabrication, identique pour les 3 vaccins, repose sur l'utilisation d'une pseudo-particule virale immunogène (VLP). Elle est élaborée à partir de la protéine majeure de la capsidie des papillomavirus, la protéine L1, synthétisée sous forme recombinante par des levures (*saccharomyces cerivisiae* -Gardasil®) ou des baculovirus d'insectes (Cervarix®). Cette capsidie synthétique ne contient pas d'élément génomique. Elle est associée à un adjuvant aluminium (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe pour Gardasil®, hydroxyde d'aluminium associé à un monophosphoryl lipidique pour Cervarix®).

Les pseudo-particules virales (VLP) immunogènes injectées par voie intra musculaire lors de la vaccination, induisent une production intense d'anticorps neutralisants dirigés contre les types

d'HPV ciblés dans le vaccin. Ces anticorps transitent par la circulation générale pour atteindre les muqueuses ano-génitales, par transsudation. Ils y forment un film muqueux neutralisant qui empêche, grâce à leur liaison au virion HPV, l'internalisation de celui-ci dans les cellules basales épithéliales.

B. Recommandations Générales

La vaccination contre les infections à Papillomavirus humains (HPV) est recommandée pour **toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans**. 2 ou 3 injections sont nécessaires en fonction du vaccin utilisé et de l'âge. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans⁵³. Enfin, il faut rappeler que certains pays ont fait le choix de vacciner tous les adolescents, quel que soit leur sexe (filles et garçons)⁵⁴.

Recommandations Particulières :

La vaccination contre les HPV est également recommandée :

- Jusqu'à l'âge de 19 ans, chez les hommes transplantés (ayant reçu une greffe) et les hommes vivant avec le VIH ;
- Jusqu'à l'âge de 26 ans, les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes⁵².

C. Le schéma de vaccination diffère selon le vaccin utilisé⁵²

Gardasil® et Gardasil 9® :

- Vaccination débutée entre 11 et 13 ans : 2 doses espacées de six mois.
- Vaccination débutée entre 14 et 19 ans : 3 doses selon le schéma suivant : 1 dose, 1 dose deux mois plus tard, 1 dose trois mois plus tard.

Cervarix® :

- Vaccination débutée entre 11 et 14 ans : 2 doses espacées de six mois.
- Vaccination débutée entre 15 et 19 ans : 3 doses selon le schéma suivant : 1 dose, 1 dose un mois plus tard, 1 dose quatre mois plus tard.

En cas de retard, il est inutile de tout recommencer, il suffit de compléter avec la ou les doses manquantes. Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination débutée avec l'un doit être continuée avec le même vaccin.

Malgré les recommandations des experts, les données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance, les expériences américaine⁵⁴ (programme de vaccination anti HPV pour les garçons âgés de 11 à 12 ans implémenter en 2011) et australienne (programme de vaccination anti HPV pour les garçons âgés de 12 à 13 ans, avec rattrapage possible pour les 14-15 ans, implémenté en 2012), la vaccination des jeunes garçons n'est, actuellement, pas recommandée en France.

D. Impact et efficacité

Lorsqu'elle est effectuée avant le début de la vie sexuelle, la protection conférée par le vaccin contre les virus inclus dans le vaccin est proche de 100%. Lorsque la vaccination est effectuée après le début de la vie sexuelle, la protection est moindre, car le vaccin ne protège pas contre les HPV qui ont déjà contaminé la jeune fille ou jeune femme.

Après dix années de vaccination dans les pays où un nombre important de jeunes filles sont vaccinées comme l'Australie ou l'Angleterre, le nombre de nouveaux cas de lésions précancéreuses du col de l'utérus ainsi que de verrues génitales a nettement diminué⁵⁵.

Les données d'efficacité des vaccins bivalent et tétravalent pour lesquels le recul d'utilisation est plus important, sont excellentes, d'après 3 grandes études, randomisées contre placebo, mesurant le taux de prévention d'apparition de lésions pré cancéreuses cervicales de haut grade (CIN3, vaccin bivalent : suivi 48 mois) ou vulvaires, vaginales et cervicales de bas grade (CIN1, VIN1, VaIN 1, vaccin tétravalent : suivi 42 mois) chez des patientes ayant reçu un schéma vaccinal complet^{55, 56}.

Les taux de prévention observés varient entre 100% et 96% selon le site anatomique étudié. Pour le col utérin, il est estimé à 100% dans la population naïve d'infection à HPV, en particulier pour les CIN3, dernier stade avant le cancer invasif du col utérin. Le taux de prévention des lésions pré cancéreuses anales n'a été étudié que pour le vaccin tétravalent. Il est estimé à 77,5%.

E. Noms des vaccins, prix et remboursement

Les vaccins contre les HPV sont des vaccins inactivés. Toute vaccination initiée avec l'un des vaccins doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Le tableau suivant montre les différents vaccins anti-HPV

Nom commercial*	Maladies concernées	Type de vaccin	Pour qui ?	Remboursement
Gardasil®	Infections à Papillomavirus humains (HPV)	Tétravalent	Enfants de 11 à 15 ans, adultes jusqu'à 19 ans	Pris en charge à 65% par l'assurance maladie**
Gardasil9®	Infections à Papillomavirus humains (HPV)	Nonavalent	Enfants de 11 à 15 ans, adultes jusqu'à 19 ans	En cours de commercialisation
Cervarix®	Infections à Papillomavirus humains (HPV)	Bivalent	Enfants de 11 à 15 ans, adultes jusqu'à 19 ans	Pris en charge à 65% par l'assurance maladie**

**Le montant restant est généralement remboursé par les organismes complémentaires (mutuelles).

Tableau X : Les différents vaccins anti-HPV

E. Principales contre-indications et effets secondaires

Le vaccin ne doit pas être administré en cas :

- D'allergie aux substances actives, à l'un des autres composants du vaccin ;
- De réaction allergique après une précédente injection.

La vaccination doit être différée en cas de maladie aiguë avec fièvre.

Effets indésirables communs à tous les vaccins injectables :

- Réaction au site d'injection telle que douleur, rougeur, gonflement : très fréquent (>10 cas sur 100 vaccinés).
- Des effets généraux comme de la fièvre, des douleurs musculaires ou articulaires : fréquent (1 à 10 cas sur 100 vaccinés).
- Réaction allergique : très rare (1 cas sur 450 000 vaccinés).
- Des réactions allergiques graves, bien que très rares, peuvent survenir après la vaccination.
 - Une éruption cutanée pouvant s'accompagner de démangeaisons ou de bulles ;
 - Un gonflement des yeux et du visage ;
 - Une difficulté à respirer ou à avaler ;
 - Une chute soudaine de la pression artérielle et une perte de connaissance.

G. Profil de Tolérance

Depuis leur AMM en 2006, en Europe et aux USA, les vaccins anti-HPV bivalent et tétravalent font l'objet d'une surveillance rapprochée de la pharmacovigilance (plan de gestion des risques, PGR) au niveau national mais également européen et mondial.

Les données de pharmacovigilance internationale (i.e.: Global Advisory Committee on Vaccine Safety) sur l'innocuité des vaccins anti-HPV sont qualifiées de "rassurantes" d'après les observations accumulées jusqu'en juin 2013⁵⁷. Par ailleurs, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a précisé dans son rapport de 2013 que "les données de la littérature internationale et française ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes ni plus particulièrement de la sclérose en plaque après une vaccination par Gardasil®"⁵⁸.

Cette surveillance passive basée sur la notification des effets indésirables par les professionnels de santé est associée à une surveillance active à partir d'études menées par les firmes pharmaceutiques en coordination avec les autorités de santé et les agences réglementaires. En France, une étude cas/témoins s'appuyant sur les données informatisées du système national d'informations inter

régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) et portant sur 1,8 millions de jeunes filles, 600 000 vaccinées par Gardasil® versus 1,2 millions non vaccinées, a montré que le taux d'incidence des maladies auto-immunes n'était pas significativement différent entre les 2 groupes⁵⁶.

H. Prescription, administration, délivrance

Le vaccin contre les infections à HPV est prescrit par un médecin et pris en charge à 65% par l'assurance maladie, le montant restant étant généralement remboursé par les mutuelles complémentaires de santé.

Le vaccin est disponible en pharmacie et doit être conservé au réfrigérateur entre + 2° C et + 8° C. Il ne doit pas être congelé.

La vaccination peut être réalisée par un médecin, un infirmier (sur prescription médicale) ou une sage-femme, en libéral, à l'hôpital ou dans un Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic (Cegidd), un centre de planification familiale et certains centres de vaccination publics. L'injection du vaccin est prise en charge par l'assurance maladie et les complémentaires de santé dans les conditions habituelles.

Il n'y a pas d'avance de frais pour la consultation dans les centres de vaccination publics, les Cegidd et les centres de planification familiale. Le vaccin est administré par voie intramusculaire.

Cette vaccination s'inscrit en complément du dépistage par frottis cervico-utérin dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

V. Dépistage et prise en charge des lésions précancéreuses

Le dépistage constitue une prévention secondaire, et a pour but de diminuer la prévalence de la maladie en objectivant des lésions précancéreuses⁵⁹.

A. LE FROTTIS CERVICO-UTERIN

En France, le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin repose sur un

examen cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU).

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), il est préconisé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans, après deux frottis normaux à un an d'intervalle⁶⁰.

Il consiste en un prélèvement de cellules de l'exocol et de l'endocol, au niveau de la zone de jonction, à l'aide d'une spatule ou d'une brosse. Le prélèvement est ensuite étalé puis fixé sur une lame, c'est le frottis conventionnel. Ou alors, il est mis en suspension dans un liquide de conservation : il s'agit du frottis en phase liquide. Puis, il est interprété dans une structure d'anatomo-pathologie ; interprétation basée sur le système de Bethesda, le seul recommandé en France.

En 2002, une évaluation de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)⁶¹ portant sur 17 études avec contrôle histologique et neuf études sans contrôle biopsique avait conclu que la sensibilité du frottis en milieu liquide était le plus souvent 30 supérieure à celle du frottis conventionnel mais sans différence significative et que les données ne permettaient pas de conclure sur la spécificité.

B. LE TEST HPV

Le test HPV est réalisé à partir de techniques de biologie moléculaire, les principales étant l'hybridation en phase liquide et l'amplification génomique par PCR. Il est effectué à partir d'un prélèvement réalisé avec une cyto-brosse qui sera plongée dans un flacon contenant un liquide de conservation. Le prélèvement peut être fait spécifiquement pour la recherche HPV seule, ou couplé à un FCU. Lorsqu'une infection est identifiée, la détection peut être suivie d'un génotypage.

Une revue systématique américaine publiée en 2011 concluait à une meilleure sensibilité du test HPV seul (63-98%) par rapport à la cytologie (58-65%), mais à une spécificité moindre pour le test HPV⁶².

En France, le test HPV est indiqué et remboursé uniquement en cas de frottis anormal ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance ou Cellules squameuses atypiques de

signification indéterminée)⁶³

L'incidence élevée du cancer du col en Guyane, ainsi que les résultats de l'étude sur les fleuves frontaliers de Guyane, suggèrent que le test HPV pourrait être une meilleure option que le frottis cervico-vaginal, qui était négatif dans 26,1% des infections HPV. Le test HPV peut également être fait sous forme d'autotest, ce qui pourrait augmenter son acceptabilité et être moins contraignant en termes de ressources humaines⁴⁵.

Prise en charge des dysplasies cervicales de bas grade (CIN1 ou LSIL)

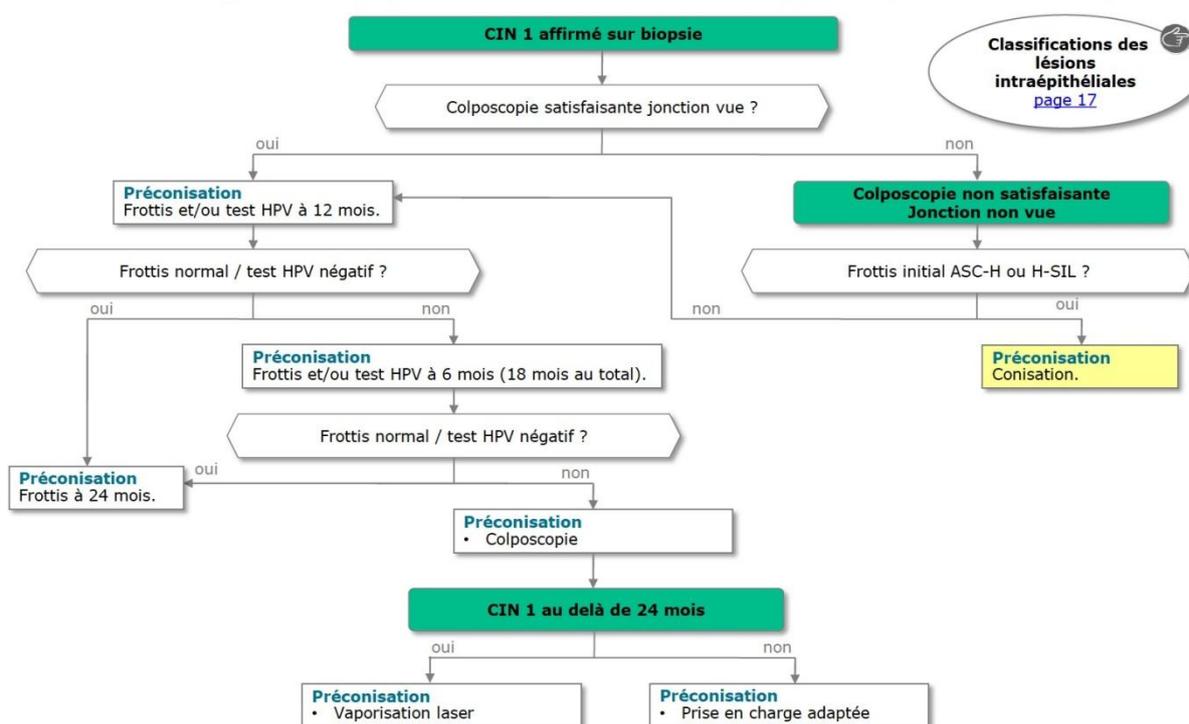


Diagramme IV : Prise en charge des dysplasies cervicales de bas grade

Dans un rapport publié en 2016 par la revue médicale The Lancet global Oncology⁶⁴, des spécialistes avertissent qu'en 2030 pour le cancer du col de l'utérus, le nombre de diagnostics pourrait augmenter d'au moins 25 %, à plus de 700.000, "principalement dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire", d'après le journal. "La vaccination systématique contre les papillomavirus (VPH) des filles dans les pays les plus pauvres au cours des quatre prochaines années pourrait prévenir 600.000 futurs décès par cancer du col de l'utérus", indiquent les auteurs. Ils plaident pour un investissement à la hauteur des enjeux (prévention, dépistage, vaccination et traitements) dans les pays en

développement.

Neuf décès par cancer du col de l'utérus sur dix surviennent dans les pays en développement, selon le rapport de l'ACS. L'Afrique sub-saharienne, l'Amérique Centrale et du Sud, ainsi que l'Asie du Sud-Est et l'Europe de l'Est ont les taux (nouveaux cas et mortalité/100.000 femmes) les plus élevés pour ce cancer du col de l'utérus.

Cette situation fait du cancer du col une "maladie négligée". "La communauté mondiale ne peut pas continuer à ignorer le problème - des centaines de milliers de femmes meurent inutilement chaque année", a déclaré Richard Sullivan du King's College de Londres⁶⁵, appelant à se mobiliser en faveur des plus démunis.

Un Dépistage Massive Organisé (DMO) a été mis en place en 2012 pour le col de l'utérus en

Guyane. Un objectif (taux de couverture de la population cible à 80%) du Plan cancer 2014 – 2019

Une étude récente (Source : *Chitale REMONJA, Association Guyanaise de Dépistage Organisé des Cancers ; présentation orale aux Assises de santé Publique Antilles Guyane, janvier 2018*), décrit les contraintes, les difficultés et propose quelques alternatives du dépistage du cancer du col de l'utérus en Guyane :

Population cible :

- Pas de sécurité sociale
- Pas de base anapath
- Barrière linguistique (illettrés)
- Éloignement géographique
- Refus d'examen gynécologique

Dépistage :

- Turn-Over Personne de santé
- Colposcopie+ biopsie : Cayenne/SLM/Kourou

Solutions complémentaires et alternatives :

- Unité Mobile de Dépistage (UMD)
- Auto-prélèvement
- Colposcopie Délocalisée

Les gains apportés par les solutions complémentaires retrouvent :

- Un taux de participation :
 - o Augmentation de 2,7% en Guyane
 - o Dédoublage des zones avec plus de FCU pathologiques
 - o Augmentation concernant tous les âges surtout les 30-35ans et les plus de 65ans, souvent jamais suivis.
- Une augmentation du taux de détection des cancers invasifs : 10,8 à 18,4 pour 100000 PA.

VI. Prise en charge, dépistage et prévention en GUYANE

A. Vaccination

Le taux de couverture vaccinale contre le HPV dans les communes isolées de Guyane est inconnu, mais il est probablement proche de zéro. Aucune des femmes interrogées dans une étude en Guyane ne déclarait avoir été vaccinée⁴⁷.

La diversité des génotypes circulants suggère enfin que le vaccin nonavalent serait sans doute plus adapté à la Guyane que les vaccins bi ou tétravalents qui ne couvrent pas plusieurs des génotypes circulants potentiellement oncogènes. En effet, HPV16 n'était pas le plus fréquemment retrouvé, HPV52 ou 58 étant plus fréquents⁴⁶.

Cinq de ces génotypes (HPV16, 31, 33, 52 et 58) sont retrouvés dans le vaccin nonavalent. Ce vaccin nonavalent a d'ailleurs été recommandé en France et en Guyane et sa valeur ajoutée pourrait être encore plus forte. Cependant, aujourd'hui, une forte proportion de la population vivant en Guyane n'a pas de couverture sociale et ses ressources financières sont limitées. Les coûts restant à la charge des familles restent donc prohibitifs et sont sans doute un obstacle majeur à une couverture vaccinale correcte. Étant donné l'incidence du cancer du col en Guyane et le retard aux soins chez les personnes les plus démunies, il semble capital que les autorités de santé prennent en considération ces freins économiques et structurels pour que ces populations particulièrement concernées puissent avoir accès à la vaccination et à un dépistage de bonne qualité⁴⁷.

Couverture vaccinale :

D'après les données informatisées des autorités de santé et des agences réglementaires, la couverture vaccinale en Europe est la suivante : 88% en Angleterre, 87% au Portugal, 79% en Norvège, 73%, en Espagne, 71% en Italie, 57% en Danemark, 57% en Allemagne et 14% en France⁶⁴. Aucune donnée officielle et/ou publiée n'est disponible pour les Antilles-Guyane.

Les statistiques des registres informatisés des pharmacies des DOM-TOM (Guadeloupe, Martinique, Guyane) relatives aux ventes de vaccins anti-HPV couplées à l'effectif de la population ciblée des jeunes filles sur chaque département, selon les données disponibles de l'Insee, permettent d'estimer la couverture vaccinale.

Le tableau ci-dessous montre le nombre d'unités de vaccins vendues dans les DOM-TOM et en France métropolitaine (*source : Marie Moncel ; Chargée d'études institutionnelles, GERS SAS, Boulogne-Billancourt ; communication personnelle*) :

Pays	Produit	2012	2013	2014	2015	2016
GUADELOUPE	CERVARIX	662	1 079	879	676	784
GUADELOUPE	GARDASIL	2 321	3 026	1 703	1 250	1 324
MARTINIQUE	CERVARIX	170	221	214	145	116
MARTINIQUE	GARDASIL	1 250	1 584	814	702	750
GUYANE	CERVARIX	185	606	675	545	376
GUYANE	GARDASIL	1 331	1 710	1 325	1 262	1 355
METROPOLE	CERVARIX	51 190	102 100	101 869	87 605	74 414
METROPOLE	GARDASIL	351 271	482 507	366 764	342 518	344 712

Tableau XI : nombre d'unités de vaccins vendues dans les DOM-TOM et en France métropolitaine

Le tableau ci-dessous montre la vente des différents vaccins anti-HPV en Guyane :

En 2014, il y avait 59.332 jeunes âgés de 15 à 29 ans (soit 23,5% de la population) dont 30.381 étaient des jeunes filles (soit 23,9%). On observe un nombre de vaccins vendus est relativement réduit (9370 doses sur 5 ans à mettre en parallèle avec une classe d'âge de 30.000 jeunes filles sur 14 ans : tout cela est très approximatif).

Nombre de vaccins vendus	CERVARIX	GARDASIL	TOTAL
2012	185	1331	1516
2013	606	1710	2316
2014	675	1325	2000
2015	545	1262	1807
2016	376	1355	1731
Total			9370

Tableau XII : la vente des différents vaccins anti-HPV en Guyane

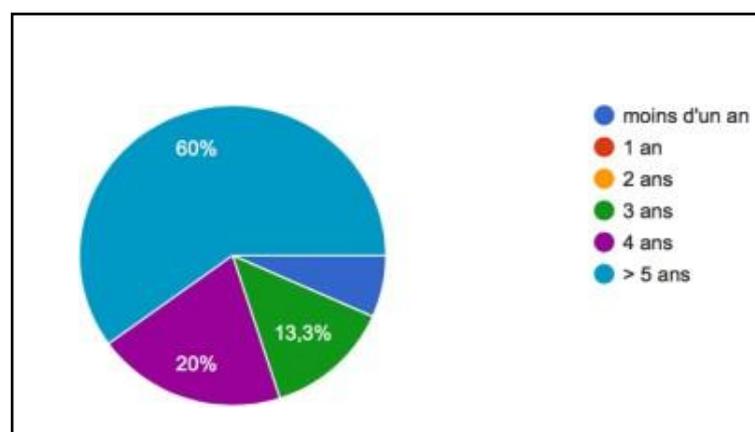
Il est également important de connaître les obstacles au dépistage et à la prise en charge, en particulier l'acceptabilité culturelle du frottis et des traitements, l'éloignement géographique, la disponibilité des professionnels de santé, ou le contexte socio-économique.

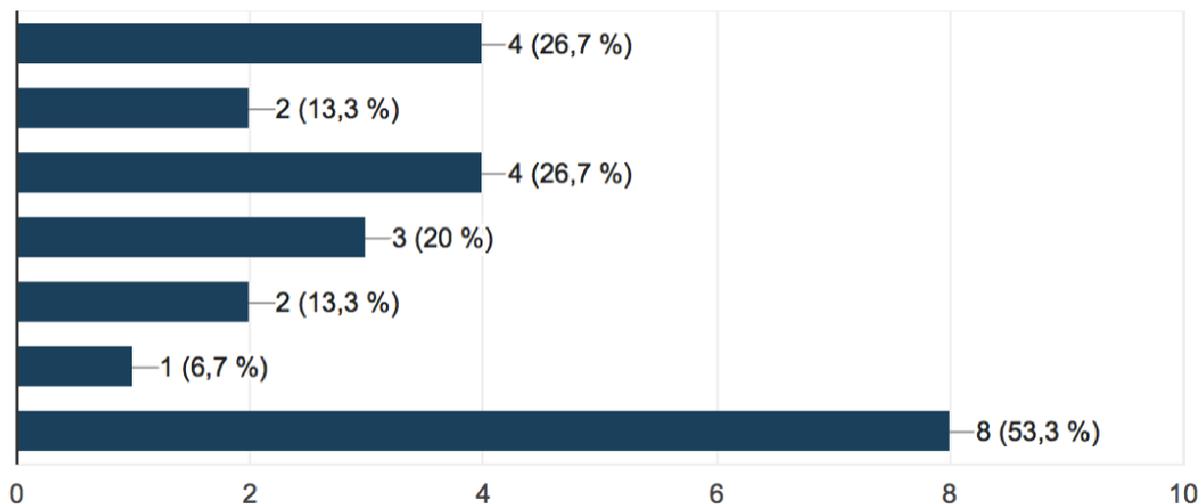
Dans le cadre de notre mémoire de DES, nous avons réalisé une enquête chez les médecins généraliste en Guyane afin de connaître les freins à la vaccination anti-HPV en Guyane : 15 réponses obtenues pendant la période d'un mois, sur une centaine de médecins généralistes contactés. Les informations recueillies sont les suivantes :

Proposition du Vaccin anti-HPV : 12 médecins le proposent et 3 ne le proposent pas

Nombres d'années d'installation :

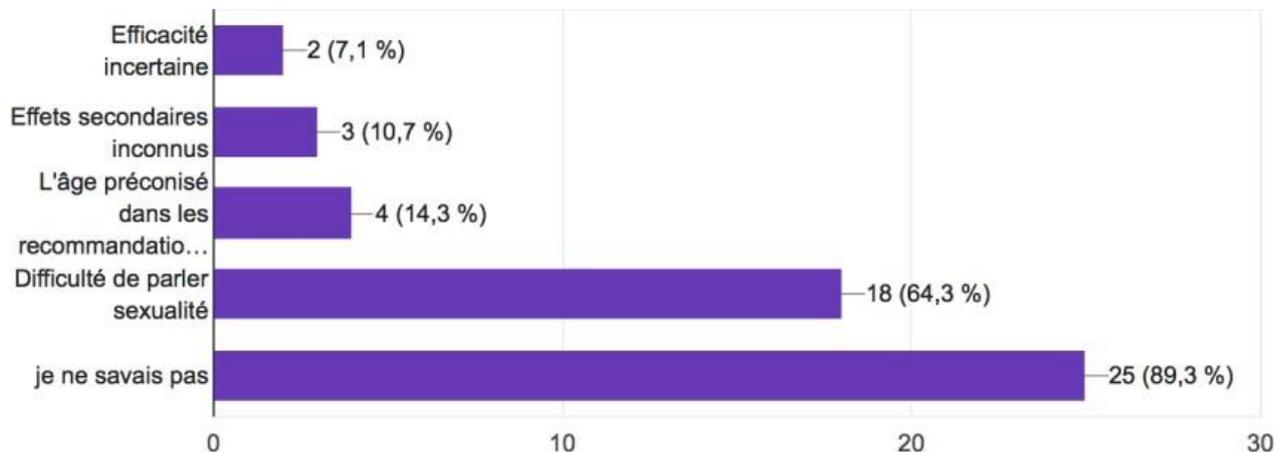
- 9 médecins > 5ans,
- 3 médecins : 4ans,
- 2 médecins : 3ans,
- 1 médecin, moins d'un an





- 4 (26,7%) : efficacité incertaine et risque de diminution du nombre des frottis
 3 (20%) : effets secondaires inconnus
 2 (13,3%) : l'âge préconisé dans les recommandations pose un problème
 1 (6,7%) : difficultés de parler de sexualité à cet âge
 8 (53,3%) : rencontre d'autres problèmes (la précarité des patients++)

Nous avons également interrogé une trentaine de parents concernés par la vaccination :



25/30 parents interrogés, ne connaissaient pas que le vaccin anti-HPV.

Un recours aux soins et à la prévention plus faible en Guyane : Selon l'étude ACCESS menée auprès des populations précaires de l'île de Cayenne, 44.3% des personnes ne savaient pas ce qu'est une mutuelle et 37.3% ne connaissaient pas la différence entre la CMU et l'AME. Pour autant, 84.4% des personnes interrogées savaient que les personnes couvertes par l'AME, la CMUc ou l'Aide au

paiement d'une Complémentaire Santé (ACS) devaient renouveler leurs droits chaque année. Les données montraient une utilisation du système de santé en dépit d'une mauvaise compréhension de ce dernier (Mathieu Nacher. Le renoncement aux soins en Guyane : Enquête baromètre santé. CIC INSERM 1424. Cayenne. 2017).

Estimation du non-recours aux soins : « En 2014, 79 % (85 %) des Guyanais ont consulté, pour eux-mêmes, au moins une fois un médecin généraliste (79% des hommes, 85 % des femmes), 43 % (56 %) ont vu au moins une fois un dentiste (36 % des hommes, 49 % des femmes), ces niveaux de consultations apparaissant les plus bas au sein des DOM. Une Guyanaise sur deux a consulté au moins une fois un gynécologue dans l'année, proportion comparable aux autres DOM et inférieure à la moyenne métropolitaine (57 %). Cet écart se révèle fortement lié à l'âge : les fréquences de consultations gynécologiques, comparables avant 45 ans (55 % vs 60 %), sont très inférieures en Guyane parmi les femmes plus âgées (37 % vs 54 %). Ces proportions se révèlent également bien inférieures à celles observées dans les autres territoires : la consultation d'un autre spécialiste est par exemple moitié moins fréquente que dans les autres DOM (27 %)»⁶⁶.

Les priorités de santé publique visant les grandes causes de morbidité et de mortalité prématurée ne sont pas forcément au premier rang des préoccupations des populations qui y sont exposées. Ainsi, gagner sa vie, s'occuper de ses enfants sont souvent des priorités plus prégnantes pour les populations que des problèmes latents: condylomes et lésions précancéreuses du col, séropositivité pour le VIH, surpoids, intolérance aux hydrates de carbone, hypertension artérielle... autant de pathologies longtemps silencieuses qui sont ignorées ou négligées par des personnes qui sont souvent plus enclines à prendre le temps de consulter pour des problèmes aigus les empêchant de travailler ou de se déplacer.

Renoncement aux soins pour des raisons financières : En Guyane, au cours des 12 derniers mois, 30,9 % des personnes interrogées avaient renoncé pour des raisons financières.

Concernant les raisons non financières de renoncement à des soins ou examens, 9 % des Guyanais

ont renoncé en raison de l'éloignement du cabinet, et 23 % parce que le délai pour obtenir un rendez-vous était trop long, proportions du même ordre que celles observées en métropole. Les Guyanais se distinguent en revanche par une plus grande proportion de personnes ayant renoncé à des soins du fait de difficultés de transport pour s'y rendre : 12 % d'entre eux, contre 8 % dans les autres DOM et deux fois moins en métropole (6 %). Cette raison est par ailleurs plus souvent citée par les plus jeunes : 15 % des 15-30 ans, 12 % des 31-45 ans, 7 % parmi les plus âgés⁶⁶.

B. Difficultés d'organisation d'une filière de soins en Guyane

La cancérologie en Guyane est concentrée dans les 3 principaux hôpitaux (CHAR, CH-K, CHOG). Deux autorisations d'oncologie médicale : Cayenne et Kourou (60 km). Discussions en cours pour Saint Laurent du Maroni (286 km).

En Guyane, dans le cadre de la prise en charge du cancer du col de l'utérus, la prévention, le dépistage et une grande partie du traitement sont tout à fait réalisables.

Les réunions de concertations, en grande majorité, avec le centre de lutte anti-cancer de Lyon, Centre Léon Bérard, permettent une qualité de prise en charge équivalente à celle en métropole.

Ce qu'on peut faire en Guyane : diagnostic avec la réalisation de biopsies, bilan d'extension (scanner et IRM de qualité). L'indication de chirurgie en gynécologique également possible. Possibilité de la réalisation de séances de chimiothérapies (intraveineux comme per os), de thérapies ciblées ainsi que l'immunothérapie. Les protocoles sont de qualité équivalente à ceux d'un grand centre en métropole. Il existe des structures permettant les hospitalisations à domicile quand cela est nécessaire. Ainsi qu'un accompagnement par une équipe de soins palliatifs. Il existe un réseau de cancérologie (ONCOGUYANE).

Cependant, la réalisation d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie concomitante n'est pas réalisable (absence de radiothérapie dans le territoire) ainsi que les chirurgies lourdes. Le partenariat avec le Centre Léon Bérard permet d'offrir une prise en charge globale. Cela conduit à un recours

important aux évacuations sanitaires urgentes ou programmées vers des hôpitaux métropolitains ou antillais pour la suite de la prise en charge²⁶.

Une autre difficulté est l'absence d'anatomopathologiste sur place depuis mi- 2017. Les lames des différentes biopsies sont préparées au CHAR mais sont envoyés un peu près partout en France métropolitaine, surtout à Marseille et Rouen, mais aussi en Martinique. Cela engendre un délai important pour les rendus de résultats, difficultés pour le dialogue pathologiste-clinicien. Pas d'extemporané possible pour la chirurgie.

Les difficultés administratives, logistiques, culturelles ainsi que le turn-over des médecins compliquent également l'accès au traitement. La mise en place de réseaux de soins, notamment avec le Centre Léon Bérard à Lyon, devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients.

C. Le parcours de soins tel qu'il peut être mené en Guyane

En Guyane, le système de soins doit composer avec les caractéristiques naturelles et sociales d'un département français situé en terre sud-américaine. Les difficultés d'accès aux soins qui résultent de cette configuration particulière affectent tout particulièrement, parmi les habitants de la Guyane, ceux de l'intérieur du département et les plus précaires. Or, en raison de logiques sociales historiquement construites, la plupart de ces habitants sont issus des minorités ethniques et/ou sont étrangers. Les inégalités territoriales et socio-économiques dans l'accès aux soins sont donc également des inégalités selon l'origine.

La politique de dépistage et la prise en charge thérapeutique doivent prendre en compte les dimensions pluriculturelles, multi ethniques de la Guyane et doivent s'adapter plus qu'ailleurs en France aux inégalités territoriales (intérieur versus littoral) et sociales (étrangers et/ou minorités ethniques versus français d'origine).

Le médecin généraliste est l'acteur principal dans l'adhésion aux soins des patients, véritable pivot et il reste au premier plan dans le parcours de soins. Rôle primordial dans la prévention, la coordination des soins tout au long du traitement. Il est le premier recours pour les patientes dans la gestion des

effets secondaires des traitements. Véritable soutien psychologique et confident dans la phase palliative.

En Guyane, La densité régionale en médecins généralistes, tous modes d'exercice confondus, est la plus faible de France. Au 1er janvier 2016, le nombre de médecins généralistes recensés est de 322 (+58%/2007). La densité médicale est deux fois inférieure à celle de la métropole, malgré l'accord dérogatoire de 2005 qui autorise l'exercice de médecins à diplôme non européen.

Dans le cadre du cancer du col de l'utérus, les actions de prévention et de dépistage sont par ailleurs variables d'une commune à l'autre et fluctuent d'une période à l'autre. Une des principales barrières en matière d'offre est liée à la géographie de la Guyane : dispersion de la population, insuffisance des voies et moyens de transport, fragmentation de l'offre de services entre diverses institutions (PMI, CDPS, médecins libéraux). Néanmoins des actions importantes sont entreprises par l'AGDOC depuis plusieurs années.

Le parcours de soins reste assez complexe pour les femmes atteintes du cancer du col, notamment pour les patientes venant des communes de l'intérieur de la Guyane. Pour la réalisation de la biopsie, les patientes sont adressées aux centres hospitaliers (CHAR, CH-K, CHOG) ou dans des cliniques privées (à Cayenne).

Les lames des biopsies sont préparées en Guyane puis transférer vers les laboratoires en Métropole (Marseille surtout) ou les Antilles (notamment la Martinique).

Les résultats anatomopathologiques, confirmant le diagnostic, sont reçus : soit par le médecin généraliste (libéraux ou des CDPS), soit par les Gynécologues.

A cette étape, plusieurs mois peuvent s'écoulées. Entre le délai d'attente pour la réalisation de la biopsie, le délai d'attente pour la consultation par le médecin traitant et/ou le gynécologue, la situation socio-économique de la patiente.

C'est une des raisons pour lesquelles, les médecins libéraux, voire hospitaliers, renvoient les patientes en Métropole/Antilles ou la patiente elle-même (l'absence d'offre globale de soins, « fuite »

vers la métropole évaluée à environ 45%)

Les réunions de concertations pluridisciplinaires pour la décision thérapeutique se font le plus souvent avec les centres d'oncologies en métropole (le Centre Léon Bérard et l'Institut Gustave Roussy restent les principaux) par email et/ou visioconférence.

Selon l'indication et la situation social des patientes : une EVASAN pour le centre hospitalier (si situation sociale à jour) ou réalisation d'une chimiothérapie première (en attendant de régler la situation sociale et/ou l'organisation de logement et/ou l'organisation par l'équipe chirurgicale spécialisée en chirurgie carcinologique dans les indications de chirurgie lourdes et complexe) ou chimiothérapie palliative, deux autorisations existent en Guyane (au CHAR et au CH-K) pour la préparation et la délivrance de ces dernières .

Cela implique une logistique importante et complexe pour les patientes qui ne résident pas sur l'île de Cayenne.

Les évaluations des patientes sont soit faites par l'équipe d'oncologues qui viennent, lors de missions mensuelles, en Guyane, soit les patientes sont évasané vers leur centre initial de prise en charge.

Le suivi des patientes sont faites pour la majorité par leur médecins généralistes en coordination par les équipes hospitalières.

Chez les patientes présentant une maladie métastatique, il n'existe pas de réelle équipe de soins palliatifs. A Cayenne, elle est composée uniquement par une infirmière. L'équipe sera composée par un médecin en soins palliatif à partir du mois de septembre 2018. Une autre structure est bien présente dans les soins de support : l'Hospitalisation A Domicile (HAD). Son développement rapide place la Guyane au premier rang des taux de recours à ce type d'hospitalisation. Plus récente qu'en métropole, l'HAD s'est développée en Guyane au point d'atteindre plus de 50.000 journées en 2014. Les soins palliatifs représentent la majorité des motifs de prise en charge (27,6%) en HAD en 2014. De manière générale, il est difficile pour le patient vivant avec un cancer, en Guyane, d'avoir un parcours de soins cohérent et respectant les recommandations.

D. EVASAN = organisation et difficultés

Les évacuations sanitaires pour certaines prises en charge chirurgicales ou de radiothérapies sont essentiellement faites vers le CLB à Lyon, en raison de la signature de conventions-cadres. Mais il est toujours tenu compte des desideratas du patient s'il a de la famille ou des préférences pour se rendre ailleurs en France métropolitaine ou aux Antilles.

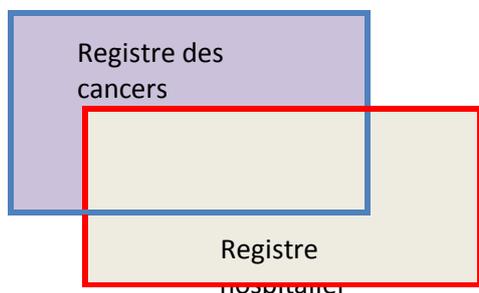
Une organisation complexe : l'assistante sociale joue un rôle indispensable dans cette filière, et cela est encore rendu plus compliqué en cas de patientes en situation irrégulière ou sans couverture sociale. Cela doit souvent être fait dans des délais précis, le médecin généraliste, l'oncologue, le médiateur culturel et l'assistante sociale doivent tous travailler en parfaite coordination pour assurer cette prise en charge délicate. Éloignement familial, rupture culturelle peuvent être un motif de l'abondant des soins.

Le retour reste simple avec le CLB mais peut devenir très compliquée avec une autre structure : absence de médecin référent, absence de compte rendu, vécu très pénible avec refus de repartir si nécessaire.

Biais de l'étude et conclusions

Le biais principal est qu'il s'agit d'une étude rétrospective. La source des données est hospitalière et passe par la réalisation des RCP. Il existe avec le temps et entre les différents établissements une hétérogénéité des médecins (surtout à Cayenne), de leur durée de séjour, de leur rôle dans la prise en charge, d'organisation. On ne peut pas assurer que le dénombrement en termes de « registre hospitalier » soit exhaustif : il n'a pas été fait de comparaison aux données du DIM (Séjours, PMSI). Il existe une inconnue sur le taux de « fuite », c'est-à-dire de patients qui consultent leur médecin traitant ou un spécialiste qui les envoie directement en métropole ou aux Antilles. Il est en général estimé par l'ARS à 40% des patients¹², mais nous n'avons pas de possibilité d'approche quantitative. En effet nous n'avons pas étudié les accords d'EVASAN/ prise en charge de la CGSS ou d'autres

caisses d'Assurance Maladie. Enfin les populations analysées par le registre des cancers et notre registre hospitalier ne se recoupent pas pour ce qui concerne la réalité de la prise en charge.



En effet le registre des cancers de Guyane regroupe tous les cas de cancers de personnes qui résident en Guyane. Le registre hospitalier que nous avons analysé concerne aussi des patientes qui ne résident pas en Guyane et viennent en fait du Brésil ou surtout du Surinam. Le nombre précis de patients est difficile à établir car il nécessiterait un relevé prospectif de la situation médico-administrative, ce que nous ne pouvions faire. En pratique si l'on considère que 60% des patients sont nés à l'étranger et que 28% sont en état de précarité, on peut faire l'hypothèse que le nombre de patientes ne recoupant pas les deux ensembles et compris entre ces deux valeurs.

Nous tirons les conclusions suivantes :

- L'incidence du cancer du col de l'utérus est très élevée en Guyane, la plus élevée de France. Elle est de l'ordre de celle observée dans les pays limitrophes sud-américains et de l'Afrique sub-saharienne.
- Le diagnostic est fait à un stade avancé et la mortalité est plus grande qu'en France continentale ou en général que dans les pays du nord.
- Le diagnostic à un stade avancé est en rapport avec une insuffisance de la prévention (vaccination), du dépistage et en général un délai de prise en charge trop long.
- Les facteurs qui paraissent jouer le plus grand rôle sont d'abord la précarité médico-sociale, mais aussi les conditions culturelles, l'éloignement des structures de soin, la faiblesse des effectifs de santé, le manque d'organisation solide des filières de prise en charge.

- De multiples sujets de recherche doivent être poursuivis : identification des sous-types de virus HPV contaminant les jeunes filles et les jeunes hommes, mais aussi les sous-types de virus HPV observés dans les cancers du col établis, analyse de la perception de la maladie, mais surtout du concept de risque et de prévention du risque (dans le cadre d'une médiation transculturelle).
- Toutefois il paraît important de pointer les objectifs nécessaires à la réduction de la mortalité, voire la disparition de ce cancer : vaccination généralisée, dépistage systématique, mais de toute façon le versant « prise en charge » doit être amélioré, comme pour tous les types de cancers.

Bibliographie

1. INSEE. Dossier Complet; Département Guyane 973. Chiffres détaillés .
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-973#> . 27-3-2018.

Ref Type: Online Source

2. Montabo B, Sanite L. Guide encyclopédique; Guyane. Orphie; 2013.
3. INSEE guyane. Projections de population à l'horizon 2040. www.insee.fr/guyane 71, 1-4. 2011.

Ref Type: Online Source

4. INSEE guyane. Atlas des populations immigrées en Guyane. www.insee.fr/guyane , 1-32. 2006.

Ref Type: Online Source

5. Renault-Lescure O, Goury L. Langues de Guyane. Vents d'ailleurs; 2009.
6. Collomb G, Tiouka F. Na'na Kali'na; une histoire des Kali'na en Guyane. Ibis Rouge; 2000.
7. Price R, Price S. Les Marrons. Vents d'ailleurs; 2004.
8. Hurault J. les noirs réfugiés Boni de la Guyane française. Dakar: IFAN; 1961.
9. Hurault J. Africains de Guyane, la vie matérielle et l'art des noirs réfugiés de Guyane. La Haye-Paris: Mouton; 1970.
10. Price R, Price S. Les arts des marrons. Paris: Vents d'Ailleurs; 2004.
11. Mam Lam Fouk S, (sous la direction de). Comprendre la Guyane d'aujourd'hui; un département français dans la région des Guyanes. Ibis Rouge; 2007.
12. ARS de Guyane. Statistiques et indicateurs de la Santé et du Social._
http://www.ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/ARS_Guyane/etudes_et_publications/S_TATISS_AG_2012.pdf . 1-2-2014.

Ref Type: Online Source

13. ARS de Guyane & Antilles. Projection de l'offre et de la demande de soins aux Antilles-Guyane à l'horizon 2030._
http://www.ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/ARS_Guyane/etudes_et_publications/ . 1-3-2011.

Ref Type: Online Source

14. Carde E. L'accès aux soins dans l'Ouest guyanais; Représentations et pratiques professionnelles vis à vis de l'altérité : quand usagers et offre de soins viennent « d'ailleurs ». Université de Toulouse; 2005.
15. Jolivet A, Cadot E, Carde E et al. Migrations et soins en Guyane. INSERM, 2009
16. Nacher M, Roue T. Cancer screening and prevention in the tropics. In: Droz JP, Carme B, Couppié P, Nacher M, Thiéblemont C, editors. Tropical Hemato-Oncology. Springer; 2015.
17. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012; Etude à partir des registres

des cancers du réseau Francim - Partie 1: tumeurs solides. Institut de Veille Sanitaire; 2013.

18. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx> . 2015.

Ref Type: Online Source

19. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-1145.

20. Registre du cancer de Guyane. <http://www.ars.guyane.sante.fr/Registre-des-cancers-de-Guyane.96173.0.html> . 2014.

Ref Type: Online Source

21. Douine M, Roue T, Fior A, Adenis A, Thomas N, Nacher M. Survival of patients with invasive cervical cancer in French Guiana, 2003-2008. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125(2):166-167.

22. Roue T. Epidemiology of cancers in French Guiana: Analysis of data from the Cancer Registry of French Guiana (in French). <https://www.theses.fr/185122809> . 2014.

Ref Type: Online Source

23. de Martel C., Ferlay J, Franceschi S et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607-615.

24. Roue T, Nacher M, Fior A et al. Cervical cancer incidence in French Guiana: South American. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(5):850-853.

25. Institut National du Cancer. Troisième Plan Cancer 2014-2019. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs> . 2016.

Ref Type: Online Source

26. Bianco L. Pratique de la cancérologie en milieu équatorial; étude rétrospective sur trois années (2010-2012). Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud; Université des Antilles et de la Guyane; 2014.

27. Tarlowska L, Lukawska K, Mielcarzewicz Z et al. Comparison of the FIGO and TNM staging systems for uterine cervix cancer based on classification of 6193 cases. *Gynecol Oncol* 1976;4(3):270-277.

28. Gehan E. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika* 1965;52:203-224.

29. Finney DJ. The Fisher-Yates test of significance in 2x2 contingency tables. *Biometrika* 1948;35:145-156.

30. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.

31. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):163-170.

32. Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Statistics Soc* 1972;34:187-220.

33. Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika* 1970;57:579-594.

34. INCa. Cancer du col de l'utérus. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Points-cles> . 2018.

Ref Type: Online Source

35. Denny L, Adewole I, Anorlu R et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in invasive cervical cancer in sub-Saharan Africa. *Int J Cancer* 2014;134(6):1389-1398.

36. Réseau Espace Santé Cancer. Référentiels / Bonnes pratiques. <http://espacecancer.sante-ra.fr/pages/referentiels.aspx> . 2018.

Ref Type: Online Source

37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Harmonized Guidelines™ for Sub-Saharan Africa. <https://www.nccn.org/framework/> . 2017.

Ref Type: Online Source

38. Bravo IG, de SS, Gottschling M. The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses. *Trends Microbiol* 2010;18(10):432-438.

39. de Sanjosé S, Alemany L. HPV and cancer: epidemiology and mechanism of carcinogenesis of the virus HPV. In: Droz JP, Carme B, Couppié P, Nacher M, Thiéblemont C, editors. *Tropical Hemato-Oncology*. Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2015:143-156.

40. Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV: Molecular pathways and targets. *Curr Probl Cancer* 2018.

41. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7(1):11-22.

42. de SS, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:2-13.

43. Denis F, Hanz S, Alain S. [Clearance, persistence and recurrence of HPV infection]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(4):430-440.

44. Adenis A, Dufit V, Douine M et al. Predictors of abnormal cytology among HPV-infected women in remote territories of French Guiana. *BMC Womens Health* 2018;18(1):25.

45. Adenis A, Dufit V, Douine M et al. High prevalence of HPV infection in the remote villages of French Guiana: an epidemiological study. *Epidemiol Infect* 2017;145(6):1276-1284.

46. Adenis A, Dufit V, Douine M et al. The singular epidemiology of HPV infection among French Guianese women with normal cytology. *BMC Public Health* 2017;17(1):279.

47. Dufit V, Adenis A, Douine M et al. Epidémiologie de l'infection à papillomavirus chez les femmes âgées de 20 à 65 ans résidant dans les communes isolées de Guyane Française: adapter l'action au territoire. BEH I, editor. <http://www.hal.inserm.fr/inserm-01407222/document> 34, 588-597. 2016.

Ref Type: Online Source

48. de Boer MA, Peters LA, Aziz MF et al. Human papillomavirus type 16 E6, E7, and L1 variants in cervical cancer in Indonesia, Suriname, and The Netherlands. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):488-494.

49. Badial RM, Dias MC, Stuqui B et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection

1. Medicine (Baltimore) 2018;97(14):e9545.

50. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002;2(5):342-350.

51. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD009069.

52. HAS. Gardasil-9. Avis d'efficience. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/gardasil9_12092017_avis_efficience.pdf. 2017.

Ref Type: Online Source

53. Ministère de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales - infections à HPV. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf, 22-23. 2018.

Ref Type: Online Source

54. Rosen BL, Shepard A, Kahn JA. US Health Care Clinicians' Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Human Papillomavirus Vaccination: A Qualitative Systematic Review. Acad Pediatr 2018;18(2S):S53-S65.

55. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial

2. BMJ 2010;341:c3493.

56. Einstein MH, Baron M, Levin MJ et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years

1. Hum Vaccin 2009;5(10):705-719.

57. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines . http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS HPV_statement_17Dec2015.pdf .2015.

Ref Type: Online Source

58. ANSM. Site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. <http://ansm.sante.fr> . 2018.

Ref Type: Online Source

59. Botha MH. Cervical cancer. In: Droz JP, Carme B, Couppié P, Nacher M, Thiéblemont C, editors. Tropical Hemato-Oncology. Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2015:303-314.

60. HAS. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf .2010.

Ref Type: Online Source

61. ANAES. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2002/19/beh_19_2002.pdf BEH-9, 81-84. 2002.

Ref Type: Online Source

62. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(10):687-5.

63. HAS.

Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et place du double marquage immuno-histochimique . https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/evaluation_de_la_recherche_des_hpv_en_depistage_primaire_des_lesions_precancereuses_et_cancereuses_du_col_de_luterus_-_feuille.pdf . 2017.

Ref Type: Online Source

64. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(7):e453-e463.

65. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011;12(10):933-980.

66. Valmy L, Gontier B, Parriault MC et al. Prevalence and predictive factors for renouncing medical care in poor populations of Cayenne, French Guiana. *BMC Health Serv Res* 2016;16:34.

Annexe 2 - Classification du cancer du col de l'utérus

T — Tumeur primitive^{1,2}

TNM FIGO

Catégories Stades

TX		Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée
T0		Pas de signe de tumeur primitive
Tis	0	Carcinome in situ (carcinome pré-invasif)
T1	I	Carcinome cervical limité au col de l'utérus (Ne pas tenir compte des cas s'étendant au corps utérin)
T1a	IA	Carcinome invasif diagnostiqué seulement par histologie. Toutes les lésions macroscopiquement visibles — même avec invasions superficielles — sont à classer T1b/Stade IB
T1a1	IA1	Invasion du tissu conjonctif de moins de 3.0 mm de profondeur et de 7.0 mm ou moins en diffusion horizontale
T1a2	IA2	Invasion du tissu conjonctif comprise entre 3.0 mm et 5.0 mm avec une diffusion horizontale de 7.0 mm au maximum

Note: La profondeur d'invasion ne doit pas être supérieure à 5 mm à partir de la base de l'épithélium de surface ou glandulaire ou il prend son origine. La profondeur d'invasion est définie par la distance entre la jonction épithélio-conjonctive la plus proche et le point le plus profond de l'invasion. La présence d'embolies vasculaires, veineux ou lymphatique, n'affecte pas la classification.

T1b	IB	Lésion cliniquement visible limitée au col ou à des lésions microscopiques supérieures à T1a2/IA2
T1b1	IB1	Lésion cliniquement visible de 4.0 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T1b2	IB2	Lésion cliniquement visible supérieure à 4 cm dans sa plus grande dimension
T2	II	Tumeur s'étendant au-delà du col mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
T2a	IIA	Sans infiltration du paramètre
T2b	IIB	Avec infiltration du paramètre
T3	III	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne, infiltrant le tiers inférieur du vagin, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein muet
T3a	IIIA	Tumeur intéressant le tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
T3b	IIIB	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne ou présence d'hydronéphrose ou d'un rein muet
T4	IVA	Tumeur envahissant la muqueuse vésicale ou rectale ou s'étendant au-delà du petit bassin

Note: La présence d'un œdème bulleux n'est pas un motif suffisant pour classer une tumeur en T4.

M1 IVB Métastases à distance

N - Extension ganglionnaire régionale³

NX On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux et/ou juxta-régionaux

N0 Pas de signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

N1 Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

M - Métastase à distance

MX On ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance

M0 Pas de signes de métastases à distance

M1 Présence de métastases à distance

Stadification

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IA1	T1a1	N0	M0
Stade IA2	T1a2	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IB1	T1b1	N0	M0
Stade IB2	T1b2	N0	M0
Stade IIA	T2a	N0	M0
Stade IIB	T2b	N0	M0
Stade IIIA	T3a	N0	M0
Stade IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b	quelque soit N	M0
Stade IVA	T4	quelque soit N	M0
Stade IVB	quelque soit T	quelque soit N	M1

1 AJCC (2002). *AJCC Cancer Staging Manual. Sixth ed. Springer Verlag: New York.*

UICC (2002). *TNM classification of malignant tumors. Sixth ed. John Wiley & Sons: New York.*

2 Un support technique pour des questions spécifiques à propos de la classification TNM est disponible sur le site internet <http://tnm.uicc.org>.

3 Les adénopathies régionales correspondent aux ganglions du paramètre, aux ganglions hypogastriques (obturateurs), aux ganglions iliaques externes, aux ganglions iliaques primitifs et pré sacrés.

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.
Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.
Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.
Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.
Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,
Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD
DEMANDE D'IMPRIMATUR

NOM ET PRENOM : GUEVARA Hemerson

SUJET DE LA THESE : Cancer du col de l'utérus : retard au diagnostic, impact sur la pratique de médecine générale

THESE : Médecine QUALIFICATION : Médecine Générale ANNEE : 2018

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2018ANTI0336

MOTS CLEFS : Cancer, col Utérus, épidémiologie, diagnostic, facteurs pronostiques, prévention, dépistage, Guyane, Pratique Médecine Générale

RESUME DE LA THESE :

Aim

French Guiana is the French Overseas Department which grows the faster in terms of population and economics. Oncology in the three public regional hospitals was developed in 2010 through framework conventions with "Centre Léon Bérard", comprehensive cancer center in Lyon. Cervix cancer is the second cancer in incidence in women in French Guiana. There are only few publications on the epidemiological aspects of this cancer and none on clinical management in French Guiana. Therefore, it was decided to list all the patients who were followed in the three hospitals between January 2010 and December 2017. We were thus able to study the different clinical aspects of this cancer and also the role of health providers in this multicultural environment. This analysis provides evidence of the public health problem faced by the generalist in French Guiana.

Patients and methods

We collected the clinical files of all cervix cancer patients seen at the three hospitals in French Guiana through the multidisciplinary consultation meetings. We found 144 cases between 1 January 2010 and 31 December 2017. A standard questionnaire was used to retrospectively analyze patients' medical files. Staging was performed according to FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique). Patients with localized disease were treated by surgery (conisation; different hysterectomy procedures +/- lymph-node dissection (LND); Patients with locally advanced disease had staging procedure (PET scan + coelioscopic LND) and Radio-chemotherapy +/- brachytherapy; patients with advanced disease had upfront chemotherapy +/- Radio-chemotherapy. Overall survival was established from diagnosis to last follow-up visit or death. Cut-off date was 28/02/2018. Univariate analysis was based on Kaplan Meier estimates and multivariate analysis used a Cox regression model.

Results

On 144 patients, the median age at diagnosis was 48 years (extremes 27-91 years) and 60% of them were living on the coast, with easy access to medical care. Forty-five percent of patients were born in French Guiana. Precarity was present in a third of patients. Ten to twenty percent of patients had comorbidities, namely hypertension, diabetes, obesity and cardiovascular diseases. Ten out of 58 patients tested for HIV infection had disease. Pregnancy/Parity was unknown in 28 patients. In the other patients' median pregnancy and parity numbers were 5 and 4 respectively. Diagnosis was performed: during screening in 46 patients, occurrence of breakthrough bleeding in 64 patients, symptoms related to advanced disease in 13 patients, various gynecological follow up in 7 patients, occurrence of pains in 7 patients, pregnancy in one patient and unknown reason in 6 patients. Median time interval between diagnosis and therapeutic management was 5.4 months (extremes 0- 6 years). Histology was cervix adenocarcinoma in 5 patients, undifferentiated carcinoma and endocrine carcinoma in one patient respectively; all other patients had squamous cell carcinoma. FIGO stage was: localized (Tis – T1a2) in 36 patients; locally advanced (T1b1 – T3a) in 64 patients; advanced (> T3a) in 36 patients; unknown in one patient. In the univariate analysis none of the following variables were significant on overall survival: age, hospital, FIGO stage, place of life, place of birth, time interval from diagnosis to therapeutic management, HIV infection. Nevertheless there were interactions between time interval/precarity, precarity/place of birth and precarity/hospital. In multivariate analysis precarity was found poor prognostic factor ($p = 0.036$) and time interval, precarity and place of life were factors of an advanced FIGO stage.

Conclusion

This study has allowed discussing the major facts on cervix cancer management in French Guiana. It shows the importance of public health problems in this patients' population: access to caregivers, precarity, and accessibility to health structures and cultural diversity. General practitioners are key-actors in this setting. Prevention and screening is a key solution to increase outcome of patients with cervix cancer through fast and quality controlled clinical management. GP must be integrated in this health care pathway.

JURY:

Président : Professeur P. Coupié Juges :

- Professeur M Nacher
- Professeur JP. Droz