

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° : 156

THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention : D.E.S d'oncologie option radiothérapie

PAR

BOCKEL Sophie, née le 18/12/1987 à Strasbourg

**« Expérience clinique en curiethérapie adaptative guidée par l'image chez des
patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé. »**

Président de thèse : Professeur Georges Noel,

Professeur Directeur de thèse : Professeur Cyrus Chargari


FACULTÉ DE MÉDECINE
 (U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

 Edition MARS 2018
 Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
 DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
 M. GAUTIER Christophe

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

 BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Straus (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matfhieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAU LHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispô 31.07.2019)	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--	--------------------------

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99
 BURGARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire audessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements:

À Monsieur le professeur Georges Noel

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Pour votre enseignement, pour votre disponibilité et vos encouragements, de Strasbourg à Paris, et pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée, veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le professeur Cyrus Chargari

Merci de m'avoir confié ce sujet de thèse. Merci pour tes enseignements, ta disponibilité, ta réactivité, mais aussi pour la préparation de l'ESTRO et l'encadrement de la thèse. Merci de m'avoir formée à la curiethérapie, c'était un réel plaisir de d'apprendre et de travailler avec toi !

À Monsieur le professeur Gabriel Malouf

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire l'honneur de participer à mon jury de soutenance de thèse pour y apporter votre expertise.

À Madame le docteur Delphine Antoni

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse pour y apporter ton expertise. Merci pour ton écoute et ton soutien si précieux tout au long de mon cursus d'interne. Tes enseignements et ton amitié m'ont beaucoup apporté.

A tous les grands médecins que j'ai eu la chance de rencontrer

Merci pour votre vision de la médecine, votre enseignement d'excellence, et cette humanité que vous savez partager :

Jean-Pierre Bergerat, Elisabeth Quoix, Jean-Emmanuel Kurtz, Luc Fornecker, Philippe Barthélemy, Bertand Menecier, Bruno Lioure, Raoul Herbrecht, Cécile Fohrer, Karine Bilger, Shanti Ame, Pierre Trunzer, Marius Pop, Catherine Schumacher, Pierre Salze, Eric Deutsch, Sofia Rivera, Christine Haie-Meder, Alberto Bossi, Frédéric Dhermain, Guillaume Louvel, Stephanie Bolle, Pierre Blanchard, Cécile Le Pechoux, Yun gan Tao, Pierre Maroun, Elisa Folino, Patrick Ezra, Anne Marie Elgard, Alain Grandgirard, Monique Noirclerc.

A Eric Deutsch :

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service. Merci également pour la confiance que vous m'accordez dans mes projets, que ce soit pour le master 2 qui vient de se terminer ou pour le futur assistantat. Je suis heureuse et honorée de pouvoir poursuivre l'aventure à Gustave Roussy.

A Sofia Rivera :

Merci pour tous tes enseignements, ton écoute, ton éthique, ton sourire et tes conseils. C'est avec un immense plaisir que j'ai travaillé à tes côtés, et je suis honorée de poursuivre mon post-internat au sein de ton service.

A Christine Haie-Meder :

Merci pour vos enseignements et votre gentillesse. Merci également pour avoir rendu possible ce travail, et pour le temps que vous avez pris aux différentes relectures, y apportant ainsi votre expertise mondialement reconnue.

A tous les chefs de clinique et assistants qui m'ont appris la médecine, en espérant être à mon tour aussi compétent et bienveillant que vous l'avez été :

Laure De Cock, Nathalie Prim, Cesar Mathau, Elise Toussaint, Céline Vigneron, Ioana Lazarescu, Pierre Gustin, Gabriele Corragio, Angela Botticella, Angela Boros, Estelle Bronsart, Jérôme Durand Labrunie, Azaël Berger.

A l'équipe de radiothérapie et de curiethérapie de Gustave Roussy :

Marie Catherine Gensse, Isabelle Dumas, Anne Sophie Duhamel, Myriam Azzoni, Anne Tailleur, Cynthia Baratiny, Monique Goret, Christine Olive, Ana Chauvain, Florence Villaret, Jacqueline Broumault, Ludovic Boisgirard, Marjolaine Chev , Guillaume Auzac, Florent Martinetti.

A à tous mes anciens co-internes,

- Les filles de Strasbourg : Clara, In s, Audrey, Chlo line. C'était merveilleux de travailler avec vous, vous me manquez !
- Jonathan et Laura, j'ai adoré le semestre passé en HDJ à vos côtés.
- Youssef, Thomas, Clément, Waisse, Yvan, Adrien, Lucas.
- Laure D. et Laure P., Frédérique, Marie-Pierre, qui en tant qu'aînées, m'ont beaucoup appris en début d'internat.
- Alice, Justine, Célestine.
- Les co-internes de l'IGR : Claire, Fabio, Tami, Kevin, Warren, Marc, Laura, Guillaume, Chloé, Elena, Kamel, Charlotte, Wassim.

Merci pour ces belles rencontres !

A Alexandre et Antoine,

Merci pour votre aide tout au long de ce long parcours qu'est l'élaboration/rédaction d'un article !

A Claire,

Merci pour ton soutien sans faille depuis mon arrivée à l'IGR. Merci pour l'escalade et le ski de rando ;) Je suis heureuse de pouvoir travailler avec une amie comme toi !

A Clara,

Merci pour tous ces moments partagés. Je t'adore !

A Bénédicte,

Merci à toi ma partenaire de Master 2 ☺ J'espère t'avoir un jour comme collègue à Paris !

A ma famille et amis de toujours

J'ai énormément de chance de vous avoir :

A Magali : merci pour ton amitié si précieuse. Merci d'être toujours là pour moi. Aussi merci à ton « âme sœur » Jo, à ta maman, Pia et à tes deux sœurs, Syb et Esther, pour m'avoir toujours accueillie à bras ouverts !

A Myriam : merci pour les années passées ensemble à la Fac et celles à venir ! Je suis heureuse de t'avoir comme amie.

A ma mère et à mon père : merci pour votre soutien et vos conseils. Merci pour tout l'amour que vous me donnez. Je suis fière d'avoir suivi le même chemin que vous.

A ma sœur Agathe : merci d'être toujours là, malgré la distance. Je suis fière d'être ta petite sœur 😊

A Grand-Pa : merci pour tous ces moments passés ensemble, je suis fière de soutenir ma thèse devant toi. J'espère que Grand-Ma me regardera aussi !

A Papi, Mamie et Grand-Ma

Et à toi, mon rayon de soleil, qui m'a tenu la main durant toute cette année.

Table des matières

Liste des abréviations utilisées	22
Index des tableaux	24
Index des figures	25
Index des annexes	27
Introduction	28
1. Généralités sur les cancers du col utérin localement avancés	30
1.1. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus	30
1.2. Bilan initial et évaluation du risque	31
2. Principes de prise en charge des cancers du col utérin localement avancés	32
2.1. Principes généraux	32
2.2. Radiothérapie externe	34
2.2.1 <i>Évolution des techniques</i>	34
2.2.2 <i>Définition des volumes cibles d'un cancer du col de l'utérus en place</i>	36
2.2.3 <i>Doses et fractionnement</i>	37
2.3. Curiethérapie	38
2.3.1 <i>Place de la curiethérapie dans les cancers du col utérin localement avancés</i>	38
2.3.2 <i>Apport de l'imagerie</i>	40
2.3.3 <i>Procédure de curiethérapie</i>	44
2.3.4 <i>Volumes cibles et doses prescrites</i>	49
2.3.5 <i>Optimisation de la dosimétrie</i>	52
2.3.6 <i>Curiethérapie bas débit de dose (BDD), à débit pulsé (PDR) et à haut débit (HDR)</i>	

3. Réduction du volume tumoral après RCT : signification pronostique et implications pour la curiethérapie adaptative guidée par l'image	54
3.1. Rappel de la problématique	54
3.2. Matériels et méthodes	55
3.2.1 <i>Patientes</i>	55
3.2.2 <i>Traitements</i>	56
3.2.3 <i>Définition du GTV et des anomalies biologiques</i>	58
3.2.4 <i>Suivi</i>	60
3.2.5 <i>Analyse statistique</i>	60
3.3. Résultats	62
3.3.1 <i>Patientes, biologie, et tumeurs au moment du diagnostic</i>	62
3.3.2 <i>Traitements et paramètres dosimétriques au moment de la curiethérapie</i>	65
3.3.3 <i>Survie et contrôle de la maladie</i>	67
3.3.4 <i>Prédiction de survie par le GTV</i>	67
3.3.5 <i>Prédiction de survie par la réponse tumorale et la biologie</i>	69
3.3.6 <i>Régression tumorale et analyse de la relation dose-effet</i>	71
3.4. Discussion	81
4. TRAK et toxicité digestive	86
4.1. Rappel de la problématique	86
4.2. Patientes et méthodes	87
4.2.1 <i>Patientes et traitements</i>	87
4.2.2 <i>Suivi</i>	88
4.2.3 <i>Analyse statistique</i>	89
4.3. Résultats	89
4.3.1 <i>Patientes et tumeurs</i>	89
4.3.2 <i>Traitements</i>	90
4.3.3 <i>Type de toxicités</i>	93

4.3.4 <i>Facteurs associés à la morbidité digestive</i>	95
4.4. Discussion	99
5. Conclusion	104
Travail soumis	107
Conclusions signées par Monsieur le Doyen	108
Annexes	109
Bibliographie	111
Attestation sur l'honneur concernant le plagia	133

Liste des abréviations utilisées

2D : bidimensionnelle

3D : tridimensionnelle

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AUC : *area under the curve* – aire sous la courbe

BDD : bas débit de dose

CTV_{IR} : *clinical target volume* – volume cible anatomo-clinique, risque intermédiaire

CTV_{HR} : *clinical target volume* – volume cible anatomo-clinique, haut risque

D_{2cm3} : dose mesurée dans les 2 cm³ les plus irradiés

D_{0,1cm3} : dose mesurée dans les 0,1 cm³ les plus irradiés

DFS : *disease-free survival* – survie sans maladie

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

GEC-ESTRO : The Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) and the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)

GTV : *gross tumor volume* – volume tumoral macroscopique

HDR : *high dose rate* – haut débit de dose

HDV : histogramme dose-volume

HPV : *Human Papillomavirus* – papillomavirus humain

HR : hazard-ratio

IC95% : intervalle de confiance à 95%

ICRU : International Commission on Radiation Units

IQ : interquartile

IQR : *interquartile range* – interquartile range

IRM : imagerie par résonance magnétique

LC : *local control* – contrôle local

OAR : organe à risque

OS : *overall survival* – survie globale

PDR : *pulse dose rate* – curiethérapie à débit pulsé

PTV : *Planning Target Volume* – volume cible prévisionnel

RCMI : radiothérapie par modulation d'intensité

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RCT : radiochimiothérapie concomitante

RTE : radiothérapie externe

RTC-3D : radiothérapie conformationnelle 3D

SE : *standard error* – erreur standard

TEP : tomographie par émission de positons

TRAK : *total reference air kerma* – kerma de référence total dans l'air

TPS : Treatment planning systems – systèmes de planification de traitement

Index des tableaux

Tableau 1. Radiothérapie des cancers du col utérin : contraintes de doses	38
Tableau 2. Caractéristiques des patientes et des tumeurs	63
Tableau 3. Paramètres biologiques des patientes avant chimiothérapie	64
Tableau 4. Traitements et volume tumoral	66
Tableau 5. Résultats des analyses univariées et multivariées (Cox) : survie globale et survie sans progression	73
Tableau 6. Résultats des analyses univariées (Cox) : contrôle local et contrôle métastatique à distance	74
Tableau 7. Caractéristiques des patientes, des tumeurs, et des traitements	92
Tableau 8. Type de toxicité digestive tardive parmi les patients indemnes de récurrence locale	94
Tableau 9. Facteurs associés à une toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 en analyse univariée	96

Index des figures

Figure 1. Représentation 2D des isodoses (à gauche), réalisée à partir de clichés radiologiques et des points de référence (à droite).	41
Figure 2. Le système de Manchester. Définition des points A et B.	41
Figure 3. Détermination des points de référence ICRU vésical et rectal.	42
Figure 4. Empreinte personnalisée réalisée en consultation.	45
Figure 5. Exemples d'applicateurs moulés vaginaux.	46
Figure 6. Étapes de l'implantation utéro-vaginale : dilatation de l'ostium cervical (1), cathétérisme endo-utérin (2), mise en place de l'applicateur (3 et 4).	47
Figure 7. Applicateur d'Utrecht.	48
Figure 8. Imagerie échographique systématique per-curiethérapie.	49
Figure 9. IRM de traitement réalisée applicateur en place.	50
Figure 10. Définition des volumes cibles selon les recommandations du GEC-ESTRO.	51
Figure 11. Estimation de la survie globale selon le volume tumoral au diagnostic (A) et au moment de la curiethérapie (B), stratifié sur le stade FIGO	68
Figure 12. Estimation de la survie globale (A), de la survie sans progression (B), de la récurrence locale (C) ou à métastatique à distance (D) en fonction de la régression de la taille tumorale.	70
Figure 13. Matrice de corrélation entre la taille tumorale, le volume tumoral et la biologie.	72
Figure 14. Estimation du contrôle local à 3 ans en fonction de la réponse volumétrique (A) et association entre la régression du volume tumoral au moment de la curiethérapie et la D90 du CTV_{HR}	76

Figure 15. Estimation du contrôle local à 3 ans chez les patientes avec (A) ou sans (B) régression optimale du volume tumoral, en fonction de la D_{90} CTV _{HR} , et association entre le volume du CTV _{HR} au moment de la curiethérapie et la D_{90} CTV _{HR} (C).....	77
Figure 16. Probabilité de contrôle tumoral (PCT) selon le contrôle local, stratifié sur le pourcentage de réduction du GTV entre le diagnostic et la curiethérapie.....	79
Figure 17. Estimation du contrôle local à 3 ans chez les patientes ayant un volume du CTV _{HR} < 25cm ³ (A) ou > 25cm ³ (B), en fonction de la dose au CTV _{HR} ; et association entre le volume du CTV _{HR} et la D_{90} du CTV _{HR}	80
Figure 18. Estimation de la probabilité d'incidence de toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 parmi les patientes indemnes de récurrence locale.....	94
Figure 19. Courbe de corrélation entre le TRAK et volume englobé par l'isodose de référence ($p < 10^{-5}$, $\rho = 0,84$).....	97
Figure 20. Incidence cumulée de la toxicité digestive tardive en fonction du TRAK.....	98

Index des annexes

Annexe 1. Classification FIGO (2009) et TNM (8 ^e édition) des cancers du col utérin.	109
Annexe 2. Algorithme de prise en charge des cancers du col de l'utérus, d'après les recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale 2017.	110

Introduction

La curiethérapie est une pierre angulaire dans le traitement des cancers du col utérin [1]. En situation préopératoire, elle constitue une option pour les patientes présentant une tumeur de petite taille sans extension vaginale ou paramétriale. En cas de tumeur localement évoluée, elle permet de compléter le traitement par radiothérapie externe et d'améliorer le contrôle local. La curiethérapie permet d'obtenir de fortes doses au contact de la tumeur et son fort gradient de dose permet d'épargner plus facilement les tissus sains. De plus, étant implantées au contact ou dans la tumeur, même en cas de mouvement du patient, les sources conservent leur position correcte par rapport à la tumeur.

Comme l'ensemble des techniques d'irradiation, la curiethérapie utéro-vaginale a également bénéficié de plusieurs innovations technologiques dans le but d'optimiser la dose délivrée aux volumes cible tout en réduisant autant que possible l'exposition des organes à risque (OARs). La plus importante a été l'intégration de l'imagerie 3D dans la planification dosimétrique. Ainsi, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de mieux caractériser l'extension tumorale initiale et d'intégrer en trois dimensions la régression tumorale après radiochimiothérapie concomitante (RCT). Elle trouve une place toute particulière dans la stratégie de planification dosimétrique. Permettant une optimisation 3D, elle permet d'améliorer la technique de curiethérapie en la personnalisant à la morphologie de chaque patiente et à la configuration de chaque tumeur.

Ce travail, mené sur une large cohorte de patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé, traitées de manière homogène par RCT suivie d'une curiethérapie

adaptative guidée par IRM, a pour but de mettre en lumière l'impact dosimétrique et clinique de l'intégration systématique de l'IRM dans la planification en curiethérapie, et ce à travers deux travaux distincts menés à Gustave Roussy:

- l'IRM au moment de la planification de la curiethérapie permet de déterminer avec précision et de manière systématique la régression du volume tumoral suite à la RCT. L'objectif de ce premier travail était d'évaluer le caractère pronostique d'une régression du volume tumoral sur la survie et le contrôle local dans les cancers du col utérin localement avancés.
- l'IRM au moment de la planification de la curiethérapie permet la délimitation précise des organes à risques, étape indispensable à l'optimisation dosimétrique, et permettant de limiter la dose qui leur est délivrée. Ainsi, grâce aux contraintes dose/volume appliquées à la vessie et au rectum, il est à présent possible de contrôler au mieux le risque de toxicité précoce ou tardive. Malheureusement, aucune contrainte dose/volume appliquée au grêle ou au sigmoïde n'a pu être associée au risque de développer une toxicité digestive tardive. Le but de ce deuxième travail était de trouver un paramètre physique associé à la toxicité digestive tardive, permettant ainsi d'identifier les situations les plus à risque de telles complications, et de cette manière de mieux les contrôler.

Chacune de ces études constitue une expérience unique de la curiethérapie guidée par l'IRM et s'inscrit dans une logique commune : optimiser la prise en charge des cancers du col utérin.

1. Généralités sur les cancers du col utérin localement avancés

1.1. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est le 4^{ème} cancer le plus fréquent de la femme, avec 528.000 nouveaux cas estimés en 2012 à travers le monde. Cependant, environ 85% de ces cas surviennent dans les pays en développement, où il constitue la 2^{ème} cause de cancer de la femme, touchant près de 12% des femmes, et la 3^{ème} cause de décès par cancer (230.200 en 2012) [2,3]. En France, il représente le 11^{ème} cancer le plus fréquent de la femme, avec environ 3.000 nouveaux cas par an, et la 12^{ème} cause de décès par cancer avec environ 1.100 décès par an, estimés en 2015 [4]. Cette différence géographique dépend d'une part de la prévalence de l'infection par le papillomavirus humain (HPV), et d'autre part, de l'accessibilité aux programmes de dépistage différente en fonction des pays, permettant la détection précoce et la résection des lésions pré-cancéreuses [5–7].

Le virus de l'HPV, de transmission sexuelle, est impliqué dans l'oncogenèse de 90 à 100% des cancers du col utérin [8,9]. Ainsi, les principaux facteurs de risque rapportés sont un âge jeune lors du premier rapport sexuel, une multiplicité des partenaires sexuels et un grand nombre de grossesses. Trois vaccins contre les infections à HPV disposent actuellement d'une AMM en Europe : CERVARIX®, GARDASIL® et GARDASIL 9®. Les deux premiers, disponibles depuis 2006, protègent contre les deux génotypes responsables de 70% des cancers du col utérin (HPV-16 et 18). Le dernier, ayant eu une AMM en 2015, confère une protection contre neuf génotypes responsables de 90% des cancers du col utérin.

La mise en place de programmes de dépistage depuis plusieurs dizaines d'années a permis de faire diminuer l'incidence du cancer du col utérin dans les pays développés d'au moins 4% par an, et de 70% globalement [10,11]. Ceci concerne plus particulièrement les stades avancés, avec une réduction des stades III, ou plus, estimée à 95% en Angleterre [12]. Malgré tout, la majorité des cancers du col utérin sont diagnostiqués à un stade localement avancé, soit de stade IB2 à IVA et trois quarts concernent des patientes âgées de 25 à 64 ans [4,13]. Les stades IVA de la classification de FIGO, caractérisés par l'envahissement des organes pelviens adjacents, sont rares et comptent pour environ 2% des cancers du col utérin [14].

Les principaux facteurs pronostiques des cancers du col de l'utérus localement avancés sont le type histologique, l'état général, le stade tumoral selon la classification de FIGO, la taille tumorale, le grade, l'extension ganglionnaire, et l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine [15].

Concernant le type histologique, les carcinomes épidermoïdes comptent pour environ 70 – 80% des cancers du col utérin, et les adénocarcinomes pour 20 – 25%, ces derniers étant de moins bon pronostic [15]. Bien plus rares, on retrouve les autres tumeurs épithéliales (adénosquameux, adénoïdes kystiques, neuro-endocrines, indifférenciés), les tumeurs mésoenchymateuses, les tumeurs mélanocytaires, les lymphomes et les localisations secondaires [16].

1.2. Bilan initial et évaluation du risque

La stadification des tumeurs cervicales est réalisée en fonction de la classification FIGO et de l'Union for International Cancer Control (UICC) TNM (8^{ème} édition). Classiquement, l'évaluation de la taille tumorale, de l'envahissement vaginal ou paramétrial, et de l'extension vésicale et rectale, nécessite un examen

gynécologique complet, éventuellement sous anesthésie générale, complété d'une exploration endoscopique, avec cystoscopie, rectoscopie, en cas de doute avec un envahissement vésical ou rectal, et biopsies tumorales. Le bilan d'imagerie par scanner abdominal permet de détecter les adénopathies, tandis que l'IRM pelvienne permet l'évaluation de la taille de la tumeur, la pénétration stromale, l'envahissement des paramètres, et l'extension au vagin et au corps de l'utérus [17]. La tomographie par émission de positons (TEP), permet de rechercher une localisation secondaire à distance, en particulier dans les aires lombo-aortiques. Cependant, il est estimé que la TEP présente une sensibilité de 53% à 73% et une spécificité de 90% à 97% pour la détection de l'envahissement des aires lombo-aortiques dans les stades précoces (IB1-IIA1), et une sensibilité de 75% avec une spécificité de 95% dans les stades plus évolués [18]. Ainsi, la TEP présente une place limitée pour les stades précoces (<4 cm) [19] et le taux de faux négatif non négligeable en région lombo-aortique, qui peut atteindre 25% chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne bilatérale, fait discuter un curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification dans les cancers localement avancés (définis par les stades FIGO IB2 à IVA), sans fixation ganglionnaire lombo-aortique pour guider la détermination des volumes de radiothérapie externe [20,21].

2. Principes de prise en charge des cancers du col utérin localement avancés

2.1. Principes généraux

La Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) a récemment actualisé ses recommandations en termes de prise en charge des cancers du col utérin [16].

Toute prise en charge doit avoir fait l'objet d'une présentation du dossier des patientes et d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement de référence des cancers du col utérin localement avancés (IB2 à IVA) consiste en une radio chimiothérapie (RCT) concomitante depuis près de 20 ans, sur la base de cinq essais randomisés rapportant un bénéfice en survie sans maladie (*disease-free survival*, DFS) et en survie globale (*overall survival*, OS) avec la RCT concomitante, par rapport au standard de l'époque radiothérapie/hydroxyurée. Le bénéfice en terme de survie globale de la RCT est le plus marqué pour les stades I/II, de l'ordre de 10%, plutôt que pour les stades III/IVA (environ 3%) [22]. L'irradiation est pelvienne ± lombo-aortique, en fonction de l'extension de maladie, et s'étale sur 5 semaines. La chimiothérapie la plus couramment utilisée est le cisplatine hebdomadaire 40mg/m² pendant la radiothérapie, soit 5-6 cures [22].

La curiethérapie utéro-vaginale de complément fait également partie du traitement standard [23,24]. Les avancées technologiques en imagerie et en planification de traitement ont permis d'arriver à une curiethérapie de précision, capable de délivrer une dose importante dans les volumes cibles, améliorant ainsi le contrôle local et la survie des patientes, tout en autorisant une épargne relative des tissus sains comme la vessie, le rectum, le sigmoïde et l'intestin grêle [25–27]. A ce jour, ces caractéristiques ne peuvent toujours pas être reproduites par des techniques de radiothérapie externe, même les plus récentes [28]. Elle est organisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe. Il a été démontré que la durée totale de traitement devait être maintenue sous le seuil des 55 jours. Dépasser ce délai expose à une réduction significative du contrôle local [29].

La chirurgie première n'est pas indiquée. La chirurgie de complément (allant de l'hystérectomie à l'exentération pelvienne) n'est pas systématique [30]. Elle ne

semble pas apporter de bénéfice de survie alors qu'elle augmente significativement la morbidité sévère tardive, en particulier urinaire [31,32]. Après réponse complète, le bénéfice d'une chirurgie de clôturation avait été évalué dans l'essai clinique GYNECO 02 pour des patientes atteintes de cancers du col utérin stade IB2 ou II. Celui-ci ne retrouvait pas de bénéfice clinique significatif à la chirurgie, mais l'essai avait été interrompu prématurément pour recrutement insuffisant [33]. La chirurgie est toutefois envisageable et à discuter en RCP en cas de résidu tumoral sur le bilan de fin de traitement, à 6-8 semaines de la fin de la curiethérapie, ou de progression, dans le cas où une exérèse complète est envisageable. Les patientes ont alors toutefois un très mauvais pronostic, marqué par une incidence très élevée des évolutions métastatiques précoces [16,30,34,35].

2.2. Radiothérapie externe

2.2.1 Évolution des techniques

La radiothérapie bénéficie depuis plusieurs décennies d'évolutions technologiques concernant les machines, les logiciels, et l'imagerie, permettant d'améliorer la sécurité et l'optimisation des traitements. La fin des années 1990 connaît l'avènement de la radiothérapie conformationnelle 3D (RTC-3D), où le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en trois dimensions. Elle utilise une dose uniforme d'irradiation avec une distribution de dose conformée à la géométrie de la tumeur. La RTC-3D a été permise par l'utilisation combinée de l'imagerie tridimensionnelle et des collimateurs multi lames motorisés et contrôlés par ordinateurs, qui ont permis d'adapter la forme du faisceau d'irradiation à celle de la tumeur avec une précision millimétrique et ceci de façon reproductible [36].

L'utilisation de systèmes de planification de traitement (TPS) pour le calcul dosimétrique a permis la simulation et l'optimisation précise de la distribution des doses reçues par le volume cibles [36].

Plus récemment, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une RTC-3D dans laquelle la fluence des faisceaux est modulée en cours de séance. Le champ de traitement est décomposé en multiples segments avec de forts gradients de dose entre les segments, par le jeu du collimateur multi lames [37]. La RCMI permet d'obtenir une distribution complexe de doses (avec des formes concaves adaptées à l'anatomie) et d'augmenter la dose dans les volumes cibles tout en réduisant la dose reçue par les OARs adjacents grâce à ses forts gradients de doses.

Pour la prise en charge du cancer du col utérin, la RCMI a montré une diminution des toxicités gastro-intestinales, génito-urinaires et hématologiques [38–45]. Cette technique a été approuvée en 2015 par la Haute Autorité de Santé [45]. Cependant, les mouvements complexes du col et du corps utérin nécessitent de conserver des marges relativement importantes autour du volume cible anatomo-clinique (CTV) [46–48]. Plusieurs stratégies comme l'utilisation d'un volume cible interne (*Internal Target Volume*, ITV) à partir de scanners réalisés avec différents états de réplétion vésicale, ou l'utilisation de radiothérapie adaptative guidée par l'image, sont actuellement en cours d'évaluation afin de réduire les marges de traitement [48–53].

2.2.2 Définition des volumes cibles d'un cancer du col de l'utérus en place

Pour la définition des volumes cibles, l'IRM tient une place centrale et détrône le scanner. En effet, l'acquisition tomographique ne permet pas une définition précise des limites tumorales, et sa résolution pour la caractérisation des éventuelles atteintes paramétriales est très insuffisante. Dès 1990, plusieurs études ont prouvé la supériorité de l'IRM, par rapport au scanner, dans l'évaluation tumorale cervicale et paramétriale [54] [55].

La définition des différents volumes cibles en RTC-3D et RCMI ont fait l'objet de recommandations par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et le GYN IMRT Consortium [56,57] :

- le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume*, GTV), est défini par l'International Commission on Radiation Units (ICRU) 50 et 62 comme le volume tumoral palpable ou visible sur l'imagerie [58]. Il comprend donc le col utérin, et en fonction du stade, les extensions vaginales, paramétriales, utérines et les ganglions macroscopiquement envahis.

- le volume cible anatomo-clinique (*Clinical Target Volume*, CTV) correspond aux extensions infra-cliniques de la maladie, non visible à l'imagerie, mais connue à partir de l'histoire naturelle de la maladie et des extensions habituellement observées sur les pièces d'exérèses chirurgicales [59]. Il englobe le GTV et comprend :

- Le CTV centro-pelvien :
 - L'utérus en totalité,
 - Les paramètres en totalité (avec les ovaires), incluant également le mésorectum si les ligaments sacro-utérins sont envahis,
 - Le vagin : tiers supérieur seulement en l'absence d'envahissement du vagin, deux tiers supérieurs en cas d'atteinte du tiers supérieur du vagin, vagin en totalité si infiltration extensive.

- Le CTV ganglionnaire :
 - Toutes les aires ganglionnaires pelviennes : aires iliaques internes, externes, communes, aires obturatrices,
 - L'aire lombo-aortique : en cas de ganglions macroscopiquement envahis détectés sur l'imagerie ou de ganglions atteints après curage,
 - L'aire présacrée : si la tumeur envahit les paramètres et/ou les ganglions,
 - Les aires inguinales : si atteinte du tiers inférieur du vagin.

- le volume cible prévisionnel (*Planning Target Volume*, PTV) englobe le CTV et une marge de sécurité pour prendre en compte les incertitudes liées au positionnement du patient, aux mouvements du patients et des organes, et les problèmes d'homogénéité de dose à l'intérieur du volume cible. L'utérus est un organe particulièrement mobile, surtout dans l'axe antéro-postérieur [47,48]. Le RTOG et le GYN IMRT Consortium recommandaient des marges de 15-20 mm autour du CTV centro-pelvien [56,57]. L'utilisation d'un contrôle du positionnement par imagerie quotidienne pourrait permettre de réduire ces marges, mais un minimum de 10 mm (et 10-15 mm en antéropostérieur) est pour l'instant recommandé [48,59]. Un PTV ganglionnaire d'au moins 7 mm est recommandé [57,60].

2.2.3 Doses et fractionnement

Les doses recommandées actuellement pour le champ pelvien en RTE vont de 44 à 50,4 Gy en fractions de 1,8 – 2 Gy, 5 fractions par semaine [59,61]. Dans les travaux prospectifs EMBRACE, la dose de radiothérapie externe est limitée à 45 Gy au niveau centro-pelvien, pour ne pas compromettre la réalisation de la curiethérapie et l'escalade de dose (NCT00920920) [62]. Si indiquée, une irradiation de la barre lombo-aortique est réalisée dans le même temps. Un complément de dose dans les paramètres ou les ganglions macroscopiquement envahis pour atteindre une dose

totale de 59,4 – 60 Gy (en tenant compte de la contribution de la curiethérapie) peut être réalisé en fonction de la technique envisagée, soit de façon concomitante (boost intégré en RCMI) soit de façon séquentielle dans un deuxième temps [63].

Conformément au rapport de l'ICRU 83, la dose reçue par au moins 50% du volume ($D_{50\%}$), doit correspondre à la dose prescrite. Les objectifs de dose en termes de $D_{98\%}$ et $D_{2\%}$ sont laissés à la discrétion des oncologues-radiothérapeutes, mais des objectifs de $D_{98\%} = 95\%$ de la dose prescrite, et $D_{2\%} = 107\%$ de la dose prescrite sont habituellement respectés [59].

Les contraintes de doses aux OARs sont résumées dans le **TABLEAU 1**.

Tableau 1. Radiothérapie des cancers du col utérin : contraintes de doses

Organe	Contraintes de dose
Canal anal/rectum	$D_{2\%} =$ dose prescrite $V_{40Gy} \leq 40\%$ (voire jusqu'à 60% pour le RTOG)
Sigmoïde	$D_{2\%} =$ dose prescrite $V_{40Gy} \leq 40\%$ (voire jusqu'à 60% pour le RTOG)
Sac péritonéal	$V_{30Gy} \leq 500\text{ cm}^3$ $V_{45Gy} \leq 300\text{ cm}^3$ ($V_{40Gy} \leq 30\%$ pour le RTOG ou $V_{40Gy} \leq 200\text{ cm}^3$ dans l'essai TOMO GYN)
Vessie	$D_{2\%} =$ dose prescrite $V_{40Gy} \leq 40\%$ (voire jusqu'à 60% pour le RTOG)
Moelle hématopoïétique	$V_{10Gy} \leq 90\%$ $V_{40Gy} \leq 37\%$
Tête fémorale	$V_{50Gy} \leq 10\%$
Reins	$D_{moyenne} < 16,2\text{ Gy}$ $V_{20Gy} < 50\%$
Moelle épinière	$D_{max} \leq 45\text{ Gy}$ si radiochimiothérapie, $D_{max} \leq 50\text{ Gy}$ sinon.

D'après les recommandations du RECORAD [59,64]

2.3. Curiothérapie

2.3.1 Place de la curiothérapie dans les cancers du col utérin localement avancés

La curiothérapie est une technique d'irradiation où la source radioactive (iridium 192 ou césium 137) est placée à l'intérieur de l'organisme, au contact

(curiethérapie endo-cavitaire) ou dans la tumeur elle-même (curiethérapie interstitielle). Cette technique tient une place essentielle dans la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés.

Toutefois, malgré les recommandations, d'après les données de la littérature, une diminution de son utilisation est à déplorer depuis ces dernières années et notamment avec l'avènement des nouvelles techniques de radiothérapie [24]. En effet, certaines équipes, pour s'affranchir des contraintes logistiques et humaines de la curiethérapie (expertise médicale et physicienne, chambres de curiethérapie, accès au bloc opératoire, personnel paramédical spécialisé), lui préfèrent un complément de dose en RCMI ou en radiothérapie stéréotaxique. Cependant, d'après la littérature, il est clair que le pronostic des patientes est meilleur lorsqu'elles sont traitées par curiethérapie, que par toute autre technique de radiothérapie :

- Selon les données de la *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), la survie globale à 4 ans en l'absence de curiethérapie était estimée à 46,2% contre 58,2% en cas d'utilisation de curiethérapie (1623 patientes dans chaque groupe, $p < 0,001$) [24].
- Selon les données de la *the National Cancer Data Base* (NCDB) entre 2004 et 2011, l'utilisation de la curiethérapie était passée de 96,7% à 86,1% alors que l'utilisation de la RCMI et de la radiothérapie en condition stéréotaxique pour le complément de dose était passée de 3,3% à 13,9% ($p < 0,01$). L'utilisation de la RCMI ou de la radiothérapie en condition stéréotaxique était associée à un moins bon pronostic par rapport à la curiethérapie (HR = 1,86 ; IC95% 1,45 – 2,55 ; $p < 0,01$) avec un bénéfice de la curiethérapie supérieur à celui de l'utilisation d'une chimiothérapie ou non (HR = 1,61 ; IC95% 1,27 – 2,04 ; $p < 0,01$) [65].

2.3.2 *Apport de l'imagerie*

La curiethérapie utéro-vaginale a récemment bénéficié de plusieurs innovations technologiques dans le but d'optimiser la dose délivrée aux volumes cibles tout en réduisant autant que possible l'exposition des OARs. La plus importante a été l'intégration de l'imagerie 3D dans la planification dosimétrique. Jusqu'alors, les techniques classiques de curiethérapie conventionnelle recouraient traditionnellement à une dosimétrie bidimensionnelle et les prescriptions de doses étaient faites sur des points de référence définis sur clichés radiologiques plutôt que sur des volumes [1] **(FIGURE 1)**

Ainsi, plutôt que la dose directement délivrée aux OARs (vessie et rectum), c'était la dose au triangle paracervical (au niveau du ligament large, à l'intersection de l'uretère et des artères utérines) qui était considérée comme représentative de la dose limitante, selon le système de Manchester introduit en 1938 par Tod et Meredith [66,67]. Ainsi est apparu le concept du point A, représentant la dose moyenne de ce triangle paracervical et défini comme le point situé 2 cm latéralement du canal utérin, et 2 cm au-dessus l'applicateur, dans l'axe de l'utérus **(FIGURE 2)**. D'autres points de références ont été définis par l'ICRU 38 pour l'évaluation de la dose à la vessie, au rectum, et aux ganglions pelviens **(FIGURE 3)** [68]. Il n'était pas possible d'établir

avec précision quelle était la dose délivrée dans le volume cible et dans les OARs.

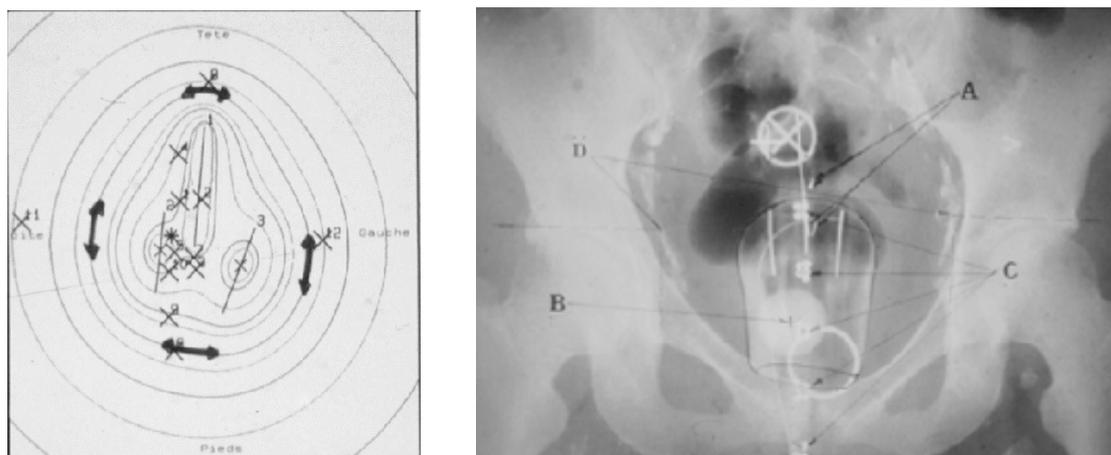


Figure 1. Représentation 2D des isodoses (à gauche), réalisée à partir de clichés radiologiques et des points de référence (à droite).

A : col utérin, B : point ICRU vésical, C : point ICRU rectal, D : points pelviens
(d'après Gerbaulet *et al.* Cervix Carcinoma, Handbook of Brachytherapy, GEC-ESTRO 2002 [1])

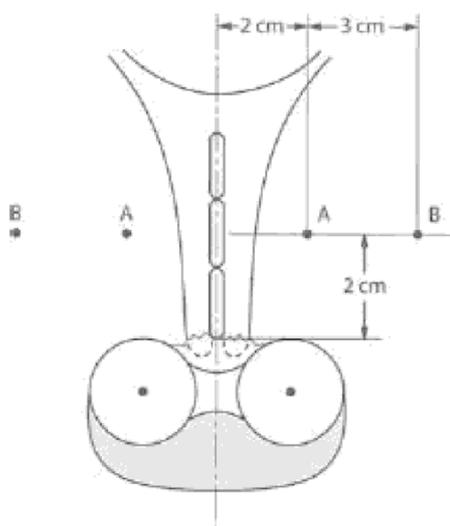


Figure 2. Le système de Manchester. Définition des points A et B.

Point A : point situé à 2 cm latéralement du canal utérin, et 2 cm au-dessus des culs de sac vaginaux latéraux (ou de l'applicateur), dans l'axe de l'utérus. Le point B est situé 3 cm latéralement au point A.

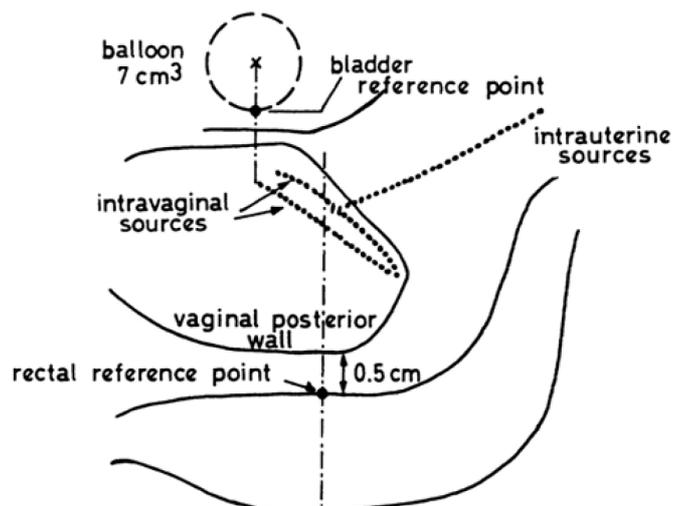


Figure 3. Détermination des points de référence ICRU vésical et rectal.

Point vésical : après remplissage du ballonnet d'une sonde urinaire de Foley avec 7cc de produit de contraste, correspond au point postérieur du ballonnet sur une ligne passant par le centre du ballonnet sur des clichés latéraux, et au centre du ballonnet sur des clichés antéro-postérieurs.

Point rectal : sur clichés latéraux, correspond au point situé 5 mm en arrière de la paroi vaginale postérieure, sur la ligne passant par le croisement des sondes intravaginales et de la sonde intra-utérine.

Grâce au scanner dosimétrique, il devenait possible de délimiter un GTV, un CTV, ainsi que les OARs, et de mieux définir la dose qui leur était délivrée sous la forme d'histogrammes dose - volume (HDV). Grâce à cette connaissance anatomique accrue, il devenait possible d'optimiser la distribution de dose de la curiethérapie [69–72]. Par ailleurs, l'imagerie 3D permet d'intégrer la réponse tumorale après RCT pelvienne dans le cas des tumeurs localement évoluées, en particulier avec l'implémentation de l'IRM, qui permet une délimitation plus précise que le scanner. En effet, le scanner a tendance à surestimer la largeur tumorale, avec pour conséquence une augmentation des volumes traités et des doses délivrées [73].

Ainsi, la curiethérapie gynécologique s'est donc appropriée l'IRM comme nouvel outil de planification dosimétrique. Les résultats issus de l'étude retroEMBRACE confirment l'amélioration du contrôle local et de la survie spécifique des patientes depuis l'utilisation de la curiethérapie guidée par l'image [74].

Par ailleurs, le développement de l'imagerie et de différents applicateurs ont également permis d'améliorer les techniques de curiethérapie interstitielle, permettant de mieux contrôler le positionnement des cathéters et l'optimisation de la dose délivrée dans les volumes cibles, en particulier dans les paramètres, tout en conservant une dose limitée aux OARs [75–77]. Une autre analyse de l'étude retroEMBRACE a montré que l'utilisation combinée d'une curiethérapie interstitielle à une curiethérapie endo-cavitaire dans les cancers du col utérin localement avancés, avait permis une escalade de dose dans le CTV-haut risque (CTV_{HR}) de 83 ± 14 Gy à 92 ± 13 Gy ($p < 0,01$), sans différence sur la dose aux OARs. Ceci se traduisait par une augmentation du contrôle local de 10% à 3 ans chez les patientes pour lesquelles le volume du CTV_{HR} était ≥ 30 cm³ et qui étaient traitées par curiethérapie

interstitielle + endo-cavitaire (n = 300 patientes) par rapport aux patientes traitées par curiethérapie endo-cavitaire seule (n = 310 patientes) [78].

2.3.3 Procédure de curiethérapie

A Gustave Roussy, la technique utilisée pour la curiethérapie endo-cavitaire est celle de l'applicateur moulé vaginal. Un moule vaginal personnalisé est réalisé à partir d'une empreinte vaginale réalisée pour chaque patiente (**FIGURE 4**). Pour cette première étape, la cavité vaginale est remplie d'un matériel d'impression en alginate, aux soins du radiothérapeute, alors que la patiente siège en position gynécologique. En dehors du cas des jeunes filles, cette procédure ne nécessite aucune anesthésie. Un examen gynécologique soigneux est réalisé à cette occasion, et permet une appréciation systématique des caractéristiques tumorales. Deux gazes de coton sont introduites dans les culs-de-sac vaginaux, qui servent de fils tracteurs. L'alginate liquide est introduit dans la cavité utérine, puis durcit. L'empreinte cervico-vaginale est ensuite retirée à l'aide des fils tracteurs, puis plongée dans du plâtre liquide par le manipulateur. Le plâtre durcit, puis est fendu. Sa surface interne est recouverte d'un film séparateur, puis l'applicateur moulé est réalisé en remplissant l'empreinte de plâtre par de la Palapress®, une résine de synthèse. L'applicateur est séparé du plâtre 3 minutes plus tard, après durcissement. La tumeur et ses extensions vaginales éventuelles sont parfaitement bien visualisées. L'applicateur moulé vaginal ainsi réalisé « sur mesure » comporte une source intra-utérine et deux sources vaginales (**FIGURE 5**). Le choix des longueurs et positions des cathéters est fait en tenant compte de l'anatomie de la patiente et des caractéristiques tumorales : taille, forme, et extensions éventuelles. Un orifice est creusé au niveau de l'ostium cervical, permettant le passage ultérieur de la sonde endo-utérine. Les deux cathéters vaginaux

doivent être strictement parallèles et sont placés de part et d'autre de l'applicateur, à droite et à gauche de l'ostium cervical. La configuration et la longueur des cathéters dépendent de la topographie tumorale. Les cathéters vaginaux sont fixés à la surface interne de l'applicateur. Plusieurs trous sont faits à la surface du moule, pour créer de petites hernies de la muqueuse vaginale permettant de fixer le moule à la paroi vaginale, diminuant ainsi le risque de déplacement secondaire de l'applicateur, et pour permettre une irrigation vaginale adéquate. Parfois, il est possible de suturer le moule au périnée, afin d'éviter toute expulsion du moule vaginal.



Figure 4. Empreinte personnalisée réalisée en consultation.

D'après Gerbaulet et al. Cervix Carcinoma, Handbook of Brachytherapy, GEC-ESTRO 2002 [1]



Figure 5. Exemples d'applicateurs moulés vaginaux.

Cette méthode présente trois avantages : personnalisation du traitement, compatibilité avec l'IRM sans perturbation du signal et excellente tolérance. Une analyse en 2008 de plus de 700 patientes traitées avec cette méthode à Gustave Roussy ne rapportait aucune réaction allergique et les expulsions du moule ont été constatées dans moins de 2 % des applications [79]. L'applicateur moulé vaginal permet d'adapter l'implantation à des morphologies tumorales irrégulières ou très exophytiques. Par ailleurs, la longueur médiane des sources vaginales est de 35 mm, ce qui est supérieur aux autres applicateurs, comme les anneaux, et évite d'administrer une dose excessive à la muqueuse vaginale supérieure. L'expansion vaginale du moule permet également de réduire la dose d'irradiation délivrée à la muqueuse vaginale. L'évaluation 3D des mouvements de l'applicateur a démontré que ceux-ci étaient négligeables au cours d'une irradiation à bas débit [80]. Enfin, la patiente peut se déplacer légèrement sans risquer de déplacer le matériel

d'implantation, réduisant ainsi les complications de décubitus et améliorant la tolérance au traitement.

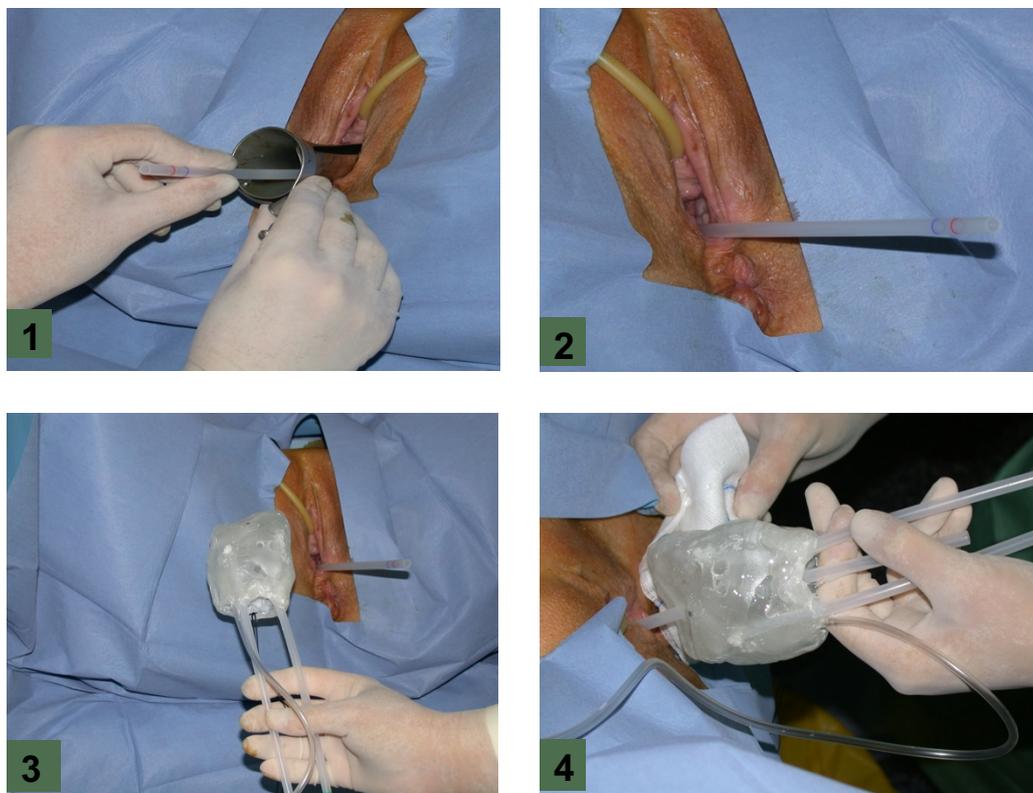


Figure 6. Étapes de l'implantation utéro-vaginale : dilatation de l'ostium cervical (1), cathétérisme endo-utérin (2), mise en place de l'applicateur (3 et 4).

L'implantation est réalisée sous anesthésie générale, permettant un examen clinique gynécologique précis confirmant le stade tumoral. Après dilatation de l'orifice utérin, un cathéter semi-flexible est introduit dans la cavité utérine (**FIGURE 6**). Cette méthode de l'applicateur moulé vaginal permet de personnaliser chaque implantation, intégrant les notions de topographie tumorale, d'anatomie de la patiente, et intégrant les mouvements internes des volumes cibles et des organes à risque. Cette technique de l'applicateur moulé vaginal a été étendue à d'autres localisations tumorales, telles que les rhabdomyosarcomes du tractus génital de l'enfant, ou la curiethérapie postopératoire des cancers de l'endomètre [81].

En cas de nécessité d'une curiethérapie interstitielle, plusieurs modalités d'implantation sont possibles, soit à main levée, soit aidées par des applicateurs dédiés (ex : applicateur d'Utrecht, **FIGURE 7**).



Figure 7. Applicateur d'Utrecht.

Un contrôle échographique est réalisé au décours de l'implantation, afin de s'assurer de la bonne position de la sonde utérine (**FIGURE 8**). L'intérêt de l'échographie per-curiethérapie a été rapporté par Davidson *et al.* dans une série récente pour 35 implantations [82]. Alors que le taux de perforations dans la littérature est proche de 10 %, les auteurs ne constataient qu'une seule perforation. Par ailleurs, la durée d'implantation était significativement réduite (26 minutes contre 34 minutes, $p < 0,001$). Enfin, le recours au gynécologue était également réduit (5,7 % contre 38 %).

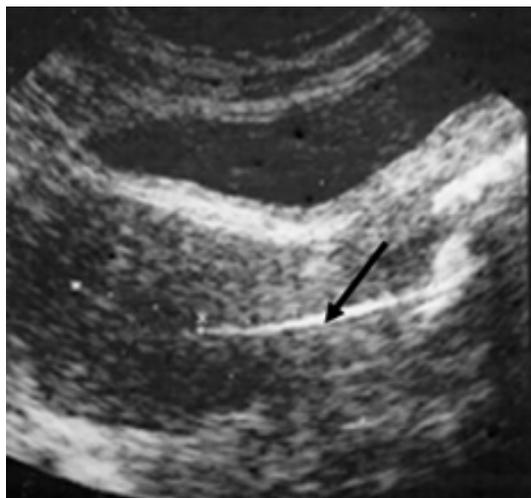


Figure 8. Imagerie échographique systématique per-curiethérapie. La flèche visualise le cathéter intra-utérin.

2.3.4 Volumes cibles et doses prescrites

Le Groupe Européen de Curiethérapie de l'European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC-ESTRO) a établi des recommandations en termes de définition des volumes cibles [83,84]. L'objectif était d'harmoniser la définition des volumes de curiethérapie. Ces recommandations prennent en considération la réponse tumorale après RCT et une éventuelle régression des volumes tumoraux.

Après l'implantation, une IRM est réalisée pour toutes les patientes, applicateur en place (**FIGURE 9**). Des sources IRM-compatibles, en glycérine, sont introduites dans les cathéters. L'acquisition est réalisée en séquence pondérée T2, et les images axiales, coronales, et sagittales sont obtenues en contraste spontané. Les coupes sont réalisées tous les 3 mm, avec une matrice 256 x 224. Juste après la réalisation de l'IRM, des radiographies orthogonales sont réalisées, afin de reporter les coordonnées de l'applicateur ainsi que les points de référence ICRU : points pelviens droit et gauche, points A droit et gauche, point vésical et point rectal. Les images axiales réalisées en IRM sont exportées vers la console de dosimétrie en vue d'une reconstruction 3D. La position des sources est numérisée sur chaque coupe

axiale IRM et la longueur à traiter est définie en fonction des volumes cibles. Les volumes sont définis sur l'IRM en séquence de pondération T2, grâce à des coupes de 3 mm et une reconstruction 3D. La délimitation est réalisée sur les coupes axiales, directement sur les imageries IRM, et intègre les données de l'examen clinique.

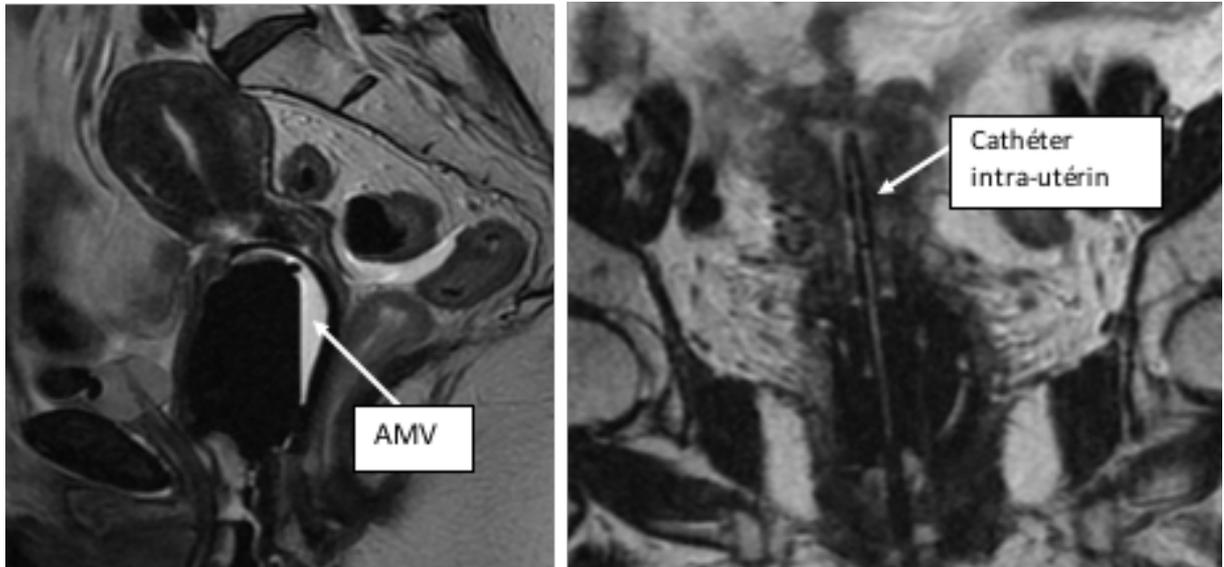


Figure 9. IRM de traitement réalisée applicateur en place.

Vue sagittale (à gauche), vue coronale (à droite). AMV : applicateur moulé vaginal.

Deux volumes cibles à risque sont définis (**FIGURE 10**) :

- Le volume cible anatomo-clinique à haut risque (CTV_{HR}) : correspond au volume à haut risque de récurrence. Il comprend la tumeur résiduelle et le col utérin en totalité.
- Le volume cible anatomo-clinique à risque intermédiaire (CTV_{IR}) : tient compte de l'extension tumorale initiale. Il comprend le CTV_{HR} , et intègre une marge cranio-caudale de 10-15 mm, latérale de 10 mm et antéropostérieure de 5 mm, adaptée aux structures à risque.

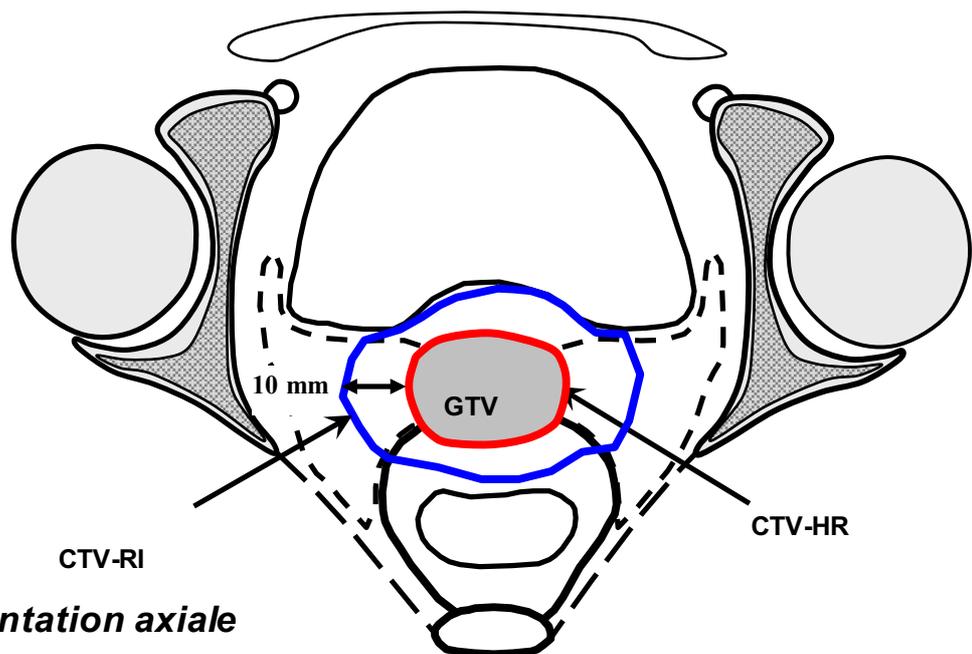
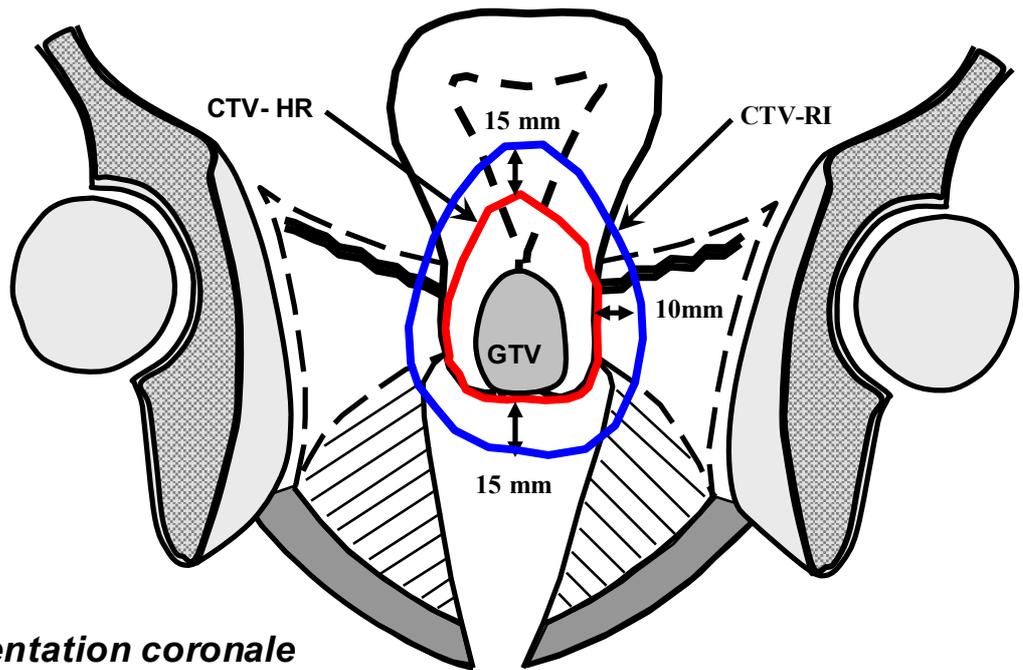


Figure 10. Définition des volumes cibles selon les recommandations du GEC-ESTRO.

2.3.5 Optimisation de la dosimétrie

Plusieurs études ont montré l'existence d'un effet dose-volume clair entre les doses délivrées aux deux CTV recommandés par le GEC-ESTRO et la probabilité de parvenir au contrôle local [83,85,86]. Afin d'optimiser la probabilité de contrôle local, la dose minimale reçue par 90% du volume ($D_{90\%}$) du CTV_{HR} doit être élevée. La dose totale délivrée à ces volumes est calculée en additionnant les doses délivrées par la radiothérapie et la curiethérapie, en présumant que le CTV et les petits volumes des OAR ($D_{1\text{cm}^3}$, $D_{2\text{cm}^3}$) ont reçu 100% de la dose prescrite de radiothérapie. Il est recommandé de convertir les doses en doses équivalentes biologiques. Pour cela, les doses d'irradiation sont normalisées en un équivalent de 2 Gy par fraction (EQD2). L'application du modèle linéaire quadratique se fait en utilisant les paramètres tissulaires suivants : $\alpha/\beta = 10$ Gy pour les volumes cibles, $\alpha/\beta = 3$ Gy pour les organes à risque, et une période de réparation de $T_{1/2} = 1,5$ heures pour les volumes cibles et les volumes à risque [87].

Le GEC-ESTRO a édité des recommandations de dose à ne pas dépasser dans les organes à risque et de dose minimale à délivrer dans les volumes cibles [84].

Le CTV_{IR} doit recevoir une dose de 60 Gy en EQD2. Cette dose correspond historiquement au volume compris dans l'isodose 60 Gy tel qu'il est défini selon les recommandations ICRU. En pratique, cela revient à délivrer 15 Gy_{EQD2} après administration d'une irradiation externe pelvienne de 45 Gy en fractionnement conventionnel pour une tumeur du col utérin localement évoluée. Le CTV_{HR} doit recevoir la dose maximale, soit le plus souvent 75 à 90 Gy_{EQD2}. La dose aux organes à risque se définit par la dose mesurée dans les 2 cm³ ($D_{2\text{cm}^3}$) les plus irradiés avec un rapport $\alpha/\beta = 3$. Ainsi, le rectum et le sigmoïde ne doivent pas recevoir plus de 70 à 75 Gy_{EQD2} dans les 2 cm³ les plus irradiés. De même, les $D_{2\text{cm}^3}$ de vessie ne doivent

pas dépasser 80 à 85 Gy. La dose délivrée dans les 0,1 et 1 cm³ les plus irradiés est également enregistrée, et appelée D_{0,1cm³}, et D_{1cm³} respectivement. La dose délivrée aux organes à risque ne devrait pas dépasser les 0,5 Gy/h, pour rester dans les contraintes définies en curiethérapie à bas débit de dose.

2.3.6 Curiothérapie bas débit de dose (BDD), à débit pulsé (PDR) et à haut débit (HDR)

Avant les années 1990-2000, la technique de curiethérapie utilisée était celle du bas débit de dose (BDD). En curiethérapie BDD, l'irradiation des cancers du col utérin était délivrée au moyen de sources de Cesium-137 libérant un faible débit de dose, c'est-à-dire moins de 2 Gy/h.

Dans les années 1990-2000, l'avènement des projecteurs de source a permis de réaliser ce traitement par débit pulsé (PDR), délivrant une petite dose toutes les heures (de 0,5 à 0,6 Gy/h le plus souvent), simulant au mieux le BDD et permettant une meilleure radioprotection du personnel. L'introduction du PDR en France en remplacement du BDD date de 1994. En curiethérapie PDR, l'irradiation est délivrée sous la forme de pulses à l'aide de sources ponctuelles, le plus souvent d'Iridium-192, qui se déplacent dans les cathéters et pour lesquelles il est possible d'ajouter ou de soustraire manuellement des positions. Par ailleurs, la durée de chaque pulse est également modulable. Ainsi, il est possible de mieux conformer les isodoses aux volumes délinés et d'optimiser les HDV. Le choix des positions et de la durée des pulses est fait en intégrant les contraintes aux organes à risque. L'irradiation est donc délivrée sous forme de pulses, à raison d'un pulse toutes les heures. Après administration d'un pulse, la source mobile est rentrée dans le projecteur de sources, permettant au personnel médical d'effectuer les soins et les visites sans être exposé à une irradiation. Pour les tumeurs localement évoluées, la curiethérapie PDR permet

d'envisager une escalade de doses. Si la contrainte de 0,5 Gy/h aux organes à risque est dépassée, le débit de dose est diminué et le nombre total de pulses est augmenté.

Enfin, la curiethérapie à haut débit de dose (HDR) est de plus en plus utilisée pour traiter les tumeurs du col de l'utérus en France, avec une utilisation en hausse, surtout dans les tumeurs utérines ou vaginales [88]. Elle est plus répandue aux USA ou dans d'autres pays européens tels que l'Allemagne ou l'Autriche [88–90]. Cette curiethérapie utilise des source radioactives d'Iridium-192, ou de Cobalt-60, qui possèdent une activité radioactive beaucoup plus élevée que celle utilisée pour la curiethérapie PDR [91]. Par ailleurs, l'irradiation est délivrée pendant un temps bien plus court qu'en PDR, de quelques minutes, et le nombre de séance varie de 2 à 6, réparties en une à plusieurs fois par semaine. Le traitement se fait en ambulatoire.

3. Réduction du volume tumoral après RCT : signification pronostique et implications pour la curiethérapie adaptative guidée par l'image

3.1. Rappel de la problématique

Grâce à la curiethérapie adaptative guidée par l'image, une personnalisation du traitement par curiethérapie est à présent possible. L'escalade de dose est devenue un standard en curiethérapie dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé, sur la base d'études rétrospectives, montrant que le fait d'augmenter la dose au col, et à la maladie résiduelle après RCT, permettait d'améliorer le contrôle local ainsi que la survie spécifique [92]. Aussi, certaines données de la littérature suggèrent que le bénéfice de la curiethérapie guidée par

l'image serait le plus patent lorsque la tumeur initiale mesure plus de 5 cm au moment du diagnostic [93]. Cependant, il reste nécessaire d'identifier des biomarqueurs précoces afin de moduler les objectifs de planification de la curiethérapie, et pour le moment, nous ne savons pas si toutes les patientes tireront le même bénéfice, en terme de contrôle local ou de survie spécifique, de cette escalade de dose [94].

La réduction du volume tumoral en cours de RCT reflète bien la radiosensibilité tumorale, cependant elle n'a jamais été examinée en tant que potentiel biomarqueur pour guider l'escalade (ou la désescalade) de dose dans les cancers du col utérin.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la valeur pronostique de la réduction du volume tumoral en cours de RCT. La corrélation entre la régression du volume tumoral et le risque de récurrence locale selon la dose de curiethérapie était également analysé. Le but de cette étude rétrospective unicentrique était d'analyser plus en détails les bénéfices de l'escalade de dose au sein d'une large cohorte de patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé, et traitées de manière homogène, en accord avec les récentes recommandations, par RCT pelvienne suivie d'un boost en curiethérapie adaptative guidée par l'image.

3.2. Matériels et méthodes

3.2.1 Patientes

Les données cliniques de patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé, traitées en intention curative au sein de l'Institut Gustave Roussy de février 2004 à novembre 2015, ont été recueillies. Toutes les patientes ont eu une imagerie pelvienne par resonance magnétique (IRM), ainsi qu'une tomographie par emission de positons couplée à un scanner (TEP-TDM), dans le cadre du bilan initial et

d'extension. En cas d'absence de fixation du radiotraceur au niveau des ganglions para-aortiques au TEP-TDM, un staging ganglionnaire chirurgical par curage lombo-aortique était effectué, bien sûr, en l'absence de contre indication (âge < 70 ans, absence de comorbidité majeure contre indiquant l'acte chirurgical, absence d'hydronéphrose gauche importante). Le but étant de déterminer avec précision l'étendue du champ d'irradiation (pelvis seul, ou barre lombo-aortique) [95]. Cette étude retrospective a été conduite en accord avec les standards éthiques de la déclaration d'Helsinki en date de 1964 et de ses amendements ultérieurs.

3.2.2 *Traitements*

Toutes les patientes ont été traitées par radiothérapie externe pelvienne, permettant de délivrer une dose totale de 45 Gy, selon un schéma normo fractionné de 1,8 Gy par fraction quotidienne, soit via une technique conformationnelle 3D ou par radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI). Les volumes cibles cliniques (CTV) traités étaient les suivants :

- CTV ganglionnaire, représentés par les aires iliaques communes, iliaques internes, iliaques externes, présacrées et obturatrices. Les aires inguinales bilatérales étaient incluses en cas d'invasion du tiers inférieur du vagin.
- CTV centropelvien, incluant le col utérin, une partie du vagin, l'utérus dans sa totalité, ainsi que les paramètres. La limite inférieure du CTV centropelvien était fixée à 2 cm en dessous de l'atteinte vaginale par la tumeur.

Pour générer le volume cible planifié (PTV), une marge systématique de 10 mm était appliquée dans toutes les directions au CTV centropelvien, pouvant atteindre 12 mm dans la direction antéropostérieure. Cette marge était de 7 mm dans toutes les directions pour créer le PTV ganglionnaire [48].

En cas de positivité du PET-TDM au niveau des adénopathies para-aortiques, où en cas de métastases ganglionnaires décelées au curage lombo-aortique, l'irradiation était élargie à la région para-aortique. Un complément d'irradiation, ou boost, était délivré aux ganglions pelviens ou para-aortiques étant le siège de métastase ganglionnaire, soit de manière séquentielle ou par technique de boost intégré (*Simultaneous Integrated Boost (SIB)*) en RCMI, permettant de délivrer une dose totale de 60 Gy aux lésions macroscopiques en place, tout en prenant en compte la contribution de dose de la curiethérapie.

Une chimiothérapie concomitante à base de Cisplatine (40 mg/m², délivrée de manière hebdomadaire) était administrée aux patientes ayant une fonction rénale ainsi qu'une réserve médullaire suffisante. En cas d'insuffisance rénale, une chimiothérapie hebdomadaire à base de Carboplatine AUC2 était mise en place.

Quelques jours après la fin de la RCT, une curiethérapie adaptative à débit pulsé et guidée par IRM était délivrée, de manière à conserver un temps total de traitement inférieur à 55 jours [96].

Un moule vaginal personnalisé réalisé à partir d'une empreinte vaginale était utilisé pour presque chaque patiente, comme décrit précédemment [97]. En cas d'atteinte paramétriale trop importante pour permettre une couverture optimale de la tumeur par une technique endocavitaire seule, une implantation interstitielle avec ovoïdes et aiguilles interstitielles était réalisée, soit dans le même temps, soit lors d'un deuxième temps de curiethérapie, nécessitant alors une seconde intervention, réalisée dans les jours suivants la première implantation.

La planification du traitement de curiethérapie était basé sur des images IRM, en séquence T2, avec acquisition de coupes axiales, sagittales et coronales [96]. En cas de refus ou de contre indication à l'IRM, des coupes scanner de 3 mm étaient

réalisées, avec injection de produit de contraste iodé. Les images étaient transférées vers les logiciels de planification de curiethérapie Oncentra® (Nucletron, Elekta, Stockholm, Sweden) ou Brachyvision® (Varian medical systems, Palo Alto, California, USA).

L'applicateur était reconstruit, en utilisant des sources fictives insérées dans les cathéters, et les volumes d'intérêt suivants étaient délinés : CTV à haut risque (CTV_{HR}) et CTV à risque intermédiaire (CTV_{IR}), ainsi que le rectum, la vessie, le colon sigmoïde et les anses grêles proches du CTV, selon les recommandations en vigueur actuellement [98].

Les objectifs dosimétriques étaient les suivants : délivrer une dose totale d'au moins 80 Gy (en tenant compte de la contribution de la radiothérapie externe) à 90% (D₉₀) du volume du CTV_{HR}, et au moins 60 Gy à la D₉₀ du CTV_{IR} (doses converties en équivalent 2 Gy, EQD2, en additionnant la radiothérapie externe à la curiethérapie, et en appliquant le modèle linéaire quadratique avec un rapport α/β de 10 Gy et un temps de demi réparation de 1.5 heures). Les contraintes de dose pour les OARs étaient les suivantes : un maximum de 75 Gy délivré aux D_{2cm³} du rectum et du sigmoïde, et un maximum de 85 Gy délivré à la D_{2cm³} de la vessie (EQD2, même modèle que décrit précédemment, avec un rapport α/β de 3 Gy). Aucune contrainte de dose n'était appliquée à l'intestin grêle, mais les doses délivrées à 2 cm³ et 0,1 cm³ (D_{2cm³} et D_{0.1cm³}) de cet organe étaient rapportées. Le TRAK était rapporté également, ainsi que le volume traité (par définition : le volume englobé par l'isodose 15 Gy).

3.2.3 Définition du GTV et des anomalies biologiques

Le volume tumoral était mesuré sur l'IRM pelvienne réalisée au diagnostic, avant tout traitement, puis sur l'IRM utilisée pour la planification de curiethérapie, après la

RCT. Ces mesures étaient réalisées sur les séquences pondérées en T2. La première IRM, sur laquelle était mesurée la tumeur au moment du diagnostic, était réalisée un mois avant la RCT. L'IRM de planification de la curiethérapie, permettant de définir la maladie résiduelle après RCT, était réalisée au sein de notre centre le premier jour de la curiethérapie, avec l'applicateur moulé vaginal en place. Trois diamètres ont été reportés, au diagnostic et au moment de la curiethérapie :

- un diamètre cranio-caudal (DCC), mesuré le long de l'axe de la cavité endométriale, sur les coupes sagittales ;
- un diamètre antéro-postérieur (DAP), mesuré sur les coupes axiales, orthogonal au DCC ;
- un diamètre latéral (DL), défini par le diamètre latéral le plus large, et mesuré sur les coupes axiales.

Le volume tumoral était calculé d'après ces trois valeurs selon l'équation suivante :

$$\text{Volume} = \text{DCC} \times \text{DAP} \times \text{DL} \times \pi/6$$

La diminution du volume tumoral était définie selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Volume tumoral résiduel au moment de la curiethérapie}}{\text{Volume tumoral initial au moment du diagnostic}} \times 100$$

Afin d'examiner l'influence de certains paramètres biologiques sur la réponse au traitement, des analyses sanguines réalisées avant tout traitement, souvent dans le cadre du bilan avant RCT, ont été utilisées dans notre étude. Une anémie, une hyperleucocytose, une polynucléose neutrophile, une thrombopénie et une lymphopénie étaient définies respectivement par un taux d'hémoglobine < 12 g/dL, un taux de leucocytes ≥ 10 g/L, un taux de neutrophiles ≥ 7 g/L, un taux de plaquettes ≥ 400 g/L, et un taux de lymphocytes <1 g/L. Ces limites ont été choisies car elles correspondent aux définitions standard d'anomalies de la numération formule

sanguine.

3.2.4 *Suivi*

Un suivi clinique était organisé 6 à 8 semaines après la fin des traitements, puis tous les 3 mois durant 2 ans. Une IRM pelvienne était réalisée de manière systématique, 6 à 8 semaines après la curiethérapie, puis tous les 6 mois.

Une hystérectomie de sauvetage pouvait être réalisée uniquement en cas d'échec local isolé. Les facteurs associés à la rechute tumorale étaient examinés. Toutes les rechutes ont été prises en compte (pas seulement la première rechute). Le contrôle local (CL) ainsi que le contrôle métastatique à distance (CMD) ont été analysés. Les temps de survie ont été définis comme le temps écoulé entre le diagnostic et le premier événement (temps jusqu'au décès toutes causes confondues pour la survie globale (*Overall Survival, OS*); temps jusqu'à la récurrence ou la mort toutes causes confondues pour la survie sans récurrence (*Progression Free Survival, PFS*)).

3.2.5 *Analyse statistique*

Les caractéristiques des patientes étaient comparées d'après les tests de Chi-2 et de Student. Chez les patientes effectuant la RCT dans un autre centre, et venant dans notre institution uniquement pour la curiethérapie, nous n'avions pas toujours accès aux analyses sanguines réalisées dans le cadre du bilan pré RCT. Afin de gérer les données manquantes, l'estimation des paramètres biologiques manquants a été réalisée par méthode d'imputations multiples par chaîne de Markov avec réalisation de 20 jeux de données imputés. Les tailles tumorales ont été corrélées aux variables biologiques en utilisant le test de corrélation de Pearson. Les valeurs seuils optimales de taille, de volume et de réduction tumorale, comme facteurs pronostiques, ont été

déterminée à l'aide d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve) temps-dépendante, avec comme variable a binaire expliquer la variable « survie sans progression à 3 ans ». La valeur seuil optimale sur cette courbe ROC a ensuite été déterminée par la méthode de Youden.

Les temps de survie ont été calculés à partir de la date du diagnostic histologique, et les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie ont été comparées par les tests du log-rank et de Cox pour l'analyse univariée. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

L'analyse multivariée était réalisée selon le modèle à risque proportionnel de Cox.

La probabilité de contrôle tumoral était estimée d'après un modèle de régression logistique. Les variables prédictives étaient la D_{90} du CTV_{HR} , ainsi que la diminution de la taille tumorale.

Un modèle probit était utilisé pour estimer la probabilité de contrôle local en fonction du pourcentage de réduction tumorale après RCT. Un modèle de régression logistique pour réponse binaire était utilisé pour estimer la probabilité de réponse binaire, en l'occurrence la survenue d'une rechute à 3 ans (notée 0 ou 1), basée sur deux variables prédictives : la D_{90} du CTV_{HR} et la régression du volume tumoral. La probabilité de contrôle local à 3 ans était estimée en fonction de la réponse tumorale et de la D_{90} du CTV_{HR} . Le facteur temps n'étant pas pris en compte dans les analyses probit, ces données doivent être analysées prudemment et ne sont que génératrices d'hypothèses et ne permettent pas d'affirmer des conclusions.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur R studio, version 3.3.3 (RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA).

3.3. Résultats

3.3.1 Patientes, biologie, et tumeurs au moment du diagnostic

Un total de 260 patientes a été identifié. 252 patientes avaient eu une IRM au moment du diagnostic, avec séquences pondérées en T2, et 250 avaient eu une IRM pour planifier la curiethérapie, après la mise en place de l'applicateur moulé vaginal. La régression du volume tumoral avait pu être analysée chez 247 patientes. L'âge médian était de 48 ans (min-max: 25-83 ans), avec un statut OMS allant de 0 à 1 chez 242 patientes (93%). D'un point de vue histologique, la majorité des patientes, soit 217 (83%), avaient un carcinome épidermoïde. Concernant le stade de la maladie, il s'agissait dans la majorité des cas d'un stade FIGO IIB (68%). Au TEP-TDM, il existait une fixation du radiotracer au niveau ganglionnaire (pelvien ou lombos-aortique) chez 95 patientes (37%) et 23 patientes (9%) avaient une métastase ganglionnaire au niveau para-aortique (**TABLEAU 2**). Le volume tumoral médian au moment du diagnostic était de 40.9 cm³ (min-max: 0,5-393). Au moment du bilan biologique précédant l'administration de la première cure de chimiothérapie, 84 patientes (32%) avaient une anémie, 68 (26%) avaient une hyperleucocytose, 78 (30%) avaient une polynucléose neutrophile et 7 patientes (3%) avaient une lymphopénie (**TABLEAU 3**). Pour 47 patientes (18%), l'évaluation biologique au moment du diagnostic n'était pas disponible

Tableau 2. *Caractéristiques des patientes et des tumeurs*

Caractéristiques des patientes	Total n = 260	D ₉₀ CTV _{HR}		p
		< 80Gy n = 113	≥ 80Gy n = 136	
médiane [min,max] ou %				
Age (années)	48 [25, 83]	48 [27, 83]	47 [25, 80]	0.12
BMI	22.9 [16, 49]	23 [16, 44]	23 [17, 49]	0.711
PS	0	133 (51%)	45 (40%)	<0.001
	1	109 (42%)	53 (47%)	
	2	18 (7%)	15 (13%)	
Fumeuse	Non	177 (68%)	77 (68%)	0.944
	Oui	83 (32%)	36 (32%)	
Histologie	SCC	217 (83%)	98 (87%)	0.137
	ADK	36 (14%)	11 (10%)	
	Autre	7 (3%)	4 (4%)	
Différentiation	Bien	91 (35%)	42 (37%)	0.27
	Intermédiaire	109 (42%)	41 (36%)	
	Peu	60 (23%)	30 (26.5%)	
FIGO	IB1	4 (1%)	1 (1%)	0.001
	IB2	67 (26%)	23 (20%)	
	IIA	15 (6%)	6 (5%)	
	IIB	126 (49%)	48 (43%)	
	IIIA	4 (1%)	2 (2%)	
	IIIB	22 (9%)	18 (16%)	
	IVA	10 (4%)	8 (7%)	
	IVB	12 (5%)	7 (6%)	
Envahissement ganglionnaire	Non	159 (61%)	65 (58%)	0.364
	Oui	101 (39%)	48 (42%)	

Tableau 3. Paramètres biologiques des patientes avant chimiothérapie

Biologie	Total n = 260	Réduction du volume tumoral			D ₉₀ CTV _{HR}		
		< 90% n = 105	≥ 90% n = 142	p	< 80Gy n = 113	≥ 80Gy n = 136	p
médiane [min-max] ou %							
Hémoglobine (g/dL)	12.6 [7.7, 15.3]	12.1 [7.7, 14.9]	12.8 [7.7, 15.3]	0.001	12.2 [7.7, 14.9]	12.9 [8.1, 15.3]	<0.001
Anémie							
Non	84 (32%)	51 (49%)	33 (23%)	<0.001	47 (42%)	33 (24%)	0.005
Oui	176 (68%)	54 (51%)	109 (77%)		66 (58%)	103 (76%)	
Leucocytes (G/L)	8.7 [3.2, 19.8]	8.8 [4.5, 19.8]	8.5 [3.2, 18.8]	0.055	8.8 [3.2, 19.8]	8.6 [4.0, 18.8]	0.679
Leuceucytose							
Non	192 (74%)	71 (68%)	112 (79%)	0.064	78 (69%)	106 (78%)	0.147
Oui	68 (26%)	34 (32%)	30 (21%)		35 (31%)	30 (22%)	
Neutrophiles (G/L)	5.9 [1.8, 15.6]	6.1 [2.5, 14.7]	5.5 [1.8, 15.6]	0.028	6.2 [1.8, 15.6]	5.7 [2.4, 15.6]	0.281
Polynucléose neutrophile							
Non	182 (70%)	65 (62%)	107 (75%)	0.033	73 (65%)	101 (74%)	0.13
Oui	78 (30%)	40 (38%)	35 (25%)		40 (35%)	35 (26%)	
Lymphocytes (G/L)	1.8 [0.5, 6.8]	1.7 [0.8, 6.8]	1.8 [0.5, 3.6]	0.377	1.7 [0.8, 6.8]	1.9 [0.5, 3.6]	0.006
Lymphopénie							
Non	253 (97%)	103 (98%)	137 (96%)	0.712	110 (97%)	133 (98%)	1
Oui	7 (3%)	2 (2%)	5 (4%)		3 (3%)	3 (2%)	
Plaquettes (G/L)	288 [110, 709]	298 [110, 709]	286 [150, 617]	0.069	295 [150, 646]	286 [110, 571]	0.051
Thrombocytose							
Non	223 (86%)	83 (79%)	128 (90%)	0.024	97 (86%)	118 (87%)	0.979
Oui	37 (14%)	22 (21%)	14 (10%)		16 (14%)	18 (13%)	

3.3.2 Traitements et paramètres dosimétriques au moment de la curiethérapie

Toutes les patientes ont été traitées par irradiation pelvienne, élargie aux champs lombo-aortiques en cas de stade IVB, avec une chimiothérapie concomitante chez 243 patientes, par Cisplatine chez 211 patientes (81%), ou par Carboplatine chez 34 patientes (13%). Chez 31 patientes (12%), la curiethérapie comportait un temps interstitiel, via l'implantation d'aiguilles. La médiane du temps total de traitement était de 48 jours (min-max : 36-133 jours). Après RCT, donc au moment de la curiethérapie, le volume tumoral résiduel médian était de 2.3 cm³ (min-max : 0-91). Une réponse complète était observée chez 75 patientes (30%). Les mesures des volumes tumoraux, au moment du diagnostic et après RCT sont résumés dans le **TABLEAU 4**.

Aucune corrélation significative n'a pu être observée entre le volume tumoral initial et la régression tumorale après RCT ($p > 0.05$). Le volume médian du CTV_{HR} était de 22.5 cm³ (min-max: 3.7-208.7). La D₉₀ médiane délivrée au CTV_{HR} était de 80.7 Gy (min-max: 49.4-110.4 Gy). L'objectif de délivrer une dose de 80 Gy au sein du CTV_{HR} réalisé chez 136 patientes (55%).

Tableau 4. Traitements et volume tumoral

Caractéristiques des patientes	Total n = 260	D ₉₀ CTV _{HR}		
		< 80Gy n = 113	≥ 80Gy n = 136	p
médiane [min-max] ou %				
Durée de la RT (jours)	36 [29, 66]	36 [31, 66]	36 [29, 54]	0.307
Dose de RT (Gy)	45 [39, 50]	45 [39, 50]	45 [43, 46]	0.946
Nombre de fractions	25 [19, 28]	25 [22, 28]	25 [19, 25]	0.069
Nombre total de cures de CT ≥ 5	178 (68%)	66 (58%)	102 (75%)	0.008
Aiguilles interstitielles	31 (12%)	23 (20%)	7 (5%)	0.001
Durée totale de traitement (jours)	48 [36, 133]	48 [36, 105]	48 [38, 133]	0.642
D ₁₀₀ CTV _{IR} (Gy)	57 [46, 69]	55 [46, 64]	58 [46, 69]	<0.001
D ₉₀ CTV _{IR} (Gy)	68 [47, 96]	66 [47, 96]	70 [54, 82]	<0.001
D ₁₀₀ CTV _{HR} (Gy)	65 [47, 87]	61 [47, 85]	70 [51, 87]	<0.001
D ₉₀ CTV _{HR} (Gy)	81 [49, 110]	73 [49, 80]	88 [80, 110]	<0.001
Volume du CTV _{HR} (cm ³)	23 [4, 209]	33 [8, 209]	19 [4, 71]	<0.001
TRAK	1.7 [0.6, 3.1]	1.9 [0.6, 3.1]	1.7 [1.1, 2.4]	<0.001
Volume tumoral au diagnostic (cm ³)	40.9 [0.5, 393]	52.4 [0.5, 346]	32.2 [1.8, 393]	<0.001
Volume tumoral après RT (cm ³)	2.3 [0, 91]	6.4 [0, 91]	1.1 [0, 88]	<0.001

3.3.3 *Survie et contrôle de la maladie*

Avec un suivi médian de 4,2 ans (min-max : 0.5-12.5), des récurrences ont été observées chez 86 patientes (33%), soit :

- récurrence pelvienne ou para-aortique chez 59 patientes (23%), dont 31 récurrences locales (12%)
- récurrence métastatique à distance chez 49 patientes (19%)
- récurrence locale isolée, sans récurrence ganglionnaire ni métastatique à distance, chez 15 patientes (6%).

A la date du dernier suivi, 69 patientes (27%) étaient décédées, toutes en raison de leur néoplasie d'origine. La survie globale à 5 ans, estimée selon la méthode de Kaplan-Meier, était de 71% (IC95% : 66-78). La survie sans récurrence à 5 ans était estimée à 66% (IC95% : 60-73).

3.3.4 *Prédiction de survie par le GTV*

Un volume tumoral $> 55 \text{ cm}^3$ au moment du diagnostic et $> 7,5 \text{ cm}^3$ au moment de la curiethérapie étaient associés de manière significative à une moins bonne survie globale et sans récurrence, mais aussi à un moins bon contrôle local et métastatique à distance ($p < 0,001$), chacun de ces événements étant évalués à 3 ans. Un volume du $\text{CTV}_{\text{HR}} > 25 \text{ cm}^3$, était associé également avec une moins bonne survie globale et sans récurrence, et à un moins bon contrôle local et métastatique à distance ($p < 0,01$). Après stratification sur l'âge et le stade FIGO (IB1-IIA, IIB, or IIIA-IVB), des volumes tumoraux supérieurs à ces seuils étaient tous associés de manière significative à une diminution de la survie globale et sans récurrence, ainsi qu'à un moins bon contrôle local et métastatique à distance ($p < 0,01$) (**FIGURE 11**)

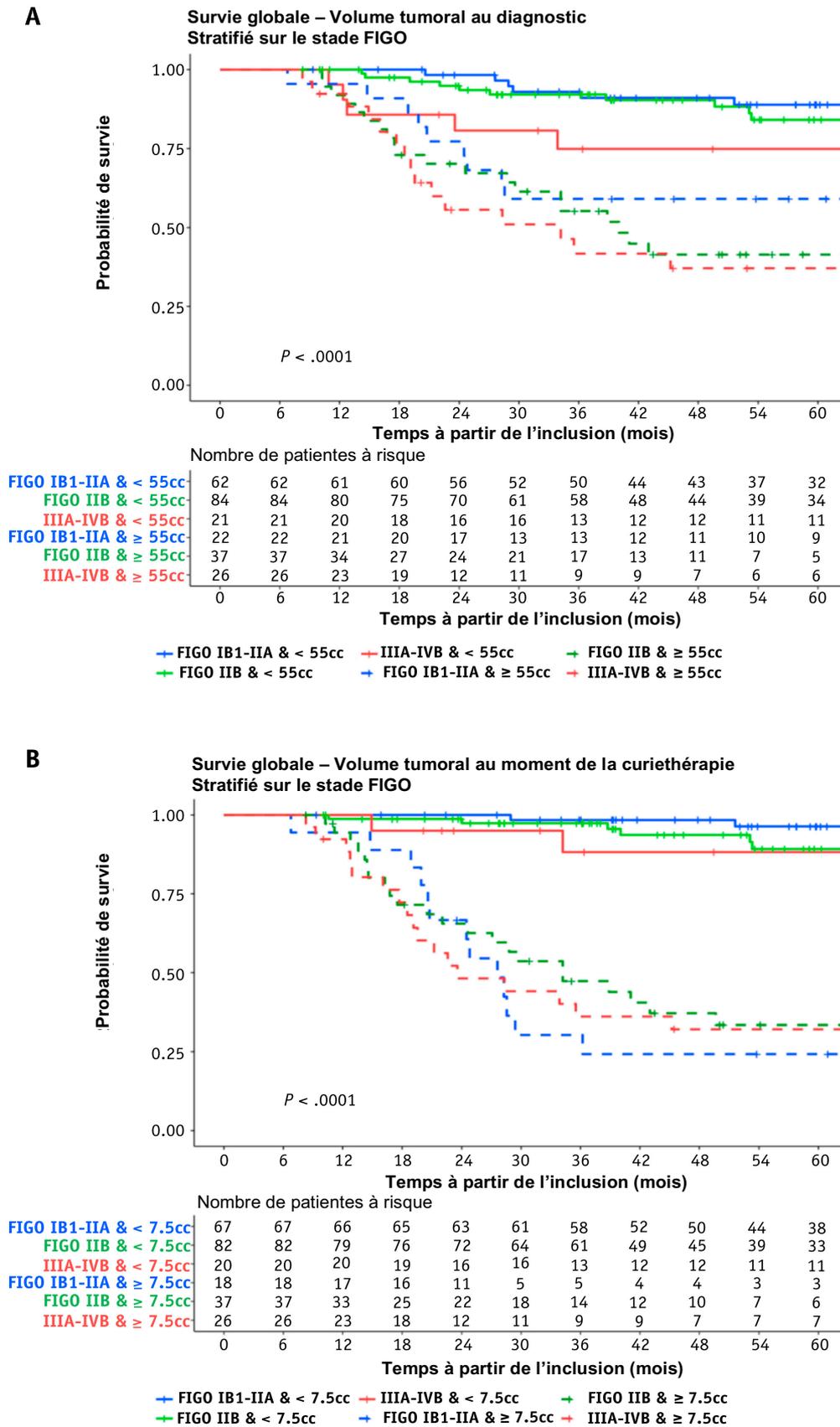


Figure 11. Estimation de la survie globale selon le volume tumoral au diagnostic (A) et au moment de la curiethérapie (B), stratifié sur le stade FIGO

3.3.5 Prédiction de survie par la réponse tumorale et la biologie

Une réduction de la taille tumorale optimale était calculée. Celle ci correspondait à une réduction \geq à 90% du volume tumoral après RCT et était associée à une amélioration de la survie globale et sans récurrence, et à un meilleur contrôle local et métastatique à distance ($p < 0,001$). Une diminution optimale du volume tumoral était observée chez 142 patientes (57%). La survie globale estimée à 5 ans chez les patientes ayant une régression tumorale optimale était de 92% (95% CI: 86-97), contre 45% (95% CI: 36-57) chez les autres patientes ($p < 0,001$) (**FIGURE 12**). De la même manière, la réduction optimale de la largeur tumorale a été évaluée à au moins 50% et était également associée à une amélioration de la survie globale et sans récurrence, ainsi qu'à un meilleur contrôle local et métastatique à distance ($p < 0,001$)

Une anémie, hyperleucocytose, polynucléose neutrophile et thrombocytose étaient associées de manière significative à une diminution de la survie globale et sans récurrence ($p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,018$, et $p < 0,001$ pour la survie globale ; et $p < 0,001$, $p = 0,014$, $p = 0,015$, et $p = 0,001$ pour la survie sans récurrence, respectivement). L'anémie et la thrombocytose n'étaient pas associés de manière significative à un moins bon contrôle local ($p = 0,103$ et $p = 0,186$ respectivement) mais étaient associés de manière significative à un moins bon contrôle métastatique à distance (respectivement, $p < 0,001$ et $p = 0,049$). Une polynucléose neutrophile était associée de manière significative à un moins bon contrôle local et métastatique à distance (respectivement, $p = 0,013$ et $p = 0,002$).

Aussi, chez les patientes ayant une anémie au moment du diagnostic, une régression optimale du volume tumoral après RCT était moins fréquente que chez les patientes sans anémie (39% contre 67%, $p < 0,001$). De la même manière, en cas de polynucléose neutrophile au moment du diagnostic, un moins grand nombre de régressions tumorales optimales étaient observées (38% contre 62%, $p = 0,023$).

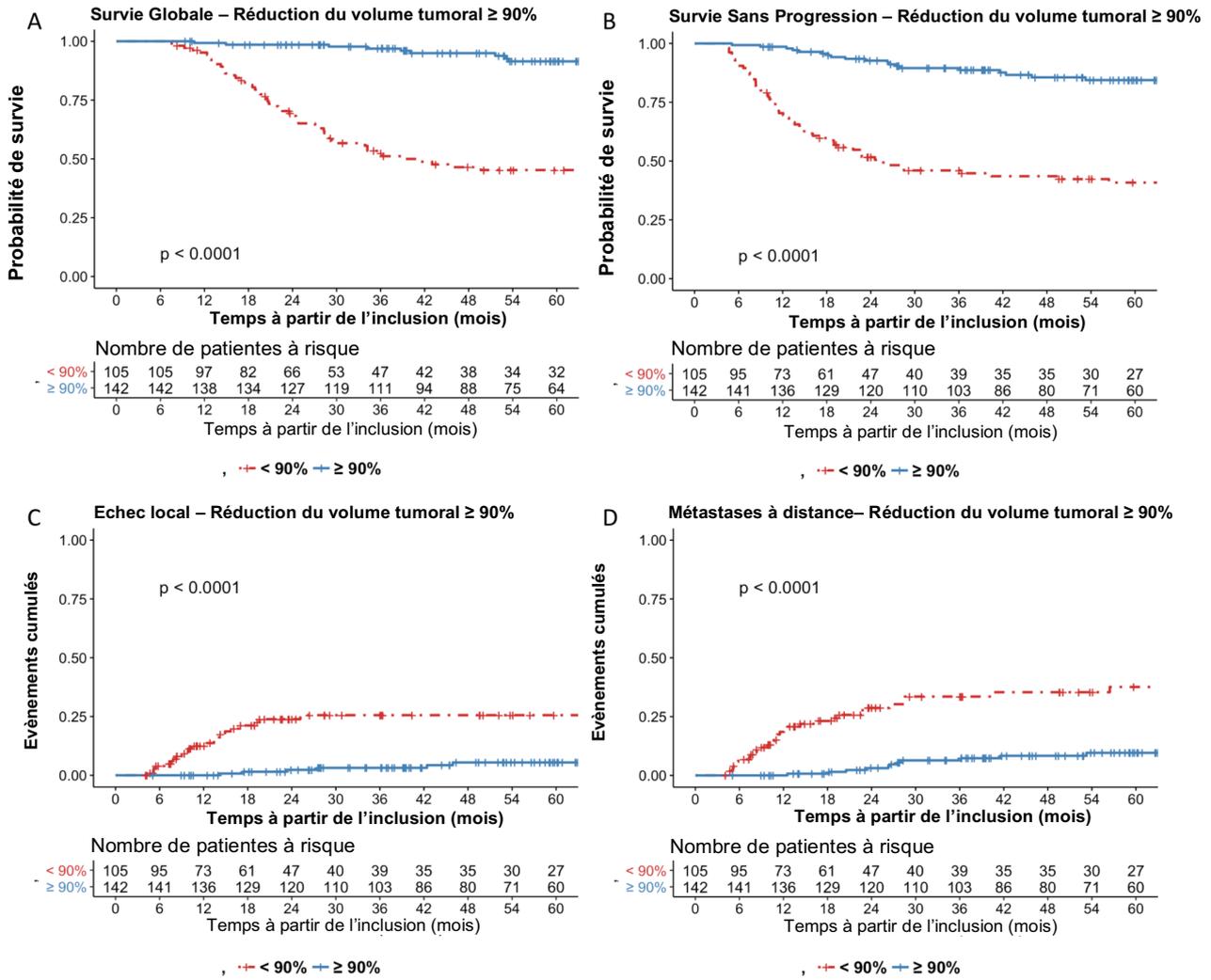


Figure 12. Estimation de la survie globale (A), de la survie sans progression (B), de la récidive locale (C) ou à métastatique à distance (D) en fonction de la régression de la taille tumorale.

3.3.6 Régression tumorale et analyse de la relation dose-effet

Le volume tumoral résiduel au moment de la curiethérapie était positivement corrélé, et ce de manière significative, au volume du CTV_{HR} ($p < 0,001$, $\rho = 0,49$) et corrélé négativement à la dose délivrée à 90% du CTV_{HR} ($p < 0,001$, $\rho = 0,30$), bien que ces corrélations étaient respectivement modérées et faibles. Une corrélation modérée existait également entre la régression tumorale et le volume du CTV_{HR}, ainsi qu'une faible corrélation entre la régression tumorale et la D₉₀ du CTV_{HR} ($p < 0,001$; $\rho = 0,40$ et $\rho = 0,19$, respectivement).

La durée de RCT et la durée écoulée entre le moment du diagnostic et la curiethérapie n'étaient pas corrélés à la diminution du volume tumoral ni au volume tumoral résiduel au moment de la curiethérapie ($p > 0,1$) (**FIGURE 13**).

En analyse multivariée, une régression du volume tumoral de moins de 90% était associé de manière indépendante à une moins bonne survie globale ou sans récurrence, alors que la D₉₀ du CTV_{HR} n'était pas significative (**TABLEAUX 5 et 6**).

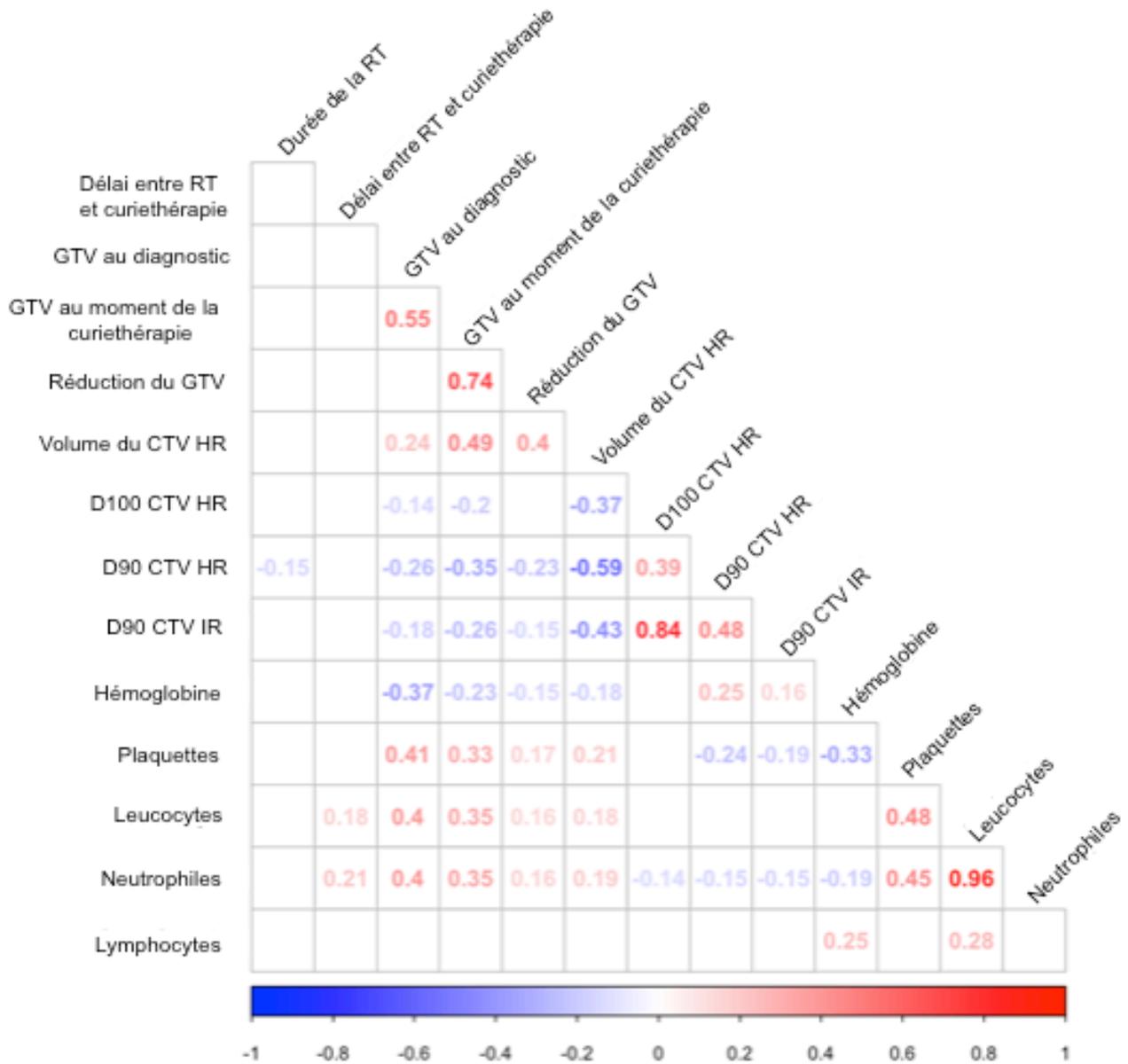


Figure 13. Matrice de corrélation entre la taille tumorale, le volume tumoral et la biologie.

Test de Pearson ; $p < 0.05$ dans les cases non masquées; $p > 0.05$ son masquées;

Le coefficient de corrélation de Pearson est affiché en couleur; l'intensité de la couleur correspond à la force de coefficient de corrélation, positif (rouge) ou négatif (bleu)

Tableau 5. Résultats des analyses univariées et multivariées (Cox) : survie globale et survie sans progression

Variable	Survie Globale						Survie Sans Progression					
	Analyse univariée (Cox) n = 260 patientes évènements = 69			Analyse multivariée (Cox) n = 236 patientes* évènements = 64			Analyse univariée (Cox) n = 260 patientes évènements = 86			Analyse multivariée (Cox) n = 236 patientes* évènements = 81		
	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P
Régression du volume tumoral <90% vs ≥90%	10.1	5.16-19.9	<.001	7.84	3.88-15.8	<.001	5.83	3.59-9.47	<.001	4.13	2.46-6.93	<.001
PS≥1 vs PS 0	2.05	1.25-3.36	.004	1.01	0.58-1.76	0.958	1.55	1.02-2.35	.036	1.22	0.51-1.31	.395
FIGO IIB	1.67	0.90-3.08	.102	1.11	0.58-2.13	.714	1.81	1.05-3.11	.030	1.15	0.66-2.00	.631
FIGO IIIA-IVB vs FIGO IB1-IIA	3.38	1.75-6.52	<.001	1.28	0.61-2.69	.508	3.75	3.76-6.71	<.001	1.53	0.80-2.93	.202
N+ vs N0	1.75	1.09-4.79	.021	1.81	1.10-2.99	.019	2.11	1.40-3.18	<.001	2.18	1.40-3.39	.001
Anémie vs absence	2.16	1.35-3.46	.001	1.19	0.70-2.01	.523	2.16	1.41-3.31	<.001	1.22	0.76-1.94	.404
Polynucléose neutrophile vs absence	2.5	1.54-3.97	<.001	1.91	1.13-3.25	.017	2.31	1.50-3.54	<.001	1.94	1.21-3.11	.006
CTV _{HR} ≥80Gy vs CTV _{HR} <80Gy	2.34	1.35-4.05	.003	0.69	0.39-1.21	.196	1.97	1.22-3.16	.005	0.66	0.40-1.08	.094

Abbreviations: HR: hazard ratio; N+ = envahissement ganglionnaire (clinique ou radiologique, pelvien ou para-aortique); PS=performance status.

Les résultats significatifs sont en gras.

* Données manquantes: Régression du volume tumoral (13 patientes); dose du CTV_{HR}: 11 patientes

Tableau 6. Résultats des analyses univariées (Cox) : contrôle local et contrôle métastatique à distance

Variable	Local control			Distant free metastases		
	Analyse univariée (Cox) n = 260 patientes évènements = 31			Analyse univariée (Cox) n = 260 patientes évènements = 49		
	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P
Régression du volume tumoral <90% vs ≥90%	8.54	4.55-16.0	<.001	7.03	4.10-12.1	<.001
PS≥1 vs PS 0	1.83	1.12-2.98	.015	1.74	1.12-2.72	.013
FIGO IIB	1.49	0.81-2.72	.196	1.78	1.02-3.16	.046
FIGO IIIA-IVB vs FIGO IB1-IIA	3.29	1.73-6.28	<.001	3.88	2.11-7.13	<.001
N+ vs N0	1.68	1.04-2.69	.034	2.19	1.42-3.38	<.001
Anémie vs absence	1.79	0.87-3.67	.103	2.55	1.46-4.48	<.001
Polynucléose neutrophile vs absence	2.38	1.17-4.84	.013	2.42	1.38-4.26	.002
CTV _{HR} ≥80Gy vs CTV _{HR} <80Gy	2.34	1.35-4.05	.003	1.97	1.22-3.16	.005

Abbreviations: HR: hazard ratio; N+ = envahissement ganglionnaire (clinique ou radiologique, pelvien ou para-aortique); PS=performance status.

Les résultats significatifs sont en gras.

Concernant la rechute locale et la rechute métastatique à distance, en raison du nombre trop limité d'évènements, l'analyse multivariée a été réalisée en ne considérant que les facteurs « réduction optimale du volume tumoral » et « couverture dosimétrique tumorale optimale lors de la curiethérapie, soit D₉₀ du CTV_{HR} optimale ».

Concernant la rechute locale et la rechute métastatique à distance, en raison du nombre trop limité d'évènements, l'analyse multivariée a été réalisée en ne considérant que les facteurs « réduction optimale du volume tumoral » et « couverture dosimétrique tumorale optimale lors de la curiethérapie, soit D_{90} du CTV_{HR} optimale ». Une D_{90} du $CTV_{HR} \geq 80$ Gy était corrélée de manière significative à une plus forte probabilité de contrôle local ($p < 0,001$), avec une survie avec contrôle local à 5 ans estimée à 79% (95% CI: 71-88) chez les patientes ayant une D_{90} du $CTV_{HR} < 80$ Gy contre 92% (95% CI: 87-97) chez les patientes ayant une D_{90} du $CTV_{HR} \geq 80$ Gy. Le contrôle local était analysé après stratification sur la régression du volume tumoral et la couverture de la D_{90} du CTV_{HR} au moment de la planification de curiethérapie. Dans les cas où une régression tumorale optimale n'avait pas pu être obtenue après RCT, une D_{90} du $CTV_{HR} \geq 80$ Gy était associée à de meilleurs résultats cliniques ($p = 0,031$, $p = 0,027$, et $p = 0,014$ pour le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale, respectivement). Chez les patientes où une régression tumorale optimale avait pu être obtenue (soit $\geq 90\%$ au moment de la curiethérapie), il n'existait pas de bénéfice d'une D_{90} du $CTV_{HR} \geq 80$ Gy ($p = 0,397$, $p = 0,313$, et $p = 0,557$ pour le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale, respectivement) (**FIGURE 14 et 15**)

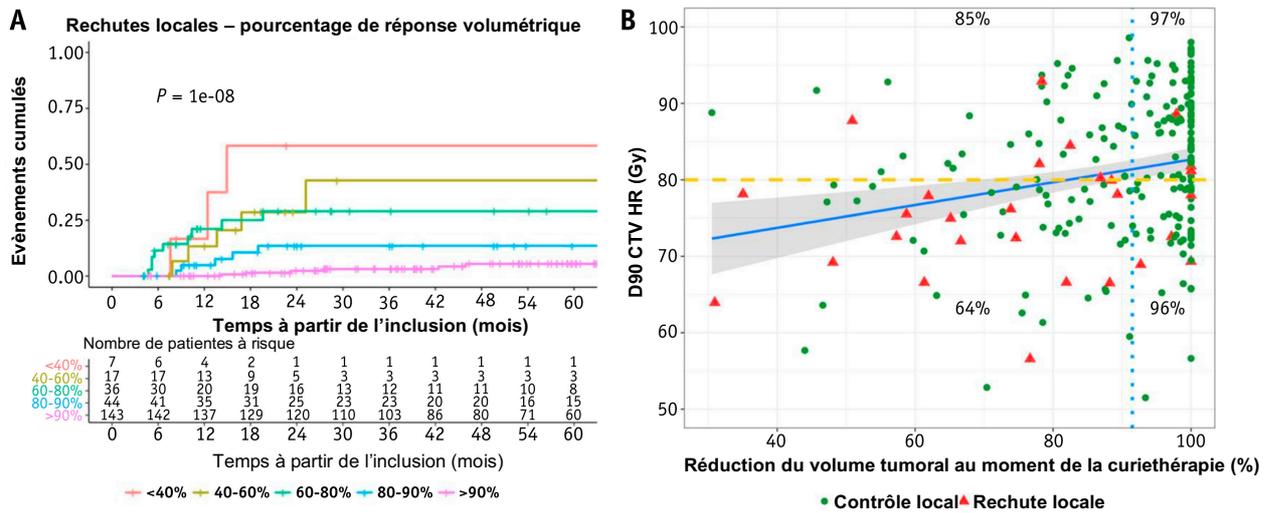


Figure 14. Estimation du contrôle local à 3 ans en fonction de la réponse volumétrique (A) et association entre la régression du volume tumoral au moment de la curiethérapie et la D90 du CTV_{HR}

Ligne en pointillé bleue : seuil optimal de régression tumorale au moment de la curiethérapie.

Ligne en pointillé jaune : dose optimale du CTV_{HR} (80 Gy);

Ligne continue: régression linéaire pour la réduction du volume tumoral et la dose au CTV_{HR}. x% représente le pourcentage de contrôle local à 3 ans dans chaque groupe.

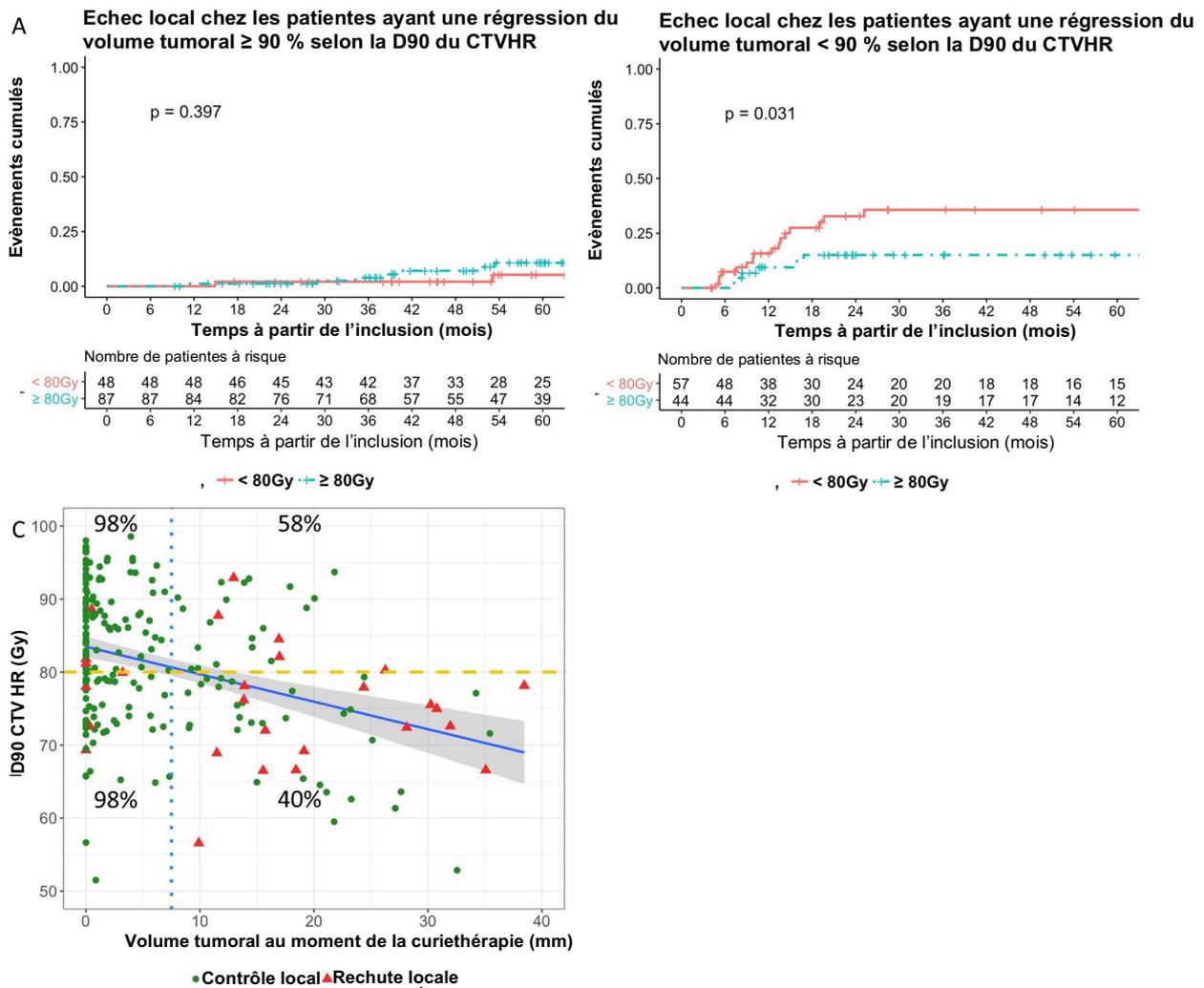


Figure 15. Estimation du contrôle local à 3 ans chez les patientes avec (A) ou sans (B) régression optimale du volume tumoral, en fonction de la D_{90} CTV_{HR} , et association entre le volume du CTV_{HR} au moment de la curiethérapie et la D_{90} CTV_{HR} (C).

Ligne en pointillé bleue : seuil optimal de largeur tumorale (A) ou de réduction du volume tumoral (B) au moment de la curiethérapie.

Ligne en pointillé jaune : dose optimale du CTV_{HR} (80 Gy);

Ligne continue: régression linéaire pour la largeur tumorale ou la réduction du volume tumoral et la dose au CTV_{HR} . x% représente le pourcentage de contrôle local à 3 ans dans chaque groupe.

Un modèle probit était utilisé pour estimer la probabilité de contrôle local en fonction du pourcentage de réduction tumorale après RCT (**FIGURE 16**). La probabilité de contrôle local à 3 ans était estimée en fonction de la réponse tumorale et de la D90 du CTVHR. Chez les patientes ayant une réponse complète après RCT, une désescalade de la dose délivrée 90% du volume du CTVHR de 80 à 75 Gy augmenterait le risque de rechute locale de seulement 1 à 2%, soit 49 à 99 patientes sur traitées pour une patiente contrôlée. A l'inverse, chez les patientes ayant une réponse de 25% après RCT, augmenter la D90 du CTVHR de 80 à 85 Gy permettrait une augmentation du contrôle local de 10%, soit une patiente supplémentaire contrôlée pour 10 patientes ayant une escalade de la dose délivrée à 90% du volume du CTVHR de 85 Gy. Le facteur temps n'étant pas pris en compte dans les analyses probit, ces données doivent être analysées prudemment et ne sont que génératrices d'hypothèses et ne permettent pas d'affirmer des conclusions.

Régression du volume tumoral – Probabilité de contrôle tumoral

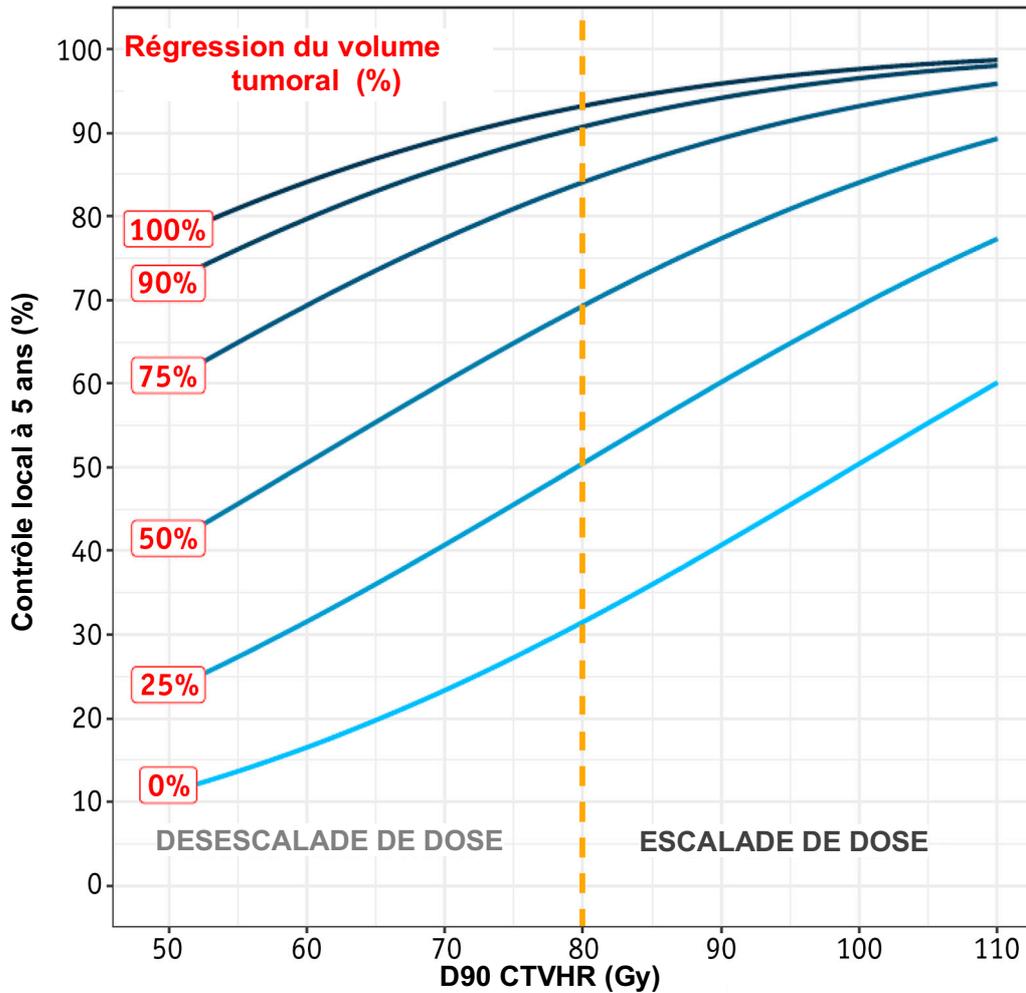


Figure 16. Probabilité de contrôle tumoral (PCT) selon le contrôle local, stratifié sur le pourcentage de réduction du GTV entre le diagnostic et la curiethérapie.

Ligne en pointillé bleue : dose optimale délivrée au CTV_{HR} (80 Gy).

Les lésions étaient considérées comme contrôlées localement en cas de rémission locale complète obtenue à 3 ans. Une valeur de PCT de 1 était assignée dans ce cas. En cas de rémission partielle, de progression locale ou de récurrence locale, détectée durant la période de suivi, la tumeur était considérée comme non contrôlée d'un point de vue local. Dans ce cas, une valeur de PCT de 0 était assignée.

Une courbe de probabilité de réponse a été adaptée aux données par un modèle de régression logistique. Le modèle de régression logistique pour réponse binaire (probit) estimait la probabilité de réponse binaire, en l'occurrence la survenue d'une récurrence à 3 ans (notée 0 ou 1), basé sur deux variables prédictives (D₉₀ du CTV_{HR} et régression du volume tumoral). Ici sont représentés les probabilités de contrôle tumoral d'après ces 2 variables prédictives.

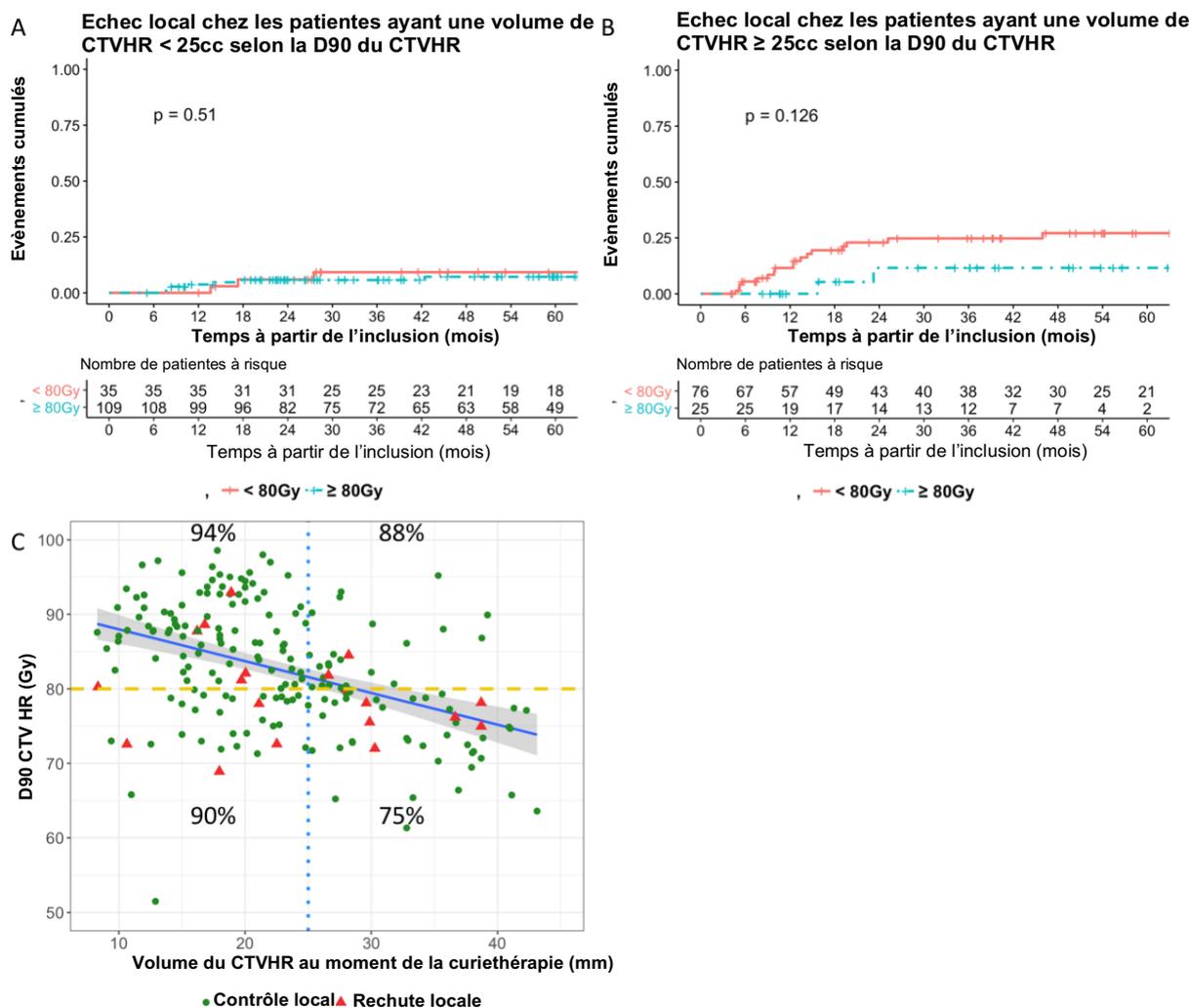


Figure 17. Estimation du contrôle local à 3 ans chez les patientes ayant un volume du CTV_{HR} < 25cm³ (A) ou > 25cm³ (B), en fonction de la dose au CTV_{HR}; et association entre le volume du CTV_{HR} et la D₉₀ du CTV_{HR}.

Ligne en pointillé bleue : seuil optimal de largeur tumorale (A) ou de réduction du volume tumoral (B) au moment de la curiethérapie. Ligne en pointillé jaune : dose optimale du CTV_{HR} (80 Gy). Ligne continue: régression linéaire pour la largeur tumorale (A) ou la réduction du volume tumoral (B) et la dose au CTV_{HR}. x% représente le pourcentage de contrôle local à 3 ans dans chaque groupe.

3.4. Discussion

A la lumière des données de la littérature, il est établi que la taille tumorale est un facteur pronostique indépendant dans le cancer du col utérin [99,100].

Avec le recours à l'IRM, la précision dans l'évaluation du volume tumoral et dans sa délimitation s'est largement améliorée [101,102]. Sur la base du volume tumoral et de l'extension paramétriale au moment du diagnostic et au moment de la curiethérapie évalué par IRM chez des patientes ayant un stade FIGO IIB et IIIB, un grand degré d'hétérogénéité existe au sein et entre ces deux stades, avec une réponse variable, selon la taille tumorale, à la RCT [103]. Le système de stadification a donc évolué au cours du temps, s'enrichissant de plus en plus d'information pertinentes pour prédire le pronostic. Ainsi, au sein d'un même stade FIGO, les patientes présentant une tumeur avec un envahissement paramétrial latéral important ou répondant moins bien à la RCT, ont une moins bonne survie globale [103]. Aussi, dans plusieurs études, la réponse tumorale à la curiethérapie s'est avéré être un marqueur pronostic important en terme de survie globale et de contrôle local [101,104,105]. Les tumeurs avec une part infiltrative plus importante sont également associées à des maladies plus avancées au moment du diagnostic ainsi qu'à une moins bonne réponse à la RCT, lorsqu'elles sont comparées à des lésions plutôt expansives qu'infiltratives, équivalentes en taille [106]. Ainsi, des tumeurs infiltrantes répondront moins bien à la RCT que les tumeurs expansives. Dans notre étude, nous avons constaté que la taille tumorale au moment du diagnostic et au moment de la curiethérapie, ainsi que la réduction du GTV après RCT, étaient des facteurs pronostiques indépendants du stade FIGO (**FIGURE 11**, $p = 0,001$ et **TABLEAU 5**, $p = 0,001$).

L'anémie et la polynucléose neutrophile sont connues pour être associées à une moins bonne

survie globale chez les patientes atteintes de cancer du col utérin [107,108]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène, mais, à notre connaissance, aucune étude n'a encore jamais associé directement la réponse tumorale précoce à la RCT à l'anémie ou la polynucléose neutrophile. La relation entre anémie et mauvaise réponse au traitement/survie globale et l'association entre une forte hypoxie et radiorésistance dans les modèles animaux, a conduit à l'hypothèse que l'anémie augmentait l'hypoxie tumorale chez les humains, entraînant une réduction significative de l'apport en oxygène au sein de la tumeur. De plus, le recours aux transfusions sanguine ne permet pas de pallier à l'hypoxie tumorale, et donc à la radiorésistance de ces tumeurs [108]. D'après certains travaux conduits dans les cancers du col utérin, de faibles taux d'hémoglobine, mesurés avant et pendant le traitement, sont même fortement corrélés à la taille tumorale, expliquant, en plus de l'hypoxie engendrée, l'effet délétère sur le pronostic de l'anémie [108]. Par ailleurs, la polynucléose neutrophile est associée à un phénotype tumoral plus agressif, facilitant l'invasion et la prolifération tumorale [109,110]. Certaines données suggèrent que cette hyperleucocytose pourrait être la conséquence d'une surexpression de facteurs de croissance hématopoiétiques et immunitaires, tels que le *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), le *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), l'interleukine 1, l'interleukine 6, ou le *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) [111]. Ces mêmes facteurs de croissance, en particulier le G-CSF, n'ont pas d'effet direct sur les cellules tumorales mais sont capables de recruter des cellules immunosuppressives, telles que les Myeloid Derived Suppressor Cells (MDSCs), provoquant une tolérance immunitaire de l'organisme face à la tumeur. Ainsi, la polynucléose neutrophile pourrait être le reflet d'une immunogénicité réduite de la tumeur, la rendant d'autant plus agressive [111]. Dans notre étude, nous avons constaté que l'anémie et la polynucléose neutrophile étaient toutes deux associées à un taux optimal de réponse volumétrique bas (taux optimal de régression du volume tumoral représenté par une

régression de plus de 90% de la taille tumorale entre le diagnostic et la fin de la RTC) ($p = 0,001$ et $p = 0,023$). La réduction optimale de la taille tumorale était associée de manière indépendante à une meilleure survie globale ($p < 0,001$). De fait, par une moins bonne réponse à la RCT, ces patientes souffrant d'anémie ou de polynucléose neutrophile ont un moins bon pronostic. Ces données pourraient aider à la personnalisation du traitement, permettant de sélectionner les patientes ayant besoin d'une intensification thérapeutique, comme le recours à la curiethérapie interstitielle ou l'addition de thérapies ciblées.

Le stade clinique ainsi que la taille tumorale sont reconnus comme étant des facteurs critiques dans le pronostic et l'efficacité thérapeutique chez les patientes atteintes de cancer du col utérin [102]. Une grande étude rétrospective, publiée en 1998 et incluant environ 1500 patientes traitées par curiethérapie 2D, a reporté un taux d'échec pelvien de moins de 10% pour les tumeurs de stade IB et IIA < 2 cm de diamètre, avec des doses délivrées au point A allant de 70 à 80 Gy, comparé à 25 à 37% pour des tumeurs de dimensions plus importantes, même avec des doses délivrées de 85 à 90 Gy [102]. De la même manière, des patientes ayant une lésion classée FIGO IIB mesurant moins de 5 cm avaient un taux actuariel de récurrence pelvienne de 23%, contre 33 à 35% pour les patientes ayant une lésion FIGO IIB de plus de 5 cm [102]. Pour les stades IIA, les patientes avec une tumeur mesurant moins de 2 cm de diamètre n'avaient aucun échec pelvien, contre 20% pour les tumeurs de 4,1 à 5 cm [102]. Cette analyse met l'accent sur l'importance d'une évaluation soignée de la taille et du volume tumoral, au sein de chaque stade, guidant ainsi le praticien dans ses choix thérapeutiques [102].

Dans notre étude, probablement en raison d'une puissance statistique insuffisante, le paramètre «volume du CTV_{HR} » ne nous a pas permis d'identifier quelles patientes auraient tiré un bénéfice d'une D_{90} du $CTV_{HR} \geq 80$ Gy, en terme de contrôle local (**FIGURE 17**). En

revanche, le volume tumoral au moment de la curiethérapie et la régression du volume tumoral nous ont permis cette distinction (**FIGURES 14 et 15**).

Une stratégie d'adaptation de dose en fonction de la réponse tumorale permettrait de diminuer la morbidité induite par le traitement en cas de bonne réponse tumorale à la RCT et de petite tumeur résiduelle, mesurée sur l'IRM avant curiethérapie, sans compromettre le contrôle local. Une telle hypothèse devrait être analysée de manière prospective, afin de tester sa faisabilité, sa sécurité et sa validité [112]. Ainsi, la réduction du GTV après RCT serait un paramètre clé à prendre en compte dans d'éventuels essais de désescalade de dose.

Bien que l'analyse par modèle probit doit être interprétée avec prudence, notamment parce que le facteur temps n'est pas pris en considération, certaines hypothèses peuvent être formulées. Chez les patientes ayant une réponse complète après RCT, une désescalade de la dose délivrée 90% du volume du CTV_{HR} de 80 à 75 Gy augmenterait le risque de rechute locale de seulement 1 à 2%, soit 49 à 99 patientes sur traitées pour une patiente contrôlée (**FIGURE 16**). A l'inverse, chez les patientes ayant une réponse de 25% après RCT, augmenter la D₉₀ du CTV_{HR} de 80 à 85 Gy permettrait une augmentation du contrôle local de 10%, soit une patiente additionnelle contrôlée pour 10 patientes ayant une escalade de la dose délivrée à 90% du volume du CTV_{HR} de 85 Gy. Ainsi, ces données pourraient fournir un rationnel pour justifier d'une escalade de dose chez les non ou faibles répondeurs à la RCT, leur probabilité de rechute locale étant très forte en comparaison à celle des bons répondeurs. Dans ce sous groupe de patientes au mauvais pronostic, un recours plus fréquent à la technique interstitielle pourrait offrir un meilleur contrôle local.

Dans les cas où une régression tumorale optimale n'avait pas pu être obtenue après RCT, une D₉₀ du CTV_{HR} \geq 80 Gy était associée à de meilleurs résultats cliniques ($p = 0,031$, $p = 0,027$, et $p = 0,014$ pour le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale, respectivement), alors que dans les cas où une régression tumorale optimale avait pu être

obtenue (soit $\geq 90\%$ au moment de la curiethérapie), il n'existait pas de bénéfice d'une D_{90} du $CTV_{HR} \geq 80$ Gy ($p = 0,397$, $p = 0,313$, et $p = 0,557$ pour le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale, respectivement) (**FIGURE 14 et 15**). Conformément à ces résultats, l'effet d'une escalade de dose serait bénéfique surtout chez les patientes faiblement répondeuses à la RCT. L'intégration de ces éléments dans la planification du traitement de curiethérapie pourrait être pertinente pour mettre en balance les bénéfices d'une escalade de dose au CTV_{HR} avec la protection des OARs. Toutefois, la pertinence d'une désescalade de dose chez les patientes présentant une bonne réponse à la RCT doit être testée de manière prospective.

Selon des données de la littérature, un volume de GTV de grande taille au moment de la curiethérapie est associé à un risque élevé de maladie résiduelle chez les patientes atteintes de cancer du col utérin traitées par intervention chirurgicale après RCT et curiethérapie [113]. Aussi, le volume du CTV_{HR} est clairement associé à un risque plus élevé de récurrence locale après curiethérapie, et des doses plus élevées sont requises afin de contrôler localement la maladie chez ces patientes ayant un gros volume de CTV_{HR} [92,114]. Un des aspects original de ce travail est de mettre en lumière la signification du GTV au moment de la curiethérapie, qui est en fait le reflet de la régression tumorale, donc de la réponse tumorale à la RCT. Ici, ces paramètres sont plus parlants que le CTV_{HR} , qui ne prend pas uniquement en compte la tumeur résiduelle mais aussi le volume du col utérin dans sa totalité.

Une des forces de cette étude réside dans l'homogénéité des patientes incluses traitées par curiethérapie. La principale limite reste la nature rétrospective des mesures du GTV. En comparaison aux objectifs de couverture récemment proposés par l'étude EMBRACE 2 (An International Study on Magnetic Resonance Imaging [MRI]-Guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer) [115], la dose délivrée aux volumes cibles lors de la curiethérapie était légèrement plus faible dans notre cohorte. En effet, à des doses plus élevées, les courbes

de réponses pourraient être différentes. Cependant, le nombre plutôt élevé de patientes incluses dans notre analyse et la forte significativité de nos résultats supportent l'hypothèse qu'une réduction du volume tumoral optimal, soit $\geq 90\%$, soit considéré comme un facteur prédictif précoce de survie et de contrôle tumoral chez des patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé et traitées par RCT puis curiethérapie.

4. TRAK et toxicité digestive

4.1. Rappel de la problématique

Malgré les dernières avancées dans les techniques de radiothérapie externe, notamment avec la RCMI, la toxicité digestive reste un enjeu majeur après irradiation pelvienne [116]. Selon les séries, l'incidence reportée de morbidité digestive, tous grades confondus, serait comprise entre 8% à 50% chez les patientes atteintes de cancer du col utérin, et dans quelques rares cas, une approche chirurgicale serait requise, afin de pallier aux cas les plus sévères [117–121]. A ce jour, aucun paramètre dosimétrique ou volumétrique n'est capable de prédire la toxicité digestive tardive, qu'elle soit d'origine sigmoïdienne ou grêlique, alors que de larges études rétrospectives et prospectives ont clairement établi une relation stricte entre les paramètres dose-volume du rectum ou de la vessie et la probabilité de présenter une toxicité rectale ou génito-urinaire à long terme [122,123]. En effet, dans des études institutionnelles récentes, les auteurs ont examiné le lien qui pouvait exister entre les paramètres dosimétriques du grêle et du sigmoïde et le risque de survenue de morbidité digestive tardive, grâce à la délinéation précise des boucles grêliques et sigmoïdiennes en regard du CTV. Aucune relation dose-volume n'a été mise en évidence entre la $D_{2\text{cm}^3}$ et la $D_{0.1\text{cm}^3}$ de ces deux organes et la probabilité de développer une toxicité digestive à long terme [124–126]. Une des hypothèses

soulevées par les auteurs et expliquant ces résultats serait la mobilité des anses grêles et sigmoïdiennes, rendant ces paramètres dose/volume particulièrement incertains : ainsi, les doses reportées au moment de l'acquisition de l'image, c'est à dire avant de débiter le traitement par curiethérapie, pourraient ne plus du tout refléter la dose effectivement reçue tout au long du traitement [127–129]. Selon une autre hypothèse, plutôt physiopathologique, les morbidités digestives les plus fréquentes, comme les diarrhées, ne sont pas dues aux fortes doses délivrées dans des petites volumes [118,130,131].

Le paramètre physique TRAK, pour “*Total Reference Air Kerma*”, est par définition la somme des produits des taux de référence du kerma dans l'air (*Reference Kerma Rate*) et du temps d'irradiation pour chaque source. Il est directement proportionnel à la dose intégrale délivrée aux patientes. Selon des données récentes, le TRAK est capable de prédire de manière précise les volumes contenus dans les surfaces des isodoses V_{60} Gy, V_{75} Gy, and V_{85} Gy, chez des patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé et traitées par curiethérapie guidée par l'IRM [132].

L'objectif de ce deuxième travail est d'examiner la corrélation qui existe entre le TRAK et le risque de survenue de toxicité digestive tardive, dans une large cohorte homogène de patientes traitées par curiethérapie PDR guidée par l'image.

4.2. Patientes et méthodes

4.2.1 Patientes et traitements

Les patientes ont été sélectionnées et traitées selon les modalités décrites précédemment.

Concernant le colon sigmoïde et le grêle, seules les anses proches du CTV étaient délinées, et non toute la cavité péritonéale. Les contraintes de dose pour ces OARs étaient les suivantes :

un maximum de 75 Gy délivré aux $D_{2\text{cm}^3}$ du sigmoïde, et aucune contrainte de dose à l'intestin grêle, mais les doses délivrées à 2cm^3 et $0,1\text{cm}^3$ ($D_{2\text{cm}^3}$ et $D_{0,1\text{cm}^3}$) de cet organe étaient rapportées. Le TRAK était rapporté également, ainsi que le volume traité (par définition : le volume englobé par l'isodose 15 Gy).

4.2.2 *Suivi*

Une IRM pelvienne ainsi qu'un examen clinique étaient réalisés six à huit semaines après la fin du traitement. Les patientes étaient ensuite évaluées cliniquement à 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, et 60 mois après la fin du traitement, et une IRM pelvienne était réalisée tous les 6 mois. La morbidité digestive tardive, représentée par toute toxicité gastro-intestinale survenant au moins 90 jours après la fin de la séquence thérapeutique (dernière session de curiethérapie), était évaluée selon la version 4.0 de la classification CTCAE (*Common Toxicity Criteria for adverse events*). Quatre types d'évènements gastro-intestinaux étaient reportés : diarrhées, flatulences, fistules sigmoïdiennes ou grêliques et sténoses sigmoïdiennes ou grêliques. Ces items ont été choisis en accord et d'après de précédentes publications issues de l'étude EMBRACE examinant la morbidité digestive [133].

Les saignements gastro-intestinaux n'étaient pas pris en compte dans notre étude, en raison de la difficulté de différencier cliniquement saignements d'origine rectale, sigmoïdienne ou grêlique sans avoir recours à une endoscopie, geste qui n'était pas réalisé systématiquement chez ces patientes. De plus, ces derniers ont déjà été examinés dans une étude publiée précédemment, qui analysait spécifiquement la toxicité rectale [134].

Dans notre analyse, uniquement les patientes ayant un suivi minimal de 3 mois à partir de la curiethérapie étaient prises en compte, afin de ne prendre en compte que les morbidités tardives. Les patientes ayant une maladie macroscopique persistante après la réalisation du

traitement, ou qui présentait une récurrence locale, n'étaient pas éligibles pour l'analyse de la morbidité.

4.2.3 Analyse statistique

Les facteurs prédictifs potentiels de toxicité digestive ont été examinés et recueillis à travers les dossiers médicaux de chaque patiente. Ils comprenaient des variables cliniques et paramètres liés au traitement (paramètres dosimétriques, incluant le TRAK). Dans les cas où deux fractions de curiethérapie étaient nécessaires, les paramètres dosimétriques, tels que le TRAK, étaient additionnés. Pour l'analyse des volumes, la moyenne était retenue.

La survie sans toxicité était calculée à partir de la fin des traitements, par la méthode de Kaplan Meier. Les facteurs influençant la survie sans toxicité digestive étaient déterminés par un test Log rank ou selon le modèle de régression de Cox.

Pour l'analyse multivariée, seuls les facteurs non redondants ayant une valeur de $p < 0,1$ étaient retenus. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative d'un point de vue statistique. Les analyses statistiques ont été réalisées via R studio, version 3.3.3 (RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA).

4.3. Résultats

4.3.1 Patientes et tumeurs

Au total, 260 patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancées, traitées en intention curative par RCT puis curiethérapie de février 2004 à novembre 2015, ont été

inclues dans l'analyse. Le suivi médian était de 5,2 années (*Standard Error* (SE) 0.210). L'âge median était de 48 ans (Interquartile range IQR [41,2 - 55,3], 45 patientes (17,4%) avaient un passé de maladie chronique, telles qu'une hypertension artérielle, un diabète ou maladie de système, et 82 (31,8%) étaient des fumeuses actives au moment du traitement. Selon la classification FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique*), la majorité des tumeurs étaient classées IIB, avec 112 cas (43,4%), puis IB2 dans 61 cas (23,6%) et IVB dans 31 cas (12%). Les caractéristiques des patientes et des tumeurs sont détaillées dans le **TABLEAU 7**.

4.3.2 Traitements

Sur les 260 patientes, 60% (n=156) ont eu un curage lombo-aortique de stadification, 93,4% (n=241) ont reçu une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe (RTE), soit 4 à 5 cycles de Cisplatine dans 81,4% (n=210) des cas, ou Carboplatine chez 18,6% (n=31).

Un total de 114 patientes (44,2%) ont reçu un cycle de chimiothérapie pendant la curiethérapie et 108 patientes (41,5%) ayant des métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques ont reçu un boost ganglionnaire de manière séquentielle par RTE ou en SIB.

Un total de 31 patientes (12%) ont été traitées par des champs d'irradiation élargis aux aires lombo-aortiques en raison d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique, décelé par TEP-TDM ou curage chirurgical.

Concernant le technique d'irradiation, 37 patientes (14,2%) ont été traitées par RCMI, et les 223 patientes (85,8%) restantes ont été traitées par RT-3D conformationnelle.

Le temps total médian de traitement, du début de la RTE à la fin de la curiethérapie, était de 48 jours (IQR: 44–52). Dans 30 cas (11,6%), deux fractions de curiethérapie ont été délivrées,

et dans 20 cas (7,7%), une curiethérapie interstitielle était effectuée afin d'améliorer la couverture du CTV_{HR}.

Le volume médian du CTV_{HR} était de 48 cm³ chez les patientes traitées à l'aide d'aiguilles interstitielles, contre 22 cm³ chez les patientes traitées par technique intracavitaire seule ($p < 0,001$).

Concernant les D₉₀ CTV_{HR} et D₉₀ CTV_{IR}, les doses médianes étaient de 80,9 Gy_{EQD2} (IQ: 73,9–88,4) et 68,2 Gy_{EQD2} (IQ: 65,2–71,2), respectivement. Les D_{0.1cm³} et D_{2cm³} médianes du sigmoïde étaient de 63,3 Gy_{EQD2} (IQ: 51,6 – 72,5) et de 56 Gy_{EQD2} (48,2- 61,4), respectivement. Les D_{0.1cm³} et D_{2cm³} médianes du grêle étaient de 76,1 Gy_{EQD2} (IQ: 62,7–95,3) et 61,4 Gy_{EQD2} (IQ: 54,6–71,1), respectivement. Le TRAK médian était de 1,73 cGy à 1 m (IQ: 1,54–1,94), avec un TRAK médian de 1,73 cGym⁻¹ chez les patientes traitées par curiethérapie endocavitaire seule, contre 1,71 cGym⁻¹ chez les patientes traitées par l'association curiethérapie endocavitaire + interstitielle (non significatif). Le volume médian traité, c'est à dire le volume englobé par l'isodose de prescription (soit 15 Gy), était de 216 cm³ (IQ: 182–250). Les caractéristiques de traitement sont résumées dans le **TABLEAU 7**.

Il existait une corrélation modérée mais significative entre de larges volume du CTV_{HR} et l'emploi d'une technique interstitielle ($p < 0,001$, $\rho = 0,23$), et entre de larges volumes du CTV_{HR} et un fort TRAK ($p < 0,001$ and $\rho = 0,6$). Aucune corrélation significative n'a pu être trouvée entre la valeur du TRAK et le recours à une technique interstitielle.

Tableau 7. *Caractéristiques des patientes, des tumeurs, et des traitements (n=260)*

Patientes	N (%) ou médiane (IQ)
Age (au diagnostic, années)	48.0 (41.2 - 55.3)
Maladie chronique*	45 (17.4%)
Tabagisme actif	82 (31.8%)
Performance Status	0 (0 – 1)
0	133 (51.1%)
1	109 (41.9%)
2	18 (7.0%)
Tumeurs	N (%) ou médiane (IQ)
FIGO IB1-IIA	79 (30.4%)
IIB	112 (43.1%)
IIIA-IVA	38 (14.6%)
IVB	31 (11.9%)
Traitements	N (%) ou médiane (IQ)
Curage lombo-aortique	156 (60.0%)
Temps total de traitement (jours)	48 (44 – 52)
Boost ganglionnaire	108 (41.5%)
Technique de RTE	
RCMI	37 (14.2%)
RT-3D conformationnelle	223 (85.8%)
Chimiothérapie	241 (93.4%)
Nombre de cycles	5 (4 – 5)
<3	(.8%)
3	7 (2.7%)
4	57 (22.1%)
5	166 (64.3%)
6	11 (4.3%)
Cisplatine	210 (81.4%)
Carboplatine	31 (18.6%)
Paramètres de curiethérapie	
Volume du CTV _{HR} (cm ³)	22.5 (16.4 – 32.8)
CTV _{IR} 90 (Gy _{EQD2})	68.2 (65.2 – 71.2)
CTV _{HR} 90 (Gy _{EQD2})	80.9 (73.9 – 88.4)
D _{0.1cm3} sigmoïdienne (Gy _{EQD2})	63.3 (51.6 – 72.5)
D _{2cm3} sigmoïdienne (Gy _{EQD2})	56.0 (48.2 – 61.4)
D _{0.1cm3} grêlique (Gy _{EQD2})	76.1 (62.7 – 95.3)
D _{2cm3} grêlique (Gy _{EQD2})	61.4 (54.6 – 71.1)
TRAK (cGy à 1 m)	1.73 (1.54 – 1.94)
Emploi d'une technique interstitielle	20 (7.7%)

* *Maladie chronique définie comme : HTA, dyslipidémie, maladie vasculaire, connectivite, sarcoïdose, diabète, obésité*

4.3.3 Type de toxicités

Après exclusion des rechutes locales, 227 patientes ont été incluses dans l'analyse des toxicités digestives tardives. Les types de toxicités digestives tardives sont détaillés dans le **TABLEAU 8**. Durant la période d'observation, au total 33 patientes (14,5%) ont reporté une toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 liée au traitement, avec 30 (12,2%) de grade 2 et seulement trois cas (1,3%) de grade 3. Aucun grade 4 ou 5 n'ont été reportés. Des diarrhées et flatulences de grade ≥ 2 étaient les événements les plus fréquents, avec 20 patientes (8,8%) rapportant de telles toxicités. Des fistules et sténoses ont été décrites dans deux (0,9%) et un cas (0,4%), respectivement.

Les probabilités de survie sans toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 chez les patientes sans récurrence locale (n=227) à 1, 3 et 5 ans étaient de 96,8% (SE 1,3), 79,5% (SE 2,9) and 66,4% (SE 3,7), respectivement (**FIGURE 18**).

Tableau 8. Type de toxicité digestive tardive parmi les patients indemnes de récurrence locale (n=227)

Type de toxicité / grade	N (%) ou médiane (IQ)
Grade 2+	33 (14.5%)
Grade 3+	3 (1.3%)
Diarrhée	20 (8.8%)
Grade 2	19 (8.4%)
Grade 3	1 (.4%)
Flatulence	20 (8.8%)
Grade 2	20 (8.8%)
Sténose du sigmoïde	1 (.4%)
Grade 2	1 (.4%)
Fistule du sigmoïde	2 (.8%)
Grade 3	2 (.8%)

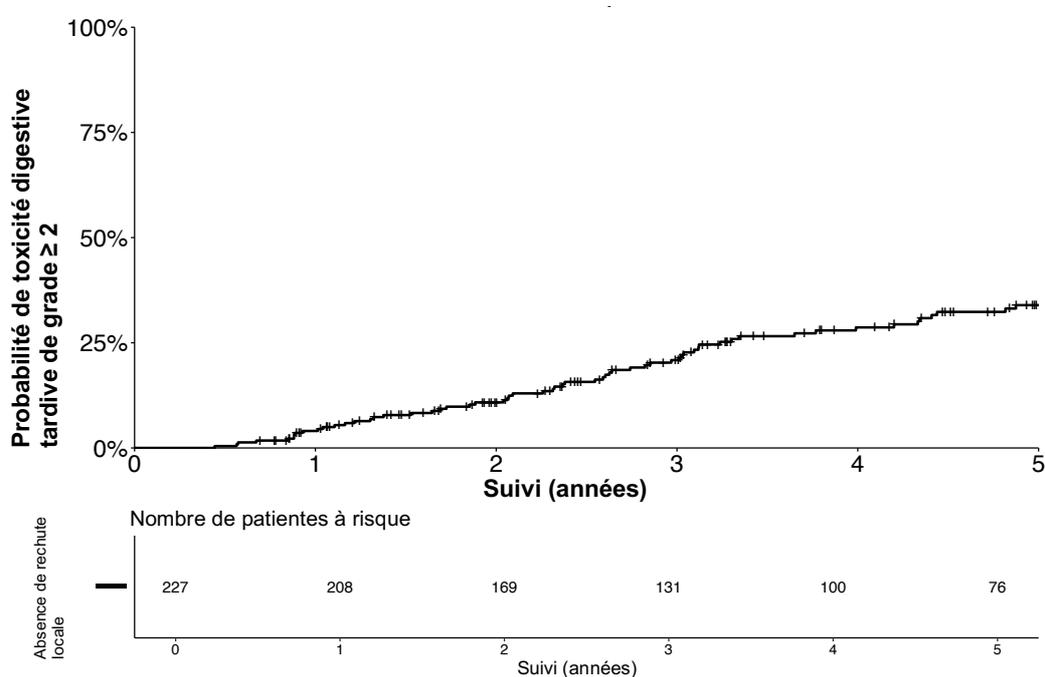


Figure 18. Estimation de la probabilité d'incidence de toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 parmi les patientes indemnes de récurrence locale

4.3.4 Facteurs associés à la morbidité digestive

Les résultats de l'analyse univariée étudiant les facteurs associés à une morbidité digestive accrue à long terme sont rapportés dans le **TABLEAU 9**. Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre les paramètres dose-volume du sigmoïde et du grêle et la probabilité de survenue de toxicité digestive tardive : avec une valeur de p de 0,39 (HR: 1,2; IC95%: 0,6–2,6) et 0,79 (HR: 1,1; IC95%: 0,5–2,3) pour une $D_{2\text{cm}3}$ sigmoïdienne $> 60 \text{ Gy}_{\text{EQD}2}$ et une $D_{0.1\text{cm}3}$ sigmoïdienne $> 70 \text{ Gy}_{\text{EQD}2}$, respectivement, et une valeur de p de 0,57 (HR: 0,8; IC95%: 0,4–1,7) et de 0,45 (HR: 0,7; IC95%: 0,4–1,5), respectivement, pour une $D_{2\text{cm}3}$ grêlique $> 65 \text{ Gy}_{\text{EQD}2}$ et une $D_{0.1\text{cm}3}$ grêlique $> 70 \text{ Gy}_{\text{EQD}2}$.

Par ailleurs, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la probabilité de survenue de toxicité digestive tardive et les facteurs cliniques suivants : un âge > 65 ans (HR: 1,0; IC95%: 0,3–3,3), ainsi qu'un antécédent de maladie chronique, tel que décrit précédemment (HR: 1,1; IC95%: 0,5–2,8).

La réalisation d'un curage lombo-aortique n'était pas non plus associé à un risque de morbidité digestive accrue (HR: 1,3; IC95%: 0,6–2,7). Aucun effet significatif n'a été mis en évidence en cas de champs d'irradiation élargis aux aires lombo-aortiques (HR: 1,3; IC95%: 0,6–2,8), ni en cas d'irradiation par RCMi (HR: 0,4; IC95%: 0,1–1,9), ou en cas de recours à une technique de curiethérapie interstitielle (HR: 1,590; IC95%: 0,7–3,5). Un traitement complémentaire par boost ganglionnaire n'était pas non plus associé à une probabilité plus forte de présenter une toxicité digestive tardive, avec une valeur de p de 0,06 (HR: 2,0; IC95%: 1,0–3,9).

En revanche, les facteurs indépendants suivants étaient associés de manière significative à une probabilité plus élevée de morbidité digestive au long cours : un tabagisme actif au moment du traitement ($p < 0,005$; HR: 2,7; IC95%: 1,4–5,3), un volume de $\text{CTV}_{\text{HR}} >$

25 cm³ (p=0,03; HR: 2,1; IC95%: 1,1–4,2), et une valeur de TRAK > 2 cGy à 1 mètre (p=0,01; HR: 3,4; IC95%: 1,6–7,2).

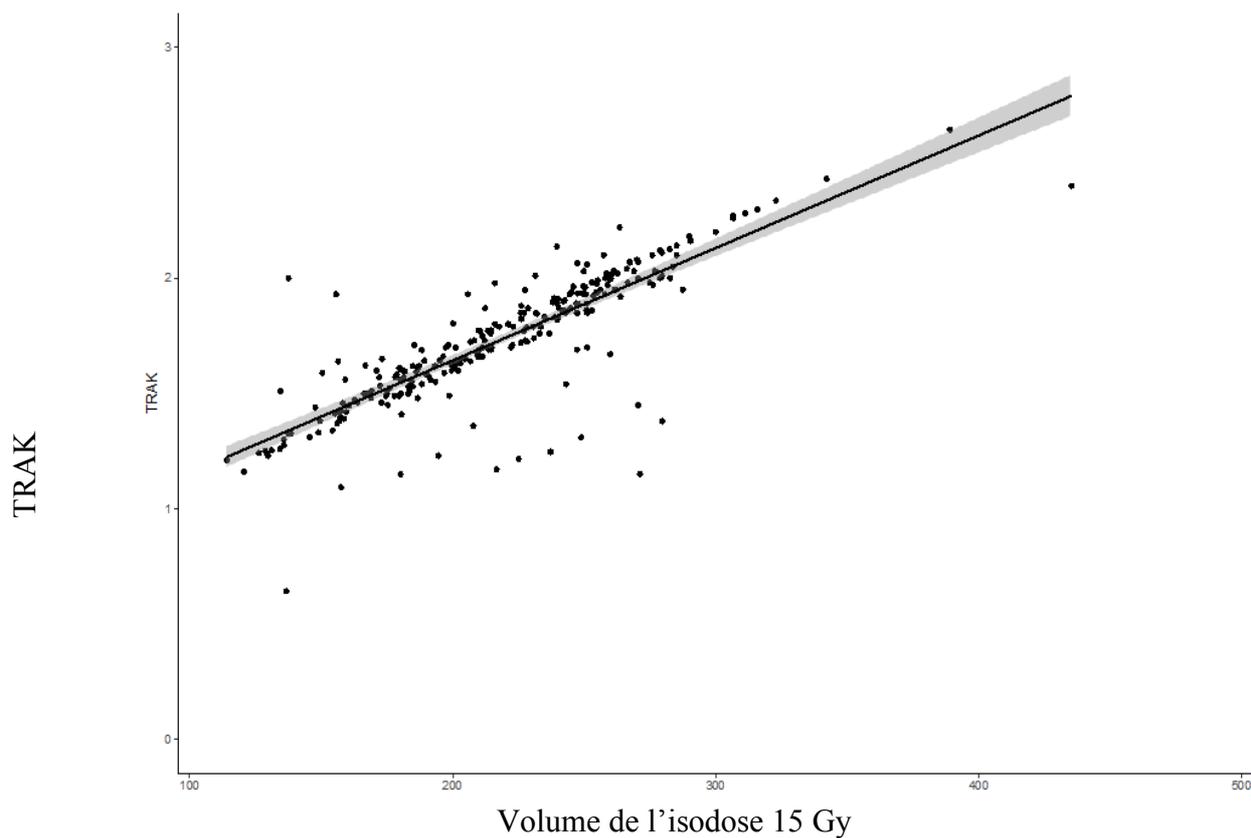
Tableau 9. Facteurs associés à une toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 en analyse univariée

	P	HR	(IC95%)
Age > 65 ans	.99	1.0	(0.3 – 3.3)
Consommation de tabac	.00	2.7	(1.4 – 5.3)
Maladie chronique*	.81	1.1	(0.5 – 2.8)
Chimiothérapie	.62	1.7	(0.2 – 12.1)
Volume du CTV _{HR} > 25 cm ³	.03	2.1	(1.1 – 4.2)
Boost ganglionnaire	.06	2.0	(1.0 – 3.9)
Curage lombo-aortique	.47	1.3	(0.6 – 2.8)
RCMI	0.27	0.4	(0.1 – 1.9)
Curiothérapie interstitielle	0.24	1.6	(0.7 – 3.5)
D _{0.1cm3} sigmoïdienne			
> 70 Gy _{EQD2}	.79	1.1	(0.6 – 2.6)
> 65 Gy _{EQD2}	.94	1.0	(0.5 – 2.0)
D _{2cm3} sigmoïdienne			
> 60 Gy _{EQD2}	.39	1.2	(0.6 – 2.6)
> 55 Gy _{EQD2}	.50	0.8	(0.4 – 1.5)
D _{0.1cm3} grêlique			
> 75 Gy _{EQD2}	.96	1.0	(0.5 – 2.0)
> 70 Gy _{EQD2}	.45	0.8	(0.4 – 1.5)
D _{2cm3} grêlique			
> 70 Gy _{EQD2}	.76	0.9	(0.4 – 1.9)
> 65 Gy _{EQD2}	.57	0.8	(0.4 – 1.7)
TRAK ≥ 1.8	.01	2.6	(1.2 – 5.3)
TRAK ≥ 2.0	.01	3.4	(1.6 – 7.2)

* Maladie chronique définie comme : HTA, dyslipidémie, maladie vasculaire, connectivite, sarcoïdose, diabète, obésité

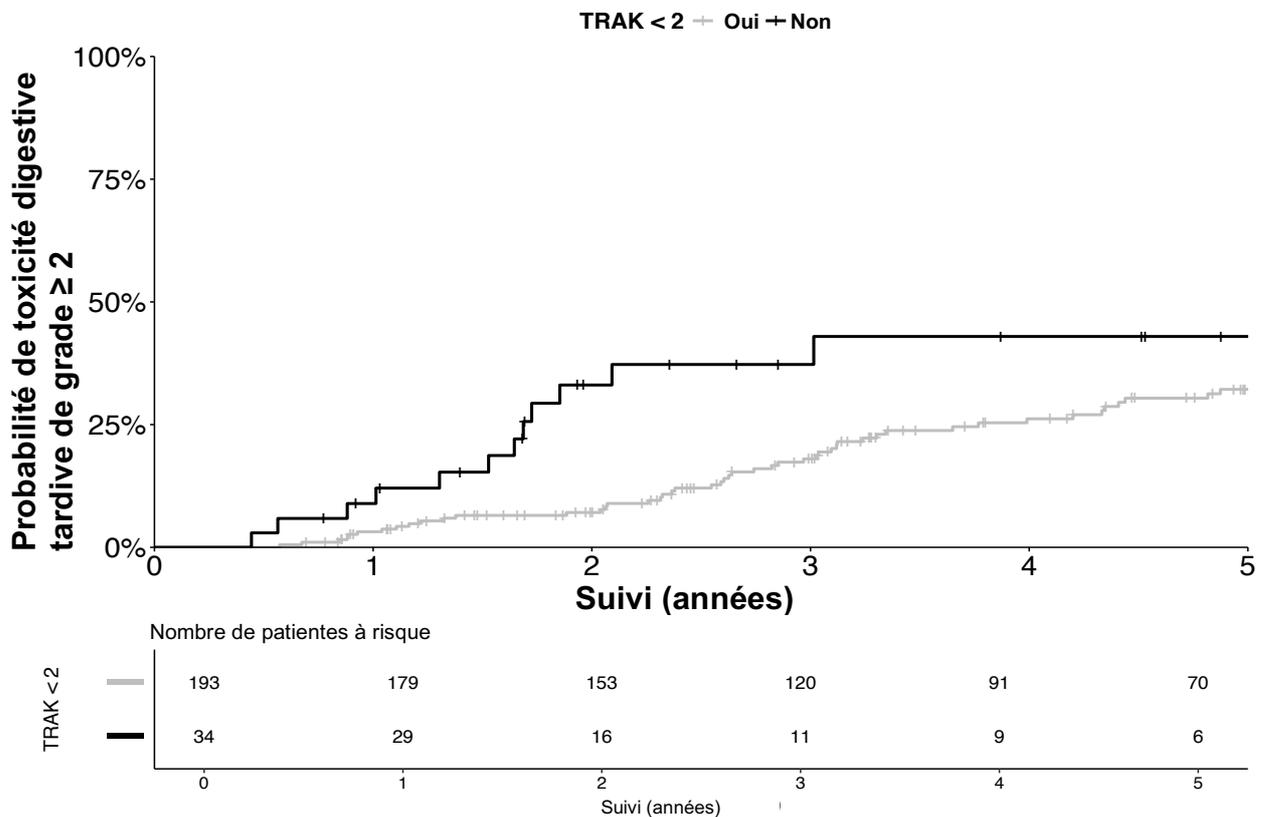
L'association à une probabilité plus élevée de développer une toxicité digestive tardive restait significative en analyse multi-variée pour les facteurs suivants : un tabagisme actif ($p < 0,001$; HR: 2,6; IC95%: 1,3–5,1), et une valeur de TRAK > 2 cGy à 1m ($p = 0,03$; HR: 2,6; IC95%: 1,1–6,2). Il existait une corrélation hautement significative et très forte entre le TRAK et le volume englobé par l'isodose de référence (isodose 15 Gy) ($p < 10^{-5}$, $\rho = 0,84$) (FIGURE 19).

Figure 19. Courbe de corrélation entre le TRAK et volume englobé par l'isodose de référence ($p < 10^{-5}$, $\rho = 0,84$)



L'impact du TRAK sur la probabilité cumulée de développer une toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 a été étudiée plus spécifiquement : cette dernière était de 6,1% (SE 4,2) à 1 an, 35,3% (SE 9,1) à 3 ans et 35,3% (SE 9,1) à 5 ans chez des patientes avec un TRAK ≥ 2 cGy à 1m. Cette probabilité diminuait à 2,6% (SE 1,2) à 1 an, 11,2% (SE 2,5) à 3 ans et 15,5% (SE 3,1) à 5 ans chez les patientes ayant un TRAK < 2 cGy à 1 m. La **FIGURE 20** montre l'incidence cumulative des toxicités digestives tardives de grade ≥ 2 en fonction de la valeur du TRAK.

Figure 20. Incidence cumulée de la toxicité digestive tardive en fonction du TRAK



4.4. Discussion

Malgré les nouvelles technologies en radiothérapie, la morbidité gastro-intestinale reste un problème majeur, et les toxicités tardives, même de grade faible à modéré, peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des longs survivants [135–137]. Par exemple, une diarrhée de grade 2 correspond à une augmentation du nombre de selles allant de 4 à 6 fois par jour. En conséquence, de tels symptômes peuvent induire une réelle dégradation de la qualité de vie, responsable de lourdes conséquences psycho sociales [135–137].

A notre connaissance, il s'agit ici de la plus grande cohorte unicentrique s'intéressant aux facteurs associés à la morbidité digestive tardive chez des patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé, et traitées par RCT puis curiethérapie adaptative guidée par l'image. Dans notre étude, ayant un recul suffisamment long, 38 patientes (16,8%) ont présenté une toxicité digestive tardive liée au traitement de grade ≥ 2 , durant toute la période de suivi. D'autres études ont également reporté la morbidité digestive chez des patientes atteintes de cancer du col utérin, et traitées selon la même séquence thérapeutique que celle décrite ici : dans leur étude prospective, Chopra et al. ont relevé une toxicité digestive tardive de grade 2 ou plus (proctite exclue) chez 22/71 patientes (30,9%), et une toxicité de grade 3 ou plus chez 9 patientes (12,6%) [118]. D'après d'autres données rétrospectives, des diarrhées (tout grade confondu) ont été observées chez plus de 50% des patientes, avec, dans 18,4% des cas, des épisodes sub-occlusifs intermittents [119]. Dans une analyse récemment publiée issue de l'étude multicentrique EMBRACE, analysant la morbidité digestive à long terme, évaluée par les praticiens et les patientes, l'incidence des événements de grade 3-4 à 3 ans était de 5%, et une morbidité grade 1-2 était reportée dans 28% des cas [133]. Ces disparités entre les études pourraient en partie s'expliquer par la difficulté d'évaluation des symptômes digestifs chroniques. En effet, ces symptômes, souvent subjectifs, pourraient être sous estimés par

l'équipe soignante [138], soit du fait des patientes, réticentes à rapporter des symptômes qui leur semblent inévitables ou incurables [135], soit du fait des praticiens, minimisant des signes cliniques de faible grade [139].

Par ailleurs, ces disparités pourraient aussi s'expliquer par les différences dans techniques d'irradiation d'une étude à l'autre. Ici, les bons résultats fonctionnels en terme de toxicité digestive, en comparaison à d'autres données issues de la littérature, pourraient être dus à divers éléments techniques : d'une part, un staging ganglionnaire par curage lombo-aortique permettait d'éviter toute irradiation prophylactique des aires lombo-aortiques. D'autre part, la dose délivrée au pelvis par RTE était systématiquement de 45 Gy, contre 50 Gy dans d'autres études retrouvées dans la littérature [126].

En radiothérapie externe, des contraintes dose-volume existent afin de limiter les toxicités gastro-intestinales radio-induites : d'après les recommandations du QUANTEC et afin de diminuer le risque de toxicité sévère aiguë, le volume absolu du grêle recevant 15 Gy doit être maintenu inférieur à 120 cm³ (si chaque anse grêle est délinée individuellement) ou le volume recevant plus de 45 Gy doit être inférieur à 195 cm³ (en cas de délinéation de toute la cavité péritonéale) [131]. Concernant la toxicité digestive tardive, Chopra et al. ont montré que les volumes du grêle et du colon recevant de faibles doses, soit 15 Gy, étaient des facteurs prédictifs indépendants de toxicité digestive de grade 3 ou plus, en cas d'irradiation pelvienne [118]. En revanche, bien que la curiethérapie délivre également une dose non négligeable au tractus digestif, aucune relation dose-volume n'a été établie entre les paramètres dosimétriques du grêle et du sigmoïde et le risque de développer une toxicité digestive, à court ou moyen terme. En effet, comme dans de précédentes publications, notre étude n'a pas montré de corrélation entre la D_{0,1cm³} et la D_{2cm³} du grêle ou du sigmoïde et la survenue de toxicité digestive tardive [124].

Cette absence de corrélation pourrait s'expliquer par la grande mobilité du grêle et du sigmoïde, rendant les paramètres dose-volume établis lors de la dosimétrie très incertains et potentiellement inexacts si on considère la durée totale du traitement par curiethérapie (deux à trois jours), avec des $D_{0.1\text{cm}^3}$ et $D_{2\text{cm}^3}$ délivrées à différentes régions de ces organes d'un pulse ou d'une fraction à l'autre [125–128].

Par ailleurs, Koom *et al.* ont constaté que la $D_{0.1\text{cm}^3}$, la $D_{1\text{cm}^3}$, la $D_{2\text{cm}^3}$, et la $D_{5\text{cm}^3}$ permettaient de prédire le risque de télangiectasies radio-induites au sein du sigmoïde, évaluées par rectosigmoïdoscopie. La probabilité de télangiectasie augmentait lorsque la $D_{0.1\text{cm}^3(\text{EQD2})}$ était >85 Gy et la $D_{2\text{cm}^3(\text{EQD2})}$ était >70 Gy [130]. Cependant, les télangiectasies ne reflètent que partiellement la morbidité digestive tardive et les symptômes gastro-intestinaux ne sont pas forcément corrélés à ce signe clinique.

D'après notre expérience, une valeur de TRAK ≥ 2 cGy à 1 m était associée à une probabilité plus élevée de développer une toxicité digestive tardive. Déjà auparavant, de rares données issues de la curiethérapie 2D avaient suggéré que le TRAK pouvait être associé à une probabilité plus élevée de complication urinaire ou digestive [140].

Toutefois, cette association entre la toxicité digestive et la dose intégrale délivrée aux patientes constitue une nouvelle découverte à l'ère de l'optimisation 3D. Le rapport ICRU/GEC ESTRO 89 recommande aux praticiens de reporter le TRAK comme paramètre dosimétrique important. Le TRAK est une valeur simple et précise, définie par l'intégrale du taux de kerma de référence dans l'air issu de chaque source et à une distance d'un mètre des sources durant toute la durée du traitement [141].

Dans une étude récente, Nkiwane *et al.* ont montré une corrélation spécifique entre la valeur du TRAK et le volume irradié, représenté par les volumes des isodoses de surface [132]. Ce concept de volume des isodoses de surface a été introduit par le rapport ICRU/GEC ESTRO 89 et est défini par le volume englobé par une isodose spécifique [141]. Ce volume d'isodose

de surface est indépendant des volumes contourés et est plutôt relié aux temps d'arrêts de la source, de sa puissance et de la géométrie de l'implant. Il s'agit d'un paramètre important dans l'évaluation des toxicités, puisqu'il est directement lié à l'effet biologique sur les tissus. Ainsi, le TRAK étant en partie le reflet des volumes irradiés, il reste valide quelque soit le type d'applicateur, le débit de dose ou les schémas de fractionnement. Il représente l'intensité totale du traitement en terme de volumes irradiés [132].

Cette corrélation très forte entre le TRAK et les volumes irradiés a été confirmée dans notre étude (**FIGURE 19**). Le fait qu'un TRAK élevé, et non une $D_{0.1\text{cm}^3}$ ou une $D_{2\text{cm}^3}$ grêlique ou sigmoïdienne élevée, soit associé à une probabilité plus importante de développer une toxicité digestive de grade ≥ 2 , suggère que des doses faibles ou intermédiaires délivrées dans de larges volumes auraient un impact plus important dans la pathogénèse de la toxicité digestive tardive. Le TRAK est un reflet de la dose délivrée aux patients à 10 cm des sources, et ainsi de la dose intégrale délivrée aux organes digestifs.

Dans notre analyse, l'irradiation élargie aux aires lombo-aortiques n'était pas associée à une toxicité digestive de grade ≥ 2 plus fréquente, probablement en raison du faible effectif de patientes traitées selon cette modalité (11,9%). De manière surprenante, l'effet d'un traitement complémentaire par boost ganglionnaire n'était pas non plus significatif ($p = 0.06$). En effet, dans l'essai Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0116, où des doses de 54–59,4 Gy étaient délivrées par RTE 3D conformationnelle aux ganglions iliaques communs et para-aortiques envahis, le taux toxicité digestive de grade 3 ou plus était de 20%, soit beaucoup plus élevé que dans notre étude, suggérant un effet délétère en terme de toxicité d'une irradiation complémentaire au niveau des métastases ganglionnaires [142].

Aussi, l'absence de lien entre le recours à la RCMI et la toxicité digestive semble surprenante. En effet, d'après de récentes études randomisées, la RCMI serait associée à une toxicité gastro-intestinale moindre, en comparaison à la RTE 3D conventionnelle [137,143].

L'étude NRG Oncology/RTOG1203 récemment publiée a confirmé que l'intégration de la RCMI permettait d'améliorer la tolérance digestive à la radiothérapie à court terme. Les résultats à long terme sont attendus afin de confirmer que cet effet bénéfique se maintienne au cours du temps [137]. Dans notre étude, cette absence de significativité de la RCMI pourrait être liée au faible nombre de patientes traitées selon cette modalité dans notre cohorte.

Enfin, nous avons observé que le tabagisme actif au moment du traitement était associé à une probabilité plus élevée de développer une toxicité digestive de grade ≥ 2 (HR: 2,6; IC95%: 1,3–5,1). Ces résultats sont en accord avec l'étude publiée par Eiffel et al., dans laquelle un tabagisme actif à plus de un paquet par jour était le facteur prédictif indépendant le plus important de toutes les complications (HR: 2,30; IC95%: 1,84 – 2,87) et plus particulièrement des complications grêliques (HR: 3,25; IC95%: 2,21 -4,78) [144].

Dans notre étude, des biais inhérents à toute étude rétrospective doivent être reconnus. Premièrement, nous n'avons pas examiné l'effet du tabagisme plus en détails, comme par exemple le nombre de cigarettes fumées par jour ou la durée de l'intoxication tabagique, ni l'effet d'autres cofacteurs de risque. De plus, il pourrait exister quelques biais dans le recueil de l'information, et l'incidence de la toxicité digestive pourrait être sous-estimée dans notre étude.

Comme vu précédemment, et comme montré par la corrélation significative entre le volume du CTV_{HR} et le TRAK, plus le TRAK est élevé et plus le volume traité est grand. Ainsi, dans les situations d'envahissement paramétrial important, où le volume est augmenté pour améliorer la couverture des paramètres, la valeur du TRAK sera forcément plus grande. Ici nous avons trouvé une corrélation significative entre le volume du CTV_{HR} et le recours à la curiethérapie interstitielle ($p < 0,001$, $\rho = 0,23$), mais pas entre le TRAK et le recours à la curiethérapie interstitielle. Ceci suggère que la curiethérapie interstitielle occupe une place

importante, pas seulement pour diminuer la dose aux OARs dans un contexte d'escalade de dose, mais aussi pour garder un TRAK (et ainsi un volume traité) aussi bas que possible [78].

Par ailleurs, ici, l'effet du TRAK sur la morbidité digestive n'a été étudié que pour la curiethérapie à débit pulsé de dose : cet effet ne peut être applicable pour la curiethérapie à haut débit de dose. La prochaine étape serait d'examiner en détails comment le TRAK pourrait être un facteur prédictif de toxicité chez les patientes traitées par curiethérapie à haut débit de dose, voire d'en déduire un « bio-TRAK », permettant une comparaison de ces deux modalités thérapeutiques. Enfin, la pertinence du TRAK comme contrainte stricte dans la planification du traitement doit être mise en balance avec la faible incidence des complications digestives sévères (dont l'incidence était trop faible pour toute analyse statistique dans cette cohorte) et le très mauvais pronostic associé aux rechutes locales chez ces patientes.

5. Conclusion

Ces deux études, menées sur une large cohorte de patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé, traitées de manière homogène par RCT suivie d'une curiethérapie adaptative guidée par l'image, illustrent l'intérêt dosimétrique et clinique de l'intégration systématique de l'IRM dans la planification en curiethérapie.

En effet, l'IRM au moment de la planification de la curiethérapie permet de déterminer avec précision et de manière systématique la régression du volume tumoral suite à la RCT. Ce premier travail décrit comment le GTV, et son évolution après RCT, est fortement associé au devenir clinique des patientes en terme de survie et de contrôle local, identifiant ainsi la régression du volume tumoral comme un facteur pronostic indépendant de survie et de contrôle local dans les cancers du col utérin localement avancés. Ces résultats pourraient

justifier la réalisation ultérieure d'études prospectives de désescalade de dose, dans le but de préserver les OARs et de diminuer le risque de toxicités aiguës ou tardives, chez les patientes ayant une bonne réponse tumorale à la RCT (soit une réduction $\geq 90\%$ du GTV après RCT), sans compromettre le contrôle local. Inversement, bien que ces résultats ne soient que descriptifs, l'intérêt d'une escalade de dose chez les sujets mauvais répondeurs semble être renforcé.

Par ailleurs, un des autres avantages évidents de la curiethérapie adaptative guidée par l'IRM réside dans la possibilité d'une délimitation précise des OARs, étape indispensable à l'optimisation dosimétrique. Ainsi, grâce aux contraintes dose/volume appliquées à la vessie et au rectum, il est à présent possible de contrôler au mieux le risque de toxicité précoce ou tardive. Inversement, aucune relation dose-volume n'a été établie entre les paramètres dosimétriques du grêle et du sigmoïde et le risque de développer une toxicité digestive, à court ou moyen terme. Comme dans de précédentes publications, notre étude n'a pas montré de corrélation entre la $D_{0.1\text{cm}^3}$ et la $D_{2\text{cm}^3}$ du grêle ou du sigmoïde et la survenue de toxicité digestive tardive, malgré la délimitation précise de ces organes sur l'IRM de planification de la curiethérapie. En revanche, nous avons mis en évidence une corrélation significative entre la valeur du TRAK (et par conséquent le volume irradié) et la probabilité de morbidité digestive tardive, dans cette population de patientes. Cette association entre la toxicité digestive et la dose intégrale délivrée aux patientes constitue une nouvelle découverte à l'ère de l'optimisation 3D, toutefois la pertinence de l'application de cette contrainte dans la planification du traitement par curiethérapie doit être confirmée de manière prospective dans des cohortes indépendantes. Ainsi, même à l'ère de la curiethérapie 3D adaptative guidée par l'image, des paramètres physiques stricts tels que le TRAK, indépendant des volumes contournés sur l'IRM, gardent toute leur place et doivent être pris en considération dans la

planification du traitement par curiethérapie en vue d'améliorer la prise en charge des patientes.

Travail soumis

Les données présentées dans ce travail ont fait l'objet d'une présentation / publication :

- Bockel S, Escande A, Manea E, *et al.* **OC-0074: Image-guided brachytherapy in cervical cancer: Total Reference Air Kerma predicts bowel toxicity.** *Radiother. Oncol.* 2018;127:S35.
- Bockel S, Escande A, Manea E, *et al.* **Image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Total Reference Air Kerma predicts bowel toxicity.** Soumis pour publication (*Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*), septembre 2018.
- Schernberg A, Bockel S, Annede P, *et al.* **Tumor shrinkage during chemoradiation in locally advanced cervical cancer patients: prognostic significance, and impact for image-guided adaptive brachytherapy.** *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* 2018;0.

Conclusions signées par Monsieur le Doyen

Conclusions:

Dans cette étude rétrospective unicentrique, portant sur 260 patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé et traitées par chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie du col utérin, le Total Reference Kerma (TRAK) était prédictif de toxicités digestives, qu'elles soient issues du grêle ou du sigmoïde.

En analyse univariée, confirmée par une analyse multivariée, les facteurs suivants étaient associés à une probabilité plus élevée de toxicité digestive de grade supérieur ou égal à 2: TRAK > 2 cGy à 1 m ($p = 0,02$; HR: 2,4; IC95 % : 1,2-5,0), l'existence d'un tabagisme actif ($p < 0,001$; HR: 2,6; IC95 %: 1,4-5,0) et une irradiation complémentaire des éventuels ganglions fixant au PET-TDM de staging ($p = 0,02$; HR: 2,2; IC95 %: 1,1-4,4). Inversement, les paramètres dose-volumes du sigmoïde et du grêle, représentés par leurs D_{2mL} et $D_{0.1mL}$, n'étaient pas corrélés à la toxicité digestive de grade supérieur ou égal à 2 en analyse univariée.

Ces résultats suggèrent que la dose intégrale, et par conséquent le volume de l'isodose de référence, devrait être pris en compte, et ce même à l'ère de la curiethérapie adaptative guidée par l'image, et que les contraintes de doses D_{2mL} et $D_{0.1mL}$ appliquées au sigmoïde et au grêle ne reflètent pas suffisamment les toxicités attendues des traitements.

VU
Strasbourg, le 09 juillet 2018,
Le président du Jury de Thèse
(signature)
Professeur Georges NOEL

VU et approuvé
Strasbourg, le.....
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
(signature)

Professeur Jean SIBILLIA Pour le Doyen,
L'Assesseur
Pr Bernard GOICHOT



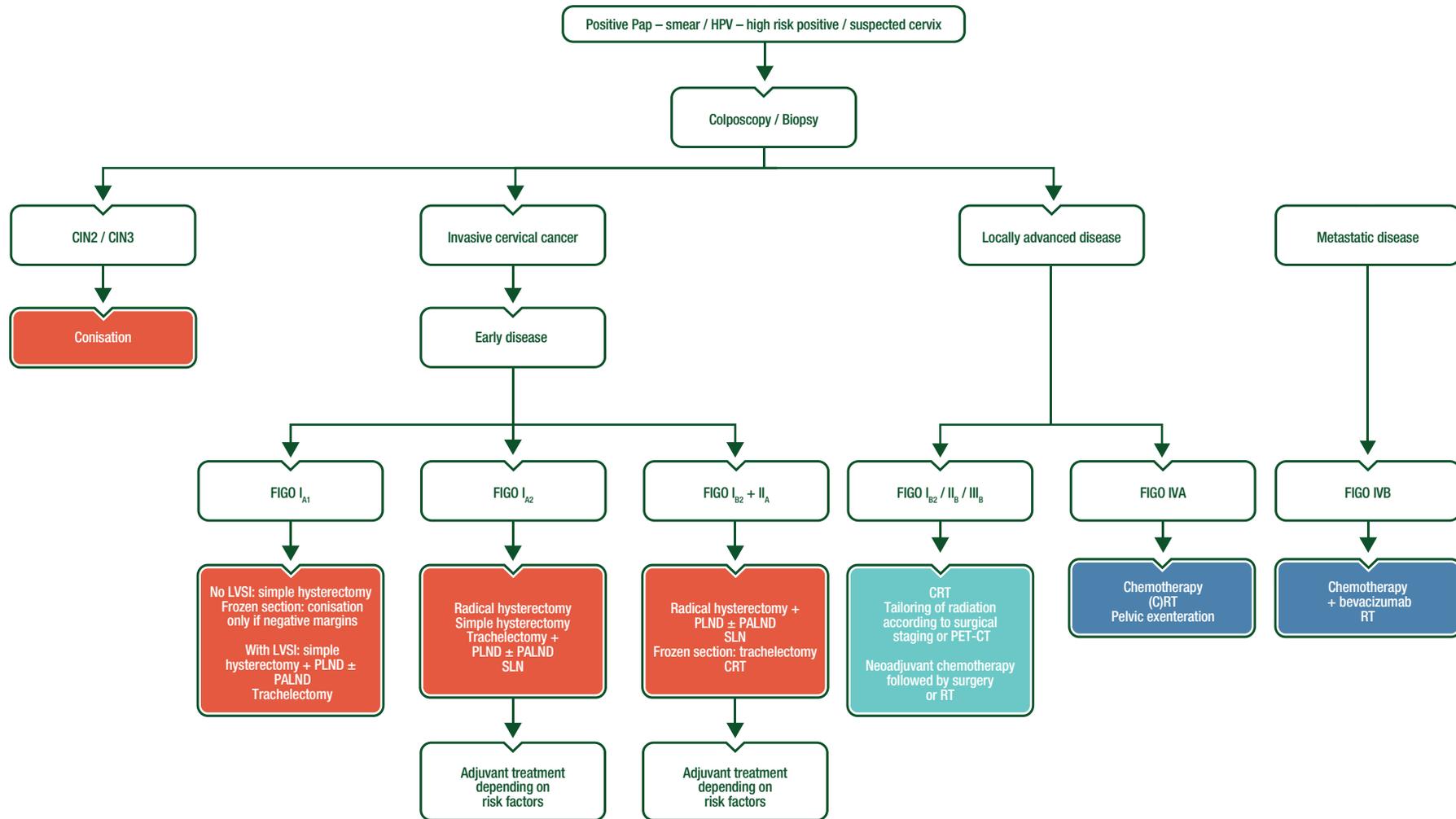
17 AOÛT 2018

Annexes

Annexe 1. Classification FIGO (2009) et TNM (8^e édition) des cancers du col utérin.

Catégories TNM	Stades FIGO	Définition
T – Tumeur primitive		
Tx		Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée
T0		Pas de signe de tumeur primitive
Tis	0	Carcinome in situ
T1	I	Carcinome cervical limité au col de l'utérus
T1a	IA	Carcinome invasif diagnostiqué seulement par histologie
T1a1	IA1	Invasion du stroma <3 mm en profondeur et ≤ 7 mm horizontalement
T1a2	IA2	Invasion de 3 à 5 mm en profondeur et ≤ 7 mm horizontalement
T1b	IB	Lésion clinique ou > IA2, limitée au col
T1b1	IB1	Diamètre < 40 mm
T1b2	IB2	Diamètre ≥ 40 mm
T2	II	Lésion dépassant le col
T2a	IIA	Atteinte du vagin ou de l'isthme sans atteinte paramétriale
T2b	IIB	Atteinte paramétriale
T3	III	Lésion étendue, sans atteinte des organes de voisinage
T3a	IIIA	Atteinte du 1/3 inférieur du vagin
T3b	IIIB	Atteinte de la paroi pelvienne, hydronéphros, ou rein muete
T4	IV	Atteinte des organes de voisinage
	IVA	Atteinte de la muqueuse rectale ou vésicale
M1	IVB	Métastases à distance
N – Extension ganglionnaire régionale		
Nx		Non évaluable
N0		Pas de signes d'invasion des ganglions lymphatiques régionaux
N1		Signes d'invasion des ganglions lymphatiques régionaux
M – Métastase à distance		
Mx		Non évaluable
M0		Pas de signe de métastase à distance
M1		Métastases à distance

TNM : *tumour, node and metastasis*, FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique



Annexe 2. Algorithme de prise en charge des cancers du col de l'utérus, d'après les recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale 2017.

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale, CRT : chimiotadiothérapie, FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, HPV : Papillomavirus humain, LVSI : envahissement des aires lymphatiques-vasculaires, PALND : curage ganglionnaire lombo-aortique, Pap : coloration Papanicolaou, PET-CT : tomographie par émission de positons, PLND : curage ganglionnaire pelvien, RT : radiothérapie, SLN : ganglion sentinelle.

Bibliographie

- [1] Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron JJ, Meertens H, Van Limbergen E. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy 2002.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108. doi:10.3322/caac.21262.
- [3] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2016;25:16–27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
- [4] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2015.
- [5] Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* 2010;202:1789–99. doi:10.1086/657321.
- [6] Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine* 2012;30:F12–23. doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
- [7] Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49:3262–73. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.024.
- [8] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.

- [9] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- [10] Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami H-O. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8:755–63. doi:10.1023/A:1018435522475.
- [11] Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Møller H, et al. Trends in Cervical Squamous Cell Carcinoma Incidence in 13 European Countries: Changing Risk and the Effects of Screening. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2005;14:677–86. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0569.
- [12] Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case–control study. *Br J Cancer* 2016;115:1140–6. doi:10.1038/bjc.2016.290.
- [13] Mohar A, Frias-Mendivil M. Epidemiology of Cervical Cancer. *Cancer Invest* 2000;18:584–90. doi:10.3109/07357900009012198.
- [14] Ries LAG, Young Jr JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-JD. Cancer survival among adults: US SEER program, 1988–2001. *Patient Tumor Charact SEER Surviv Monogr Publ* 2007;7–6215.
- [15] Rose PG, Java J, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM, et al. Nomograms Predicting Progression-Free Survival, Overall Survival, and Pelvic Recurrence in Locally Advanced Cervical Cancer Developed From an Analysis of Identifiable Prognostic Factors in Patients From NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Randomized Trials of Chemoradiotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:2136–42. doi:10.1200/JCO.2014.57.7122.

- [16] Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv72-iv83. doi:10.1093/annonc/mdx220.
- [17] Wagenaar HC, Trimbos JB, Postema S, Anastasopoulou A, van der Geest RJ, Reiber JH, et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:474–82. doi:10.1006/gyno.2001.6267.
- [18] Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM. 18F-FDG PET/CT of Cervical Carcinoma. *Am J Roentgenol* 2011;196:1225–33. doi:10.2214/AJR.10.5084.
- [19] Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magné J, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008;34:671–81. doi:10.1016/j.ctrv.2008.08.003.
- [20] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012;13:e212-220. doi:10.1016/S1470-2045(12)70011-6.
- [21] Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008217. doi:10.1002/14651858.CD008217.pub3.
- [22] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008285. doi:10.1002/14651858.CD008285.

- [23] Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW. Curative Radiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Brachytherapy Is NOT Optional. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* 2014;88:537–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.011.
- [24] Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:111–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
- [25] Erickson BA. The sculpted pear: An unfinished brachytherapy tale. *Brachytherapy* 2003;2:189–99. doi:10.1016/j.brachy.2003.09.001.
- [26] Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C, Haie-Meder C, Kirchheiner K, Leeuw A de, et al. Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervix cancer: A new paradigm changing clinical practice and outcome. *Radiother Oncol* 2016;120:365–9. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.007.
- [27] Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;120:428–33. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.011.
- [28] Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1272–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.032.
- [29] Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1301–7. doi:10.1016/0360-3016(94)00635-X.

- [30] National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer (Version 1.2017) n.d. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (accessed August 26, 2017).
- [31] Mazon R, Gouy S, Chargari C, Rivin Del Campo E, Dumas I, Mervoyer A, et al. Post radiation hysterectomy in locally advanced cervical cancer: Outcomes and dosimetric impact. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;120:460–6. doi:10.1016/j.radonc.2016.07.010.
- [32] Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010260. doi:10.1002/14651858.CD010260.pub2.
- [33] Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *The Oncologist* 2012;17:64–71. doi:10.1634/theoncologist.2011-0276.
- [34] Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005;99:153–9. doi:10.1016/j.ygyno.2005.05.034.
- [35] Deckers PJ, Olsson C, Williams LA, Mozden PJ. Pelvic exenteration as palliation of malignant disease. *Am J Surg* 1976;131:509–15.
- [36] Chauvenet B, Bordy JM, Barthe J. Perspectives in absorbed dose metrology with regard to the technical evolutions of external beam radiotherapy. *Rev Francaise Metrol* 2009:41–9.

- [37] Barillot I. La radiothérapie par modulation d'intensité dans les cancers gynécologiques : principes et problèmes de définition des volumes 2010. http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_635_barillot.pdf (accessed September 21, 2017).
- [38] Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:261–6.
- [39] Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada D, Mundt AJ. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1613–21.
- [40] Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:516–21.
- [41] Ahmed RS, Kim RY, Duan J, Meleth S, De Los Santos JF, Fiveash JB. IMRT dose escalation for positive para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer while reducing dose to bone marrow and other organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:505–12. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.03.035.
- [42] van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GAP, Jürgenliemk-Schulz IM. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:189–96. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.025.

- [43] Mazon R, Dumas I, El Khouri C, Lévy A, Attar M, Haie-Meder C. [Intensity-modulated radiotherapy in cervical cancer: towards a new standard?]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol* 2014;18:154-160, 164. doi:10.1016/j.canrad.2013.11.012.
- [44] Yang B, Zhu L, Cheng H, Li Q, Zhang Y, Zhao Y. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol Lond Engl* 2012;7:197. doi:10.1186/1748-717X-7-197.
- [45] Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique - Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus. Haute Autorité de Santé; 2015.
- [46] Wagner A, Jhingran A, Gaffney D. Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: hope, hype or hyperbole? *Gynecol Oncol* 2013;130:229–36. doi:10.1016/j.ygyno.2013.04.052.
- [47] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2014;26:185–96. doi:10.1016/j.clon.2013.11.031.
- [48] Sun R, Mazon R, Chargari C, Barillot I. CTV to PTV in cervical cancer: From static margins to adaptive radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:622–628.
- [49] Lim K, Stewart J, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Dosimetrically triggered adaptive intensity modulated radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:147–54. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.039.

- [50] Kerkhof EM, Raaymakers BW, van der Heide UA, van de Bunt L, Jürgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJW. Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: An IMRT planning study. *Radiother Oncol* 2008;88:241–9. doi:10.1016/j.radonc.2008.04.009.
- [51] Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawtal G, et al. Individualized Nonadaptive and Online-Adaptive Intensity-Modulated Radiotherapy Treatment Strategies for Cervical Cancer Patients Based on Pretreatment Acquired Variable Bladder Filling Computed Tomography Scans. *Int J Radiat Oncol* 2012;83:1617–23. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.011.
- [52] Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JWM, Heijmen BJM, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:673–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.046.
- [53] Ahmad R, Bondar L, Voet P, Mens J-W, Quint S, Dhawtal G, et al. A margin-of-the-day online adaptive intensity-modulated radiotherapy strategy for cervical cancer provides superior treatment accuracy compared to clinically recommended margins: a dosimetric evaluation. *Acta Oncol Stockh Swed* 2013;52:1430–6. doi:10.3109/0284186X.2013.813640.
- [54] Kim SH, Choi BI, Lee HP, Kang SB, Choi YM, Han MC, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990;175:45–51. doi:10.1148/radiology.175.1.2315503.
- [55] Mayr NA, Tali ET, Yuh WT, Brown BP, Wen BC, Buller RE, et al. Cervical cancer: application of MR imaging in radiation therapy. *Radiology* 1993;189:601–8. doi:10.1148/radiology.189.2.8210395.

- [56] Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428–34. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.042.
- [57] Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:348–55. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.075.
- [58] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) n.d. <http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-62> (accessed November 15, 2016).
- [59] Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L. [Radiotherapy of cervix and endometrial carcinoma]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2016;20 Suppl:S189-195. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.011.
- [60] Taylor A, Rockall AG, Reznik RH, Powell MEB. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1604–12. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.062.
- [61] Mazon R, Petit C, Rivin E, Limkin E, Dumas I, Maroun P, et al. 45 or 50 Gy, Which is the Optimal Radiotherapy Pelvic Dose in Locally Advanced Cervical Cancer in the Perspective of Reaching Magnetic Resonance Image-guided Adaptive Brachytherapy Planning Aims? *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2016;28:171–7. doi:10.1016/j.clon.2015.10.008.

- [62] Embrace - An international study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer n.d. <https://www.embracestudy.dk/> (accessed September 27, 2017).
- [63] Bacorro W, Dumas I, Levy A, Rivin Del Campo E, Canova C-H, Felefly T, et al. Contribution of image-guided adaptive brachytherapy to pelvic nodes treatment in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 2017;16:366–72. doi:10.1016/j.brachy.2016.11.016.
- [64] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S36–60. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.032.
- [65] Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1083–90. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.07.017.
- [66] Tod MC, Meredith WJ. A Dosage System for Use in the Treatment of Cancer of the Uterine Cervix. *Br J Radiol* 1938;11:809–24. doi:10.1259/0007-1285-11-132-809.
- [67] Tod MC. Optimum Dosage in the Treatment of Cancer of the Cervix by Radiation. *Acta Radiol* 1947;os-28:564–75. doi:10.1177/028418514702800516.
- [68] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 38: Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology. Bethesda: 1985.
- [69] Cetingöz R, Ataman OU, Tuncel N, Sen M, Kinay M. Optimization in high dose rate brachytherapy for utero-vaginal applications. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2001;58:31–6.

- [70] Muschitz S, Petrow P, Briot E, Petit C, De Crevoisier R, Duvillard P, et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2004;73:187–94. doi:10.1016/j.radonc.2004.07.028.
- [71] Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR, Buchler DA, Paliwal BP, Kinsella TJ. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: I. Clinical and radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:335–48.
- [72] Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Pötter R. The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: results of a prospective comparative trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2003;68:51–9.
- [73] Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:491–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.021.
- [74] Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;120:428–33. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.011.
- [75] Morton JL, Barnes AC, Hendricks CH, Callendine GW. Irradiation of cancer of the uterine cervix with radioactive cobalt 60 in guided aluminum needles and in plastic threads. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1953;69:813–25.

- [76] Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Pötter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:624–30. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.036.
- [77] Nomden CN, de Leeuw AAC, Moerland MA, Roesink JM, Tersteeg RJHA, Jürgenliemk-Schulz IM. Clinical use of the Utrecht applicator for combined intracavitary/interstitial brachytherapy treatment in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1424–30. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.044.
- [78] Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.020.
- [79] Albano M, Dumas I, Haie-Meder C. Curiethérapie à l’institut Gustave-Roussy : applicateur moulé vaginal personnalisé : modification et amélioration techniques. *Cancer/Radiothérapie* 2008;12:822–6. doi:10.1016/j.canrad.2008.04.002.
- [80] Magné N, Chargari C, SanFilippo N, Messai T, Gerbaulet A, Haie-Meder C. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. *Brachytherapy* 2010;9:274–7. doi:10.1016/j.brachy.2009.08.014.
- [81] Magné N, Oberlin O, Martelli H, Gerbaulet A, Chassagne D, Haie-Meder C. Vulval and vaginal rhabdomyosarcoma in children: update and reappraisal of Institut Gustave Roussy brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:878–83. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.034.

- [82] Davidson MTM, Yuen J, D'Souza DP, Radwan JS, Hammond JA, Batchelar DL. Optimization of high-dose-rate cervix brachytherapy applicator placement: the benefits of intraoperative ultrasound guidance. *Brachytherapy* 2008;7:248–53. doi:10.1016/j.brachy.2008.03.004.
- [83] Haie-Meder C, Pötter R, Limbergen EV, Briot E, Brabandere MD, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235–45. doi:10.1016/j.radonc.2004.12.015.
- [84] Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2006;78:67–77. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.014.
- [85] Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2015;114:257–63. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.045.
- [86] Dimopoulos JCA, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2009;93:311–5. doi:10.1016/j.radonc.2009.07.001.

- [87] Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;58:515–28. doi:10.1259/0007-1285-58-690-515.
- [88] Hannoun-Lévi J-M, Peiffert D. Curiethérapie en France : passé, présent et quel avenir ? /data/revues/12783218/v17i2/S1278321813000048/ 2013.
- [89] Smith GL, Eifel PJ. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. In regard to Han et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:459–60. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.10.032.
- [90] Miglierini P, Malhaire J-P, Goasduff G, Miranda O, Pradier O. Cervix cancer brachytherapy: High dose rate. *Cancer/Radiothérapie* 2014;18:452–7. doi:10.1016/j.canrad.2014.06.008.
- [91] Palmer A, Hayman O, Muscat S. Treatment planning study of the 3D dosimetric differences between Co-60 and Ir-192 sources in high dose rate (HDR) brachytherapy for cervix cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2012;4:52–9. doi:10.5114/jcb.2012.27952.
- [92] Mazon R, Castelnaud-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2015;114:257–63. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.045.
- [93] Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M, Nulens A, De Bal D, Vergote I, et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;120:447–54. doi:10.1016/j.radonc.2016.04.016.

- [94] Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [18F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl* 2016;11. doi:10.1186/s13014-016-0614-x.
- [95] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012;13:e212–20. doi:10.1016/S1470-2045(12)70011-6.
- [96] Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;103:113–22. doi:10.1016/j.radonc.2011.12.024.
- [97] Magné N, Chargari C, SanFilippo N, Messai T, Gerbaulet A, Haie-Meder C. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. *Brachytherapy* 2010;9:274–7. doi:10.1016/j.brachy.2009.08.014.
- [98] Haie-Meder C, Pötter R, Limbergen EV, Briot E, Brabandere MD, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235–45. doi:10.1016/j.radonc.2004.12.015.
- [99] Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975;46:507–10.

- [100] Wagner AE, Pappas L, Ghia AJ, Gaffney DK. Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions. *Gynecol Oncol* 2013;129:517–21. doi:10.1016/j.ygyno.2013.03.008.
- [101] Wang Y, Ye W-J, Du L-H, Li A-J, Ren Y-F, Cao X-P. Dose-volume parameters and clinical outcome of CT-guided free-hand high-dose-rate interstitial brachytherapy for cervical cancer. *Chin J Cancer* 2012;31:598–604. doi:10.5732/cjc.011.10452.
- [102] Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, Mutch DG, Lockett MA. Tumor Size, Irradiation Dose, and Long-Term Outcome of Carcinoma of Uterine Cervix. *Int J Radiat Oncol* 1998;41:307–17. doi:10.1016/S0360-3016(98)00067-4.
- [103] Jastaniyah N, Yoshida K, Tanderup K, Lindegaard JC, Sturdza A, Kirisits C, et al. A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). *Radiother Oncol* 2016;120:404–11. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.029.
- [104] Mayr NA, Taoka T, Yuh WTC, Denning LM, Zhen WK, Paulino AC, et al. Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol* 2002;52:14–22. doi:10.1016/S0360-3016(01)01808-9.
- [105] Hatano K, Sekiya Y, Araki H, Sakai M, Togawa T, Narita Y, et al. Evaluation of the therapeutic effect of radiotherapy on cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol* 1999;45:639–44. doi:10.1016/S0360-3016(99)00228-X.
- [106] Yoshida K, Jastaniyah N, Sturdza A, Lindegaard J, Segedin B, Mahantshetty U, et al. Assessment of Parametrial Response by Growth Pattern in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB and IIIB Cervical

Cancer: Analysis of Patients From a Prospective, Multicenter Trial (EMBRACE). *Int J Radiat Oncol* 2015;93:788–96. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.007.

[107] Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, Gouy S, Mazon R, Leroy T, et al. Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy? *Oncotarget* 2016;7:74886–94. doi:10.18632/oncotarget.12440.

[108] Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, Syed A, Hill RP. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000;57:13–9. doi:10.1016/S0167-8140(00)00245-0.

[109] Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res* 2015;2015:983698. doi:10.1155/2015/983698.

[110] Schernberg A, Blanchard P, Chargari C, Deutsch E. Neutrophils, a candidate biomarker and target for radiation therapy? *Acta Oncol Stockh Swed* 2017;56:1522–30. doi:10.1080/0284186X.2017.1348623.

[111] Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, Minami K, Seo Y, Sasano T, et al. Uterine cervical cancer displaying tumor-related leukocytosis: a distinct clinical entity with radioresistant feature. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. doi:10.1093/jnci/dju147.

[112] Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016;120:441–6. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.014.

[113] Muschitz S, Petrow P, Briot E, Petit C, De Crevoisier R, Duvillard P, et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of

brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 2004;73:187–94. doi:10.1016/j.radonc.2004.07.028.

[114] Chargari C, Mazon R, Dunant A, Gouy S, Petit C, Maroun P, et al. Impact of primary para-aortic lymphadenectomy on distant failure in locally advanced cervical cancer patients treated in the era of image-guided adaptive brachytherapy. *Clin Exp Metastasis* 2016;33:775–85. doi:10.1007/s10585-016-9817-7.

[115] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60. doi:10.1016/j.ctro.2018.01.001.

[116] Denham JW, Hauer-Jensen M. Radiation induced bowel injury: a neglected problem. *Lancet Lond Engl* 2013;382:2046–7. doi:10.1016/S0140-6736(13)61946-7.

[117] Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHM, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2014;135:231–8. doi:10.1016/j.ygyno.2014.08.027.

[118] Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN, Thomas B, Kannan S, Engineer R, et al. Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:630–5. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.214.

[119] Kuku S, Fragkos C, McCormack M, Forbes A. Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers. *Br J Cancer* 2013;109:1504–12. doi:10.1038/bjc.2013.491.

[120] Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, Matsuo K, Ohta Y, Suzuki O, et al. Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus definitive radiotherapy alone

for FIGO stage IIB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:241–7. doi:10.1016/j.ygyno.2011.07.009.

[121] Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet Lond Engl* 1997;350:535–40. doi:10.1016/S0140-6736(97)02250-2.

[122] Georg P, Pötter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JCA, Sturdza AE, et al. Dose Effect Relationship for Late Side Effects of the Rectum and Urinary Bladder in Magnetic Resonance Image-Guided Adaptive Cervix Cancer Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* 2012;82:653–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.029.

[123] Mazon R, Maroun P, Castelnu-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Cao K, et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose-volume effect relationships for the rectum and bladder. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2015;116:226–32. doi:10.1016/j.radonc.2015.06.027.

[124] Petit C, Dumas I, Chargari C, Martinetti F, Maroun P, Doyeux K, et al. MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Small bowel [Formula: see text] and [Formula: see text] are not predictive of late morbidity. *Brachytherapy* 2016;15:463–70. doi:10.1016/j.brachy.2016.04.004.

[125] Holloway CL, Racine M-L, Cormack RA, O'Farrell DA, Viswanathan AN. Sigmoid dose using 3D imaging in cervical-cancer brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2009;93:307–10. doi:10.1016/j.radonc.2009.06.032.

[126] Georg P, Lang S, Dimopoulos JCA, Dörr W, Sturdza AE, Berger D, et al. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:356–62. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.11.002.

- [127] Mazon R, Champoudry J, Gilmore J, Dumas I, Goulart J, Oberlander A-S, et al. Intrafractional organs movement in three-dimensional image-guided adaptive pulsed-dose-rate cervical cancer brachytherapy: Assessment and dosimetric impact. *Brachytherapy* 2015;14:260–6. doi:10.1016/j.brachy.2014.11.014.
- [128] Sturdza AE, Berger D, Lang S, Dimopoulos J, Thomas G, Georg P, et al. Uncertainties in assessing sigmoid dose volume parameters in MRI-guided fractionated HDR brachytherapy. *Brachytherapy* 2008;7:109. doi:10.1016/j.brachy.2008.02.055.
- [129] Morgia M, Cuartero J, Walsh L, Jezioranski J, Keeler K, Xie J, et al. Tumor and normal tissue dosimetry changes during MR-guided pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2013;107:46–51. doi:10.1016/j.radonc.2013.02.012.
- [130] Koom WS, Sohn DK, Kim J-Y, Kim JW, Shin KH, Yoon SM, et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1446–54. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.02.009.
- [131] Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Haken RKT, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* 2010;76:S101–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.05.071.
- [132] Nkiwane KS, Andersen E, Champoudry J, de Leeuw A, Swamidas J, Lindegaard J, et al. Total reference air kerma can accurately predict isodose surface volumes in cervix cancer brachytherapy. A multicenter study. *Brachytherapy* 2017. doi:10.1016/j.brachy.2017.05.011.

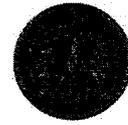
- [133] Jensen NBK, Pötter R, Kirchheiner K, Fokdal L, Lindegaard JC, Kirisits C, et al. Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2018;127:431–9. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.016.
- [134] Mazon R, Maroun P, Castelnau-Marchand P, Dumas I, Campo ER del, Cao K, et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder. *Radiother Oncol* 2015;116:226–32. doi:10.1016/j.radonc.2015.06.027.
- [135] Abayomi J, Kirwan J, Hackett A, Bagnall G. A study to investigate women’s experiences of radiation enteritis following radiotherapy for cervical cancer. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc* 2005;18:353–63. doi:10.1111/j.1365-277X.2005.00633.x.
- [136] Abayomi JC, Kirwan J, Hackett AF. Coping mechanisms used by women in an attempt to avoid symptoms of chronic radiation enteritis. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc* 2009;22:310–6. doi:10.1111/j.1365-277X.2009.00963.x.
- [137] Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36:2538–44. doi:10.1200/JCO.2017.77.4273.
- [138] McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278–87. doi:10.1038/sj.bjc.6601868.

- [139] Faithfull S. “Just grin and bear it and hope that it will go away”: coping with urinary symptoms from pelvic radiotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995;4:158–65.
- [140] de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, Castaigne D, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2007;85:362–70. doi:10.1016/j.radonc.2007.09.015.
- [141] Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. *J ICRU* 2013;13:NP. doi:10.1093/jicru/ndw027.
- [142] Small W, Winter K, Levenback C, Iyer R, Gaffney D, Asbell S, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1081–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.026.
- [143] Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:542–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
- [144] Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H. Correlation of Smoking History and Other Patient Characteristics With Major Complications of Pelvic Radiation Therapy for Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3651–7. doi:10.1200/JCO.2002.10.128.

Attestation sur l'honneur concernant le plagia

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BOCKEL

Prénom : Sophie

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

A Paris, le 22/09/18

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Deux études rétrospectives sont rapportées, évaluant l'impact dosimétrique et clinique d'une curiethérapie optimisée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 260 patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé, traitées par une radiochimiothérapie concomitante (RCT) puis une curiethérapie à débit pulsé (PDR).

La première étude évalue la valeur pronostique du volume tumoral macroscopique (GTV) et son évolution après RCT, déterminée sur l'IRM au diagnostic puis au moment de la curiethérapie. En analyse multivariée, une réduction optimale du volume du GTV, soit $\geq 90\%$, était associée de manière indépendante à une meilleure survie globale ainsi qu'à un meilleur contrôle local ($p < 0.001$). De plus, chez les patientes pour qui une réduction optimale du volume tumoral était obtenue après RCT, aucun bénéfice significatif n'était démontré en cas d'escalade de dose ≥ 80 Gy délivrée à 90% (D_{90}) du volume cible anatomo-clinique à haut risque (CTV_{HR}) ($p > 0.3$), alors que les patientes n'ayant pas une réduction optimale du volume du GTV en bénéficiaient ($p < 0.05$).

La deuxième étude évalue l'impact du kerma de référence total dans l'air (TRAK, *total reference air kerma*), un paramètre physique proportionnel à la dose intégrale délivrée aux patientes, sur l'incidence des toxicités digestives tardives. En analyse univariée et multivariée, la morbidité digestive tardive est corrélée de manière positive à une valeur de TRAK > 2 cGy à 1 mètre. Inversement, les paramètres dose-volumes du sigmoïde et du grêle, représentés par leurs D_{2cm^3} et $D_{0.1cm^3}$, n'étaient pas corrélés à la toxicité digestive de grade supérieur ou égal à 2 en analyse univariée.

Ces résultats montrent, d'une part, l'intérêt de la curiethérapie adaptative guidée par l'IRM dans l'évaluation précise du GTV et de la régression du volume tumoral, identifié ici comme un facteur pronostic indépendant de survie et de contrôle local dans les cancers du col utérin localement avancés, permettant d'élaborer des stratégies d'escalade de dose. D'autre part, même si l'IRM au moment de la curiethérapie permet une délimitation précise des organes à risque (OARs), les contraintes de doses D_{2cm^3} et $D_{0.1cm^3}$ appliquées au sigmoïde et au grêle ne reflètent pas suffisamment les toxicités attendues des traitements. Ainsi, le TRAK, qui représente la dose intégrale, et par conséquent le volume de l'isodose de référence, devrait être pris en compte, et ce même à l'ère de la curiethérapie adaptative guidée par l'image.

Rubrique de classement : Oncologie, Radiothérapie

Mots-clés : Cancer du col utérin ; curiethérapie adaptative guidée par l'image ; PDR ; TRAK ; paramètres dose-volume ; réponse tumorale ; radiochimiothérapie ; toxicité digestive.

Président : Professeur Georges Noel

Assesseurs : Professeur Cyrus Chargari, Professeur Gabriel Malouf, Docteur Delphine Antoni

Adresse de l'auteur : 5 place de Rungis, 75013, PARIS