

Année: 2021

Thèse N°: 206

# APPORT DE LA FLUORESCENCE AU VERT D'INDOCYANINE DANS LES CANCERS GYNÉCO-MAMMAIRES

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Samia MRICHI**

*Née le 23 Octobre 1995 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés :** Fluorescence; cancers gynéco-mammaires; Ganglion sentinelle

Membres du Jury :

**Monsieur Hafid HACHI**

Professeur de Chirurgie Générale

**Monsieur Fouad TIJAMI**

Professeur de Chirurgie Générale

**Monsieur Tayeb KEBDANI**

Professeur de Radiothérapie

**Madame Rachida LATIB**

Professeur de Radiologie

**Président et Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قُلْ لَنْ يُصِيبَنَا إِلَّا مَا كَتَبَ  
ج  
اللَّهُ لَنَا هُوَ مَوْلَانَا وَعَلَى اللَّهِ  
فَلْيَتَوَكَّلِ الْمُؤْمِنُونَ

صدق الله العظيم

سورة التوبة - 51



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ -HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique - [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie - [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie

Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

#### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAB Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

#### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir\*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika

Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale

Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira

Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie  
  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezhah\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem

Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phthisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID MOUNTASSIR\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb

Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie

Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**Août 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**Juin 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

**Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim

Anatomie  
Microbiologie

Pr. TAHRI Rajae

**Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Pr. BOUATTAR TARIK

Pr. BOUFETTAL MONSEF

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*

Pr. BOUZELMAT HICHAM\*

Pr. BOUKHRIS JALAL\*

Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*

Pr. CHAHDI HAFSA\*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*

Pr. DAMIRI AMAL\*

Pr. DOGHMI NAWFAL\*

Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR

Pr. EL ANNAZ HICHAM\*

Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*

Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*

Pr. EL KAOUI HAKIM\*

Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*

Pr. EN-NAFAA ISSAM\*

Pr. HAMAMA JALAL\*

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*

Pr. HJIRA NAOUFAL\*

Pr. JIRA MOHAMED\*

Pr. JNIENE ASMAA

Pr. LARAQUI HICHAM\*

Pr. MAHFOUD TARIK\*

Pr. MEZIANE MOHAMMED\*

Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*

Pr. MOUZARI YASSINE\*

Pr. NAOUI HAFIDA\*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*

Pr. SAOUAB RACHIDA\*

Pr. SBITTI YASSIR\*

Pr. ZADDOUG OMAR\*

Pr. ZIDOUH SAAD\*

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

# *Remerciements*

---

*A notre maître président et rapporteur de thèse,  
Monsieur le Professeur HACHI Hafid,  
Professeur de chirurgie générale,*

*C'est avec un grand honneur que j'ai eu l'occasion de réaliser ce travail à vos côtés. C'était une évidence pour moi de vous demander de m'encadrer pour mon sujet de thèse suite à mes deux inoubliables passages d'externat dans votre service. Sachez que votre bienveillance et modestie envers vos confrères et vos patients m'ont profondément marqué.*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, et du temps que vous m'avez offert pour en discuter ensemble. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de cette expérience. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse,  
Monsieur le Professeur TIJAMI Fouad,  
Professeur de Chirurgie générale,*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail  
et de siéger parmi le jury.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères  
remerciements et de notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse,  
Monsieur le Professeur KEBDANI Tayeb,  
Professeur de Radiothérapie,*

*Nous sommes très honorés de vous voir siéger  
parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance  
et de notre profonde considération.*

*A notre maître et juge de thèse,  
Madame le Professeur LATIB Rachida,  
Professeur de Radiologie,*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger ce travail et de siéger parmi le jury. Veuillez accepter  
l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.*

*Dedicaces*

---

*Je dédie cette thèse :*

*A mes très chers parents,*

*sachez que votre amour et soutien inconditionnels  
sont un véritable moteur.*

*Ma petite maman, mon héroïne, tout ça c'est sans doute grâce  
à tes innombrables sacrifices. Papa, je suis reconnaissante  
pour toutes les valeurs que tu m'as inculquées  
et qui m'ont toujours porté au plus haut.*

*J'espère vous rendre fiers.*

*A ma chère sœur,*

*tu as toujours été un admirable exemple de dévouement et de  
détermination. Je te dois beaucoup.*

*A mon éternelle âme-sœur,*

*ma source intarissable de motivation. Le chemin  
est long mais la victoire est d'autant plus belle.*

*A toute la famille MRICHI et SERRAR,  
vos encouragements m'ont toujours poussé à donner  
le meilleur de moi-même. Je vous en remercie.*

*A toutes mes amies,  
votre bienveillance et votre présence ont toujours  
été importantes pour moi.  
Yasmine, Nassima, Nadia, Asmae, Kaoutar, je vous aime.*

---

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>5-ALA</b>	: 5-acide aminolévulinique
<b>FIGO</b>	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
<b>GS</b>	: Ganglion sentinelle
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>HPV</b>	: Human papillomavirus
<b>ICG</b>	: Indocyanin green
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>PPIX</b>	: Protoporphyrine IX
<b>RI</b>	: Radio-isotope
<b>Tc99m</b>	: Technétium-99 métastable
<b>THS</b>	: Traitement hormonal substitutif
<b>VIN</b>	: Vulvar intraepithelial neoplasia

---

# LISTE DES ILLUSTRATIONS

---

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Fréquence des cancers gynéco-mammaires, GLOBOCAN 2020 [2].....	4
<b>Figure 2 :</b> Configuration interne du sein sur une coupe sagittale [8].....	6
<b>Figure 3 :</b> Les trois niveaux du curage mammaire externe (étages ganglionnaires de Berg) et les ganglions internes (chaîne para-sternale) [10].....	8
<b>Figure 4 :</b> Diagramme représentant les niveaux d'énergie d'une molécule et les différentes voies conduisant à l'émission de fluorescence et aux processus de photosensibilisation [72].....	42
<b>Figure 5 :</b> Caractéristiques des molécules fluorescentes [73]. ....	43
<b>Figure 6 :</b> Spectre d'absorption et spectre d'émission de fluorescence de la fluorescéine [87]....	46
<b>Figure 7 :</b> Imagerie endoscopique d'autofluorescence des bronches [102]. ....	52
<b>Figure 8 :</b> Cystoscopie de fluorescence (Cystoscope D-Light Karl Storz) [103]. ....	53
<b>Figure 9:</b> Résection chirurgicale d'un glioblastome guidée par la fluorescence [106].....	54
<b>Figure 10 :</b> Méthode combinée associant un colorant bleu (Carmin d'indigo) et le vert d'indoyanine [120]. ....	58
<b>Figure 11 :</b> Cartographie de résection du ganglion sentinelle par fluorescence du vert d'indocyanine [121]. ....	59
<b>Figure 12 :</b> Images peropératoires de la procédure de détection de GS dans le cadre du cancer endométrial à l'aide du système d'imagerie de fluorescence Novadaq Pinpoint© [192]. ....	74
<b>Figure 13 :</b> Distribution anatomique des ganglions lymphatiques sentinelles dans le cancer de l'utérus [199]. ....	76
<b>Figure 14 :</b> Sites d'injection du vert d'indocyanine au niveau du col utérin [215]. ....	82
<b>Figure 15 :</b> Vue peropératoire de la migration du vert d'indocyanine par voie robot assistée [215]. ....	83
<b>Figure 16 :</b> Vue peropératoire de la fosse ilio-obturatrice droite avec les repères anatomiques [215]. ....	84

<b>Figure 17</b> : Vue peropératoire de la fosse ilio-obturatrice gauche avec visualisation du canal afférent et du ganglion sentinelle fluorescent [215].....	84
<b>Figure 18</b> : Vue peropératoire de la fosse ilio-obturatrice gauche avec visualisation de deux canaux afférents distincts [215].....	85
<b>Figure 19</b> : Vue peropératoire du prélèvement du ganglion sentinelle identifié (flèche bleue) par le vert d'indocyanine par voie robot assistée [215]. ....	86
<b>Figure 20</b> : Métastases péritonéales au cours d'une coelioscopie en lumière blanche (à gauche), puis en lumière bleue, après administration intrapéritonéale de l'hexaminolévulinate (à droite) [236]. ....	91
<b>Figure 21</b> : Image laparoscopique d'un tissu sensibilisé au 5-acide aminolévulinique montrant une forte fluorescence rouge des lésions métastatiques de carcinome ovarien sous lumière blanche (à gauche) et bleue (à droite) [237]. ....	92
<b>Figure 22</b> : L'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) couplée au folate permet d'augmenter le nombre de lésions péritonéales visualisées par fluorescence, par rapport à la vision en lumière blanche [240].....	94
<b>Figure 23</b> : Imagerie percutanée (en haut) et peropératoire (en bas) d'un GS d'environ 20 mm de profondeur (flèche jaune) dans le cadre d'un cancer vulvaire à l'aide d'un système d'imagerie de fluorescence grand champ [266]. ....	99
<b>Figure 24</b> : Taux de détection des hotspots et des GS dans le cadre d'une courbe d'apprentissage [266].....	101

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> Moyens de stadification ganglionnaire dans les cancers gynécologiques selon les recommandations Françaises, Européennes et Nord-américaines selon le niveau de risque.....	72
<b>Tableau 2 :</b> Chirurgie guidée par la fluorescence pour la carcinose péritonéale. ....	95
<b>Tableau 3 :</b> Etudes évaluant différentes méthodes d'identification du ganglion sentinelle dans les cancers vulvaires.....	100

---

# SOMMAIRE

---

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CANCERS GYNECO-MAMMAIRES</b> .....	3
1. GENERALITES .....	4
2. CANCER DU SEIN.....	5
2.1. Rappel anatomique.....	5
2.1.1 Situation et configuration du sein.....	5
2.1.2 Vascularisation du sein.....	6
2.1.3 Voies lymphatiques .....	7
2.1.4 Innervation mammaire.....	8
2.2 Caractéristiques épidémiologiques.....	9
2.2.1 Fréquence .....	9
2.2.2 Facteurs de risque .....	9
2.2.3 Facteurs pronostiques .....	12
2.3 Classification TNM du cancer du sein (8ème édition) [28].....	13
T- Tumeur Primitive :.....	13
N- Adénopathies régionales (Classification N clinique (cN), telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie) :.....	14
M- Métastases à distance :.....	14
3. CANCER DE L'ENDOMETRE .....	16
3.1 Rappel anatomique.....	16
3.1.1 Configuration.....	16
3.1.2 Vascularisation et innervation .....	16
3.2 Caractéristiques épidémiologiques.....	18
3.2.1 Fréquence .....	18
3.2.2 Facteurs de risque .....	18
3.2.3 Facteurs pronostiques .....	18
3.3 Classification FIGO du cancer de l'endomètre (2009) [34].....	19

4. CANCER DU COL DE L'UTERUS .....	21
4.1 Rappel anatomique .....	21
4.2 Caractéristiques épidémiologiques .....	22
4.2.1 Fréquence .....	22
4.2.2 Facteurs de risque .....	22
4.2.3 Facteurs pronostiques .....	23
4.3 Classification FIGO du cancer du col utérin (2018) .....	24
5. CANCER DE L'OVAIRE .....	26
5.1 Rappel anatomique .....	26
5.1.1 Organe d'origine .....	26
5.1.2 Drainage lymphatique .....	26
5.2 Caractéristiques épidémiologiques .....	26
5.2.1 Fréquence .....	26
5.2.2 Facteurs de risque .....	27
5.2.3 Facteurs pronostiques .....	28
5.2 Classification FIGO des tumeurs épithéliales de l'ovaire, des trompes et des tumeurs péritonéales primitives (2018) .....	29
6. CANCER DU VAGIN .....	30
6.1 Rappel anatomique .....	30
6.2 Caractéristiques épidémiologiques .....	31
6.1.1 Fréquence .....	31
6.1.2 Facteurs de risque .....	31
6.1.3 Facteurs pronostiques .....	31
6.3 Classification FIGO-TNM du cancer du vagin (2018) [47] .....	32
7. CANCER DE LA VULVE .....	33
7.1 Rappel anatomique .....	33
7.1.1 Organe d'origine .....	33
7.1.2 Drainage lymphatique .....	34
7.2 Caractéristiques épidémiologiques .....	34

7.2.1	Fréquence .....	34
7.2.2	Facteurs de risque .....	34
7.2.3	Facteurs pronostiques .....	35
7.2	Classification FIGO du cancer de la vulve (2018) [54] .....	36
8.	<b>PRISE EN CHARGE DES CANCERS GYNECO-MAMMAIRES</b> .....	37
8.1	Principe du ganglion sentinelle .....	37
8.2	Intérêt du ganglion sentinelle .....	38
8.3	Méthodes du ganglion sentinelle.....	38
	<b>L'IMAGERIE DE FLUORESCENCE</b> .....	40
1.	DEFINITION .....	41
2.	PRINCIPE.....	42
3.	HISTOIRE DE LA FLUORESCENCE.....	44
4.	ASPECTS TECHNIQUES .....	45
4.1	La fluorescéine sodique.....	45
4.2	Le vert d'indocyanine .....	46
4.3	La protoporphyrine IX .....	48
5.	LES FLUOROPHORES EN PRATIQUE.....	50
6.	CHAMPS D'APPLICATION.....	51
	<b>LA FLUORESCENCE DANS LES CANCERS GYNECO-MAMMAIRES</b> .....	55
1.	FLUORESCENCE DANS LE CANCER DU SEIN.....	56
1.1	Prise en charge du cancer du sein .....	56
1.2	Technique par fluorescence.....	57
1.2.1	Méthode.....	57
1.2.2	Concentration du fluorophore.....	60
1.2.3	Nombre de ganglions prélevés .....	60
1.2.4	Taux d'identification, taux de faux négatifs.....	61
1.2.5	Apprentissage .....	66
1.2.6	Résultats carcinologiques .....	66
1.2.7	Avantages .....	67

1.2.8 Inconvénients et limites .....	68
2. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DE L'ENDOMETRE .....	71
2.1 Prise en charge du cancer de l'endomètre.....	71
2.2 Technique par fluorescence.....	73
2.2.1 Méthode .....	73
2.2.2 Concentration du fluorophore.....	75
2.2.3 Localisations anatomiques des ganglions sentinelles.....	75
2.2.4 Taux d'identification, taux de faux négatifs.....	77
2.2.5 Apprentissage .....	78
2.2.6 Avantages .....	78
2.2.7 Inconvénients et limites .....	79
3. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DU COL UTERIN .....	80
3.1 Prise en charge du cancer du col utérin.....	80
3.2 Technique par fluorescence.....	81
3.2.1 Méthode .....	81
3.2.2 Concentration du fluorophore.....	87
3.2.3 Taux d'identification .....	87
3.2.4 Apprentissage .....	88
3.2.5 Avantages .....	88
3.2.6 Inconvénients et limites .....	89
4. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE .....	90
4.1 Prise en charge du cancer de l'ovaire.....	90
4.2 Diagnostic des métastases péritonéales microscopiques par fluorescence .....	91
4.2.1 Méthode .....	91
4.2.2 Sensibilité, spécificité.....	92
4.2.3 Avantages .....	95
4.2.4 Inconvénients et limites .....	96
5. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DU VAGIN .....	97
6. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DE LA VULVE .....	98

6.1 Prise en charge du cancer de la vulve .....	98
6.2 Technique par fluorescence.....	98
6.2.1 Méthode .....	98
6.2.2 Taux d'identification .....	100
6.2.3 Apprentissage .....	101
6.2.4 Avantages .....	102
6.2.5 Inconvénients et limites .....	102
<b>CONCLUSION</b> .....	103
<b>RESUMES</b> .....	105
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	109

---

# INTRODUCTION

---

L'avènement de nouvelles technologies d'imagerie permet constamment d'améliorer différents aspects de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de nombreuses affections dans une multitude de disciplines médicales.

C'est le cas de l'imagerie de fluorescence, qui depuis plusieurs années a été grandement adoptée en cancérologie dans le cadre du diagnostic de lésions cancéreuses et pré-cancéreuses ainsi que dans la détection de ganglion drainant une tumeur, le ganglion sentinelle.

Cette technique innovante, se basant sur l'exploitation des propriétés fluorescentes de certaines molécules stimulées par une source lumineuse, permet de cibler spécifiquement les cellules tumorales, tant qu'il existe un contraste entre un tissu pathologique fluorescent et un tissu sain non fluorescent. Elle serait ainsi « un troisième œil pour les chirurgiens » [1], affirment les développeurs de FLUOPTICS, un système d'imagerie de fluorescence français, promettant un geste plus précis, et ce dans de nombreuses indications chirurgicales.

Ainsi, le but de ce travail sera de présenter les bases de l'imagerie de fluorescence, d'exposer les perspectives diagnostiques en oncologie gynéco-mammaire, ainsi que d'analyser, par le biais d'une revue de littérature, les résultats de la pratique de cette technique en termes de faisabilité, de sensibilité, et d'amélioration de la prise en charge chirurgicale des cancers gynéco-mammaires.

---

*CANCERS*  
*GYNECO-MAMMAIRES*

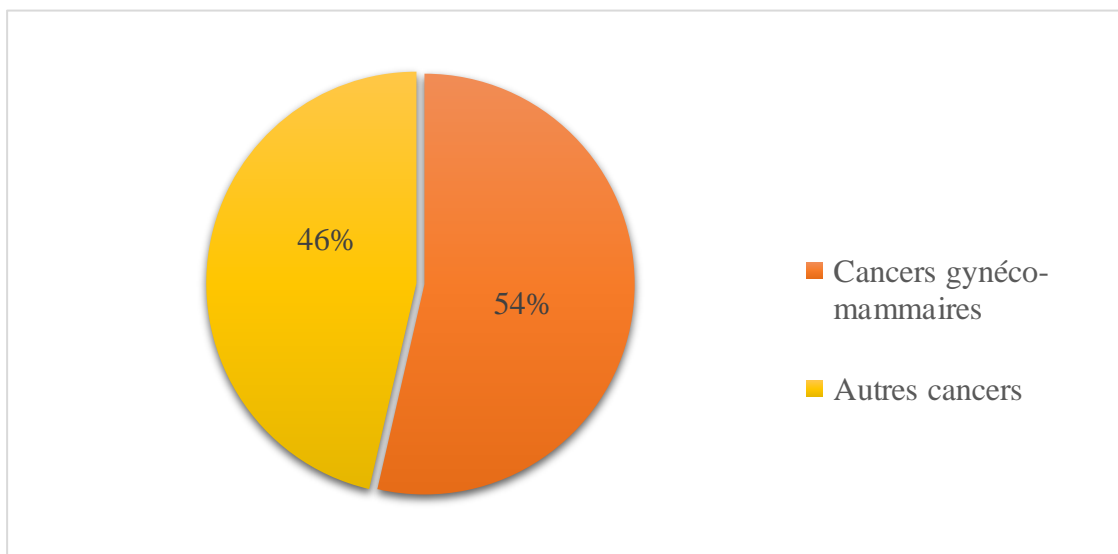
---

## 1. GENERALITES

---

Les cancers gynécologiques et mammaires sont des tumeurs malignes qui se développent à partir de l'appareil génital féminin et de la glande mammaire. Ils représentent une cause importante de morbidité et de mortalité chez la femme et constituent une préoccupation majeure de santé publique pour la communauté internationale.

Selon le rapport de la GLOBOCAN 2020 [2], les cancers gynéco-mammaires représentent plus de la moitié des cas de cancers enregistrés chez la femme (53,6% des cas).



**Figure 1:** Fréquence des cancers gynéco-mammaires, GLOBOCAN 2020 [2].

Le nombre total des cancers gynéco-mammaires était de 16.192 cas en 2020, soit une incidence de 87 pour 100.000 femmes dans la population marocaine [2].

## 2. CANCER DU SEIN

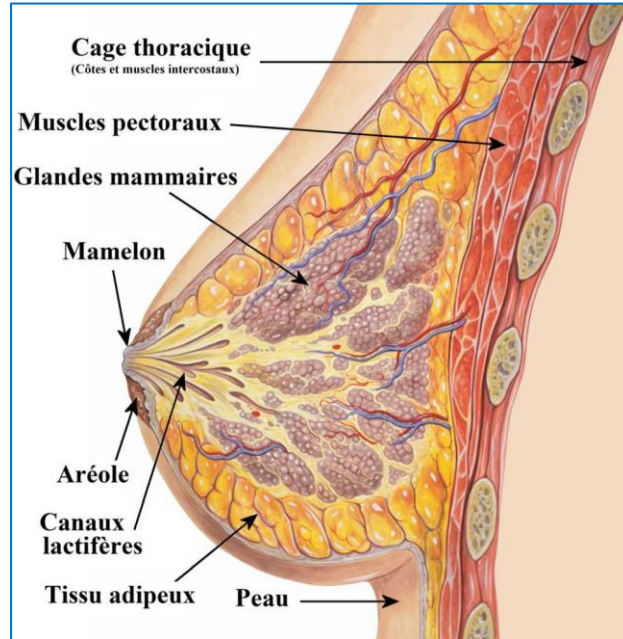
---

### 2.1. Rappel anatomique

#### 2.1.1 Situation et configuration du sein

La glande mammaire est positionnée en avant du muscle grand pectoral. Sa base s'étend entre le bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal, et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure. Cependant ces limites peuvent varier d'un individu à l'autre. Elle comporte à son sommet la plaque aréolo-mamelonnaire, composée de l'aréole et du mamelon [3,4,5,6,7].

La glande mammaire est composée de plusieurs lobes indépendants (10 à 15 lobes), de forme pyramidale, à base postérieure et à sommet mamelonnaire. Un canal galactophore principal draine chaque lobe. Après une dilatation appelée sinus lactifère, les canaux galactophores principaux s'abouchent dans le mamelon. Ces derniers se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale appelée 'unité ducto-lobulaire', qui comporte les canaux extra- et intralobulaires se terminant par les acini [3,4,5,6,7].



**Figure 2** : Configuration interne du sein sur une coupe sagittale [8].

### 2.1.2 Vascularisation du sein

Des branches profondes de l'artère thoracique interne sont responsables de la vascularisation de la partie interne du sein. Les parties externes et inférieures sont irriguées par des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique supérieure. Le tissu cellulaire et la peau sont vascularisés par le même dispositif artériel car la glande et la peau ont la même origine embryologique [9].

Concernant la circulation veineuse, il existe un réseau veineux superficiel qui se draine dans les régions voisines. Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière [9].

### 2.1.3 Voies lymphatiques

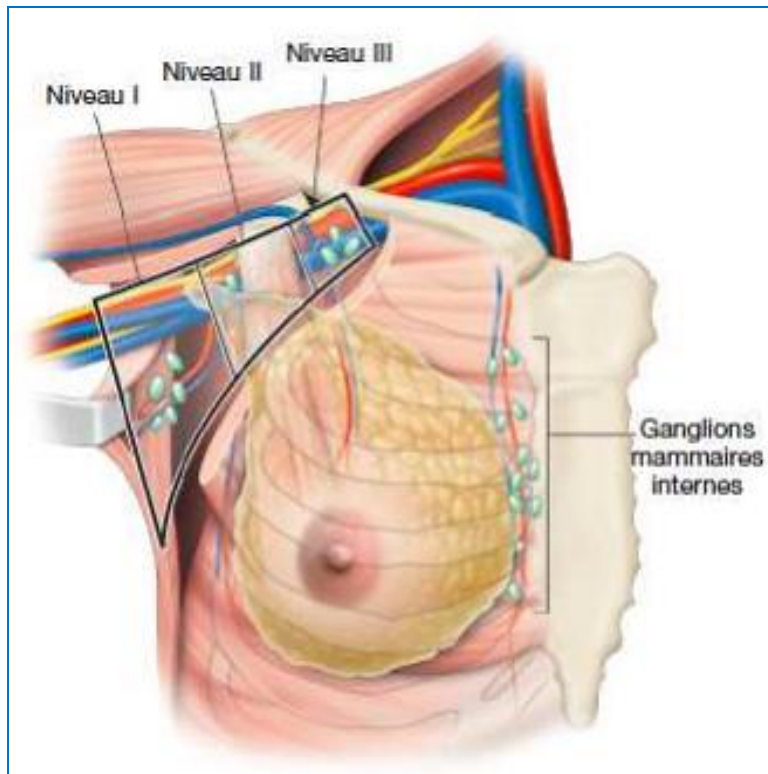
La glande mammaire dispose d'un important réseau lymphatique avec de nombreuses anastomoses avec les réseaux voisins. On peut distinguer trois réseaux lymphatiques [9]:

- Un réseau cutané superficiel situé au niveau de la couche profonde du derme, plus développé à la proximité du mamelon. A la périphérie du sein, il s'anastomose avec les lymphatiques cutanés du thorax, du cou, et de la paroi abdominale. Il se draine principalement vers les lymphocentres axillaires.
- Un réseau sous aréolaire, qui forme une anastomose entre le réseau profond de la glande et le réseau cutané.
- Un réseau profond constitué par des sacs lymphatiques péri-lobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques des espaces interlobulaires. L'ensemble de la lymphe arrive au plexus lymphatique sub-aréolaire, à partir duquel elle est conduite vers les nœuds axillaires, para-sternaux, supra-claviculaires et intercostaux postérieurs.

Il existe trois niveaux ganglionnaires, dits « étages de Berg » [9] :

- Niveau I : étage axillaire inférieur : les ganglions sont positionnés en dehors du muscle petit pectoral,
- Niveau II : étage axillaire moyen : les ganglions sont situés derrière le muscle petit pectoral,
- Niveau III : étage axillaire supérieur ou apical : regroupe les ganglions du sommet de l'aisselle, situés en dedans du muscle petit pectoral.

Un curage axillaire standard intéresse les niveaux I et II de Berg [9].



**Figure 3 :** Les trois niveaux du curage mammaire externe (étages ganglionnaires de Berg) et les ganglions internes (chaîne para-sternale) [10].

#### 2.1.4 Innervation mammaire

L'innervation de la glande mammaire est assurée par des rameaux mammaires en provenance des nerfs intercostaux qui se disposent en deux groupes : antéro-médial et postéro-latéral. Secondairement, il existe un groupe supérieur provenant du plexus cervical superficiel [3,4,5,6].

## 2.2 Caractéristiques épidémiologiques

### 2.2.1 Fréquence

Il s'agit du cancer féminin le plus fréquent dans le monde. Le cancer du sein a compté 2,2 millions de nouveaux cas et 684.996 décès au cours de l'année 2020 selon le rapport de « The Global Cancer Observatory » paru en Décembre 2020 [2].

Au Maroc, le cancer du sein occupe également la première place, constituant 38,9 % des cancers féminins avec une incidence de 11.747 cas en 2020 [2].

### 2.2.2 Facteurs de risque

#### ➤ Age

C'est le principal facteur de risque du cancer du sein. En effet, entre l'âge de 20 et 50 ans, le risque augmente très rapidement, puis plus lentement après la ménopause pour se stabiliser après 80 ans [11].

Le registre des cancers de Rabat pour la période de 2009 – 2012 a enregistré 78,2 % des cas de cancer du sein chez les femmes âgées entre 45 et 64 ans [12].

#### ➤ Facteurs hormonaux

##### ▪ Ménarche précoce, ménopause tardive

Un âge précoce des premières règles ainsi qu'une ménopause tardive sont des facteurs classiquement associés à un sur-risque de cancer du sein. Si la durée de l'exposition aux œstrogènes est souvent évoquée, l'explication biologique est encore sujette à controverses [13].

- **Contraceptifs oraux**

Une faible augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes en cours d'utilisation de contraception oestro-progestative est observée ; ce risque diminue progressivement à l'arrêt de la contraception [14]. Cette faible augmentation de risque se traduit par une élévation faible du nombre absolu de cancer du sein lors des âges jeunes. Il devient significatif après l'âge de 40 ans compte tenu de l'augmentation d'incidence à partir de cet âge. Il s'agit très vraisemblablement d'un effet promoteur sur des lésions préexistantes comme en atteste la diminution progressive du risque à l'arrêt de la contraception [15].

- **Facteurs liés à la reproduction**

Les études épidémiologiques indiquent que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et l'âge tardif de la survenue de la première grossesse [16,17].

D'autre part, des études récentes montrent que l'allaitement aurait un rôle protecteur probable mais uniquement dans les cas où cet allaitement est prolongé, le risque diminuant d'environ 4 % pour chaque année d'allaitement. C'est pourquoi ce sont surtout dans les études réalisées dans les pays en développement que l'on retrouve cet effet protecteur de l'allaitement [18].

- **Facteurs génétiques**

- **Antécédents de tumeurs bénignes du sein**

Les antécédents personnels de mastopathie bénigne ne présentent pas de sur-risque de cancer du sein. En ce qui concerne les lésions non prolifératives, elles ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein. En revanche, les lésions prolifératives sans atypies multiplient le risque par 2 et les lésions hyperplasiques avec atypies augmentent ce risque d'au moins 5 fois [19].

- **Densité des seins à la mammographique**

Selon Yaghjyan et al., les femmes présentant une densité mammaire > 50 % ont un risque 3,39 fois supérieur aux femmes présentant un sein de type grasseux (< 10 %) de développer un cancer du sein. L'association à une densité élevée était objectivée de manière plus significative dans les tumeurs de haut grade, de plus de 2 cm et présentant une absence de récepteurs aux œstrogènes, donc globalement des tumeurs de moins bon pronostic et plus agressives [20].

- **Antécédents familiaux de cancer du sein**

Dans la série de Merviel et al., un peu moins d'une femme sur deux présentaient des antécédents familiaux, dont deux tiers de ceux-ci au premier degré (mère, sœur, fille) [11].

Par ailleurs, les patientes porteuses d'une mutation du gène Breast Cancer 1 ou 2 (BRCA 1 ou 2) ont une prédisposition héréditaire au cancer du sein [21].

- **Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement**

- **Radiations**

Le lien entre rayonnements ionisants et cancer du sein chez la femme est clairement établi. Les irradiations thoraciques présentent un risque relatif de cancer du sein entre 2 et 5 [22]. Le temps de latence observé pour l'apparition du risque varie entre 5 ans et 10 à 13 ans [23].

- **Obésité**

L'obésité constitue un facteur de risque indépendant du cancer du sein. Les mécanismes impliqués ne sont pas clairement établis, mais il semble que

l'insulinorésistance et l'inflammation créées par le tissu adipeux, véritable organe endocrine, jouent un rôle très important [24].

- **Alcool**

Une consommation modérée d'alcool est systématiquement associée à un risque accru de cancer du sein, en particulier les sous-types de cancer avec récepteurs hormonaux positifs [25].

- **Tabac**

Le tabagisme s'avère être associé à un risque modéré mais significativement accru de cancer du sein, particulièrement chez les femmes qui ont commencé à l'âge de l'adolescence ou en péri-ménarche. Par ailleurs, il est observé que le risque relatif de cancer du sein associé au tabagisme est significativement plus élevé chez les femmes ayant des antécédents familiaux de la maladie [26].

### **2.2.3 Facteurs pronostiques**

Un facteur pronostique permet, en l'absence de traitement, de prédire l'évolution de la maladie en termes de risque de récurrence et de décès (survie).

L'atteinte ganglionnaire axillaire est le principal facteur de risque de récurrence locorégionale, et plus particulièrement le nombre de ganglions atteints et le rapport du nombre de ganglions atteints sur celui des ganglions prélevés. L'âge jeune de la patiente, la taille tumorale, la présence d'embolies vasculaires ou d'engainements péri-nerveux, le grade tumoral élevé, l'absence d'expression de récepteurs hormonaux, la surexpression de l'oncoprotéine HER2, sont également des facteurs de risque de récurrence locorégionale qui conditionnent le pronostic [27].

## 2.3 Classification TNM du cancer du sein (8ème édition) [28]

### T- Tumeur Primitive :

TX : Tumeur primaire non évaluable.

T0 : Pas de tumeur primaire.

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ.

Tis (Paget) : Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion).

T1 : Tumeur  $\leq$  20 mm

- T1mi : Tumeur  $\leq$  1 mm
- T1a : Tumeur  $>$  1 mm et  $\leq$  5 mm
- T1b : Tumeur  $>$  5 mm et  $\leq$  10 mm
- T1c : Tumeur  $>$  10 mm et  $\leq$  20 mm

T2 : Tumeur  $>$  20 mm et  $\leq$  50 mm

T3 : Tumeur  $>$  50 mm

T4 : Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille de la tumeur.

- T4a : Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue).
- T4b : Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire.
- T4c : T4a + T4b
- T4d : Carcinome inflammatoire (œdème/érythème  $\geq$  1/3 du sein).

## **N- Adénopathies régionales (Classification N clinique (cN), telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie) :**

cNx : Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure).

cN0 : Absence de métastase ganglionnaire.

cN1 : Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II.

- cN1mi : Micrométastase ( $< 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm).

cN2 :

- cN2a : Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II.
- cN2b : Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire.

cN3 :

- cN3a : Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux.
- cN3b : Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire.
- cN3c : Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

## **M- Métastases à distance :**

M0 : Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance.

- cM0(i+) : Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance en présence de cellules tumorales ou aucun dépôt ne dépassant 0,2 mm détecté au microscope ou à l'aide de techniques moléculaires dans

le sang circulant, la moelle osseuse ou tout autre tissu ganglionnaire non régional chez un patient sans symptômes ni signes des métastases.

M1 : Métastases à distance détectées cliniquement ou radiologiquement (cM) et/ou métastases histologiquement prouvées supérieures à 0,2 mm (pM).

## 3. CANCER DE L'ENDOMETRE

---

### 3.1 Rappel anatomique

#### 3.1.1 Configuration

L'utérus est un organe musculaire creux situé au centre de l'excavation pelvienne. Il est de consistance ferme mais élastique, pèse environ 40 à 50 grammes chez la nullipare et 50 à 70 grammes chez la multipare. Il subit de profondes modifications au cours de la vie génitale [29].

L'utérus a la forme d'un cône à sommet tronqué, s'engageant plus ou moins dans le dôme vaginal. Il présente un étranglement plus marqué en avant et latéralement, correspondant à l'isthme. Ce dernier sépare l'utérus en deux parties [29]:

- Le corps : il est de forme conoïde, aplati d'avant en arrière.
- Le col : de forme cylindrique, légèrement renflé à sa partie moyenne.

L'utérus est constitué d'une paroi formée de trois couches : une tunique séreuse péritonéale externe, une tunique musculaire épaisse, le myomètre, et un revêtement muqueux interne, l'endomètre [29].

#### 3.1.2 Vascolarisation et innervation

##### ➤ Les artères

La vascularisation de l'utérus est assurée principalement par l'artère utérine. Celle-ci naît du tronc antérieur de l'artère iliaque interne, donne des branches collatérales et se termine au niveau de la corne de l'utérus en donnant trois branches terminales : l'artère rétrograde du fond utérin, l'artère tubaire médiale, et l'artère ovarique médiale [29].

Les artères accessoires sont : l'artère ovarique, prenant origine de l'aorte abdominale, et l'artère du ligament rond, qui naît de l'artère épigastrique inférieure [29].

### ➤ **Les veines**

Les veinules issues des différentes tuniques constituant la paroi utérine, et surtout du myomètre, forment à la surface utérine un réseau veineux plexiforme. Celui-ci se draine de chaque côté de l'utérus dans les plexus veineux situés le long des bords latéraux de l'utérus. Le sang provenant de ces plexus richement anastomosés se déverse dans les troncs hypogastriques par le biais des veines utérines [29].

### ➤ **Les lymphatiques**

Deux réseaux de drainage lymphatique se distinguent [29]:

- Les vaisseaux lymphatiques du col utérin se rendent aux ganglions iliaques externes et hypogastriques.
- Les lymphatiques du corps utérin se terminent dans les ganglions lombaires.

### ➤ **L'innervation**

L'innervation de l'utérus est essentiellement assurée par des rameaux provenant du plexus hypogastrique inférieur, complétée par des filets sympathiques accompagnant les artères de l'utérus [29].

## **3.2 Caractéristiques épidémiologiques**

### **3.2.1 Fréquence**

Le cancer de l'endomètre occupe la 4ème place dans le rang des cancers gynécomammaires, après le cancer du sein, le cancer du col utérin et celui de l'ovaire. L'incidence du cancer de l'endomètre était de 417.367 nouveaux cas en 2020 à l'échelle mondiale. Il représente 4% des cancers de la femme dans le monde, et 2% au Maroc avec une incidence de 732 nouveaux cas et une mortalité de 0,46% durant la même année [2].

### **3.2.2 Facteurs de risque**

Les principaux facteurs de risque environnementaux du cancer de l'endomètre sont l'hyperestrogénie (il s'agit d'un cancer hormono-dépendant), le surpoids/obésité, le diabète et la prise de tamoxifène. Des facteurs génétiques peuvent également intervenir dans sa genèse, soit par le biais d'un facteur majeur de prédisposition (dans le cadre du syndrome de Lynch par exemple, maladie héréditaire à transmission autosomique dominante), soit sous la forme de facteurs de susceptibilité (ou facteurs mineurs de prédisposition génétique) largement méconnus aujourd'hui [30]. En ce qui concerne l'âge au moment du diagnostic, plus de 75% des patientes sont ménopausées et seulement 3% ont moins de 40 ans [31].

### **3.2.3 Facteurs pronostiques**

L'évaluation des facteurs pronostiques constitue une étape majeure dans la prise en charge du cancer de l'endomètre. On peut en retenir principalement [31] :

- Le degré d'infiltration du myomètre ;

- L'envahissement ganglionnaire : pelvien et lombo-aortique ;
- Le grade histologique : le grade 3 ayant une valeur pronostique péjorative,
- Le type histologique : selon le type histologique se distinguent deux groupes de cancer de l'endomètre : les tumeurs de type 1, elles correspondent aux adénocarcinomes de type endométrioïde de bas grade. Elles sont majoritaires puisqu'elles représentent environ 80% des cas ; et les tumeurs de type 2, plus rares, elles rassemblent tous les autres types histologiques : adénocarcinomes endométrioïdes de haut grade, adénocarcinomes papillaires séreux ou à cellules claires, carcinosarcomes et tumeurs malignes mixtes mullériennes [32]. Le pronostic des tumeurs de type 2 est globalement plus péjoratif, de telle sorte que le type histologique est pris en compte dans le choix thérapeutique [33].
- L'âge : le pourcentage de récurrences et de décès augmente avec l'âge.
- Le stade clinique (atteinte du col et degré d'extension de la lésion en dehors du corps de l'utérus).
- La cytologie péritonéale : tous stades confondus, on trouve dans la littérature 12,4 % de cytologies positives. Celle-ci est étroitement corrélée aux autres facteurs et aux taux de récurrences.

Il existe d'autres facteurs pronostiques comme : la présence d'embolies vasculaires, la taille de la tumeur et la présence de récepteurs hormonaux.

### **3.3 Classification FIGO du cancer de l'endomètre (2009) [34]**

Stades I<sup>a</sup> : Tumeur limitée au corps utérin.

- IA : Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre.

- IB : Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre.

Stades II<sup>a</sup> : Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus.

Stades III<sup>a</sup> : Extension locale et/ou régionale comme suit :

- IIIA : Séreuse et/ou annexes<sup>b</sup>
- IIIB : Envahissement vaginal et/ou paramétrial<sup>b</sup>
- IIIC : Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux<sup>b</sup>
  - IIIC1 : Ganglions pelviens
  - IIIC2 : Ganglions para-aortiques +/- ganglions pelviens

Stades IV<sup>a</sup> : Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance.

- IVA : Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale.
- IVB : Métastases à distance dont les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux.

N.B :

- <sup>a</sup> Grades :
  - G1 : inférieur à 5% de zones solides,
  - G2 : entre 6 et 50 % de zones solides,
  - G3 : supérieur à 50 % de zones solides.
- <sup>b</sup> Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification.

## 4. CANCER DU COL DE L'UTERUS

---

### 4.1 Rappel anatomique

Le col utérin représente la partie la plus basse de l'utérus. Il s'agit d'une structure de forme cylindrique, composée d'un stroma et d'un épithélium. La partie intravaginale, dite l'exocol, fait saillie dans le vagin et est tapissée par un épithélium squameux. Le canal endocervical s'étend entre l'ostium interne reliant le col à la cavité utérine, et l'ostium externe qui s'ouvre dans le vagin. Il est tapissé d'un épithélium cylindrique [35].

La majorité des cas de carcinome cervical ont pour origine la zone de transformation, ou zone jonctionnelle, située entre la muqueuse exocervicale et la muqueuse endocervicale. La zone de transformation cervicale correspond à la partie située entre l'ancienne et la nouvelle jonction squamo-cylindrique [35].

Le vagin peut être subdivisé en trois parties [35]:

- le tiers supérieur, s'étend entre les culs-de-sac vaginaux et le plancher vésical ;
- le tiers moyen, correspond à la partie entre le plancher vésical et l'urètre ;
- le tiers inférieur, situé en dessous de l'urètre.

Les paramètres sont définis par un tissu cellulaire et graisseux situé entre la partie supérieure du vagin, le col et le muscle releveur de l'anus. On parle d'atteinte paramétriale proximale lorsque l'envahissement tumoral est limité à la graisse péri-cervicale ou vaginale, et d'atteinte paramétriale distale lorsque l'extension arrive au niveau de l'artère utérine ou de l'uretère [35].

Le cancer du col utérin est caractérisé par une extension directe dans le paramètre, le vagin, l'utérus et les viscères adjacents (vessie et rectum). Sa propagation se fait également le long des canaux lymphatiques jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux (obturateurs, iliaques externes et iliaques internes), puis aux ganglions iliaques communs et para-aortiques. Tardivement s'étend le cancer par voie hémotogène, aboutissant à des métastases à distance (poumon, foie et squelette) [35].

## 4.2 Caractéristiques épidémiologiques

### 4.2.1 Fréquence

Le cancer du col utérin représente le premier cancer gynécologique chez la femme dans le monde et au Maroc. Selon les statistiques de la GLOBOCAN 2020, son incidence était de 2165 cas dans notre pays, représentant 7,2% des cancers chez la femme. Au cours de cette même année, le décès est survenu chez 1199 femmes équivalant à un taux de 3,4% [2].

### 4.2.2 Facteurs de risque

#### ➤ Infection à HPV

Il existe plusieurs types de papillomavirus humain (HPV), dont certains sont dits « oncogènes ». Ces derniers constituent des infections persistantes qui semblent être à l'origine de lésions dysplasiques cervicales de bas grade ou de haut grade, puis de cancer [36]. Les génotypes HPV 16, 18, 33, 45, 31 s'avèrent être incriminés dans 86% des cas de cancer du col utérin selon la méta-analyse de De Sanjose et al. [37].

#### ➤ Tabagisme

Dans les années 1960 a été suggéré le tabagisme actif comme facteur de risque du cancer du col. Ceci a été démontré par la suite par de nombreuses études. Le

tabagisme actif a été classé comme carcinogène avéré pour les cancers du col de l'utérus par le Centre international de recherche sur les cancers (CIRC). En ce qui concerne le tabagisme passif, il a été étudié plus récemment : de la cotinine a été retrouvée dans le mucus cervical des femmes exposées au tabagisme passif [38].

#### ➤ **Contraception orale**

Le risque pour la prise d'œstroprogestatifs est légèrement augmenté que pour des utilisations prolongées de plus de 5 ans [39]. Certaines études ont observé une baisse du risque chez les femmes utilisant des diaphragmes, voire tout type de barrière : spermicides, préservatifs [38].

#### ➤ **Immunodéficience**

L'immunosuppression, soit primaire soit par traitement médical, entraîne un risque élevé d'infection virale incluant les virus HSV2 (herpes simplex virus 2) et HPV [36].

### **4.2.3 Facteurs pronostiques**

Le pronostic précis dépend directement de facteurs histologiques qui peuvent être classés en facteurs de risque liés à la tumeur primitive : diamètre tumoral > 3 cm, infiltration stromale profonde, présence d'emboles tumoraux lympho-vasculaires, extension tumorale paramétriale ; ainsi qu'en facteurs de risque ganglionnaires : extension métastatique au niveau des ganglions pelviens et/ou para-aortiques.

Sur la connaissance de ces facteurs pronostiques sont fondées les indications thérapeutiques [40].

### 4.3 Classification FIGO du cancer du col utérin (2018) [41]

<b>Stade I</b>	Carcinome limité au col de l'utérus (l'extension au corps utérin doit être ignorée).
• <b>IA</b>	Carcinome diagnostiqué uniquement par microscopie, avec invasion du stroma $\leq 5$ mm de profondeur*.
○ <b>IA1</b>	Invasion mesurée du stroma $< 3$ mm de profondeur.
○ <b>IA2</b>	Invasion du stroma mesurée $\geq 3$ mm et $< 5$ mm en profondeur.
• <b>IB</b>	Invasion mesurée de $\geq 5$ mm (plus que le stade IA) avec lésion limitée au col de l'utérus.
○ <b>IB1</b>	Lésions $< 2$ cm dans leur plus grande dimension.
○ <b>IB2</b>	Lésions $\geq 2$ cm et $< 4$ cm dans leur plus grande dimension.
○ <b>IB3</b>	Lésions $\geq 4$ cm dans leur plus grande dimension.
<b>Stade II</b>	Extension au-delà du col de l'utérus mais pas à la paroi pelvienne ou au tiers inférieur du vagin.
• <b>IIA</b>	Limitée aux 2/3 supérieurs du vagin sans atteinte évidente des paramètres.
○ <b>IIA1</b>	Lésion $< 4$ cm dans sa plus grande dimension.
○ <b>IIA2</b>	Lésion $\geq 4$ cm dans sa plus grande dimension.
• <b>IIB</b>	Atteinte des paramètres mais pas jusqu'à la paroi pelvienne.
<b>Stade III</b>	Extension à la paroi pelvienne et/ou implication du tiers inférieur du vagin et/ou cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel et/ou atteinte des ganglions lymphatiques pelviens et/ou para-aortiques.
• <b>IIIA</b>	Extension au tiers inférieur du vagin mais non à la paroi pelvienne.
• <b>IIIB</b>	Extension à la paroi pelvienne et/ou cause une hydronéphrose ou un rein muet (à moins que l'on sache qu'elle est due à une autre cause).
• <b>IIIC</b>	Implique des ganglions lymphatiques pelviens et/ou para-aortiques, indépendamment de la taille et de l'extension de la tumeur (avec les notations r et p)**.
○ <b>IIIC1</b>	Métastases seulement aux ganglions lymphatiques pelviens.
○ <b>IIIC2</b>	Métastases des ganglions lymphatiques para-aortiques.
<b>Stade IV</b>	Extension au-delà du bassin ou atteinte de la vessie ou de la muqueuse rectale prouvée par biopsie.
• <b>IVA</b>	S'étend aux organes pelviens adjacents.
• <b>IVB</b>	S'étend aux organes distants.

\* En cas d'incertitude par rapport à un stade, le stade inférieur doit être attribué. L'imagerie et l'histologie peuvent être utilisées si disponibles afin de compléter les signes cliniques lors de la détermination de la taille et de l'extension de la tumeur à tous les stades. La mesure de la profondeur de l'invasion se fait à partir de la base de l'épithélium (épidermoïde ou glandulaire) à partir de laquelle le carcinome s'est développé. L'envahissement vasculaire (veineux ou lymphatique) n'entraîne pas de modification sur la classification par stades. L'extension latérale de la lésion n'est plus considérée [41].

\*\* La notation r (imagerie) et/ou p (histologie) doit être ajoutée pour indiquer les méthodes employées pour attribuer le stade IIICp (p. ex., stade IIICp). Le type de technique d'imagerie ou d'histologie utilisée doit toujours être documenté [41].

## **5. CANCER DE L'OVAIRE**

---

### **5.1 Rappel anatomique**

#### **5.1.1 Organe d'origine**

Les ovaires sont une paire d'organes solides de forme ovale, dont le diamètre est de 2 à 4 cm. Ils sont attachés au ligament large par un feuillet péritonéal et à la paroi pelvienne latérale par le ligament infundibulo-pelvien [40].

Pour les cancers de l'ovaire de type séreux, l'hypothèse du point de départ tubaire distal semble la plus pertinente, avec des conséquences pour la prévention de ce cancer [40].

#### **5.1.2 Drainage lymphatique**

Le drainage lymphatique ovarien emprunte la voie utéro-ovarienne, la voie infundibulo- pelvienne, la voie lymphatique du ligament rond ainsi qu'une voie iliaque externe accessoire pour aboutir aux ganglions des régions suivantes : iliaque externe, iliaque commun, hypogastrique, latéro-sacré, para-aortique et occasionnellement, aux ganglions inguinaux et à l'ombilic [40].

### **5.2 Caractéristiques épidémiologiques**

#### **5.2.1 Fréquence**

Le cancer de l'ovaire représente le troisième cancer gynécologique chez la femme dans le monde et le deuxième au Maroc. Une incidence de 1.222 cas a été enregistrée dans notre pays en 2020, soit 4% des cancers chez la femme. Le décès est

survenu chez 815 femmes, équivalant à un taux de 2.3%. La prévalence à 5 ans est de 2.939 cas [2].

### 5.2.2 Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque répertoriés pour le cancer de l'ovaire sont l'âge et l'hérédité. Le rôle du cycle menstruel dans la genèse de ce cancer est plus discutable.

La prolifération tumorale a pour point de départ des cellules qui ont accumulé des altérations génétiques au fil du temps. Une femme âgée, porteuse d'un grand nombre de mutations génétiques, a plus de risques de développer un cancer de l'ovaire qu'un sujet jeune. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans [42].

Il est estimé que 5 à 10 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire seraient d'origine héréditaire. Dans 90% des cas, les mutations intéressent les gènes BRCA1 et BRCA2. Ces derniers sont connus pour augmenter principalement le risque de cancer du sein et de l'ovaire : le risque cumulé de développer l'une ou l'autre de ces maladies est alors de 5 % à 30 ans, 35 % à 50 ans et 70 % à 70 ans. Dans une moindre mesure, ces mutations prédisposent aussi au risque de cancer de l'endomètre [43].

L'histoire hormonale de la femme influence elle aussi le risque de cancer de l'ovaire. En effet les données épidémiologiques montrent que la multiparité, l'utilisation de contraceptifs oraux ou l'allaitement – qui réduisent le nombre d'ovulations durant la vie – semblent diminuer le risque de cancer ovarien [43].

À l'inverse, une puberté précoce (avant 8 ans), une ménopause tardive (après 55 ans) ou la prise prolongée d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause pourraient augmenter le risque de cancer de l'ovaire. Des études scientifiques ont objectivé que l'utilisation prolongée d'un THS, au-delà d'une durée de cinq ans, multiplie le risque de cancer de l'ovaire par un facteur de 1,2 à 1,7 [42].

### 5.2.3 Facteurs pronostiques

Le pronostic du cancer de l'ovaire reste sombre avec une survie globale à 5 ans de 30 %, tous stades confondus, et la majorité des décès interviennent dans les deux premières années après le diagnostic. Les trois quarts des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (stade IIIC et IV de la FIGO), c'est-à-dire, avec une diffusion de la maladie au-delà des ovaires sur toute la surface du péritoine. A ce stade, la survie globale à 5 ans est inférieure à 20 % [44].

Les facteurs pronostiques indépendants établis ayant un impact sur la prise en charge thérapeutique du cancer de l'ovaire sont : l'extension tumorale selon le stade de la FIGO, la taille du résidu tumoral après exérèse initiale, le type histologique, le grade de différenciation (particulièrement pour les stades précoces), l'âge de la patiente et l'indice de performance. En ce qui concerne les patientes traitées par chimiothérapie, on retiendra le rôle bénéfique des sels de platine et la valeur prédictive de la décroissance du marqueur CA125 en cours de traitement [45].

## 5.2 Classification FIGO des tumeurs épithéliales de l’ovaire, des trompes et des tumeurs péritonéales primitives (2018) [46]

<b>Stade I</b>	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les deux ovaires).
• <b>Stade IA</b>	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, absence de tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne au niveau du liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
• <b>Stade IB</b>	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
• <b>Stade IC</b>	Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires, avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>– soit rupture capsulaire,</li> <li>– soit tumeur à la surface des ovaires,</li> <li>– soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.</li> </ul>
○ <b>IC1</b>	Rupture peropératoire.
○ <b>IC2</b>	Rupture préopératoire ou végétations en surface.
○ <b>IC3</b>	Cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
<b>Stade II</b>	Tumeur intéressant un ou les deux ovaires avec extension pelvienne.
• <b>Stade IIA</b>	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
• <b>Stade IIB</b>	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
<b>Stade III</b>	Tumeur de l'ovaire avec envahissement péritonéal abdominal et/ou ganglionnaire rétropéritonéal.
• <b>Stade IIIA</b>	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine.
○ <b>IIIA1</b>	Adénopathie rétropéritonéale seule (prouvée par cytologie/histologie). <ul style="list-style-type: none"> <li>– IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10mm.</li> <li>– IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie &gt; 10mm.</li> </ul>
○ <b>IIIA2</b>	Extension péritonéale microscopique extrapelvienne ± adénopathies.
• <b>Stade IIIB</b>	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies.
• <b>Stade IIIC</b>	Métastases péritonéales extra-pelviennes > 2 cm ± adénopathies.
<b>Stade IV</b>	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales).
• <b>Stade IVA</b>	Plèvre (cytologie positive).
• <b>Stade IVB</b>	Autres métastases y compris des adénopathies inguinales.

## 6. CANCER DU VAGIN

---

### 6.1 Rappel anatomique

Le vagin est un conduit musculaire élastique comprenant de nombreux plis muqueux. Il s'étend du col de l'utérus au méat de l'hymen. Il est postérieur à la vessie et antérieur au rectum. Ses dimensions et son élasticité varient en fonction de l'âge, de la parité, des chirurgies antérieures et du statut hormonal de la femme. De telles caractéristiques peuvent rendre un examen approprié (limité par la douleur ou le rétrécissement de l'introitus vaginal) ainsi que l'identification de petites lésions malignes difficiles [47].

Une tumeur vaginale peut s'étendre aux structures des tissus pelviens environnants, y compris les tissus para-vaginaux, les paramètres, l'urètre, la vessie et le rectum. La plupart des tumeurs se localisent au niveau du tiers supérieur du vagin, en particulier dans la paroi postérieure [47].

Le drainage lymphatique du vagin est complexe. Le vagin supérieur se draine vers les ganglions lymphatiques pelviens (ganglions obturateurs et ganglions iliaques internes et externes). La propagation aux ganglions lymphatiques para-aortiques est rare. Le vagin inférieur se draine vers les ganglions inguinaux. Le cancer à la partie moyenne du vagin peut suivre à la fois les voies des ganglions lymphatiques pelviens et inguinaux [47].

La dissémination hématogène vers les poumons, le foie et les os survient le plus souvent tardivement [47].

## **6.2 Caractéristiques épidémiologiques**

### **6.1.1 Fréquence**

Le diagnostic d'un cancer vaginal primitif est rare car la plupart de ces lésions sont métastatiques à partir d'un autre site primaire. Les métastases vaginales sont 2 à 3 fois plus fréquentes que les lésions primitives [48].

Le cancer du vagin représente environ 2% des cancers gynécologiques. Une incidence de 86 cas a été enregistrée au Maroc en 2020. Durant la même année, le décès est survenu chez 39 femmes équivalant à un taux de 0,11%. Il constitue ainsi un cancer d'incidence rare [2].

### **6.1.2 Facteurs de risque**

C'est un cancer rare survenant chez la femme âgée de plus de 60 ans dans 70 à 80 % des cas [49]. Cependant, une augmentation du nombre de jeunes femmes ayant reçu un diagnostic de cancer primitif du vagin a été signalée, en particulier dans les pays à forte prévalence de HIV (Human immunodeficiency virus). Ceci serait associé à la persistance d'une infection à HPV à haut risque [47].

### **6.1.3 Facteurs pronostiques**

Les éléments ayant un impact sur le taux de survie des patientes sont l'âge, l'étendue de la lésion et le stade FIGO [50,51,52].

Les tumeurs du tiers supérieur du vagin s'avèrent être de meilleurs pronostics par rapport aux tumeurs de la paroi vaginale postérieure.

Le rôle du type histologique a été également rapporté par un grand nombre d'auteurs. Les adénocarcinomes sont reliés à un moins bon pronostic en comparaison aux carcinomes épidermoïdes [51].

### 6.3 Classification FIGO-TNM du cancer du vagin (2018) [47]

<b>TNM</b>	<b>T</b>	<b>FIGO</b>	<b>N/M</b>
<b>T1</b>	Tumeur limitée au vagin	<b>I</b>	<b>N0</b>
<b>T2</b>	Tumeur intéressant les tissus para-vaginaux (paracervix)	<b>II</b>	<b>N0</b>
<b>T3</b>	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne	<b>III</b>	<b>N0-N1</b>
<b>T4</b>	Tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin (la présence d'un œdème bulleux n'est pas un signe suffisant pour classer une tumeur en T4)	<b>IV A (T4)</b>	<b>Tous N M0</b>
<b>M1</b>	Métastases à distance	<b>IV B</b>	<b>M1</b>
<b>N</b>	<b>Adénopathies régionales :</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deux tiers supérieurs du vagin : ganglions pelviens (incluant les ganglions obturateurs, iliaques internes, iliaques externes et les ganglions pelviens sans précision)</li> <li>- Tiers inférieur du vagin : ganglions inguinaux et fémoraux</li> </ul>		
<b>NX</b>	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions régionaux		
<b>N0</b>	Pas de signe d'envahissement ganglionnaire		
<b>N1</b>	Envahissement des ganglions lymphatiques régionaux		
<b>M</b>	<b>Métastases à distance</b>		
<b>MX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance		
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance		
<b>M1</b>	Métastases à distance		

## 7. CANCER DE LA VULVE

---

### 7.1 Rappel anatomique

#### 7.1.1 Organe d'origine

La vulve représente l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. Elle est composée [53]:

- du mont du pubis ;
- des grandes lèvres, replis cutanés formés de corps adipeux qui limitent la fente vulvaire, séparée des cuisses par le sillon génito-fémoral, et des petites lèvres par le sillon interlabial. Elles se réunissent pour former les commissures : antérieure au niveau du mont du pubis et postérieure au niveau de la fourchette vulvaire ;
- des petites lèvres, replis cutanés limitant le vestibule et séparées des grandes lèvres par le sillon interlabial. Elles se dédoublent au niveau antérieur en deux replis représentant en avant le prépuce du clitoris et en arrière le frein du clitoris. En arrière, elles se rejoignent pour constituer le frein des lèvres de la vulve ;
- du vestibule, espace virtuel que les petites lèvres délimitent ;
- des canaux excréteurs des glandes vulvaires : les glandes para-urétrales ou glandes de Skène, dont les conduits s'abouchent de chaque côté de l'urètre, les glandes vestibulaires majeures ou glandes de Bartholin dont les conduits s'ouvrent dans le sillon interlabial, et les glandes sébacées et sudorifères ;
- du clitoris.

### **7.1.2 Drainage lymphatique**

Le drainage lymphatique de la vulve se fait principalement vers la région inguino-fémorale, et secondairement vers la région iliaque externe et interne. Ce drainage est partagé avec le tiers inférieur du vagin et la partie la plus externe de l'anus (en dessous le sphincter anal) [54]. Selon la localisation de la tumeur primitive, sa taille et sa proximité avec la ligne médiane, le drainage lymphatique peut être unilatéral ou bilatéral. De plus, si la lésion est proche ou sur le clitoris, le drainage peut se faire directement au niveau de la région iliaque [55].

## **7.2 Caractéristiques épidémiologiques**

### **7.2.1 Fréquence**

Le cancer de la vulve est peu fréquent et représenterait moins de 1% de l'ensemble des cancers et 3 à 5% des cancers génitaux de la femme. Selon les statistiques de la GLOBOCAN 2020, son incidence est de 240 cas dans notre pays. Durant la même année, le décès est survenu chez 108 femmes équivalant à un taux de 0,31% [2].

### **7.2.2 Facteurs de risque**

Il s'agit classiquement d'une affection de la 6ème décennie touchant la femme ménopausée. L'âge moyen de survenue est de 72 ans, cependant en cas d'immunodépression, ce cancer peut également survenir chez des femmes plus jeunes [56]. Il se développe le plus souvent sur deux types de lésions vulvaires préexistantes : le lichen scléreux vulvaire dans deux tiers des cas, et la néoplasie intraépithéliale vulvaire classique (vulvar intraepithelial neoplasia ou VIN) dans un tiers des cas. Les lésions de VIN classiques sont dues au HPV et se partagent en trois groupes dont les risques de dégénérescence sont différents : la papulose bowénoïde qui survient chez la femme jeune et qui dégénère rarement, la VIN extensive qui survient chez la femme jeune immunodéprimée et qui dégénère souvent, et la maladie de Bowen survenant chez la femme âgée et qui dégénère dans 20% des cas [48,57].

### 7.2.3 Facteurs pronostiques

Le pronostic est corrélé au diamètre de la tumeur primitive, au degré d'envahissement du stroma, et à la présence (et nombre) de ganglions atteints [58]. L'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille et au degré d'invasion de la tumeur. Le risque de métastase ganglionnaire est quasiment nul pour un carcinome épidermoïde vulvaire d'épaisseur inférieure à 1mm, alors que ce risque augmente très rapidement dès que le niveau d'invasion du stroma est supérieur à 1mm [59]. Donc, le principal facteur pronostique est l'atteinte ganglionnaire et le nombre de ganglions atteints [60].

Par ailleurs, l'état général de la patiente est un facteur pronostique important à prendre en considération dans la décision thérapeutique.

## 7.2 Classification FIGO du cancer de la vulve (2018) [54]

<b>Stade I</b>	Tumeurs limitées au niveau de la vulve et du périnée. Pas de métastase ganglionnaire.
• <b>Stade IA</b>	Tumeurs $\leq 2$ cm limitées à la vulve ou au périnée et invasion stromale $\leq 1$ mm* Pas de métastase ganglionnaire.
• <b>Stade IB</b>	Tumeurs $> 2$ cm limitées à la vulve ou au périnée ou invasion stromale $> 1$ mm* Pas de métastase ganglionnaire.
<b>Stade II</b>	Tumeur (quelle que soit la taille) avec extension au bas urètre et/ou au tiers inférieur du vagin ou à l'anوس. Pas de métastase ganglionnaire.
<b>Stade III</b>	Tumeur (quelle que soit la taille) avec extension au bas urètre et/ou au vagin ou à l'anوس et métastase ganglionnaire régionale unilatérale.
• <b>Stade IIIA</b>	Métastase(s) d'un ou deux ganglions $< 5$ mm ou d'un ganglion $> 5$ mm
• <b>Stade IIIB</b>	Métastases $\geq 3$ ganglions $< 5$ mm ou métastases $\geq 2$ ganglions $> 5$ mm
• <b>Stade IIIC</b>	Métastases ganglionnaires avec effraction capsulaire.
<b>Stade IV</b>	Extension tumorale au haut urètre, à la vessie, à la muqueuse rectale, aux deux tiers supérieurs du vagin ou au pelvis.
• <b>Stade IVA</b>	Métastases ganglionnaires fixées, ulcérées.
• <b>Stade IVB</b>	Métastases à distance.

\* La profondeur de l'invasion est définie par la taille de la tumeur depuis la jonction stroma-épithélium de la papille dermique adjacente jusqu'au point d'invasion le plus profond.

## **8. PRISE EN CHARGE DES CANCERS GYNECO-MAMMAIRES**

---

La prise en charge des cancers gynécologiques et mammaires fait dans la littérature internationale l'objet d'un débat au sujet de l'évaluation chirurgicale du statut ganglionnaire, représentant le facteur pronostique le plus important pour ces cancers [61].

Ce débat renvoie à la problématique de l'intérêt pronostique et thérapeutique de la lymphadénectomie systématique et surtout la place du ganglion sentinelle (GS) dans ce contexte de chirurgie potentiellement pourvoyeuse de complications [61,62].

### **8.1 Principe du ganglion sentinelle**

Le concept du ganglion sentinelle est d'isoler le ou plutôt les premiers ganglions drainant une tumeur solide. Ce principe repose sur la progression ordonnée des cellules tumorales, au sein du système lymphatique, de proche en proche, sans saut de relais. Quand le premier relais ganglionnaire est indemne de métastases, les relais en amont seraient également sains [61].

La détermination du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par exemple, dans le mélanome ou d'autres cancers a pour but de permettre son exérèse sélective afin d'éviter un curage ganglionnaire extensif, inutile si les autres ganglions sont sains et responsable d'une morbidité non négligeable, lymphocèle précoce et lymphœdème tardif [63].

En cas de cancer du sein de petite taille, les efforts du contrôle local malgré une chirurgie limitée à la tumorectomie ont conduit à reconsidérer le caractère systématique du curage axillaire, négatif dans 70 % des cas environ. La biopsie du ganglion sentinelle permet donc une « désescalade » chirurgicale tout en maintenant

voire en améliorant la recherche du facteur pronostique essentiel qu'est l'envahissement ganglionnaire [64].

## 8.2 Intérêt du ganglion sentinelle

Le prélèvement ganglionnaire ciblé permet une analyse anatomopathologique plus sensible des ganglions [61]. En effet, les ganglions sentinelles prélevés permettent une ultrastadification ganglionnaire avec des coupes sériées et une étude immunohistochimique, qui ne peuvent être réalisées en routine sur un curage ganglionnaire entier, ainsi que la recherche de la présence de micro-métastases (entre 0,2 et 2 mm) et de cellules métastatiques isolées (inférieures à 0,2 mm), désormais incluses dans la classification TNM du cancer du sein sous la terminologie pN1mic et pN0 i+ ou m+ [28].

Ainsi cette technique permettrait une meilleure stadification ganglionnaire[61], une réduction de la morbidité postopératoire immédiate et une réduction du risque de lymphœdème.

En pratique, l'enjeu est de ne pas surtraiter les patientes ayant un cancer sans métastase ganglionnaire, et *a contrario*, de ne pas sous-estimer le risque réel de métastase chez une partie des patientes [61].

## 8.3 Méthodes du ganglion sentinelle

Le but de cette technique est d'évaluer l'extension du cancer, de définir les indications de curage axillaire, d'améliorer le contrôle local de la maladie, ainsi que d'établir les traitements médicaux adjuvants par ce *staging* précis [65].

Plusieurs études prospectives ont montré une bonne efficacité de la technique de détection du ganglion sentinelle par deux traceurs (méthode colorimétrique avec du

bleu patenté et méthode isotopique avec du technétium-99m (Tc99m) utilisant une sonde de détection per-opérateur) [66]. Cette double détection permet un taux d'identification de 96 % et un taux de faux-négatifs entre 8 et 9 % en moyenne [67]. Cependant, elle présente des contraintes et des problèmes d'accessibilité pour certaines équipes médicales qui ne disposent pas de service de médecine nucléaire. Par ailleurs, le colorant bleu présente des effets secondaires, notamment allergiques, infectieux ou dermatologiques [68]. Ces inconvénients ont conduit au développement de nouvelles méthodes de détection telles que la technique de fluorescence, associée ou non à la méthode colorimétrique et/ou isotopique [69,70].

---

# L'IMAGERIE DE FLUORESCENCE

---

## 1. DEFINITION

---

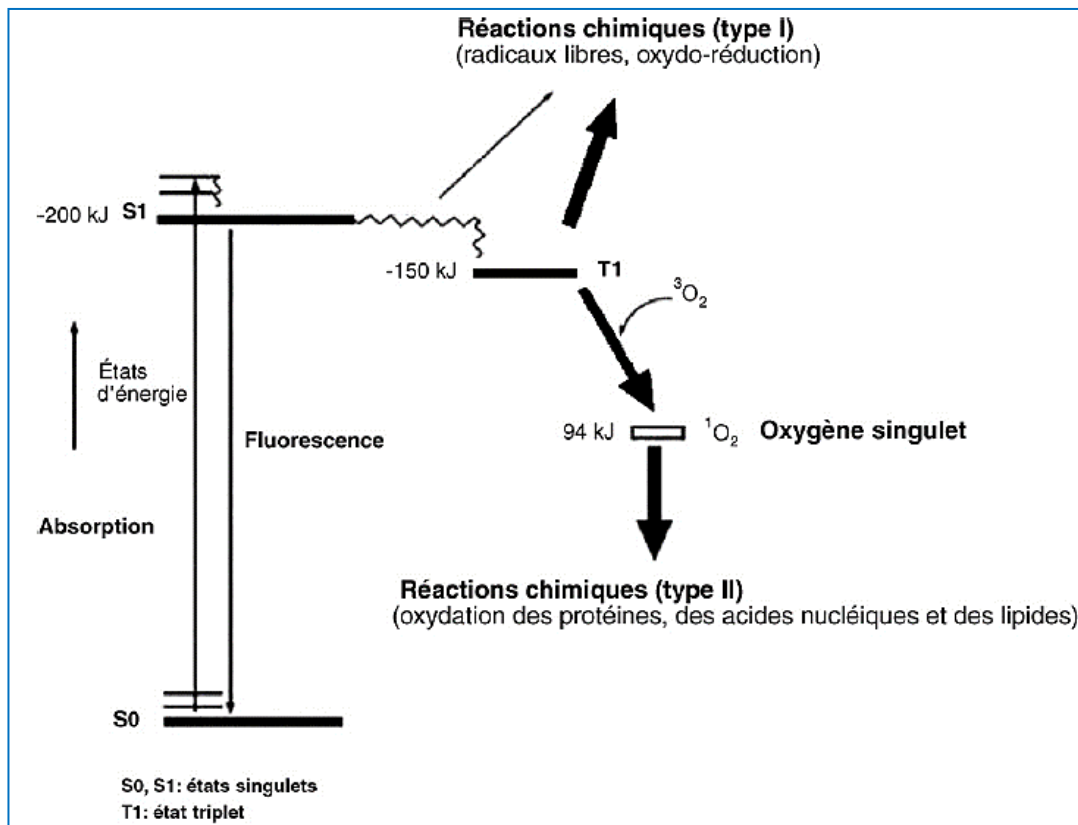
Tout atome ou toute molécule peut se présenter sous différents niveaux d'énergie électronique. Dans son état fondamental, la molécule (ou l'atome) présente une énergie minimale. L'absorption de lumière va la porter à des niveaux d'énergie supérieure. Le retour à l'état fondamental peut se faire par l'émission de lumière : la fluorescence [71].

La fluorescence correspond donc à une émission de lumière dont le rayonnement se produit par transition spontanée depuis un niveau d'énergie préalablement excité jusqu'au niveau fondamental [71].

Suivant la loi de Stokes, les longueurs d'onde émises par fluorescence sous l'action d'une lumière excitatrice de longueur d'onde  $\lambda_0$  sont généralement supérieures à  $\lambda_0$ . C'est le fait d'avoir une différence de longueur d'onde entre l'excitation et l'émission qui permet d'exploiter le phénomène à l'aide de caméra équipée de filtres interférentiels pour l'obtention d'images [71].

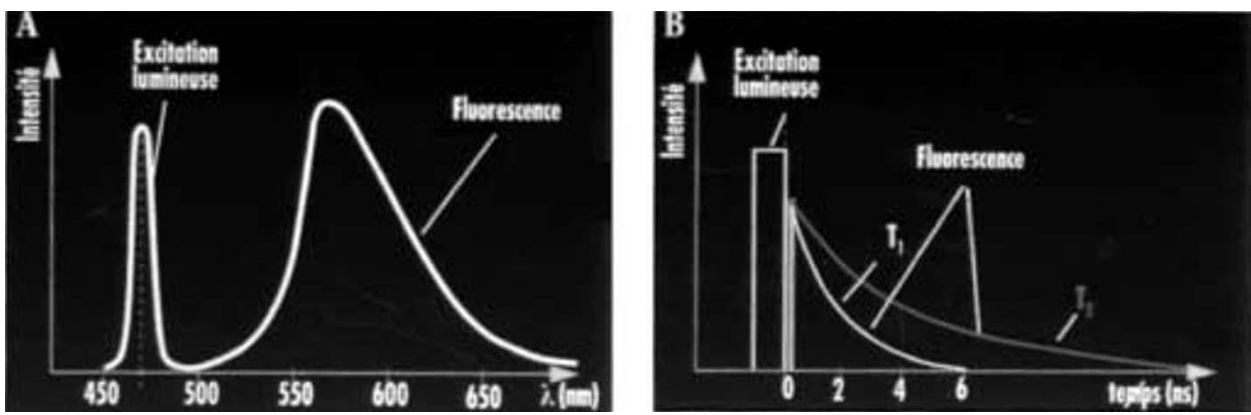
## 2. PRINCIPE

La fluorescence est un phénomène radiatif consécutif à l'excitation lumineuse d'une molécule fluorescente (dite fluorophore) possédant la propriété d'absorber de l'énergie lumineuse (lumière d'excitation) et de la restituer rapidement sous forme de lumière fluorescente (lumière d'émission) (figure 4) [72].



**Figure 4 :** Diagramme représentant les niveaux d'énergie d'une molécule et les différentes voies conduisant à l'émission de fluorescence et aux processus de photosensibilisation [72].

Un fluorophore est une molécule fluorescente, c'est-à-dire une molécule qui restitue l'énergie absorbée, lors d'une excitation lumineuse optimale, sous la forme d'un rayonnement de longueur d'onde spécifique (supérieure à celle d'excitation), émis pendant une durée qui définit le temps nécessaire au retour à l'état fondamental de la molécule excitée (temps de relaxation). Il est ainsi possible de caractériser la fluorescence d'une molécule soit par la mesure de son spectre d'émission (figure 5a), soit par la mesure de son temps d'émission de fluorescence (figure 5b) [73].



**Figure 5 :** Caractéristiques des molécules fluorescentes [73].

- 5a : Pour chaque fluorophore, il existe un spectre d'excitation et un spectre d'émission de fluorescence.
- 5b : Chaque fluorophore peut être caractérisé par le temps de décroissance (ou temps de relaxation) de sa fluorescence. Ici, deux fluorophores, qui ont respectivement un temps T1 et T2.

Cette émission fluorescente caractéristique différencie un fluorophore d'un chromophore (hémoglobine, chlorophylle) qui absorbe fortement la lumière sans ré-émission lumineuse [73].

### 3. HISTOIRE DE LA FLUORESCENCE

---

En 1957 fut la première application clinique en médecine de l'imagerie de fluorescence avec le vert d'indocyanine (ICG : indocyanin green) à la clinique Mayo à Rochester aux Etats-Unis. Cette molécule a été, dans un premier temps, utilisée pour mesurer le débit cardiaque [74], le débit hépatique [75] et le volume sanguin circulant [76].

En 1973, son utilisation fut élargie à l'ophtalmologie dans l'angiographie rétinienne [77]. Mais la mauvaise résolution des caméras infrarouges de l'époque freinait l'utilisation à large échelle de cette nouvelle technique. A partir des années 1980, le développement de nouvelles caméras fait quasiment disparaître les difficultés techniques rencontrées auparavant [78].

Sur le même principe de mise en évidence d'altérations vasculaires minimales au niveau de lésions débutantes, Homasson [79] réalisait des biopsies bronchiques guidées par la fluorescence, après injection de fluorescéine, dès 1985.

En urologie, Kriegmair et al. [80] avaient objectivé en 1996 une sensibilité significative de la cystoscopie par fluorescence par rapport à la cystoscopie en lumière blanche pour la détection de lésions dysplasiques vésicales, recommandant alors la réalisation de biopsies guidées par fluorescence au lieu des biopsies aléatoires.

Aujourd'hui, cette technique bénéficie à de nombreuses spécialités oncologiques, médicales ou chirurgicales telles que l'urologie [81], la gastro-entérologie [82], la dermatologie [83], l'ORL [84] et la gynécologie [85].

## 4. ASPECTS TECHNIQUES

---

Il existe des molécules constitutives de l'organisme qui sont « naturellement » fluorescentes ; leur excitation provoque une autofluorescence. Les fluorophores peuvent également être d'origine exogène et être administrés par voie générale ou topique. Dans les deux cas, leur distribution et leur concentration présumées différentes au niveau des tissus sains et pathologiques rendent compte d'une fluorescence différente de ceux-ci suite à une excitation lumineuse adaptée [73].

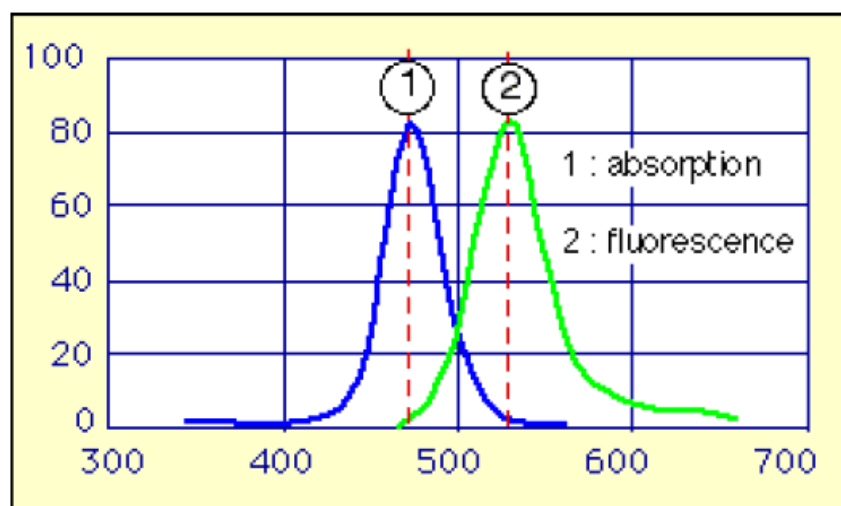
Les principaux fluorophores exogènes utilisés en pratique sont :

### 4.1 La fluorescéine sodique

Il s'agit d'une molécule isotonique à une concentration de 3,34 %, ce qui permet de l'utiliser par voie injectable. C'est la présence d'une structure polycyclique qui permet la délocalisation des électrons et lui confère alors des propriétés de fluorescence, faisant tout l'intérêt de la fluorescéine sodique en clinique [86].

Elle est utilisée principalement en ophtalmologie pour les indications classiques de l'angiographie rétinienne [86].

La fluorescéine sodique exposée à une lumière bleue (465-490 nm) émet une fluorescence jaune-verte (520-530 nm) [86], (figure 6).



**Figure 6 :** Spectre d'absorption et spectre d'émission de fluorescence de la fluorescéine [87].

## 4.2 Le vert d'indocyanine

C'est un colorant fluorescent utilisé depuis plus de 40 ans en ophtalmologie pour la réalisation d'imagerie de la vascularisation rétinienne et choroïdienne [88].

Il s'agit d'une molécule hydrosoluble qui se fixe rapidement et fortement aux protéines plasmatiques après injection intraveineuse. La proportion de molécules de vert d'indocyanine liées à des protéines est estimée à environ 98-99 % avec une large fraction se fixant sur des protéines de haut poids moléculaire telles que l'albumine [89].

Son mode d'élimination est exclusivement hépatobiliaire. Il est capté sélectivement par les hépatocytes et excrété au niveau de la bile par le biais d'un système de transporteurs. Le vert d'indocyanine n'est pas métabolisé et ne subit pas de recirculation entéro-hépatique. Par conséquent, son taux de disparition du plasma dans la bile reflète la fonction excrétoire du foie [89].

Quand le complexe protéine-vert d'indocyanine est excité par une source lumineuse d'une longueur d'onde de 750 à 810 nm, il émet une fluorescence à plus ou moins 830 nm (longueurs d'onde situées dans le spectre infrarouge) [90]. L'œil ne voit pas ces longueurs d'ondes. En traversant les tissus biologiques, une lumière fluorescente est particulièrement atténuée par l'hémoglobine et par l'eau. L'hémoglobine atténue fortement toutes longueurs d'ondes au-dessous de 700 nm (ce qui correspond en fait à tout le spectre visible sauf le rouge profond). L'eau est transparente pour le spectre visible et le très proche infrarouge, mais affaiblit fortement les longueurs d'onde supérieures à 900 nm. Il existe donc une « fenêtre » de longueur d'onde à la limite entre le rouge profond et le proche infrarouge (700-900 nm) où la transparence des tissus est maximale. C'est une des raisons pour lesquelles la fluorescence du vert d'indocyanine dans le proche infrarouge peut être détectée à une profondeur pouvant aller jusqu'à 10 mm [88].

La sécurité de l'utilisation intraveineuse du vert d'indocyanine a très bien été étudiée, et la probabilité d'avoir un effet indésirable, à la suite d'une injection intraveineuse, est de l'ordre de 0,05% [91].

Les principaux effets indésirables répertoriés sont transitoires. Il s'agit de nausées, vomissements, malaises, bouffées de chaleur, hypersudation, réactions cutanées (rash cutané, urticaire ou prurit isolé), œdème de Quincke et état de choc anaphylactique [92].

Les particularités métaboliques (fixation aux protéines plasmatiques et excrétion rapide par voie biliaire exclusive), les propriétés spectrales de cette molécule, ainsi que le développement de nouveaux systèmes d'imagerie ont permis d'élargir les champs d'application de la fluorescence au vert d'indocyanine à de nombreuses spécialités chirurgicales : chirurgie cardiaque [93], neurochirurgie [94], chirurgie plastique et reconstructrice [95].

### 4.3 La protoporphyrine IX

Le principe de la détection par fluorescence est basé sur l'induction de la fluorescence endogène d'un photosensibilisant : la protoporphyrine IX (PPIX) par un précurseur comme le 5-acide aminolévulinique (5-ALA) [72] ou son ester l'hexaminolévulinate [96].

La 5-ALA est un précurseur biochimique naturel de l'hème (molécule constitutive de l'hémoglobine) qui est métabolisé en porphyrines fluorescentes, en particulier en protoporphyrine IX, par une série de réactions enzymatiques. Cette PPIX, sous l'action de la ferrochélatase, va former un complexe métallique avec l'ion  $Fe^{2+}$  pour produire l'hème qui, grâce à son noyau ferreux, perd ses propriétés de photosensibilisateur. L'hème va par la suite effectuer un rétrocontrôle négatif sur la production de 5-ALA pour éviter une surproduction de porphyrine dans l'organisme [97].

L'administration de 5-ALA de façon topique, par voie intraveineuse ou directement au sein de la lésion à des tumeurs humaines ou animales, entraîne une production sélective de PPIX au niveau des tumeurs, en raison d'une activité réduite de la ferrochélatase, enzyme permettant la chélation de l'ion ferreux dans le cycle de la porphyrine. La protoporphyrine IX peut alors être exploitée comme marqueur fluorescent [86].

L'obtention de la fluorescence ne peut se faire que si le photosensibilisant est excité par une lumière adéquate. L'utilisation d'une lumière bleue est la plus rentable en termes de détection par fluorescence, car le pic d'excitation de cette substance se situe dans cette gamme de longueurs d'onde. Ainsi, l'excitation de la PPIX entre 390-440 nm entraîne une fluorescence rouge des tissus riches en PPIX (tissus cancéreux), contrastant avec le tissu normal [72].

En ce qui concerne les effets indésirables de cette molécule, dans une étude de Wulf [98] a été rapporté le cas d'une allergie cutanée après application de 5-ALA lors de la réalisation de séances de photothérapie dynamique en dermatologie. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas d'effets indésirables notables, notamment lors de l'injection intraveineuse ou l'administration orale de 5-ALA [99,100].

## 5. LES FLUOROPHORES EN PRATIQUE

---

En France, les principales molécules fluorescentes injectables chez l'Homme sont la fluorescéine sodique et le vert d'indocyanine et tous deux peuvent être injectés par voie intraveineuse [88].

Ces fluorophores présentent l'avantage d'avoir des spectres parfaitement identifiés, d'être excités dans des longueurs d'onde situées dans le visible ou le proche infrarouge qui pénètrent d'une manière relativement profonde dans les tissus (tandis que les fluorophores endogènes sont excités dans l'Ultraviolet et le bleu), ainsi que d'avoir des rendements de fluorescence bien supérieurs à ceux des fluorophores endogènes (le rendement de fluorescence est le rapport de l'intensité de fluorescence sur l'intensité d'excitation) [73].

Sur le plan physicochimique, le vert d'indocyanine présente l'avantage d'absorber dans le spectre proche infrarouge (tandis que le spectre de rayonnement de la fluorescéine se situe dans les longueurs d'onde de la lumière visible) et d'être détectable dans des tissus beaucoup plus profonds [88].

Par ailleurs, bien que le vert d'indocyanine semble être mieux toléré que la fluorescéine, quelques cas de réactions allergiques (urticaires, nausées et chocs anaphylactiques) ont été rapportés en ophtalmologie. Certains cas ont été attribués à l'iode contenue dans certaines préparations de vert d'indocyanine [101].

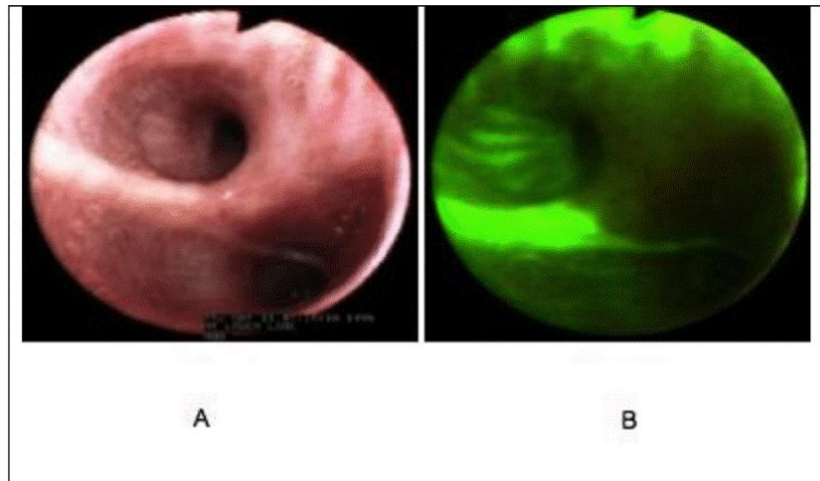
## 6. CHAMPS D'APPLICATION

---

La principale application médicale de l'imagerie de fluorescence était l'angiographie rétinienne. La visualisation des vaisseaux de la rétine est rendue possible grâce à l'injection intraveineuse préalable de fluorescéine sodique ou de vert d'indocyanine, qui rendent les vaisseaux rétiniens fluorescents. Pratiquée de longue date, elle permet à l'ophtalmologue d'apprécier l'état de la vascularisation rétinienne, notamment en cas de rétinopathie diabétique [86].

A côté de cette technique éprouvée, ces quarante dernières années ont vu le développement de l'imagerie endoscopique de fluorescence. Son objectif est alors de détecter les lésions tumorales, à un stade où elles sont encore non décelables à l'endoscopie en lumière blanche, dans la perspective de guider les biopsies et d'augmenter ainsi la sensibilité du diagnostic [86].

Ceci par exemple a été appliqué en vue de la détection précoce des cancers bronchiques, permettant ainsi de mieux localiser les lésions précancéreuses superficielles (figure 7). Les différences observées entre les spectres de fluorescence des tissus sains et des tissus cancéreux sont principalement liées à l'intensité de la fluorescence provenant des acides aminés tels que le tryptophane et la tyrosine, d'enzymes et de coenzymes tels que NADH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) et FAD (Flavine Adénine Dinucléotide), et à celle provenant des protéines structurelles des tissus biologiques telles que l'élastine et le collagène [102].

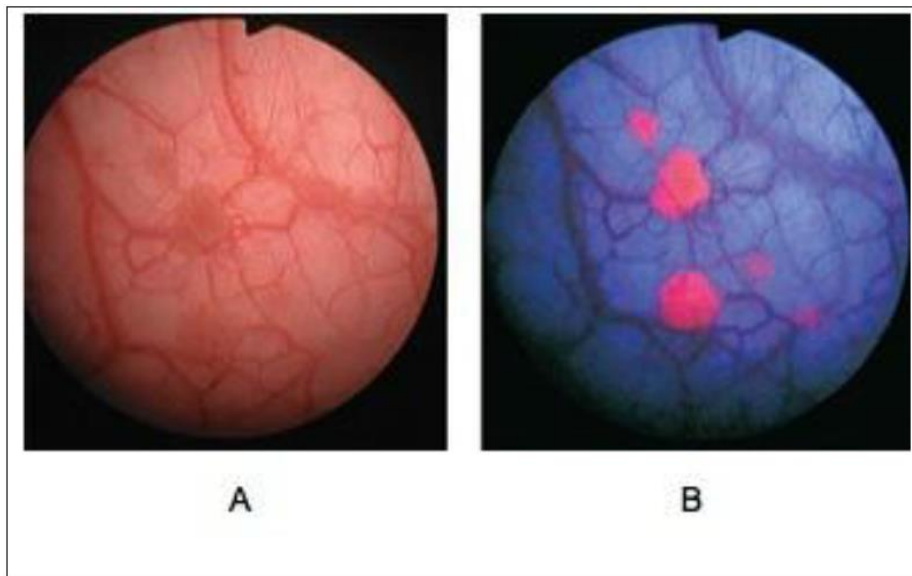


**Figure 7 :** Imagerie endoscopique d'autofluorescence des bronches [102].

A : Image endoscopique de la paroi bronchique en lumière blanche.

B : Image correspondante en autofluorescence : le cancer in situ est perçu comme une atténuation de l'autofluorescence.

La prise en charge des tumeurs de la vessie bénéficie également depuis longtemps de cette technique d'imagerie. L'utilisation de 5-ALA permet la détection endoscopique des tumeurs vésicales par le biais de l'instillation de l'Hexvix® (hexylaminolévulinate) (figure 8). La cystoscopie de fluorescence combinée à celle en lumière blanche permet alors d'améliorer la détection des tumeurs superficielles et d'effectuer leur résection durant le même examen [103].



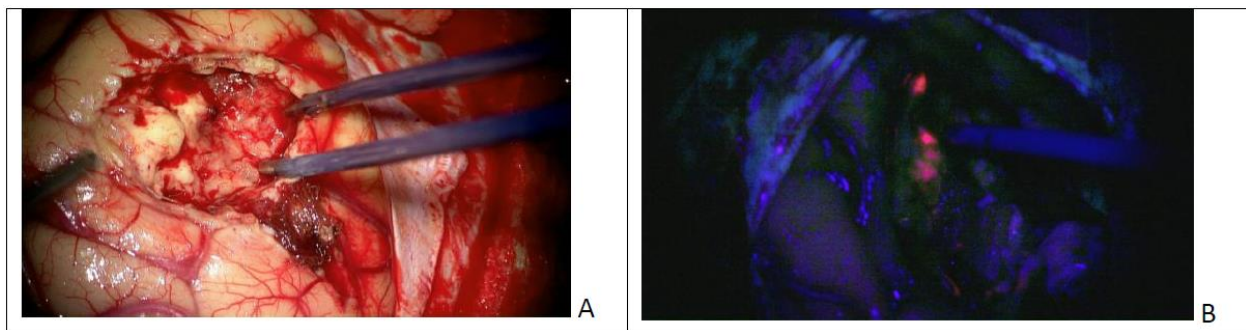
**Figure 8 :** Cystoscopie de fluorescence (Cystoscope D-Light Karl Storz) [103].

A : Image endoscopique de la paroi vésicale en lumière blanche.

B : Image endoscopique avec fluorescence après instillation d'Hexvix®.

L'ablation guidée par fluorescence de tissus mous (thyroïde, surrénales, etc) avec injection intraveineuse de vert d'indocyanine a été également décrite par plusieurs études cliniques [104].

Par ailleurs, la chirurgie du glioblastome constitue elle aussi une des principales utilisations de la fluorescéine sous microscope équipé d'un filtre bleu (Blue 400) ou jaune (Yellow 560). Le tissu du glioblastome (grade III et IV) synthétise et accumule les porphyrines en réponse à une administration de 5-ALA. Grâce au guidage du geste chirurgical après administration de Gliolan® (chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique), un essai à grande échelle multicentrique de phase III sur 243 patients a permis d'observer une augmentation significative de l'incidence de résection complète, une amélioration de la survie sans progression à 6 mois, moins de ré-interventions, et l'apparition retardée de détérioration neurologique [105].



**Figure 9:** Résection chirurgicale d'un glioblastome guidée par la fluorescence [106].

A : Image en lumière blanche.

B : Image en lumière bleue. La fluorescence rose permet de visualiser la tumeur résiduelle (Le Gliolan<sup>®</sup> a été administré au patient 3 heures avant l'intervention chirurgicale).

Toujours en chirurgie carcinologique, mais plus particulièrement dans le cadre des cancers gynécologiques et mammaires, la technique de fluorescence a trouvé son indication dans la détection du ganglion sentinelle, et ceci dans un contexte particulier. À ce jour, les équipes disposent principalement de deux techniques pour mettre en évidence le ganglion sentinelle, la méthode colorimétrique (colorant bleu patenté) et la méthode isotopique (Technétium-99). Lorsqu'elles sont combinées, le taux d'identification est de 96 % [107].

Cependant, il n'est pas toujours possible de disposer des deux techniques, notamment pour la méthode isotopique, du fait de l'absence de service de médecine nucléaire dans certains centres. D'autre part, l'utilisation de la colorimétrie seule augmente le risque de faux négatifs [107,108].

Ainsi le développement de nouvelles méthodes pour détecter le ganglion sentinelle s'avère plus que nécessaire. C'est le cas de l'imagerie de fluorescence, dont l'intérêt a bien été étudié en chirurgie oncologique gynéco-mammaire [109].

---

LA FLUORESCENCE  
DANS  
LES CANCERS  
GYNECO-MAMMAIRES

---

# 1. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DU SEIN

---

## 1.1 Prise en charge du cancer du sein

Le diagnostic du cancer du sein peut être clinique et/ou radiologique, mais la confirmation nécessite dans tous les cas une analyse anatomopathologique.

La prise en charge thérapeutique de chaque patiente atteinte de cancer du sein est discutée au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire, aboutissant à la mise en place de protocoles thérapeutiques adaptés [110]. Il est également important de proposer un traitement aussi conservateur que possible, afin de limiter les séquelles physiques, psychologiques et esthétiques, tout en respectant le traitement oncologique [111].

Le curage axillaire a toujours été le standard pour définir le statut ganglionnaire des patientes porteuses de cancer du sein [112]. Celui-ci a en effet une valeur pronostique importante. Cependant, la morbidité du curage n'est pas négligeable, il comporte un risque de lymphœdème et de troubles fonctionnels du membre supérieur homolatéral [113]. Dans ce sens, la technique du ganglion sentinelle s'est développée, révolutionnant la morbidité de la chirurgie mammaire, et par la même occasion offrant la possibilité d'un *ultrastaging* ganglionnaire. C'est devenu la technique recommandée pour l'exploration chirurgicale axillaire dans le cancer du sein localisé sans atteinte ganglionnaire axillaire clinique ou radiologique [114].

Cette technique chirurgicale a été principalement basée sur une double détection isotopique et colorimétrique. Néanmoins, celle-ci présente des contraintes et des problèmes d'accessibilité pour certaines équipes médicales, du fait que la méthode isotopique exige la présence d'un service de médecine nucléaire [115]. Par ailleurs, le

colorant bleu présente des effets secondaires, notamment allergiques, infectieux ou dermatologiques [116].

Ces inconvénients ont conduit au développement de nouvelles méthodes de détection telles que l'utilisation de fluorophores (le vert d'indocyanine) couplés à l'imagerie de fluorescence, de façon associée ou non à la méthode colorimétrique et/ou isotopique [117].

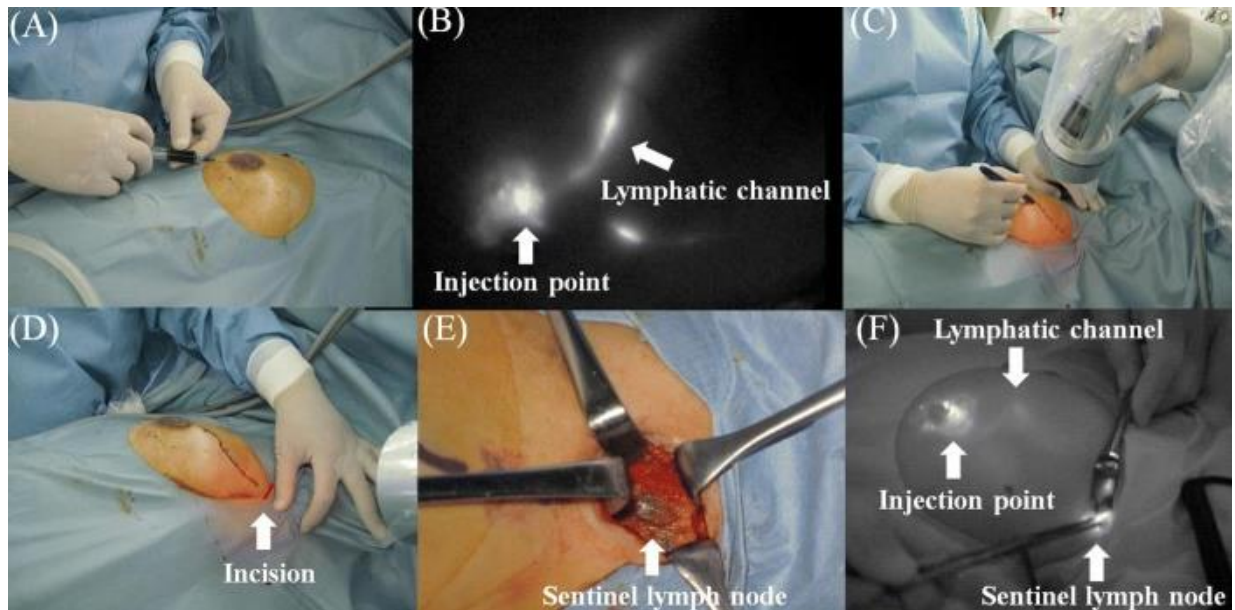
## **1.2 Technique par fluorescence**

### **1.2.1 Méthode**

La première description de la technique est relativement récente et date de 2005 [118]. Elle consiste en une injection per-opératoire péri-aréolaire ou péri-tumorale du vert d'indocyanine.

Le fluorophore est conduit vers les ganglions sentinelles au travers des vaisseaux lymphatiques et est détecté par une caméra à haute sensibilité infrarouge en réponse à une stimulation lumineuse. On peut percevoir la fluorescence en transcutanée, immédiatement après l'injection. Cela permet d'identifier le trajet lymphatique et donc de guider le geste chirurgical (repérage de l'incision cutanée). Après l'incision, le(s) ganglion sentinelle(s) sont repérés visuellement grâce à leur fluorescence [70,119].

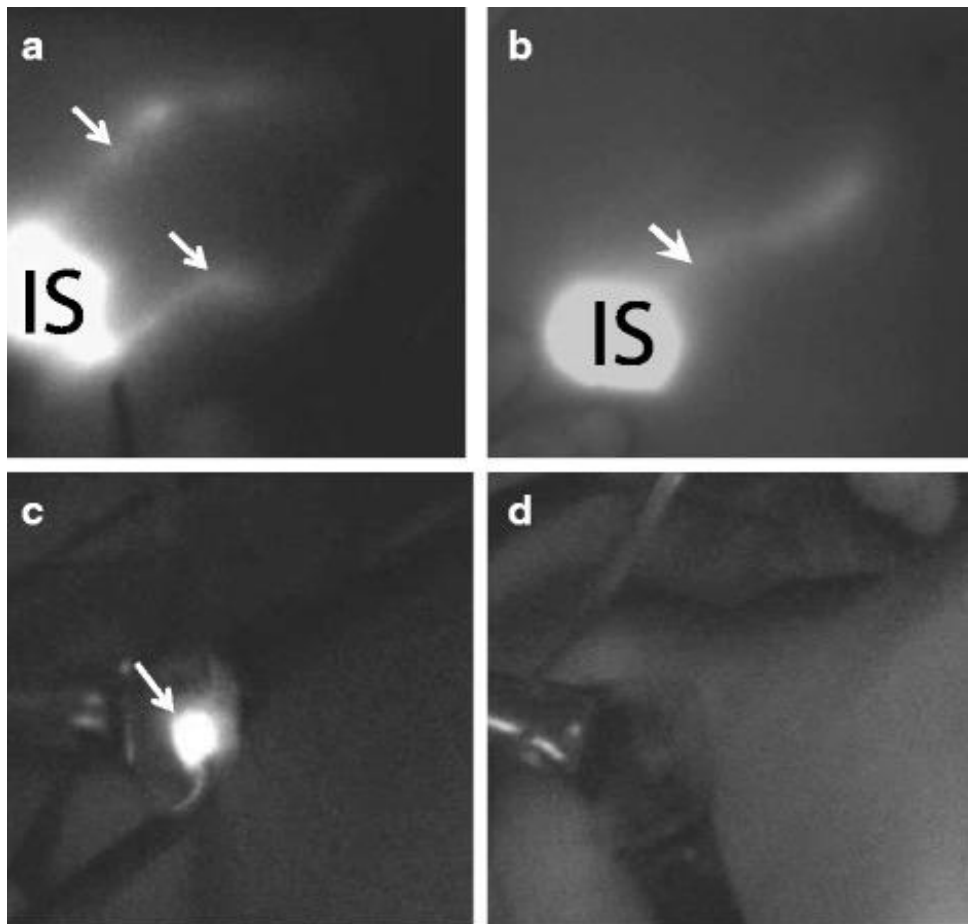
Takemoto et al. [120] ont décrit les étapes de détection du GS dans le cancer du sein en utilisant de façon combinée la fluorescence au vert d'indocyanine et un colorant bleu (figure 10).



**Figure 10** : Méthode combinée associant un colorant bleu (Carmin d'indigo) et le vert d'indoyanine [120].

- <sup>a</sup> Injection de traceurs dans la région sous-aréolaire.
- <sup>b</sup> Images de fluorescence du canal lymphatique sur le moniteur.
- <sup>c</sup> Marquage des canaux lymphatiques sur la peau à l'aide d'images photodynamiques oculaires.
- <sup>d</sup> Incision cutanée.
- <sup>e</sup> Ganglion sentinelle coloré en bleu.
- <sup>f</sup> Image de fluorescence du champ opératoire.

En fin de procédure, l'absence de fluorescence résiduelle au niveau du creux axillaire est vérifiée, au même titre qu'avec l'utilisation d'un radio-isotope (RI) [119].



**Figure 11** : Cartographie de résection du ganglion sentinelle par fluorescence du vert d'indocyanine [121].

<sup>a</sup> Deux flux de vaisseaux lymphatiques.

<sup>b</sup> Un flux de vaisseaux lymphatiques (IS : site d'injection; flèche blanche : canaux lymphatiques fluorescents).

<sup>c</sup> Ganglion sentinelle mis en évidence par fluorescence du vert d'indocyanine (flèche blanche).

<sup>d</sup> La fluorescence a disparu après l'élimination de tous les ganglions sentinelles.

### 1.2.2 Concentration du fluorophore

L'obtention d'un signal fluorescent au niveau du ganglion sentinelle est tributaire d'un ensemble de paramètres : la concentration du traceur injecté, la distance entre le site d'injection et le GS, le volume d'ultrafiltrat dans les canaux lymphatiques, ainsi que la rétention du traceur par le GS. Parmi ceux-ci, seule la concentration du fluorophore peut être contrôlée. Néanmoins, il n'existe pas de consensus à ce propos [122].

Des études antérieures ont indiqué qu'une dose de 1,6 ml d'ICG à une concentration de 0,5 mM est optimale pour la détection du GS dans le cancer du sein [122-124]. Mais cette dose est considérée très faible pour un grand nombre d'auteurs, qui préconisent des doses dix fois plus importantes [125-127].

Selon Verbeek et al. [128], l'injection de doses concentrées de vert d'indocyanine, mènerait à une mauvaise détection à cause d'un phénomène de saturation. Pourtant, de nombreux centres continuent à utiliser des doses et volumes beaucoup plus importants, tout en montrant d'excellents résultats pour la méthode de détection [125-127].

Une meilleure connaissance des paramètres d'injection (volume et concentration) est alors nécessaire afin de standardiser les protocoles opératoires et assurer ainsi une meilleure comparabilité des études [115].

### 1.2.3 Nombre de ganglions prélevés

Selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2011, il est précisé que le nombre de ganglions à prélever se situe entre 2 et 4 [129].

Différentes équipes montrent que 98 % des ganglions sentinelles métastatiques sont retrouvés dans les 3-4 premiers ganglions prélevés [130-133].

Par ailleurs, il semble que la haute sensibilité de l'imagerie par fluorescence, ainsi que le faible poids moléculaire du vert d'indocyanine lui permettrait de migrer facilement dans les ganglions [134]. Ceci serait à l'origine des critiques faites à la méthode par fluorescence par certains auteurs qui jugent qu'un nombre trop important de ganglions sentinelles est détecté, avec une augmentation possible de la morbidité [135].

C'est le cas de l'étude menée par Takeuchi et al. [136] qui ont retrouvé 20% de lymphocèles axillaires. Avec une moyenne de 3,6 ganglions sentinelles prélevés, il est possible que leur taux de lymphocèle soit en lien avec un nombre important de ganglions sentinelles réséqués.

En contrepartie, un nombre insuffisant de ganglions prélevés pourrait conduire à augmenter le taux de faux négatifs et potentiellement à sous-traiter les patientes [131].

#### **1.2.4 Taux d'identification, taux de faux négatifs**

L'évaluation de la technique de fluorescence, dans la détection de GS dans le cancer du sein T1-T2N0, en termes de faisabilité et d'efficacité, a fait l'objet de nombreuses études.

Certaines publications ont apprécié la faisabilité et l'efficacité de la fluorescence sans comparaison à d'autres méthodes. En fait, son utilisation de manière isolée pourrait être particulièrement intéressante afin de faciliter le circuit préopératoire des patientes en ambulatoire. Tandis que d'autres études se sont intéressées à la comparaison de cette technique aux méthodes standards (colorant bleu et technétium).

### ➤ **La fluorescence seule**

Pour l'étude de Kitai et al. [118], un taux d'identification de 94 % a été retrouvé pour le vert d'indocyanine avec un nombre moyen de ganglions prélevés de 2,8.

Du côté de Hirche et al. [125,137], le taux d'identification par vert d'indocyanine était sensiblement identique lors de la publication de leur première série en 2010 (97,7 %), puis en 2012 (97,9 %). Après curage axillaire, le taux de faux négatifs était également identique (5,6 % en 2010, 5,3 % en 2012).

Ces résultats rejoignent ceux des études menées par Aoyama et al. [127] et Tagaya et al. [138], chez qui le taux d'identification par fluorescence était de 100 %.

Cependant, Van Der Vorst et al. [139], dans une étude prospective et randomisée chez 24 patientes, ont révélé un échec de la méthode par fluorescence utilisée de façon isolée chez 25 % des patientes. Le chirurgien avait alors recours à la méthode isotopique.

Ainsi, les résultats des études évaluant le recours à la fluorescence seule dans la détection de GS restent relativement nuancés, mais majoritairement concluant à une technique très prometteuse, avec de nombreux avantages. Certains auteurs affirment néanmoins que son utilisation seule serait encore précoce, et que d'autres études randomisées et de fortes puissances statistiques seraient indispensables pour envisager son emploi seule [139].

### ➤ **ICG et méthode isotopique**

La détection de GS à l'aide d'un radio-isotope est une référence dans cette procédure [70]. Il est alors important de comparer la fluorescence à la méthode isotopique afin d'apprécier sa valeur ajoutée en termes de taux d'identification, de nombre de GS prélevés, de taux de détection de GS métastatique, ainsi que le niveau de concordance entre les deux techniques.

Dans une étude rétrospective unicentrique comprenant 40 patientes, menée par Guenane et al. [140], 53 ganglions sentinelles ont été réséqués. Parmi ceux-ci, 48 (90,6 %) étaient positifs à l'ICG et 53 (100 %) étaient positifs au Tc-99. Les 5 ganglions sentinelles discordants (9,4 %) étaient tous négatifs à l'ICG et positifs au Tc. Ceci met en évidence un taux élevé de concordance entre les 2 méthodes.

Ce taux est similaire à celui de la série de Ballardini et al. [141] qui ont obtenu un taux de concordance de 93,5 % des GS correspondant à 230/246 ganglions sentinelles réséqués.

Samorani et al. [142] ont publié une plus grande série comparant l'ICG au <sup>99m</sup>Tc dans le cancer du sein, analysant 589 ganglions chez 301 patientes. A l'aide de l'ICG, 583 GS (99%) ont été identifiés, et 452 ganglions (76,7%) ont été positifs au <sup>99m</sup>Tc. Le taux de concordance était de 98,75% entre les deux méthodes. Devant ce taux très élevé, les auteurs suggèrent la fluorescence comme méthode alternative au <sup>99m</sup>Tc dans la détection du GS.

Également l'étude prospective menée par Valente et al. [143] sur 92 patientes, comparant l'ICG au <sup>99m</sup>Tc, a conclu que les deux traceurs étaient équivalents en termes de nombre de GS identifiés et de taux d'identification des GS métastatiques, recommandant ainsi l'emploi de l'ICG de manière sûre et efficace pour une cartographie lymphatique peropératoire en temps réel chez les patientes atteintes de cancer du sein.

Papathemelis et al. [144] ont à leur tour appuyé cette conclusion, suite à leur étude rétrospective monocentrique qui a regroupé 104 patientes. En effet, l'examen anatomopathologique effectué sur les ganglions réséqués a objectivé la présence d'au moins un GS métastatique chez 21 patientes, tous détectés par ICG. Le technétium <sup>99m</sup>, quant à lui, n'a pas pu identifier un GS métastatique chez une de ces 21

patientes. Ces résultats montrent que l'ICG est aussi efficace que le radio-isotope pour la détection de GS, avec l'avantage d'un coût réduit et en l'absence de radioactivité.

Bien que le taux de détection des GS par ICG fût identique à celui par RI (97,2% contre 97%,  $p = 0,88$ ) dans une étude de Sugie et al. [145] portant sur 821 patientes, l'association des deux techniques augmentait la sensibilité par rapport à l'utilisation du radio-isotope seul (99,8% contre 97%,  $p < 0,001$ ). Le taux de détection des ganglions sentinelles positifs était de 93,3% pour l'ICG, 90,0% pour la technique isotopique et 97,2% lors de la combinaison des deux traceurs. Les auteurs ont conclu alors que l'association ICG + RI améliorait significativement la détection des ganglions sentinelles métastatiques.

#### ➤ ICG et méthode colorimétrique

Sugie et al. [146] montraient que le nombre de ganglions sentinelles détectés par fluorescence était significativement plus élevé que ceux détectés par colorimétrie ( $p < 0,001$ ).

Une étude prospective incluant 70 patientes atteintes d'un cancer du sein invasif, conduite par Wang et al. [147], soutient également la supériorité de l'ICG au colorant bleu en termes de taux de détection (100% pour l'ICG et 93% pour le colorant bleu) et de faux négatifs.

En combinant ces deux traceurs, le taux de détection des GS semble être amélioré [121,148]. Effectivement, dans l'étude de Vermersch et al. [148], il a été constaté que les taux de détection de GS avec ICG, colorant bleu et leur combinaison étaient respectivement de 97%, 89% et 99,5%, ( $p < 0,001$ ). Cette association a permis aussi d'identifier plus de GS par patiente. Elle a également réduit le taux de faux négatifs de 12% à 4% selon Guo et al. [149].

Ainsi, pour les centres ne disposant pas d'un service de médecine nucléaire, combiner l'imagerie par fluorescence au colorant bleu pourrait être une alternative de choix [134,149,150].

### ➤ **En conclusion**

La méta-analyse de Thongvitokomarn et al. [151], qui a regroupé 30 études entre 2000 et 2019, visant à comparer les performances diagnostiques de l'ICG avec les traceurs standards (colorant bleu et RI) pour la détection de GS chez les patientes atteintes de cancer du sein, n'a pas relaté de différence statistiquement significative entre l'ICG et le RI concernant le taux de détection de GS. En revanche, le taux de détection était significativement différent entre l'ICG et le colorant bleu.

Également, a été rapporté un nombre plus élevé de GS réséqués par patiente à l'aide de l'ICG que par les méthodes standards [151]. La question est donc de savoir si cette constatation est secondaire à la coloration des ganglions lymphatiques adjacents par fuite de l'ICG, ou effectivement ce dernier permettrait une meilleure cartographie lymphatique par rapport aux traceurs standards.

Ces résultats sont confortés par les méta-analyses de Agrawal [152], Kedrzycki [153] et Yin [154] dans le sens où elles soutiennent le fait que la technique de fluorescence serait équivalente à la double détection (RI et colorant bleu) pour l'identification de GS axillaire dans le cancer du sein, et supérieure à la technique unique utilisant un RI ou un colorant bleu seul.

A la lumière de tous ces résultats, il va sans dire que la fluorescence a fait ses preuves en termes de faisabilité et d'efficacité, et qu'elle a toute sa place dans la procédure du ganglion sentinelle, sous réserve de concevoir des protocoles opératoires standardisés, facilitant ainsi sa mise en œuvre.

### 1.2.5 Apprentissage

Puisqu'il s'agit d'une méthode visuelle, plusieurs auteurs évoquent une courbe d'apprentissage rapide, mais sans données chiffrées [150,155].

En effet, la technique par fluorescence semble s'acquérir beaucoup plus rapidement que la méthode par radio-isotope, qui elle nécessite entre 30 et 50 procédures afin que l'opérateur devienne totalement autonome [129,156-158].

D'après une étude de faisabilité réalisée par Vermesch et al. [159], les opérateurs pourraient acquérir une maîtrise complète de la méthode de fluorescence après sa réalisation chez 10 patientes.

### 1.2.6 Résultats carcinologiques

De nombreuses études ont montré l'innocuité de la procédure du ganglion sentinelle réalisée à l'aide des traceurs standards, en termes de survie globale, de survie sans maladie et de contrôle régional, par rapport au curage ganglionnaire axillaire [151,160]. C'est le cas pour l'essai Z0010 de l'ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) [161], qui représente une grande étude multicentrique évaluant la survenue de récurrences locorégionales après l'obtention de GS négatifs en utilisant un RI et/ou un colorant bleu. Il a été démontré que le taux d'incidence à 5 ans en termes de récurrence locale, de récurrence régionale et de récurrence à distance était respectivement de 2,4%, 0,5% et 2,8%.

Néanmoins, pour ce qui est de la fluorescence, les données sont encore limitées.

Dans une étude rétrospective [162] menée chez 60 patientes atteintes de cancer du sein précoce, chez qui la recherche du GS par fluorescence était réussie à 100%, un suivi clinique a été mis en place et s'est étalé sur une durée moyenne de 20,4 mois. Aucune patiente n'a présenté de récurrence axillaire ou de métastases à distance, avec un

taux de survie de 100%. A savoir que l'examen anatomopathologique postopératoire des GS a révélé la présence de micrométastases ganglionnaires chez deux patientes ayant refusé toute chirurgie complémentaire. Celles-ci sont actuellement suivies, sans récurrence à ce jour.

Deux autres études rapportent l'absence de récurrence axillaire durant un suivi de 24 mois et une durée moyenne de 3,5 ans respectivement, après procédure du GS par vert d'indocyanine associé au colorant bleu [120,163].

Dans une étude de Inoue et al [119], la détection de GS dans le cancer du sein a été effectuée selon une méthode combinée (fluorescence + colorant bleu). Au terme d'un suivi moyen de 38 mois, il a été observé : deux cas (0,4 %) de récurrence ganglionnaire axillaire, 11 (2,4 %) récurrences à distance, et aucune récurrence locale.

A la lumière de ces constatations, il va sans dire que la fluorescence obtient d'excellents résultats en ce qui concerne le risque de récurrence. Cependant, les périodes de suivi demeurent relativement courtes et une analyse des résultats à long terme devrait faire l'objet d'études plus approfondies du sujet.

### 1.2.7 Avantages

La fluorescence présente de nombreux avantages en termes d'organisation, d'innocuité et de coût [164].

En effet, c'est une procédure simple, rapide et effectuée en peropératoire, constituant un avantage organisationnel non négligeable pour le développement de la chirurgie ambulatoire.

De plus, un des atouts majeurs de l'ICG c'est la sécurité avec laquelle on peut l'injecter. La survenue de réactions allergiques est rapportée dans moins de 1/10 000

cas, ce qui est clairement inférieur aux effets indésirables constatés avec le colorant bleu [129,165].

Si le tatouage du sein par le colorant bleu concerne jusqu'à 30 % des patientes et peut persister plusieurs mois, le tatouage par l'ICG est décrit mais reste rare et disparaît en 2 semaines [138,166].

Par ailleurs, la technique isotopique est chère puisqu'elle coûte en moyenne 582 euros par patiente [167]. Tandis qu'une ampoule de vert d'indocyanine coûte 45 euros et impose une caméra mais qui peut être utilisée dans de nombreuses disciplines autres que la sénologie. La caméra HD peut être utilisée en chirurgie coelioscopique garantissant des images d'une grande qualité [115].

Une étude médico-économique aurait alors toute sa place, surtout pour les centres qui n'ont pas encore acquis la méthode isotopique. Elle permettrait d'évaluer si la technique combinée (bleu + ICG) est économiquement plus intéressante que la méthode par technétium.

### **1.2.8 Inconvénients et limites**

Certains auteurs ont rapporté des difficultés chirurgicales, c'est le cas de l'équipe de Tong et al. [168] qui a décrit une fuite du traceur au niveau du creux axillaire après retrait du 1<sup>er</sup> GS, ce qui peut rendre difficile l'identification des autres GS par contamination du champ opératoire [136,150,168]. Une des solutions proposées est la ligature préalable du vaisseau lymphatique principal proximal avant la résection du premier GS [149]. Takeuchi et al. [136] suggèrent également de lier les vaisseaux lymphatiques fluorescents visibles. D'autre part, Hirano et al. proposent de diminuer les doses d'ICG à injecter à 2,5 mg [150].

Concernant la durée opératoire, elle pourrait être augmentée car à chaque observation de la fluorescence, les scialytiques du bloc opératoire doivent être éteints, ce qui impose un arrêt de la dissection [169].

Pour ce qui est des effets indésirables de l'injection du vert d'indocyanine par voie intraveineuse, elles sont connues du fait de leur large utilisation, notamment en ophtalmologie pour la réalisation des angiographies. Tandis que pour l'injection cutanée péri-aréolaire, les effets secondaires sont peu décrits. Dans l'ensemble des études à grand effectif [141,142,145], aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Cependant une confirmation par des études ultérieures s'impose.

Le suivi est également très court dans la plupart des études sur la détection du ganglion sentinelle par fluorescence. Ainsi, des études avec un suivi à long terme plus important, pour détecter ou non l'apparition de lymphœdème du bras, seraient intéressantes [115].

Par ailleurs, certaines études rapportent des difficultés rencontrées avec la fluorescence en cas d'obésité. En fait, la fluorescence n'est parfois pas visible en transcutanée au niveau du creux axillaire, en particulier chez les patientes obèses, et donc rend difficile la localisation des GS [127,128,139,141].

Des auteurs ont également signalé une influence du poids des patientes sur le taux de détection, mais cette constatation est hétérogène [170]. Grischke et al. ont trouvé qu'un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> est un facteur limitant le recours à la technique par fluorescence à l'ICG [171].

Cependant, dans une étude menée sur 301 patientes, Samorani et al. n'ont pas objectivé de différence significative du taux de détection en fonction de l'IMC [142].

Une autre limite de cette technique, c'est que les ganglions extra-axillaires (chaîne mammaire interne) ne sont pas visualisables par la fluorescence [141].

Il est à noter également que le taux de faux négatifs n'a pas pu être évalué dans de nombreuses études car le traitement standard des patientes avec un GS négatif ne comprend pas de lymphadénectomie axillaire complémentaire [151].

## 2. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DE L'ENDOMETRE

---

### 2.1 Prise en charge du cancer de l'endomètre

La présentation clinique la plus commune du cancer endométrial sont les métrorragies post-ménopausiques. Comme étape initiale de la prise en charge diagnostique, les recommandations portent sur la réalisation d'une échographie transvaginale ainsi qu'une biopsie endométriale. Le diagnostic est alors confirmé par un examen anatomopathologique [172].

Le pilier du traitement chirurgical est une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie lombo-aortique et pelvienne. La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent également intervenir comme traitement adjuvant [172]. Ce dernier est établi sur la base des résultats peropératoires et histologiques [173].

Concernant la prise en charge chirurgicale du cancer de l'endomètre à un stade précoce, elle est néanmoins encore controversée. Des études montrent qu'une lymphadénectomie complète peut ne pas apporter de bénéfice thérapeutique chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce [174]. De plus, celle-ci n'est pas sans danger, elle engendre une morbidité significative pour les patientes. Non seulement elle augmente le temps opératoire, mais est également associée à des complications chirurgicales, telles que des lésions vasculaires et nerveuses, lymphœdèmes et lymphocèles [175,176]. Dans ce contexte, la détection du ganglion sentinelle est proposée comme une procédure alternative à un curage potentiellement pourvoyeur de lymphœdèmes (risque estimé entre 1 % et 5 %) ou plus encore comportant des risques de surmorbidité peropératoires et postopératoires chez des patientes à haut risque chirurgical (obèses, hypertendues ou diabétiques) [177,178].

La stratégie de stadification ganglionnaire par détection de GS est en fait variable selon les recommandations Françaises, Européennes et Nord- américaines (tableau 1) [61,179].

**Tableau 1 :** Moyens de stadification ganglionnaire dans les cancers gynécologiques selon les recommandations Françaises, Européennes et Nord-américaines en fonction du niveau de risque.

	<b>SFOG/CNGOF (France) [180]</b>	<b>ESMO (Europe) [181]</b>	<b>NCCN (États-Unis) [182]</b>
<b>Risque faible</b>	GS pelvien	Pas d’exploration ganglionnaire	GS pelvien
<b>Risque intermédiaire</b>	GS pelvien	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique	GS pelvien
<b>Risque intermédiaire élevé</b>	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique	GS pelvien Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique
<b>Risque élevé</b>	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique	GS pelvien Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique

SFOG : « Société Française d'Oncologie Gynécologique »

CNGOF : « Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français »

ESMO : « Société Européenne d'Oncologie Médicale »

NCCN : « National Comprehensive Cancer Network »

Différentes techniques ont été évaluées pour la détection du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre, notamment la méthode isotopique avec le technétium-99m [183], la méthode colorimétrique (colorant bleu) [184], ainsi que la technique par fluorescence au vert d'indocyanine [185].

## 2.2 Technique par fluorescence

### 2.2.1 Méthode

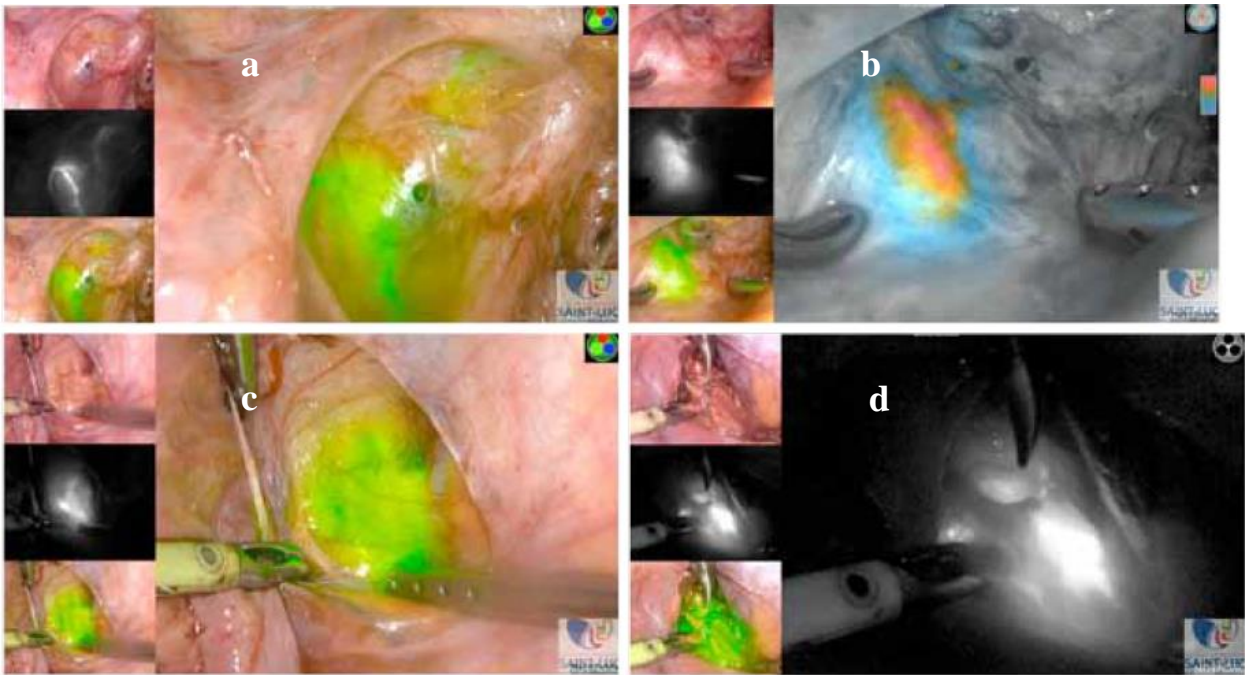
L'injection du vert d'indocyanine peut se faire au niveau cervical (à 12 h, 3 h, 6 h, 9 h, ou à 3 h et 9 h, en injection superficielle ou profonde), au niveau myométrial (sous échographie ou hystérocopie) et au niveau sous-séreux fundique sous coelioscopie. Le traceur doit être injecté lentement dans la sous-muqueuse ou le stroma superficiel afin de maximiser son absorption lymphatique [186].

Dans le cancer de l'endomètre, le site optimal d'injection du traceur a été étudié et rapporté dans plusieurs études [187,188]. Il a été conclu la supériorité de l'injection cervicale en termes de taux de détection de GS [189,190].

Une récente méta-analyse comprenant 44 études vient appuyer ces données [191]. En effet, elle a objectivé une sensibilité et un taux de détection globale plus élevés chez les patientes avec injection cervicale de l'ICG par rapport à celles ayant bénéficié d'une injection corporeale, et qui étaient respectivement de 93% (IC 95%: 87–96%) et 86% (IC 95%: 83–89%), contre 88% (IC 95%: 78 à 93%) et 76% (IC 95%: 68 à 83%).

Par ailleurs, l'équipe de Luyckx et al. [192] a rapporté son expérience avec le système d'imagerie de fluorescence canadien Novadaq Pinpoint<sup>®</sup> dans la détection de GS dans le cadre du cancer endométrial. Ce système permet en fait de fusionner les images de la caméra à fluorescence avec les images de laparoscopie standard, et de la

sorte, permettre de réaliser la chirurgie avec le traceur visible, et de suivre les lymphatiques jusqu'aux ganglions très facilement (figure 12). Il permet également de voir les différences d'intensité du signal fluorescent, et donc de différencier les ganglions au milieu d'une captation parfois plus diffuse au cours de la dissection [193].



**Figure 12 :** Images peropératoires de la procédure de détection de GS dans le cadre du cancer endométrial à l'aide du système d'imagerie de fluorescence Novadaq Pinpoint© [192].

- A.** Visualisation du vert d'indocyanine dans le GS pelvien du côté gauche, en suivant le vaisseau lymphatique afférent et en devinant le lymphatique efférent.
- B.** Même image du ganglion, avec un autre mode permettant de visualiser l'intensité de captation du traceur, permettant de distinguer le ganglion.
- C.** Traceur visualisé au niveau du ganglion dès l'ouverture du péritoine.
- D.** Image de la caméra en détection du traceur sans les images de laparoscopie afin de mieux distinguer le ganglion du tissu environnant, parfois plus difficile en mode superposé.

### **2.2.2 Concentration du fluorophore**

Différentes concentrations de vert d'indocyanine sont utilisées pour la détection de GS dans le cancer de l'endomètre, allant de 0,39 mg/ml à 2,5 mg/ml, sans pour autant qu'il existe de consensus établi [194,195].

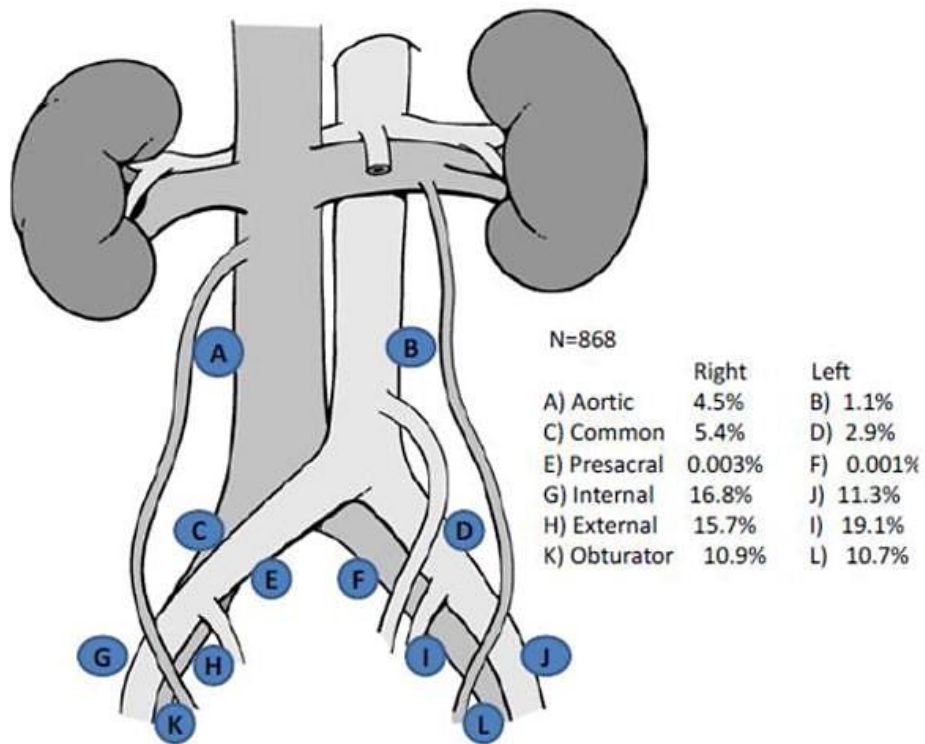
Certaines études n'ont rapporté aucun effet indésirable avec l'emploi d'une concentration plus élevée (5 mg/ml), obtenue par dilution de 50 mg de poudre d'ICG dans 10 mL de solution physiologique [196]. En effet, cette concentration est considérée comme étant sûre et est recommandée par la Food and Drug Administration (FDA) [197].

Par ailleurs, dans le but d'évaluer l'impact de différentes doses de vert d'indocyanine sur la cartographie du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre, deux protocoles d'injection ont été comparés par l'équipe de Papadia et al. [198] : d'une part, un volume de 8 ml à une concentration de 5 mg/ml; et d'autre part, un volume de 4 ml à 1,25 mg/ml). Cette étude a démontré qu'une concentration et un volume plus élevés d'ICG n'améliorent pas le taux de détection bilatérale des GS, mais sont associés à un plus grand nombre de GS identifiés.

### **2.2.3 Localisations anatomiques des ganglions sentinelles**

La plus grande série évaluant l'efficacité de l'imagerie par fluorescence au vert d'indocyanine pour les cancers utérins était celle de Jewell et al. [199]. Un total de 868 ganglions sentinelles ont été détectés chez 216 patientes.

La majorité des GS ont été identifiés au niveau des chaînes iliaques internes et externes : 28% et 35%, respectivement (figure 13).



**Figure 13 :** Distribution anatomique des ganglions lymphatiques sentinelles dans le cancer de l'utérus [199].

Dans une série de Ye et al. [200] regroupant 131 patientes atteintes de cancer de l'endomètre, ayant bénéficié de la technique par fluorescence avec ICG, les ganglions sentinelles ont été identifiés aux territoires suivants : iliaque externe (155 ; 53,3%), obturateur (76 ; 26,1%), iliaque interne (47 ; 16,2%), iliaque commun (8 ; 2,8%) et para-aortique (4 ; 1,3%).

## 2.2.4 Taux d'identification, taux de faux négatifs

Dans cette même étude rétrospective de Jewell et al. [199], la technique par fluorescence à l'ICG a réalisé un taux de détection globale de 95% (188/197 cas) contre 93% (28/30 cas) en combinant ICG et colorant bleu.

Le taux de détection bilatérale de GS pour l'ICG seul était de 79% (156/197) contre 77% (23/30) pour l'ICG et le colorant bleu combinés.

Ceci rejoint les résultats exposés par How et al. [201], qui, dans un travail prospectif portant sur 100 patientes ayant reçu une injection cervicale d'un mélange de 3 traceurs (bleu patenté, technétium-99 et vert d'indocyanine), ont relevé sans surprise un taux de détection par ICG statistiquement supérieur au taux de détection par bleu patenté, tant en taux global (87 % vs 71 %) qu'en taux de détection bilatérale (64 % vs 43 %), mais tout en étant comparable au résultat obtenu avec le technétium-99 (taux de détection globale : 87% vs 88%, taux de détection bilatérale 65% vs 71%).

Toujours dans le but d'évaluer la pertinence de la fluorescence au vert d'indocyanine dans le cancer endométrial, une méta-analyse de Ruscito et al. [202] proposait une analyse comparative de l'ICG aux traceurs conventionnels (technétium-99, bleu patenté, méthode combinée) réalisée sur la base de six études incluant 538 patientes. Comparativement aux colorants bleus, l'ICG présentait un taux de détection globale supérieur (odds ratio [OR] 0,27; intervalle de confiance à 95% [IC] 0,15-0,50 ;  $p < 0,0001$ ) et un taux de détection bilatérale significativement amélioré (OR 0,27; 95% CI 0,19–0,40;  $p < 0,00001$ ). Comparativement à la méthode isotopique au Tc99 et à la méthode dite combinée, aucune différence significative dans les taux de détection et le taux de faux négatifs n'a été rapportée, confirmant au minimum sa non infériorité.

Trois récentes méta-analyses viennent à leur tour confirmer ces constatations, soutenant la faisabilité et la pertinence de l'imagerie de fluorescence, celle-ci est à l'origine d'une optimisation du taux de détection du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre [185,191,203].

### 2.2.5 Apprentissage

Afin d'évaluer la courbe d'apprentissage dans le cadre de l'identification et le prélèvement de GS pour la stadification ganglionnaire du cancer de l'endomètre, une étude rétrospective conduite par Tucker et al. a été réalisée [204].

Les résultats ont objectivé une détection bilatérale réussie des GS chez 194 patientes (61%). Pour les sept chirurgiens concernés par l'étude, le plateau de la courbe du taux de détection bilatérale réussie a été atteint après 40 cas.

Aucune corrélation linéaire n'a été observée entre le nombre d'interventions chirurgicales réalisées et le nombre de ganglions réséqués. Mais pour chaque 10 interventions supplémentaires effectuées, les auteurs ont révélé une augmentation de 5 % et de 11 % des chances de réussite de la cartographie des GS et du retrait des ganglions, respectivement.

### 2.2.6 Avantages

L'avantage de la technique d'identification du ganglion sentinelle par fluorescence du vert d'indocyanine est qu'elle peut être pratiquée rapidement en salle d'opération. Luyckx et al. [192] déclaraient que moins de 15 minutes étaient suffisantes, après l'injection cervicale, pour identifier les GS. Ceci est alors intéressant comparé à la difficulté organisationnelle que pose la méthode isotopique où l'injection du technétium est réalisée la veille l'intervention.

Sans noter que le profil d'innocuité et de facilité d'utilisation du vert d'indocyanine rend son utilisation par rapport aux traceurs conventionnels plus attrayante [191,202].

Par ailleurs, cette technique permet de cartographier les GS dans des territoires non échantillonnés en routine (pré-sacré, paramétrial). Et donc compte tenu des performances plus faibles du colorant bleu, les chirurgiens pourraient omettre son utilisation si une combinaison d'ICG et de technétium-99 est utilisée [201].

### **2.2.7 Inconvénients et limites**

Le principal risque de cette technique est la pollution du champ opératoire par le vert d'indocyanine, ce qui peut rendre alors la procédure plus longue et fastidieuse [179].

Globalement, aucune complication liée à l'administration d'ICG n'a été signalée selon la méta-analyse de Wu et al. [185].

Par ailleurs, une limite de la technique a été rapportée concernant une potentielle influence de l'indice de masse corporelle des patientes sur le taux de détection du GS. Toutefois, ce constat est hétérogène.

Dans la série de Jewell et al. [199] par exemple, l'IMC moyen des patientes chez qui les GS ont été identifiés était de 30,1 kg/m<sup>2</sup> comparé à 41,2 kg/m<sup>2</sup> pour les patientes chez qui la détection de GS n'était pas fructueuse ( $p = 0,01$ ). L'IMC moyen semblait également avoir un impact sur la détection bilatérale, puisqu'il était de 34 kg/m<sup>2</sup> et 29,6 kg/m<sup>2</sup> pour les patientes cartographiées de manière unilatérale et bilatérale respectivement ( $p = 0,02$ ).

En contrepartie, certains auteurs ne relèvent pas de différence statistiquement significative concernant les taux de détection globale et bilatérale du GS en fonction de l'IMC de la patiente [185,205].

### **3.FLUORESCENCE DANS LE CANCER DU COL UTERIN**

---

#### **3.1 Prise en charge du cancer du col utérin**

Le diagnostic des stades IA1 et IA2 du cancer du col de l'utérus est réalisée à l'examen histologique d'une pièce de biopsie électro-chirurgicale ou d'une pièce de conisation, qui comprend la lésion entière [35].

Les lésions cancéreuses cervicales cliniquement décelables et celles de plus grandes dimensions sont classées IB, ce groupe étant subdivisé en IB1, IB2 et IB3, en fonction du diamètre maximum de la lésion. Dans ce cas, une « *punch-biopsy* » peut généralement suffire, mais si elle n'est pas satisfaisante, une biopsie électro-chirurgicale ou une conisation peut être nécessaire [35].

L'évaluation clinique est la première étape dans la stadification du cancer du col utérin. L'évaluation par imagerie doit également être réalisée lorsque les ressources le permettent. La classification FIGO révisée permet l'emploi de n'importe quelle modalité d'imagerie en fonction des moyens disponibles, tels que l'échographie, la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique ou la tomographie à émission de positrons (TEP). L'imagerie présente l'avantage de pouvoir identifier d'autres facteurs pronostiques, qui peuvent guider le choix thérapeutique [35].

Le traitement du cancer du col utérin se fait principalement par chirurgie et/ou radiothérapie, la chimiothérapie étant un moyen complémentaire. La chirurgie

convient aux stades précoces, il s'agit d'une hystérectomie radicale associée à une lymphadénectomie pelvienne bilatérale [206].

Par ailleurs, il est important à noter que la probabilité de métastases ganglionnaires pelviennes aux stades précoces des cancers du col utérin est inférieure à 30%. La majorité des lymphadénectomies pelviennes sont donc inutiles et potentiellement délétères [207].

Dans ce contexte, les recommandations de l'ESMO datant de 2017 ont fait que la procédure du ganglion sentinelle soit proposée aux patientes présentant une néoplasie cervicale utérine du stade FIGO Ia1 avec emboles jusqu'au stade IIa [208]. A savoir que l'intérêt du GS dans le cancer du col utérin serait non seulement le fait que ce soit une alternative à la lymphadénectomie pelvienne systématique, mais permettrait aussi de réaliser une ultrastadification à la recherche de micrométastases pouvant potentiellement expliquer certaines récives pelviennes [209].

Au départ, les études publiées sur la technique du GS dans le cancer du col étaient réalisées à l'aide d'un traceur radioactif et/ou d'un colorant bleu injecté en péri-tumoral ou péricervical [210]. La première étude évaluant cette procédure dans le cancer du col fût publiée en 1999 par Echt et al. [211]. Puis de nombreuses publications ont suivi, évaluant la faisabilité et l'efficacité de la technique par fluorescence dans l'identification du GS dans le cancer du col de l'utérus [212-214].

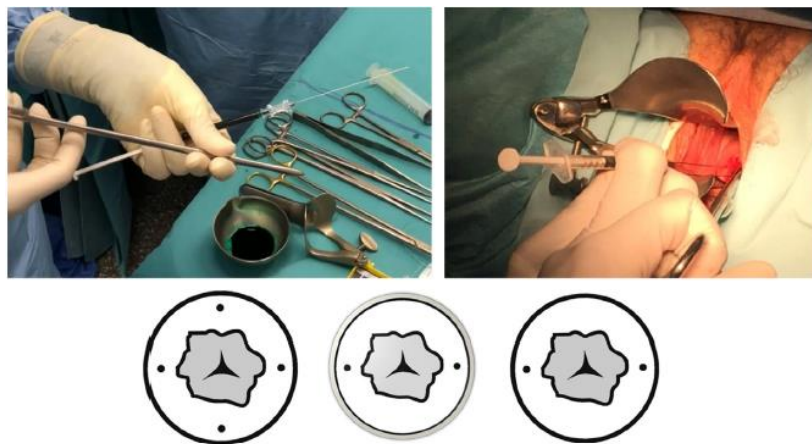
## **3.2 Technique par fluorescence**

### **3.2.1 Méthode**

La technique consiste en l'injection du vert d'indocyanine en début d'intervention ou lorsque l'abord chirurgical est obtenu. Ce dernier peut être coelioscopique, robotique ou laparotomique [215]. Dans la majorité des séries, il a été fait recours à la

chirurgie minimalement invasive, mais les conclusions de l'essai LACC devraient faire évoluer les pratiques vers un recours plus fréquent à la laparotomie [216].

Un ou deux millilitres d'ICG peuvent être injectés en deux ou quatre points. Il est possible de faire une injection profonde et superficielle ou seulement superficielle (figure 14) [215].



**Figure 14 :** Sites d'injection du vert d'indocyanine au niveau du col utérin [215].

Il est déconseillé d'injecter un volume supérieur pour éviter une coloration verte du col et de tous les tissus voisins, gênant les dissections ultérieures. Il est possible de ré-injecter un millilitre d'ICG en cours d'intervention, en cas de détection unilatérale par exemple [217].

Etant donné le temps de migration court du traceur (10-15 minutes), l'injection doit être réalisée juste après la mise en place des champs stériles car une injection trop précoce risque de mettre en évidence non pas le GS mais un ganglion de deuxième échelon ou de ne pas observer le GS. Une injection tardive permet de visualiser la migration du traceur dans les canaux lymphatiques et objectiver avec certitude le premier relai ganglionnaire. Cette dernière solution permet de suivre la migration du

traceur dans les canaux lymphatiques et d'identifier plus facilement les vrais ganglions sentinelles [215].

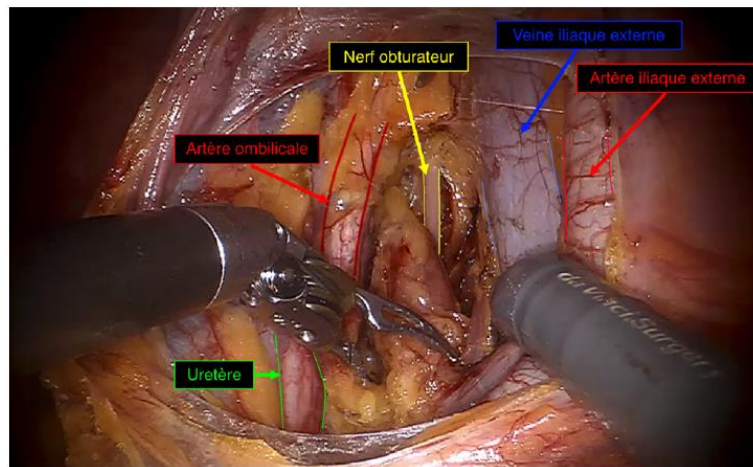
La première étape consiste à repérer la migration du vert d'indocyanine dans les canaux lymphatiques, d'abord à péritoine fermé en regard des paramètres, des aires pelviennes, sacrées et lombo-aortiques afin de vérifier l'absence de ganglion macroscopique suspect, cette situation devant être exceptionnelle compte tenu du bilan d'imagerie pré-opératoire. On recherche donc un canal fluorescent arrivant dans cette zone ou un ganglion fluorescent visible sous le péritoine (figure 15) [215].



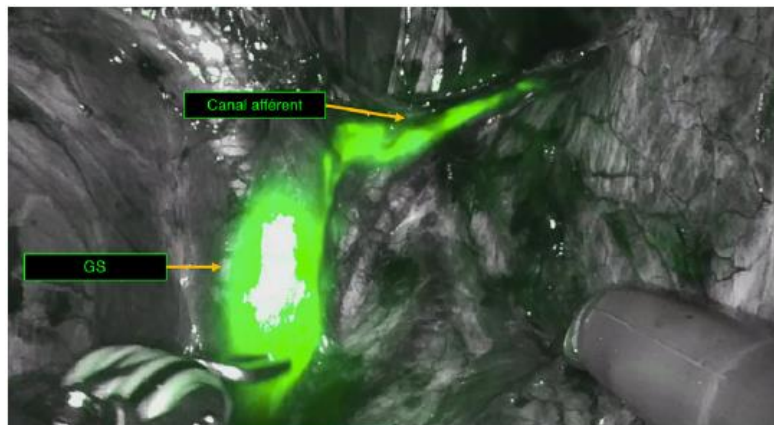
**Figure 15 :** Vue peropératoire de la migration du vert d'indocyanine par voie robot assistée [215].

La deuxième étape consiste à ouvrir le péritoine en regard des vaisseaux iliaques externes et à développer les fosses ilio-obturatrices et para-vésicales afin d'explorer le paramètre et les aires pelviennes. Tous les repères doivent être identifiés : vaisseaux iliaques externes, artères ombilicales, uretères, nerfs obturateurs (figure 16). Il est important de réaliser cette dissection afin de rechercher tous les canaux afférents

existants et vérifier l'absence de ganglion en amont du ganglion initialement identifié (figure 17) [215].



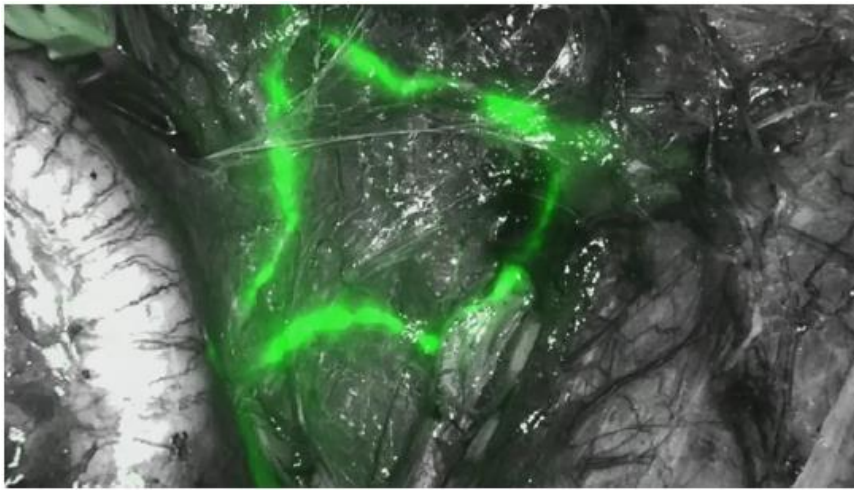
**Figure 16 :** Vue peropératoire de la fosse ilio-obturatrice droite avec les repères anatomiques [215].



**Figure 17 :** Vue peropératoire de la fosse ilio-obturatrice gauche avec visualisation du canal afférent et du ganglion sentinelle fluorescent [215].

Cette approche permet de visualiser de façon précoce le drainage lymphatique du col utérin à travers le paramètre en suivant la migration du vert d'indocyanine. Tout ganglion doit être prélevé après avoir visualisé un canal afférent, au risque de prélever

un ganglion sentinelle secondaire et manquer le véritable ganglion sentinelle. Bien que le risque de faux négatifs puisse être diminué en réséquant plus de GS, tous les ganglions identifiés en peropératoire ne doivent pas être prélevés mais seulement le premier ganglion de la chaîne, correspondant effectivement au ganglion sentinelle. Néanmoins, en cas d'identification de canaux bien distincts, pouvant correspondre à deux voies de drainage différentes, plusieurs GS peuvent être prélevés (figure 18) [215].



**Figure 18 :** Vue peropératoire de la fosse ilio-obturatrice gauche avec visualisation de deux canaux afférents distincts [215].

Il est important d'obtenir une détection bilatérale (au moins un ganglion sentinelle de chaque côté). En cas d'identification unilatérale, il est essentiel de vérifier et éventuellement compléter l'ouverture des fosses pour rechercher un canal ou un ganglion initialement passé inaperçu et localisé *in fine* dans une zone atypique [215].

Le vert d'indocyanine nécessite un système vidéo comportant un optique spécial et une source à infra-rouge. Un ganglion sentinelle ou son canal afférent apparaissent vert après activation du système de fluorescence (figure 19) [215].



**Figure 19 :** Vue peropératoire du prélèvement du ganglion sentinelle identifié (flèche bleue) par le vert d'indocyanine par voie robot assistée [215].

La plupart des ganglions sont détectés au niveau des territoires iliaques externes, près de la bifurcation iliaque [215].

Le ou les GS identifiés sont prélevés et envoyés en anatomopathologie pour examen extemporané. Il est nécessaire de mesurer leur radioactivité ex vivo et de vérifier l'absence de radioactivité résiduelle in vivo au niveau des différents territoires [215].

Dans un troisième temps, l'exploration se poursuit à péritoine fermé dans les territoires iliaques communs, sacrés et aortico-caves. La recherche des trajets et des GS en territoires atypiques doit être systématiquement réalisée, et est d'autant plus importante en l'absence de détection de GS au niveau iliaque externe. L'ouverture concomitante de la fosse para-rectale permet d'individualiser complètement le paramètre et d'amorcer l'hystérectomie radicale qui suit le plus souvent la recherche du GS. Enfin, lors de la réalisation de l'hystérectomie élargie, il est primordial de vérifier l'absence de GS dans les paramètres [215].

Le respect de ces différents temps permet de garantir la reproductibilité et la fiabilité de la technique [215].

### 3.2.2 Concentration du fluorophore

Dans une série de Van der Vorst et al. [212], 9 patientes ont reçu une injection de 1,6 ml de vert d'indocyanine en quatre points autour de la tumeur. Les patientes ont été réparties en trois groupes différents selon la concentration d'ICG utilisée, et qui était de 500, 750 et 1000  $\mu\text{M}$ . Suite à cela, aucune différence statistiquement significative du rapport signal/bruit de la fluorescence entre les différents groupes n'a été retrouvée ( $p = 0,76$ ).

Les auteurs ont conclu alors qu'en considérant l'innocuité, la rentabilité et les préférences de la pharmacie, une concentration d'ICG de 500  $\mu\text{M}$  était optimale pour effectuer la procédure du GS chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus.

### 3.2.3 Taux d'identification

Dans la méta-analyse de Ruscito et al. [218] comparant l'ICG au bleu avec ou sans radio-isotope dans les cancers du col, les auteurs ont montré que l'ICG améliorait significativement le taux de détection globale (OR = 0,27, IC95 % = [0,15–0,50],  $p < 0,0001$ ) et bilatérale (OR = 0,27, IC95% = [0,19–0,40],  $p < 0,00001$ ) par rapport au bleu, tandis qu'il était équivalent au radio-isotope seul ou en association avec le bleu.

L'étude prospective randomisée FILM comparant l'ICG au bleu dans les cancers du col et de l'endomètre vient également confirmer la supériorité du vert d'indocyanine dans l'identification de GS : 97 % vs. 47 %,  $p < 0,0001$  [219].

En comparant l'ICG au technétium-99 dans une série récente de 65 patientes [220], l'ICG a réalisé un taux de détection bilatérale significativement plus élevé que le Tc-99 (98,5% contre 60%,  $p < 0,01$ ). Cependant la combinaison de ces traceurs n'a pas amélioré le taux de détection bilatérale des GS. D'autre part, les auteurs ont

constaté que l'ICG a pu identifier toutes les patientes atteintes de ganglions métastatiques.

En conclusion, l'identification du GS par la fluorescence au vert d'indocyanine dans le cancer du col utérin est faisable et se caractérise par des taux de détection élevés [221].

Des études prospectives à grande échelle sont tout de même nécessaires pour déterminer si la recherche du GS n'est intéressante que dans le cas du cancer du col de l'utérus précoce. En outre, il est impératif qu'un protocole détaillé pour cette procédure soit établi pour une meilleure reproductibilité [222].

### **3.2.4 Apprentissage**

Dans le cadre de l'acquisition de cette technique par les chirurgiens, il est important de mettre en place une courbe d'apprentissage pour les injections cervicales et la détection. Cette courbe peut être réalisée en associant systématiquement un curage pelvien après la résection des ganglions sentinelles, ou sous le contrôle d'un opérateur déjà entraîné [223]. Selon une étude prospective de Khoury-Collado et al. [224], une trentaine de cas serait nécessaire avant d'envisager l'exécution de la technique en routine.

### **3.2.5 Avantages**

Il existe plusieurs avantages de la technique par fluorescence par rapport à l'usage de colorant bleu ou  $^{99m}\text{Tc}$ , ceci en plus de son potentiel à améliorer le taux de détection de GS.

En effet, elle prévient les patients et le personnel de l'exposition aux rayonnements et ne nécessite pas de personnel de radiologie [206]. De plus, l'ICG est

injecté lorsque la patiente est anesthésiée, évitant ainsi la douleur comme c'est le cas pour l'injection préopératoire de radio-isotope. Enfin, le coût de l'ICG est nettement inférieur à celui de la technique combinée car aucune lymphoscintigraphie supplémentaire n'est nécessaire [225].

### **3.2.6 Inconvénients et limites**

La méta-analyse de Zhang et al. n'a rapporté aucun effet indésirable lié à l'administration du vert d'indocyanine [206].

Par ailleurs, les résultats d'une analyse multivariée ont objectivé que l'obésité était associée à un taux de détection bilatérale plus faible des GS. Ceci est probablement dû à la difficulté d'identifier directement les canaux lymphatiques dans un tissu adipeux épais. Bien que l'utilisation du vert d'indocyanine puisse augmenter les taux de détection chez les femmes obèses car elle permet aux chirurgiens de « voir à travers » le tissu adipeux [226], la technologie d'imagerie de fluorescence dans le proche infrarouge ne peut atteindre qu'une profondeur de pénétration de 1cm [227,228].

## 4. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

---

### 4.1 Prise en charge du cancer de l'ovaire

La prise en charge des cancers de l'ovaire comporte deux principales difficultés qui sont, d'une part leur relative rareté ; et d'autre part leur mauvais pronostic. La survie à 5 ans est de 45% tous stades confondus. Ceci est en rapport avec la difficulté, voire l'impossibilité de dépistage et/ou de diagnostic précoce. La maladie se présente donc le plus fréquemment (80%) aux stades où il existe une carcinose péritonéale étendue (FIGO III ou IV) [229].

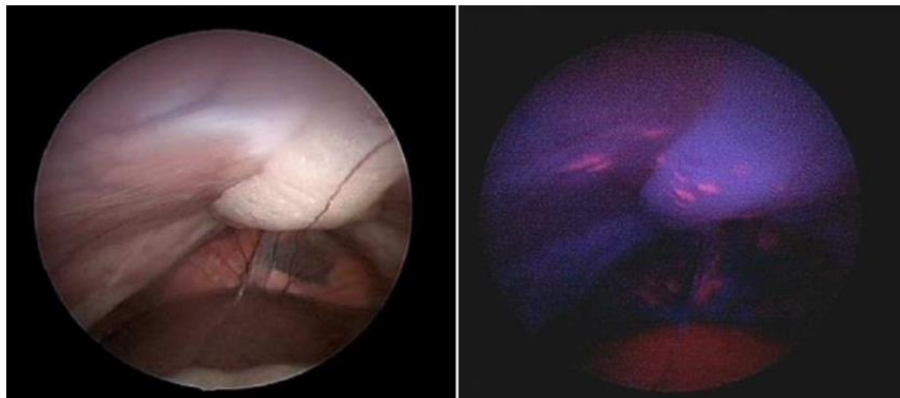
Le traitement des patientes atteintes de cancer de l'ovaire doit combiner une chirurgie de cytoréduction complète associée à une chimiothérapie à base de sels de platine [230]. Le moment de la chirurgie, première ou d'intervalle, n'influence pas le pronostic [231]. En contrepartie, il a été prouvé que la qualité de cette chirurgie est primordiale pour le pronostic des patientes. Seule une chirurgie complète ou maximale avec des résidus macroscopique nuls, appelée chirurgie cc0 apporte un bénéfice [232].

Malgré la rémission clinique obtenue après traitement, 60 % des patientes développent une récurrence péritonéale. Cela suggère que des lésions microscopiques, non éradiquées par la chirurgie, peuvent subsister et participer aux mécanismes conduisant à la récurrence péritonéale [230]. Dans ce contexte est proposé le photodiagnostic comme méthode d'identification des métastases péritonéales microscopiques qui échappent à la visualisation en lumière blanche. En fait, le photodiagnostic permet d'obtenir une cartographie détaillée du tissu tumoral qui présente un profil de fluorescence différent du tissu normal après administration d'un agent fluorescent [233].

## 4.2 Diagnostic des métastases péritonéales microscopiques par fluorescence

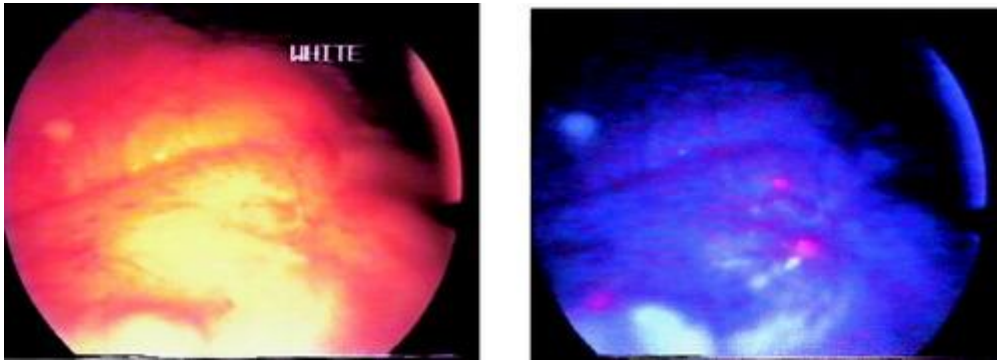
### 4.2.1 Méthode

Les précurseurs de la protoporphyrine IX sont les traceurs les plus fréquemment étudiés pour la recherche des métastases péritonéales microscopiques. Ce dernier émet une fluorescence rouge lorsqu'il est exposé à une lumière bleue [234,235].



**Figure 20** : Métastases péritonéales au cours d'une coelioscopie en lumière blanche (à gauche), puis en lumière bleue, après administration intrapéritonéale de l'hexaminolévulinate (à droite) [236].

Les études conduites par Löning et al. [237], chez des patientes présentant un carcinome ovarien, ont permis d'évaluer la faisabilité d'une chirurgie laparoscopique guidée par la fluorescence, cinq heures après l'administration d'un précurseur de la PPIX, dans le but de détecter des métastases péritonéales. Les auteurs ont observé des lésions fluorescentes de moins de 0,5 mm de diamètre (figure 21). Aucune complication n'a été rapportée en lien avec l'intervention.



**Figure 21** : Image laparoscopique d'un tissu sensibilisé au 5-acide aminolévulinique montrant une forte fluorescence rouge des lésions métastatiques de carcinome ovarien sous lumière blanche (à gauche) et bleue (à droite) [237].

#### 4.2.2 Sensibilité, spécificité

Dans cette même étude de Löning et al. [237], l'analyse histologique des biopsies des sites fluorescents et non fluorescents avait montré une spécificité de 88%, une sensibilité à 100%, une valeur prédictive négative de 100%, et une valeur prédictive positive de 91% pour que la fluorescence soit associée au tissu tumoral.

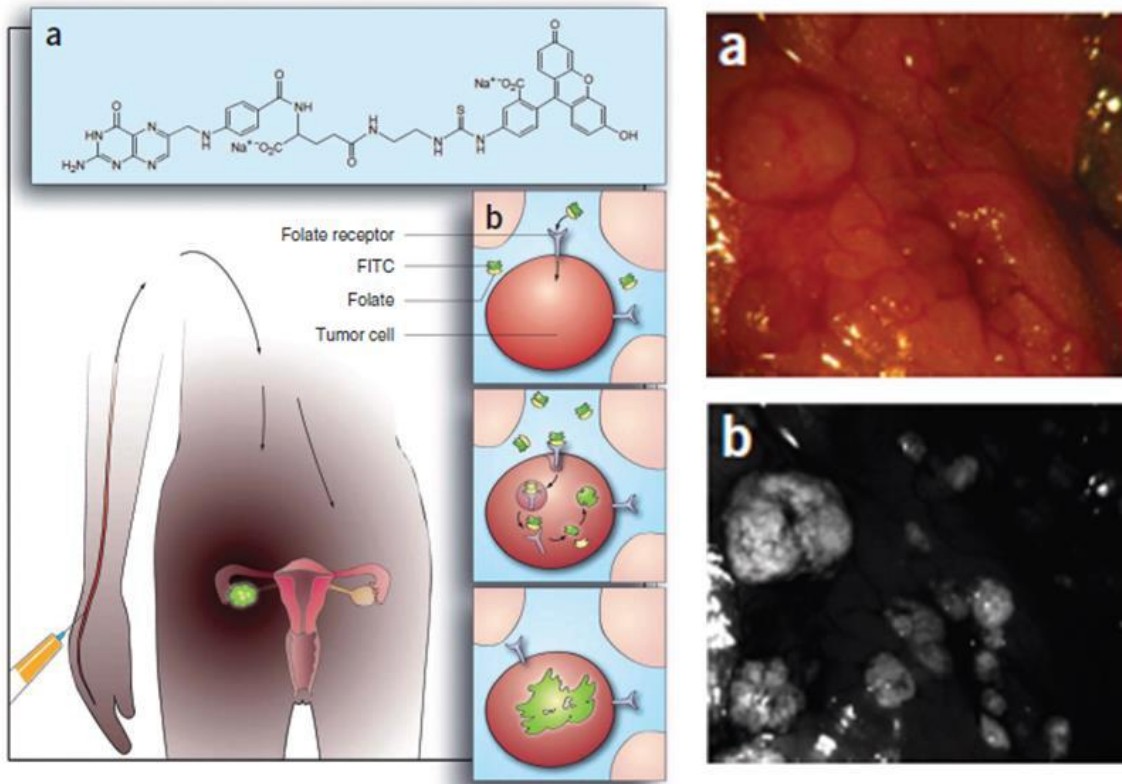
L'équipe de Hillemanns a objectivé que le diagnostic par fluorescence, utilisant des précurseurs de la PPIX, était réalisable à un dosage de 10 mg/kg avec une bonne sensibilité (75%) et une excellente spécificité (100%). Dans cette étude, le fluorophore était administré par voie orale et la chirurgie était effectuée 4 à 9 heures après l'administration [238].

Dans l'essai clinique de phase I mené par l'équipe de Liu [239] avec le même fluorophore, la spécificité de la détection des métastases péritonéales en lumière bleue par la chirurgie guidée par fluorescence était de 100%.

D'autre part, il est également possible d'utiliser un agent fluorescent couplé à une molécule d'adressage. L'équipe de Van Dam [240] avait entrepris pour la première fois l'application de cette technique chez l'être humain avec une molécule (EC17) associant l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) et un folate (FR $\alpha$ ) dirigé vers un récepteur au folate surexprimé par les cancers épithéliaux de l'ovaire. La fluorescence des tissus tumoraux a été observée 2 à 8 heures après l'administration du produit.

Il a été observé la possibilité de visualiser des lésions mesurant moins de 1mm. Il existait une excellente corrélation entre la fluorescence observée et l'examen histologique. Les tissus sains ne présentaient aucune fluorescence, *in vivo*, *in vitro*, ou lors de l'examen histologique [240].

Tummers et al. [241] rapportent également leur expérience avec la même molécule (EC17) et indiquent que 16% des lésions prélevées, dont la nature tumorale a été confirmée en histologie, n'étaient pas visibles en lumière blanche.



**Figure 22 :** L'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) couplée au folate permet d'augmenter le nombre de lésions péritonéales visualisées par fluorescence, par rapport à la vision en lumière blanche [240].

Plus récemment Hoogstins et al. [242] ont montré des résultats comparables en utilisant la molécule OTL38 (agent couplé au folate, fluorescent dans l'infra-rouge), permettant de prélever 29% de lésions tumorales de plus qu'en lumière blanche.

La même équipe avait publié quelques mois auparavant une étude destinée à évaluer l'efficacité du vert d'indocyanine dans cette indication. Un taux de faux positifs à 62% a été noté, en rapport avec le manque de sélectivité de cette molécule, confirmant ainsi la nécessité du ciblage [243].

**Tableau 2** : Chirurgie guidée par la fluorescence pour la carcinose péritonéale.

<b>Auteurs</b>	<b>Cancer</b>	<b>Agent fluorescent</b>	<b>Nombre de patientes</b>	<b>Sensibilité (%)</b>	<b>Spécificité (%)</b>
<b>Tummers et al. [243]</b>	CEO	ICG	10	100	NR
<b>Tummers et al. [241]</b>	CEO	EC17	13	94	NR
<b>Van Dam et al. [240]</b>	CEO	EC17	4	NR	NR
<b>Yonemura et al. [244]</b>	CPP	PPIX	115	NR	NR
<b>Liu et al. [239]</b>	CEO + CPP	PPIX	20	93	100
<b>Hoogstins et al. [242]</b>	CEO	OTL38	12	97	NR
<b>Löning et al. [245]</b>	CEO	PPIX	17	100	88
<b>Hillemanns et al. [238]</b>	CEO	PPIX	26	75	100

CEO : cancers épithéliaux de l’ovaire ; CPP : cancers primitifs du péritoine ; EC17/OTL38 : marqueurs fluorescent adressés par couplage à l’acide folique ; NR : non renseigné.

### 4.2.3 Avantages

Le photodiagnostic permet de réaliser une chirurgie plus précise et plus efficiente que la chirurgie traditionnelle [236], et de détecter 1,3 à 2 fois plus de lésions qu’en lumière blanche [246-249], ainsi que des lésions plus petites d’environ 30% [250].

L’innocuité du photodiagnostic à base de PPIX est avérée [237,247,251].

#### 4.2.4 Inconvénients et limites

Certaines lésions bénignes (lésions d'endométriase) peuvent être responsables de faux positifs [237].

Par ailleurs, aucune étude n'a démontré l'avantage de cette technique en termes de survie. Le concept selon lequel, la cytoréduction chirurgicale guidée par la fluorescence des métastases péritonéales pourrait améliorer la survie, est intéressant mais doit être établi.

La technologie est actuellement disponible et peut être combinée à la chirurgie conventionnelle. Néanmoins, la qualité de la résection sera toujours limitée par la performance du dispositif de détection optique [233], dont la précision permet de repousser le seuil de la définition de l'atteinte microscopique pour l'exérèse chirurgicale, mais sans assurer le traitement des métastases persistantes sur un péritoine macroscopiquement sain. Ainsi il semble nécessaire de mettre en place des techniques innovantes permettant de traiter ces lésions de manière complémentaire à la chirurgie et aux traitements adjuvants existants, dans le but d'obtenir un meilleur contrôle de la cavité péritonéale [230].

## 5. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DU VAGIN

---

Plus de 80% des cancers du vagin présentent des métastases au moment du diagnostic. La radiothérapie est le traitement de choix dans la majorité des cas, en raison de son excellent contrôle tumoral et de ses bons résultats fonctionnels. La chirurgie est parfois pratiquée en cas d'échec de la radiothérapie, de tumeurs non épithéliales (mélanome) et de cancer à cellules claires de stade I chez les jeunes femmes [252].

Compte tenu de la rareté de cette maladie, il existe peu d'informations sur l'utilité de la détermination des ganglions sentinelles. Cependant, la faisabilité de cette pratique a bien été démontrée. Dans une série de 14 patientes atteintes de cancer vaginal, au moins un GS a été identifié chez 79% des patientes par lymphoscintigraphie [253].

C'est en 2017 que Lee et al. [254] ont évalué la faisabilité de la détection du GS par fluorescence au vert d'indocyanine dans le cancer du vagin. Les auteurs ont décrit un succès de la procédure. Les GS étaient localisés au niveau de la fosse obturatrice, de façon bilatérale.

Dans la littérature, le premier cas de GS métastatique identifié par fluorescence au vert d'indocyanine dans un cancer vaginal de stade I, a été rapporté par Montemorano et al. [255].

## 6. FLUORESCENCE DANS LE CANCER DE LA VULVE

---

### 6.1 Prise en charge du cancer de la vulve

Le cancer de la vulve est une tumeur maligne rare dont le traitement impliquait traditionnellement au stade précoce une résection complète de la tumeur primitive ainsi qu'une lymphadénectomie inguino-fémorale. Bien que ce traitement soit efficace sur le plan oncologique, la morbidité chirurgicale était considérable [256-259].

Dans un effort pour réduire cette morbidité chirurgicale et améliorer la détection de métastases ganglionnaires microscopiques, la biopsie des ganglions sentinelles a été mise en place. L'innocuité et l'efficacité oncologique de cette approche ont été confirmées par deux études prospectives, l'étude GOG-173 et l'étude GROINSS-V [260,261].

À mesure que la pratique des GS inguino-fémoraux augmentait avec le temps, les méthodes ont évolué [262]. Au départ, les colorants bleus (bleu isosulfan, bleu de méthylène) et la lymphoscintigraphie par radio-isotope étaient les moyens les plus couramment utilisés pour cette procédure [263]. Cependant, depuis que l'utilisation de l'imagerie de fluorescence proche infrarouge avec injection de vert d'indocyanine a été décrite pour la première fois en 2010 [264], cette technique est devenue plus largement adoptée comme méthode d'identification des GS inguino-fémoraux [265].

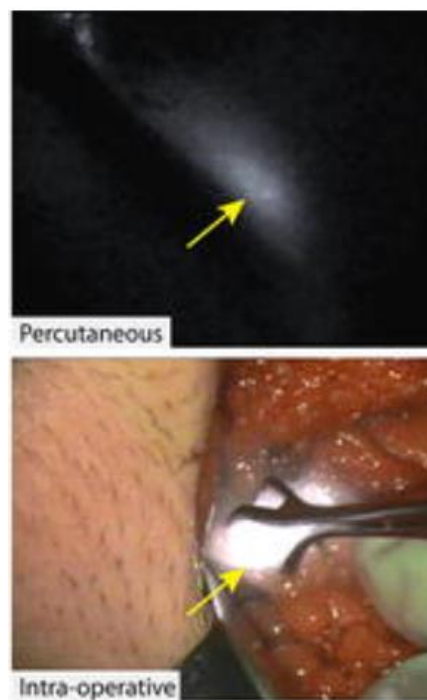
### 6.2 Technique par fluorescence

#### 6.2.1 Méthode

Laios et al. [266] ont décrit la pratique du GS par technique de fluorescence au vert d'indocyanine dans le cancer de la vulve. Chez une patiente anesthésiée, la

procédure débute par une injection intradermique d'ICG à l'aide d'une aiguille 27G, l'aiguille étant maintenue à un angle d'environ 10° par rapport à la peau. L'injection se fait sur quatre points autour de la tumeur.

La fluorescence peut être visualisée dès 6 minutes environ après l'injection, permettant la détection percutanée des GS inguinaux. Les auteurs ont rapporté une réussite de la détection inguinale percutanée de GS chez 71% patientes (5 cas sur 7). Une incision au niveau de l'aîne a ensuite été réalisée au niveau de la zone correspondant au signal fluorescent percutané après que la position du GS ait été déterminée avec précision (figure 23) [266].



**Figure 23 :** Imagerie percutanée (en haut) et peropératoire (en bas) d'un GS d'environ 20 mm de profondeur (flèche jaune) dans le cadre d'un cancer vulvaire à l'aide d'un système d'imagerie de fluorescence grand champ [266].

## 6.2.2 Taux d'identification

**Tableau 3 :** Etudes évaluant différentes méthodes d'identification du ganglion sentinelle dans les cancers vulvaires.

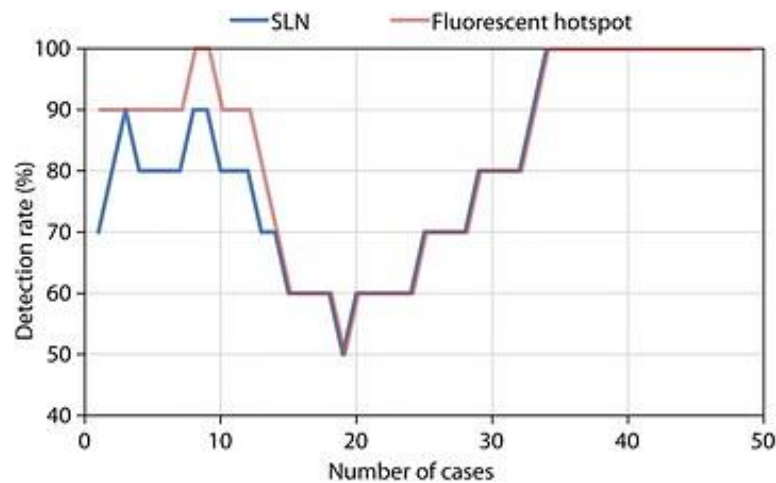
Référence	Type de cancer	Dispositif d'imagerie	Nombre de patientes	Taux de détection globale des GS
<b>Crane</b> [264]	Vulve	Prototype sur mesure	10	Fluorescence = 89,7% Tc-99 = 100% Colorant bleu = 72,4%
<b>Hutteman</b> [267]	Vulve	Mini-FLARE	9	Fluorescence = 100% (Dose optimale d'ICG : 750 µM) Tc-99 = 100% Bleu patenté = 71%
<b>Schaafsma</b> [268]	Vulve	Mini-FLARE	24	Fluorescence = 100% Tc-99 = 100% Bleu patenté = 77%
<b>Mathéron</b> [269]	Vulve	Photodynamic Eye (PDE) (Hamamatsu)	15	Fluorescence = 96% Tc-99 = 98% Colorant bleu = 65%
<b>Verbeek</b> [270]	Vulve	Mini-FLARE	12	Fluorescence = 100% Tc-99 = 100% Colorant bleu = 62%

Au vu des résultats mentionnés dans le tableau 3, la technique par fluorescence semble équivalente à l'utilisation de radio-isotope, et tous deux sont supérieurs à la méthode colorimétrique, dans le cadre de la détection de ganglions sentinelles inguino-fémoraux dans le cancer de la vulve.

Verbeek et al. [270] recommandent alors d'utiliser de manière combinée le radio-isotope  $^{99m}\text{Tc}$  et l'ICG couplé à l'imagerie de fluorescence pour une cartographie optimale du GS.

### 6.2.3 Apprentissage

Les taux de détection des points fluorescents (hotspots) et des GS sont représentés par la courbe d'apprentissage illustrée dans la figure 24, établie dans le cadre d'une étude conduite par Laios et al. [266]. La courbe de détection des hotspots diffère légèrement de celle du taux de détection des GS au début de l'étude, indiquant que certains hotspots contenaient du tissu adipeux. Après une trentaine de cas environ, les taux de détection ont atteint 100%.



**Figure 24 :** Taux de détection des hotspots et des GS dans le cadre d'une courbe d'apprentissage [266].

### 6.2.4 Avantages

Une visualisation transcutanée des ganglions sentinelles après injection d'ICG conduit à des temps de détection plus rapides. Cette détection s'est avérée précise jusqu'à une profondeur d'environ 20 mm sous la peau. Et comme les GS dans le cancer vulvaire sont localisés superficiellement, l'imagerie par fluorescence aurait alors un fort potentiel pour réduire le caractère invasif de la chirurgie car l'excision pourrait être guidée par la fluorescence transcutanée [266].

### 6.2.5 Inconvénients et limites

Certaines études ont rapporté des difficultés observées chez les patientes ayant un IMC élevé ( $> 30\text{kg/m}^2$ ) car l'intensité lumineuse d'excitation disponible ne pouvait pas pénétrer dans la grande épaisseur de tissu [264,266].

Par ailleurs, il a également été constaté un IMC significativement plus élevé dans un groupe de patientes avec échec de la détection de GS, par rapport à un autre groupe dans lequel la cartographie de GS était réussie ( $p = 0,009$ ) [269].

---

# *CONCLUSION*

---

Les cancers gynéco-mammaires constituent plus de la moitié de l'ensemble des cancers féminins, et représentent un grand enjeu en termes de morbidité et de mortalité.

Dans le but d'une meilleure prise en charge, les efforts fournis par les équipes médicales sont colossaux, aboutissant à l'émergence et au développement de nouvelles technologies.

Ainsi l'imagerie de fluorescence a vu le jour, portant avec elle au départ plusieurs promesses concernant l'amélioration des gestes chirurgicaux et la prévention de la morbidité liée aux curages ganglionnaires, et qui actuellement a fait la preuve de sa faisabilité et de son efficacité dans plusieurs indications en chirurgie cancérologique gynéco-mammaire.

La fluorescence ne permet certainement pas que de guider la chirurgie, en effet les propriétés fluorescentes des photosensibilisants sont également exploitées dans le photodiagnostic de lésions cancéreuses et pré-cancéreuses en endoscopie et en chirurgie ouverte, ainsi que dans la thérapie photodynamique qui constitue un domaine en plein essor.

---

# RESUMES

---

## RESUME

**Titre :** Apport de la fluorescence au vert d'indocyanine dans les cancers gynéco-mammaires.

**Auteur :** MRICHI Samia

**Mots-clés :** Fluorescence, cancers gynéco-mammaires, ganglion sentinelle.

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique important pour la plupart des cancers. En ce qui concerne les cancers gynécologiques et mammaires, le traitement chirurgical associe généralement une résection radicale de la tumeur locale et une lymphadénectomie complète. Cependant, cette dernière est pourvoyeuse d'une morbidité accrue en raison du risque de lymphœdème et d'infection de la plaie.

En guise d'alternative, s'est vu développée il y a plusieurs décennies la procédure du ganglion sentinelle (GS) dont le principe est de détecter le premier ganglion lymphatique drainant la tumeur. Elle permet par la même occasion une stadification ganglionnaire plus précise.

Alors que les traceurs colorimétriques et radioactifs, seuls ou combinés, représentent la méthode standard pour la détection du GS, la fluorescence semble être aussi une alternative appropriée et attrayante pour cette même procédure. En effet, il s'agit d'une modalité d'imagerie non radioactive, pour laquelle deux principaux éléments sont nécessaires : un agent fluorescent et un système optique pour l'imagerie peropératoire.

D'autre part, l'imagerie par fluorescence permet également d'améliorer considérablement la détection peropératoire de tissu tumoral. Elle contribue ainsi à améliorer l'identification de métastases péritonéales chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire.

Pour conclure, cette revue de littérature montre que la cartographie des GS par la fluorescence dans les cancers gynéco-mammaires est une technique sûre et efficace avec des taux de détection élevés. Il est vrai qu'actuellement, cette technique est surtout utilisée en conjonction avec la méthode standard, mais elle pourrait à l'avenir la remplacer et comprendre par ailleurs d'autres indications.

## **ABSTRACT**

**Title :** Contribution of indocyanine green fluorescence in gynecologic and breast cancers.

**Author :** MRICHI Samia

**Keywords :** Fluorescence, gynecologic and breast cancers, sentinel lymph node.

The presence of lymphatic metastases of solid tumors is an important factor that affects the prognosis in all types of cancer. In gynecologic and breast cancers, surgical treatment is typically combined with radical excision of the local tumor, with full lymphadenectomy in the drainage areas of the tumor. However, removal of lymph nodes is associated with increased morbidity due to infection, wound breakdown and lymphedema.

As an alternative, the sentinel lymph node procedure (SLN) was developed several decades ago to detect the first draining lymph node from the tumor, allowing also more accurate lymph node staging of cancer. While colorimetric and radioactive tracers, alone or in combination, are the standard method for SLN detection, fluorescence appears to be a suitable and attractive alternative for SLN mapping. Indeed, it is an emerging imaging modality that can be applied intraoperatively without requiring radiocolloid injection, and for which two components are needed: a fluorescent agent and an optical system for intraoperative imaging.

In the other hand, fluorescence imaging can also highly improve the detection of malignant tissue during surgery. It contributes in this way to enhanced intraoperative tumor visualization in patients with intraperitoneal metastases of ovarian cancer.

To sum up, this literature review has shown that SLN mapping with fluorescence imaging in gynecologic and breast cancers is an effective and safe procedure with high overall detection. Currently fluorescence imaging is mostly used in conjunction with the standard procedure, but it might in the future replace the current method and be also easily transferable to other indications.

## ملخص

**العنوان :** مساهمة مضان التصوير بالإنديسيانين الأخضر في سرطان الثدي و السرطانات النسائية.

**الكاتب :** المريشي سامية

**الكلمات الأساسية :** مضان التصوير، سرطان الثدي و السرطانات النسائية، عقدة خافرة.

غزو العقدة اللمفية هو عامل نذير مهم لمعظم السرطانات. بالنسبة لسرطان الثدي و السرطانات النسائية، فإن العلاج الجراحي عادة ما يجمع بين الاستئصال الجذري للورم المحلي و الاستئصال الكامل للعقد اللمفية. لكن يؤدي هذا الأخير إلى زيادة خطر الإصابة بتعفن الجرح و الوذمة اللمفية.

كبدل ، تم تطوير إجراء العقدة الخافرة منذ عدة عقود ، ومبدأها هو الكشف عن العقدة اللمفية الأولى التي تستنزف الورم. في الوقت نفسه ، يسمح بترج العقدة بشكل أكثر دقة .

في حين أن طرق التنبع اللونية والإشعاعية ، وحدها أو مجتمعة ، تمثل الطريقة المرجعية للكشف عن العقدة الخافرة، يبدو أن مضان التصوير أيضا بديل مناسب وجذاب لهذا الإجراء نفسه. في الواقع ، إنها طريقة تصوير غير مشعة، تحتاج فقط إلى عنصرين : الفلورسنت وكيل ونظام بصري للتصوير أثناء العملية.

من ناحية أخرى ، يمكن مضان التصوير أيضا من تحسين الكشف عن الأنسجة الورمية بشكل كبير أثناء الجراحة. وبالتالي فإنه على تحسين تحديد الانبثاث البريتوني في حالة سرطان المبيض .

في الختام ، تظهر مراجعة الأدبيات هذه أن تحديد توزيع العقدة الخافرة في سرطان الثدي و السرطانات النسائية هو تقنية آمنة وفعالة ذات معدلات كشف شامل عالية. صحيح أن مضان التصوير يستخدم حاليا بشكل أساسي بالاقتران مع الطريقة المرجعية، ولكن المستقبل يمكن أن يحل محله و يشمل مؤشرات أخرى.

---

# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] <https://fluoptics.com/limagerie-de-fluorescence/>
- [2] **Source : Globocan 2020** disponible sur : <http://globocan.iarc.fr/>
- [3] **P. Kamina ; Atlas d'Anatomie Humaine.** p 24.
- [4] **KB Clough, D Heitz, RJ Salmon ;** Chirurgie locorégionale des cancers du sein Encyclopédie médico-chirurgicale 41-970.
- [5] **Cornette de Saint Cyr, H. Delmar and C. Aharoni ;** 50ème Congrès national de la SOF.CPRE - Les implants mammaires en chirurgie esthétique et reconstructrice Volume 50, issue 5, October 2005, Pages 451-462.
- [6] **Olivier, J.-B., Verhaeghe, J.-L., Butarelli, M., Marchal, F., & Houvenaeghel, G.** (2006). Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonœud sentinelle. *Annales de Chirurgie*, 131(10), 608–615. doi:10.1016/j.anchir.2006.06.011.
- [7] **Brigitte Maurois, Pierre Kamina ;** Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007, p 2-10.
- [8] **Patrick J. Lynch,** medical illustrator, 2006.
- [9] **Kamina P. ;** Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris; Maloine; 1984; P459; 469; 471-476; 513.
- [10] **Couturaud B, Fitoussi A.** Anatomie. Chirurgie du cancer du sein. Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction. Alfred Fitoussi, Elsevier Masson. nov 2010.
- [11] **Merviel, P., Jouvance, O., Naepels, P., Fauvet, R., Cabry-Goubet, R., Gagneur, O., & Gondry, J.** (2011). Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 39(9), 486–490. doi:10.1016/j.gyobfe. 2010.10.015
- [12] **Registre des cancers de Rabat 2009 – 2012,** disponible sur <https://www.irc.ma/>

- [13] **Arveux, P., & Bertaut, A.** (2015). Évolutions récentes de l'incidence du cancer du sein. *Archives Des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 76(1), 45-46. doi:10.1016/j.admp.2014.12.006.
- [14] **Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC.** Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):580 [e1-580.e9].
- [15] **Gompel A. Hormones et cancers du sein. Presse Med.** (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.021>
- [16] **Layde, P. M., Webster, L. A., Baughman, A. L., Wingo, P. A., Rubin, G. L., & Ory, H. W. (1989).** The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42(10), 963–973. doi:10.1016/0895-4356(89)90161-3
- [17] **Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyrönen, P., & Kauppila, A.** (2001). *Cancer Causes and Control*, 12(6), 491–500. doi:10.1023/a:1011253527605
- [18] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without disease. *Lancet* 2002;360:187–95.
- [19] **Virginie Grouthier Suivi prospectif de 60 femmes présentant une polyadénomatose mammaire : description radiologique et facteurs associés à son évolution. Médecine humaine et pathologie.** 2015. dumas-01223448
- [20] **Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, et al.** Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(15):1179—89.
- [21] **Bats, A.-S. et al. (2020).** Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : diagnostic et implications thérapeutiques. *Annales de Pathologie*. doi:10.1016/j.annpat.2020.01.004

- [22] **Sancho-Garnier H, Colonna M.** *Épidémiologie des cancers du sein.* Presse Med. (2019), [https://doi.org/ 10.1016/j.lpm.2019.09.022](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022).
- [23] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1389-99. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06524-2. PMID: 11705483.
- [24] **Charfi, N., Chaâbane, A., Mnif, F., Ben Jmaâ, M., Hadj Kacem, F., & Abid, M.** (2012). P248 Obésité et cancer. *Diabetes & Metabolism*, 38, A89. doi:10.1016/s1262-3636(12)71350-2
- [25] **Liu, Y., Nguyen, N., & Colditz, G. A. (2015).** Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health*, 11(1), 65–77. doi:10.2217/whe.14.62
- [26] **Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Wright, L. B., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017).** Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research*, 19(1). doi:10.1186/s13058-017-0908-4
- [27] **Belaid, A., Kanoun, S., Kallel, A., Ghorbel, I., Azoury, F., Heymann, S., Bourgier, C. (2010).** Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer/Radiothérapie*, 14, S136–S146. doi:10.1016/s1278-3218(10)70017-2
- [28] **Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ et al.** Breast. In : Amin MB, Edge SB, Greene FL et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. Springer 2017:589-628.
- [29] **Rajeev Ramanah, Bernard Parratte, Chapitre 1 - Anatomie chirurgicale pelvipérinéale,** *Cancers Gynécologiques Pelviens*, 2013, p.3-14, doi.org/10.1016/B978-2-294-72937-9.00001-2.

- [30] **Sénéchal C, et al.** Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des **cancers** de l'endomètre. *Bull Cancer* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.01.006>
- [31] **Doghri R, et al.** Les carcinomes de l'endomètre : étude anatomopathologique et histopronostique à propos de 62 cas dans un centre du Nord tunisien. *Annales de pathologie* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2017.12.001>
- [32] **Albertini AF, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C.** Anatomopathologie des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer* 2012;99:7–12.
- [33] **Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Haie-Meder C, et al.** Recommandations professionnelles pour le cancer de l'endomètre 2010 : utilisation pratique et questions encore émergentes. *Bull Cancer* 2012;99:107–11.
- [34] **Querleu D, et al.** Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG-CNGOF. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.10.008>
- [35] **Bekhouche, A., Pottier, E., Wahab, C. A., Milon, A., Kermarrec, É., Bazot, M., & Thomassin-Naggara, I. (2019).** Nouvelle classification et recommandation de prise en charge du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO). *Imagerie de la Femme*, 29(4), 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2019.09.002>
- [36] **Hélène Sancho-Garnier (2013),** *Cancers gynécologiques pelviens*. Edition Elsevier Masson SAS, p 85-96. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-72937-9.00004-8>. 36
- [37] **De Sanjose S, et al,** Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048-56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20952254.
- [38] **Winer RL, Hugues JP, Feng Q, et al.** Condom use and the risk of genital human papilloma virus infection in young women. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2645–54.

- [39] **Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al.**, International Agency for Research on Cancer, Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case–control study. *Lancet* 2002;359:1085–92.
- [40] **Prise en Charge des Cancers Gynécologiques Pelviens et Mammaires**, Consensus OncoGF 5<sup>ème</sup> édition 2016, Groupement des Gynécologues Obstétriciens De Langue Française de Belgique.
- [41] **Neerja Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan, R, et al:** Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 143 (S2):22–36, 2018. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
- [42] **Docteur Isabelle Ray-Coquard**, Cancers de l'ovaire : les facteurs de risque, disponible sur <https://www.fondation-arc.org/>
- [43] **Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, et al.** Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.014>
- [44] **Lavoué, V., Huchon, C., & Darai, E. (2019).** Prise en charge initiale du cancer épithélial de l'ovaire. Introduction aux Recommandations de pratiques cliniques françaises communes de FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY et labélisées par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. doi:10.1016/j.gofs.2019.01.006
- [45] **Largillier, R., Lescaut, W., Ferrero, J. M., & Guastalla, J. P. (2006).** Facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *Abord clinique*, 113-124. [https://doi.org/10.1007/2-287-30921-7\\_7](https://doi.org/10.1007/2-287-30921-7_7)
- [46] **Berek, J. S., Kehoe, S. T., Kumar, L., & Friedlander, M. (2018).** Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 59–78. doi:10.1002/ijgo.12614
- [47] **Adams, T. S., & Cuello, M. A. (2018).** Cancer of the vagina. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 14–21. doi:10.1002/ijgo.12610

- [48] **Uzan, C., Rouzier, R., & Castaigne, D. (2010).** Vulve et vagin. Tumeurs malignes rares, 613-615. [https://doi.org/10.1007/978-2-287-72070-3\\_99](https://doi.org/10.1007/978-2-287-72070-3_99)
- [49] **Grigsby PW.** Vaginal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002 Apr;3(2):125-30. doi: 10.1007/s11864-002-0058-4.
- [50] **Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM.** Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol.* 2009 Apr; 113(4): 917-24.
- [51] **Hellman K, Lundell M, Silfverswärd C, Nilsson B, Hellström AC, Frankendal B.** Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 May-Jun; 16(3): 1201- 11.
- [52] **Boutkhil, L., Amourak, S., Jayi, S., Alaoui, F. F., Bouguern, H., Chaara, H., & Melhouf, M. A. (2016).** Cancer primitif du vagin et grossesse : à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal*, 23. doi:10.11604/pamj.2016.23.219.7031
- [53] **C. Dran, Chapitre 6 - Anatomie du périnée obstétrical, Traité d'obstétrique, Elsevier Masson, 2010, Pages 50-57, <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-07143-0.50006-8>.**
- [54] **Rogers, L. J., & Cuello, M. A. (2018).** Cancer of the vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 4–13. doi:10.1002/ijgo.12609
- [55] **Coleman, R. L., Ali, S., Levenback, C. F., Gold, M. A., Fowler, J. M., Judson, P. L., Bell, M. C., De Geest, K., Spirtos, N. M., Potkul, R. K., Leitao, M. M., Bakkum-Gamez, J. N., Rossi, E. C., Lentz, S. S., Burke, J. J., Van Le, L., & Trimble, C. L. (2013).** Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary ? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecologic Oncology*, 128(2), 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.034>
- [56] **Cyril Touboul, Sofiane Bendifallah, Catherine Uzan, Olivier Pambou, Bénédicte Lesieur, Roman Rouzier, Chapitre 14 - Prise en charge et traitement du cancer de la vulve et du vagin, Cancers Gynécologiques Pelviens, Elsevier Masson, 2013, Pages 229-240, <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-72937-9.00014-0>.**

- [57] **Dièye A, Shinga BW, Tendeng JN, et al.** Carcinome épidermoïde de la vulve chez une patiente infectée par le VIH-1 en échec de traitement antirétroviral de première ligne [Vulvar squamous cell carcinoma in a HIV-1 infected patient with first-line antiretroviral therapy failure]. *Pan Afr Med J.* 2020;36:181. Published 2020 Jul 14. doi:10.11604/pamj.2020.36.181.20628
- [58] **Julia Chen, Hoang LN,** A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: Evidence from the last decade, *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2020, <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2020.09.009>.
- [59] **OONK MH, HOLLEMA H, DE HULLU JA, VAN DER ZEE AG.** Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:963-71.
- [60] **COULTER J, GLEESON N.** Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:663-81.
- [61] **Bendifallah S., Owen C., Daraï E.** Les indications des ganglions sentinelles dans les cancers gynécologiques (Mai 2019). <https://www.gyneco-online.com/cancerologie/les-indications-des-ganglions-sentinelles-dans-les-cancers-gynecologiques>
- [62] **Zeitoun J., Babin G., & Lebrun J. (2019).** Ganglion sentinelle et cancer du sein : où en est-on en 2019 ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. doi:10.1016/j.gofs.2019.04.002
- [63] **J. Ellart, V. Duquennoy-Martinot (2020).** Technique et indication du ganglion sentinelle dans la chirurgie des tumeurs cutanées, [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-9325\(14\)65526-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-9325(14)65526-6)
- [64] **C. Corone, I. Brenot-Rossi (2010).** Guide pour la rédaction de protocole pour la recherche de ganglion sentinelle dans le cancer du sein, le mélanome et d'autres indications, <https://www.sfmn.org/>

- [65] **S. ALRAN, R. SALMON (2008.)** Examen histologique en extemporané et ganglions sentinelles. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. <http://www.cngof.net/>
- [66] **Cibula D, Oonk MH, Abu-Rustum NR.** Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Feb;27(1):66-72. doi: 10.1097/GCO.0000000000000133.
- [67] **Kim T, Giuliano AE, Lyman GH.** Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1): 4–16.
- [68] **Reyes FJ, Noelck MB, Valentino C, Grasso-Lebeau L, Lang JE.** Complications of methylene blue dye in breast surgery: case reports and review of the literature. *J Cancer* 2011; 2:20.
- [69] **Ahmed M, Purushotham AD, Douek M.** Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15(8): e351–62.
- [70] **Cohen E, et al.** Mise au point sur les méthodes de détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.11.007>
- [71] **Desmettre T., Devoisselle J.M., & Mordon S. (2000).** Fluorescence Properties and Metabolic Features of Indocyanine Green (ICG) as Related to Angiography. *Survey of Ophthalmology*, 45(1), 15–27. doi:10.1016/s0039-6257(00)00123-5.
- [72] **Sabban, F., Collinet, P., Cosson, M., & Mordon, S. (2004).** Technique d'imagerie par fluorescence : intérêt diagnostique et thérapeutique en gynécologie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 33(8), 734-738. doi:10.1016/s0368-2315(04)96635-5.
- [73] **Mordon, S., Maunoury, V., Bulois, P., Rochon, P., Desreumaux, P., & Colombel, J.-F. (2006).** L'imagerie de fluorescence en endoscopie digestive. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 30(1), 165–168. doi:10.1016/s0399-8320(06)73143-8.
- [74] **Lundjohassen, P.** The Dye Dilution Method for Measurement of Cardiac-Output. *Eur. Heart J.*, 1990, 11, 6-12.

- [75] **Paumgartner, G.** The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1975, 105(17), 1-30.
- [76] **Haller, M.; Akbulut, C.; Brechtelsbauer, H.; Fett, W.; Briegel, J.; Finsterer, U.; Peter, K.** Determination of Plasma-Volume with Indocyanine Green in Man. *Life Sci.*, 1993, 53(21). 1597- 1604.
- [77] **Flower, R.W.; Hochheimer, B.F.** Indocyanine green dye fluorescence and infrared absorption choroidal angiography performed simultaneously with fluorescein angiography. *Johns Hopkins Med. J.*, 1976, 138(2), 31-42.
- [78] **Bischoff PM, Flower RW.** Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: A new routine examination or an epilogue? *Doc Ophthalmol* 1985;60:235-91.
- [79] **Homasson JP, Bonniot JP, Angebault M, Renault P, Carnot F, Santelli G.** Fluorescence as a guide to bronchial biopsy. *Thorax* 1985;40:38-40.
- [80] **Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A.** Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 1996;155: 105-9.
- [81] **Vordos, D., & Ploussard, G. (2009).** Cystoscopie en fluorescence pour les tumeurs superficielles de vessie : apport de l'hexaminolévulinate (Hexvix®) et du diagnostic photodynamique. *Progrès En Urologie - FMC*, 19(1), F9–F14. doi:10.1016/s1761-676x(09)70028-8.
- [82] **Lim, C., Vibert, E., Azoulay, D., Salloum, C., Ishizawa, T., Yoshioka, R., Mise, Y., Sakamoto, Y., Aoki, T., Sugawara, Y., Hasegawa, K., & Kokudo, N. (2014).** Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers : Current facts and future implications. *Journal of Visceral Surgery*, 151(2), 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.11.003>
- [83] **Stoffels, I., Dissemond, J., Pöppel, T., Schadendorf, D., & Klode, J. (2015).** Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection. *JAMA Surgery*, 150(7), 617. doi:10.1001/jamasurg.2014.3502

- [84] **Atallah I, et al.** Role of near-infrared fluorescence imaging in the resection of metastatic lymph nodes in an optimized orthotopic animal model of HNSCC. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.022>
- [85] **Rossi, E. C., Ivanova, A., & Boggess, J. F. (2012).** Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: A feasibility study. *Gynecologic Oncology*, 124(1), 78–82. doi:10.1016/j.ygyno.2011.09.025
- [86] **Serge Mordon, Geneviève Bourg-Heckly (2015),** Photodiagnostic et chirurgie guidés par la fluorescence, disponible sur <https://hal.archives-ouvertes.fr/>
- [87] Biologie et Multimedia - UPMC - UFR des Sciences de la Vie (UFR 927). [En ligne] [Citation : 08 Mai 2014.] <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/>.
- [88] **C. Lim et al. (2014).** Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: Current facts and future implications. *Journal of Visceral Surgery*, 151(2), 117–124. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.11.003
- [89] **Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS.** Indocyaninegreen: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest* 1960;39:592—600.
- [90] **Landsman ML, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG.** Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyaninegreen. *J Appl Physiol* 1976;40(4):575—83.
- [91] **HOPEROSS, M, et al.** 1994. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994, Vol. 101, 3.
- [92] **LABORATOIRES SERB. 1 Mars 2013.** Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) de l'Infracyanine® 25 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable. 1 Mars 2013
- [93] **Rubens FD, Ruel M, Fremes SE.** A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG. *Heart Surg Forum* 2002;5(2):141—4.

- [94] **Raabe A, Nakaji P, Beck J, et al.** Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2005;103(6):982—9.
- [95] **Echalier, C., Pluvy, I., & Pauchot, J. (2016).** Angiographie au vert d'indocyanine en chirurgie reconstructrice : revue de la littérature. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 61(6), 858-867. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2016.07.021>
- [96] **Marti A, Jichlinski P, Lange N et al.** Comparison of aminolevulinic acid and hexylester aminolevulinate induced protoporphyrin IX distribution in human bladder cancer. *J Urol* 2003;170:428-32.
- [97] **Camille Giraudeau.** Indocyanine Green : fluorophore ou photosensibilisateur ? : possibilités réglementaires pour une mise à disposition en usage thérapeutique. *Sciences pharmaceutiques*. 2014. hal-01898450
- [98] **Wulf HC, Philipsen P.** Allergic contact dermatitis to 5-aminolaevulinic acid methylester but not to 5-aminolaevulinic acid after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2004;150:143-5.
- [99] **Mustajoki P, Timonen K, Gorchein A, Seppalainen AM, Matikainen E, Tenhunen R.** Sustained high plasma 5-aminolaevulinic acid concentration in a volunteer: no porphyric symptoms. *Eur J Clin Invest* 1992;22:407-11.
- [100] **Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M et al.** Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171: 135-8.
- [101] **Desmettre T, Devoisselle JM, Soulie-Begu S, Mordon S.** [Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG)]. *J Fr Ophtalmol* 1999;22(9):1003-16.
- [102] **Thiberville L, Sutedja T, Vermylen P et al. (1999)** A multicenter European study using the light induced fluorescence endoscopy system to detect precancerous lesions in high risk individual. *Eur Respir J* 14(suppl 30): 2475s.

- [103] **Jichlinski P., Forrer M., Mizeret J., Glanzmann T., Braichotte D., Wagnieres G., Zimmer G., Guillou L., Schmidlin F., Graber P., van den Bergh H., Leisinger H.J.**, Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results, *Lasers Surg. Med.*,1997, 20, p. 402.
- [104] **Manny T.B., Pompeo A.S., Hemal A.K.**, Robotic partial adrenalectomy using indocyanine green dye with near-infrared imaging: the initial clinical experience, *Urology*, 2013, 82, p. 738.
- [105] **Colditz M.J., Jeffree R.L.**, Aminolevulinic acid (ALA)-protoporphyrin IX fluorescence guided tumour resection. Part 1: Clinical, radiological and pathological studies.,*J. Clin. Neurosci.*,2012, 19, p. 1471.
- [106] **Leroy, H.-A., Vermandel, M., Lejeune, J.-P., Mordon, S., & Reyns, N.** (2015). Fluorescence guided resection and glioblastoma in 2015: A review. *Lasers in Surgery and Medicine*, 47(5), 441–451. doi:10.1002/lsm.22359.
- [107] **Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE.** Factors affect-ing failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer: results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99(2):203—8.
- [108] **Guo W, Zhang L, Ji J, Gao W, Liu J, Tong M.** Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol* 2014;12:290.
- [109] **Crane, L.M., Themelis, G., Buddingh, K.T., Harlaar, N.J., Pleijhuis, R.G., Sarantopoulos, A., van der Zee, A.G., Ntziachristos, V., van Dam, G.M.** Multispectral Real-time Fluorescence Imaging for Intraoperative Detection of the Sentinel Lymph Node in Gynecologic Oncology. *J. Vis. Exp.* (44), e2225, doi:10.3791/2225 (2010).
- [110] **McDonald, E. S., Clark, A. S., Tchou, J., Zhang, P., & Freedman, G. M.** (2016). Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(Supplement\_1), 9S–16S. doi:10.2967/jnumed.115.157834

- [111] **Zine-Eddine I. (2018).** Reconstruction mammaire : Etat actuel au Pôle gynécologique-mammaire Centre Sheikha Fatma et perspectives [Thèse de doctorat, Université Mohamed V, Rabat, Maroc]. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16508>
- [112] **Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW.** Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004561. Published 2017 Jan 4. doi:10.1002/14651858.CD004561.pub3
- [113] **McDuff SGR, Mina AI, Brunelle CL, et al.** Timing of Lymphedema After Treatment for Breast Cancer: When Are Patients Most At Risk?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(1):62-70. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.08.036
- [114] **Vincent L, et al.** Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein. *Bull Cancer* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.01.001>
- [115] **Vermersch C, et al.** Place du vert d'indocyanine couplée à l'imagerie par fluorescence dans la recherche du ganglion sentinelle du cancer du sein. *Bull Cancer* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.01.015>.
- [116] **Reyes FJ, Noelck MB, Valentino C, Grasso-Lebeau L, Lang JE.** Complications of methylene blue dye in breast surgery: case reports and review of the literature. *J Cancer* 2011;2:20.
- [117] **Ahmed M, Purushotham AD, Douek M.** Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15(8): e351–62.
- [118] **Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T.** Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2005;12(3):211–5.
- [119] **Inoue T, Nishi T, Nakano Y, Nishimae A, Sawai Y, Yamasaki M, Inaji H.** Axillary lymph node recurrence after sentinel lymph node biopsy performed using a combination of indocyanine green fluorescence and the blue dye method in early breast cancer. *Breast Cancer.* 2016 Mar;23(2):295-300. doi: 10.1007/s12282-014-0573-8. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25348937.

- [120] **Takemoto N, Koyanagi A, Yasuda M, Yamamoto H.** Comparison of the indocyanine green dye method versus the combined method of indigo carmine blue dye with indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node biopsy in breast conservative therapy for stage  $\leq$ IIA breast cancer. *BMC Womens Health*. 2018 Sep 18;18(1):151. doi: 10.1186/s12905-018-0646-5.
- [121] **Guo J, Yang H, Wang S, Cao Y, Liu M, Xie F, Liu P, Zhou B, Tong F, Cheng L, Liu H, Wang S.** Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2017 Nov 2;15(1):196. doi: 10.1186/s12957-017-1264-7.
- [122] **Mieog JSD, Troyan SL, Hutteman M, Donohoe KJ, van der Vorst JR, Stockdale A, et al.** Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *AnnSurgOncol* 2011;18(9):2483–91
- [123] **Van der Vorst, J. R., Schaafsma, B. E., Verbeek, F. P. R., Hutteman, M., Mieog, J. S. D., Lowik, C. W. G. M., Liefers, G. J., Frangioni, J. V., van de Velde, C. J. H., & Vahrmeijer, A. L. (2012).** Randomized Comparison of Near-infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green and 99m Technetium With or Without Patent Blue for the Sentinel Lymph Node Procedure in Breast Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 19(13), 4104-4111. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2466-4>
- [124] **Hutteman M, Mieog JS, van der Vorst JR, Liefers GJ, Putter H, Lowik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL.** Randomized, double-blind comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near-infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127:163–170.
- [125] **Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Hünerbein M.** ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):373–8.

- [126] **Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M.** Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg.* 2009 Nov;96(11):1289-94. doi: 10.1002/bjs.6721. PMID: 19847873.
- [127] **Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S.** Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol* 2011;9:157.
- [128] **Verbeek FP, Troyan SL, Mieog JS, et al.** Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(2):333-342. doi:10.1007/s10549-013-2802-9.
- [129] **HAS.** Place de la technique du ganglion sentinelle dans la stratégie diagnostique de l'envahissement ganglionnaire d'un cancer du sein à un stade précoce; 2011.
- [130] **Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group.** Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer - results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Sep;99(2):203-8. doi: 10.1007/s10549-006-9192-1. Epub 2006 Mar 16.
- [131] **Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM.** Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg.* 2001 Jun;192(6):684-9; discussion 689-91. doi: 10.1016/s1072-7515(01)00858-4. PMID: 11400961.
- [132] **Ban EJ, Lee JS, Koo JS, Park S, Kim SI, Park BW.** How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in T1-2 breast cancer ?. *J Breast Cancer.* 2011;14(4):296-300. doi:10.4048/jbc.2011.14.4.296
- [133] **Dabbs DJ, Johnson R.** The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J.* 2004 May-Jun;10(3):186-9. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21283.x.
- [134] **Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR.** A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Aug;38(8):651-6. doi: 10.1016/j.ejso.2012.05.007. Epub 2012 Jun 14.

- [135] **Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, Akashi S, Kinoshita T.** Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast*. 2010 Jun;19(3):210-3. doi: 10.1016/j.breast.2010.01.014. Epub 2010 Feb 13.
- [136] **Takeuchi, M., Sugie, T., Abdelazeem, K., Kato, H., Shinkura, N., Takada, et al.** (2012). Lymphatic Mapping With Fluorescence Navigation Using Indocyanine Green and Axillary Surgery in Patients With Primary Breast Cancer. *The Breast Journal*, 18(6), 535–541. doi:10.1111/tbj.12004.
- [137] **Hirche C, Mohr Z, Kneif S, Murawa D, Hünerbein M.** High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer. *J Surg Oncol* 2012;105(2):162–6.
- [138] **Tagaya N, Aoyagi H, Nakagawa A, Abe A, Iwasaki Y, Tachibana M, et al.** A novel approach for sentinel lymph node identification using fluorescence imaging and image overlay navigation surgery in patients with breast cancer. *World J Surg* 2011;35(1):154–8.
- [139] **Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Hutteman M, Mieog JS, Lowik CW, Liefers GJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL.** Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4104-11. doi: 10.1245/s10434-012-2466-4.
- [140] **Guenane Y, et al.** Évaluation du vert d'Indocyanine versus Technétium dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. *Ann Chir Plast Esthet* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2016.05.004>
- [141] **Ballardini B, Santoro L, Sangalli C, et al.** The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12): 1332—6.

- [142] **Samorani D, Fogacci T, Panzini I, et al.** The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):64—70.
- [143] **Valente SA, Al-Hilli Z, Radford DM, Yanda C, Tu C, Grobmyer SR.** Near Infrared Fluorescent Lymph Node Mapping with Indocyanine Green in Breast Cancer Patients: A Prospective Trial. *J Am Coll Surg.* 2019 Apr;228(4):672-678. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001. Epub 2018 Dec 21.
- [144] **Papathemelis T, Jablonski E, Scharl A, Hauzenberger T, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Hipp M, Scharl S.** Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM® Fluorescence Camera. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 26;2018:6251468. doi: 10.1155/2018/6251468.
- [145] **Sugie T, Kinoshita T, Masuda N et al.** Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):44-50.
- [146] **Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H, et al.** Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2213—8.
- [147] **Wang Z, Cui Y, Zheng M, Ge H, Huang Y, Peng J, Xie H, Wang S.** Comparison of indocyanine green fluorescence and methylene blue dye in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Gland Surg.* 2020 Oct;9(5):1495-1501. doi: 10.21037/gs-20-671.
- [148] **Vermersch C, Raia-Barjat T, Chapelle C, et al.** Randomized comparison between indocyanine green fluorescence plus (99m)technetium and (99m)technetium alone methods for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Sci Rep.* 2019;9:6943. 145
- [149] **Guo W, Zhang L, Ji J, et al.** Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2014b;12:290.

- [150] **Hirano A, Kamimura M, Ogura K, Kim N, Hattori A, Setoguchi Y, et al.** A comparison of indocyanine green fluorescence imaging plus blue dye and blue dye alone for sentinel node navigation surgery in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13): 4112-6.
- [151] **Thongvitokomarn S, Polchai N.** Indocyanine Green Fluorescence Versus Blue Dye or Radioisotope Regarding Detection Rate of Sentinel Lymph Node Biopsy and Nodes Removed in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(5):1187-1195. Published 2020 May 1. doi:10.31557/APJCP.2020.21.5.1187.
- [152] **Agrawal, S. K., Hashlamoun, I., Karki, B., Sharma, A., Arun, I., & Ahmed, R.** (2020). Diagnostic Performance of Indocyanine Green Plus Methylene Blue Versus Radioisotope Plus Methylene Blue Dye Method for Sentinel Lymph Node Biopsy in Node-Negative Early Breast Cancer. *JCO Global Oncology*, (6), 1225-1231. doi:10.1200/go.20.00165
- [153] **Kedrzycki MS, Leiloglou M, Ashrafian H, Jiwa N, Thiruchelvam PTR, Elson DS, Leff DR.** Meta-analysis Comparing Fluorescence Imaging with Radioisotope and Blue Dye-Guided Sentinel Node Identification for Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2020 Nov 6. doi: 10.1245/s10434-020-09288-7. Epub ahead of print. PMID: 33156466.
- [154] **Yin R, Ding LY, Wei QZ, Zhou Y, Tang GY, Zhu X.** Comparisons of ICG-fluorescence with conventional tracers in sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett.* 2021;21(2):114. doi:10.3892/ol.2020.12375.
- [155] **Mieog JSD, Troyan SL, Hutteman M, Donohoe KJ, van der Vorst JR, Stockdale A, et al.** Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *AnnSurgOncol* 2011;18(9):2483–91.
- [156] **Lyman, G. H. et al.** Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 32, 1365–83 (2014).

- [157] Saint-Paul-de-Vence. Recommandations pour la pratique clinique cancer du sein; 2005;p. 342–79.
- [158] **Sanidas, E. E., de Bree, E. & Tsiftsis, D. D.** How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg.* 185, 202–10 (2003).
- [159] **Vermersch, C.** Etude de faisabilité, évaluant l'intérêt de l'imagerie par fluorescence avec l'ICG associée à la méthode isotopique comme marqueur du ganglion sentinelle dans le cancer du sein (2015).
- [160] **Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al.** Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927–33.
- [161] **Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, Boughey JC, Mittendorf EA, Cox CE, et al.** Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: result of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg.* 2012;256:428–36.
- [162] **Liu J, Huang L, Wang N, Chen P.** Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer. *J Int Med Res.* 2017;45(2):514-524. doi:10.1177/0300060516687149
- [163] **Yuan L, Qi X, Zhang Y, et al.** Comparison of sentinel lymph node detection performances using blue dye in conjunction with indocyanine green or radioisotope in breast cancer patients: a prospective single-center randomized study. *Cancer Biol Med.* 2018;15(4):452-460. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0270.
- [164] **Vermersch C, Raia-Barjat T, Chapelle C, et al.** Randomized comparison between indocyanine green fluorescence plus (99m) technetium and (99m) technetium alone methods for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Sci Rep.* 2019;9:6943.
- [165] **Motomura, K. et al.** Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 29, 604–7 (1999).
- [166] **Zhang, X. et al.** Diagnostic Performance of Indocyanine Green-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 11, e0155597 (2016).

- [167] Institut national du cancer. Évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire dans les cancers du sein opérables d'emblée;2008.
- [168] **Tong M, Guo W, Gao W.** Use of fluorescence imaging in combination with patent blue dye versus patent blue dye alone in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Breast Cancer* 2014;17(3):250.
- [169] **Kitai T, Kawashima M.** Transcutaneous detection and direct approach to the sentinel node using axillary compression technique in ICG fluorescence-navigated sentinel node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2012;19(4):343–8.
- [170] **Mazouni C., Abbaci M., Conversano A., De Leeuw F., Leymarie N.** La chirurgie axillaire du cancer du sein : nouveaux traceurs, nouvelles images. *La Lettre du Sénologue*, N°75, 2017, p10-12. <https://www.edimark.fr/>
- [171] **Grischke EM, Röhm C, Hahn M et al.** ICG fluorescence technique for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a prospective open-label clinical trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):935-40.
- [172] **Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ.** Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 15;93(6):468-74. PMID: 26977831.
- [173] **Sorosky JI.** Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):383-97. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182605bf1. PMID: 22825101.
- [174] **May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J.** Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD007585. PMID: 20091639.
- [175] **Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, Keeney GL, Mariani A, Podratz KC.** Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Oct;127(1):5-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.06.035. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22771890.

- [176] **Bogani G, Raspagliesi F, Leone Roberti Maggiore U, Mariani A.** Current landscape and future perspective of sentinel node mapping in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2018;29:e94.
- [177] **Soderini A, Depietri V, Crespe M, Rodriguez Y, Aragona A.** The role of sentinel lymph node mapping in endometrial carcinoma. *Minerva Ginecol.* 2020 Dec;72(6):367-383. doi: 10.23736/S0026-4784.20.04626-2. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32921021.
- [178] **Barranger, E., Cortez, A., Grahek, D., Callard, P., Uzan, S., & Daraï, É.** (2003). Technique du ganglion sentinelle dans les cancers utérins : revue de la littérature. *Annales de Chirurgie*, 128(10), 680–687. doi:10.1016/j.anchir.2003.10.014.
- [179] **Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, et al.** Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Cancer Update 2018. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;8(3):94-100. Published 2019 Aug 29. doi:10.4103/GMIT.GMIT\_130\_18
- [180] **Querleu D., Darai E., Lecuru F., Raffi A., Chereau E., Collinet P.** Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF) *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(12):715–725.
- [181] **Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group.** ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Epub 2015 Dec 2. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv167-iv168. PMID: 26634381.

- [182] **Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, George S, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL.** Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Feb;16(2):170-199. doi: 10.6004/jnccn.2018.0006.
- [183] **S V, Anirudhan, Balasubramani L.** A Feasibility Study of Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer Using Technetium 99m Nanocolloid. *Indian J Surg Oncol.* 2020 Dec;11(4):699-704. doi: 10.1007/s13193-019-01020-6. Epub 2019 Dec 3. PMID: 33299284.
- [184] **Farzaneh F, Moridi A, Azizmohammadi Z, et al.** Value of Sentinel Lymph Node (SLN) Mapping and Biopsy using Combined Intracervical Radiotracers and Blue Dye Injections for Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(2):431-435. Published 2017 Feb 1. doi:10.22034/APJCP.2017.18.2.431
- [185] **Wu Y, Jing J, Wang J, Xu B, Du M, Chen M.** Robotic-Assisted Sentinel Lymph Node Mapping With Indocyanine Green in Pelvic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:585. Published 2019 Jul 2. doi:10.3389/fonc.2019.00585
- [186] **Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE, Bigsby GE, Brudie LA, Ghurani GB, et al.** A prospective cohort study comparing colorimetric and fluorescent imaging for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017; DOI: 10.1245/s10434-017-5825-3. et minimiser la coloration des tissus pelviens profonds.
- [187] **Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al.** Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131:299–303.
- [188] **Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, et al.** Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111:62–7.

- [189] **Abu-Rustum NR, Houry-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al.** Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol. Oncol* 2009;113:163–9.
- [190] **Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF.** Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: Cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:1704–11.
- [191] **Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J.** Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46601-46610.
- [192] **M. Luyckx, J. Squifflet,** Développement de la technique du ganglion sentinelle dans les cancers de l'endomètre, *Louvain Med* 2016; 135 (2): 89-92.
- [193] **Plante M, Touhami O, Trinh X, et al.** Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near infrared fluorescence imaging in endometrial cancer: A pilot study and review of the literature. *Gynecol oncol* 2015 Jun;137(3):443-7.
- [194] **E.C. Rossi, L.D. Kowalski, J. Scalici, L. Cantrell, K. Schuler, R.K. Hanna, et al.** A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 18 (3) (2017 Mar), pp. 384-392, 10.1016/S1470-2045(17)30068-2
- [195] **A.G. Eriksson, A. Beavis, R.A. Soslow, Q. Zhou, N.R. Abu-Rustum, G.J. Gardner, et al.** A comparison of the detection of sentinel lymph nodes using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging versus blue dye during robotic surgery in uterine cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 27 (4) (2017 May), pp. 743-747. 10.1097/IGC.0000000000000959
- [196] **Capozzi, V. A., Valentina, C., Giulio, S., Alessandra, C., Giulia, G., Giulia, A., Vito, C., & Roberto, B. (2021).** Sentinel node mapping in endometrial cancer : Tips and tricks to improve bilateral detection rate. The sentitricks study, a monocentric experience. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 60(1), 31-35.
- [197] **Indocyanine Green for Injection;** Public Hearing. Docket ID: NDA 11-525-S 017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/011525s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/011525s017lbl.pdf).

- [198] **Papadia, A., Buda, A., Gasparri, M. L., Di Martino, G., Bussi, B., Verri, D., & Mueller, M. D. (2018).** The impact of different doses of indocyanine green on the sentinel lymph-node mapping in early stage endometrial cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. doi:10.1007/s00432-018-2716-3
- [199] **Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, Barakat RR, Levine DA, Leitao MM Jr.** Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):274-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.028. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24582865.
- [200] **Ye L, Li S, Lu W, et al.** A Prospective Study of Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: Is It Effective in High-Risk Subtypes?. *Oncologist*. 2019;24(12):e1381-e1387. doi:10.1634/theoncologist.2019-0113. 188
- [201] **How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, Probst S, Gotlieb R, Brin S, Lau S.** Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Jun;137(3):436-42. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.004. Epub 2015 Apr 12. PMID: 25870917.
- [202] **Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, Mueller MD, Panici PB, Papadia A.** Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3749-3756. doi: 10.1245/s10434-016-5236-x. Epub 2016 May 9. Review. PubMed PMID: 27160526.
- [203] **Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ.** Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):459-476.e10.

- [204] **Tucker K, Staley SA, Gehrig PA, Soper JT, Boggess JF, Ivanova A, Rossi E.** Defining the learning curve for successful staging with sentinel lymph node biopsy for endometrial cancer among surgeons at an academic institution. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Mar;30(3):346-351. doi: 10.1136/ijgc-2019-000942. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31911534.
- [205] **Bedyńska M, Szewczyk G, Klepacka T, et al.** Sentinel lymph node mapping using indocyanine green in patients with uterine and cervical neoplasms: restrictions of the method. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1373-1384. doi:10.1007/s00404-019-05063-6.
- [206] **Zhang X, Bao B, Wang S, Yi M, Jiang L, Fang X.** Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2020 Dec 13. doi: 10.1002/cam4.3645. Epub ahead of print. PMID: 33314779.
- [207] **Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, Rabitti C, Coronetta F, Capelli A, Mancuso S.** Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1996 Jul;62(1):19-24. doi:10.1006/gyno.1996.0184. PMID: 8690286.
- [208] **Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., & Colombo, N.** (2017). Cervical cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv72-iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220> 196
- [209] **Delpech, Y., & Barranger, E.** (2008). Le cancer du col utérin. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 37, F51-F56. [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(08\)75573-x](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(08)75573-x) 197
- [210] **Wang XJ, Fang F, Li YF.** Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2015;32(1):385. doi:10.1007/s12032-014-0385-x

- [211] **Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV.** Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J.* 1999 Feb;92(2):204-8. doi: 10.1097/00007611-199902000-00008.
- [212] **Van der Vorst, J. R., Hutteman, M., Gaarenstroom, K. N., Peters, A. A., Mieog, J. S., Schaafsma, B. E., Kuppen, P. J., Frangioni, J. V., van de Velde, C. J., & Vahrmeijer, A. L. (2011).** Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21(8), 1472–1478. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822b451d>
- [213] **Buda A, Papadia A, Zapardiel I, et al.** From conventional radiotracer Tc-99(m) with blue dye to indocyanine green fluorescence: a comparison of methods towards optimization of sentinel lymph node mapping in early stage cervical cancer for a laparoscopic approach. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(9): 2959- 2965.
- [214] **Beavis AL, Salazar-Marioni S, Sinno AK, et al.** Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2016; 143(2): 302- 306.
- [215] **Balaya V, et al.** Place du ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin débutants. *Bull Cancer* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.06.011>
- [216] **Ramirez, P. T., Frumovitz, M., Pareja, R., Lopez, A., Vieira, M., Ribeiro, R., Buda, A., Yan, X., Shuzhong, Y., Chetty, N., Isla, D., Tamura, M., Zhu, T., Robledo, K. P., Gebiski, V., Asher, R., Behan, V., Nicklin, J. L., Coleman, R. L., & Obermair, A. (2018).** Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(20), 1895-1904. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806395>
- [217] **Persson, J., Geppert, B., Lönnerfors, C., Bollino, M., & Måsbäck, A. (2017).** Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 147(1), 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.131>

- [218] **Ruscito, I., Gasparri, M. L., Braicu, E. I., Bellati, F., Raio, L., Sehouli, J., Mueller, M. D., Panici, P. B., & Papadia, A. (2016).** Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer : Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes - A Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 23(11), 3749-3756. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5236-x>
- [219] **Frumovitz, M., Plante, M., Lee, P. S., Sandadi, S., Lilja, J. F., Escobar, P. F., Gien, L. T., Munsell, M. F., & Abu-Rustum, N. R. (2018).** The FILM Trial : A randomized phase III multicenter study assessing near infrared fluorescence in the identification of sentinel lymph nodes (SLN). *Gynecologic Oncology*, 149, 7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.023>
- [220] **Lührs O, Ekdahl L, Lönnerfors C, Geppert B, Persson J.** Combining Indocyanine Green and Tc<sup>99m</sup>-nanocolloid does not increase the detection rate of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer compared to Indocyanine Green alone. *Gynecol Oncol*. 2020 Feb;156(2):335-340. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.026. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31780237.
- [221] **Buda A, Bussi B, Di Martino G, Di Lorenzo P, Palazzi S, Grassi T, Milani R.** Sentinel Lymph Node Mapping With Near-Infrared Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green: A New Tool for Laparoscopic Platform in Patients With Endometrial and Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Feb 1;23(2):265-9. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.022. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26455525.
- [222] **Kim JH, Kim DY, Suh DS, et al.** The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):52. Published 2018 Mar 9. doi:10.1186/s12957-018-1341-6
- [223] **Plante M, Renaud M-C, Têtu B, Harel F, Roy M.** Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):494–503.
- [224] **Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, et al.** Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009;115(3):453–5.

- [225] **Buda A, Crivellaro C, Elisei F, et al.** Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer <sup>99m</sup>Tc and/or blue dye. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(7):2183-2191.
- [226] **Eriksson, A. G. Z., Montovano, M., Beavis, A., Soslow, R. A., Zhou, Q., Abu-Rustum, N. R., Gardner, G. J., Zivanovic, O., Barakat, R. R., Brown, C. L., Levine, D. A., Sonoda, Y., Leitao, M. M., & Jewell, E. L. (2016).** Impact of Obesity on Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Newly Diagnosed Uterine Cancer Undergoing Robotic Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, 23(8), 2522-2528. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5134-2>
- [227] **Schols RM, Connell NJ, Stassen LP.** Near-infrared fluorescence imaging for real-time intraoperative anatomical guidance in minimally invasive surgery: a systematic review of the literature. *World J Surg.* 2015;39:1069–79.
- [228] **Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, et al.** Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):96-101. doi:10.1016/j.ygyno.2017.02.005
- [229] **M. Luyckx, M. Jouret, F. Grandjean, M. Waterkeyn, J-P. Van Gossum, N. Dubois, J-F Baurain, J-L. Squifflet,** Amélioration de la prise en charge des cancers de l’ovaire par la centralisation de la chirurgie : L’expérience de L’UNGO après 1 an de collaboration et obtention de l'accréditation ESGO en 2019, *Louvain Med* 2019; 138 (8): 452-458.
- [230] **Kerbage Y, et al.** Métastases péritonéales microscopiques des cancers épithéliaux de l’ovaire. Pertinence clinique, outils diagnostiques et thérapeutiques. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.03.011>
- [231] **Vergote I, Trope CG, Amant F, et al.** Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.
- [232] **Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, et al.** Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIc to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(8):1337-1343.

- [233] **Azaïs H, Betrouni N, Mordon S, Collinet P.** Targeted approaches and innovative illumination solutions: a new era for photodynamic therapy applications in gynecologic oncology? *Photodiagn Photodyn Ther Mars* 2016;128–9.
- [234] **Hornung R, Major AL, McHale M, Liaw LH, Sabiniano LA, Tromberg BJ, et al.** In vivo detection of metastatic ovarian cancer by means of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in a rat model. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5(2):141–8.
- [235] **Major AL, Rose GS, Chapman CF, Hiserodt JC, Tromberg BJ, Krasieva TB, et al.** In vivo fluorescence detection of ovarian cancer in the NuTu-19 epithelial ovarian cancer animal model using 5-aminolevulinic acid (ALA). *Gynecol Oncol* 1997;66(1):122–32.
- [236] **Guyon L, Ascencio M, Collinet P, Mordon S.** Photodiagnosis and photodynamic therapy of peritoneal metastasis of ovarian cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012;9(1):16–31.
- [237] **Löning M, Diddens H, Küpker W, Diedrich K, Hüttmann G.** Laparoscopic fluorescence detection of ovarian carcinoma metastases using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. *Cancer* 2004;100(8):1650–6.
- [238] **Hillemanns P, Wimberger P, Reif J, Stepp H, Klapdor R.** Photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for intraoperative detection of peritoneal metastases of ovarian cancer: a feasibility and dose finding study. *Lasers Surg Med* 2016.
- [239] **Liu Y, Endo Y, Fujita T, Ishibashi H, Nishioka T, Canbay E, et al.** Cytoreductive surgery under aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer and primary peritoneal carcinoma: results of a phase I trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4256–62.
- [240] **Van Dam GM, Themelis G, Crane LMA, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Kelder W, et al.** Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- $\alpha$  targeting: first in-human results. *Nat Med* 2011;17(10):1315–9.

- [241] **Tummers QRJG, Hoogstins CES, Gaarenstroom KN, Kroon CD de, Poelgeest MIE van, Vuyk J, et al.** Intraoperative imaging of folate receptor alpha positive ovarian and breast cancer using the tumor specific agent EC17. *Oncotarget* 2016;7(22):32144–55.
- [242] **Hoogstins CES, Tummers QRJG, Gaarenstroom KN, Kroon CD de, Trimbos JBMZ, Bosse T, et al.** A Novel Tumor-Specific Agent for Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Translational Study in Healthy Volunteers and Patients with Ovarian Cancer. *Am Assoc Cancer Res* 2016;22(12):2929–38.
- [243] **Tummers QRJG, Hoogstins CES, Peters AAW, de Kroon CD, Trimbos JBMZ, van de Velde CJH, et al.** The Value of Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging Based on Enhanced Permeability and Retention of Indocyanine Green: Feasibility and False-Positives in Ovarian Cancer. *PLoS ONE* 2015;10(6).
- [244] **Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H, Nishino E, Endou Y, Sako S, et al.** 5-Aminolevulinic acid fluorescence in detection of peritoneal metastases. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2016;17(4):2271–5.
- [245] **Löning MC, Diddens HC, Holl-Ulrich K, Löning U, Küpker W, Diedrich K.** Fluorescence staining of human ovarian cancer tissue following application of 5-aminolevulinic acid: fluorescence microscopy studies. *Lasers Surg Med* 2006.
- [246] **Canis M, Botchorishvili R, Berreni N, Manhes H, Wattiez A, Mage G, et al.** 5-aminolevulinic acid-induced (ALA) fluorescence for the laparoscopic diagnosis of peritoneal metastasis. *AST An experimental study. Surg Endosc* 2001;15(10):1184–6.
- [247] **Lüdicke F, Gabrecht T, Lange N, Wagnières G, van den Bergh H, Berclaz L, et al.** Photodynamic diagnosis of ovarian cancer using hexaminolaevulinate: a preclinical study. *Br J Cancer* 2003;88(11):1780–4.
- [248] **Collinet P, Sabban F, Cosson M, Farine MO, Villet R, Vinatier D, et al.** Laparoscopic photodynamic diagnosis of ovarian cancer peritoneal micro metastasis: an experimental study. *Photochem Photobiol* 2007;83(3):647–51.

- [249] **Regis C, Collinet P, Farine MO, Mordon S.** Comparison of aminolevulinic acid- and hexylester aminolevulinate-induced protoporphyrin IX fluorescence for the detection of ovarian cancer in a rat model. *Photomed Laser Surg* 2007;25(4):304–11.
- [250] **Chan JK, Monk BJ, Cuccia D, Pham H, Kimel S, Gu M, et al.** Laparoscopic Photodynamic Diagnosis of Ovarian Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid in a Rat Model. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):64–70.
- [251] **Almerie MQ, Gossedge G, Wright KE, Jayne DG.** Photodynamic diagnosis for detection of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Res* 2015;195(1):175–87.
- [252] **Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, et al (eds):** Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 3rd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [253] **Frumovitz M, Gayed IW, Jhingran A, Euscher ED, Coleman RL, Ramirez PT, Levenback CF.** Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with vaginal cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Mar;108(3):478-81. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.001. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18190952.
- [254] **Lee IO, Lee JY, Kim S, Kim SW, Kim YT, Nam EJ.** Sentinel lymph node mapping with indocyanine green in vaginal cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(4):e29. doi:10.3802/jgo.2017.28.e29
- [255] **Montemorano L, Vetter MH, Blumenfeld M, O'Malley DM.** Positive sentinel lymph node in a patient with clinical stage I vaginal cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;33:100599. Published 2020 Jun 14. doi:10.1016/j.gore.2020.100599
- [256] **DiSaia PJ, Creasman WT, and Rich WM,** An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*, 1979. 133(7): p. 825–32.
- [257] **Chan JK, et al.,** Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(3): p. 636–41.
- [258] **Preti M, et al.,** Superficially invasive carcinoma of the vulva: diagnosis and treatment. *Clin Obstet Gynecol*, 2005. 48(4): p. 862–8.
- [259] **Rouzier R, et al.,** Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg*, 2003. 196(3): p. 442–50.

- [260] **Levenback CF, et al.**, Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2012. 30(31): p. 3786–91.
- [261] **Oonk MH, et al.**, Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*, 2010. 11(7): p. 646–52.
- [262] **Broach V, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al.** Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):383-386. doi:10.1136/ijgc-2019-000936
- [263] **Te Grootenhuis NC, et al.**, Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol*, 2016. 140(1): p. 8–14
- [264] **Crane LM, Themelis G, Arts HJ, Buddingh KT, Brouwers AH, Ntziachristos V, van Dam GM, van der Zee AG.** Intraoperative near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. *Gynecol Oncol*. 2011 Feb;120(2):291-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.009. Epub 2010 Nov 6.
- [265] **Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al.** Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2837-2846. doi:10.1038/bjc.2014.205
- [266] **Laios A, Volpi D, Tullis ID, Woodward M, Kennedy S, Pathiraja PN, Haldar K, Vojnovic B, Ahmed AA.** A prospective pilot study of detection of sentinel lymph nodes in gynaecological cancers using a novel near infrared fluorescence imaging system. *BMC Res Notes*. 2015 Oct 26;8:608. doi: 10.1186/s13104-015-1576-z.
- [267] **Hutteman M, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, Peters AA, Mieog JS, Schaafsma BE, Lowik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL.** Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012, 206(1):89 e81-85.

- [268] **Schaafsma BE, Verbeek FPR, Peters AAW, van der Vorst JR, de Kroon CD, van Poelgeest MIE, Trimbos JBMZ, van de Velde CJH, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Gaarenstroom KN.** Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers. *Bjog-Int J Obstet Gy.* 2013;120(6):758–764. doi: 10.1111/1471-0528.12173.
- [269] **Matheron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, Kleinjan GH, van Driel WJ, Trum JW, Vegt E, Kenter G, van Leeuwen FW, Valdes Olmos RA.** Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):720–725. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.007.
- [270] **Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, et al.** Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(6):1086-1093. doi:10.1097/IGC.0000000000000419.

## Serment d'Hippocrate

---

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولى عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - < وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشريفة في جاعلا صحة مريضى هد في الأول.
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشريفة.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 206

سنة : 2021

# مساهمة مضان التصوير بالإندوسيانين الأخضر في سرطان الثدي والسرطانات النسائية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

## من طرف

السيدة سامية المريشي  
المزودة في 23 أكتوبر 1995 بالرباط

## لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مضان التصوير؛ سرطان الثدي والسرطانات النسائية؛ عقدة خافرة

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس و مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد حفيظ حاشي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد فؤاد التيجامي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد الطيب كبداني

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيدة رشيدة لتيب

أستاذة في طب الأشعة