



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0535301111 +0535111111 +0535111111
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 235/19

**CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE LOCALISES
ET LOCALEMENT AVANCES
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE CHU HASSAN II FES
(A propos de 29 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/12/2019

PAR

Mme. EL MELIANI OUIAME

Née le 18 Juin 1992 à Taounat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer épithélial de l'ovaire - Cancer localisé et localement avancé - Chimiothérapie

JURY

- | | |
|---|-------------------------|
| M. MELLAS NAWFEL..... | PRESIDENT ET RAPPORTEUR |
| Professeur d'Oncologie Médicale | |
| M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH..... | } JUGES |
| Professeur de Gynécologie Obstétrique | |
| M. FETOHI MOHAMED..... | |
| Professeur agrégé d'Oncologie Médicale | |
| Mme. ARIFI SAMIA..... | } MEMBRE ASSOCIE |
| Professeur agrégé de Biologie cellulaire | |
| Mme. OUALLA KARIMA | |
| Professeur assistant d'Oncologie Médicale | |

PLAN

INTRODUCTION	8
MATERIELS ET METHODES	10
I. Type d'étude	11
II. Population cible.....	11
III. Collecte de données	11
IV. Objectifs de l'étude.....	12
RESULTATS	13
I. Profil épidémiologique	14
A. Age	14
B. Poids.....	15
II. Antécédents	16
A. Gynéco- obstétricaux	16
1. Statut ménopausal	16
2. Parité.....	17
3. Contraception orale.....	17
B. Médicaux.....	18
C. Chirurgicaux	19
D. Familiaux	19
III. Données cliniques	20
A. Circonstances de découverte	20
B. Examen clinique.....	21
Statut de l'OMS	21
III. Données paracliniques	22
A. Imagerie.....	25
B. Marqueurs tumoraux	25
IV. Etude anatomopathologique	24

A. Type histologique	23
B. Localisation	24
C. Classification de FIGO.....	25
D. Grade histologique.....	26
VI. Traitement.....	27
A. chirurgie	27
B. chimiothérapie	28
1. chimiothérapie néoadjuvante.....	28
2. chimiothérapie adjuvante	28
C. Evolution.....	29
D. Toxicité de la chimiothérapie	33
1. Toxicité clinique	33
2. Toxicité biologique.....	35
E. La thérapie ciblée	34
Toxicité au Bevacizumab.....	34
VII. La survie	35
A. Survie globale	37
B. Survie sans rechute	37
DISCUSION	39
I. Epidémiologie	40
A. Fréquence.....	40
B. Facteurs de risque et Facteurs protecteurs	42
II. Diagnostic positif.....	60
A. Circonstances de découverte	60
B. Examen clinique	62
C. Examens paracliniques.....	63

III- Etude anatomo- pathologique	83
A. Type histologique.....	83
B. Grade histologique	89
C. Classification	90
IV . Biologie moléculaire	94
V. Bilan pré- thérapeutique	99
VI.Traitement	100
A. Les buts	100
B. Les moyens	100
1. La chirurgie	100
2. Traitements adjuvants	124
C. Indications thérapeutiques	128
VII. Toxicité du la chimiothérapie	137
Toxicité de BEVACIZUMAB.....	137
VIII. Evolution et enjeux	141
1. rechite tardive	141
2. rechute précoce	142
IX. Mécanismes de la chimiorésistance des cancers ovariens :.....	149
X. Surveillance post- thérapeutique	153
XI. Evaluation de la qualité de vie	155
XII .Pronostic.....	158
Résumés	159
Bibliographie.....	170

ABREVIATIONS

ACE	: Antigène carcino- embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Akt	: Serine/ threonine kinase
ARID1A	: L'AT- rich interactive domain containing protein 1A
ASCO	: American society of clinical oncology
BRCA1 / 2	: breast cancer ½
CA125	: Antigène tumoral 125
CA19- 9	: Antigène carbohydate 19- 9
CCNE1	: Cyclin E1
cdk2	: Cyclin- dependent kinase
CEO	: Cancer épithélial de l'ovaire
CK20	: Cytokeratin 20
CK7	: Cytokeratin 7
CO	: Cancer ovarien
COCC	: Carcinome ovariens a cellules claires
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
ERBB 2	: Avian erythroblastosis oncogene B 2
FDG	: Fluoro déoxy glucose
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
FSH	: Hormone folliculostimulante
GOG	: Gyneco Oncology Group
GTPase	: Guanosine triphosphatase ⁻
HCG	: humain chorionic gonadotropin

HER2	: Human growth factor receptor 2
hsp90	: Heat- shock protein 90 .
HTSCA	: Hysterectomie totale sans conservation annexielle
IGF1R	: Insulin- like growth factor receptor 1
IMC	: Indice de la masse corporelle
LH	: Hormone lutéinisante
MAPK	: Mitogen- activated protein kinase
MAPK15	: Mitogen- Activated Protein Kinase 15
MIP	: Maladie inflammatoire pelvienne
MMR	: MisMatch repair
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
MUC16	: Mucin- 16
Myc	: Myelocytomatosis oncogene
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NF1	: Neurofibromatosis 1
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
P53	: Tumor protein 53
PARP	: Poly [ADP- ribose] polymérase
PI3K	: Phospho- inositide- 3 kinase
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
Raf	: Serine/ threonine protein kinase
Ras	: Rat sarcoma virus
RCP	: Reunion de concertation pluridisciplinaire
ROS	: Reactive oxygen species
SSP	: Survie sans progression
STIC	: Carcinome séreux tubaire in sit

TCGA	: The cancer Genome Atlas
TDM-TAP	: Tomodensitométrie thoraco- abdominopelvienne.
TEP	: Tomographie par émission de positron.
THM	: Traitement hormonal de la ménopause
TILT	: Lésion tubaire intraépithéliale en transition
TNM	: Tumor Nodes Metastases
VEGFA	: Vascular endothelial growth factor
WT1	: Wilms tumor protein 1

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire représente le huitième cancer le plus fréquent chez les femmes et le 18e cancer le plus répandu dans le monde [1]. On distingue plusieurs types en fonction du tissu d'origine dont les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes et représentent environ 65 % des cancers de l'ovaire.

Les deux tiers des cancers épithéliaux de l'ovaire (CEO) surviennent après 55 ans, avec une symptomatologie trompeuse et un diagnostic tardif dans 70% vu la situation anatomique profonde de l'ovaire et l'absence d'une symptomatologie spécifique.

Le traitement de ces tumeurs repose essentiellement sur la chirurgie et la chimiothérapie, après un diagnostic histologique et une classification exacte, l'exérèse tumorale doit être satisfaisante et la plus complète possible dès le départ. C'est une maladie chimio sensible et a bénéficié des progrès thérapeutiques ces dernières années concernant la chimiothérapie et le développement des thérapies ciblées notamment les antiangiogéniques.

Cependant, le pronostic de la maladie reste sombre: avec une survie à 5 ans qui approche des 90 % pour les stades I et qui chute à 33 % pour les stades III et IV [2,3].

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'expérience du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès dans le prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire localisés et localement avancés à travers une étude rétrospective incluant 29 cas, durant une période de 6 ans, allant de janvier 2011 au décembre 2017. Et ceci en évaluant les aspects épidémiologiques, anatomo- pathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie puis en les comparants avec les données de la littérature.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive.

II. Population cible :

La population cible est constituée de toutes les patientes, présentant un cancer épithélial de l'ovaire localisé et localement avancé prises en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 6 ans s'étalant du Janvier 2011 au Décembre 2017.

III. Collecte de données :

Notre source de données était :

- Le registre hospitalier du service d'oncologie médicale de CHU Hassan II de Fès.
- Les dossiers médicaux du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès.
- Le système d'information «Hosix» pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles et anatomo-pathologiques réalisées.

Dans une première étape, nous avons éliminé tous les dossiers ne répondant pas aux critères de l'inclusion dans notre étude, notamment les erreurs d'enregistrement, les patientes n'ayant pas le diagnostic du cancer de l'ovaire, les autres types des cancers de l'ovaire et tous les stades métastatiques du cancer épithélial de l'ovaire (stade IV de la FIGO)

Finalement nous avons inclus dans notre analyse (29) patientes colligées au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II FES.

IV. Objectifs de l'étude :

- Déterminer la fréquence des tumeurs épithéliales de l'ovaire localisées et localement avancées
- Décrire leurs aspects cliniques, paracliniques et anatomo-pathologiques.
- Evaluer les moyens thérapeutiques.
- Evaluer les résultats du traitement.

Pour bien mener cette étude, nous avons établi une fiche d'exploitation (annexe 1).

RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

A. Age

Chez nos patientes la moyenne d'âge était de 51 ans avec des extrêmes de 19 et 71ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 51ans et 60ans

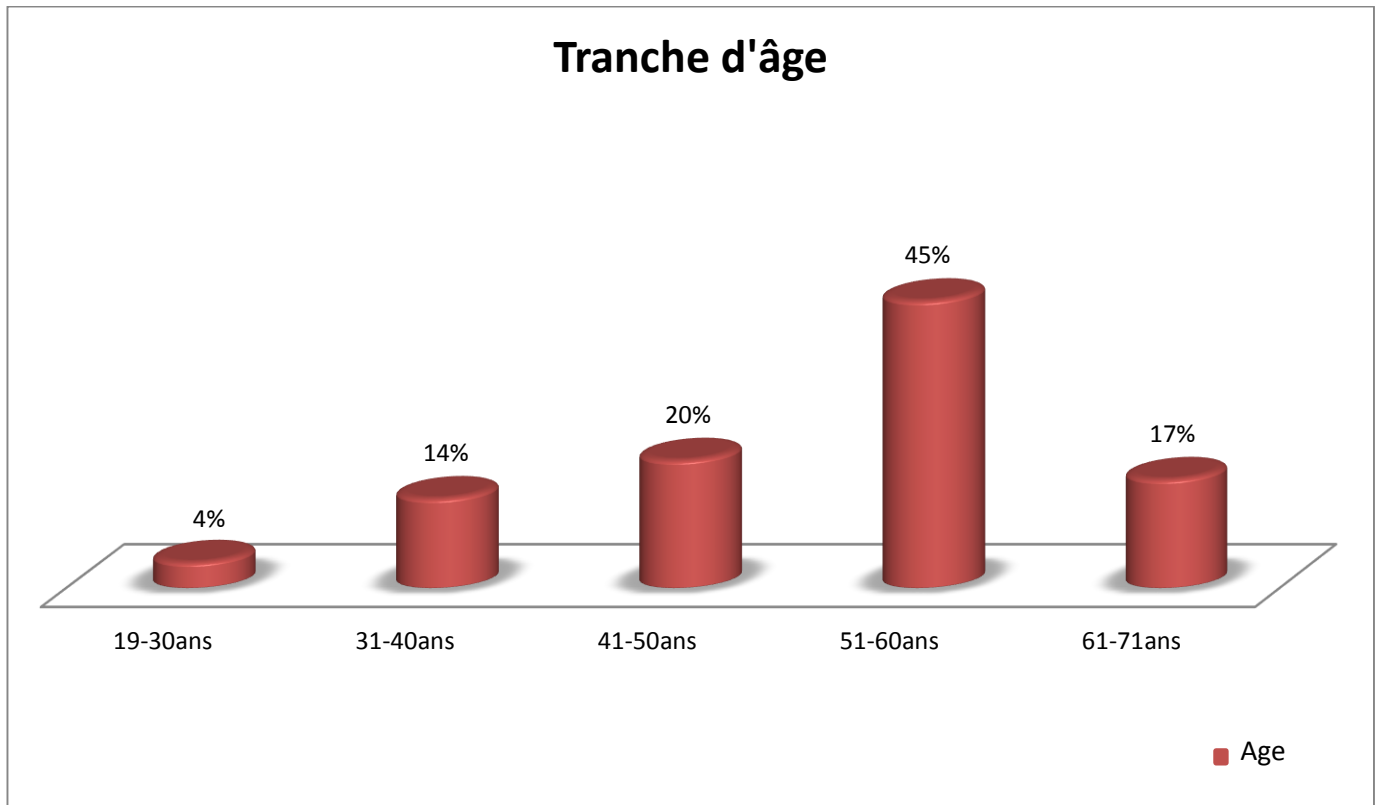


Figure1: Répartition de la population selon l'âge

B. Poids

Dans notre série le poids des patientes variait entre 40kg et 90kg avec une majorité de 34% qui se situe entre 51 kg et 60kg.

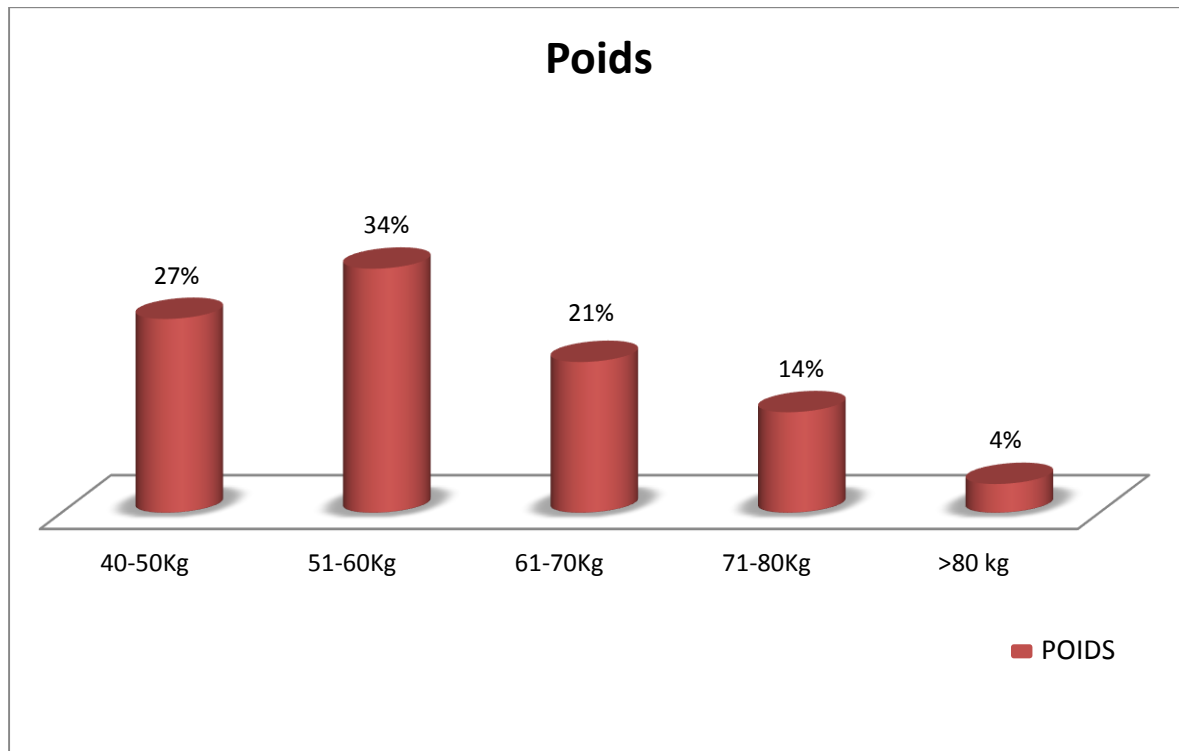


Figure 2: la répartition de population selon le poids

II. Antécédents

A. Gynéco- obstétricaux

1. Le statut ménopausal :

Dans notre série nos patientes sont ménopausées dans 69 % des cas et sont en activité génitale dans 31% des cas.

Tableau 1: Répartition de la population selon le statut ménopausal

le statut ménopausal	Nombre de cas	%
Ménopause	20	69 %
En activité génitale	9	31 %

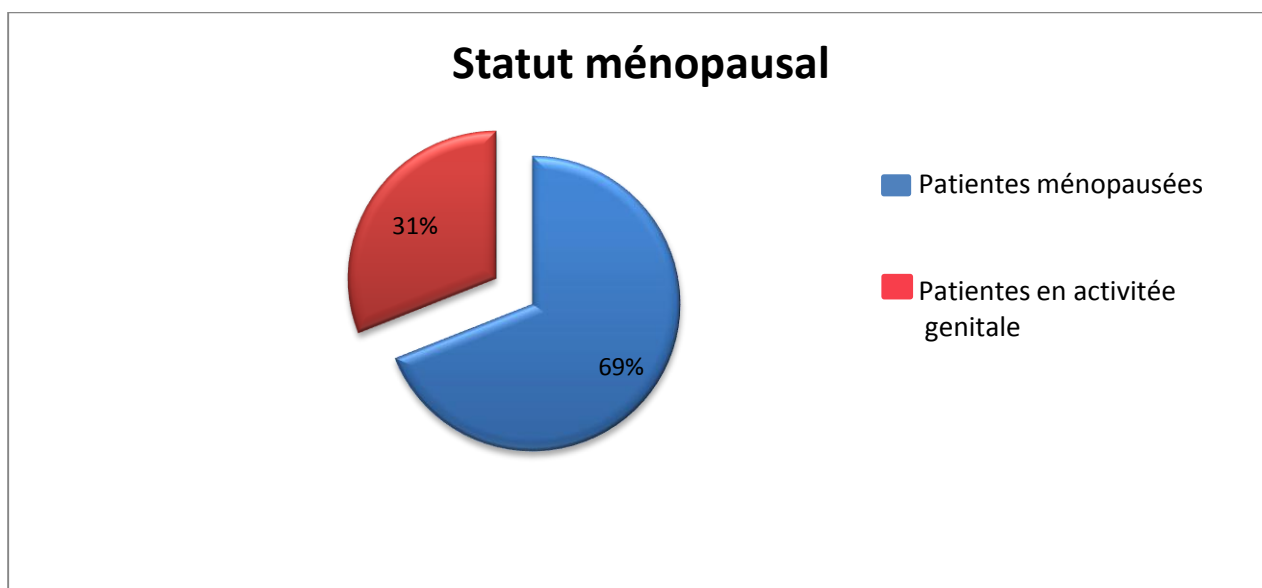


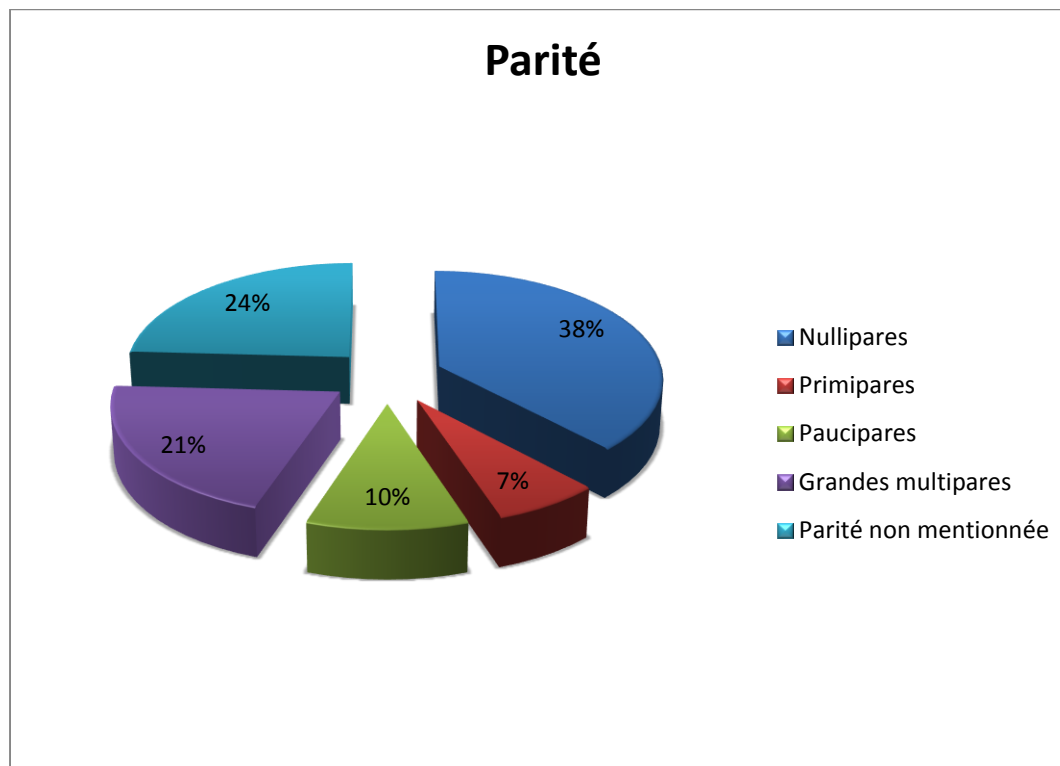
Figure 3: Diagramme montrant le statut ménopausal

2. Parité :

Sur les 29 cas de notre série, 11 patientes étaient nullipares soit 38 %, 11 patientes étaient multipares soit 38 % des cas, alors que chez 7 patientes le paramètre de parité n'a pas été mentionné.

Tableau 2 : Répartition de la population selon la parité

Parité	Nombre de cas	%
Nullipares	11	37,93%
Primipares	2	6,90%
Paucipares (2- 3)	3	10,35%
Grandes multipares > 4	6	20,69%
Parité non mentionnée	7	24,13%

**FIGURE 4 : Répartition de la population selon la parité**

3. Contraception orale

- Une contraception orale a été utilisée chez seulement 2 patientes pendant une durée imprécise soit 7% des cas.
- 12 de nos patientes soit 41% des cas n'ont pris aucun moyen contraceptif.
- Alors que chez 15 patientes soit 52% des cas le paramètre de contraception n'a pas été mentionné .

Tableau 3 : répartition de la population selon l'utilisation ou non d'un moyen contraceptif

Contraception	Nombre de cas	%
Contraception orale	2	7%
Pas de contraception	12	41%
Contraception non mentionnée	15	52%

B. Médicaux :

Un antécédent médical a été retrouvé chez 10 patientes soit 34,5 % des cas.

Tableau 4: Répartition des patientes selon les ATCDS médicaux

ATCDS Médicaux	Nombre de cas	%
Diabète	5	17,24 %
HTA	2	6,89 %
Dysthyroïdie	1	3,5 %
Cardiopathie	1	3,5 %
Autre:poliomyélite	1	3,5 %

C. Chirurgicaux :

Un antécédent chirurgical a été retrouvé chez 6 patientes soit 21% des cas.

D. Antécédents familiaux:

Un antécédent familial a été trouvé chez 2 patientes soit 7% des cas.

Tableau 5: Répartition des patientes selon les ATCDS familiaux

ATCD familial	Nombre de cas	%
Cancer gynécologique chez la mère probablement ovarien	1	3,5%
Cancer de sein chez une sœur	1	3,5%

III. Données cliniques

A. Circonstances de découverte

Au moment du diagnostic la douleur pelvienne a été le signe révélateur le plus fréquent chez 21 cas soit 72,41% suivie de l'augmentation du volume de l'abdomen qui a été observée chez 13 patientes soit 44,82% ,avec une constatation d'autres signes type: métrorragies chez 4 patientes soit 13,78%,perception de masse abdomino-pelvienne chez 4 patientes soit 13,78%,AEG chez 2 cas soit 6,89 %,leucorrhée chez 1 patiente et anémie réfractaire au traitement chez 1 patiente soit 3,45 %.

On note aussi que chez 1 patiente la découverte du cancer de l'ovaire était fortuite.

Tableau 6 : Signes cliniques révélateurs

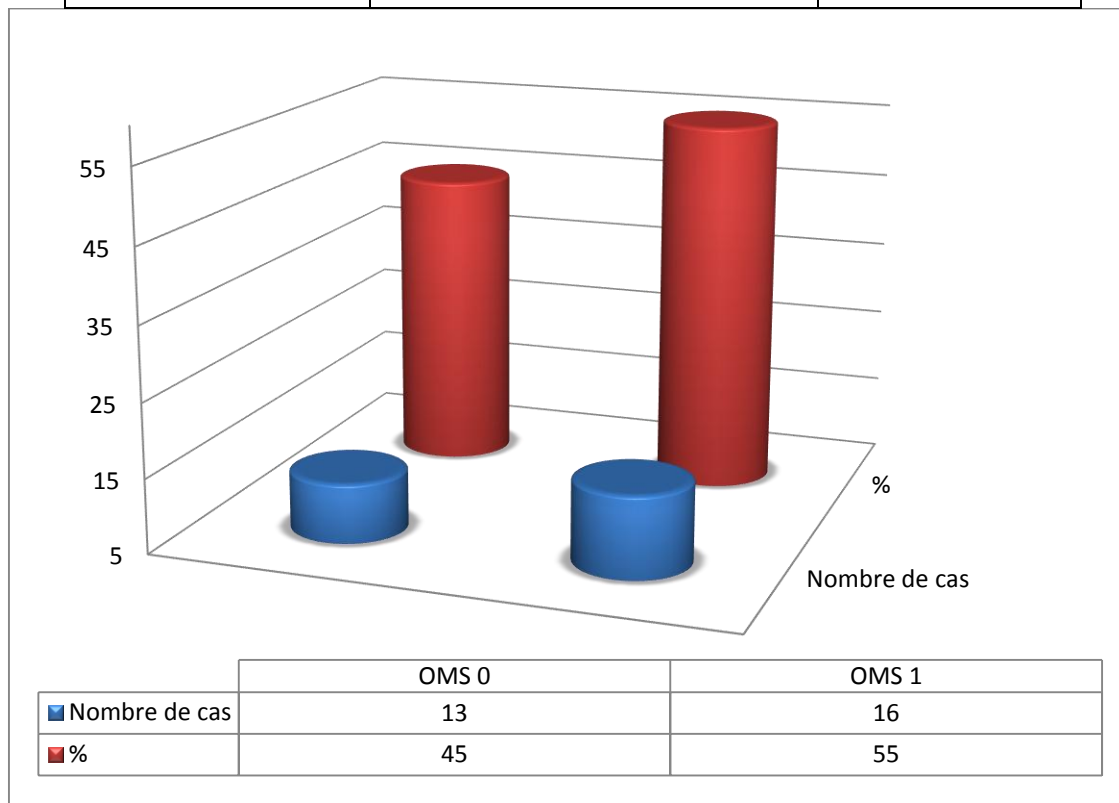
Circonstances de découverte	Nombre de cas	%
Douleur	21	72,41 %
Augmentation du volume abdominal	13	44,82 %
Métrorragies	4	13,79 %
Perception de masse abdomino-pelvienne	4	13,79 %
AEG	2	6,89 %
Anémie	1	3,45 %
Leucorrhées	1	3,45 %
Découverte fortuite	1	3,45 %

B. Examen clinique :**Statut de l'OMS :**

Dans notre série 16 patientes avaient un statut OMS à 1 soit 55,17% contre 13 patientes qui avaient un statut OMS à 0 soit 44,83 %.

Tableau 7 : répartitions des patientes selon le statut OMS

Score	Nombre de cas	%
0	13	44,83
1	16	55,17

**Figure 5 : répartition des patientes selon le statut OMS**

IV. Données paracliniques

A. Imagerie:

- la TDM TAP était réalisée chez toutes nos patientes soit 100%,
- l'échographie pelvienne était réalisée chez 18 patientes soit 62%,
- l'IRM pelvienne était réalisée chez 2 patientes soit 7%.

Tableau 8: Répartition des patientes selon l'examen radiologique réalisé

Examen radiologique	Nombre de cas	%
TDM TAP	29	100%
Echographie pelvienne	18	62%
IRM pelvienne	2	7%

B. Dosage des marqueurs tumoraux

1. CA 125

Ce dosage a été réalisé chez toutes nos patientes dont chez 16 cas (55,17%) le dosage était élevé $> 35U/ml$; et chez 13 cas (44,82%) il était normal $< 35U/ml$.

2. CA19- 9

Le dosage de ce marqueur tumoral a été réalisé chez 7 patientes soit 24,13 %, dont chez 6 cas le dosage s'est révélé négatif.

3. ACE

Ce dosage a été pratiqué chez 4 patientes soit 13,79% dont il s'est révélé négatif chez toutes ces patientes.

V Etude anatomopathologique

A. Type histologique

Dans notre série l'examen anatomopathologique a permis de distinguer 5 sous-types histologiques des tumeurs épithéliales de l'ovaire:

Les carcinomes séreux chez 19 cas (65,52%), Les carcinomes endométrioides chez 3 cas (10,34%), Les carcinomes mucineux chez 3 cas (10,34%), Les carcinomes à cellules transitionnelles chez 2 cas (6,89%), et 2 cas (6,89%) de carcinome mixte (séreux+mucineux et séreux avec composante à cellules claires).

Tableau 9 : répartitions des patientes selon les types histologiques

Type histologique	Nombre de cas	%
Séreux	19	65,52%
endométrioides	3	10,34%
mucineux	3	10,34%
à cellules transitionnelles	2	6,89%
Carcinome mixte	2	6,89%

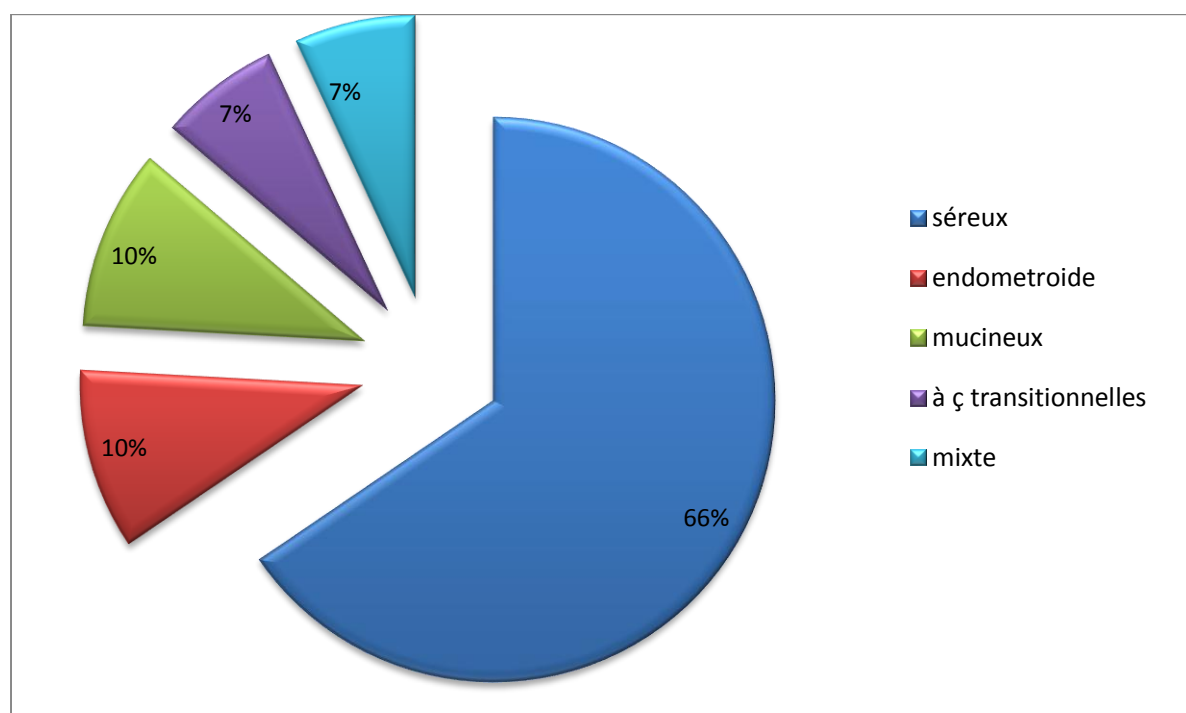


Figure 6: Répartition des malades selon le type histologique

B. Localisation

41% des cas présentent une localisation bilatérale de cancer épithélial de l'ovaire contre 59% des cas qui ont une localisation unilatérale dont 21% des cas sont localisés à droite et 38% sont localisés à gauche.

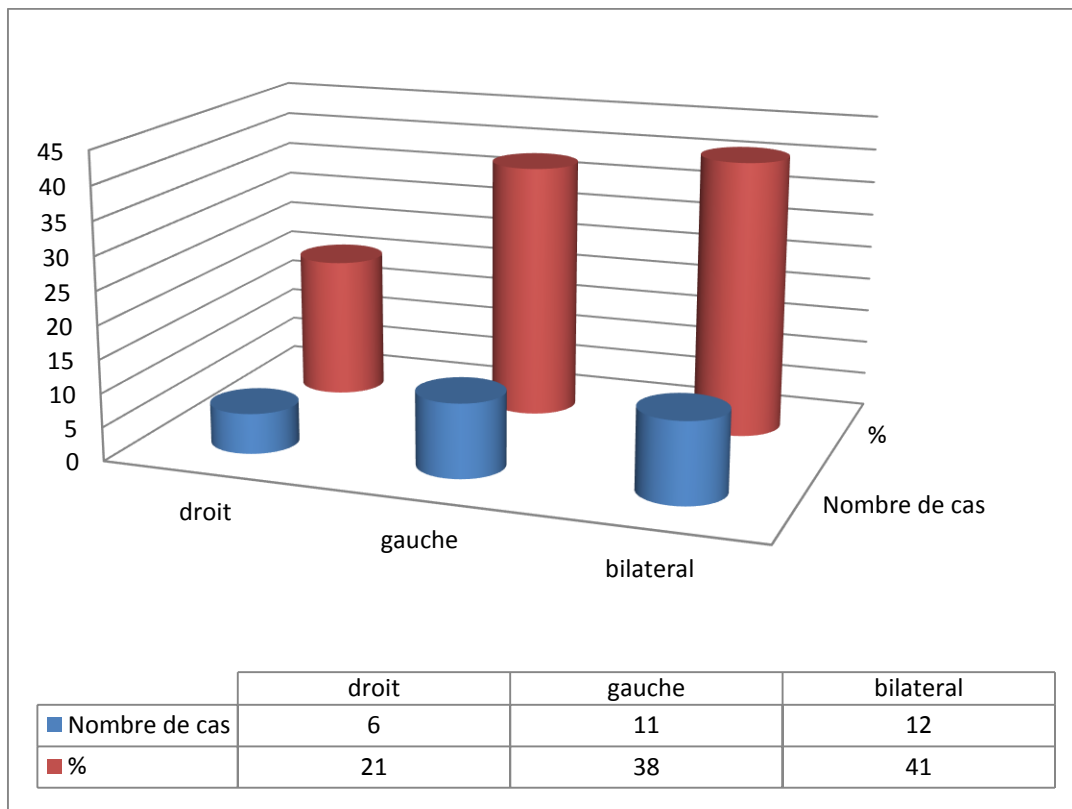


Figure 7: répartition de la population cible selon la localisation tumorale

C. Classification de FIGO :

Dans notre série 69% de cancers épithéliaux de l’ovaire sont diagnostiqués à un stade tardif (III selon classification de FIGO) contre 31% qui sont diagnostiqués à un à stade précoce (I, II).

Les extensions tumorales chez nos patientes après l’analyse anatomopathologique sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau 10 : répartition de la population selon la classification de FIGO

Stade anatomopathologique	Nombre de cas	%
IA	4	13,79
IB	0	0
IC	0	0
IIA	3	10,34
IIB	1	3,45
IIC	1	3,45
IIIA	6	20,68
IIIB	3	10,34
IIIC	11	37,93

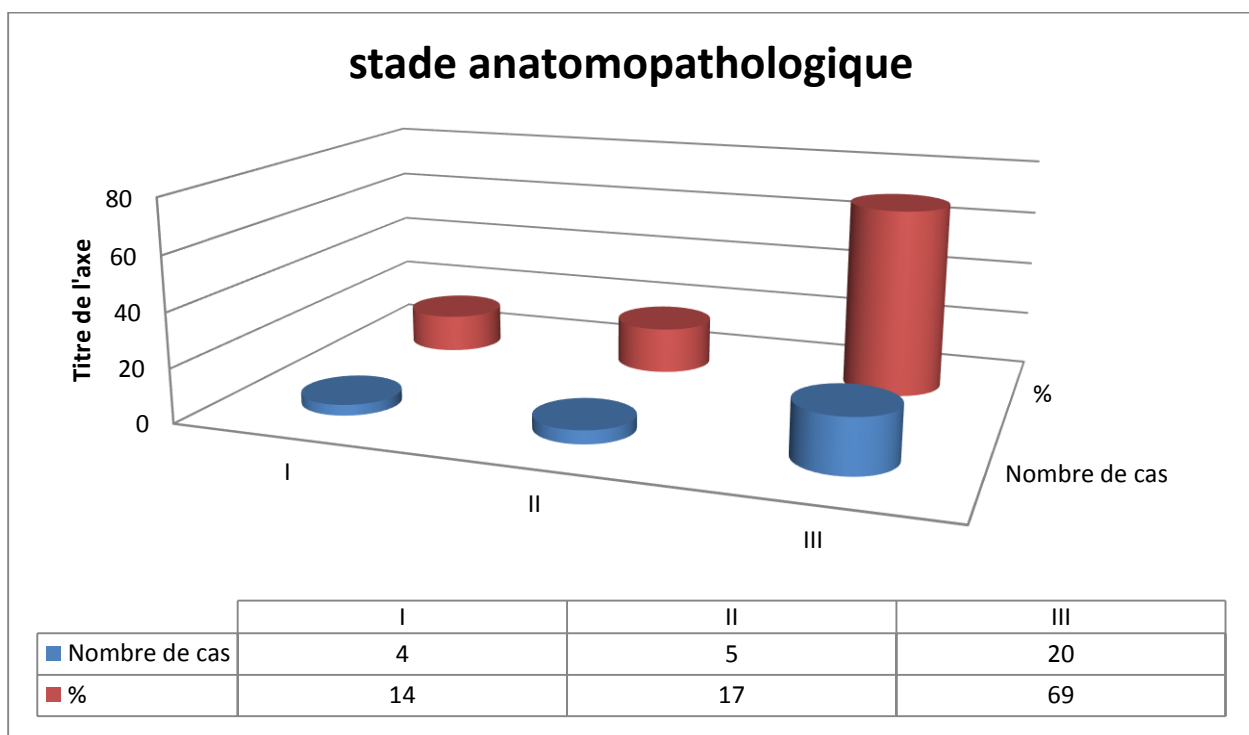


Figure 8 : répartition des patientes selon le stade anatomopathologique

D. Grade histologique:

Le grade histologique a été précisé chez 25 patientes de notre série soit chez 86% des cas dont 48% des patientes avaient présenté un grade 3, 40% un grade 2 et 12% des cas avaient un grade 1 (selon le système de grading de Silverberg).

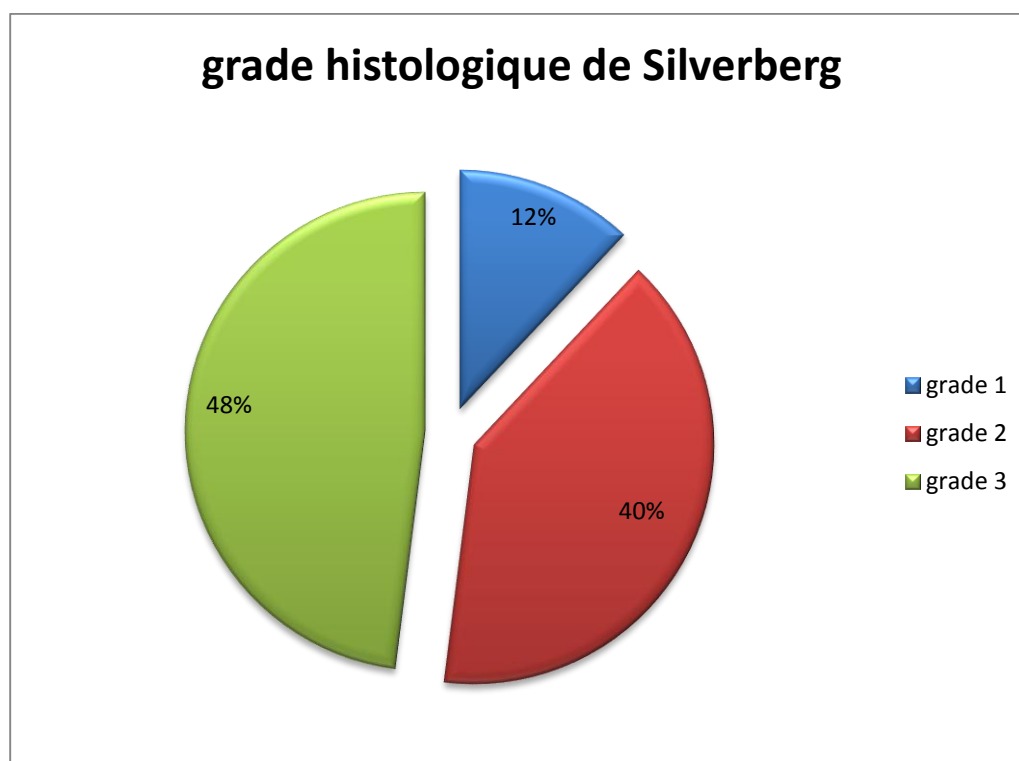


Figure 9 : répartition des patientes selon le grade histologique

VI .Traitement:

A. Chirurgie:

Dans notre série on note que :

- 24 patientes (83%) ont bénéficié de chirurgie standard radicale (Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale + omentéctomie + curage pelvien et lombo-aortique + biopsies et cytologie péritonéale) dont 5 patientes n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire (pour une morbidité opératoire augmentée)
- 4 patientes (14%) ont bénéficié d'une chirurgie de réduction tumorale non optimale.
- 1 cas de carcinome séreux de l'ovaire classé IIIC qui a bénéficié seulement d'une exploration laparoscopique + simple biopsie ovarienne vue l'état avancé de la carcinose péritonéale et la reprise chirurgicale a été refusée vue la stabilité insuffisante après chimiothérapie néoadjuvante.

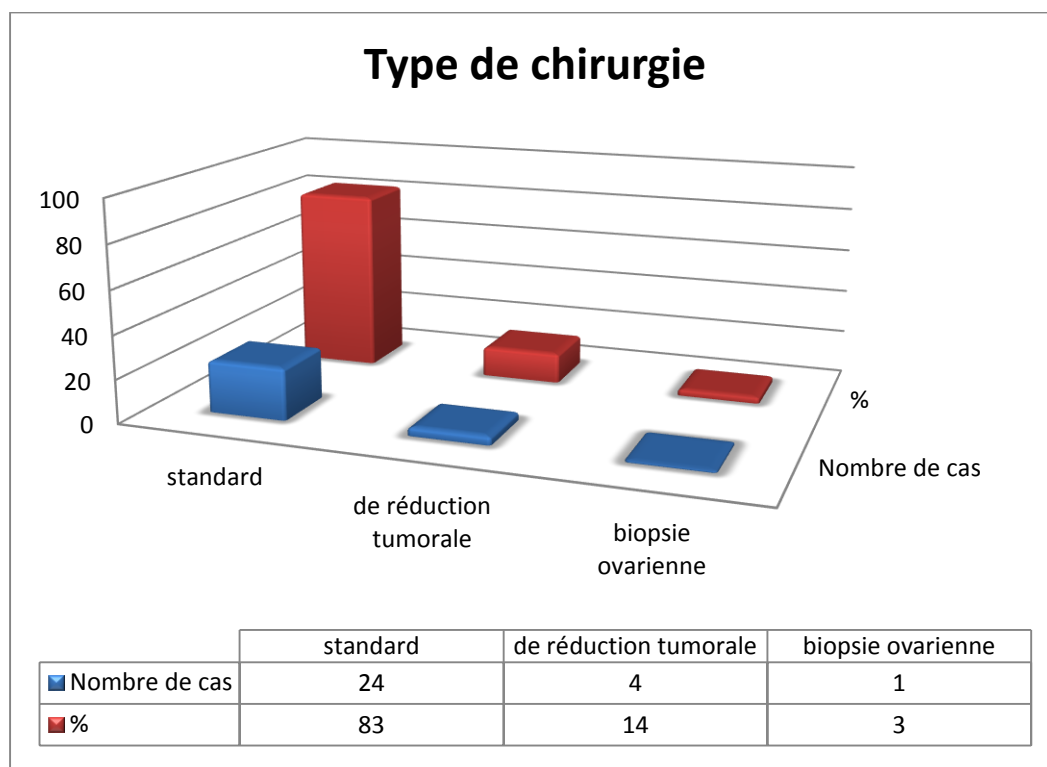


Figure 10 : répartition des patientes selon le type de la chirurgie réalisé

B. Chimiothérapie:

Dans notre série :

- 28(97%) patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie
- une patiente qui avait un carcinome mucineux de l'ovaire droit classé stade IA de la FIGO grade II de SILVERBERG ayant bénéficié d'une chirurgie radicale standard puis mise sous surveillance sans recevoir une chimiothérapie.

1. Chimiothérapie néo-adjuvante:

8 patientes (29%) de notre série ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante.

➤ Protocole:

Toutes ces patientes ont bénéficié de chimiothérapie à base de l'association CARBOPLATINE-PACLITAXEL

➤ Dose:

Protocole standard:

- Carboplatine: AUC 5
- Paclitaxel: 175 mg / m

dose reçue toutes les 3 semaines.

➤ nombre de cures:

le nombre de cures varie entre 7 et 9 cures avec une moyenne de 8 cures.

2. Chimiothérapie adjuvante:

La chimiothérapie adjuvante a été instaurée chez 26 patientes de notre série (89,66%)

➤ Protocole:

- 26 patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de CARBOPLATINE- PACLITAXEL

- 3 patientes ont reçu le protocole CISPLATINE-PACLITAXEL (vue la non disponibilité transitoire du carboplatine à l'hôpital)

➤ Dose:

- CARBOPLATINE- PACLITAXEL:

- Le protocole standard a été instauré chez 24 patientes
- 2 patientes ont bénéficié d'un schéma hebdomadaire:

- Carboplatine: AUC 5 / 3 semaines
- Paclitaxel dose dense: 80 mg / m² (J1-J8)

- CISPLATINE-PACLITAXEL:

- Cisplatine: 75 mg / m²
- Paclitaxel: 175 mg / m²

➤ Nombre de cures:

- CARBOPLATINE- PACLITAXEL:

Le nombre de cures varie entre 3 et 6 cures.

- CISPLATINE-PACLITAXEL:

Le nombre de cures varie entre 3 et 6 cures.

C. EVOLUTION:

1. Rémission CBR:

Dans notre série la rémission clinique, biologique et radiologique a été maintenue chez 11 patientes soit 38 % des cas.

2. Rechute et progression:

Au cours de la surveillance :

- 12 patientes de notre série soit 42% ont présenté une rechute après stabilité CBR,

- 5 progressions ont été marquées (soit 17%) pour les stades IIIC ayant reçu une chimiothérapie première
- Délai de rechute et sensibilité au sels de platine:
 - Délai < 6mois : 3 / 12 patientes ont présenté une rechute après 5 mois donc étaient résistantes au sels de platine soit 25% de résistance.
 - Délai > 6mois : 9 / 12 patientes ont présenté une rechute avec un délai qui varie entre 9 et 36 mois donc étaient sensibles au sels de platine soit 75% de sensibilité.

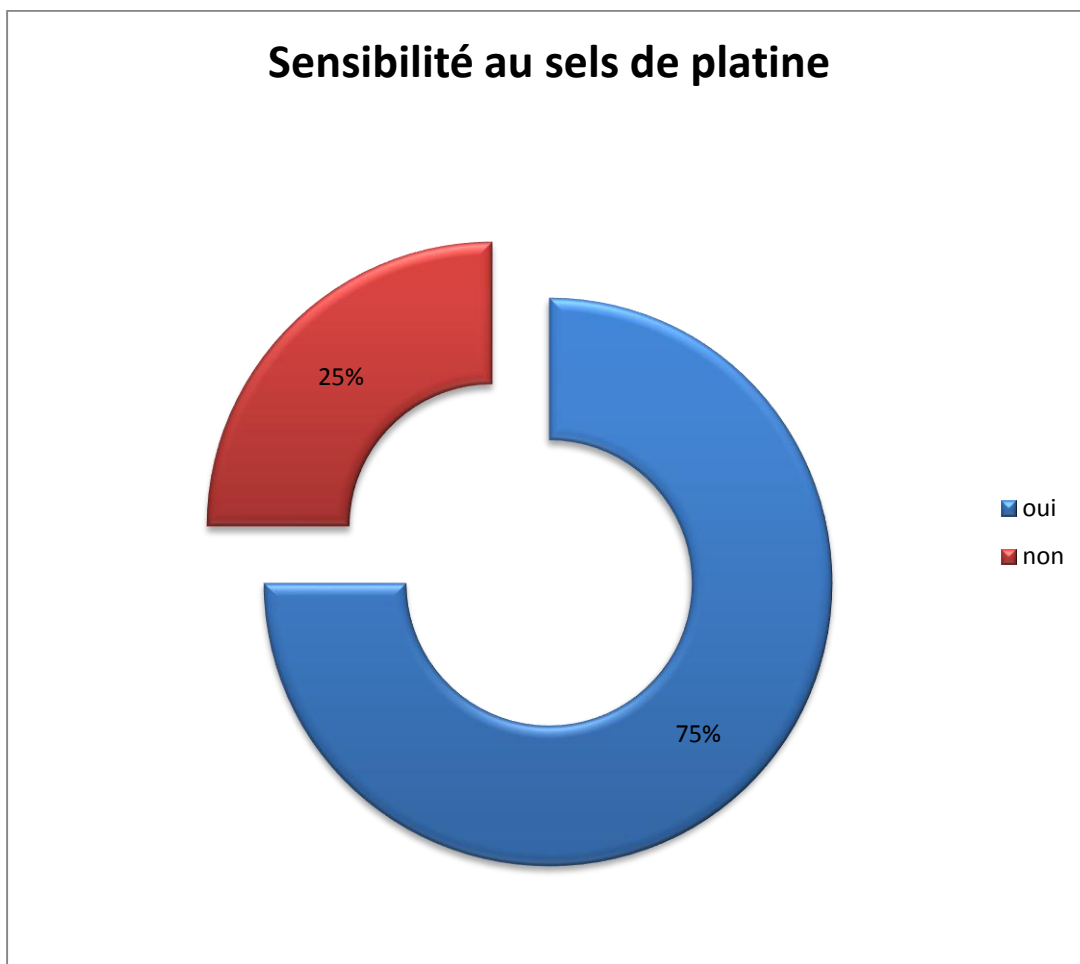


Figure 11: Répartition des patientes selon la sensibilité aux sels de platine

➤ Chimiothérapie de rechute et de progression:

❖ Chez les patientes sensibles aux sels de platine:

• Protocoles reçus:

Reprise du protocole à base de sels de platine + paclitaxel + / - Avastin (15mg/kg) / 3 semaines

❖ Chez les patientes résistantes aux sels de platine:

• Protocoles reçus:

- Gemcitabine en monothérapie (1000mg et 1250mg/ m² J1-J8) / 3 semaines
- Gemcitabine + Avastin (15mg/kg) / 3 semaines
- Navelbine (30mg/ m² J1-J8) / 3 semaines

➤ Type de rechute:

- Une rechute locorégionale a été marquée chez 6 /12 patientes (soit 50% des cas avec rechute) dont une patiente a présenté une récurrence locale pelvienne et 5 patientes qui ont présenté une récurrence régionale sous forme d'ascite ou de carcinose péritonéale.
- 5/12 patientes (soit 42%) ont présenté une récurrence générale à des sites différents: foie, poumon, rate et surrénale
- une patiente (soit 8%) a présenté une récurrence au niveau ganglionnaire.

➤ Chirurgie de cytoréduction:

Aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction après la rechute.

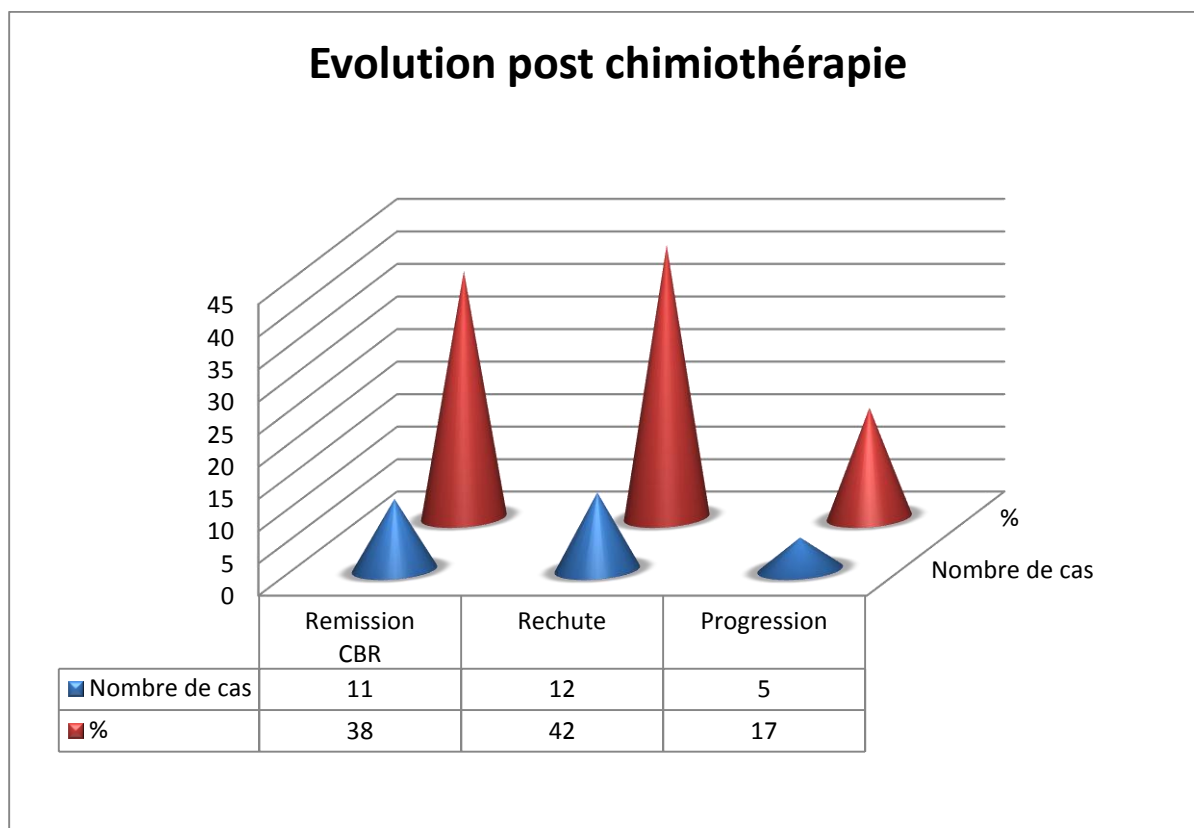


Figure 12 récapitulative: répartition des patientes selon l'évolution post chimiothérapie

D. Toxicité de la chimiothérapie:

1. Toxicité clinique:

a. Asthénie:

La survenue d'une asthénie(G1 /G2) a été marqué chez 7 patientes de notre série soit 24%.

b. Toxicité digestive:

➤ Nausées et vomissements:

9 patientes de notre série soit 31% ont présenté des nausées et des vomissements (G1 /G2) comme effet secondaire de chimiothérapie.

➤ Mucite:

Une mucite (G1) a été marqué chez 1 patiente soit 3%.

➤ Diarrhée:

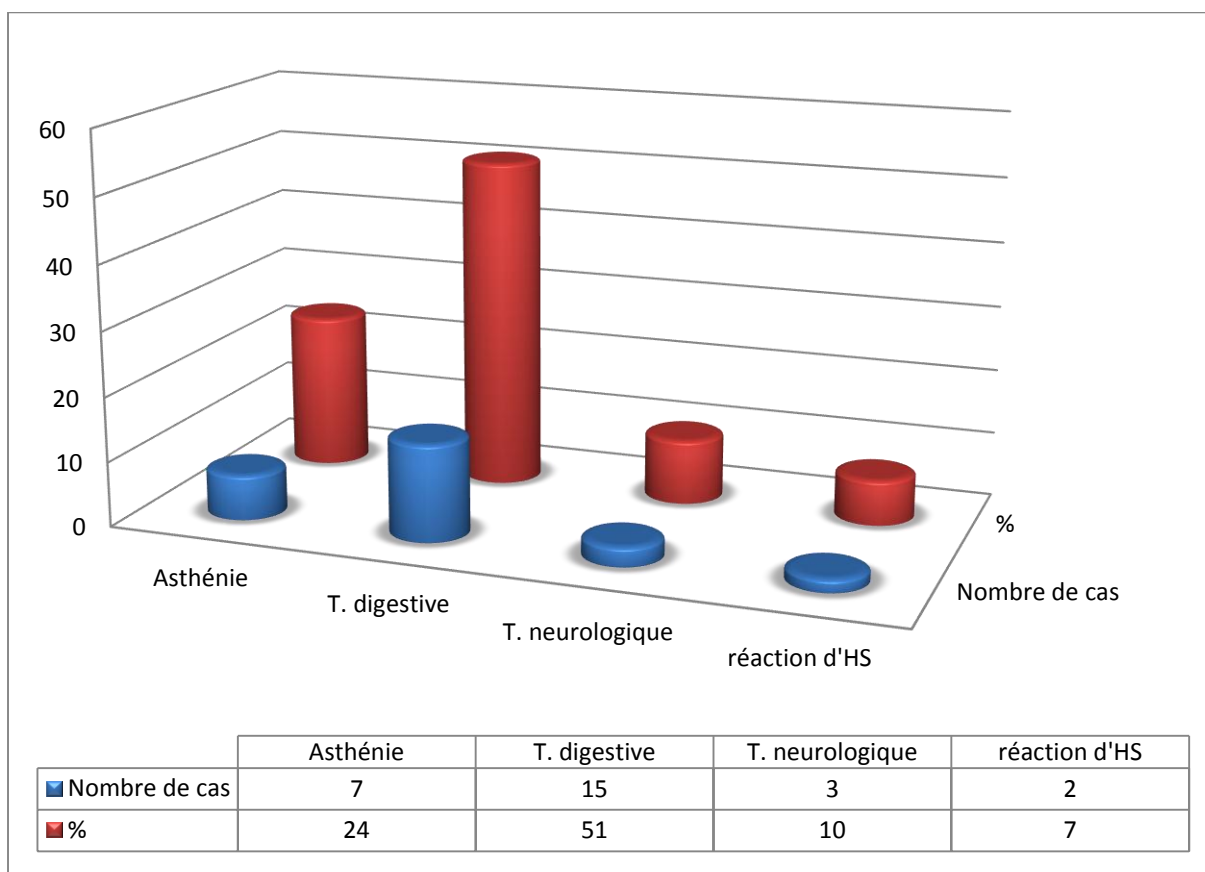
5 de nos patientes soit 17% ont présenté une diarrhée (G1 /G2).

c. Toxicité neurologique:

La neuropathie périphérique ou syndrome mains-pieds (G1) a été noté chez 3 patientes de notre série soit 10%.

d. Réactions d'hypersensibilité:

2 patientes de notre série soit 7% ont présenté une réaction d'hypersensibilité qui a été attaché à la chimiothérapie à base de platine dont une patiente a présenté des frissons+sueurs et l'autre une réaction cutanée allergique .



T : Toxicité ; HS: Hypersensibilité

Figure 13: Répartition des patientes selon la toxicité clinique de la chimiothérapie

2. Toxicité biologique:

a. Toxicité hématologique:

➤ Anémie:

11 patientes soit 38% ont présenté une anémie (G1 →G3) en post chimiothérapie.

➤ Neutropénie:

Une neutropénie aapyrétique (G1 →G4) a été marqué chez 19 patientes soit 65%

➤ Thrombopénie:

Une Thrombopénie sans signes hémorragiques(G1 →G2) a été marqué chez 11 patientes soit 38% des cas.

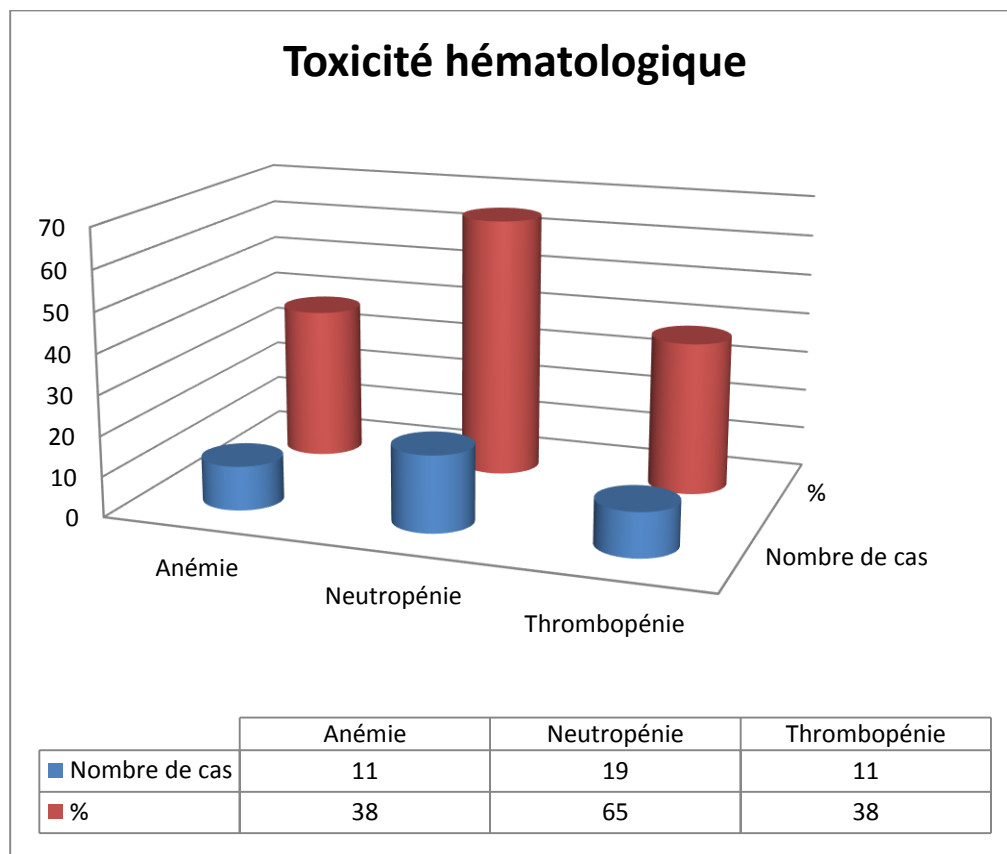


Figure 14: Répartition des patientes selon la T. hématologique de la chimiothérapie

b. Toxicité rénale:

La survenue d'une insuffisance rénale a été notée chez 4 cas de notre série soit 14%, au cours du suivi des patientes sous chimiothérapie à base de sels de platine.

c. Toxicité hépatique:

Une cytolyse hépatique avec ↑ du taux des ASAT a été marqué chez 2 patientes soit 7% de notre série sous chimiothérapie à base de Carboplatine–Paclitaxel..

E. La thérapie ciblée:

La thérapie ciblée à base de Bévacicumab (Avastin) a été instauré chez 6 patientes de notre série soit 21%, dont:

- 5 patientes avec rechute sensible ont reçu l'Avastin associé à une chimiothérapie à base de sels de platine.
- 1 patiente avec rechute résistante a bénéficié de l'Avastin associé au Gemcitabine.

➤ Toxicité au Bévacicumab:

Au cours du suivi 1 patiente a présenté une protéinurie (+) sous Avastin.

VII. La survie:

A. Survie globale:

Dans notre série la médiane de survie globale est estimée à 67 mois avec des extrêmes de 54 à 77,41 mois.

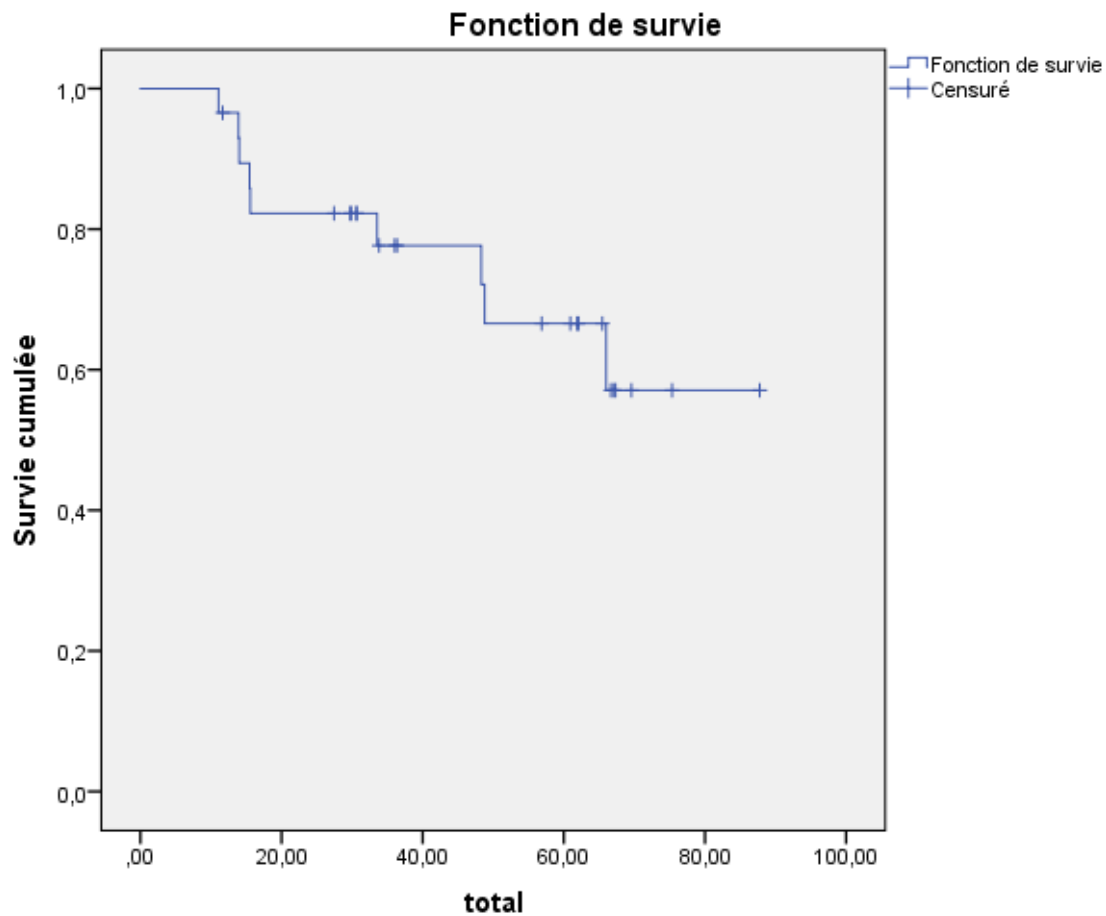


Figure 15: la probabilité de survie globale chez nos patientes

B. Survie sans rechute:

Dans notre série nous avons 9 patientes qui ont survécu sans rechute jusqu'au fin décembre 2017(fin de notre étude).

La médiane de la survie sans rechute est estimée à 65,77 mois avec des extrêmes de 63 à 76 mois.

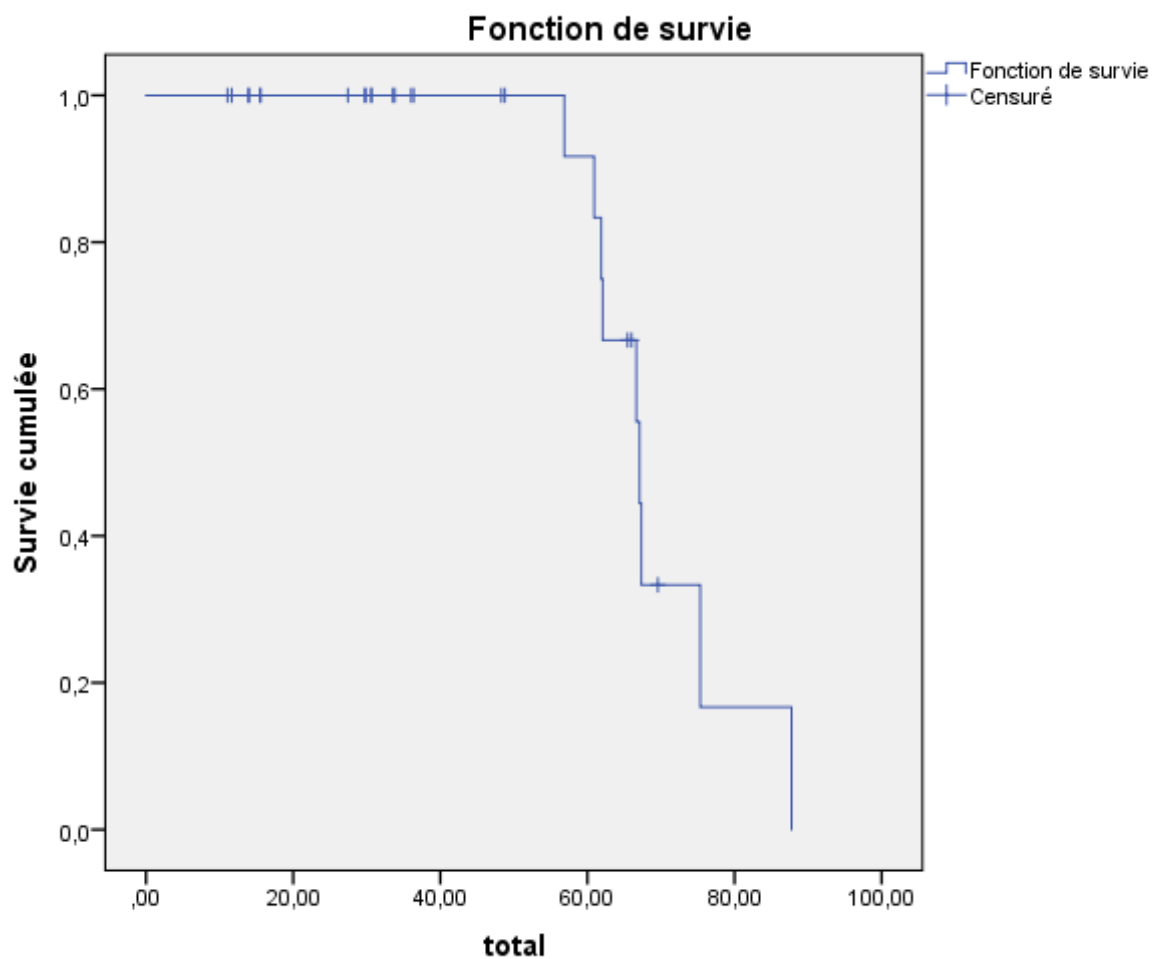


Figure 16: la probabilité de survie sans rechute chez nos patientes

DISCUSSION

I. Epidemiologie:

A. Fréquence

➤ Au Maroc: [4,5]

Les registres du cancer de Rabat et de Casablanca, situent le cancer de l'ovaire au 4ème et au 5ème rang des cancers le plus fréquents chez la femme avec une incidence standardisée estimée à 5,2 et 5,3 pour 100 000 respectivement.

Parmi les types les plus communs, les cancers épithéliaux de l'ovaire (COE) qui représentent plus de 70% des CO.

➤ En Afrique: [6]

En Afrique le cancer de l'ovaire est le 6ème cancer le plus diagnostiqué chez la femme avec une fréquence de 3,7%, mais possède la plus forte mortalité. (Sankaranayayanan et al., 2006, Ferlay et al., 2008). [2] (ref art casa)

➤ En France: [7]

On estime à 5 193 le nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire et des annexes utérines en France métropolitaine en 2018, Le taux d'incidence standardisé Monde (TSM) est de 7,5 cas pour 100 000 personnes-années (Tableau 11)

Avec 3 479 décès estimés en 2018, le taux de mortalité (TSM) est de 3,9 pour 100 000 personnes-années (Tableau 11).

 Incidence et mortalité en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 11 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % – Ovaire

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Femme	15,5 [14,6 ; 16,4]	10,4 [9,8 ; 11,1]	7,5 [7,0 ; 7,9]	5 193 [4 899 ; 5 504]
MORTALITÉ				
Femme	10,4 [10,1 ; 10,7]	5,8 [5,7 ; 6,0]	3,9 [3,8 ; 4,0]	3 479 [3 385 ; 3 576]

Les résultats du tableau 12 montrent que les tumeurs épithéliales sont majoritaires dans les cancers de l'ovaire et représentent à elles seules plus de 90 % des cas :

Tableau 12 : INCIDENCE PAR TYPE HISTOLOGIQUE

Ovaire	Morphologie (CIM-03)
Tumeurs épithéliales	8010-8576, 8950-9015
Tumeurs des cellules germinales	9060-9101
Tumeur du stroma et des cordons sexuels	8600-8650
Autres	Autres ⁽¹⁾
Tumeurs sans histologie	8000

(1) Toutes les autres morphologies hors hémopathies malignes et hors 8000

➤ **Au monde:** [1]

Le cancer de l'ovaire est le huitième cancer le plus fréquent chez les femmes et le 18e cancer le plus répandu dans le monde. Il y avait près de 300 000 nouveaux cas en 2018 et il était responsable de près 190 000 de cas de décès à travers le monde.

Parmi Les 25 principaux pays ayant les taux de cancer de l'ovaire les plus élevés en 2018, la Serbie en première position, suivie du Brunei.

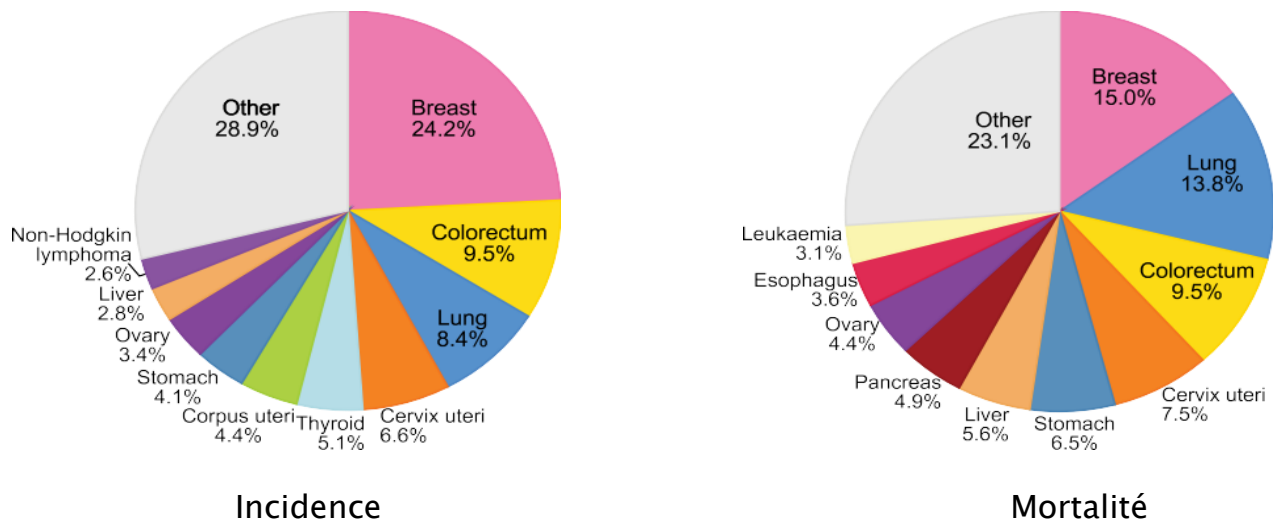
Femmes

FIGURE 17. Les graphiques circulaires présentent la répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus courants en 2018 pour les femmes.

Pour chaque sexe, la zone du graphique circulaire représente la proportion du nombre total de cas ou de décès; les cancers cutanés non mélaniques sont inclus dans la catégorie «autres». Source: GLOBOCAN 2018.

B. Facteurs de risque et facteurs protecteurs:

Si plusieurs facteurs épidémiologiques de risque des tumeurs épithéliales de l'ovaire ont été identifiés, certains sont considérés importants notamment les facteurs de risque génétiques et familiaux, sachant que la plupart sont considérés comme mineurs car liés à une faible augmentation du risque, Il s'agit notamment de la nullipare, l'infertilité, l'âge précoce à la puberté et / ou tardif à la ménopause.

En revanche, la protection contre le cancer épithélial de l'ovaire repose sur plusieurs facteurs parmi les plus connus on peut citer: l'utilisation de contraceptifs oraux, la multiparité, l'allaitement au sein et la ligature des trompes ou l'hystérectomie. [8]

1. Facteurs de risque génétiques et familiaux :

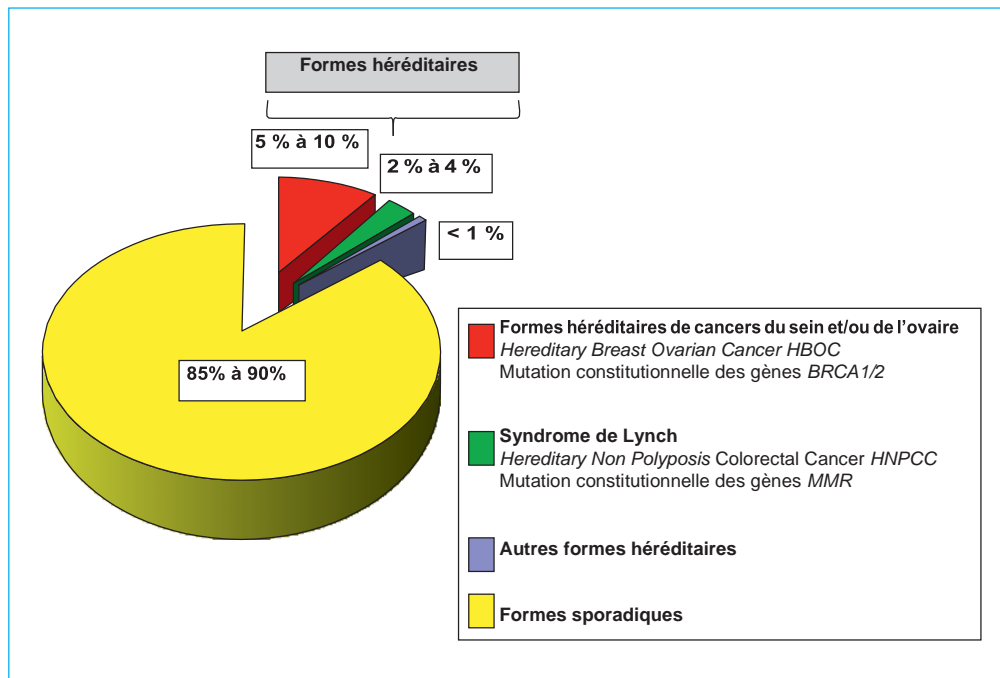


Figure 17 : Les différentes formes héréditaires des cancers de l'ovaire[9]

On estime qu'au moins 5 à 10 % des cas de cancers de l'ovaire surviennent dans le contexte d'une prédisposition génétique majeure.

Les deux principales formes héréditaires d'adénocarcinomes ovariens correspondent aux formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire associés à une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 et au syndrome de Lynch associé à une mutation constitutionnelle d'un gène MMR (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2).

L'identification de ces syndromes et la caractérisation d'une mutation causale est un enjeu important compte tenu de l'impact, en termes de prise en charge médicale, pour les femmes atteintes et pour leurs apparentés. [9]

Récemment, des mutations dans d'autres gènes ont été identifiées, notamment BRIP1 et RAD51, et qui confèrent un risque modérément accru de cancer de l'ovaire

ainsi que des études d'association portant sur l'ensemble du génome ont permis d'identifier plus de 20 loci de susceptibilité à faible risque, qui sont également associés à des cancers sur d'autres sites. [10]

a. **Breast research cancer antigen (BRCA) 1 et 2: [10]**

Une forte proportion de cancers héréditaires est due à la mutation des deux gènes suppresseurs de tumeurs BRCA 1 et 2, localisés respectivement en 17q21 et 13q14, ces deux gènes qui codent pour des protéines impliquées dans les mécanismes de réparation de lésions de l'ADN, de contrôle du cycle cellulaire et de la transcription d'autres gènes.

Cependant, les mutations du gène BRCA sont également courantes chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui n'ont pas des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire.

Les porteurs de la mutation BRCA1 ont une estimation à 40–50% de risque de cancer de l'ovaire à l'âge de 70 ans, comparé à 10–20% pour le gène BRCA2 .

La plupart des cancers associés aux mutations BRCA sont des tumeurs séreuses de haut grade.

À l'issue d'un nouveau travail de Bonaïti et al., visant à évaluer précisément la sensibilité des critères de sélection des familles et leur performance globale pour le diagnostic des mutations des gènes BRCA1/2, il a été finalement proposé de restreindre les indications d'étude aux femmes atteintes d'un carcinome ovarien à un âge inférieur ou égal à 60 ans . Ce nouveau critère individuel devrait être très rapidement retenu par les consultations de génétique oncologique. Au total, les indications d'étude des gènes BRCA chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Indications d'étude génétique moléculaire chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire [10]

Indication d'étude des gènes BRCA1 /2
<p><u>Critères individuels</u></p> <p>Femme atteinte d'un cancer de l'ovaire et du sein, quels que soient la chronologie et les âges aux diagnostics Femme atteinte d'un cancer de l'ovaire à un âge \leq à 60 ans^a (à l'exclusion des adénocarcinomes de type mucineux, des tumeurs malignes non épithéliales et des tumeurs borderline)</p> <p><u>Critères familiaux</u></p> <p>Femme atteinte d'un cancer de l'ovaire ayant (au moins) une apparentée au 1er degré (ou au 2eme degré lorsque l'apparenté faisant le lien est un homme) atteinte d'un cancer du sein, quels que soient les âges aux diagnostics</p>
Indication d'étude des gènes MMR
<p>-Situation clinique évocatrice (Cancer de l'ovaire diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans, ou cancer de l'ovaire diagnostiqué chez une femme ayant un antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch quels que soient les âges au diagnostic) et phénotype tumoral compatible (instabilité des microsatellites [MSI])</p> <p>-Situation clinique fortement évocatrice de syndrome de Lynch en l'absence d'étude somatique possible : agrégation familiale de cancers du spectre du syndrome de Lynch (côlon, rectum, endomètre, ovaire, estomac, voies excrétrices urinaires, voies biliaires, intestin grêle) avec atteinte d'au moins 2 générations successives et au moins un cas diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans</p>

En pratique lorsqu'une mutation d'un gène BRCA est diagnostiquée au niveau personnel, au décours d'un traitement pour cancer ou dans le cadre d'un dépistage familial, une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse est recommandée [11]

Concernant le risque ovarien, la mise en place d'une surveillance pelvienne clinique et échographique annuelle est indiquée à partir de l'âge de 35 ans en plus de la réalisation d'une annexectomie bilatérale prophylactique, qui est classiquement recommandée à l'âge de 40 ans, voire dès l'âge de 35 ans [12, 13] compte tenu de la médiocre performance diagnostique de la surveillance clinico-radiologique (éventuellement associée au dosage du marqueur tumoral CA125).

Il faut cependant noter que le risque de cancer de l'ovaire associé aux mutations du gène BRCA2 apparaît plus tardif (risque cumulé évalué à 1,1 % entre 40 et 50 ans contre 11,8 % dans un contexte de mutation du gène BRCA1), ce qui conduit à moduler les recommandations relatives à l'âge de la chirurgie prophylactique en fonction du gène en cause et des caractéristiques de l'histoire familiale.

Ainsi, dans notre pratique et dans un souci de retarder l'âge de la ménopause induite, on recommande généralement la réalisation de l'annexectomie bilatérale prophylactique à l'âge de 50 ans chez les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA2 en l'absence d'antécédent familial de cancer de l'ovaire et à l'âge de 45 ans en cas d'antécédent familial de cancer de l'ovaire.

Dans le contexte des mutations du gène BRCA1, on recommande l'annexectomie au plus tard à l'âge de 40 ans, voire dès l'âge de 35 ans en cas d'antécédent familial de cancer de l'ovaire diagnostiqué à un jeune âge et/ou en cas de forte demande des femmes. [10]

b. Syndrome des cancers colorectaux non polyplœides héréditaires (HNPCC) ou syndrome de lynch: [10]

➤ Généralités et spectre d'expression:

Le syndrome de Lynch est un autre syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers à transmission autosomique dominante. Sa définition est maintenant moléculaire, basée sur l'identification de la mutation constitutionnelle causale, qui intéresse l'un des quatre gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN appelé MMR : MLH1 ou MSH2 le plus souvent ; MSH6 plus rarement ; PMS2 exceptionnellement.

Les critères cliniques d'Amsterdam, établis initialement de façon arbitraire pour définir le syndrome, doivent être abandonnés compte tenu de leur manque de sensibilité et de spécificité.

Le principal risque tumoral concerne le côlon et le rectum, ce qui rend compte de l'appellation « syndrome HNPCC » utilisée antérieurement. D'autres organes sont à risque de transformation maligne dans ce contexte, on distingue classiquement les cancers dits du « spectre étroit », caractérisés par un risque relatif élevé (supérieur à huit), qui correspondent aux cancers de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires (bassin et urètre) et de l'intestin grêle; et les cancers dits du « spectre large », caractérisés par un risque relatif moindre (compris entre cinq et huit), qui correspondent aux cancers de l'ovaire, de l'estomac et des voies biliaires. En pratique, les cancers colorectaux ne sont pas toujours « au premier plan de la scène clinique » et le diagnostic de syndrome de Lynch doit être évoqué chez des individus atteints d'autres types de cancers et, en particulier, chez les femmes atteintes de cancers de l'ovaire ou de l'endomètre.

➤ **Prévalence du syndrome de Lynch chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire**

le syndrome de Lynch rendrait compte de 2 à 3 % des adénocarcinomes ovariens non sélectionnés. le jeune âge au diagnostic majore la probabilité du diagnostic, quelles que soient les caractéristiques de l'histoire familiale.

➤ **Caractéristiques des cancers de l'ovaire survenant dans le contexte d'un syndrome de Lynch:**

Les différentes séries disponibles indiquent que l'âge au diagnostic des cancers de l'ovaire associés au syndrome de Lynch est globalement plus précoce que celui des cancers «sporadiques » et rapportent une sur-représentation des types histologiques endométrioïde, à cellules claires et mucineux , qui résultent vraisemblablement d'une carcinogenèse « de type 1 » .

➤ **Stratégie diagnostique**

En pratique, le diagnostic de syndrome de Lynch doit être évoqué chez toute femme atteinte d'un cancer de l'ovaire à un âge inférieur à 60 ans ou quel que soit l'âge au diagnostic chez une femme ayant un antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer du spectre de l'affection .

Au total, les indications d'étude des gènes MMR chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire sont résumées dans le tableau 13.

➤ **Recommandations pour la prise en charge des femmes atteintes d'un syndrome de Lynch vis-à-vis du risque de cancer pelvien**

Le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre justifie la mise en place d'une surveillance pelvienne systématique annuelle à partir de l'âge de 30 ans chez les femmes prédisposées (examen clinique et échographie pelvienne endovaginale avec biopsie endométriale à la pipelle de Cormier)

L'efficacité d'une telle surveillance reste cependant incertaine, en particulier pour le dépistage du cancer de l'ovaire. Dans ces conditions, la chirurgie pelvienne prophylactique (hystérectomie et annexectomie bilatérale prophylactique) est une option qui doit être systématiquement évoquée après accomplissement du projet parental, en particulier chez les femmes ménopausées et jamais avant l'âge de 35 ans.

La survenue de ménométrorragies doit par ailleurs conduire à une consultation médicale rapide en vue de la mise en œuvre d'une exploration diagnostique.

✚ **Dans notre série** : Un antécédent familial a été trouvé chez 2 patientes dont :

- une patiente a eu une mère avec un cancer gynécologique probablement ovarien ;
- et une patiente qui a eu une sœur avec un cancer de sein.

Mais, aucune des deux n'a bénéficié d'une consultation oncogénétique.

2. Les facteurs généraux et environnementaux :

a. Age de survenue:

- La moyenne d'âge de notre population d'étude était de 51 ans.
- La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 51 ans et 60ans

Cette observation est proche de celle rapporté par plusieurs autres études à travers le Maroc et le monde comme le montre le tableau suivant :

Tableau14 : l'âge moyen entre la littérature et notre série

Auteurs	Notre série 2011-2017	Tazi et al. 2009	Ennaji et al. 2016	Sando et al. 2010	Huchon et al. 2008
Ville ou pays	Fès	Rabat	Casablanca	Cameroun	France
Moyenne d'âge	51ans	55 ans	48, 3 ans	48,5 ans	42,8 ans
Tranche la plus touchée	51-60 ans	45-64 ans	41-50 ans	40-59 ans	----

b. Obésité : [10]


L'obésité est associée à une inflammation chronique de faible grade et les cellules adipeuses produisent des cytokines inflammatoires, ainsi que la conversion de l'androstènedione en estrone , elle est également associée à des taux plus bas de globuline liant les hormones sexuelles et donc à des taux plus élevés d'œstradiol libre.

L'obésité augmente le risque de développer un certain nombre de cancers, notamment les cancers du de l'endomètre et du sein post-ménopausique, mais jusqu'à maintenant, les données pour le cancer de l'ovaire étaient incompatibles.

Deux analyses groupées de grande taille ont maintenant montré une association positive entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de l'ovaire, avec une augmentation de 5-29% du risque de cancer de l'ovaire par 5 kg / m², bien que cette association semble se limiter aux tumeurs borderline et aux cancers invasifs endométrioïdes, à cellules claires et mucineux, et non pas aux cancers sévères invasifs les plus courants .

Chez les femmes ménopausées, les adipocytes sont la principale source d'œstrogènes endogènes. Il est donc possible que les effets de l'obésité diffèrent en fonction du statut ménopausique,

En effet, L'obésité ne semble pas influencer le risque de cancer ovarien en pré ménopause, cependant après la ménopause, le risque relatif de cancer est compris entre 1.2 et 1.3 chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 par rapport à celles ayant un IMC inférieur à 25.

 **Dans notre série** : le poids des patientes variait entre 40kg et 90kg avec une majorité de 34% qui se situe entre 51kg et 60kg.

c. Diabète [10]

Une méta-analyse de 2013 a rapporté une augmentation statistiquement significative de 17% du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant un diagnostic de diabète (type non spécifié) par rapport aux autres femmes.

Cependant, il y avait une hétérogénéité modérée entre les résultats des études et de nouvelles études n'ont pas soutenu une association. Une partie de cette hétérogénéité peut être liée aux différences de traitement du diabète, car il a été suggéré que l'utilisation de metformine pourrait réduire le risque de cancer de l'ovaire, tandis que l'insuline et éventuellement les sulfonylurées ont été associées à des risques accrus.

 **Dans notre série** le diabète a été objectivé chez 5 patientes soit 17%.

d. Tabac [10]

Il existe des preuves cohérentes que le tabagisme augmente le risque de cancer de l'ovaire, mais uniquement le sous-type mucineux.

Deux analyses groupées à grande échelle ont rapporté une augmentation significative de 30 à 50% du risque de cancer mucineux invasif et une augmentation de 80 à 130% des tumeurs mucineuses borderlines chez les fumeurs actuels. Les risques augmentent avec la durée du tabagisme et diminuent avec le temps de sevrage tabagique.

En revanche, le tabagisme n'était pas associé au risque de cancers séreux et les fumeurs actuels présentaient un risque 20% moins élevé de développer des cancers de l'ovaire endométrioïde et à cellules claires. Cette dernière observation est cohérente avec les observations selon lesquelles les fumeurs ont également un risque réduit de cancer de l'endomètre et peut s'expliquer par le fait qu'il a été démontré que les fumeurs de cigarettes avaient des taux d'œstradiol urinaire inférieurs à ceux des non-fumeurs.

e. Poudre de talc : [10]

Le talc est une fibre minérale naturelle semblable à l'amiante, un cancérigène connu, et des fibres de talc ont été détectées dans les tissus ovariens. Des études cas-témoins ont systématiquement montré une augmentation de 20 à 25% du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes qui utilisaient du talc dans la région génitale. Cela équivaldrait à un risque de cancer de l'ovaire au cours de la vie de 1,6% pour une utilisatrice de talc, par rapport à 1,3% pour une non-utilisatrice.

Cependant, il est encore incertain que l'association est causale, car il existe peu de preuves que le risque augmente avec la fréquence et / ou la durée d'utilisation du talc et l'association ne semble pas être plus faible chez les femmes qui ont subi une procédure telle qu'une ligature des trompes qui empêcherait le talc d'atteindre les ovaires. Les études prospectives n'ont pas rapporté d'associations significatives globales, bien qu'une ait rapporté une association pour des cancers séreux [84], mais elles avaient un pouvoir limité pour détecter un effet de cette ampleur.

3. Les facteurs hormonaux :**a. Facteurs de la vie reproductive :****a.1. statut ménopausal**

Le postulat de l'influence de l'âge de survenue de la ménopause varie selon l'hypothèse étiologique prise en compte [17]. En effet, si l'on se base sur la théorie des gonadotrophines qui soutient que les taux élevés en FSH et LH observés pendant la ménopause sont à l'origine du processus cancéreux, une ménopause précoce favoriserait la survenue d'un cancer de l'ovaire.

En revanche, c'est une ménopause tardive qui serait un facteur de risque de développer un cancer au vu de la théorie de l'ovulation incessante [18,19]. La difficulté à établir un lien évident entre ces deux variables et un risque accru de développement du cancer de l'ovaire vient sans doute du fait que l'étiologie de cette maladie est

complexe et regroupe certainement plusieurs aspects des différentes hypothèses émises pour la comprendre [19].

En général, il est décrit que le cancer de l'ovaire est le plus souvent diagnostiqué au cours de la période péri-ménopausique (Sankaranayayanan et al., 2006 ; Rein et al., 2011). [6]

Dans notre série:

- 69% des patientes étaient ménopausées, alors que 31 % étaient en activité génitale ;
- **Ennaji** rapporte dans sa série d'étude que 56,6% des patientes étaient ménopausées contre 43,3% de patientes qui étaient en activité génitale.

a.2 Parité [6]

Le risque de cancer de l'ovaire est diminué chez les femmes multipares comparées aux femmes nullipares avec une réduction de risque de 40% après la première naissance et de 14% pour chaque naissance supplémentaire [Whittemore et al. 1992]

- **Selon Ennaji** dans sa série de 182 cas de CEO, 51% des patientes étaient multipares alors que 38% étaient nullipares ;
- **Dans notre population d'étude** : 38% des patientes étaient multipares et 38% des patientes étaient nullipares, sachant que chez 24% des patientes le paramètre de parité n'était pas mentionné.

Ces résultats corroborent avec ceux de la littérature dont la multiparité est décrite comme un facteur protecteur vis-à-vis du cancer de l'ovaire (Whittemore et al., 1992 ; Bankset al., 2000; Stöppler et al., 2011 ; Rein et al., 2011).

a.3 Allaitement maternel: [20]

les interventions visant à encourager et à soutenir les femmes qui allaitent peuvent aider à réduire le risque de COE. L'allaitement de toute progéniture pendant aussi peu que 3 mois est associé à un effet protecteur statistiquement significatif.

Ainsi, encourager les femmes à allaiter même si ce n'est que pendant un congé de maternité peut être bénéfique. Cette association persiste notamment depuis plus de 30 ans et s'apparente à l'ampleur et à la durée de la protection associée à l'utilisation de la contraception orale et à la procréation, deux facteurs de protection bien établis des CEO.

b. Hormones exogènes :

b.1 Contraception orale : [10]

Il est clair que l'utilisation de la pilule contraceptive orale combinée (CO) est inversement associée au risque de cancer de l'ovaire. Une analyse regroupant des données provenant de 45 études menées dans 21 pays a montré que le risque de cancer de l'ovaire était presque 30% plus faible chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de tous les temps que chez celles qui n'en avaient jamais consommées.

Le risque a encore été réduit avec l'augmentation de la durée d'utilisation (environ 20% par cinquième) et, bien que l'effet puisse s'atténuer avec le temps, l'avantage semblait persister pendant au moins 30 ans après la cessation. L'utilisation de CO a également été associée à un risque plus faible chez les porteurs de la mutation BRCA dans la plupart des études ayant évalué cela .

L'ampleur de la réduction du risque varie probablement en fonction de l'histotype, deux analyses combinées montrant une réduction du risque pour les cancers séreux, endométrioïde et à cellules claires, mais pas pour les cancers mucineux .

Comme pour les grossesses, l'effet protecteur de la pilule apparaît supérieur à celui qui serait seulement lié à la suppression de cycle ovulatoires. La contraception orale agit en réduisant les nombres des traumatismes liés aux ovulations répétées mais aussi limitant l'exposition aux gonadotrophines. Il faut noter les résultats récents d'une étude prospective américaine qui remet en cause l'effet protecteur de la pilule pour les cancers de l'ovaire observés après la ménopause.

✚ **Dans notre population d'étude** : seulement 2 patientes qui ont pris une CO pendant une durée imprécise sachant que chez la moitié des patientes le paramètre de contraception n'a pas été précisé.

b.2. Infertilité et inducteurs de l'ovulation

La nulliparité est établie comme facteur de risque de cancer de l'ovaire et des études anciennes ont montré un risque majoré de cancer de l'ovaire lié à la prise de citrate de clomiphène ou de hCG [21]. L'analyse des études plus récentes ayant mieux pris en compte les biais potentiels montre que l'infertilité pouvait majorer le risque de cancer de l'ovaire mais principalement chez les femmes qui restaient sans enfant [22, 23].

Le problème temporaire d'infertilité chez des femmes ayant finalement eu un enfant ne modifiaient pas le risque. Ainsi malgré les résultats contradictoires des études ayant étudié l'impact des traitements hormonaux de l'infertilité sur le risque de cancer de l'ovaire, les études plus récentes sont rassurantes, suggérant que les traitements contre la stérilité n'augmentaient pas de façon cliniquement significative le risque de cancer de l'ovaire. Cependant, seules des études grande taille avec un suivi plus long et un recueil d'information sur l'infertilité et les traitements administrés permettront de répondre définitivement à ces questions [23].

b.3. Traitement hormonal substitutif de la ménopause: [10]

Les données d'une vaste analyse groupée (52 études) indiquent que l'utilisation actuelle du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) augmente le risque de cancer de l'ovaire d'environ 40% et que, même après l'arrêt du traitement, le risque reste élevé pendant au moins cinq ans chez les femmes ayant utilisé le THM pendant cinq ans ou plus. Dans cette analyse, le risque ne variait pas en fonction de la préparation utilisée (œstrogènes seuls versus combinés), cependant une méta-analyse de 14 études basées sur la population a révélé une association plus forte pour

les œstrogènes uniquement que le THM combiné. Cette dernière analyse et une autre analyse groupée d'études prospectives ont également montré que le risque augmentait avec la durée d'utilisation (~ 20% sur 5 ans). Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour déterminer si le risque diffère pour les préparations séquentielles et continues de THM combinées, mais le risque associé au traitement continu combiné de THM peut être inférieur à celui des préparations séquentielles.

Il est probable que le risque associé au THM varie selon l'histotype. Les deux grandes analyses combinées ont montré que le THM était associé à un risque accru de cancers séreux et endométrioides, à une réduction significative de 25% du risque de cancers à cellules claires et à aucun lien avec les cancers mucineux.

4. Antécédents gynécologiques : [10]

a. Ligature des trompes et l'hystérectomie:

La majorité des études épidémiologiques ont mis en évidence une relation inverse entre la ligature des trompes et le cancer de l'ovaire grâce à des analyses groupées d'études de cas-témoins et de cohortes, suggérant une réduction du risque global de 20 à 30%. Des effets plus forts sont évidents pour les cancers endométrioides et à cellules claires par rapport aux cancers séreux invasifs. L'effet peut persister jusqu'à 30 ans après la chirurgie, mais ne semble pas varier en fonction de l'âge auquel l'intervention a été entreprise. La ligature des trompes a également été associée à une réduction du risque chez les femmes portant une mutation du gène BRCA .

L'association avec l'hystérectomie (sans ovariectomie) est moins claire. Bien que les études antérieures aient principalement rapporté l'association inverse entre l'hystérectomie et le risque de cancer de l'ovaire, les études incluant des femmes diagnostiquées plus récemment ne l'ont pas fait. La récente analyse groupée d'études de cohortes n'a également montré aucune association inverse globale avec l'hystérectomie, mais a signalé une réduction de 40% des cancers à cellules claires.

b. Endométriose, syndrome des ovaires polykystiques et autres affections gynécologiques bénignes :

Des antécédents d'endométriose ont été associés à une augmentation constante de deux à trois fois du risque des cancers ovariens endométrioides et à cellules claires dans les études de cas-témoin et de cohorte.

Les associations avec le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sont moins claires. La plupart des études n'ont pas mis en évidence d'association significative, bien qu'une étude ait révélé un risque à 2,5 fois plus élevé de cancers séreux borderlines chez les femmes ayant présenté un SOPK. Aucune relation claire n'a été observée avec des conditions telles que les fibrilles ou les kystes ovariens.

Le potentiel d'une inflammation locale chronique contribuant à la pathogenèse du cancer de l'ovaire a incité à rechercher des associations entre la maladie inflammatoire pelvienne (MIP) et le cancer de l'ovaire. Les résultats des études individuelles ont été inégaux, mais dans l'ensemble, il y a peu de preuves d'association avec le cancer invasif, mais peut-être une augmentation modeste (~30%) du risque de tumeurs borderline, qui pourrait être plus grand (risque environ 2 fois plus important) chez les patientes ayant présenté des épisodes multiples de MIP.

Théories de la carcinogenèse : [10]

Les relations décrites ci-dessus ont conduit à un certain nombre de théories sur les mécanismes par lesquels le cancer de l'ovaire se développe. Alors que l'épithélium de surface ovarien était supposé être à l'origine des cancers épithéliaux de l'ovaire au moment du développement de ces théories, la plupart des processus qu'ils invoquent s'appliquent également à l'épithélium de la trompe de Fallope et restent donc pertinents.

Le plus souvent cité est la **théorie de l'ovulation incessante** qui suggère que l'ovulation récurrente avec dégradation et réparation répétées de l'épithélium de

surface ovarien (ou l'exposition récurrente à un fluide folliculaire riche en hormones et en cytokines) augmente les lésions de l'ADN et la carcinogénèse . Ainsi, plus une femme subit d'ovulations au cours de sa vie, plus elle risque de développer un cancer de l'ovaire.

D'autres ont suggéré que **des taux élevés de gonadotrophines** stimulent la prolifération de l'épithélium dans les kystes d'inclusion (potentiellement de l'épithélium de la trompe de Fallope) directement ou par induction de la stéroïdogénèse, ce qui augmente le potentiel de transformation néoplasique.

De fortes relations inverses avec l'utilisation du **contraceptif oral et la grossesse à terme**, ainsi que les effets pro-apoptiques observés des progestatifs, ont conduit d'autres personnes à penser que les influences relatives **des hormones de reproduction** sont la clé de la carcinogénèse ovarienne, les progestatifs réduisant le risque de transformation néoplasique et les œstrogènes (et éventuellement des androgènes) favorisant la malignité [89].

Il a également été suggéré que **l'inflammation chronique** joue un rôle, les partisans de cette théorie soulignant les effets inflammatoires de l'ovulation récurrente et les effets probablement inflammatoires des menstruations rétrogrades ou des contaminants tels que le talc.

Cependant, aucune de ces théories ne rend pleinement compte des associations documentées ici, ce qui pourrait, du moins en partie, concerner l'hétérogénéité histologique et moléculaire des cancers épithéliaux de l'ovaire et la pertinence des divers processus décrits ci-dessus variant en fonction du sous-type histologique.

Au total

Les études préliminaires ont suggéré que plusieurs facteurs pouvaient protéger ou exposer les femmes au cancer de l'ovaire. Certains ont été validés par les données épidémiologiques les plus récentes, d'autres restent discutés et nécessitent plus de preuves.

Tableau 15 : Résumé des facteurs de risque et de protection du cancer**épithélial de l'ovaire. [10]**

L'association	Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
établie	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents familiaux de cancer de l'ovaire - Endométriose (END & CCC) - Usage du tabac (MUC) - THS uniquement pour les œstrogènes - Obésité (non CSHG) 	<ul style="list-style-type: none"> -Grossesse (>6mois) -Contraception orale -Ligature des trompes
Probable	<ul style="list-style-type: none"> -Age avancé à la ménopause 	<ul style="list-style-type: none"> -Allaitement maternel
Possible	<ul style="list-style-type: none"> -Age jeune à la ménarche -THS combiné - Maladie inflammatoire pelvienne (tumeurs borderlines) -Diabète sucré -Talc (utilisation génitale) 	<ul style="list-style-type: none"> -Age avancé à la dernière naissance -Aspirine -vitamine D
Preuves improbables ou insuffisantes	<ul style="list-style-type: none"> -Traitement de l'infertilité -Hystérectomie sans ovariectomie - SOPK - Fibromes ou kystes ovariens -Activité physique, -Consommation d'alcool, -Régime alimentaire 	

END : carcinome endométrioïde ; CCC :carcinome à cellules claires ; MUC : carcinome mucineux ; THS :traitement hormonal substitutif ; CSHG :carcinome séreux de haut grade

II. Diagnostic positif :

Les tumeurs épithéliales de l'ovaire sont très peu symptomatiques et leur diagnostic est souvent fait tardivement.

La stratégie diagnostique des tumeurs de l'ovaire repose sur l'examen clinique et paraclinique qui oriente le diagnostic ; sur l'impression et l'expérience du chirurgien gynécologue qui donne un diagnostic macroscopique des lésions alors que la confirmation de ce diagnostic est obtenue par l'histologie définitive

A. Circonstances de découverte :

Cliniquement, il n'y a aucun parallélisme entre la symptomatologie et la gravité de l'affection ; en effet, les lésions fonctionnelles peuvent survenir dans un contexte algique aigu qui peut conduire à un geste chirurgical en urgence. A l'inverse, les cancers de l'ovaire, malgré leur caractère agressif, restent habituellement silencieux jusqu'à un stade évolué [24,25].

1. La douleur pelvienne :

C'est le signe le plus précoce et le plus fréquent à type de pesanteur, diffuse ou localisée et souvent chronique.

2. L'augmentation du volume abdominal :

Elle peut être due soit à une ascite, soit au volume important de la tumeur.

3. Les hémorragies génitales:

Elles peuvent être révélatrices du cancer ovarien sous forme de saignement de la période génitale (métrorragies ou irrégularité menstruelles), ou de la post ménopause.

4. Le retentissement général :

L'altération de l'état général et l'amaigrissement peuvent occuper le devant de la scène et être au premier plan des signes révélateurs du cancer ovarien.

5. Découverte fortuite :

La grande majorité des tumeurs ovariennes sont asymptomatiques et sont découvertes à l'occasion d'un examen clinique ou d'un bilan échographique dans le cadre d'autres symptômes indépendants, pelviens ou abdominaux, c'est pourquoi la plupart des auteurs recommandent un examen gynécologique tous les 6 mois ou tous les ans pour toute femme âgée de plus de 35 ans [27,28].

6. Leucorrhées :

Les leucorrhées pathologiques au cours de la période d'activité génitale ou du post ménopause peuvent être un signe révélateur du cancer ovarien.

Tableau16 : circonstances de découverte entre la littérature et notre série

Auteurs	Notre série	ENNAJI et al.	RUFFORD et al.	Dicko
Anné	2010–2017	2016	2007	2006
Pays ou ville d'étude	Fes	Casablanca	London	Mali
Nombre de cas	29	182	290	74
Douleur pelvienne (%)	73	71	73	72 ,9
Augmentation du volume abdominal (%)	45	37	51	35 ,13
Hémorragie génitale (%)	14	17	6	13,5
AEG (%)	7	8,8	24	----
Découverte fortuite (%)	4	13,7	---	---

7. Autres signes :

- Signes de compression urinaires : à type de pollakiurie; dysurie; rétention aigue d'urine.
- Les signes de compression intestinaux: à type de constipation, sub-occlusion.
- Complication aigue: Torsion d'annexes, hémorragie intra tumorale ou intra péritonéale conduisant à un tableau d'urgence chirurgicale.

B. Examen clinique : [28,29]

En terme de cancer épithélial de l'ovaire, l'examen clinique doit être complet incluant :

- Un examen pelvien et abdominal, incluant palpation, percussion, toucher vaginal et toucher rectal.
- Un examen général : recherche un épanchement pleural, des adénopathies axillaires, inguinales, sus-claviculaires, une tumeur mammaire.
- Appréciation de l'état général selon le statut de l'OMS.

 **Dans notre série :**

- l'examen clinique était sans particularité dans la plus part des cas (car patientes arrivent souvent au service d'oncologie après une chirurgie première)
- 16 patientes avaient un statut OMS à 1 soit 55,17% contre 13 patientes qui avaient un statut OMS à 0 soit 44,83 %.

Tableau16: PERFORMANCE STATUS DE L'OMS [30]

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

C. Examens paracliniques :

Les examens paracliniques : vont confirmer la nature ovarienne de la masse découverte et sa nature néoplasique. Ils permettent aussi d'établir le bilan d'extension du cancer ovarien

1. Imagerie : [31]

La radiologie « conventionnelle » intervient désormais à tous les niveaux de la prise en charge des masses ovariennes, en particulier des lésions néoplasiques.

L'imagerie doit notamment permettre :

- Une caractérisation fiable des masses ovariennes ;
- dans certains cas, de guider un geste de biopsie à visée diagnostique ;
- un bilan d'extension initial complet en cas de malignité ;
- une évaluation objective de la réponse après chimiothérapie ;
- une cartographie lésionnelle précise avant chirurgie ;

- la détection des récurrences lors du suivi post-thérapeutique.

Si l'échographie est souvent la technique de première intention dans l'exploration des pathologies pelviennes de la femme, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont devenues des compléments incontournables et restent parfaitement complémentaires.

Dans ce chapitre on va se baser sur les dernières recommandations de bonnes pratiques cliniques en cancérologie de l'institut national de cancer (INCA) en France publiées en Décembre 2018.

a. Echographie

L'échographie est le véritable prolongement de l'examen clinique. Elle combine une exploration sus-pubienne et un abord endovaginal, elle permet de rattacher la masse tumorale à son origine ovarienne, de déterminer ses caractères sémiologiques orientant vers la bénignité ou la malignité, et enfin d'évaluer le degré d'extension abdomino-pelvienne de la tumeur. [32,33]

A travers les études, de nombreux critères ont été décrits pour tenter de différencier échographiquement une tumeur bénigne de celle de toute évidence maligne.

Ainsi, ARDAENS [34] propose les caractères suivants :

	Plutôt bénin	Plutôt malin
Age	Activité génitale	Ménopause
Uni - ou multiloculaire	Uniloculaire	Multiloculaire
Localisation	Unilatérale	Bilatérale
Taille	< 5 cm	> 10 cm
Contours	Réguliers	Mal délimités
Parois, cloisons, septas	Fines, souples, linéaires Direction harmonieuse	Épaisses, > 3 mm, rigides Angulation brutale
Rapports liquide/solide	Prédominance liquidienne	Prédominance solide
Liquide	Anéchogène ou homogène	Échogénicité inhomogène
Vegetations	Absentes ou hyperéchogènes	Présentes
Ascite	Absente	Présente

Actuellement et selon les dernières recommandations nationales de bonnes pratiques cliniques de l'INCA : [31]

➤ la valeur diagnostique de l'échographie pelvienne pour caractériser une masse annexielle :

Recommandations :

Une échographie par voie endovaginale et sus-pubienne est recommandée pour l'analyse d'une masse ovarienne.

En cas d'échographie par un expert, l'analyse subjective est la technique recommandée.

En cas d'échographie par un non expert, l'utilisation des règles simples (« Simple Rules ») est recommandée et doit être au mieux combinée à l'analyse subjective pour rejoindre les performances d'un échographiste expert .

Tableau17 : Les 10 règles simples (« simple rules ») en échographie pour une masse annexielle : [31]

Règles de lésions bénignes	Règles de lésions malignes
B1 Uniloculaire	M1 Masse solide irrégulière
B2 Composant solide le plus volumineux de diamètre <7mm	M2 Ascite
B3 Ombre acoustique	M3 ≤ 4 végétations
B4 Lésion multiloculaire à parois lisses < 100 mm	M4 Tumeur multiloculaire à composante solide et irrégulière et diamètre maximal ≤ 100 mm,
B5 Absence de flux	M5 Vascularisation intense en doppler



Figure 19 : Végétations multiples au sein d'un cystadénocarcinome ovarien [34]

✚ **Dans notre série :** 18 patientes ont bénéficié d'une échographie pelvienne soit 62%.

➤ L'examen Doppler à codage couleur est intéressant pour explorer la vascularisation du kyste, de ses cloisons et ou de ses végétations :(Riche et basses résistances: suspect; Pauvre et résistances élevées: bénin).

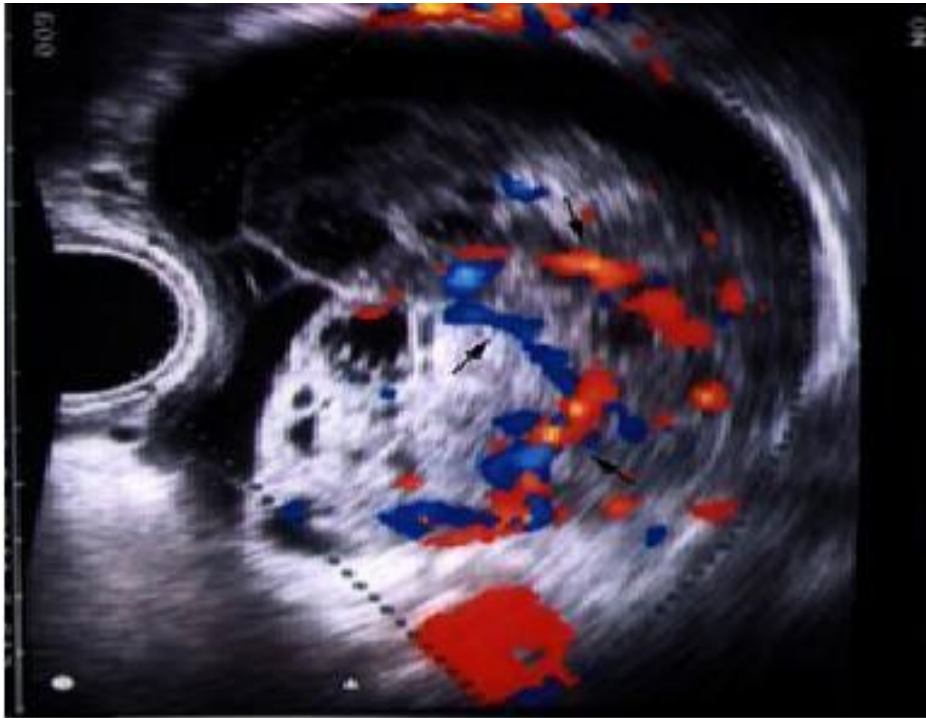


Figure 20 : Adénocarcinome séreux : Végétations ou tumeur solide[35]

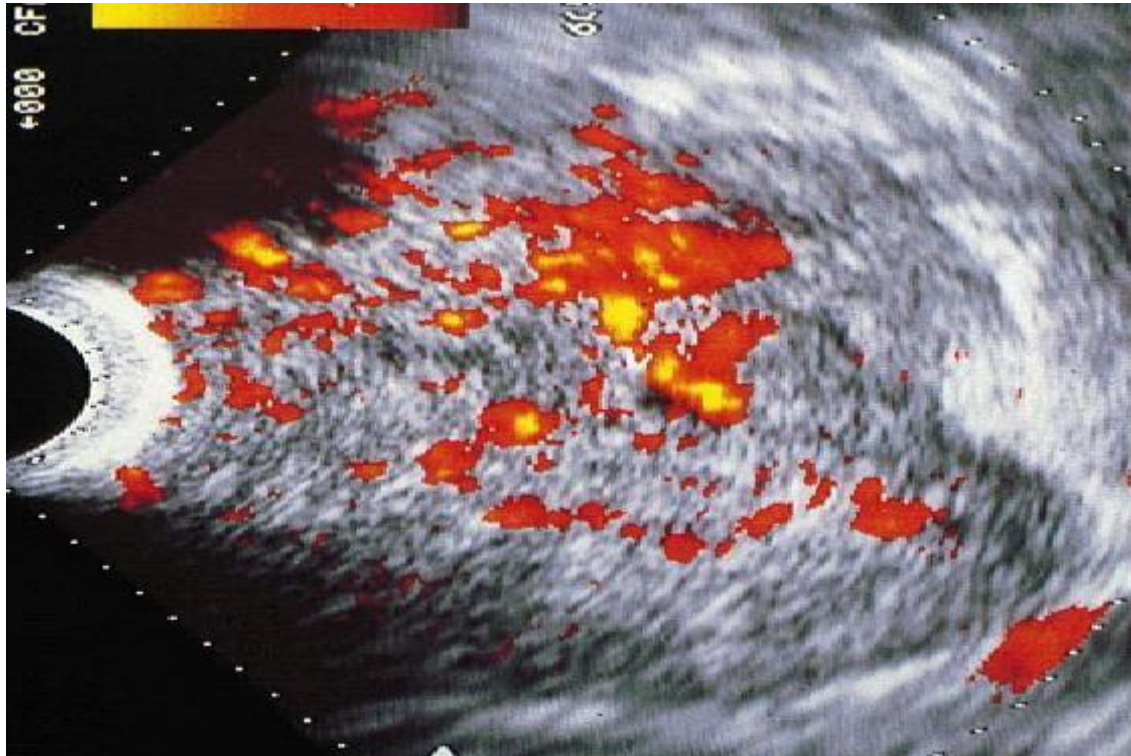


Figure 20 : Zone tumorale centrale hypervasculaire[35]

b. Imagerie par résonance magnétique (IRM) [31]

➤ Devant une lésion indéterminée en échographie, quel examen doit-on pratiquer pour procurer la meilleure information diagnostique ?

Recommandations

En cas de lésions ovariennes indéterminées en échographie endovaginale et sus-pubienne, il est recommandé de réaliser une IRM pelvienne.

➤ Comment doit-on réaliser et interpréter une IRM pelvienne pour le diagnostic d'un cancer de l'ovaire ?

Recommandations

Dans l'analyse d'une masse annexielle, si une IRM est réalisée, le protocole d'IRM avec des séquences T2, T1, T1 avec saturation de la graisse, dynamiques injectées, diffusion et après injection de gadolinium est recommandé

➤ Compte rendu d'IRM pelvienne :

Recommandations

Pour caractériser une image annexielle à l'IRM, il est recommandé d'inclure un score de risque de malignité (type ADNEX MR) dans le compte rendu et de formuler une hypothèse anatomopathologique.

Tableau18 : ADNEX MR score system : pour caractériser le risque de malignité des masses annexielles à l'IRM. [31]

	Risque de malignité	Classification
Disparition de la lésion en IRM	0 %	Très faible risque
<ul style="list-style-type: none"> -Kyste uniloculaire ou trompe avec hyperT2 (type 5) sans portion tissulaire -Kyste uniloculaire endométriosique, sans rehaussement interne -Lésion grasseuse, sans portion tissulaire -Absence de rehaussement pariétal -Portion tissulaire en hypoT2W et hypoDW signal 	0-1,7 %	Faible risque
<ul style="list-style-type: none"> -Kyste uniloculaire avec hyperT1 (type 3-4) (non grasseux ou endométriosique) -Kyste multiloculaire, sans portion tissulaire -Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 1 	5,1-7,7 %	Risque intermédiaire
-Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 2	26,6-57,1 %	Risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> -Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 3 -Implants péritonéaux 	68,3-100 %	Très haut risque

➤ L'absence d'irradiation est également un critère important pour le choix de l'IRM, en particulier pour une population féminine parfois très jeune.

✚ Dans notre série : l'IRM a été réalisé chez 2 patientes soit 7% des cas.

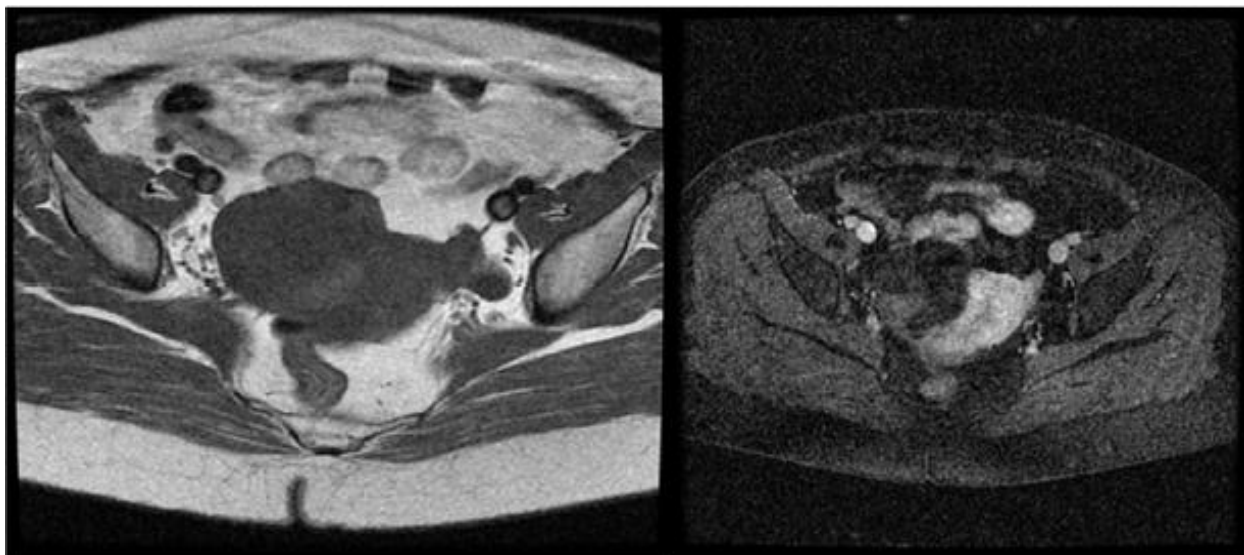


Figure22 : IRM coupe axiale qui montre un Kyste multiloculaire latéro- utérin droit correspondant à une tumeur ovarienne droite, épithéliale plutôt mucineuse [35]

C. La tomodensitométrie(TDM)

La TDM thoraco- abdomino- pelvienne permet de faire le bilan d'extension péritonéale et ganglionnaire qui sera affiné par l'intervention et de rattacher le plus souvent une masse pelvienne à l'ovaire. Elle est intéressante dans la surveillance post opératoire et le diagnostic précoce des récives.

Par rapport à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) la TDM est d'accès facile même en urgence, visualise bien les densités graisseuses et apporte des informations sur la vascularisation.

Elle trouve sa place dans le bilan d'extension préalable à l'intervention alors que le diagnostic aura été évoqué cliniquement ou sur l'échographie+/- IRM.

Recommandations [31]

Il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection pour le bilan d'extension pré thérapeutique d'une carcinose péritonéale a priori d'origine ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive.

L'IRM peut être proposée complétée par un scanner thoracique sans injection en cas de contre-indication à l'injection d'agent de contraste iodé (insuffisance rénale sévère, débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min)

Recommandations

Il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection pour le bilan de résécabilité d'une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive.

Le compte rendu devra préciser:

- une atteinte étendue de la maladie (dont ascite très abondante)
- l'atteinte mésentérique
- l'atteinte digestive étendue
- l'atteinte du petit omentum (hile hépatique)
- adénopathies lombo-aortiques supra rénales
- métastases parenchymateuses abdominales (hépatiques....) ;
- métastases extra-abdominales (ombilicales ou pariétales, pulmonaires, ganglionnaires, médiastinales.....)

✚ **Dans notre série** la TDM TAP a été réalisée chez toutes nos patientes soit 100% des cas.

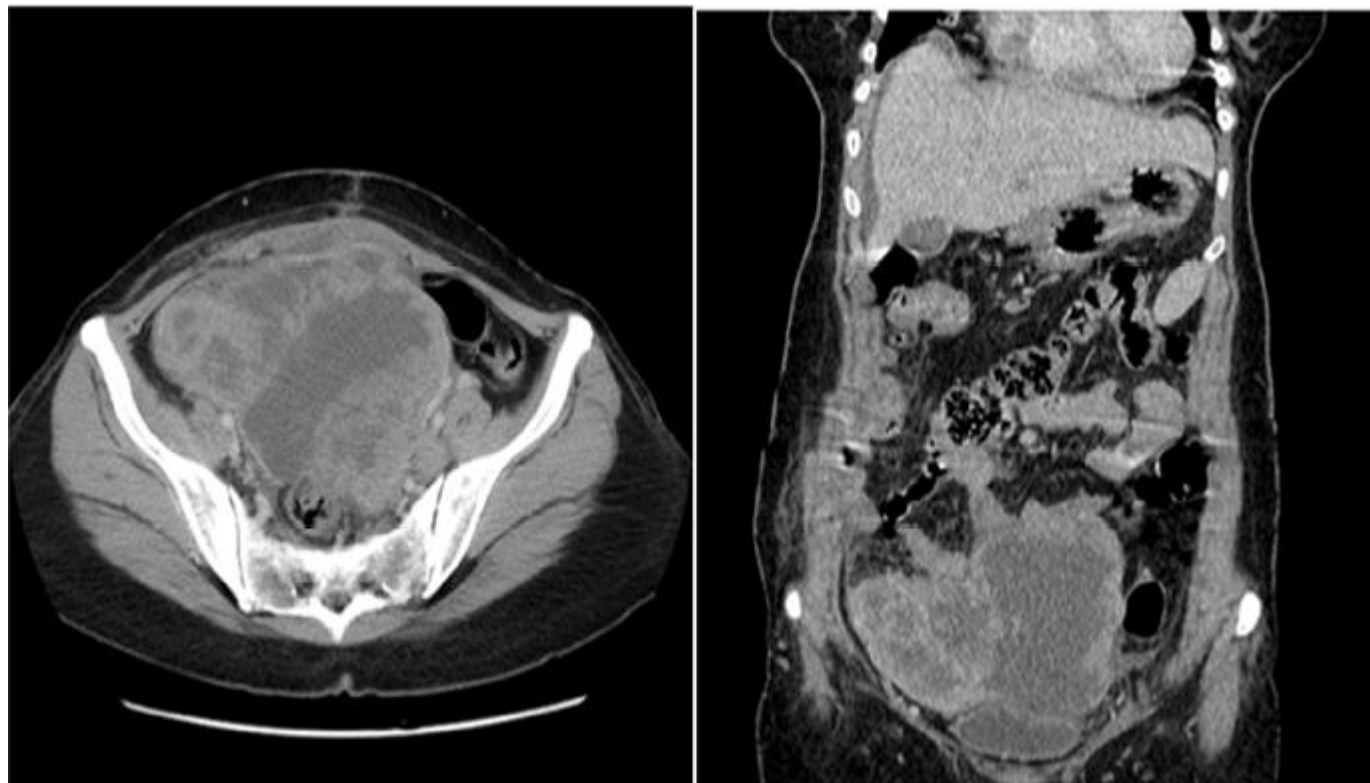


Figure23 : volumineuse masse pelvienne solide kystique multiloculée[36]

d. PET scan au 18 FDG : [37]

Depuis l'avènement de la scintigraphie TEP (tomographie par émission de positons) au FDG (fluoro- déoxy- glucose) en France, au début des années 2000, ces indications ont été progressivement évaluées et son champs élargi. Le FDG est un traceur de la synthèse glucidique, qu'à ce titre il reflète essentiellement l'activité glycolytique des cellules saines et tumorales. Le signal détecté peut être atténué (entre autres) par une faible taille tumorale ou une faible concentration de cellules tumorales vivaces (maladie microscopique ou nécrose notamment), ou exagéré par un état inflammatoire local. Le travail d'interprétation du médecin nucléaire consiste à distinguer ces différentes étiologies.

➤ Place de la TEP dans la prise en charge du cancer épithélial de l'ovaire

A. Rôle dans le bilan d'extension :

L'objectif principal du bilan d'extension est de réaliser une cartographie de l'atteinte péritonéale la plus exhaustive et ainsi d'envisager une chirurgie d'exérèse optimale.

L'objectif est aussi de s'assurer de l'absence de localisations sus-diaphragmatiques qui contre-indiqueraient le temps chirurgical.

Des études utilisant les TEP de dernière génération rapportent des résultats encourageants, y compris pour la détection de la maladie péritonéale. Elles confirment l'aptitude de l'examen à déceler les atteintes extra-abdominales.

B. Suspicion de récurrence :

C'est d'évidence l'indication où la TEP a largement démontré son intérêt, en particulier lors de l'augmentation du CA 125 sérique pendant la phase de surveillance. La grande majorité des travaux ont démontré la supériorité de la TEP sur la TDM diagnostique. Dans la méta-analyse de Gu et al. incluant 34 études, la sensibilité de la TEP a été de 0,91 (95 % IC : 0,88-0,94), supérieure à toutes les autres modalités d'imagerie. Seul le CA 125 sérique a montré une spécificité supérieure à la TEP, respectivement, 0,93 (95 % CI : 0,89-0,95) et 0,88 (0,81-0,93). Les études récentes démontrent des performances similaires entre la TEP et l'IRM, voire une sensibilité supérieure de l'IRM chez les patientes suspectes de récurrence dans les mois qui suivent la chirurgie cytoréductive.

De façon générale, la TEP/TDM détecte un nombre plus élevé de lésions que les autres modalités d'imagerie, en particulier les atteintes sus-diaphragmatiques souvent méconnues par l'imagerie conventionnelle. Les anomalies de fixation peuvent précéder les anomalies tomographiques de plus de 6 mois. Enfin, la TEP modifie la prise en charge thérapeutique dans 40 à 50 % des cas.

C. Évaluation de la réponse thérapeutique :

Peu d'études ont évalué les performances de la TEP comme outil de mesure de la réponse en situation néo-adjuvante. Les conclusions sont, de plus, contradictoires. Avril et al. ont rapporté une corrélation significative entre la survie globale et la diminution des fixations tumorales après 1 et 3 cures. La survie globale du groupe présentant une diminution de la fixation tumorale d'au moins 55 % a été en moyenne de 38,9 mois. La survie globale des autres patientes a été significativement inférieure, mesurée à 19,7 mois ($p < 0,05$).

Sassen et al. ne confirmèrent pas ses résultats essentiellement en raison d'un nombre important d'examens « faux positifs ». Plus récemment, Risum et al. rapportèrent des conclusions plus favorables. En effet, sur une série plus large de 153 patientes, les survies globales furent, respectivement, de 33 et 25,5 mois dans le groupe répondeurs et non répondeurs ($p < 0,0001$).

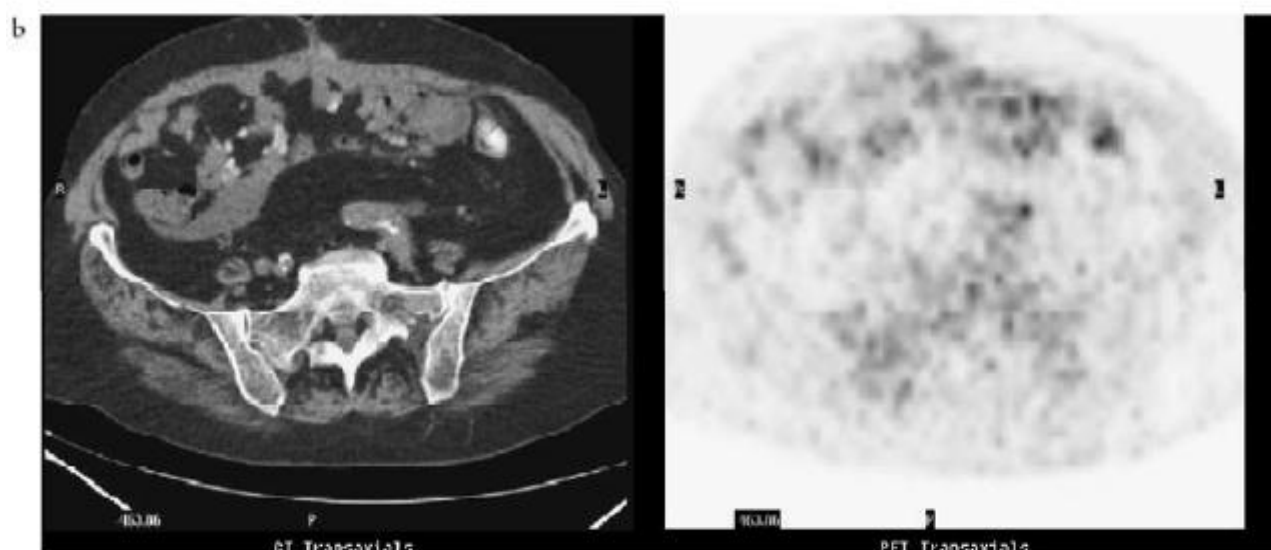
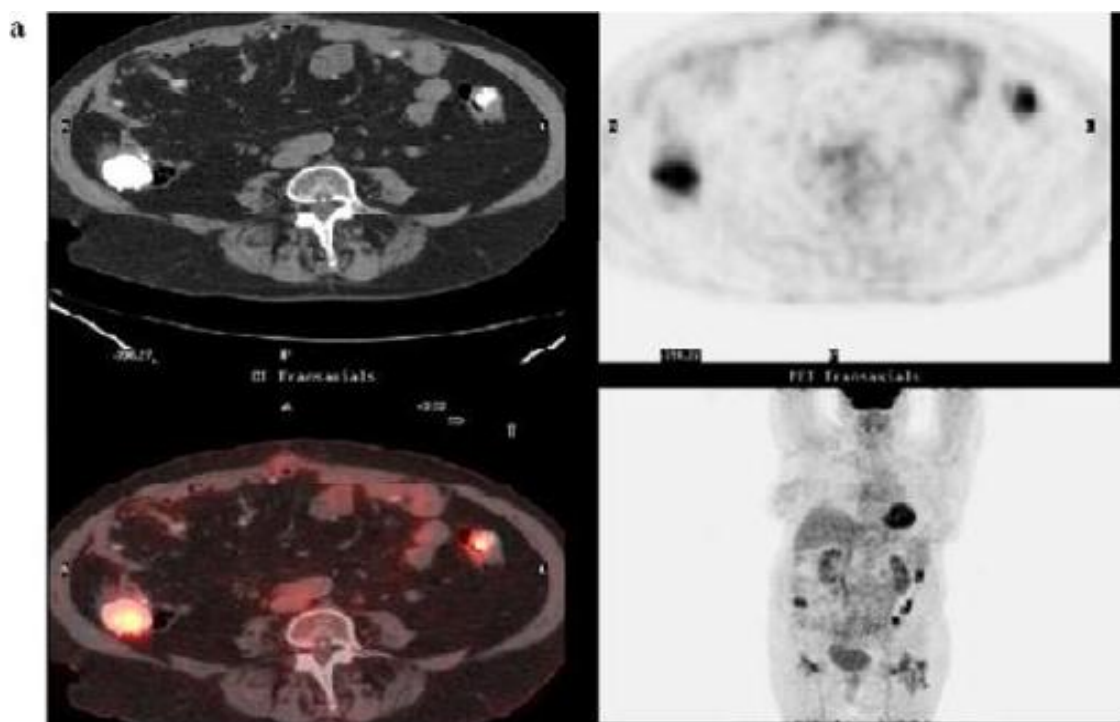


Figure23 : TEP au 18- FDG :

a : la TEP- TDM montre des foyers hyper- métaboliques au niveau colique droit et gauche;

b : présence de petites calcifications disséminées au niveau du péritoine, semblant faiblement hyper- métaboliques, traduisant la présence d'une carcinose péritonéale confirmée ensuite par l'exploration chirurgicale. [38]

2. Marqueurs tumoraux :

a. CA-125: [39]

C'est un déterminant antigénique d'une glycoprotéine de poids moléculaire élevé, exprimé à la surface de l'ovaire et reconnu par l'anticorps monoclonal OC-125. Le CA 125 est le marqueur tumoral sérique essentiel des cancers épithéliaux de l'ovaire.

En effet, environ 50 % des patientes ayant un cancer de l'ovaire de stade FIGO I et 90 % des patientes de stade FIGO II à IV ont une augmentation du CA 125. La plupart des études retient le seuil de 35 UI/ml comme limite supérieure à la normale.

➤ Place du CA 125 dans le diagnostic du cancer de l'ovaire :

Le dosage du CA 125 peut intervenir à deux niveaux lors du diagnostic du cancer de l'ovaire : dans le cadre du dépistage de masse dans une population asymptomatique et lors de la découverte d'une lésion ovarienne afin de préciser son risque de malignité.

Le dosage du CA 125 permet donc, avec une limite à 30 UI/ml, de différencier correctement les tumeurs bénignes des tumeurs malignes ou à la limite de la malignité. En revanche, il n'apporte pas d'aide au diagnostic par rapport à une évaluation clinico-radiologique complète. Dans le cadre du dépistage de masse, son association à l'échographie augmente la sensibilité du test. Mais actuellement, il n'y a pas encore de test de dépistage spécifique validé dans le cancer de l'ovaire, même chez les patientes à risque.

➤ CA 125 et évaluation de la résecabilité chirurgicale

La question de la possibilité de cytoréduction complète lors du geste chirurgical se posant essentiellement pour les cancers de l'ovaire de stade avancé.

Le seuil préopératoire le plus souvent retenu dans les études, permettant l'association de la meilleure sensibilité et spécificité, est 500 UI/ml.

Un taux préopératoire inférieur à 500 UI/ml est associé à 84,2 % de résection optimale alors qu'un taux supérieur à 500 UI/ml est associé à 14,6 % de résection optimale.

Plusieurs études ont montré que le dosage de CA 125 dans le cancer de l'ovaire avancé est un bon marqueur de l'étendue des lésions tumorales. Néanmoins, le seul dosage préopératoire semble insuffisant pour prendre une décision thérapeutique, Les données cliniques et radiologiques restent indispensables à la décision finale. De plus, plusieurs études ont mis en évidence l'importance de l'effort chirurgical pour l'obtention d'une cytoréduction complète justifiant le recours à des centres experts et à l'utilisation des scores évaluant l'extension des lésions en cours d'intervention chirurgicale.

➤ Place du CA 125 dans le diagnostic des récidives :

Le CA 125 est fréquemment utilisé dans la surveillance des cancers de l'ovaire. L'élévation du marqueur précède les récidives de 4,5 mois en moyenne.

Le Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) propose une définition en fonction du taux de CA 125 (après traitement de première intention) : si le CA 125 est normalisé, la récidive est définie par une valeur supérieure à deux fois la limite normale ; si le CA 125 n'est pas normalisé, la récidive est définie par une valeur supérieure à deux fois le nadir.

b. ACE : [40]

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) se trouve élevé dans 13 à 80% des tumeurs de l'ovaire, essentiellement dans les tumeurs mucineuses, des cancers à cellules claires et les cancers endométriaux. Cependant, d'autres cancers sont connus par la sécrétion en quantité parfois plus importante de cet antigène essentiellement les cancers colorectaux. [94]

c. CA19-9 [40]

C'est un antigène circulant surtout associé aux tumeurs digestives. Il est peu spécifique de la tumeur et de sa malignité. Il est principalement utilisé dans le suivi du cancer du pancréas, du cancer de l'estomac et du cancer de l'ovaire. En cas de diagnostic établi de cancer de l'ovaire, un taux élevé en CA 19.9 est plutôt indicateur, comme pour l'antigène carcino-embryonnaire, d'une tumeur mucineuse ;

✚ **Dans notre série**, le CA 125 a été réalisée chez toutes nos patientes, l'ACE a été pratiqué chez 4 patientes, et le CA19-9 a été réalisé chez 7 patientes.

d. HE4 : un nouveau marqueur : [41]

HE4 (human epididymis secretory protein 4) : un nouveau marqueur pour la prise en charge du cancer de l'ovaire, Initialement identifiée comme une protéine de l'épididyme en 1991, elle s'est avérée, dès 1999, être surexprimée dans les cancers de l'ovaire. HE4 est une glycoprotéine appartenant à la famille des WFDC2 (whey acidic four disulfide core protein) anciennement WAP gene family, comportant des inhibiteurs de protéases.

Dans les cancers ovariens, HE4 est surtout exprimé dans les cancers de type séreux, endométrioides et à cellules claires, et sa concentration est élevée dans 50 % des cancers qui n'expriment pas le CA125, ce qui apporte une information supplémentaire intéressante. Ce marqueur n'est toutefois pas spécifique du tissu ovarien, ni du cancer de l'ovaire : il est hyper-exprimé dans les cancers thyroïdiens, des glandes salivaires et de l'endomètre et son expression est forte à modérée dans les adénocarcinomes pulmonaires, mammaires et les mésothéliomes. HE4 n'est pas corrélé au CA125 ; il apporte une information différente.

➤ **Place de HE4 dans la détection précoce du cancer de l'ovaire :**

En situation diagnostique : HE4 est le marqueur le plus discriminant, c'est ce qu'a montré une étude de Moore RG. et al. [1], parmi 11 marqueurs testés : HE4 est

plus sensible et spécifique que le CA125 et la combinaison CA125 + HE4 est supérieure aux marqueurs isolés ; toutefois, HE4 n'est pas plus performant que le CA125 chez les femmes ménopausées.

✓ Score ROMA : Risk of ovarian malignancy algorithm (%) :

Développé par Moore RG. et al. [2], ROMA™ est un test de calcul de risque du cancer de l'ovaire.

Pour une spécificité à 75 %, ce test utilisant la combinaison HE4 + CA125 a une sensibilité globale de 88,7 % (76 % en préménopause et 92 % en postménopause). Ce n'est pas un test de dépistage, mais il peut aider au diagnostic de cancer ovarien chez les femmes ayant une masse pelvienne.

➤ Place de HE4 dans le suivi biologique :

HE4 et le CA125 fournissent la même information dans environ 80 % des cas de cancer ovarien. HE4 aurait donc un intérêt dans environ 20 % des cas dans cette indication, notamment chez les patientes chez qui le CA125 ne s'élève pas ; en effet, la concentration sérique d'HE4 augmente alors 2 à 5 mois avant la récurrence clinique.

✓ Valeur diagnostique des marqueurs sériques devant une masse annexielle suspecte selon les dernières recommandations de l'INCA[42]

Les valeurs de sensibilité, spécificité, et AUC du CA125 et du HE4 sériques sont proches pour le diagnostic d'une masse ovarienne indéterminée en échographie.

Le score ROMA présente une supériorité diagnostique en comparaison du CA125 sérique et HE4 sérique dosés isolément devant une masse annexielle indéterminée.

D'autres scores diagnostiques (Copenhagen index [(CPH-I), le score R-OPS, OVA500) ont été proposés mais ne sont pas supérieurs au ROMA pour le diagnostic d'une masse ovarienne indéterminée en échographie et ne sont pas recommandés.

3. Bilan d'extension et de pronostic :

➤ L'échographie abdominale à la recherche de :

- Métastases hépatiques ;
- Métastases épiploïques et pariétales ;
- Carcinose péritonéale ;
- Adénopathies profondes.

➤ Radiographie thoracique :

- Indispensable à la recherche de métastases pleuro-pulmonaires.

➤ Le taux des marqueurs sériques :

- Sert de référence pour le suivi ultérieur du traitement.

➤ La TDM abdomino-pelvienne ou thoraco-abdomino-pelvienne C(+) :

c'est l'examen de référence pour le bilan d'extension du cancer ovarien et qui permet :

- Bilan d'opérabilité : à la recherche d'envahissement des organes de voisinage ;
- Exploration des adénopathies profondes ;
- La recherche de carcinose péritonéale et de métastases viscérales.

✚ En cas de contre-indication à l'injection d'agent de contraste iodé (insuffisance rénale sévère, DFG < 30 ml/min, allergie. . .), une IRM abdomino-pelvienne complétée d'un scanner thoracique sans injection peut être proposée à la place d'un scanner thoraco- abdomino-pelvien.

III. Etude anatomopathologique

A. Type histologique :

Selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2014), il existe neuf grands groupes de tumeurs de l'ovaire, définis selon leur origine cellulaire

Dans le cadre de notre étude, nous nous limiterons à la description des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire qui représentent près de 90% des cancers de l'ovaire. Elles dérivent de l'épithélium de surface de l'ovaire et du stroma adjacent.

Elles sont subdivisées en plusieurs sous-types histologiques :

1. Tumeurs séreuses :

Tumeur constituée d'une prolifération épithéliale identique au revêtement de surface ovarien.

Ces lésions représentent entre 20 et 50 % des tumeurs ovariennes et 40 % des cancers de l'ovaire. elles surviennent entre 50 et 60 ans (âge moyen de 56 ans).



Figure24 : Cystadénocarcinome séreux : tumeur extériorisé à la surface de l'ovaire

[43]

2. Les tumeurs endométrioïdes :

Ces tumeurs ressemblent aux adénocarcinomes endométrioïdes de l'utérus. Elles représentent 20% des cancers de l'ovaire, sont bilatérales dans 30% des cas et surviennent entre 50 et 60 ans.

Dans 15 à 30% des cas elles sont associées à un adénocarcinome de l'endomètre synchrone ou pas.

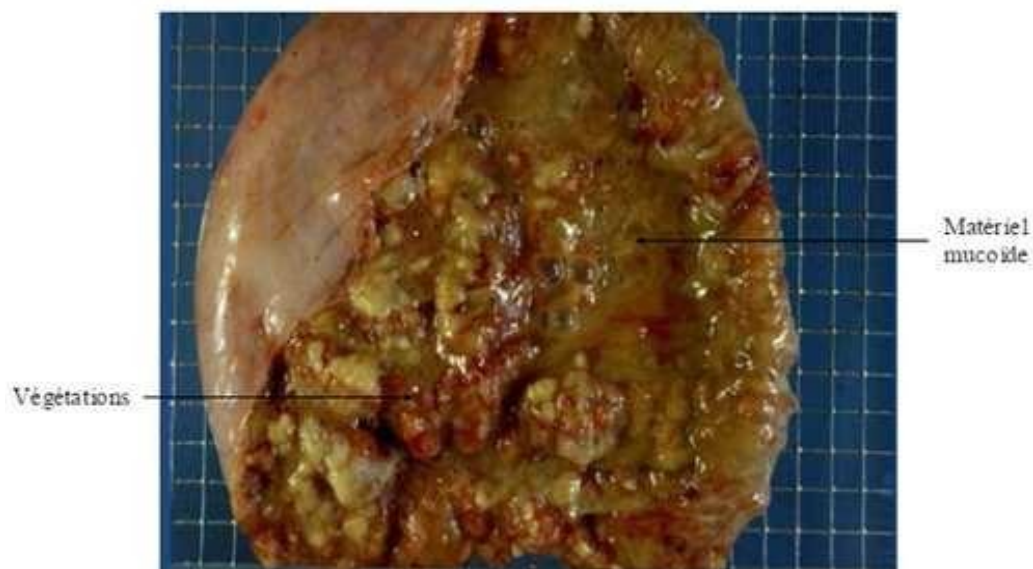


Figure25 :Adénocarcinome endométrioïde : tumeur mixte enfermant quelques kystes [43]

3. Tumeurs mucineuses :

Ces tumeurs sont caractérisées par une prolifération de cellules mucosécrétantes.

Elles représentent 10% des cancers de l'ovaire. Il s'agit de formations tumorales souvent très volumineuses. Elles surviennent entre 40 et 70 ans (âge moyen de 52 ans). Il faut systématiquement évoquer une origine métastatique (notamment digestive) dans les formes bilatérales.

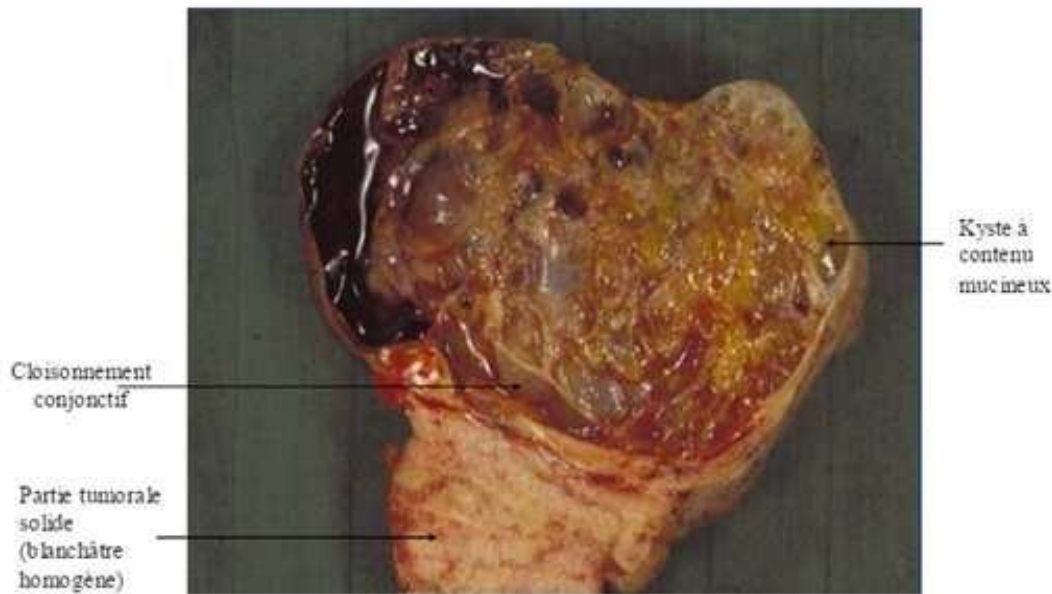


Figure 26 : Cystadénocarcinome mucineux : tumeur kystique à contours irréguliers mais à surface externe lisse [43]

4. Adénocarcinomes à cellules claires :

Il n'y a pas de tumeur bénigne à cellules claires et les tumeurs à la limite de la malignité sont exceptionnelles. Les adénocarcinomes à cellules claires représentent 5 % des cancers ovariens.

Ils surviennent généralement entre 40 et 70 ans (53 ans en moyenne). Elles sont bilatérales dans 5% des cas.

Il est actuellement admis que la grande majorité de ces tumeurs sont d'origine müllérienne développées, comme les autres tumeurs épithéliales, à partir de l'épithélium germinatif de surface.

Le diagnostic différentiel se fait avec les dysgerminomes et les métastases ovariennes des adénocarcinomes à cellules claires rénaux, les tumeurs endométrioïdes, les tumeurs du sinus endodermique et les tumeurs de Krükenberg. Pronostic : 40 à 50% de survie à 5 ans.



Figure 27 : Adénocarcinome à cellules claires : tumeur montrant un aspect tissulaire blanchâtre homogène [43]

5. Tumeurs malignes de Brenner :

Elles représentent moins de 3% des cancers de l'ovaire et surviennent entre 50 et 70 ans. Elles sont le plus souvent unilatérales (90 % des cas) et confinées dans l'ovaire (stade I) dans 80 % des cas.



Figure 28 : tumeur de Brenner maligne : aspect tissulaire jaune chamois, homogène avec présence d'une zone kystique [43]

6. Tumeurs à cellules transitionnelles type non Brenner :

Tumeur maligne à cellules transitionnelles (comme les tumeurs malignes urothéliales de l'arbre urinaire), mais sans composante bénigne ou maligne de Brenner associée.

Le carcinome à cellules transitionnelles constitue 6% de tous les carcinomes de l'ovaire.

IL touche surtout les femmes de 50 à 70 ans.

7. Tumeurs mixtes épithéliales :

Elles associent au moins deux des types histologiques de tumeurs épithéliales précédemment décrits, chaque contingent cellulaire doit représenter au moins 10% du volume tumoral pour être retenu.

8. Tumeurs indifférenciées :

Elles sont caractérisées par des structures épithéliales trop peu différenciées pour permettre leur classification dans l'un ou l'autre des sous-types histologiques précédemment cités. Elles représentent 10 à 15 % des cancers de l'ovaire.

❖ Profil immunohistochimique :

L'immunohistochimie a contribué à différencier les sous types histologiques.

- L'expression du WT1 est spécifique des tumeurs séreuses (marquage nucléaire diffus dans 80 à 90% des cas). Il permet notamment de les distinguer des tumeurs endométrioïdes (WT1 négatives), ces 2 sous types pouvant avoir de grandes similitudes morphologiques en cas de tumeur indifférenciée.
- Les carcinomes mucineux ovariens ont souvent une expression de type tumeur digestive avec un marquage diffus de CK7, une expression de CK20 et n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni le CA125 ni le WT1.

- Les carcinomes à cellules claires expriment dans 95% des cas le marqueur HNF1 – bêta et n'expriment ni WT1 ni P53.
- Les tumeurs malignes de Brenner sont caractérisées par leur expression de l'uroplakine et la non expression de thrombomoduline et de la CK20 ; en comparaison avec les tumeurs à cellules transitionnelles (type non Brenner) qui n'expriment ni l'uroplakine ni la thrombomoduline ni la CK20, et qui ont une expression positive de la CK7 et CA125.

 **Dans notre série :**

En analysant les résultats de notre étude, on note que 66% de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire étaient des cystadénocarcinome séreux, représentant le type histologique malin le plus fréquent. Ceci est en accord avec la majorité des études dans la littérature (Ennaji al. 2016 ; Ben fatma et al. 2006 ...).

La faible proportion des types endométrioïdes 10% s'expliquerait par la faible prévalence de l'endométriose ovarienne en Afrique en comparaison aux pays développés (Sando et al. 2010)

- Le tableau suivant montre effectivement la prépondérance du type séreux :

Tableau19 ; la fréquence de types histologique entre la littérature et notre série

Auteurs	Année d'étude	Type histologique				
		Séreux	Muci-neux	Endométrioïde	À cell transitionnelles (non BRENNER)	Carcinome mixte
Ennaji[6]	2010-2012	54,3%	22%	9,3%	1%	-
Ben Fatma[45]	1994-2004	58,5%	16,3%	11%	-	-
Lurie[46]	1993-2007	45%	10%	17%	-	-
Notre série	2011-2017	66%	10%	10%	7%	7%

B. Grade histologique :

Depuis les années 2000, la classification de référence (OMS 2003) pour les carcinomes ovariens en terme de grade histologique est celle de Silverberg qui fait évaluer 3 facteurs :

- Le type d'architecture tumorale,
- Le degré d'atypies cellulaires
- Le nombre de mitoses au fort grossissement.

Tableau20 : Système de grading de Silverberg, d'après Silverberg,

Histopathologic Grading of Ovarian Carcinoma, 2000 [46]

Grade	Type architectural prédominant	Degré d'atypie cytologique	Nombre de mitoses
1	Glandulaire	Faible	0-9
2	Papillaire	Modérée	10-24
3	Massif	Elevée	≥25

Le grading de Silverberg permet par la somme de ces 3 facteurs (architecture, atypies et mitose) une distinction en 3 grades :

- grade 1 pour les tumeurs bien différenciées (score 3 à 5),
- grade 2 pour les tumeurs avec un score de 6 ou 7
- grade 3, les plus fréquentes comprenant les tumeurs totalisant un score de 8 ou 9.

🚩 **Dans notre série :** le grade histologique de SILVERBERG a été précisé chez 25 patientes de notre série soit chez 86% des cas dont 48% des patientes avaient présenté un grade 3 ; 40% avaient un grade 2 et 12% des cas avaient un grade 1 .

C. **Classification : [47]**

L'évaluation du stade d'évolution du cancer de l'ovaire demande un ensemble de tests de diagnostic et d'examen permettant d'évaluer la nature précise et l'étendue de la maladie. La détermination précise du stade de ce cancer est l'un des facteurs déterminant pour le choix du type de traitement. Le but de l'évaluation précise du stade a trois objectifs :

- Thérapeutique : permettre d'établir le traitement le plus adéquat pour la patiente
- Pronostique : contribuer à tenter de prévoir l'évolution de la maladie
- Prospectif : aider de futurs patients en répertoriant votre réponse au traitement et en la comparant aux réponses d'autres traitements à un même stade du même cancer. Ceci est nécessaire pour que les médecins puissent déterminer quel traitement donne les meilleurs résultats selon les patients et les cancers, de façon à écarter les traitements donnant les réponses les moins performantes.

Le stade FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tout comme la classification TNM permet de classer les cancers ovariens selon leur extension tumorale.

➤ Classification TNM :

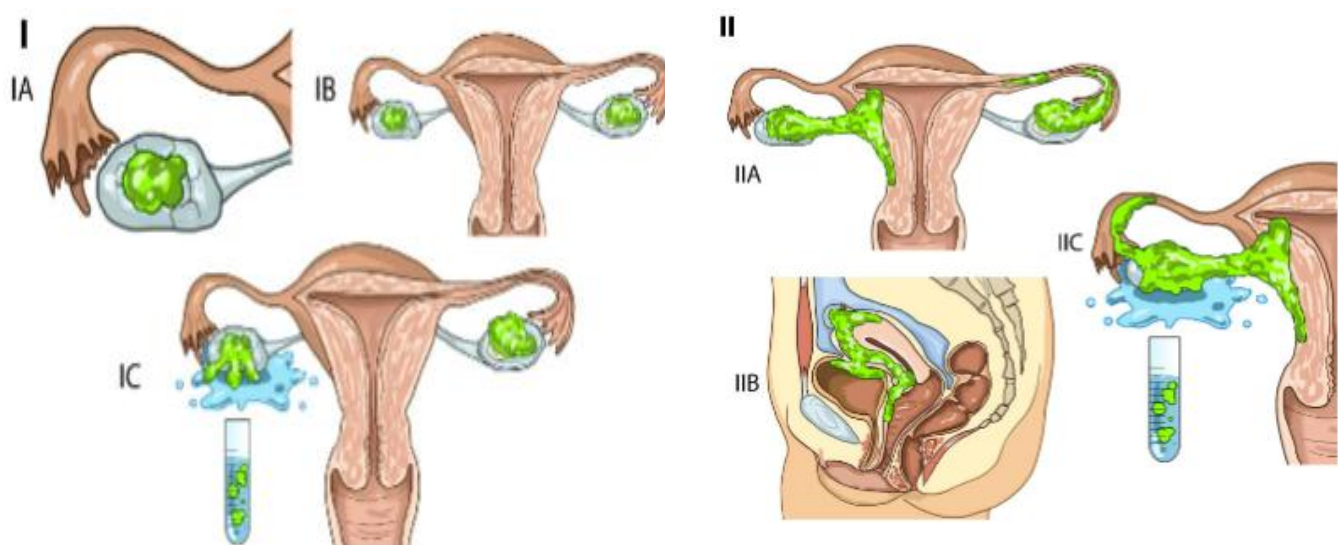
Les différentes valeurs de T, définies par l'AJCC (6ème édition), sont présentées dans le tableau synoptique ci-dessous.

VALEUR DE T (T.N.M.)

Tumeur T	Description
T1	T1a : Tumeur limitée à un seul ovaire, capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire T1b : Tumeur limitée aux 2 ovaires, capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires T1c : Tumeur limitée à un ou deux ovaires avec soit, rupture capsulaire, tumeur à la surface des ovaires, cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	T2a : Extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire T2b : Extension à d'autres organes pelviens T2c : Extension pelvienne (2a/2b) avec cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T3	T3a : Métastases péritonéales microscopiques en dehors du petit bassin T3b : Métastases péritonéales macroscopiques en dehors du petit bassin > 2 cm dans leur plus grande dimension T3c : Métastases péritonéales extra pelviennes > 2cm dans leur plus grande dimension et/ou

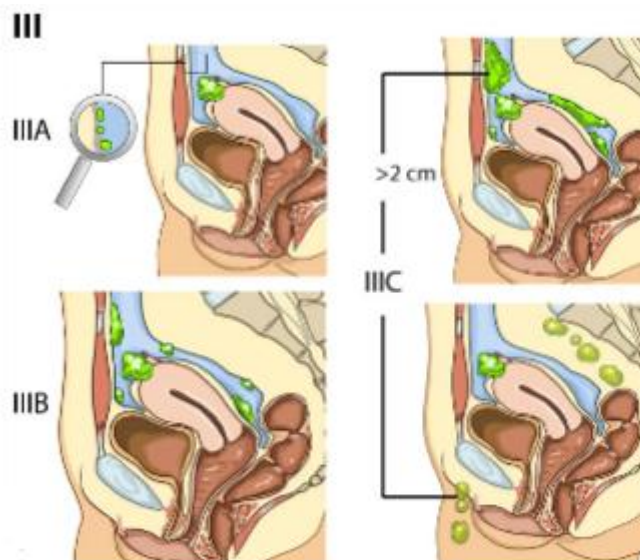
➤ Classification FIGO 2014 :**STADES PRECOCES**

Stades	Précoces
IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine
IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
IC1	Rupture chirurgicale
IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)

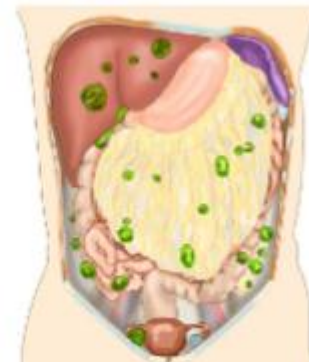


STADES AVANCES

Stades	Avancés et métastatiques
IIB	Extension aux autres organes pelvien
III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglion
IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i <10mm ; IIIA1ii >10mm)
IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale



IV



✚ Dans le cadre de notre étude nous nous limiterons aux cancers épithéliaux de l'ovaire

localisés et localement avancés et donc au stade IIIc de la classification FIGO.

✚ Ainsi dans notre série 69% de cancers épithéliaux de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade tardif [III selon classification de FIGO] contre 31% qui sont diagnostiqués à un à stade précoce (I, II), ce qui confirme l'affirmation selon laquelle le cancer de l'ovaire est souvent diagnostiqué à des stades avancés, car la maladie est souvent insidieuse et sans signes cliniques apparents (Ennaji et al. 2016 ; Fields et al. 2006 ; Chêne 2011 ; Ardaens et al., 2000), mais aussi les malades ne consultent souvent que plusieurs mois (en moyenne 6 mois) après l'apparition des premiers symptômes (Mandong et al., 2003).

IV. Biologie moléculaire : [48]

Au cours des années 1950 et 1960, des études morphologiques et histologiques portant sur les ADK ovariens ont identifié des sous-types histologiques moins fréquents tels que les carcinomes mucineux, à cellules claires, endométrioïdes ou séreux de bas grade. Ces données ont engendré une reclassification morphologique des ADK ovariens par l'Organisation mondiale de la santé en 1973.

Plus récemment, un modèle dualiste, initialement proposé par Kurman et Shih [2] et largement adopté par la communauté scientifique divise les ADK ovariens en deux groupes selon leur grade et leur morphologie :

- le type I regroupe les tumeurs séreuses de bas grade, les tumeurs mucineuses, les tumeurs endométrioïdes, les tumeurs à cellules claires et les tumeurs transitionnelles ;

- le type II regroupe les ADK séreux de haut grade, les carcinosarcomes et les carcinomes indifférenciés.

A. L'hétérogénéité des carcinomes ovariens :

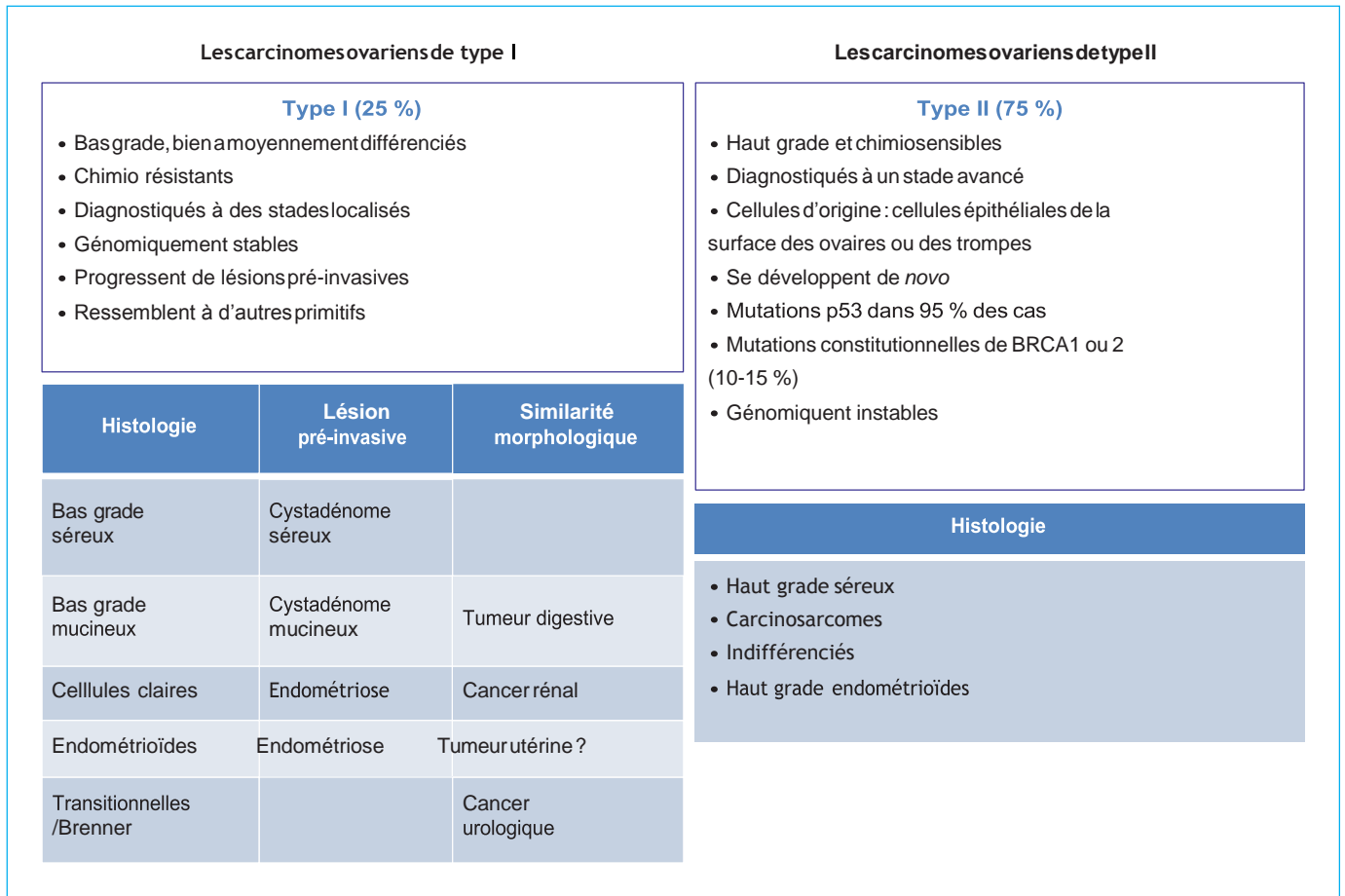


Figure 29 . Hétérogénéité des carcinomes épithéliaux de l'ovaire[48]

B- Le profil moléculaire des carcinomes ovariens :**1. Le profil moléculaire des carcinomes ovariens de type II :**

Tableau20 : A) Altérations génomiques (mutations, amplifications ou délétions) détectées dans les carcinomes ovariens séreux de haut grade

A

Type d' altération moléculaire	Fréquence d' anomalies spécifiques	
p53 mutation	95 %	
Amplifications oncogéniques	MAPK (25 %) PIK3CA (20 %) CCNE (20 %) KRAS (11 %) NOTCH3 (10 %) RICTOR (6 %) RHEB (6 %) AKT1, AKT2 OR AKT3 (15 %) RAPTOR (4 %) CDK2 (4 %)	ERBB3 (4 %) EPCAM (3 %) STAT1 (4 %) STAT4 (4 %) VEGFA (4 %) ERBB2 (3 %) IGFIR (4 %)... HSP90 (3 %)
Pertes de gènes suppresseurs	PTEN(7 %) NF1 (8 %)	
Mutations oncogéniques	NF1 (4 %) RB1 (2 %) PTEN (1 %) EGFR (4-9 %) PIK3CA (3 %) PDGFR (4 %) KIT (3 %) ERBB2 (1 %)	KRAS (1-5 %) NRAS (2 %) BRAF (1 %) CDK12 (3 %)
Déficits de la voie de recombinaison homologue de la réparation d'ADN	Mutations constitutionnelles BRCA (15 %) Mutations somatiques BRCA M+ (6 %) BRCA <i>promoter hypermethylation</i> (10-15 %) EMSY <i>amplification</i> (5-15 %) RAD51 <i>loss</i> (< 5 %) ATM/ATR M+ (3 %) Fanconi <i>gene mutations</i> (5 %)	

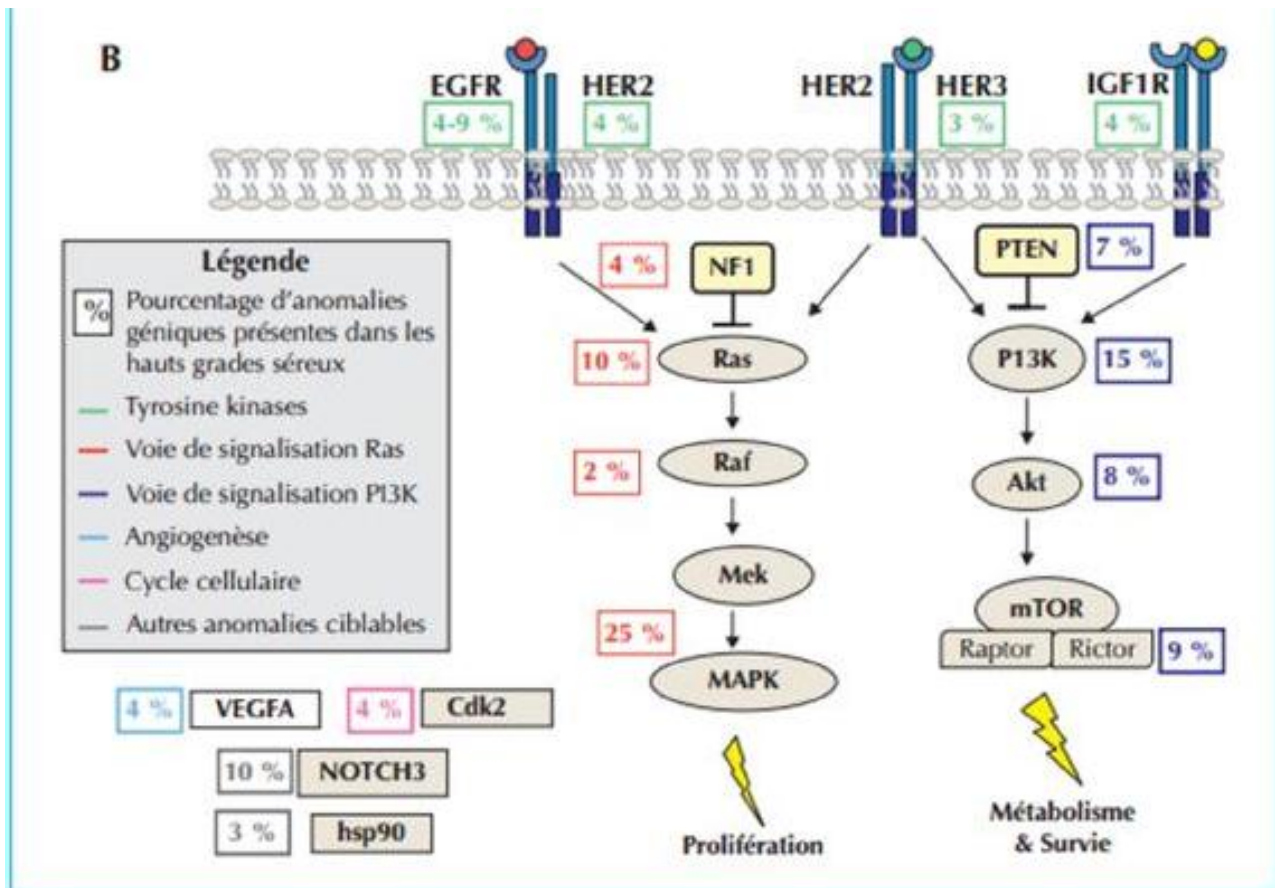


Figure30 : B) Anomalies ciblables : la fréquence approximative des gènes altérés par amplification, délétion ou mutation activatrice est indiquée en pourcentage.

VEGFA : *vascular endothelial growth factor A* ; EGFR : *epidermal growth factor receptor* ; HER2 : *human growth factor receptor 2* ; IGF1R : *insulin-like growth factor receptor 1* ; NF1 : *neurofibromatosis 1* ; Ras : *rat sarcoma virus* ; Raf : *serine/threonine protein kinase* ; MAPK : *mitogen-activated protein kinase* ; PTEN : *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10* ; PI3K : *phospho-inositide-3 kinase* ; Akt : *serine/threonine kinase* ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; cdk2 : *cyclin-dependent kinase* ; hsp90 : *heat-shock protein 90*.

2. Le profil moléculaire des carcinomes ovariens de type I :

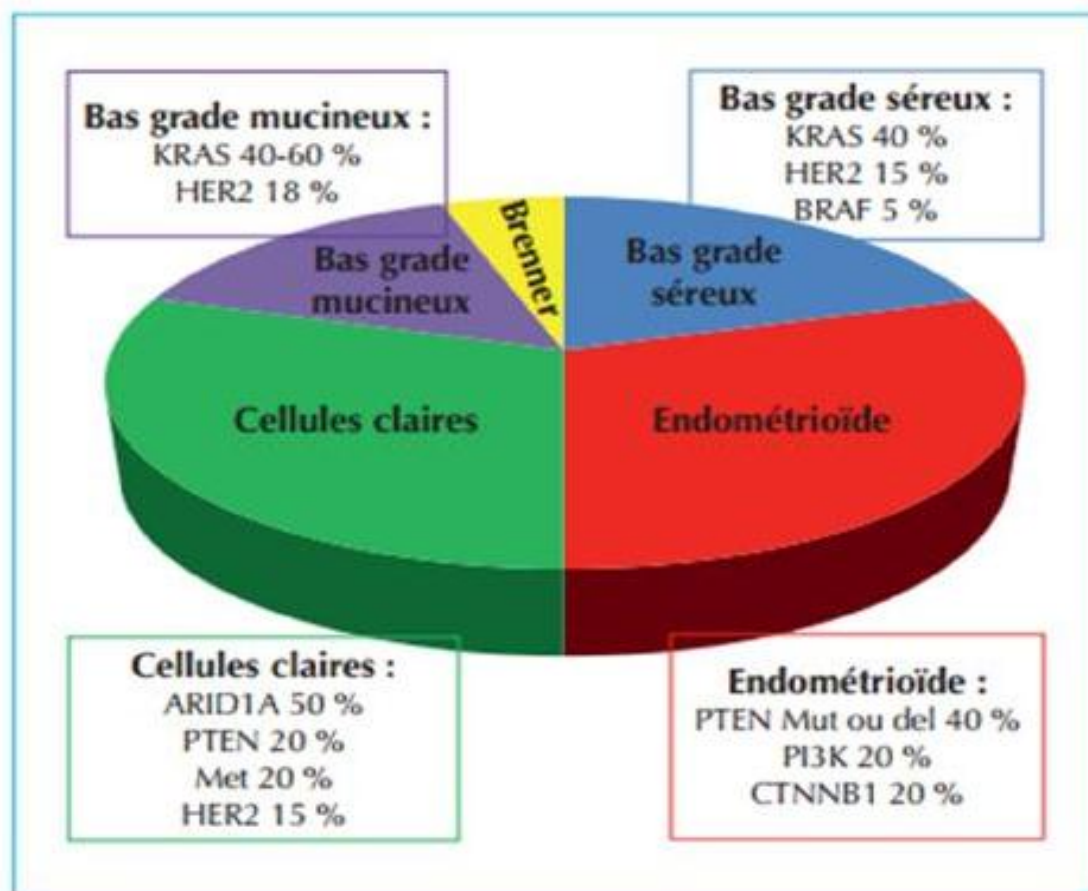


Figure31 : Altérations moléculaires des sous- types de carcinomes ovariens de type

1 [48]

Malheureusement, malgré une meilleure caractérisation de ces divers types histologiques, les carcinomes ovariens sont encore traités comme une maladie unique.

Cependant, il est devenu aujourd'hui évident que ces distinctions histologiques ont d'importantes conséquences sur la prise en charge de chaque sous-type car elles correspondent à des différences importantes au niveau de la carcinogenèse tumorale, de l'agressivité clinique, de la chimio sensibilité et surtout des anomalies génomiques susceptibles d'être ciblées par de nouvelles molécules.

V. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

La chimiothérapie est un traitement agressif pour l'organisme qui peut perturber le fonctionnement habituel de certains organes, un bilan pré-thérapeutique est donc indispensable afin de s'assurer que l'état général du patient est compatible avec le traitement, de suivre l'efficacité de la chimiothérapie et de surveiller l'apparition de certains effets secondaires.

❖ Examen physique :

- **Appréciation de l'état général** : selon le statut OMS (tableau16) ou Karnofski, état nutritionnel .
- **Poids + la taille**
- **Organomégalie** : examen des aires ganglionnaire, rechercher une hépatomégalie.
- **Examen général complet.**

❖ Biologie :

- **Marqueurs tumoraux (CA125)**: contribué au diagnostic de certitude, intérêt pronostique, prise de décision thérapeutique et surveillance
- **Bilan biologique complet** : NFS, fonction rénal, fonction hépatique et ionogramme.

❖ Imagerie :

Le choix de l'examen radiologique dépend de l'orientation donnée par l'examen clinique, on doit donner la priorité aux examens les plus performants :

- La radio de thorax et échographie abdominal à la recherche de métastase hépatique et/ ou pulmonaire,
- Autre examen en fonction de l'orientation clinique comme scintigraphie si métastase osseuse
- **TDM thoraco-abdomino-pelvienn**e : dans le cadre d'un bilan d'extension

❖ Bilan général et fonctionnel :

Contient un bilan cardio vasculaire (ECG, échocoeur) et exploration de la fonction respiratoire

VI. TRAITEMENT :**A. Buts :**

- Conduire le traitement le plus adapté ;
- Eviter les récurrences et les métastases ;
- Éviter et prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements ;
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage ;
- Accompagner la patiente dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

B. Les moyens :

Le traitement des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire est multidisciplinaire, associant dans la majorité des cas la chirurgie et la chimiothérapie.

1. La chirurgie :

La chirurgie est la base du traitement des cancers épithéliaux de l'ovaire, elle doit être la plus large possible.

Elle commence toujours par une exploration de toute la cavité abdomino-pelvienne pour :

- Etablir une classification tumorale

- Evaluer le pronostic
- Guider le traitement chirurgical

a. Voie d'abord :

Malgré l'importance croissante de la coeliochirurgie, la laparotomie garde son indication non seulement dans la pathologie maligne de l'ovaire mais aussi les kystes et tumeurs bénignes. Elle permet une exérèse tumorale plus ou moins complète et une évaluation de l'extension intra et rétro-péritonéale, ce qui va permettre une stadification complète si la tumeur est maligne.

b. Classification des chirurgies : [49]

➤ **Selon le reliquat tumoral** :

L'objectif chirurgical concernant la taille du reliquat enfin d'intervention a évolué au cours du temps, laissant planer encore actuellement une certaine ambiguïté dans les termes qualifiant le type de chirurgie.

La chirurgie étant considérée comme :

- **complète** quand le résidu tumoral post-opératoire est nul ;
- **optimale** quand le résidu tumoral post-opératoire est inférieur ou égal à 2 cm et plutôt inférieur ou égal à 1 cm dans les séries les plus récentes ;
- **sub-optimale** lorsqu'elle laisse un résidu post-opératoire supérieur à 1 ou 2 cm ;
- **palliative** quand aucun geste d'exérèse ne peut être réalisé.

➤ **Selon les gestes réalisés** :

Les gestes chirurgicaux nécessaires à l'exérèse complète des lésions permettent également de définir trois niveaux de complexité chirurgicale :

- **La chirurgie standard** comporte les gestes indispensables à une stadification chirurgicale complète et consiste à réaliser une colpo-hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie, une appendicectomie, un curage

pelvien et lomboaortique, une cytologie péritonéale et des biopsies péritonéales multiples ;

- **La chirurgie est dite radicale** lorsqu'en plus de la chirurgie standard est associée une résection de la charnière recto-sigmoïdienne, en raison d'un envahissement du rectum par la masse pelvienne.

- **La chirurgie est dite supra-radical** si en plus de la chirurgie radicale est associée une splénectomie et/ou une ou des résection(s) digestive(s), et/ou des péritonectomies importantes (résections d'une gouttière pariétocolique complète, du péritoine diaphragmatique, etc.).

c. Types de chirurgie :

c.1. Chirurgie initiale :

➤ Chirurgie conservatrice : [50]

Elle a été définie par la conservation d'au moins une partie d'un ovaire et de l'utérus.

Elle est réservée pour les patientes jeunes désireuses de préserver leur fertilité ultérieurement.

En terme de CEO, Une chirurgie conservatrice peut être proposée chez la femme désirant une grossesse, pour les stades IA grade 1, cancers non à cellules claires et si la patiente est parfaitement compliant à une surveillance régulière :

- Annexeomie unilatérale et inspection de l'ovaire controlatéral, biopsie de l'ovaire restant uniquement en cas d'anomalie macroscopique ;
- Conservation de l'utérus dont la cavité doit être vérifiée par hystéroscopie et curetage ;
- Stadification complète sous réserve des conditions d'opérabilité ;
- Surveillance régulière basée sur l'examen clinique, les marqueurs et une imagerie systématique (échographie abdomino-pelvienne) ;

- Une annexectomie controlatérale (associée éventuellement à une hystérectomie) après l'obtention des enfants désirés ou après 40 ans en l'absence de grossesse est recommandée après discussion avec la patiente.

➤ Chirurgie radicale : [50]

Habituellement c'est le traitement standard recommandé pour les tumeurs ovariennes malignes.

Elle comporte :

- une colpohystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale.

En effet, 65% des tumeurs épithéliales de l'ovaire sont bilatérales et près de 25 % des tumeurs endométrioïdes sont associées à un adénocarcinome de l'endomètre.

- une omentectomie est « infra-colique » lorsqu'il n'y a pas de dissémination péritonéale visible et elle est « infra-gastrique » dans le cas contraire ;
- une appendicectomie car il peut être le siège de métastases dans les tumeurs mucineuses.
- La réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est recommandée. Elle permet à la fois de compléter la stadification (ni les examens d'imagerie, ni la palpation ne permettent de préjuger de leur envahissement) et l'exérèse de foyers tumoraux dont la chimiosensibilité est réduite du fait même de leur localisation (hypothèse du « sanctuaire pharmacologique »).
- une cytologie péritonéale et des biopsies péritonéales multiples.

✚ Dans notre série : 24 patientes (83%) ont bénéficié de chirurgie radicale standard dont 5 patientes n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire.

➤ Chirurgie de réduction tumorale :

Cette méthode est souvent la seule possible dans les stades avancés, elle consiste en une réduction tumorale maximale afin de rendre les nodules plus vulnérables au traitement adjuvant [51,52].

Plusieurs études ont montré que le reliquat tumoral en fin d'intervention est le facteur pronostic le plus important [52]. Une méta-analyse réalisée par Bristow et al. [54], confirment cette donnée et la quantifie précisément : pour 10% d'augmentation du taux de cytoréduction, la survie est augmentée de 5%.

✚ Dans notre série : 4 patientes (14%) ont bénéficié d'une chirurgie de réduction tumorale

➤ Biopsie tumorale :

Elle est conseillée lorsqu'on découvre des lésions étendues à tout l'abdomen, rendant ainsi l'exérèse tumorale impossible.

✚ Dans notre série : 1 patiente a bénéficié seulement d'une biopsie ovarienne vue l'état avancé de carcinose péritonéale à l'exploration laparoscopique.

c.2. Chirurgie du second look :

Sa réalisation a pour objectif; de juger de l'efficacité du traitement et en autoriser éventuellement l'arrêt par une évaluation complète avec prélèvements multiples; de tenter d'améliorer le pronostic de la malade par l'exérèse des éventuelles masses résiduelles rendues extirpables par la chimiothérapie.

Les études ne montrent pas de gain de survie chez les patientes ayant subi un second look et celles qui n'en ont pas bénéficié.

Elle n'est actuellement indiquée que dans certains cas particuliers:

- Nouveau protocole de chimiothérapie.
- Tumeur de volume initial important ou de haut grade chez une patiente jeune, en vue d'une intensification de dose avec éventuelle autogreffe de

moelle.

- A l'occasion de la fermeture de stomie (réalisation de la première intervention).
- Si les lymphadénectomies n'ont pas été réalisées lors de la première intervention chirurgicale [54, 55, 56].

✚ **Dans notre série :** 3 patientes ont bénéficié d'une chirurgie du second look pour réalisation d'une lymphadénectomie.

c.3. Chirurgie d'exérèse secondaire :

Son but est de réaliser la résection maximale des tumeurs résiduelles après le traitement de première ligne. Le concept biologique et théorique de la cytoréduction secondaire est le même que celui de la réduction première mais elle s'adresse dans la majorité des cas à des tumeurs qui ont acquis une chimiorésistance [58]. Elle peut être proposée dans quatre situations avec possibilité de réduction dans plus de 50% des cas.

- La plus fréquente au moment de la laparotomie de révision.
- Pendant le programme de chimiothérapie de première ligne après 3-4 cures (chirurgie d'intervalle).
- Au moment d'une récurrence.
- En cas de progression tumorale pendant le traitement de première ligne ou à la fin de celui-ci.

L'utilité de cette chirurgie est encore débattue dans la littérature. En fait son indication se base sur le volume tumoral résiduel comme étant un facteur pronostique majeur.

c.4. Chirurgie d'intervalle :

Le traitement de référence du cancer avancé de l'ovaire (stade III, IV) repose sur la chirurgie et la chimiothérapie. L'exérèse chirurgicale initiale tend à une réduction optimale de la tumeur et ceci au prix d'un risque opératoire élevé et de complications opératoires majeures du fait des mutilations digestives pratiquées. Il en résulte un retard et des difficultés pour administrer la chimiothérapie dans un délai raisonnable après l'intervention. De plus, à la fin de la chimiothérapie, les patientes qui gardent une maladie résiduelle ont nécessairement des cellules tumorales chimiorésistantes.

C'est pourquoi, Van der Burg et al ont annoncé l'effet bénéfique de la chirurgie d'intervalle sur la survie sans progression. Cette intervention chirurgicale précoce profite en théorie de la réduction tumorale induite par la chimiothérapie pour faciliter l'acte chirurgical et avant l'émergence de clones résistantes à la chimiothérapie qui pénalisent les interventions tardives [58].

Cela ne voudrait guère dire qu'en cas de non résécabilité, il serait préférable de commencer par une chimiothérapie. Il faudrait de toute façon faire une exploration chirurgicale et tenter une réduction initiale « chirurgie de debulking ».

On autre, plusieurs travaux semblent montrer que la survie des patientes bénéficiant d'une chirurgie d'intervalle est comparable à celle des patientes bénéficiant d'une chirurgie de Debulking.

Certains de ces travaux ont donc logiquement rapporté un taux de complications plus faible après chirurgie d'intervalle. La qualité de vie des patientes est également améliorée après chimiothérapie première. Une étude prospective non randomisée comparative a même rapporté des résultats étonnants avec une survie accrue chez les patientes bénéficiant d'une chirurgie intervallaire [51].

c.5. chirurgie palliative :

Son but est de donner aux dernières semaines de vie des patientes un confort acceptable.

La diffusion intra péritonéale et rétro péritonéale des cancers ovariens en rechute est la cause majeure des complications en phase terminale (environ 60% d'occlusions du grêle, 30% d'occlusions coliques). Les occlusions intestinales sont exceptionnellement levées par le traitement non chirurgical (sonde gastrique, laxatifs, lavements). L'indication chirurgicale est donc le plus souvent l'option de choix (dérivation, colostomie) [57].

De même les obstructions urétérales (15 à 20% des cas) peuvent être traitées facilement soit par néphrostomie percutanée soit par la mise en place d'une sonde [57].

De nombreuses équipes ont essayé d'établir des scores d'opérabilité chez ces malades.

Aucun de ces scores n'est fiable. L'indication opératoire est envisagée si l'état général de la patiente l'autorise et s'il n'y a pas de contre-indications à l'anesthésie générale.

Tout ceci rend l'indication de traitement chirurgical palliatif particulièrement difficile car elle risque de précipiter cette patiente dans des complications sévères et douloureuses [57,59].

d. La Coeliochirurgie

La Coeliochirurgie a connu un développement récent grâce aux travaux de certains pionniers et aux progrès techniques qui ont suivi. Son champ d'activité s'est rapidement étendu et peu de lésions bénignes échappent aujourd'hui à ses capacités thérapeutiques. Elle permet de réaliser une intervention moins traumatisante, avec des suites beaucoup plus simples. La sortie s'effectue en général après 48 à 72 heures. Si ses avantages dans le traitement des tumeurs

bénignes et borderline de l'ovaire sont bien établis, les autres indications ne doivent pas conduire à un relâchement des règles de sécurité:

- La restadification du cancer en l'absence de bilan d'extension initial.
- L'évaluation de l'opérabilité pour décider d'une éventuelle chimiothérapie première (open coelioscopy) dans les stades avancés.
- Le suivi des patientes déjà traitées (second look).
- La réalisation d'une annexectomie bilatérale prophylactique chez les patientes à haut risque génétique de cancer de l'ovaire.

D'une façon générale, la coelioscopie n'est pas adaptée au traitement des tumeurs malignes. En cas de suspicion de malignité, la laparotomie s'impose. Le risque principal étant la dissémination dans la cavité péritonéale.

BLANC [60] rapporte deux cas de tumeurs ovariennes présumées bénignes à la clinique et à l'échographie et traitées par coeliochirurgie, cette dernière a été responsable d'une dissémination d'un cancer méconnu.

2. Traitements adjuvants :

a. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est fondamentale dans la prise en charge des carcinomes épithéliaux de l'ovaire aussi bien pour les stades précoces (traitement uniquement chirurgical dans de rares cas) qu'avancés et dans pratiquement toutes les étapes évolutives de la maladie. [61]

Ses indications tiennent compte du stade tumoral, du grade histopronostique, du type histologique et du résidu tumoral macroscopique éventuel [62]

La chimiothérapie du cancer de l'ovaire peut être administrée par voie intraveineuse (IV) ou par voie intrapéritonéale (IP). Quand les agents chimiothérapeutiques sont administrés par voie IP, ils circulent dans tout l'abdomen et traitent les tumeurs qui s'y trouvent. Ils sont également absorbés dans la circulation sanguine, donc la chimiothérapie IP est aussi considérée comme un type de traitement

systémique.

a.1 chimiothérapie par voie intraveineuse :

la chimiothérapie par voie intraveineuse est systématique selon la plupart des auteurs. Ainsi elle permet de diminuer les reliquats cellulaires néoplasiques pour les amener à un taux irradiable par les défenses immunitaires spontanées.

➤ Drogues actives :

Les principaux produits qui ont été utilisés jusqu'à présent sont:

- Les alkylants: cyclophosphamide (C).
- Les sels de platine: Cisplatine et Carboplatine (P).
- Les anthracyclines.
- Les taxanes

Tableau 21 ; les drogues actives acceptable pour le cancer épithélial de l'ovaire selon

NCCN [63]

	Cytotoxic Therapy (In alphabetical order)	Hormonal Therapy	Targeted Therapy	Radiation Therapy
Preferred Agents	<u>Platinum-Sensitive Disease</u> ^{h,1} Carboplatin ¹ Carboplatin/docetaxel ^{2,3} Carboplatin/gemcitabine ¹ Carboplatin/gemcitabine/bevacizumab ^{i,k} (category 2B) ⁴ Carboplatin/liposomal doxorubicin ⁵ (category 1) Carboplatin/paclitaxel (category 1) ⁶ Carboplatin/paclitaxel (weekly) ⁷ Cisplatin ⁶ Cisplatin/gemcitabine ⁸		<u>Single Agents</u> Bevacizumab ^{j,k,18,19} Olaparib ^{m,20,21}	
	<u>Platinum-Resistant Disease</u> Docetaxel ⁹ Etoposide, ora ¹⁰ Gemcitabine ^{11,12} Liposomal doxorubicin ^{11,12} Liposomal doxorubicin/bevacizumab ^{j,k,13} Paclitaxel (weekly) ¹⁴ ± pazopanib ¹⁵ Paclitaxel (weekly)/bevacizumab ^{j,k,13} Topotecan ^{16,17} Topotecan/bevacizumab ^{j,k,13}		<u>Single Agents</u> Bevacizumab ^{j,k,18,19} Olaparib ^{m,20,21}	
Other Potentially Active Agents	<u>Single Agents</u> ^{1,22} Altreptamine Capecitabine Cyclophosphamide Doxorubicin Ifosfamide Irinotecan Melphalan Oxaliplatin Paclitaxel Paclitaxel, albumin bound (nab-paclitaxel) Pemetrexed Vinorelbine	Aromatase inhibitors Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen	Pazopanib (category 2B) ²³	Palliative localized radiation therapy

- Il est préférable d'utiliser la Carboplatine plutôt que la Cisplatine, en égard à l'équivalence d'efficacité, à la toxicité neurologique moindre du Carboplatine et à sa réalisation ambulatoire [64].
- Ces médicaments sont associés dans le but d'augmenter le taux de réponses concernant une toxicité acceptable.
- ✓ Chimiothérapie de première ligne :
- Protocoles possibles :


L'association carboplatine- paclitaxel est considérée comme le protocole de référence dans le traitement des cancers ovariens en première ligne. Cela a été le traitement standard de plus de 15 ans, et les essais cliniques au cours des dernières décennies ajoutant un troisième médicament, n'ont pas démontrés une amélioration de l'état de performance chez ces patientes. [66],

Il a d'abord été montré que l'association cisplatine- paclitaxel était supérieure à l'association historique cisplatine- cyclophosphamide dans les études GOG 111 et OV- 10 [67,68] avec un bénéfice en survie globale significatif d'environ 11 %. Il a ensuite été prouvé une équivalence en efficacité entre cisplatine- paclitaxel et carboplatine- paclitaxel avec un profil de tolérance plus favorable pour cette dernière association [68,69].

D'autres doublets peuvent être envisagés comme l'association carboplatine- docétaxel qui a montré une équivalence en efficacité par rapport à l'association de référence mais avec un profil de tolérance différent [70]. Les associations avec de la gemcitabine dans l'étude TCON [71] ou avec de la doxorubicine liposomale pégylée (Cayelix1) dans l'essai MITO 2 [72] ont été aussi comparables à carboplatine- paclitaxel en survie sans progression pour la première, mais aussi en survie globale pour la seconde. Ces associations ne devraient être proposées qu'en cas de contre- indication au paclitaxel. Le choix entre ces différents protocoles se fait en fonction du profil de tolérance recherché, mais en absence de

contre-indication l'association carboplatine-paclitaxel reste le traitement de référence.

L'ajout d'une troisième molécule de chimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée ou topotécan) au schéma de référence n'a pas permis d'augmenter l'efficacité du traitement avec effet plus toxique dans l'étude ICON 5 [73]. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres essais de phase III qui ont évalué la place de triplets de chimiothérapie, en comparaison au doublet standard. Aucune étude n'a retrouvé de bénéfice en survie sans progression chez les patientes traitées avec 3 agents de chimiothérapie par rapport à celles traitées avec une bithérapie à base de platine et de taxane [74]

 **Dans notre série :** La chimiothérapie de première ligne a été instaurée chez 28 patientes (96,5%) dont 26 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de l'association CARBOPLATINE-PACLITAXEL et 3 patientes ont reçu le protocole CISPLATINE-PACLITAXEL (vue la non disponibilité transitoire du carboplatine à l'hôpital)

➤ **Nombre de cycles :**

Les recommandations pour le nombre de cycles de traitement varient selon le stade de la maladie. Pour les patientes atteintes d'une maladie de stade avancé (stades III- IV), 6 cycles de chimiothérapie sont recommandés [75,76], alors que 3 à 6 cycles sont recommandés pour les maladies de stade précoce. Les données suggèrent qu'il y'a un avantage de survie potentiel pour 6 cycles de chimiothérapie chez certains patients avec cytologie séreuse [77]

➤ **Schémas thérapeutiques :**

• Schéma standard :

- Paclitaxel (175 mg / m²) sur une perfusion intraveineuse de 3 heures, suivi du carboplatine (AUC 5 à 6) par voie intraveineuse sur 1 heure le jour 1, administrée toutes les 3 semaines. [75,78].

- Les schémas hebdomadaires :

- Paclitaxel dose dense (80 mg / m²) intraveineux pendant 1 heure J1, J8 et J15 plus carboplatine (AUC 5 à 6) sur 1 heure le jour 1, toutes les 3 semaines. [79]
- Paclitaxel hebdomadaire (60 mg / m²) sur 1 heure suivie de carboplatine AUC 2 par voie intraveineuse pendant 30 minutes à J1, J8, J15, à recommencer toutes les trois semaines. [70]

Le rythme d'administration est un sujet à discussion avec 2 études récentes prouvant le bénéfice de délivrer le taxol de façon hebdomadaire. La 1^{ère} étude est une étude japonaise, JGOG 3016 où les 637 patientes recevaient soit le carboplatine (AUC6) associé au paclitaxel (180mg/ m²) toutes les 3 semaines ou du carboplatine associé au paclitaxel hebdomadaire à 80mg/ m². Après un suivi de 29 mois, la PFS était de 17 mois dans le bras standard versus 28 mois dans le bras dose- dense [79]. Les données réactualisées ont confirmé ces résultats avec un effet sur la survie globale. Les réserves concernant cet essai sont que la population était majoritairement asiatique avec un métabolisme possiblement différent de la population caucasienne.

S. Pignata a présenté à l'ASCO 2013 les résultats de l'étude MITO-7 ayant comparé, chez 822 patientes, un schéma paclitaxel + carboplatine hebdomadaires au schéma 3 semaines conventionnel. Contrairement à l'étude japonaise, cet essai n'a pas mis en évidence de différence en survie sans progression (HR = 0,88 ; p = 0,18), ni en survie globale. En revanche, une évaluation de la qualité de vie a mis en évidence la meilleure tolérance du schéma hebdomadaire. Ce schéma pourrait ainsi être discuté pour des patientes chez qui on souhaite limiter les effets indésirables [74].

Dans notre série :

- 24 patientes ont reçu le protocole standard de la chimiothérapie CARBOPLATINE–PACLITAXEL
- 2 patientes ont bénéficié le schéma hebdomadaire:
 - carboplatine: AUC 5 / 3 semaines
 - Paclitaxel dose dense: 80 mg / m² (J1–J8)

a.2 chimiothérapie intrapéritonéale :

Les adénocarcinomes ovariens, dont la voie de dissémination principale est la voie péritonéale, sont un modèle séduisant pour l'administration intrapéritonéale de la chimiothérapie.

Après des années d'études sur les schémas d'administration après chirurgie, la chimiohyperthermie, administrée au bloc opératoire, à l'issue de la chirurgie, élargit le champ des perspectives. Dans tous les cas, la complexité de chacune des techniques justifie une prise en charge multidisciplinaire par des équipes médicales et paramédicales expérimentées. [80]

➤ Chimiothérapie intrapéritonéale sans hyperthermie (IP) :

La chimiothérapie délivrée par voie intrapéritonéale a l'avantage de mettre les tissus tumoraux intrapéritonéaux (pas ou peu vascularisés au début de leur croissance) en contact avec des concentrations élevées d'agent cytotoxiques.

Trois essais randomisés, dont le GOG 172, ont démontré l'intérêt de cette voie dans le traitement en première ligne des stades avancés du cancer épithélial de l'ovaire après une chirurgie première, notamment pour les patientes avec un résidu < 1cm permettant l'amélioration de leur survie globale de 65,6 mois pour la voie IP en comparaison à 49,7 mois pour la voie intraveineuse (IV) classique (p= 0,03). Elle est cependant moins bien tolérée que la voie générale et ne doit être discutée que chez les patientes en bon état général avec résection optimale. [81]

✓ Protocole recommandé : [80]

paclitaxel 135 mg/m² sur 3 h ou 24 h intraveineux (IV) à j1, cisplatine 75 à 100mg/m² IP à j2 et paclitaxel 60 mg/m² IP à j8, toutes les 3 semaines pour 6 cycles.

➤ Chimiothérapie intrapéritonéale avec hyperthermie (CHIP) [80]

Dans les cancers de l'ovaire, de stade avancé, initialement non résécables, une Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) peut être proposée lors d'une chirurgie d'intervalles avec un résidu tumoral < 1 cm, réalisée après 3 cycles de Chimiothérapie intraveineuse (IV)

✓ Protocole utilisé :

Cisplatine 100 mg/m² distribué à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 mn et 25 mg/m² à 60 mn, pour une durée totale de 90 mn à 40-41°C, associé à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV, bolus de 9 g/m² en début de CHIP, puis 12 g/m² sur 6 h

✓ Chimiothérapie de Deuxième ligne :

Le panel NCCN a estimé qu'aucun agent thérapeutique n'était recommandé en tant que traitement de choix pour le carcinome ovarien récurrent. Cependant, certains agents sont préférés selon les avis d'experts principalement pour des raisons de toxicité réduite et / ou d'efficacité marginalement accrue.

Une méta-analyse de la chimiothérapie pour le cancer récurrent des ovaires a été publiée en 2007. [82] Le traitement récurrent se réfère à une thérapie (p. Ex., Médicaments, rayonnements ou autres traitements) qui est administrée pour un cancer récurrent pour contrôler les symptômes et augmenter la durée ou la qualité de la vie clinique,

➤ Pour une récurrence sensible aux sels de platine :

La chimiothérapie combinée à base de platine est recommandée pour un total de 6 cycles.

Les combinaisons préférées pour la maladie récurrente sensible au platine incluent : carboplatine / paclitaxe, Carboplatine / docétaxel, carboplatine / gemcitabine, ou le cisplatine / gemcitabine.

Le panel de NCCN a récemment révisé la recommandation de carboplatine / doxorubicine liposomale à partir de données récentes et d'un consensus uniforme du panel carboplatine / doxorubicine liposomale est équivalente au carboplatine / paclitaxel, mais les deux présentent des profils de toxicité différents. Le carboplatine / la doxorubicine liposomale est plus facile à tolérer; Les femmes ont tendance à interrompre le traitement avec le carboplatine / paclitaxel plus souvent qu'avec le carboplatine / la doxorubicine liposomale.

➤ Pour une maladie résistante au sels de platine :

l'agent unique préféré est un agent non-platine (c'est-à-dire le docétaxel, l'étoposide oral, la gemcitabine, la doxorubicine liposomale, le paclitaxel hebdomadaire avec ou sans pazopanib, le topotécan); La thérapie séquentielle utilisant des agents individuels est habituellement utilisée. Le taux de réponse des agents suivants semble être similaire: topotecan, 20%, [83] gemcitabine, 19%; Doxorubicine liposomale, 26%; Et l'étoposide oral, 27%. Chez les patients atteints d'une maladie résistante au platine, le taux de réponse pour le docétaxel est de 22% et pour le paclitaxel hebdomadaire est de 21%. Des rapports récents suggèrent que le topotecan hebdomadaire est moins toxique que le régime quotidien. On a montré que la chimiothérapie palliative réduisait les symptômes chez les patients atteints de maladie résistante au platine. Un essai récent de phase 2 (MITO-11) a évalué le paclitaxel hebdomadaire avec (ou sans) le pazopanib chez des patients atteints de cancer de l'ovaire avancé résistant au platine ou réfractaire. Les données montrent que la SSP a été augmenté dans le paclitaxel / bras pazopanib par rapport au paclitaxel seul (médian 6,35 mois [IC 95%, 5,36- 11,02] vs 3,49 mois [2,01- 5,66]; taux de risque 0,42 [IC 95%, 0,25- 0,69]; P = 0,0002).

b. thérapies ciblées :**b.1 Les antiangiogéniques :****➤ Le bevacizumab**

L'angiogenèse joue un rôle primordial dans le fonctionnement physiologique des ovaires. Pour assurer un cycle normal, l'ovaire développe un réseau vasculaire complexe, ce qui fait du flux sanguin ovarien l'un des plus importants du corps humain. L'angiogenèse est cependant un processus qui doit être bien régulé puisqu'à la fois un défaut et un excès peuvent être à l'origine de situations pathologiques. Les VEGF (VEGF-A, B, C, D et E) constituent une famille de peptides régulateurs de la croissance des vaisseaux sanguins. Ils sont capables d'induire la perméabilité vasculaire, de stimuler la prolifération des cellules endothéliales ainsi que leur migration. Il semble donc prévisible qu'un dérèglement de l'angiogenèse au niveau ovarien puisse avoir des répercussions plus graves que pour d'autres organes. De nombreux travaux ont montré un lien direct entre les facteurs angiogéniques et l'extension tumorale. Il paraît donc parfaitement envisageable que les molécules antiangiogéniques puissent occuper une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer de l'ovaire. Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF.

Le bénéfice de l'ajout de cet antiangiogénique a été démontré dans 2 études de phase III randomisées (GOG 218 et ICON 7) sur l'amélioration du critère de jugement principal qui était la survie sans progression [84,85].

Dans l'étude GOG 218 qui a inclus des patientes présentant des cancers de stade III ou IV avec persistance d'un résidu post chirurgical, le bévacizumab administré à la dose de 15 mg/ kg, apporte un bénéfice quand il est associé à la chimiothérapie et poursuivi en maintenance pendant 15 mois au total.

Ces résultats font actuellement de l'association carboplatine- paclitaxel- bévacizumab suivie d'une maintenance par bévacizumab un des standards de prise en charge en 1^{er} ligne des cancers de stade IIIB à IV.

▪ Place du bevacizumab dans le cancer de l'ovaire récurrent :

Plusieurs essais randomisés de phase III ont récemment évalué la thérapie combinatoire avec le bevacizumab pour le cancer récurrent des ovaires (c'est-à-dire AURELIA OCEANS) [86,87] L'essai AURELIA a évalué le bevacizumab combiné avec la chimiothérapie, soit la doxorubicine liposomale, le paclitaxel hebdomadaire, soit la chimiothérapie topotécan versus chimiothérapie seule chez des patientes avec Cancer de l'ovaire résistant au platine. Pour les patients recevant le bevacizumab / chimiothérapie, le critère d'évaluation primaire de la SSP était de 6,7 mois contre 3,4 mois avec la chimiothérapie seule. La survie globale médiane était de 16,6 mois pour le groupe de bévacizumab / chimiothérapie versus 13,3 mois pour la chimiothérapie seule; Le taux global de risque de survie était de 0,85 (IC à 95%, 0,66- 1,08; P < 0,174).

L'hypertension et la protéinurie (\geq grade 2) étaient plus fréquentes chez le bévacizumab, Une perforation gastro- intestinale s'est produite chez 2,2% des patients sur le bras de Bevacizumab. Sur la base des résultats de l'essai AURELIA, le panneau NCCN recommande maintenant les régimes combinés suivants pour les patients atteints de cancer de l'ovaire récurrent résistant au platine: paclitaxel hebdomadaire / bevacizumab, doxorubicine liposomal / bevacizumab, et topotecan / bevacizumab.[87,88]. Ces schémas combinés de bevacizumab sont contre- indiqués chez les patients présentant un risque accru de perforation gastro- intestinale ou ceux qui ont déjà reçu le bevacizumab.[87,89] Auparavant, seul le traitement par un seul agent était recommandé pour la maladie résistant au platine.

Un essai randomisé de phase III (OCEANS) a évalué Carboplatine / gemcitabine avec et sans bevacizumab chez les patients atteints de cancer de l'ovaire récurrent sensible au platine qui n'avaient pas eu auparavant Reçu bevacizumab. Dans l'essai OCEANS, la SSP a été augmentée chez les patientes recevant le groupe de chimiothérapie / bevacizumab comparé Avec une chimiothérapie seule (12,4 contre 8,4 mois, $P < .0001$).[86] L'analyse de survie finale n'a pas montré une augmentation de la survie globale avec le groupe chimiothérapie / bévacizumab par rapport à la chimiothérapie seule (bevacizumab / chimiothérapie: 33,6 mois, chimiothérapie seule : 32,9 mois, taux de risque, 0,95; $P = 0,65$) .[90] La combinaison thérapeutique avec Bevacizumab est une recommandation pour les maladies sensibles au platine, car il y a moins de consensus parmi le Panel NCCN ($> 50\%$ mais $< 85\%$) que cette intervention est appropriée. Les membres du panel estiment que d'autres schémas de combinaison peuvent être plus préférés pour les maladies à base de platine que les régimes avec le bevacizumab. En outre, le régime de carboplatine / gemcitabine / bevacizumab n'est recommandé que chez les patients qui n'ont pas déjà reçu le bevacizumab. Sur la base des essais de phase II, les membres du panel estiment que le bevacizumab seul est utile chez les patients atteints de maladie récurrente (en particulier ceux atteints d'ascite. [91, 92, 93,94]



Dans notre série :

La thérapie ciblée à base de Bévacicumab(Avastin) a été instauré chez 6 patientes soit 21%,

dont:

- 5 patientes ont bénéficié de l'Avastin associé à une chimiothérapie de rechute ou de progression.
- 1 patiente a bénéficié de l'Avastin seule en maintenance pendant 3 mois.

➤ **Le pazopanib : [74]**

Il s'agit d'un inhibiteur administré oralement, dirigé contre VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 – PDGFR α et β et c- KIT). L'étude Ovar16, randomisée internationale, en double aveugle contre placebo, a évalué la place du pazopanib (à la dose de 800 mg/ j) en entretien, durant 2 ans, chez les patientes non progressives à l'issue de la chirurgie et de la chimiothérapie de première ligne. Un total de 940 patientes a été randomisé, de stade III– IV (> 90 %), séreux de haut grade (> 75 %). Le pazopanib a permis un allongement significatif de la survie sans progression (SSP), mais pas de la survie globale, tout comme avec le bevacizumab. Il existe donc un effet-classe des agents antiangiogéniques validant le concept de cible du microenvironnement tumoral par le biais de la vascularisation dans les cancers de l'ovaire.

➤ **Le nintedanib : [74]**

C'est un inhibiteur VEGFR/ PDGFR et FGF R (fibroblast GFR) administré également par voie orale. L'essai de phase III OVAR-12 a évalué l'intérêt de l'ajout du nintedanib à la chimiothérapie standard par carboplatine et paclitaxel en première ligne, suivi d'une maintenance par nintedanib pour un maximum de 120 semaines. Au total, 1366 patientes ont été randomisées. L'étude est positive, puisqu'elle a atteint son objectif principal d'amélioration de la SSP, mais de façon non cliniquement significative dans la mesure où le gain médian en SSP était de moins de 1 mois : SSP de 17,3 mois dans le bras nintedanib contre 16,6 mois bras placebo.

b.2 Les anti- EGFR : [85]

L'EGFR est surexprimé chez 70% des patientes présentant un cancer ovarien et semblait une cible potentielle prometteuse. Cependant, les résultats de la large étude conduite par l'EORTC évaluant l'erlotinib en maintenance s'est révélée négative. 835 patientes ont été randomisées entre erlotinib en maintenance à la

dose de 150mg/ jour pendant 2 ans et observation. Après un suivi médian de 51 mois, la survie sans progression était de 12,4 mois dans le groupe observationnel contre 12,7 dans le groupe erlotinib. Vingt-cinq pourcent des patientes ont dû stopper l'erlotinib du fait d'effets secondaires (rash et diarrhées)

b.3 Les inhibiteurs de PARP :

La classe des inhibiteurs de PARP (poly [ADP- ribose] polymérase) a suscité beaucoup d'intérêt depuis l'ASCO 2009 avec la présentation de 2 études, publiées ensuite dans le Lancet, concernant les patientes mutées pour BRCA1 / 2 [95,96]. Ces 2 études de phase II s'adressaient à des femmes mutées pour BRCA1 et 2, l'une pour les cancers du sein, l'autre pour les cancers ovariens. Ces travaux ont rapporté des taux de réponse objective importants allant jusqu'à 33% à forte dose (posologie de 400mg deux fois par jour) [95]. Ces 1ères études ont permis de valider le concept de létalité synthétique. En effet, les patientes mutées pour BRCA1 / 2 (suppresseurs de tumeur) ont plus de risque de développer un cancer car les cellules perdant l'activité de BRCA sont déficientes dans un des systèmes de réparation de l'ADN (recombinaison homologue). Or, PARP joue un rôle important dans un autre système de réparation de l'ADN (réparation par excision de base). Le traitement des cellules BRCA mutées par inhibiteur de PARP semble donc rationnel, la cellule ne pouvant plus réparer les lésions irréversibles de son ADN, elle entre alors en apoptose.

En décembre 2016, seul l'olaparib (anti PARP- 1) a eu une AMM. L'indication de l'olaparib dans les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine repose sur les données de l'essai pivot randomisé de phase II (étude 19) évaluant le bénéfice en survie sans progression (SSP) d'un traitement en entretien par olaparib vs placebo chez des patientes en rechute platine sensible et ayant démontré une nouvelle réponse à un traitement par sels de platine [102]. L'étude a inclus 265 patientes et

démontré une amélioration significative de la SSP en faveur de l'olaparib (HR = 0,35 ; $p < 0,00001$). Une analyse du sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation BRCA (somatique ou constitutionnelle, $n = 136$) a montré une amélioration plus importante de la SSP avec l'olaparib par rapport au placebo (SSP médiane : 11,2 mois vs 4,3 mois, HR = 0,18 ; $p < 0,00001$) [3]. L'AMM repose sur les résultats de la sous population de patientes présentant une mutation BRCA quelle qu'elle soit (somatique ou constitutionnelle).

L'olaparib est donc indiqué chez des patientes :

- atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou d'une tumeur péritonéale primitive de haut grade séreux ;
- avec mutation BRCA délétère (constitutionnelle ou somatique) ;
- en rechute platine sensible ; et
- en entretien après une nouvelle réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de sels de platine.

Des données récentes démontrent l'existence de mutations BRCA somatiques ou constitutionnelles chez des patientes porteuses de tumeurs de haut grade histologique mais pas nécessairement de sous type séreux (cellules claires, haut grade endométrioïde, carcinosarcome) [4]. Au vu de ces données, l'indication d'un traitement d'entretien par olaparib peut être discutée pour les carcinomes de haut grade non séreux, si tous les autres critères sont réunis, après avis d'une RCP de recours (accord d'experts).

Les données récentes suggèrent que l'olaparib est actif chez des patientes sélectionnées (ceux avec des mutations BRCA1 et BRCA2 ont des taux de réponse plus élevés que ceux qui sont BRCA négatifs) avec un cancer de l'ovaire recurrent, en particulier celles qui ont une maladie sensible aux sels de platine. Si la maladie est Résistante ou réfractaire aux sels de platine, on observe un taux de réponse

plus faible à l'olaparib. Un essai récent a évalué l'olaparib chez les femmes Avec un cancer avancé des ovaires avancé; Le taux global de réponse était de 34% (réponse complète, 2% et réponse partielle, 32%). [97,98] La FDA a approuvé l'olaparib pour les patients atteints d'un cancer de l'ovaire avancé qui ont reçu un traitement avec 3 lignes ou plus de chimiothérapie et qui ont une mutation BRCA de la ligne germinale.[98,99] Le panneau NCCN recommande l'un des agents olaparib comme traitement de récurrence chez les patients ayant un Cancer de l'ovaire avancé qui ont reçu 3 lignes ou plus de chimiothérapie et qui ont une mutation BRCA de la ligne germinale, sur la base de cet essai et l'approbation de la FDA. Cependant, le groupe NCCN a décidé de ne pas recommander l'olaparib en tant que thérapie d'entretien pour les patients atteints d'une maladie sensible au platine, car les membres du panel pensent que les données actuelles ne suffisent pas à recommander l'olaparib dans ce contexte. [100.101]

c. La radiothérapie :

Elle est moins employée actuellement [62]. Son indication à visée palliative est limitée chez les patientes avec cancer de l'ovaire métastatique (métastases osseuses par exemple)

d. Hormonothérapie :

La croissance de certaines tumeurs de l'ovaire peut être favorisée par des hormones. L'hormonothérapie vise à entraver la formation de ces hormones ou à les empêcher d'agir pour freiner la croissance des cellules cancéreuses.

Les progestatifs à forte dose et anti-estrogène amoxifène sont les traitements hormonaux qui ont été les plus étudiés dans le cancer de l'ovaire. Leur Taux de réponse tumorale varie considérablement selon les études de 0 à 56% pour le tamoxifène. Le taux globale de réponse objective a été estimée à 8% pour la tamoxifène et à 7% pour les progestatifs sur l'ensemble des études [104]. D'après les

connaissances actuelles, elle est moins efficace que le traitement médicamenteux, mais elle a des effets secondaires moins prononcés.

La thérapie antihormonale est généralement utilisée pour traiter une récurrence d'un cancer de l'ovaire lorsqu'une nouvelle chimiothérapie n'est plus efficace ou lorsque la patiente ne supporte pas ou refuse le traitement à base de cytostatiques.

Actuellement [74], un traitement par hormonothérapie n'est pas recommandé dans les carcinomes de haut grade l'ovaire

e. Immunothérapie :

Beaucoup d'espoirs sont placés dans les stratégies d'immunothérapie depuis la prise de conscience par la communauté médico-scientifique du caractère immunogène des CEO. Ainsi des études cliniques visant à prouver l'intérêt du concept d'immunothérapie dans le CEO ont été proposées en utilisant des Ac monoclonaux, le transfert adoptif de lymphocytes cytotoxiques (immunothérapie passive) ou encore des vaccinations (immunothérapie active).

La majorité de ces études sont des études de phases I/II, avec de faibles échantillons et des critères hétérogènes d'inclusion, rendant difficile les comparaisons ainsi que l'identification de la meilleure stratégie. [105]

Actuellement [74], Plusieurs essais de phase III évaluant la place de l'immunothérapie en combinaison avec la chimiothérapie et en maintenance après chimiothérapie sont sur le point de débiter ou sont en cours. Il n'existe pour l'instant aucun résultat montrant un rôle de l'immunothérapie dans la prise en charge du stade avancé du CEO.

C. Indications thérapeutiques :

Dans ce chapitre on va se baser sur les dernières recommandations de bonnes pratiques cliniques en cancérologie de l'institut national de cancer (INCA) en France publiées en Décembre 2018.

1. Stades précoces : [74, 106, 107]

Le cancer épithélial de l'ovaire présumé précoce (< au stade IIA de la FIGO, donc limité à l'appareil génital interne) concerne 20 à 33 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire. Le taux de métastases occultes épiploïques dans les cancers de l'ovaire à un stade présumé précoce varie de 2 à 4 % selon les études, et entraîne une sur-stadification au stade III A de 3 à 11 % des patientes.

Stade IA :

- Si femme jeune avec désir de grossesse : une chirurgie conservatrice peut être proposée sans traitement adjuvant.
- Si femme âgée : une chirurgie radicale standard est indiquée sans traitement adjuvant.

Stade IB, grade I :

- Traitement chirurgical radical seul sans traitement adjuvant.

Du stade IB grade II ou III au stade IIA :

- Traitement chirurgical radical + traitement adjuvant à base de chimiothérapie

a. Chirurgie des stades précoces :

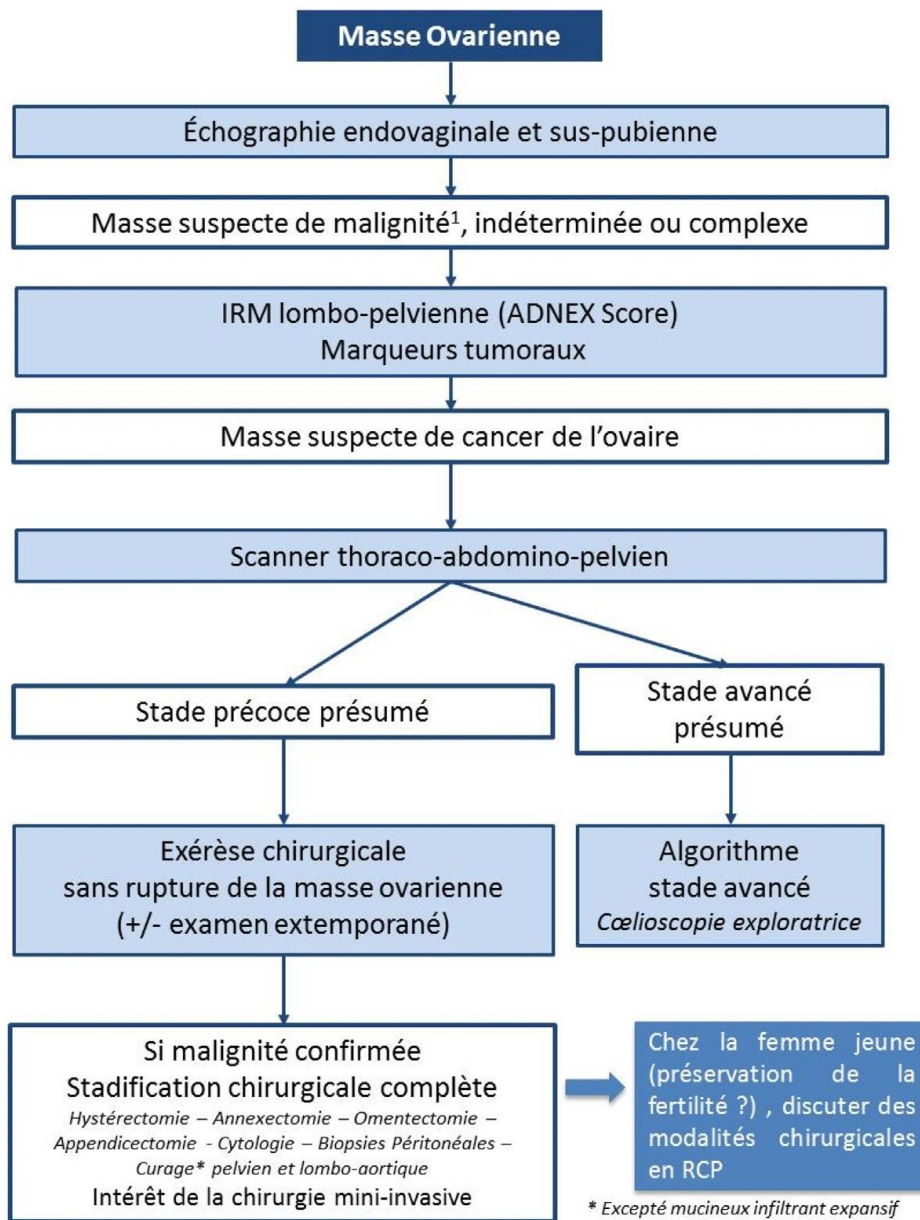


Figure 32 : Prise en charge d'un cancer de l'ovaire au stade présumé précoce [106]



Figure33 : indications de traitement conservateur

b. Traitement adjuvant des stades précoces :

❖ Recommandations générales concernant les traitements médicaux adjuvants dans les cancers de l'ovaire stades précoces :

- Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour toutes les tumeurs de haut grade, de stade I à IIA de la FIGO.

- Modalités de la chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante des cancers de l'ovaire ou de la trompe au stade précoce doit comporter un sel de platine, préférentiellement du carboplatine, en monothérapie ou associé à une autre chimiothérapie. Pour les carcinomes séreux de haut grade, une association doit être privilégiée par rapport la monothérapie.

La chimiothérapie recommandée dans les cancers de l'ovaire ou de la trompe de stades précoces repose sur la combinaison carboplatine (AUC 5-6) j1 et paclitaxel (175 mg/m²) j1 toutes les 3 semaines.

- Durée de la chimiothérapie :

La chimiothérapie des cancers de l'ovaire ou de la trompe de stade IA ou IB doit comporter au moins 3 cycles et au maximum 6. Pour les stades > ou = au stade IC, la durée de la chimiothérapie recommandée est de 6 cycles.

Pour les carcinomes séreux de l'ovaire ou de la trompe de haut grade de stade I, 6 cycles sont recommandés.

- Thérapies innovantes :

Il n'est pas possible de proposer des recommandations quant à l'utilisation des traitements antiangiogénique, des thérapies ciblées ou pour l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire à un stade précoce compte de l'absence de données.

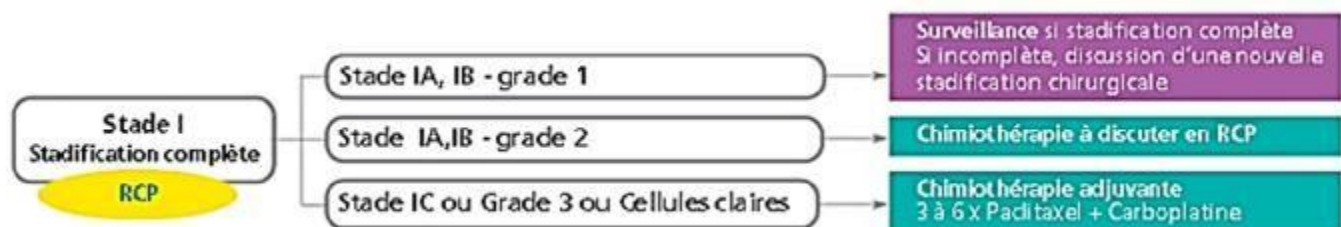


Figure34 : la chimiothérapie adjuvante de cancer de l'ovaire au stade précoce

2. Stades avancés : [74, 106, 108]

Le traitement du cancer épithélial de l'ovaire de stade avancé (>ou = au stade IIB de la FIGO, donc extension au-delà à l'appareil génital interne) repose essentiellement sur une exérèse chirurgicale la plus complète possible avec un traitement adjuvant (chimiothérapie +/- thérapie ciblée).

Devant un cancer de l'ovaire stade avancé, le traitement dépend essentiellement de 2 situations différentes :

- Une tumeur résécable avec un résidu nul : suite à une chirurgie de cytoréduction, dans ce cas-là une chimiothérapie adjuvante généralement à la base de paclitaxel associée à la carboplatine est envisagée +/- une thérapie ciblée.

- Une résection complète impossible d'emblée (chirurgie d'intervalle prévue), dans ce cas- là suite à une chimiothérapie néoadjuvante on peut avoir :

- **Une bonne réponse** à la chimiothérapie néoadjuvante; une chirurgie d'intervalle dont l'objectif une résection complète suivie par la suite d'une chimiothérapie (3 à 6 cycles) +/- une thérapie ciblée.
- **Une réponse insuffisante ou lésion stable** : 2 options sont possibles (intérêt de RCP) soit une cœlioscopie d'évaluation soit une poursuite de chimiothérapie+ thérapie ciblée.
- **Progression** : une chimiothérapie de 2eme ligne s'impose.

✚ Dans notre série : la chimiothérapie néo-adjuvante a été instauré chez 8 patientes avec un ADK séreux de l'ovaire stade IIIC de la FIGO dont la chirurgie avec résection complète d'emblée était impossible et dont la réponse était :

- Stabilité insuffisante des lésions et donc la décision était de poursuivre la chimiothérapie chez 7 patientes.
- Bonne réponse avec régression des lésions chez 1 patiente et donc décision de chirurgie d'intervalle pour résection complète puis mise sous surveillance.

✓ Recommandations :

a. Chirurgie des stades avancés : [108]

➤ La chirurgie de cytoréduction complète est la pierre angulaire du traitement des cancers avancés de l'ovaire avec la chimiothérapie. La qualité de l'exérèse chirurgicale est le facteur pronostique essentiel et une chirurgie complète doit donc être réalisée dans un centre expert.

- La chirurgie des stades IV est possible et apporte un bénéfice en cas de chirurgie complète péritonéale abdominale
- les nouvelles indications de curage ganglionnaire dans les cancers épithéliaux : [109]

En mars 2019, Harter et al. publient les résultats de l'essai LION (Lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms) qui remettent en cause l'intérêt des lymphadénectomies pelviennes et lombo-aortique pour certaines patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé. Ces résultats ont influencé les nouvelles recommandations françaises de l'Institut National du Cancer (INCa).

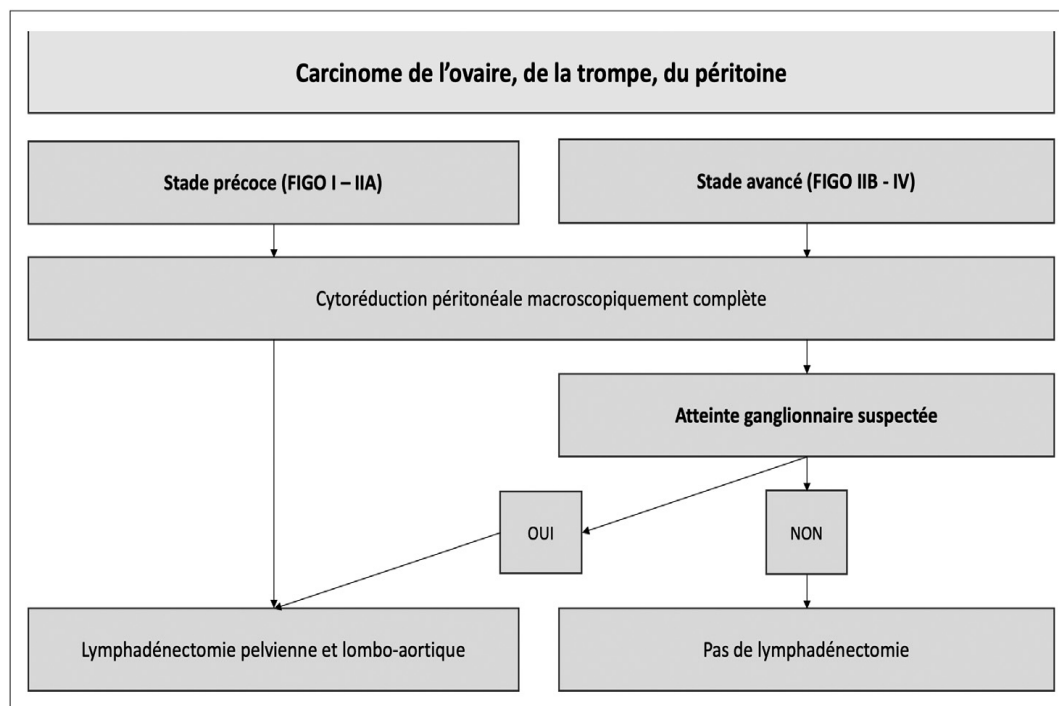


FIGURE 34 :indication de lymphadénectomie en cas de cancer épithélial de l'ovaire [109]

(en dehors du rare cas de carcinome ovarien mucineux de type expansif au stade I pour lequel il ne faut pas réaliser de curage)

➤ En cas de cancer de l'ovaire de stade FIGO III ou IV diagnostiqué par une biopsie lors d'une laparotomie préalable, une chimiothérapie néo-adjuvante et une chirurgie d'intervalle sont à privilégier.

➤ En cas de chirurgie palliative ou de constat peropératoire de l'impossibilité de réaliser une chirurgie à résidu nul, il n'existe pas de données sur le type de geste chirurgical à effectuer ayant montré un impact sur la survie sans récurrence ou sur la qualité de vie.

➤ Il est recommandé de décrire la carcinose péritonéale avant toute exérèse ainsi que les résidus tumoraux en fin de chirurgie (taille, localisation et raison de la non-extirpabilité). Il est recommandé d'utiliser un score de carcinose péritonéale permettant d'évaluer de façon objective la charge tumorale comme le Peritoneal Carcinosis Index (PCI) en cas de laparotomie, ou le score de Fagotti en cas d'évaluation de la carcinose par ceolioscopie.

➤ L'utilisation d'un compte rendu opératoire standardisé est recommandée.

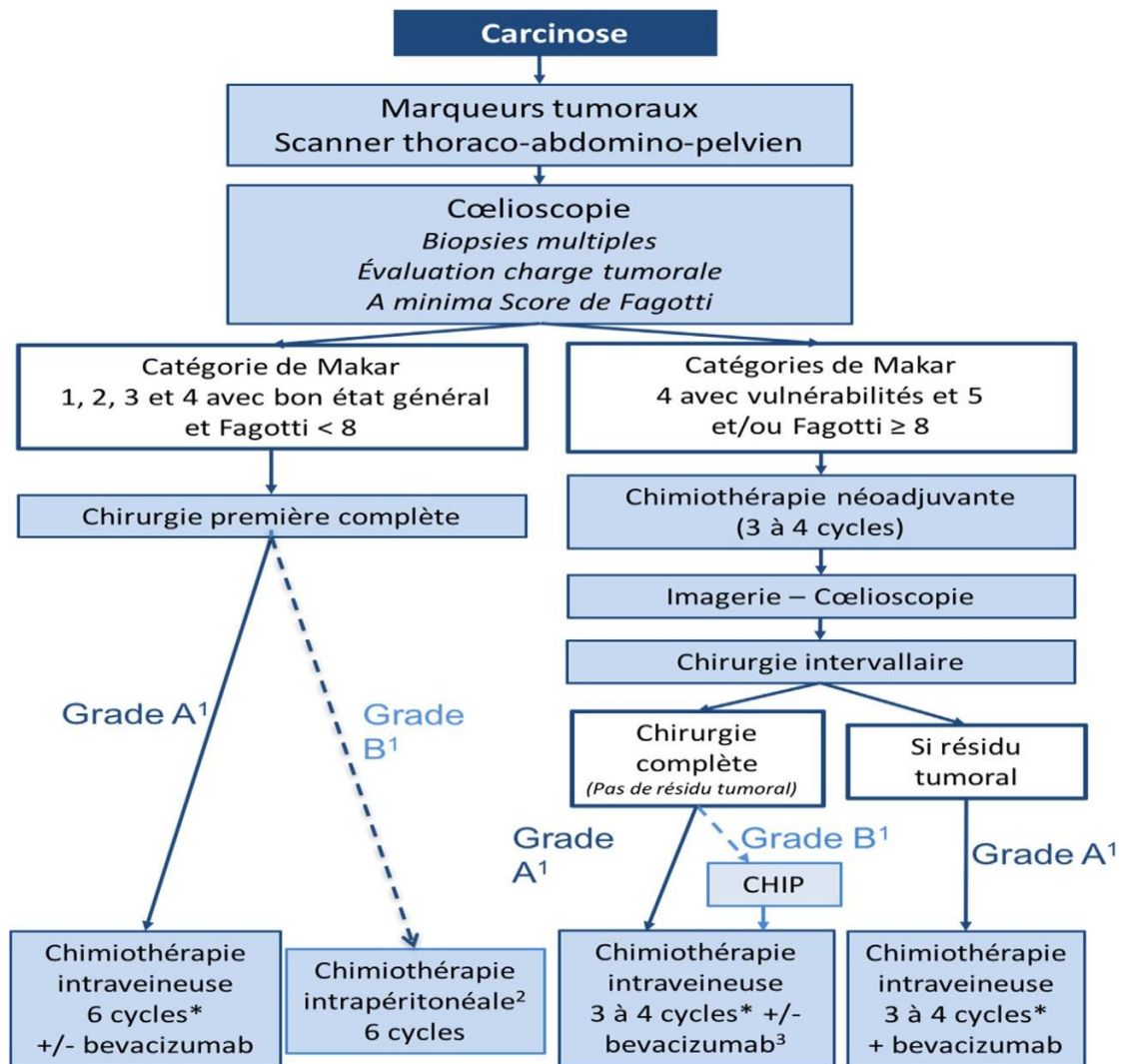


Fig35 Prise en charge d'un cancer de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif au stade FIGO III [106]

*Si patiente mutée BRCA : Olaparib en maintenance.

N.B : les catégories de MAKAR est une classification en 5 catégories de Makar et al. qui permet d'évaluer la charge tumorale dans les carcinoses de stade III de la FIGO.

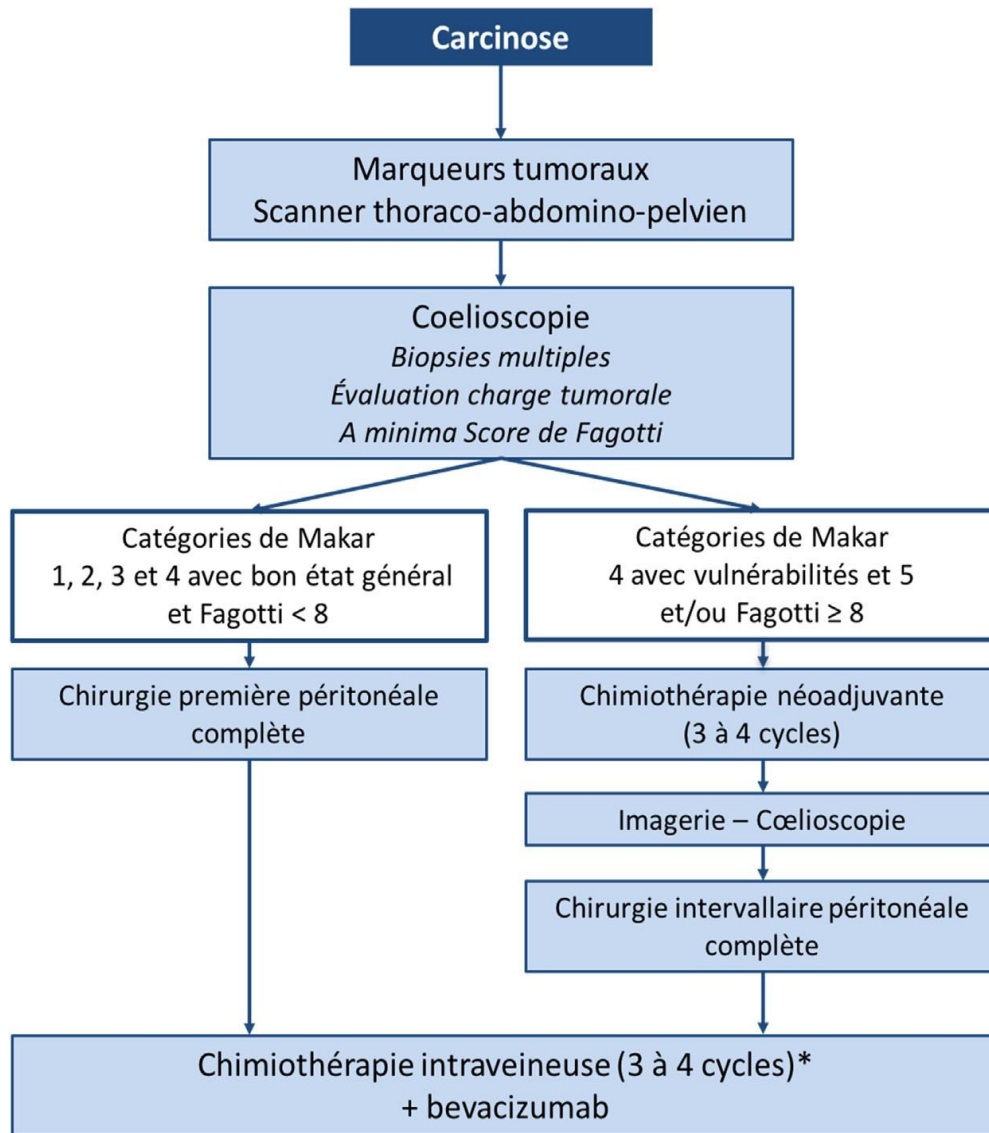


Fig35 : Prise en charge d'un cancer de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif au stade FIGO IV [106]

*Si patiente mutée BRCA, Olaparib en entretien.

b. Traitement adjuvant des stades avancés :

✓ Chimiothérapie : dans les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif de stade avancé, la chimiothérapie est recommandée pour toutes les tumeurs de haut grade, de stade IIB–IV (stade avancé)

➤ Modalités de la chimiothérapie :

• il est recommandé que la chimiothérapie standard des cancers de l'ovaire de la trompe ou

du péritoine primitif avancés comporte un sel de platine; préférentiellement du carboplatine associé à une autre molécule.

• il est recommandé d'utiliser préférentiellement la combinaison carboplatine (AUC 5–6) à j1 et paclitaxel (175 mg/m²) à j1 toutes les 3 semaines, considéré comme le schéma standard des cancers de l'ovaire de la trompe ou du péritoine primitif avancés ;

• les alternatives à ce schéma standard sont les suivantes :

- fractionnement hebdomadaire de la chimiothérapie avec carboplatine (AUC 2) à j1, j8 et j15, et paclitaxel (60 mg/m²) à j1, j8, j15 toutes les 3 semaines pour limiter les effets indésirables (diminution de l'alopécie et de la toxicité neurologique)

- en cas de contre-indication au paclitaxel, la combinaison carboplatine (AUC 5) à j1 et doxorubicine liposomale pégylée (30 mg/m²) à j1 toutes les 3 semaines peut être proposée, de même que la monochimiothérapie par carboplatine (AUC 5) toutes les 3 semaines

- en cas contre-indication au carboplatine, le cisplatine (75 mg/ m²) peut être combiné avec le paclitaxel (175 mg/m²) toutes les 3 semaines

➤ Durée de la chimiothérapie :

• la chimiothérapie des cancers de l'ovaire de la trompe ou du péritoine primitif avancés doit comporter au moins 6 cycles de traitement.

➤ Chimiothérapie néo–adjuvante :

- La chimiothérapie néo–adjuvante pourra être proposée en cas de :
 - résection complète non envisageable en chirurgie première ;
 - altération de l'état général ou comorbidités ou patiente âgée (diminution de la morbidité et amélioration de la qualité de vie);
 - stade IV notamment avec lésions intrahépatiques multiples ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire
- lorsqu'elle est administrée en traitement néoadjuvant des cancers de l'ovaire de la trompe ou du péritoine primitif avancés, la chimiothérapie recommandée est le schéma carboplatine (AUC 5 ou 6) et paclitaxel (175 mg/m²) toutes les 3 semaines

✓ Traitements antiangiogéniques :

- le bevacizumab peut être proposé en association avec la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement puis en maintenance pour une durée maximum de 15 mois ou jusqu'à toxicité inacceptable pour les patientes de stade avancé stade III (FIGO 2014) et IV, notamment pour les patientes à plus mauvais pronostic (stade IV, résidu tumoral postopératoire et patiente non opérée) ;
 - le bevacizumab en association avec la chimiothérapie doit être omis au cycle 1 si le traitement débute moins de 4 semaines après la chirurgie première ou intervallaire de cytoréduction ;
 - il n'y a pas suffisamment d'argument à ce jour pour recommander l'utilisation de bevacizumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante en l'absence de démonstration de son utilité clinique dans cette situation. La chirurgie intervallaire après bevacizumab n'est pas contre-indiquée.

✓ Inhibiteurs de PARP :

- l'olaparib en traitement de maintenance après chirurgie et chimiothérapie de 1re ligne est recommandé à la dose de 300 mg en comprimés × 2/24 h par voie orale pour une durée de 24 mois chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancé de stade III à IV et présentant une mutation BRCA1/2.

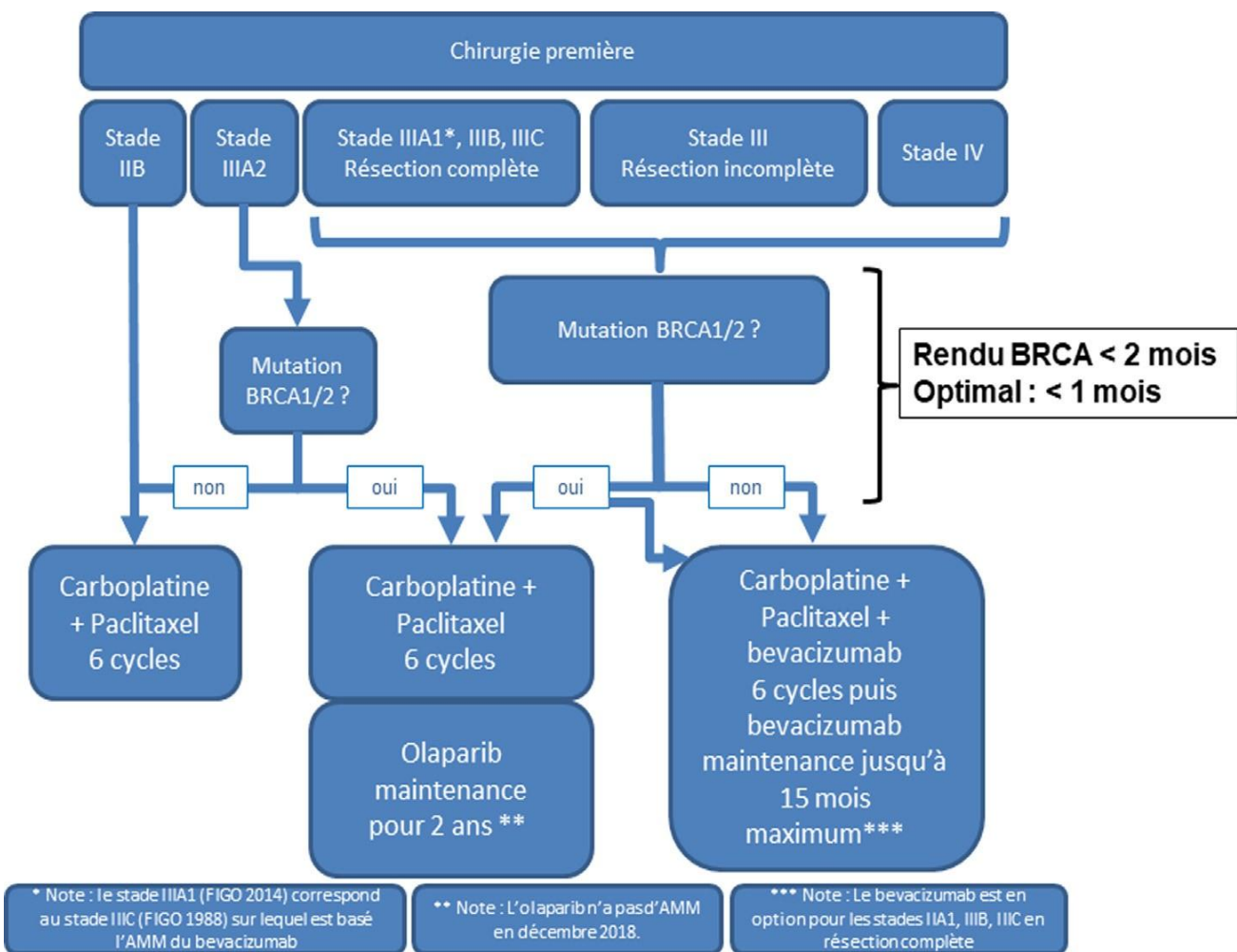


Figure36 : Proposition d’algorithme pour le traitement médical des cancers avancés de l’ovaire opérés d’emblée. [74]

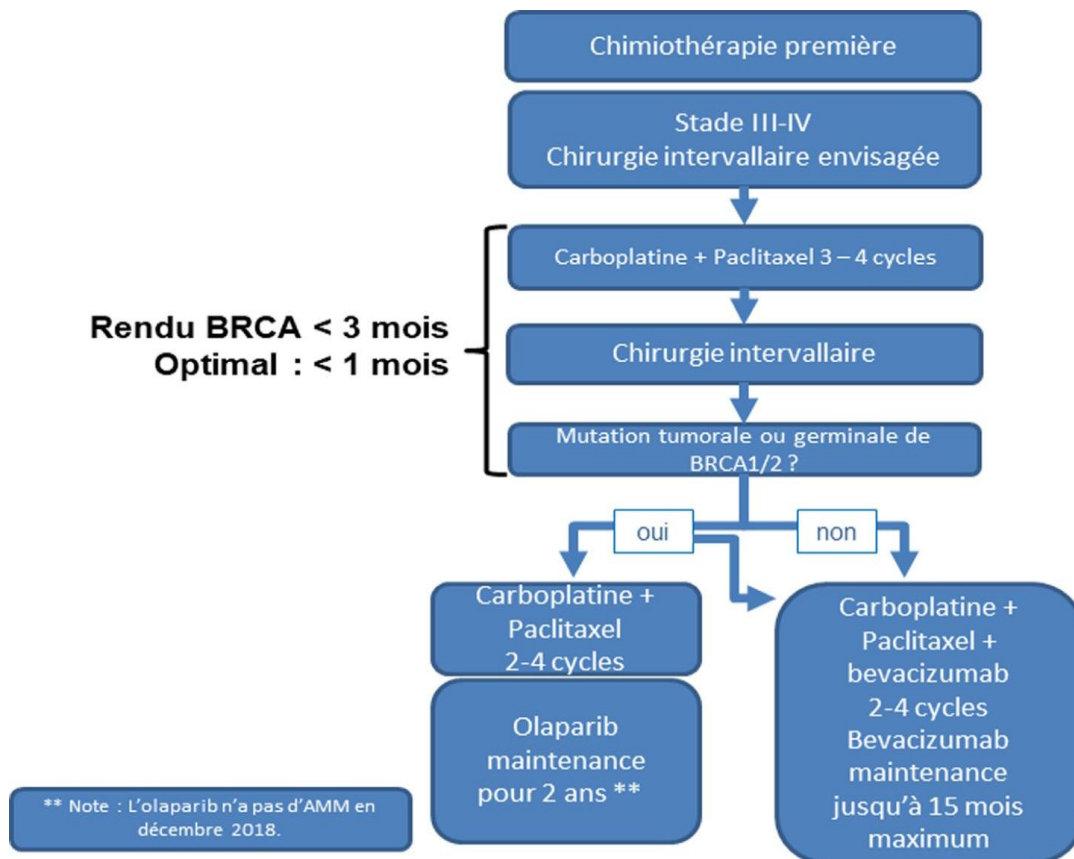


Fig37 : Proposition d’algorithme pour le traitement médical des cancers avancés de l’ovaire traités par chimiothérapie première. [74]

VII. Toxicité de la chimiothérapie : [111, 113]

Chaque effet indésirable induit par les cytotoxiques a son propre impact sur le bien-être physique, émotionnel et social de la patiente. Ces effets indésirables peuvent être temporaires (nausée, vomissements, alopecie, diarrhée) ou cumulatifs et/ ou permanents (neurotoxicité, insuffisance médullaire, asthénie).

A. Toxicité hématologique :

Les cytotoxiques utilisés en première ligne comme le carboplatine, le cisplatine ou le paclitaxel peuvent induire une insuffisance médullaire. Elle intéresse préférentiellement la lignée granulocytaire et justifie la surveillance périodique de la NFS et une vigilance particulière en cas de fièvre ou signes hémorragiques. Pour la patiente, elle se traduit par une asthénie, des vertiges, des troubles cognitifs et une dyspnée.

L'apparition d'une fièvre chez un malade sous chimiothérapie nécessite une évaluation clinique rigoureuse à la recherche de signes de gravité (instabilité hémodynamique, déshydratation...) et d'un foyer infectieux (pneumopathie, infection au niveau de la chambre implantable notamment) ainsi que la réalisation d'une NFS en urgence.

✚ Dans notre série la survenue de l'anémie a été marquée chez 11 cas (38%), une neutropénie apyrétique a été notée chez 19 cas (65%), la survenue de la thrombopénie sans signes hémorragiques a été observé chez 11 cas (38%).

B. Toxicité digestive:

1. Nausées et vomissements :

Bien que la nausée et les vomissements soient des effets indésirables temporaires et relativement bénins, certaines études montrent que ce sont pourtant les plus redoutés. Si ces symptômes ne sont pas suffisamment traités, ils peuvent influencer assez lourdement sur les activités quotidiennes de la patiente, aussi bien à la maison et que sur le lieu de travail.

La prévention des nausées et des vomissements aigus repose, en première intention, sur l'administration, le jour de la chimiothérapie, soit d'un antagoniste dopaminergique (par exemple, métoclopramide à la dose de 10 mg par voie intraveineuse), soit d'un corticoïde (par exemple, méthylprednisolone à la dose de 40 mg par voie intraveineuse). La tolérance du traitement doit être évaluée avant chaque nouvelle administration de la chimiothérapie.

En cas d'intolérance digestive avec impossibilité de prise de médicaments oraux, déshydratation et retentissement sur l'alimentation, une hospitalisation est nécessaire pour réhydratation intra-veineuse et prise en charge symptomatique.

2. Diarrhée :

Elle est observée chez 5 à 10 % des malades. Elle est généralement peu sévère et apparaît dans les jours suivant l'administration de la chimiothérapie. Elle justifie la mise en place de mesures hygiéno-dietétiques adéquates et l'institution d'un traitement symptomatique, une prudence particulière s'impose en cas d'association à de la fièvre et/ ou une neutropénie et/ ou des nausées ou de vomissements ainsi que chez les sujets âgés. Les formes sévères nécessitant une hospitalisation pour réhydratation et correction des troubles hydro électrolytiques sont possibles mais rares.

3. Mucite :

La stomatite est fréquente. Elle peut aller d'une simple irritation buccale à une aphtose majeure et douloureuse retentissant sur l'alimentation orale.

Elle peut être prévenue dans une certaine mesure par la réalisation pluri-quotidienne de bains de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium à 1,4 % et le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire (brossage des dents après chaque repas au moyen d'une brosse à dents souple). Différents types de bains de bouche peuvent être proposés de façon empirique en cas de survenue d'une stomatite dont la nature dépend de sa sévérité, de l'importance des phénomènes douloureux et des habitudes des prescripteurs.

On peut citer, à titre d'exemple, les bains de bouche à base de sucralfate, d'acétylsalicylate de lysine ou de corticoïdes (également utilisables sous la forme de comprimés). Une solution de morphine et le violet de gentiane à 0,1 % peuvent également être utilisés dans les formes sévères ; l'eau oxygénée et l'acide tranexamique dans les formes hémorragiques ; la vaseline dans les rares formes desséchées et croûteuses... Il est important de noter qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de démonstration convaincante de l'efficacité de ces prescriptions ni d'attitude consensuelle pour le traitement de la stomatite; que les préparations officinales plus ou moins complexes doivent être évitées compte-tenu des incertitudes concernant leur stabilité; que les antalgiques administrés par voie générale (y compris morphiniques) sont parfois nécessaires et que la possibilité d'une infection fongique ou herpétique doit toujours être évoquée.

✚ **Dans notre série :** les nausée et vomissement ont été noté chez 9 patientes (31%), 5 patientes (17%) avaient présenté une diarrhée, et 1 patiente (3%) a présenté une mucite.

4. **Neuropathie périphérique :**

Souvent irréversibles, les signes de neuropathies périphériques peuvent débiter par des engourdissements, des picotements ou des sensations de brûlures aux mains et aux pieds puis progresser vers la perte des perceptions de toucher, vibration, température et de la position, une faiblesse musculaire et la perte des réflexes tendineux. Dans la vie quotidienne, ces signes se traduisent par une difficulté à effectuer des mouvements fins, comme tenir un stylo ou boutonner un chemisier, ou par des troubles de l'équilibre.

✚ **Dans notre série :** nous avons noté 3 cas (10%) de neuropathie périphérique.

5. L'asthénie :

La fatigue (asthénie) est fréquente dans les jours qui suivent l'administration de la chimiothérapie. Cette fatigue peut avoir des causes variées et parfois intriquées. Elle peut être liée directement ou indirectement (c'est-à-dire par le biais d'autres effets indésirables induits : anémie ; déshydratation en rapport avec une diarrhée et/ ou des vomissements ...) à la chimiothérapie, mais également à la maladie cancéreuse elle-même ou à une maladie intercurrente. Il est important d'en parler au médecin qui recherchera une cause pouvant être traitée.

✚ Dans notre série : l'asthénie était observée chez 7 patientes soit 24%.

6. Réaction d'hypersensibilité aux sels de platine [112]

En pratique clinique, la survenue de réactions de sensibilisation au platine est devenue plus fréquente notamment lorsqu'ils sont réintroduits à la rechute. Une mise au point sur ce sujet apparaît donc nécessaire et fait l'objet d'un accord d'experts (Figure 37).

Les sels de platine font partie des chimiothérapies les plus à risque en termes d'hypersensibilité. La plupart des réactions d'hypersensibilité (RHS) sont immédiates, dites « de type I », et se produisent pendant l'infusion. Environ 16 à 27% des patientes développeront une RHS immédiate au carboplatine, avec un risque augmentant avec le jeune âge des patientes, et en cas d'expositions répétées (≥ 7 infusions). Cliniquement, la RHS de type I peut se traduire par une éruption urticarienne rapide, un angio-œdème, un bronchospasme et une dyspnée, un collapsus tensionnel, des troubles digestifs (nausées-vomissements), considérés comme sévères dans 50 % des cas.

L'anaphylaxie sera définie comme la présence d'au moins deux signes parmi les suivants :

cutanés (bouffées de chaleur, urticaire, angio-œdème), respiratoires (dyspnée, wheezing, stridor, hypoxémie), cardiovasculaires (hypotension, syncope) et gastro-intestinaux (crampes abdominales persistantes, vomissements).

Dans de rares cas, la réaction allergique peut survenir dans les 48 heures qui suivent l'administration. Le taux d'allergies croisées aux différents sels de platine est mal connu. Il est estimé autour de 25 % au moins, et des cas de décès secondaires à l'administration de carboplatine après allergie au cisplatine soulignent le risque réel d'anaphylaxie croisée.

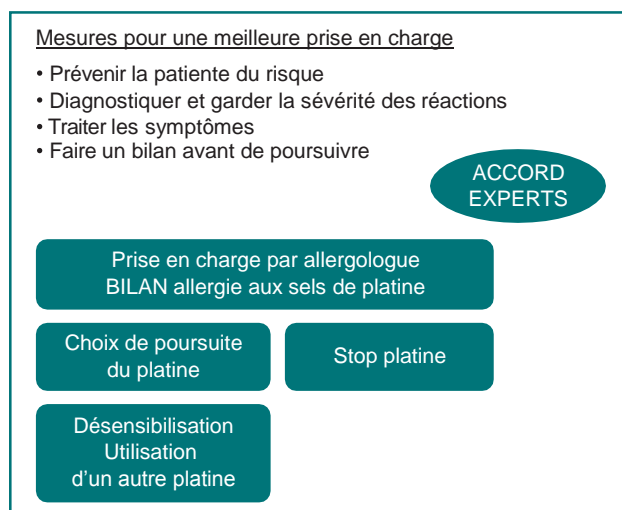


Figure37 Recommandations en cas d'allergie au carboplatine. [112]

Toxicité du BEVACIZUMAB : [110]


1. Hypertension artérielle(HTA) :

Il s'agit de l'effet secondaire indésirable le plus fréquent du traitement par bévacizumab. Ce dernier ne doit être instauré que chez des malades non hypertendus ou dont l'HTA est contrôlée médicalement. La recherche de signes fonctionnels évocateurs d'HTA (acouphènes, céphalées...) et la mesure de la tension artérielle dans des conditions appropriées doivent être systématiques avant chaque nouvelle administration. L'HTA induite est le plus souvent de grade 1, c'est-à-dire transitoire (durée < 24h) et asymptomatique. Elle ne justifie pas de modification thérapeutique. Lorsque l'HTA dure plus de 24h et/ ou qu'elle est

symptomatique (HTA de grade 2), la poursuite du traitement sans modification est possible sous réserve de l'institution d'un traitement anti-hypertenseur en monothérapie. En l'absence de contrôle des chiffres tensionnels au moyen d'une monothérapie ou en cas de décompensation chez un malade préalablement traité (HTA de grade 3, observée chez 7 % à 16 % des malades), le traitement par bévacizumab doit être interrompu transitoirement et repris uniquement après intensification du traitement antihypertenseur et normalisation tensionnelle. Une crise hypertensive (HTA de grade 4) nécessite un arrêt définitif du traitement.

2. Protéinurie :

La protéinurie est un effet indésirable classique du traitement par bévacizumab. Elle est secondaire à l'action du VEGF sur les capillaires glomérulaires. Elle doit être recherchée à la bandelette urinaire avant chaque nouvelle administration. Une protéinurie à ++ ou +++ est une indication au dosage de la protéinurie des 24h avant la prochaine administration. La poursuite du traitement n'est possible qu'en cas de protéinurie $\leq 2\text{g}/24\text{h}$ (et sous réserve d'un nouveau dosage avant chaque nouvelle administration tant que la protéinurie reste $> 1\text{g}/24\text{h}$). Le traitement doit être interrompu transitoirement en cas de protéinurie $> 2\text{g}/24\text{h}$ (et jusqu'à un retour à une valeur inférieure) et de manière définitive en cas de syndrome néphrotique.

 **Dans notre série,** la thérapie ciblée à base de Bévacizumab(Avastin) a été instauré chez 6 patientes soit 21% dont 1 patiente a présenté une protéinurie (+) sous Avastin.

VIII. Evolution et enjeux: Eviter et traiter les rechutes :

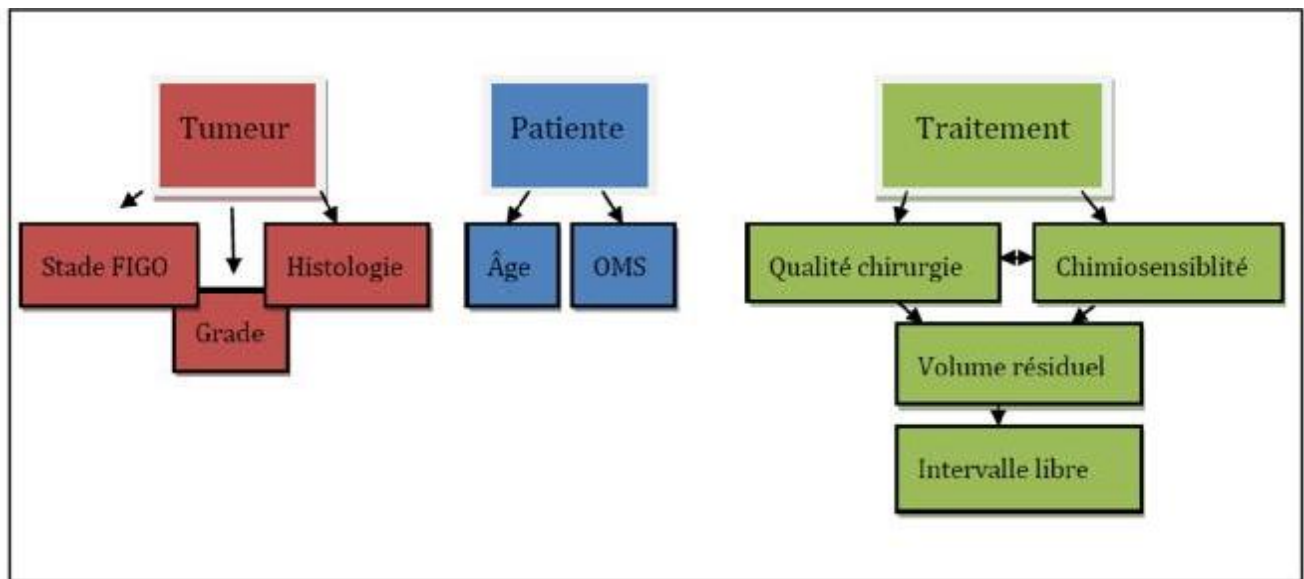


Figure38 : Principaux facteurs pronostics des cancers ovariens

Ce schéma permet d'illustrer l'importance du traitement de première ligne avec la notion de maladie résiduelle. C'est avec une chirurgie complète associée à une chimiothérapie efficace que la maladie résiduelle sera absente ou minimale et que l'on pourra éviter les rechutes, ou au moins les retarder.

Le concept de maladie résiduelle (ou maladie résiduelle minimale) est un enjeu majeur en oncohématologie. Elle peut être définie par la persistance pour un malade donné de cellules tumorales indétectables par les méthodes classiques (cliniques ou para cliniques).

En oncologie, le rationnel des traitements par chimiothérapie adjuvante est basé sur cette notion de maladie résiduelle. Les patients considérés à haut risque de récurrence avec suspicion de maladie « micro métastatique » reçoivent alors de la chimiothérapie alors que toute la maladie « visible » a été traitée; Certaines cellules échappent ainsi au traitement initial (créant le noyau de la maladie résiduelle). Elles peuvent, par exemple, résister à la chimiothérapie en se trouvant en dehors du cycle cellulaire (en dormance). De plus, la théorie Goldie et Coldman élaborée en

1979 décrit l'apparition de mutations aléatoires dans les cellules tumorales entraînant l'émergence spontanée de clones chimio-résistants avant tout traitement. Une tumeur de 1 cm (109 cellules) possède statistiquement au moins un clone chimio-résistant qui pourra être responsable de la rechute. Le modèle du cancer ovarien illustre très bien ce concept. Il est reconnu que la chimiothérapie adjuvante (même en cas de chirurgie complète, sans cellules visibles) améliore le pronostic des patientes [99]. Malgré ce traitement, la majorité des patientes rechutent selon des délais variables. Ce délai ou « intervalle libre de platine » est un facteur pronostic fort.

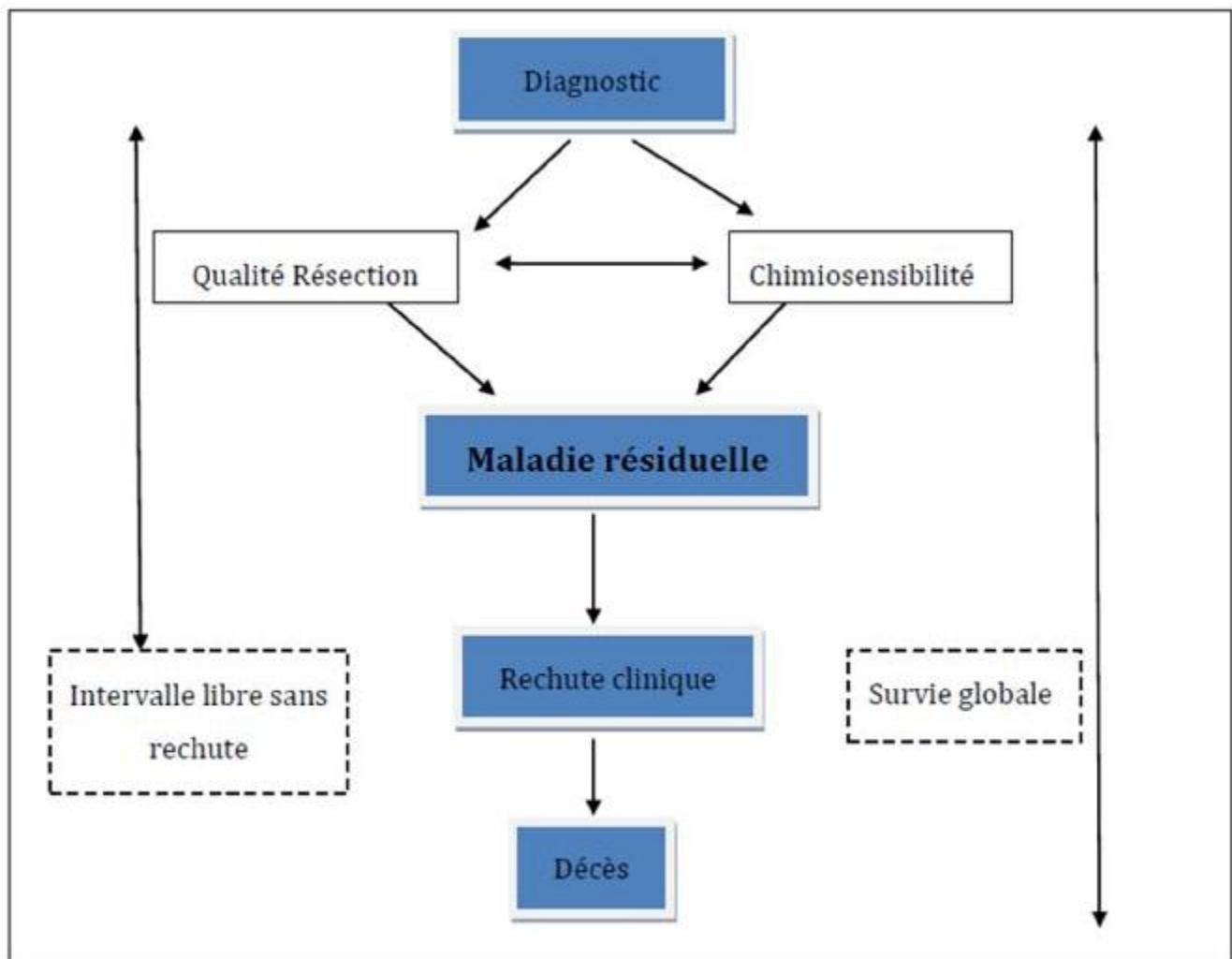


Figure39 : Concept de maladie résiduelle

Ce délai permet de catégoriser les patientes en différents sous-groupes pronostiques et orientera la décision thérapeutique ultérieure.

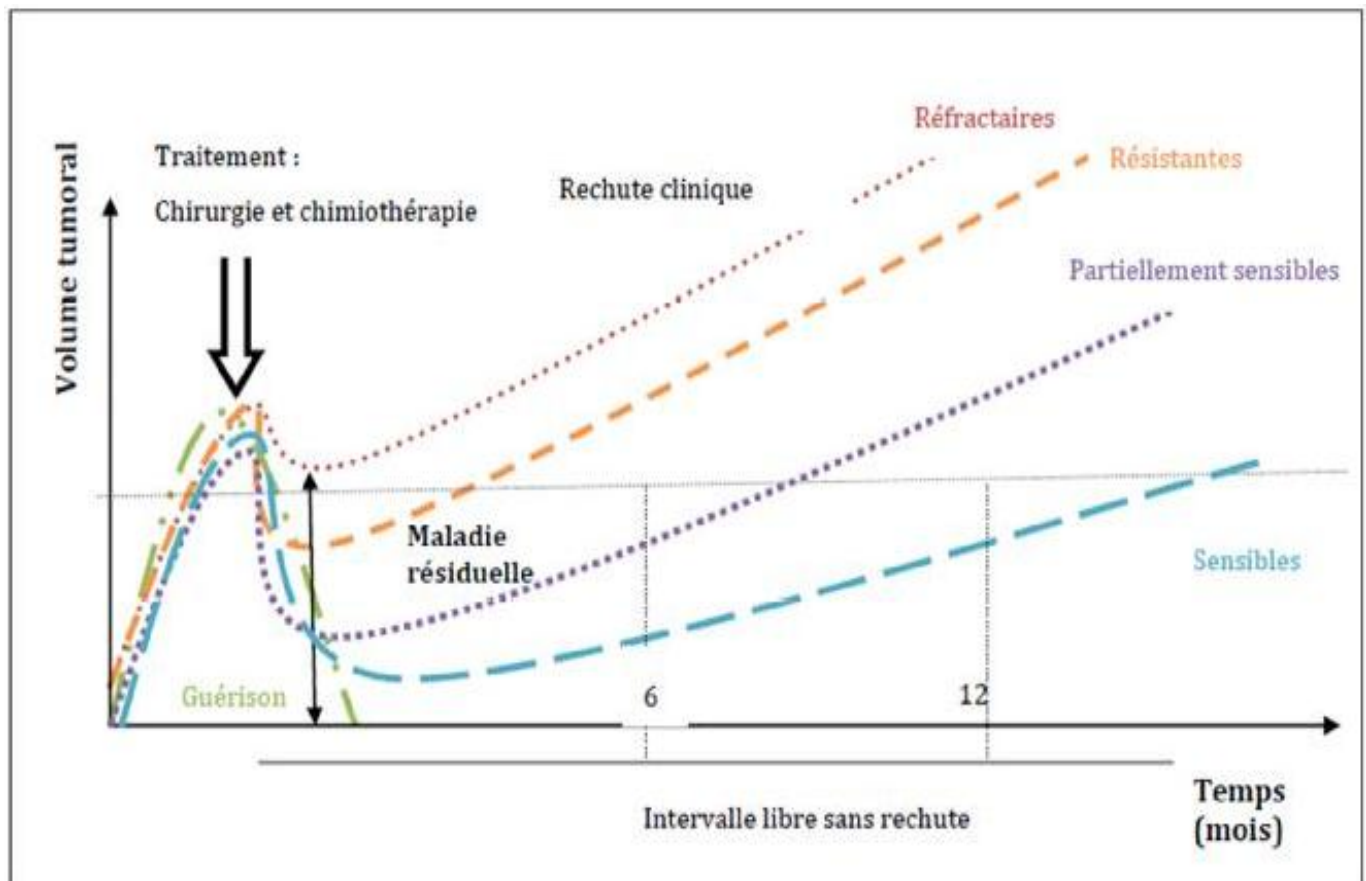


Figure40 : Histoire naturelle des cancers de l'ovaire

A. Les différents types de rechute et leurs traitements : [112]

Après traitement de première intention du cancer ovarien, la longueur des périodes de rémission est principalement fonction de la chimio-sensibilité de la maladie traitée qui a été définie depuis les années 90 par la notion d'intervalle libre sans platine : intervalle écoulé entre la dernière perfusion à base de sel de platine et la première rechute. Cette définition n'a pas été revue avec l'introduction en routine du paclitaxel ni, plus récemment, avec les traitements de maintenance par bévacizumab ou olaparib dans les traitements de première ou deuxième ligne.

De façon schématique, il existe une relation quasiment linéaire entre la longueur de l'intervalle et la probabilité de réponse à une chimiothérapie de deuxième ligne. La 4e Conférence de consensus de Vancouver sur les cancers de l'ovaire avait adopté une définition simplifiée de la chimiosensibilité selon quatre groupes :

- Réfractaire : progression au cours de la chimiothérapie ou dans le mois qui suit la dernière perfusion de platine ;
- Résistant : rechute entre 1 mois et les 6 mois suivants (< 6 mois) ;
- Sensibilité intermédiaire : rechute > 6 mois et < 12 mois ;
- Sensible : rechute à 12 mois et plus.

1. **Rechute tardive : [112]**

➤ Différentes options thérapeutiques :

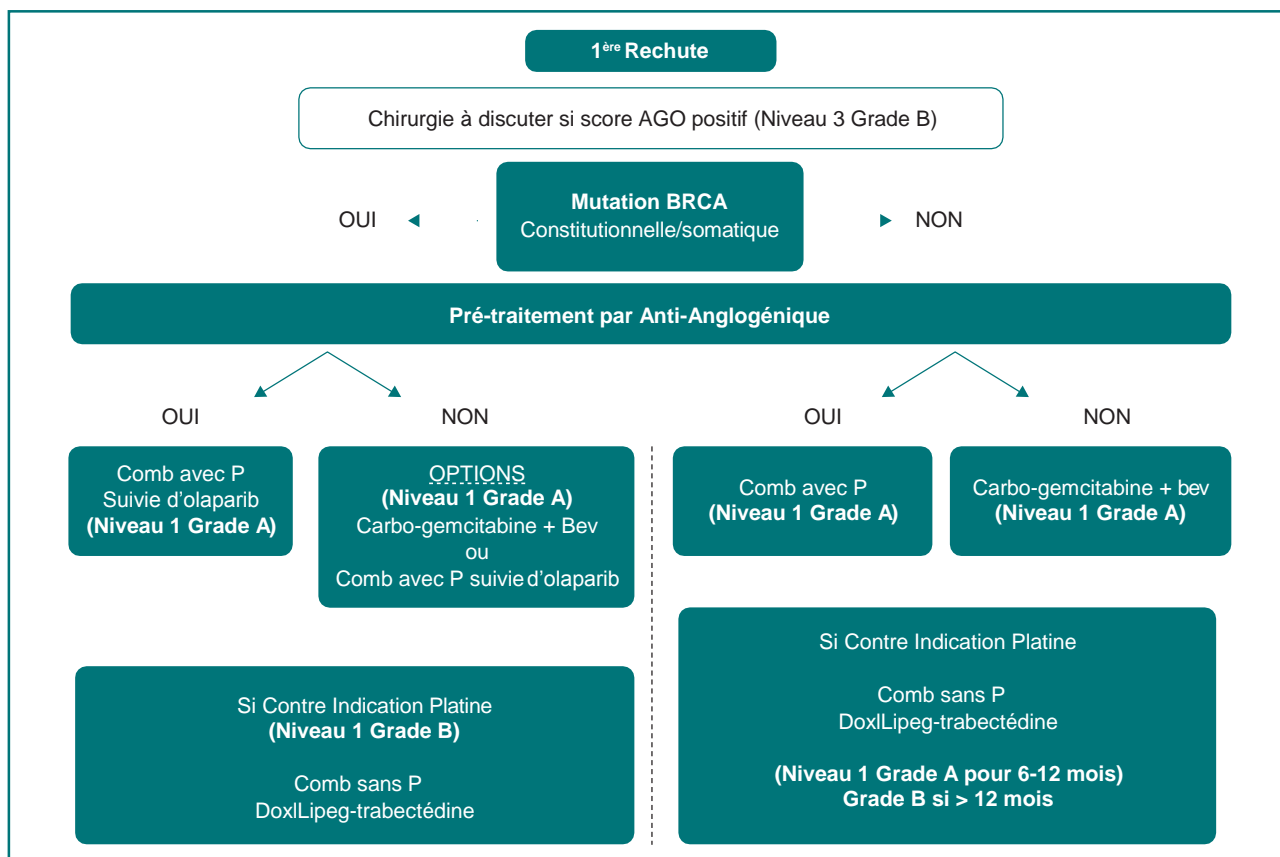


Figure43 : Algorithmes de traitement à la première rechute platine sensible.

Comb : combinaison, P = platine, DoxoLiPEG= Doxorubicine Liposomale pégylée

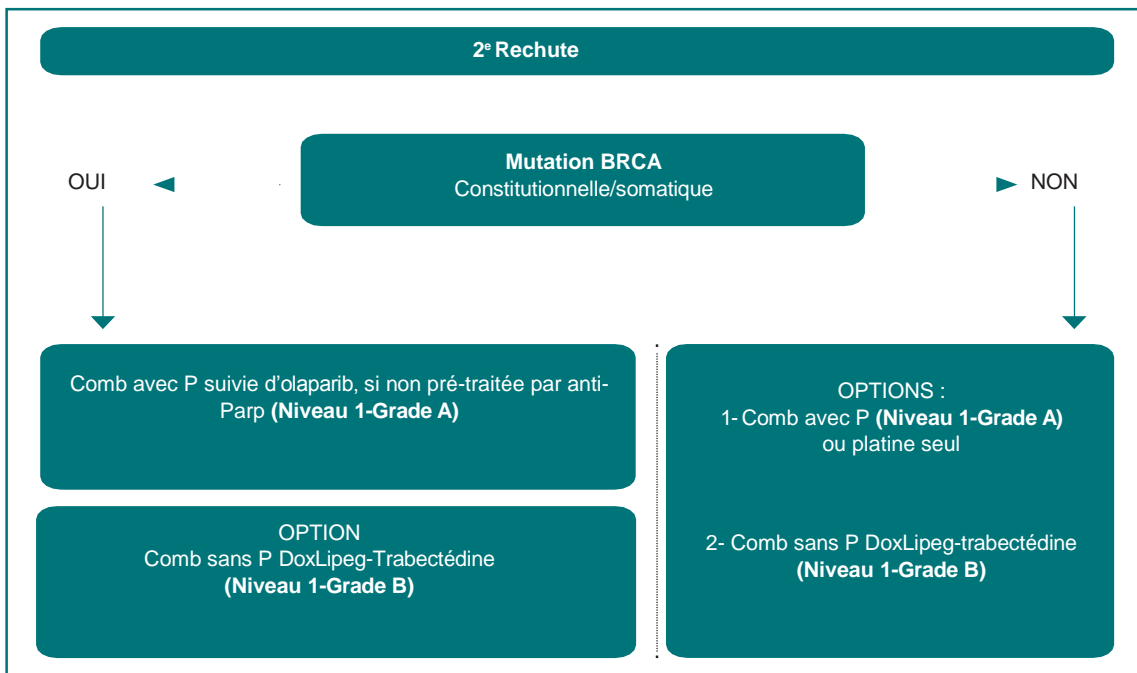


Figure44 : Algorithmes de traitement à la deuxième rechute platine sensible

✚ **Dans notre série :**

- la rechute sensible aux platine a été marqué chez 9 / 12 patientes (ayant présenté une rechute au cours de la surveillance) soit 75% de sensibilité.
 - Aucune patiente n'a bénéficié d'une exeresse chirurgicale après rechute.
 - les patientes avec rechute sensible aux platine ont bénéficié d'une polychimiothérapie à base de sels de platine avec ajout de l'Avastion car toutes ces ptientes n'ont pas reçu la bevacizumab dans le traitement de première intention.
- Les résultats de notre série en terme de fréquence des rechutes sensibles au platine et en terme de prise en charge thérapeutique rejoignent les données de la littérature.

2. **Rechute précoce** [115]

La rechute précoce est définie par une récurrence qui survient moins de 6 mois après la dernière injection de chimiothérapie à base de platine. Elle peut être primaire ou secondaire, et après une ou plusieurs lignes de traitements avec un sel de platine.

C'est une situation de mauvais pronostic pour laquelle les soins de support doivent être introduits rapidement. Il n'y a pas d'indication à une chirurgie carcinologique.

Il est recommandé une monochimiothérapie sans platine (doxorubicine liposomale pégylée [DLP], paclitaxel hebdomadaire, topotécan ou gemcitabine) en association avec du bévacizumab si la patiente n'en a pas reçu antérieurement. Ces différentes monochimiothérapies recommandées sont validées par différents essais de phase II ou III, dans lesquels, les taux de réponse objective (TRO) sont entre 10 à 30 %, avec des médianes de survie sans progression de 3 à 5 mois, et des médianes de survie globale de 6 à 19 mois. Il n'y a pas de supériorité en termes d'efficacité d'une molécule par rapport à l'autre : DLP vs topotecan, gemcitabine versus DLP, paclitaxel toutes les 3 semaines vs topotecan . Les schémas et toxicités diffèrent d'une molécule à l'autre et déterminent le choix du type de chimiothérapie.

Lors des rechutes résistantes ultérieures (au-delà de la première rechute précoce), il n'y a pas de standard de prise en charge. Les drogues sont assez peu actives, et il faut mettre en balance l'efficacité potentielle attendue sur la symptomatologie, la tolérance, la récupération des toxicités antérieures et les souhaits de la patiente. Le choix doit se faire entre une monochimiothérapie et/ou des soins de support (qui doivent être introduits le plus tôt possible dans les situations de rechute précoce. En cas de traitement, il convient d'utiliser les molécules qui n'ont pas été utilisées en première rechute, et dont les principales sont la DLP, le paclitaxel hebdomadaire, le topotecan et la gemcitabine, ou d'autres, plus anciennes et d'efficacité mal définie après platine.

 **Dans notre série :**

- La rechute précoce ou résistante au sel de platine a été observé chez 3 / 12 patientes (ayant présenté une rechute) soit 25% de résistance.

- La chimiothérapie après rechute précoce instaurée chez ces patientes était à base de Gémcitabine en monothérapie, ce qui concorde avec les données de la littérature.

IX. Mécanismes de la chimiorésistance des cancers ovariens : [117]

Comme nous l'avons vu ci- dessus, la chimiorésistance est un des enjeux majeur en oncologie et en particulier dans les cancers ovariens. Ils sont d'excellents modèles pour étudier la chimiorésistance puisqu'elle est parfaitement corrélée au devenir clinique des patientes. La résistance est classiquement divisée en deux catégories théoriques: résistance primaire (de novo) et secondaire (acquise) Les patientes réfractaires (voire résistantes) ne répondant pas ou rechutant très rapidement après le primo traitement (< 6 mois d'intervalle libre) correspondent aux tumeurs ayant des résistances primaires. A l'inverse, les patientes rechutant plus tardivement, considérées comme porteuses de tumeurs platine- sensibles, doivent acquérir des résistances secondairement. En général, plus on enchaine les rechutes et les lignes de chimiothérapies, moins les taux de réponse sont importants, preuve directe de l'apparition de chimiorésistance. Les mécanismes responsables de ces résistances primaires ou secondaires sont soit d'origine tumorale pure (origine intrinsèque) ou liée au microenvironnement (EMDR pour environment mediated drug resistance)

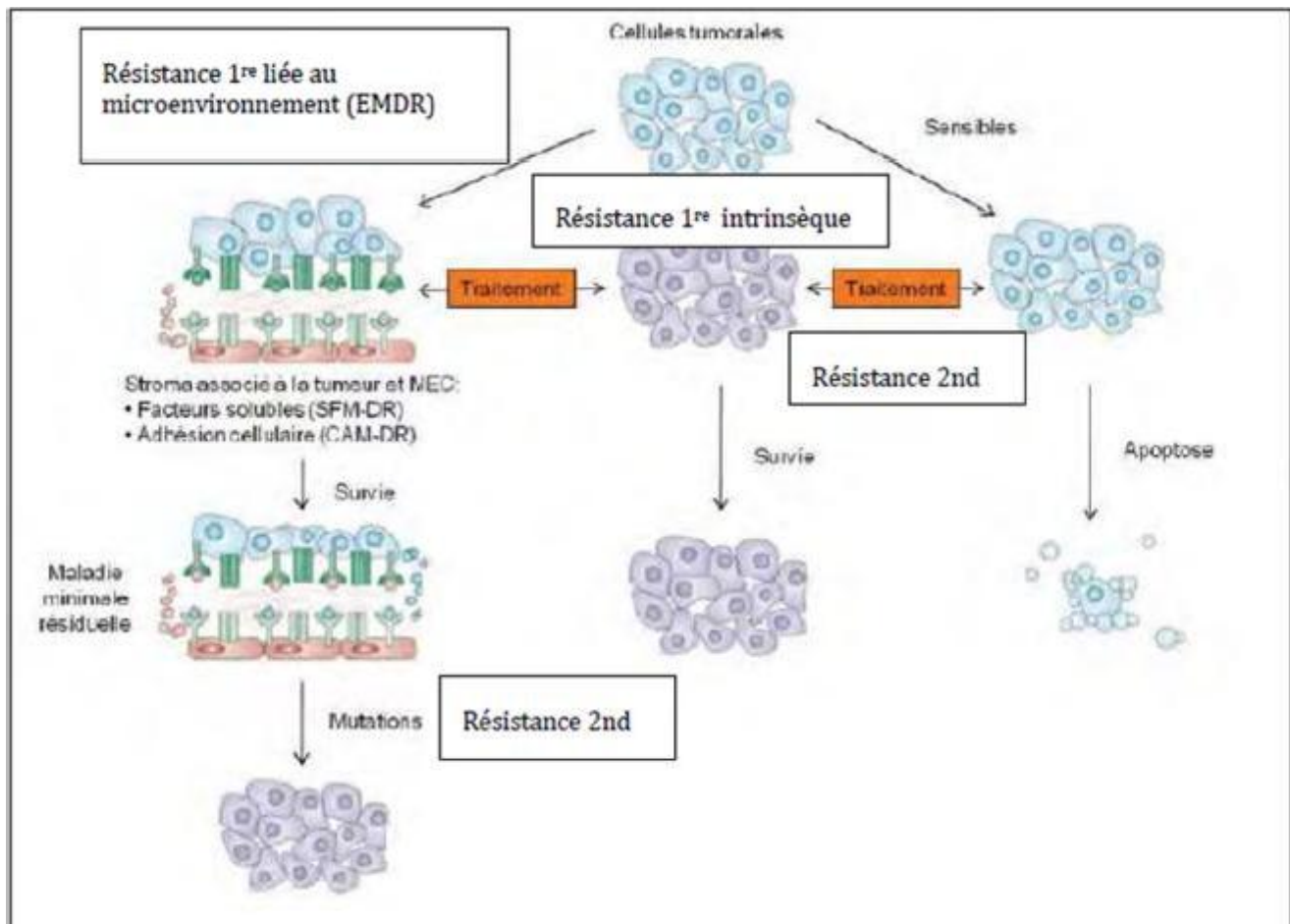


Figure 45 : Mécanismes de résistance des cancers ovariens [116]

A. Les résistances intrinsèques :

Les résistantes intrinsèques de novo sont liées à des mutations génétiques préexistantes à tout traitement mais que la cellule tumorale a déjà acquises pour leur avantage de survie ou de prolifération. Cette voie a été la plus étudiée depuis de nombreuses années avec l'étude de mutations somatiques spécifiques ou d'altérations épigénétiques. On retrouve principalement des anomalies des voies de réparation, des pompes d'efflux (modification concentration intracellulaire de la chimiothérapie), de contrôle du cycle cellulaire, d'apoptose. [118]

Un des mécanismes généraux de résistance consiste en des dysfonctionnements des voies de l'apoptose, ou de la régulation du cycle cellulaire, la majorité des traitements actuels étant des cytotoxiques. La plupart des gènes impliqués sont des oncogènes (tels RAS, AKT) qui seront activés ou au contraire des suppresseurs de tumeur qui seront déficients (P53, PTEN). Des mutations peuvent aussi se produire directement sur les protéines des voies apoptotiques (survivine, XIAP et la famille de BCL2) [117]. Cependant, le rôle précis de toutes ces molécules (et de leurs interactions) requiert de plus amples études, particulièrement en situation clinique.

In vitro, des phénomènes d'efflux des drogues via des transporteurs du système ABC sont responsables de résistance. Malgré plusieurs études leur rôle n'est pas établi dans les cancers ovariens en clinique.

Des anomalies des voies de réparation des cellules tumorales peuvent également entraîner une résistance in vitro et in vivo sur des modèles murins. Le cisplatine va agir par formation d'adduits au niveau de l'ADN. Si la voie de réparation NER (réparation par excision de nucléotide) est hyper fonctionnelle, les tumeurs semblent plus chimiorésistantes (car les lésions induites par le platine seront réparées et donc n'induiront pas d'apoptose).

B. Les résistances extrinsèques :

Elles sont liées à l'environnement (EMDR pour environment mediated drug resistance). Ces phénomènes de résistance au microenvironnement tumoral sont connus depuis longtemps à travers l'hypoxie, responsable de chimio et de radio résistance [117,119].

Le microenvironnement peut interagir avec les cellules tumorales

- soit par des phénomènes d'adhérence cellulaire (CAM- DR ou cell adhesion mediated drug resistance): interaction directe cellules- cellules et interaction cellules- matrice extracellulaire.

- ou encore par des facteurs solubles (SFM- DR pour soluble factor drug-mediated drug resistance). Les cellules stromales peuvent sécréter des cytokines, des facteurs de croissance.

Ces interactions déclenchent des cascades de voies de signalisation induisant entre autres des signaux de survie et des signaux anti apoptotiques aux cellules tumorales [120].

Ces modifications extrinsèques sont tout d'abord transitoires et réversibles.

X. Surveillance post- thérapeutique : [121]

Selon les dernières recommandations de bonnes pratiques publiées par l'INCA en décembre 2018, cette surveillance est basée principalement sur une évaluation périodique des symptômes cliniques et le dosage des marqueurs sériques tumoraux. La surveillance systématique par un scanner thoraco-abdomino-pelvien n'est plus recommandé.

- Après traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire, il est recommandé une évaluation des symptômes à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois, puis 1 fois par an.

- Au cours de la surveillance, une élévation du CA125 supérieure à 2 fois la limite supérieure normale précède de 4,8 mois les signes cliniques (NP1), mais l'élévation du dosage sérique du marqueur HE4 reste plus sensible et plus précoce que le CA125 pour le dépistage de la récurrence d'un cancer de l'ovaire (NP3). Donc si une surveillance paraclinique est indiquée pour une patiente après traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire, le dosage sérique du HE4 peut être proposé, et en l'absence de surveillance possible par ce dernier, le dosage sérique du CA125 peut également être proposé.

- Après le traitement d'un cancer ovarien la stratégie de surveillance par scanner TAP en systématique les 2 premières années est moins performante et trois fois plus coûteuse par récurrence diagnostiquée que le dosage du CA125 seul (NP4). C'est pourquoi un examen d'imagerie en particulier la TDM TAP n'est recommandé qu'en cas d'élévation sérique du HE4 ou du CA125.

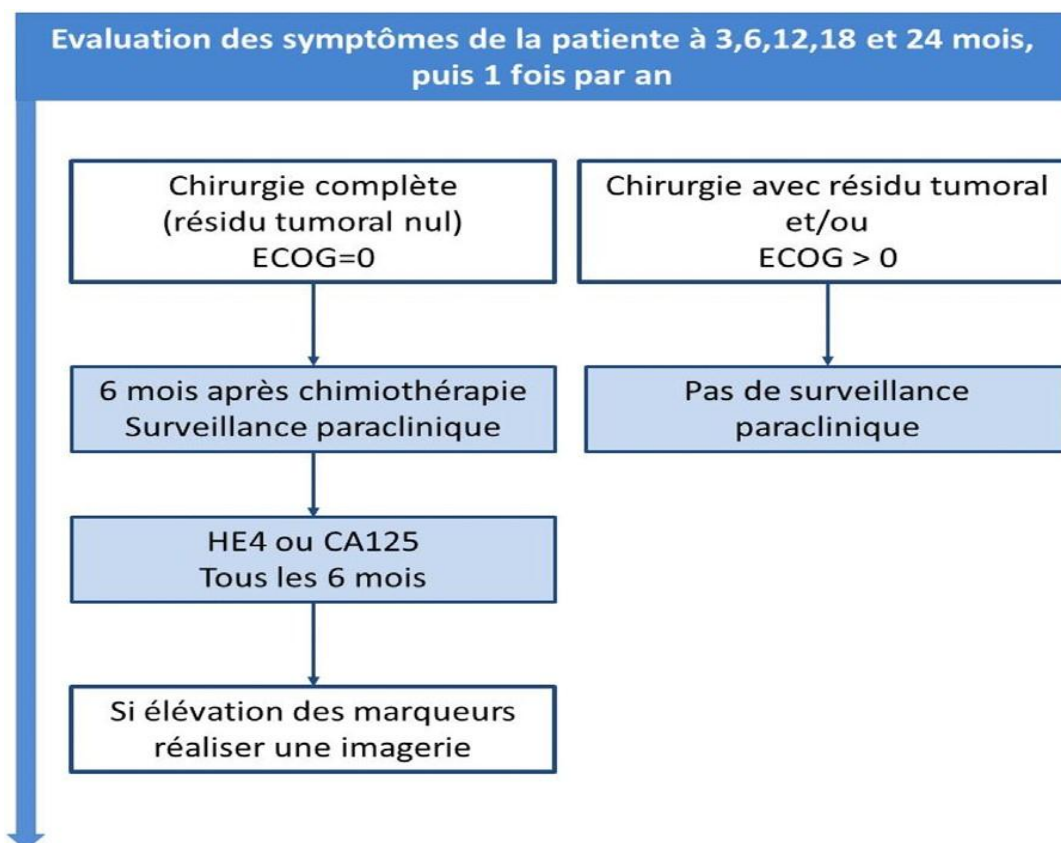


Fig46 Suivi post-thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif.

XI. Evaluation de la qualité de vie et soins de support :

En oncologie, l'objectif de la prise en charge médicale n'est plus seulement de guérir ou de prolonger la survie, mais aussi de préserver ou d'améliorer la qualité de vie [122]. L'OMS a défini la qualité de vie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de sa culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. » Un consensus s'établit autour de l'idée selon laquelle l'évaluation de la qualité de vie consiste en une quantification subjective, multidimensionnelle de certains attributs de la vie du patient, identifiés à partir de définitions opérationnelles. Cette évaluation ne se limite plus à une mesure externe de la toxicité des traitements; elle porte spécifiquement sur la perception du patient lui-même. De plus, elle comporte un ensemble d'aspects de la vie faisant partie de quatre principaux domaines : le bien-être physique, psychologique/ émotionnel, social et occupationnel.

La qualité de vie relative à la santé (QdV) des patientes atteintes de cancer de l'ovaire est directement et lourdement impactée par l'histoire naturelle du cancer, son évolution ainsi que par ses modalités thérapeutiques. L'évaluation et la prise en compte des différents paramètres de la QdV semblent être un enjeu majeur. En effet, d'une part, il est indispensable de tenir compte de l'avis des patientes dans le choix des stratégies thérapeutiques de ce cancer de mauvais pronostic et, d'autre part, de plus en plus d'études montrent que la QdV est un facteur pronostique indépendant dans le cancer de l'ovaire. Son amélioration dans ce cas, en plus d'être une finalité en soi, serait un moyen potentiel d'améliorer la survie globale des patientes. [123]

A ce jour, il existe principalement deux instruments de mesure spécifique pour l'évaluation de la qualité de vie chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire : celui de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et le

Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). Les deux instruments ont un questionnaire principal (FACT-G et EORTC QLQ-C30) et un questionnaire supplémentaire qui est spécifique à la localisation cancéreuse (FACT-O et EORTC QLQ-OV28). Ces différents questionnaires ont été validés sur une population française. [108]

Ainsi, L'étude de la qualité de vie par l'intermédiaire de ces questionnaires, apparait aujourd'hui comme un élément incontournable d'une prise en charge médicale globale des patientes atteintes de cancer de l'ovaire. Par ailleurs, de récentes études ont démontré qu'une amélioration de la qualité de vie des patientes serait corrélée à un meilleur pronostic. La survie globale serait ainsi directement en lien avec le ressenti de la patiente. [123]

XII. Pronostic :

A. Facteurs pronostiques cliniques :

1. Le stade d'extension tumorale:

Le stade FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tout comme la classification TNM permet de classer les cancers ovariens selon leur extension tumorale. C'est l'un des facteurs pronostiques principaux avec des taux de survie globale à 5 ans allant de plus de 80% pour les stades I à 20- 40% pour les stades III- IV.


 **Dans notre série** la moyenne de la survie globale est estimé à 65,77 mois avec des extrêmes de 54 à 77,41 mois.

Tableau 23 : Classification FIGO et correspondance TNM [124]

Stades FI G O	Classification TNM		Survie à 5 a ns ⁵
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires	84 %
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte	
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes	
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis	59 %
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes	
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens	
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales	35 %
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques	
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm	
IIIC	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales	
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)	22 %

2. Le volume du reliquat tumoral après la première intervention chirurgicale :

Il est le facteur pronostique le plus important dans les cancers de l'ovaire de stade avancé (IIIe ou IV). L'intervention chirurgicale initiale est donc fondamentale et doit assurer l'exérèse du maximum de lésions macroscopiques.

3. Facteurs discutés : âge, état général de la patiente :

Ces facteurs influencent néanmoins la décision d'un traitement de la maladie.

B. Facteurs histologiques :

1. Le grade histologique :

Le degré de différenciation cellulaire de la tumeur est un facteur pronostique majeur.

2. Le type histologique :

Les tumeurs malignes mucineuses et endométrales sont considérées comme étant de meilleur pronostic par rapport aux tumeurs séreuses. Les tumeurs à cellules claires et indifférenciées ont été identifiées comme un facteur indépendant de mauvais pronostic.

C. Facteurs biologiques :

1. Les marqueurs tumoraux :

Principalement le CA 125, dont la décroissance peut être utilisée pour prédire l'efficacité de la chirurgie ou la réponse à la chimiothérapie, et l'HE4. Ces deux marqueurs sont des facteurs pronostiques importants dont l'élévation au cours de la surveillance post thérapeutique peut prédire une rechute avant l'apparition des symptômes cliniques.

2. Autres marqueurs à l'étude :

Ploïdie des cellules tumorales, des gènes suppresseurs de tumeurs p21 ou p53, ou du R- EGF (epidermal growth factor receptor).

RESUMES

Résumé

Le cancer de l'ovaire représente le huitième cancer le plus fréquent chez les femmes et le 18e cancer le plus répandu dans le monde. Au Maroc, les cancers épithéliaux de l'ovaire constituent le type le plus fréquent et représentent plus de 70% des cancers ovariens. ce qui le situe au 5eme rang après ceux du sein, du col utérin de la thyroïde et des cancers colorectaux.

70 à 75% des CEO ne sont diagnostiqués qu'à partir d'un stade tardif (III). Le diagnostic précoce est capital, la survie à 5 ans au stade I de la maladie est supérieure à 90% contre 25% dans les stades III et IV.

C'est une maladie chimio-sensible et a bénéficié des progrès thérapeutiques ces dernières années concernant les techniques chirurgicale, la chimiothérapie et le développement des thérapies ciblés notamment les antiangiogéniques

L'objectif de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique clinique, paraclinique, thérapeutique, évolutif et pronostique du cancer épithélial de l'ovaire localisé et localement avancé (jusqu'au stade IIIC de la FIGO) au sein de service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique étalée sur une période de 6ans (de Janvier 2011 jusqu'à Décembre 2017) à propos de 29 cas .

La médiane d'âge est de 51 ans. Le maître symptôme est la douleur pelvienne dans 73%. Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome séreux dans 66% des cas. 83% des patientes ont bénéficié de chirurgie radicale standard .La chimiothérapie a été instaurée chez 97% des patientes dont 29% ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante contre 90% qui ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. 97% ont bénéficié de chimiothérapie à base de platine associé au PACLITAXEL, le bevacizumab a été instauré chez 21% des patientes en association

à une chimiothérapie après rechute. l'évolution a été marqué par l'obtention de la rémission CBR chez 35% des patientes, une rechute chez 42% des cas et une progression chez 17% des patientes.75% des patientes étaient sensibles aux sels de platines contre 25% qui en étaient résistantes.

la survie globale est estimée à 67mois et la survie sans rechute est estimée à 65,55mois.

Summary

Ovarian cancer is the eighth most common cancer in women and the 18th most common cancer in the world. In Morocco, the epithelial ovarian cancer is the most common type and accounts for more than 70% of ovarian cancers, which places it in the 5th row after those of the breast, the cervix of the thyroid and colorectal cancers.

70 to 75% of EOCs are diagnosed only in a late stage (III). The early diagnosis is essential, 5-year survival at stage I of the disease is greater than 90% compared to 25% in stages III and IV.

It is a chemo-sensitive disease and has benefited from therapeutic progress in recent years concerning surgical techniques, chemotherapy and the development of targeted therapies, in particular antiangiogenic and anti Parp drugs.

The objective of this study is to study the clinical, paraclinical, therapeutic, progressive and prognostic epidemiological profile of localized and locally advanced epithelial ovarian cancer (up to FIGO stage IIIC) in medical oncology department. at Hassan II university hospital in Fez.

This is a retrospective descriptive analytical study conducted over a period of 6 years (from January 2011 to December 2017) including 29 cases.

The median age is 51 years. The main symptom was pelvic pain in 73%. The most common histological type is serous adenocarcinoma in 66% of cases. 83% of patients have benefited from standard radical surgery. chemotherapy was initiated in 97% of the patients, 29% of whom received neoadjuvant chemotherapy compared to 90% who received adjuvant chemotherapy. 97% benefited from chemotherapy based platinum salts associated with PACLITAXEL, bevacizumab was established in 21% of patients in combination with chemotherapy after relapse.

the evolution was marked by achieving remission in 35% of patients, a relapse

in 42% of cases and progression in 17% of patients.75% of patients were sensitive to platinum salts compared to 25 % who were resistant to it.

Overall survival is estimated at 67 months and survival without relapse is estimated at 65.77months.

ملخص

يحتل سرطان المبيض الظهاري المرتبة الخامسة بين سرطانات الإناث. ويمثل السبب الأكثر شيوعاً للوفاة من سرطان النساء في العالم. في المغرب سرطان المبيض الظهاري هو النوع الأكثر شيوعاً ويمثل أكثر من 70 ٪ من سرطانات المبيض، الذي يضعه في الصف الخامس بعد تلك الثدي ، عنق الرحم من الغدة الدرقية وسرطانات القولون والمستقيم.

يتم تشخيص 70 إلى 75 ٪ من سرطانات المبيض الظهاري في مرحلة متأخرة (III). التشخيص في وقت مبكر أمر ضروري ، البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات في المرحلة الأولى من المرض أكبر من 90 ٪ مقارنة مع 25 ٪ في المرحلتين الثالثة والرابعة.

إنه مرض مستجيب للعلاج الكيميائي وقد استفاد من التقدم العلاجي في السنوات الأخيرة فيما يتعلق بالتقنيات الجراحية والعلاج الكيميائي وتطوير علاجات مستهدفة ، وخاصة العقاقير المضادة للتوليد. الهدف من هذه الدراسة هو دراسة الملف الوبائي السريري ، شبه السريري ، العلاجي ، التدريجي والتشخيصي لسرطان المبيض الظهاري الموضعي والمتقدم محلياً (حتى المرحلة FIGO IIIC) داخل قسم الأورام الطبية بمستشفى الحسن الثاني التعليمي بفاس.

هذه دراسة تحليلية وصفية بأثر رجعي موزعة على فترة 6 سنوات (من يناير 2011 إلى ديسمبر 2017) في 29 حالة في قسم الأورام الطبية في مستشفى الحسن الثاني التعليمي بفاس.

متوسط العمر 51 سنة. الأعراض الرئيسية هي آلام الحوض في 73 ٪. النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو سرطان غدي مصلي في 66 ٪ من الحالات. بدأ العلاج الكيميائي في الخط الأول في 97 ٪ من المرضى. استفاد 97 ٪ من العلاج الكيميائي على أساس CARBOPLATINE المرتبطة PACLITAXEL ، وضعت 3 ٪ على CISPLATINE المرتبطة PACLITAXEL ، تم تأسيس بيفاسيزوماب في 21 ٪ من المرضى في تركيبة مع العلاج الكيميائي الخط الثاني (بعد الانتكاس أو تقدم).

تميز التطور بتحقيق استقرار الحالة في 35 ٪ من المرضى ، وانتكاس في 42 ٪ من الحالات والتقدم في 17 ٪ من المرضى ، وكان 75 ٪ من المرضى حساسين لأملاح البلاطين مقارنة بـ 25 النسبة المئوية لمقاومته.

يقدر البقاء الكلي بـ 67 شهرًا والبقاء على قيد الحياة دون الانتكاس يبلغ 65.77 شهرًا.

ANNEXE 1

Cancers épithéliaux de l'ovaire localisés et localement avancés

Expérience du service d'oncologie médicale .

FICHE D'EXPLOITATION

- Numéro de dossier:
- IP:
- NOM et prénom:
- TEL:
- AGE:
- POIDS:

I. Antécédents

Personnels:

- Médicaux:
- Gynéco-obstétricaux:
- Parité
- Menopause
- Contraception

-toxiques:

- tabac / alcool

-Chirurgicaux:

- Familiaux:
 - cancer sein-ovaire
 - syndrome de lynch

Données cliniques

- **Circonstances de découverte:**
 - Douleur pelvienne: oui non
 - Augmentation du volume oui non
 - abdominal
 - autres:
- **Examen clinique:**
 - statut OMS:

II. Données paracliniques

- **examens radiologiques:**

-échographie pelvienne:

-IRM pelvienne :

-TDM abdomino-pelvienne :

- **Bilan d'extension:**

-TDM TAP:

-Marqueurs tumoraux:

- CA 125
- CA 19.9
- ACE

- **Etude anatomopathologique**

- type histologique:
- grade histologique:
- immunohistochimie:

**Classification initiale:****III. Traitement****1. chirurgie:**

- Voie d'abord:
- Le geste:
- Résidu tumoral:
- curage ganglionnaire:

**Classification finale FIGO:****2. chimiothérapie:**➤ Néo-adjuvante:

- protocole:
- doses:
- nombres de cures:
- réponse:

- clinique
- biologique
- radiologique

-toxicité:

➤ Thérapie ciblée:

-Bevacizumab: non
oui :

- dose:
- nombre de cure:
- toxicité:

➤ Adjuvante:

- protocole:
- dose:
- nombre de cure:
- toxicité:

IV.Evolution:

1.Rémission:

2.Rechute:

- Délai de rechute: mois:
 - forme sensible
 - forme résistante

- Type de rechute:
 - locorégionale: ascite , carcinose
 - générale : foie , poumon , autre:

3.Deuxième chirurgie:

- site de rechute: si accessible

4.chimiothérapie 2eme ligne:

- protocole:
- dose:
- nombre de cures:
- réponse CBR:
- nouvelle rechute:

V.Pronostic

- **survie:**

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GLOBOCAN 2018
- [2] **Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez– Martin A, Colombo N, Sessa C, ESMO guidelines working group.** Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow– up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl. 6):vi24–32
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt333>.
- [3] **Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F, Lhommé C, Haie– Méder C, et al.** Prise en charge initiale des cancers gyné– cologiques : référentiels de la Société française d'oncologie gynécologique. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:338–52
- [4] **Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008– 2012**
- [5] **Registre des Cancers de la Région Rabat**
- [6] **ENNAJI et al.** Cancer épithélial de l'ovaire au Maroc : Analyse épidémiologie sur une série de 182 cas au CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc
- [7] **Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018**
- [8] **Fariba Salehi et al.**(2008) Risk Factors for Ovarian Cancer: An Overview with Emphasis on Hormonal Factors, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 11:3–4, 301–321, DOI: 10.1080/10937400701876095
- [9] **Pauw A et al.** Les formes héréditaires des cancers de l'ovaire. *Bull Cancer* 2012; 99: 453–62. doi : 10.1684/bdc.2012.1544.
- [10] **P.M. Webb, S.J. Jordan** Epidemiology of epithelial ovarian cancer/ *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* xxx (2016) 1e12
- [11] **INCA.** Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1 ou BRCA 2 (2009) www.e-cancer.fr.

- [12] **CHENE G, PENNAULT-LLOORCA F, LE BOUEDEC G, MISHHELLANY F, DAUPLAT MM, JAFFEUX P, ET AL.**
Ovarian epithelial dysplasia and prophylactic oophorectomy for genetic risk *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:65-72;
- [13] **Kurman, R .** Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. *Human pathology* 42, 918-931 (2011)
- [14] **E.R.Craig et al.** Metabolic risk factors and mechanisms of disease in epithelial ovarian cancer: A review / *Gynecologic Oncology* 143 (2016) 674 -683
- [15] **MOORMAN PG, PALMIERI RT, AKUSHEVICH L, BERCHUCK A.** Ovarian cancer risk factors in African- American and White Women. *Am J Epidemiol* 2009;170:598-606.
- [16] **TERPLAN M, SMITH EJ, TEMKIN SM.**
Race in ovarian cancer treatment and survival: a systematic review with meta-analysis.
Cancer Causes Control 2009;20:1139-50.
- [17] **Schildkraut JM et al.** Age at natural menopause and the risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:85—90.
- [18] **Chene G et al.** Ovarien carcinogenesis :Recent and past hypotheses, *Obstet gynecol* 2011;39:216-23.
- [19] **Argentoa Met al.** Le cancer de l'ovaire et les perspectives d'amélioration de la précocité du diagnostic. *Immuno anal et biol spécial* 2008;23:251-9.
- [20] **F. Modugno et al.** Breastfeeding factors and risk of epithelial ovarian cancer / *Gynecologic Oncology* 153 (2019) 116 -122

- [21] **WHITTEMORE A ,HARRIS R, ITNYRE J** Characteristics relating ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 case-control studies.II. Invasive epithelial ovarian cancer in white women. *Am J Epidemiol* (1992) ;136: 1184- 202.
- [22] **BRINTEN LA, MOGHISSI KS, SCOCCIA B, ET AL.** Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril*, 2005; 83: 261- 74.
- [23] **NESS RB, CRAMER DW, GOODMAN MT, ET AL.** Infertility, fertility drugs and ovarian cancer : a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002 ;155: 217- 24
- [24] **Dicko B.** Etude épidémiologique-clinique, échographique et anatomopathologique des tumeurs de l'ovaire dans le Service de gynécologie et d'obstétrique du C.H.U. du Point « G », Thèse Med 2006 Mali.
- [25] **Sando Z et al.** Profil clinique et anatomopathologique des cancers de l'ovaire à Yaounde, Cameroun. *Clini in Moth and child health* 2010;7:1183-8.
- [26] **Curie P .** Facteurs épidémiologiques du cancer de l'ovaire. *Rev Fr Gynécol Obstet*, 1985;80:379-82.
- [27] **Querleu D.** Tumeurs bénignes (non endocrines) et kyste de l'ovaire. *EMC, Gynécologie* 1992,680-A-20,6p.
- [28] **BLANC B, CRAVELLO L.** Abord clinique en gynécologie : kystes et tumeurs de l'ovaire. France. Springer-Verlag, 2004.p :93-107.
- [29] **LANSAC J, BONNAMYL L.** Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. *Encycl.Méd.Chir.Elsevier,Paris,Gynécologie*, 630-D-10,2000,4p.
- [30] <http://www.antalvite.fr/pdf/SCORE%20OMS.pdf>

- [31] **I. Thomassin–Naggara et al.** Valeur diagnostique de l'imagerie /Recommandations pour la pratique clinique de l'INCa / Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 47 (2019) 123–13
- [32] **Lansac J et Bonnamy L.** Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. Encycl Med Chir. France Paris, Gynécologie; 630–D2000,4p.
- [33] **Junker L.; Blondon J** Diagnostic des cancers de l'ovaire. La revue du praticien (Paris) 1997,47:1194.
- [34] **Y ARDAENS P COQUEL** Imagerie des kystes et des tumeurs de l'ovaire : Encyclopédie Médico–chirurgicale 680–A–26. 37
- [35] **Ardaensy, Coquel p.** Imagerie des kystes et des tumeurs de l'ovaire. EMC, Gynecologie, 680–A– 26,2000;13p. – Clemens B, Tempfer; Stephan Polteauer , Eva –Katrin Bentz Alexander Reinhaller, Lukas A. Hefler. Sémiologie de l'imagerie des tumeurs de l'ovaire
- [36] service de radiologie de CHU de Fès.
- [37] **P.–F. Montoriol et al.** Place de l'imagerie dans la prise en charge du cancer de l'ovaire / Médecine Nucléaire 40 (2016) 251–253252
- [38] **M. RAZZOUK– CADET ET AL.**Medecine Nucleaire 2009 ; 33 : 92–97
- [39] **F. Coussy , E. Chéreau , E. Darai , F. Dhombres , J.–P. Lotz , R. Rouzier , F. Selle** Intérêt du dosage du CA 125 dans la prise en charge du cancer de l'ovaire (Interest of CA 125 level in management of ovarian cancer) Gynécologie Obstétrique & Fertilité 39 (2011) 296–301.
- [40] **HIYARI.I** Cancer de l'ovaire ; Experience du centre d'oncologie Ibn Rochd These Med Casa,1995, N° 60.

- [41] HE4 : un nouveau marqueur dans le cancer de l'ovaire, D'après une communication de Bernard Malavaud, 29e colloque Corata, Lille, juin 2012.
- [42] **S. Bendifallah et al.** Pertinence des marqueurs tumoraux, scores (cliniques et biologiques) et algorithmes à visé diagnostique et pronostique devant une masse ovarienne suspecte d'un cancer épithélial / Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 47 (2019) 134-154136
- [43] **LAOUAR O.** Tumeurs de l'ovaire. <http://www.facmed-annaba.com>
- [44] **Ben Fatma L, Hochlef M, Gharbi O, Landolsi A .** Les tumeurs épithéliales malignes évoluées de l'ovaire dans le centre tunisien : résultats thérapeutiques et facteurs pronostiques à propos de 104 cas. Bull Cancer 2006 ; 93 : 1233- 9.
- [45] **Lurie G, Thompson PJ, Mcduffie KE .** Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: a case- control study. Gynecol Oncol 2009 ; 114 : 231- 6
- [46] **Chene, G., Dauplat, J., Radosevic- Robin, N., Cayre, a & Penault- Llorca, F .** Tu- be or not tu- be: That is the question... About serous ovarian carcinogenesis. Critical reviews in oncology/ hematology (2013).doi:10.1016/ j.critrevonc.2013.03.004
- [47] www.arcagy.org / [infocancer /](http://infocancer/)
- [48] **Leary A, Pautier P, Tazi Y, Morice P, Duvillard P, Gouy S, Uzan C, Gauthier H, Balleyguier C, Lhommé C.** Biologie moléculaire des cancers épithéliaux de l'ovaire. Bull Cancer 2012; 99: 1161-73. doi : 10.1684/bdc.2012.1667
- [49] **E. Vincens, B. Lauratet, J.-P.** Lefranc Classification et morbidités des chirurgies de résection dans les cancers de l'ovaire. Bulletin du Cancer vol. 97 · N° 1 · janvier 2010.

- [50] Recommandations & référentiels éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.
- [51] **Leblanc E, Narducci F, Pomel C, Pautier P, Chevalier A, Morice P**, Chirurgie initiale ou d'intervalle dans les cancers de l'ovaire de stade avancé ? État de la question en 2004 et critères de sélection des patientes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005;33:55-63.
- [52] **Dauplat J, Le Bouedec P, Gimbergues P, Michy T**. La chirurgie des cancers de l'ovaire aux stades avancés : Techniques et stratégies. *Oncologie* 2006;8:128-3.
- [53] **Michelle G Morice P, Castaigne D, Pautier P, Lhomme C, Lanoux P, Duvillard P**, La chirurgie du second regard et chirurgie d'exérèse secondaire dans les cancers épithéliaux de l'ovaire. *Reproduction humaine et hormones* 1998;1:681-82.
- [54] **BEZKURT N, YUCE K, BASARAN M, KOSE F, AYHAN A** Correlation of platelet count with second look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology* 2004, 103, 1: 82- 85.
- [55] **MORICE P, CASTAIGNE D, PAUTIER P, LHOMME C, LANOUX P, DUVILLARD P, MICHELLE G** La chirurgie du second regard et chirurgie d'exerese secondaire dans les cancers epitheliaux de l'ovaire. *Reproduction humaine et hormones*, 1998,11(9) : 681- 682
- [56] **OILIVIER L, FRAISE J, BARILLOT I, MAYER F, MAIGNON PH, CUISINIER J** Evaluation de la laparotomie de deuxieme intention (second look) dans la prise en charge des tumeurs epitheliales de l'ovaire. *J.Gynecol.Obstet.Biol.reprod.* 1993, 22 : 883- 842
- [57] **Querleu D, Leblanc E** Cancer épithélial de l'ovaire : Bilan et chirurgie. *E.M.C, Gynécologie* 2000, 630-1-10,8p.

- [58] **VINCENS, E., LAURATET, B., AND LEFRANC, J.P.,**
Classification et morbidités des chirurgies de resection dans les cancers de l'ovaire.
Bull Cancer, 2010. 97(1): p. 73– 7.
- [59] **Canis M, Jardon K, Rabischrong B, Bourdel N, Mage G** Cancer avancé de l'ovaire, un traitement chirurgical optimal est possible pour toutes les patientes grâce à la coelioscopie. Annales de chirurgie 2006,131:423–5.
- [60] **BLANC B, GAMERRE M, MARTIN PM, JOUVE MP, THOMAS M, SERMENT H,**
Tumeurs non endocrines de l'ovaire EMC gynécologie 1985; 680– B– 10, 11p
- [61] **Y. Tazi et al.** Chimiothérapie des cancers épithéliaux de l'ovaire / Gynécologie
Obstétrique Fertilité & Sénologie 41 (2013) 611–616612
- [62] **Bats AS, Barranger E** Mise au point sur les cancers de l'ovaire, Gynecol Obstet Fert
2008;37:64–8.
- [63] **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**
- [64] **ATKINS, C.D.,** Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced ovarian cancer. N Engl J Med, 2010; 363(24): p. 2371–2.
- [65] **Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al .** Evaluation of new platinum– based treatment regimens in advanced– stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. J Clin Oncol 2009; 27: 1419–1425.
- [66] **McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE , Look KY,et al.**
Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996;334(1):1– 6.
- [67] **Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al .**
Randomized intergroup trial of cisplatin– paclitaxel versus cisplatin–cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three– year results. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):699–708.

- [68] **Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke– Pearson D, Burger RA, et al.** Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194–200.
- [69] **du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al.** A randomized clinical trial of cisplatin/ paclitaxel versus carboplatin/ paclitaxel as first– line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320–9
- [70] **Cannistra, S. a *et al.*** Binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro is partly mediated by CD44H. *Cancer Research* 53 , 3830–3838 (1993)
- [71] **Strobel, T., Swanson, L., Cannistra, S. A . & Implantation, P.** In Vivo Inhibition of CD44 Limits Intra– Abdominal Spread of a Human Ovarian Cancer Xenograft in Nude Mice : A Novel Role for CD44 in the Process of Peritoneal Implantation Spread of a Human Ovarian Cancer Xenograft in Nude Mice : A Novel Role for CD44 in . 1228–1232 (1997).
- [72] **Cannistra SA, Abu– Jawdeh G, Niloff J, Strobel T, Swanson L, Andersen J, O. C .** CD44 variant expression is a common feature of epithelial ovarian cancer: lack of association with standard prognostic factors. *J Clin Oncol.* 13 , 1912–21
- [73] **Uhl– Steidl M, Müller– Holzner E, Zeimet AG, Adolf GR , Daxenbichler G, Marth C, D. O.** Prognostic value of CD44 splice variant expression in ovarian cancer. *Oncology.* 52 , 400–6
- [74] **T. de la Motte Rouge et al.** Traitements médicaux des cancers de l'ovaire lors de la prise en charge initiale. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO–ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa (2019)

- [75] **Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al** . Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first- line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO- 2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628- 3635. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>
- [76] **Bell J, Brady MF, Young RC, et al**. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *GynecolOncol* 2006;102:432- 439. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>
- [77] **Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al**. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early- stage high- risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301- 306. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>
- [78] **Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al** . Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194- 3200. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>
- [79] **Katsumata, N. et al**. Dose- dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open- label, randomised controlled trial. *Lancet* **374** , 1331-8 (2009).
- [80] **N. Bakrin , L. Gladieff**, Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire : place de la chimiothérapie intrapéritonéale et de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa (2019).

- [81] **Armstrong, D.K. *et al.*** Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England journal of medicine* 354 , 34–43 (2006).
- [82] **Fung– Kee– Fung M, Oliver T, Elit L, et al .** Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195– 208. Available at: <http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 17938703>
- [83] **Fung– Kee– Fung M, Oliver T, Elit L, et al .** Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195– 208. Available at: <http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 17938703>
- [84] **Sillanpää, S. *et al.*** CD44 Expression Indicates Favorable Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer CD44 Expression Indicates Favorable Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. 5318–5324 (2003).
- [85] **Kayastha, S. *et al.*** Expression of the Hyaluronan Receptor , CD44S , in Epithelial Ovarian Cancer Is an Independent Predictor of Survival Expression of the Hyaluronan Receptor CD44S, in Epithelial Ovarian Cancer Is an Independent Predictor of Survival. 1073–1076 (1999)
- [86] **Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al .** OCEANS: a randomized, double– blind, placebo– controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum– sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039– 2045. Available at: <http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 22529265> .
- [87] **Pujade– Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al .** Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum– resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open– label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302– 1308. Available at: <http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 24637997>

- [88] Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al . Patient- reported outcome results from the open- label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab- containing therapy for platinum- resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:1309- 1316. Available at: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 24687829](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829)
- [89] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in firstline therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2014;32:1210- 1217. Available at: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 24637999](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999)
- [90] Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al . Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum- sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015;139:10- 16. Available at: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 26271155](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155)
- [91] Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A . Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075- 1099.
- [92] Elit L, Hirte H . Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. Onco Targets Ther 2013;6:107- 118. Available at: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 23459506](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506) .
- [93] Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al . Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:5165- 5171. Available at: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 18024863](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863)
- [94] Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al . A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013;129:459- 462. Available at: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 23474345](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345)

- [95] Vergote IB, Joly F, Katsaros D, Coens C, Reinthaller A, Hall M, et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first- line platin- based chemotherapy for ovarian carcinoma: a GCIg and EORTC- GCG study. *J Clin Oncol*. 30 , LBA5000 (2012).
- [96] Audeh, M. W. *et al.* Oral poly(ADP- ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof- of- concept trial. *Lancet* 376 , 245-51 (2010).
- [97] Kaufman B, Shapira- Frommer R, Schmutzler RK, et al . Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/ 2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244- 250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685> .
- [98] Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *PT* 2015;40:191- 205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040> .
- [99] Deeks ED . Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231- 240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434> .
- [100] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al . Olaparib maintenance therapy in platinum- sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382- 1392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>
- [101] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al . Olaparib maintenance therapy in patients with platinum- sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852- 861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>

- [102] **Tutt, A. et al.** Oral poly(ADP- ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof- of- concept trial. *Lancet* **376** , 235-44 (2010)
- [103] **Touboul E; Ganansia V; Deniaud Alexandre E**, Traitements adjuvants des tumeurs épithéliales malignes et a malignité limitée ("borderline ") de l'ovaire. Tumeurs de l'ovaire, Reproduction humaine et hormones. 1998;11:683-95.
- [104] **MAKER AP** Hormone therapy in epithelialovarian cancer. *EndocrRelat Cancer* 2000; 7(2) : 85-9
- [105] **V. Lavoué et al.** L'immunothérapie dans le cancer épithélial de l'ovaire : entre espoir et réalité (2013)
- [106] **V. Lavoué et al.** Partie 1 rédigée sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa (2019). (Explorations diagnostiques et bilan d'extension, chirurgie, soins périopératoires et anatomopathologie)
- [107] **P.-A. Bolze et al.** Chirurgie des stades précoces des cancers ovariens. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa (2019)
- [108] **G. Ferron et al.** Chirurgie des cancers avancés de l'ovaire. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa (2019)

- [109] Azaïs H, et al. Reste-t-il des indications de curage ganglionnaire dans les cancers épithéliaux de l'ovaire après l'essai LION ? Bull Cancer (2019), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.06.012>
- [110] Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC . Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. Nat Clin Pract Oncol., 2007; 4: 18–29
- [111] GENERALITES SUR LES EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES DE LA CHIMIOTHERAPIE FFCD
http://www.ffcd.fr/DOC/PATIENT/EFFETS%20SECONDAIRES/generalites_sur_toxicite_chimiotherapies.pdf
- [112] Anne Floquet et al. Traitement des rechutes tardives du cancer de l'ovaire. Bull Cancer 2017; 104: S24–S31
- [113] Fiche de toxicité FFCD
http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/LV5FU2_Bevacizumab.pdf
- [114] Comprehensive, N. & Network, C . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer. (2013).
- [115] Patricia Pautier et al. Cancer de l'ovaire : la rechute précoce. Bull Cancer 2017; 104: S32–S38
- [116] Heintz, A. P. M. *et al.* Carcinoma of the Ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* Volume 95 , 161–192
- [117] Fraser, M. *et al.* Chemoresistance in human ovarian cancer : the role of apoptotic regulators Ovarian Cancer and Chemoresistance : A.13 , 1–13 (2003).
- [118] Agarwal, R. & Kaye, S. B . Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy. *Nature reviews. Cancer* 3, 502–16 (2003).

- [119] Meads, M. B., Gatenby, R. A. & Dalton, W. S . minimal residual disease. 9, 665– 674 (2009)
- [120] Hankaer, L. C. *et al.* The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/ platinum– based therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23 , 2605–12 (2012).
- [121] V. Lavoué et al. Partie 2 rédigée sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO–ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa (2019). (Traitement systémique et intrapéritonéal, personnes âgées, préservation de la fertilité et suivi)
- [122] Brédart A, Dolbeault S . Evaluation de la qualité de vie en oncologie: !– Définitions et objectifs. *Rev Francoph Psycho– Oncologie.*, 2005; 1: 7– 11.
- [123] A. Bryand et al. Etude de la qualité de vie dans les néoplasies ovariennes : outils et enjeux. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43 (2015) 151–157
- [124] CepadC No Title. [http:// www.cepidc.vesinet.inserm.fr/](http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/)

أطروحة رقم 19/235

سنة 2019

السرطانات الظاهرية للمبيض الموضوعية والمتقدمة محليا
تجربة قسم الأورام الطبية بمستشفى الحسن الثاني بفاس
(بصدد 29 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/12/25

من طرف

السيدة ونام الملياني

المزداة في 1992/06/18 بتاونات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان المبيض الظاهري - سرطان موضعي ومتقدم محليا - العلاج الكيميائي

اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد ملاس نوفل أستاذ في الأنكولوجيا الطبية
أعضاء	السيد مولاي عبد الإلاه ملهوف أستاذ في علم التوليد وأمراض النساء
	السيد محمد الفتوح أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
	السيدة أريفي سامية أستاذة مبرزة في بيولوجيا الخلية
عضو مشارك	السيدة كريمة وعلاي أستاذة مساعدة في الأنكولوجيا الطبية