



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 130

# Les cancers épithéliaux de l'ovaire : Profil épidémiologique, diagnostique, et thérapeutique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/07 /2021

PAR

Mlle. **Ranim KHZAMI**

Née Le 05/09/1995 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer épithélial – Ovaire – Chimiothérapie – Chirurgie.

JURY

Mr **A. SOUMMANI**

Professeur de Gynecologie Obstétrique

PRESIDENT

Mme. **R. BELBARAKA**

Professeur agrégée d'Oncologie Médiacle

RAPPORTEUR

Mme. **B. FAKHIR**

Professeur agrégée de Gynecologie Obsterique

JUGE



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

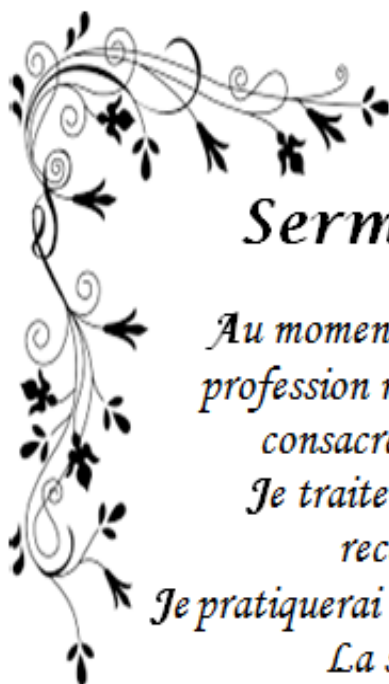
وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي

إني تبت إليك و إني من المسلمين"

صدق الله العظيم





## *Serment d'Hippocrate*

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES  
PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie –orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie

BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



*DEDICACES*

*«A cœur vaillant rien n'est impossible.»*



*Je dédie ce travail ... *

الله

*A Allah*

*Le tout miséricordieux,  
Le tout puissant,  
Qui m'a guidé sur le droit chemin,  
Je vous dois ce que je suis devenue,  
Soumission, louanges et remerciements,  
Pour votre clémence et miséricorde.*

*A ma très chère mère Mme El Batoul Lîfrî*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A mon cher père Mr Abd El Aziz Khzami*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A ma chère sœur Mlle Hind khzami*

*Ma sœur et ma confidente. Autant de mots ne pourraient exprimer ma reconnaissance pour toutes les belles choses que nous avons vécues ensemble depuis notre enfance. Je te dédie ce travail et j'espère que tu y trouveras l'expression de tout l'amour que je porte pour toi.*

*A tous les membres de la famille KHZAMI & LIFRI*

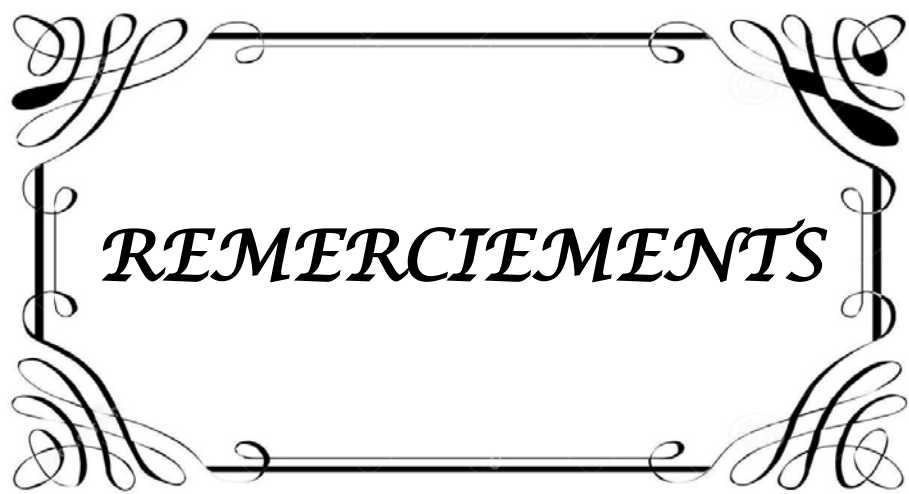
*Merci pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon  
enfance. Que ce travail soit votre fierté.*

*A mes chers amis*

*En souvenir des plus beaux instants qu'on a passés ensemble,*

*Que ce modeste travail soit une guise de reconnaissance pour votre estime  
et votre soutien.*

*Raním KHZAMI*



*REMERCIEMENTS*

*À notre maître et président de thèse :*

*Pr A.Soummani*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la  
présidence de notre jury.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus  
votre gentillesse et votre sympathie.*

*Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères  
remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

*À notre maître et rapporteur de thèse :*

*Pr R.Belbaraka*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en  
témoignant un vif intérêt pour ce travail. Vous nous avez guidés en nous  
conseillant et en consacrant une partie de votre temps précieux. Vous  
nous avez à chaque fois réservés un accueil aimable et bienveillant.*

*Votre sympathie, votre modestie et vos qualités professionnelles ne  
peuvent que susciter l'estime et le respect de tous. Veillez trouver ici,  
cher Maître, l'assurance de notre admiration et de notre profond respect.*

*À notre maître et juge : Pr B. Fakhir.*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A tous les enseignants de la FMPM*

*Avec notre reconnaissance et notre haute considération*



*ABBREVIATIONS*

## Liste des abréviations

<b>ACE</b>	: Antigène carcino-embryonnaire
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>CA125</b>	: Antigène tumoral 125
<b>CA19-9</b>	: Antigène carbohydrate 19-9
<b>CK20</b>	: Cytokeratin 20
<b>CK7</b>	: Cytokeratin 7
<b>CO</b>	: Cancer ovarien
<b>CEO</b>	: Cancer epithelial ovarien
<b>EGFR</b>	: Epidermal growth factor receptor
<b>ERBB 2</b>	: Avian erythroblastosis oncogene B 2
<b>FIGO</b>	: Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
<b>FSH</b>	: Hormone folliculostimulante
<b>HER2</b>	: Human growth factor receptor 2
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>hsp90</b>	: Heat-shock protein 90.
<b>IGF1R</b>	: Insulin-like growth factor receptor 1.
<b>IMC</b>	: Indice masse corporelle.
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>LH</b>	: Hormone lutéinisante
<b>MIP</b>	: Maladie inflammatoire pelvienne
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé.
<b>P53</b>	: Tumor protein 53
<b>PARP</b>	: Poly [ADP-ribose] polymérase
<b>PI3K</b>	: Phospho-inositide-3 kinase
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and tensin homolog
<b>Raf</b>	: Serine/threonine protein kinase

**Ras** : Rat sarcoma virus

**STIC** : Carcinome séreux tubaire in situ

**TDM (AP)** : Tomodensitométrie abdomino-pelvienne.

**TDM-TAP** : Tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne.

**TEP** : Tomographie par émission de positron.

**TILT** : Lésion tubaire intraépithéliale en transition

**TNM** : Tumor Nodes Metastases

**VEGFA** : Vascular endothelial growth factor A

**WT1** : Wilms tumor protein 1

**HTSCA** : Hystérectomie totale sans conservation annexielle

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**MMR** : MisMatch repair

**BRCA1/2** : breast cancer 1/2

**HCG** : humain chorionic gonadotropin

**TCGA** : The cancer Genome Atlas

**MAPK15** : Mitogen-Activated Protein Kinase 15

**Myc** : Myelocytomatosis oncogene

**CCNE1** : Cyclin E1

**GTPase** : Guanosine triphosphatase

**COCC** : Carcinome ovariens a cellules claires

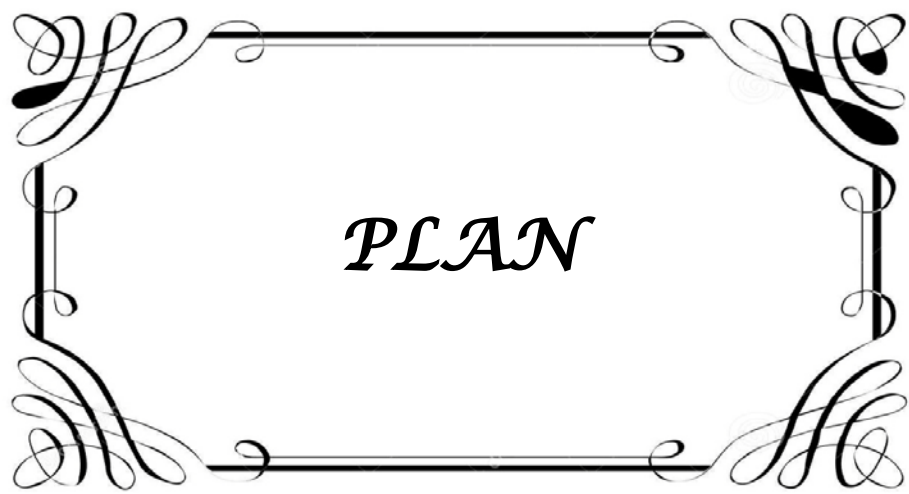
**FDG** : Fluoro déoxy glucose

**MUC16** : Mucin-16

**GOG** : Gyneco Oncology Group

**ASCO** : American society of clinical oncology

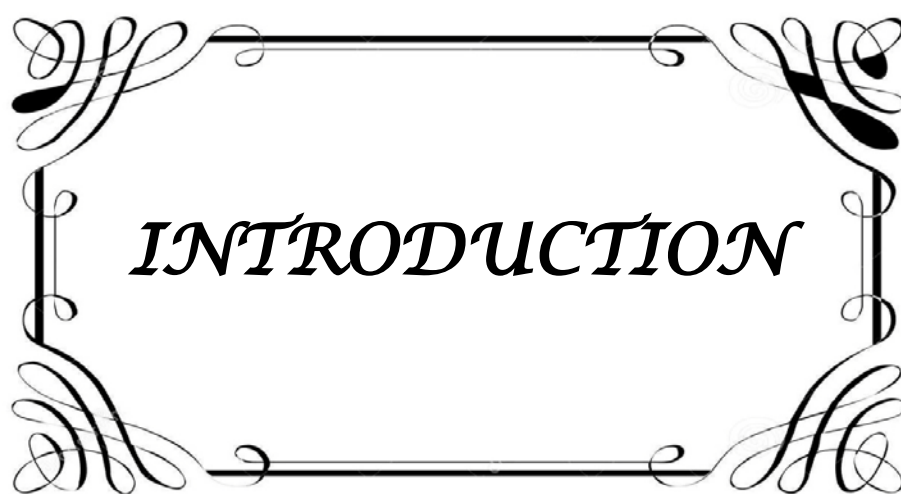
**NCCN** : National Comprehensive Cancer Network



**PLAN**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>3</b>
I. Patient:	4
1. Type d'étude:	4
2. Population cible:	4
3. Critères d'inclusion:	4
4. Critère d'exclusion:	4
II. Méthodes:	5
1. Recueil des données:	5
2. Outils statistiques:	5
III. Objectifs de l'étude:	5
<b>RESULTATS</b>	<b>6</b>
I. Épidémiologie Générale:	7
1. Effectif:	7
2. Origine Géographique:	8
3. Age:	8
4. Antécédents Personnels:	9
5. Antécédents Familiaux:	11
II. Etude Clinique:	12
1. Le délai de consultation	12
2. Circonstances de découverte:	12
3. Examen Clinique à l'admission:	13
III. Etude para clinique:	14
1. Diagnostic Positif:	14
2. Bilan d'extension:	20
IV. Traitement:	24
1. Chirurgie:	24
2. Traitement médical:	25
V. Toxicité thérapeutique:	31
1. Hématologique:	31
2. Toxicité Digestive:	32
3. Toxicité Neurologique:	34
4. Toxicité Cutanée:	34
5. Choc anaphylactique:	35
6. Toxicité Rénale:	35
7. Toxicité lié à l'Avastin:	35
VI. Evolution:	35
<b>DISCUSSION</b>	<b>37</b>
I. Epidémiologie descriptive:	38
1. Monde:	38
2. Maroc:	39

II. Epidémiologie étiologique: .....	42
1. Facteurs de risque : .....	43
2. Facteurs protecteurs .....	47
III. Etude clinique: .....	48
1. Délai de consultation: .....	48
2. Circonstance de découverte: .....	49
3. Examen clinique .....	51
IV. Etude paraclinique .....	52
1. Imagerie .....	52
2. Biologie – Marqueurs tumoraux .....	56
3. Etude histologique .....	58
4. Classification F.I.G.O .....	63
V. Traitement .....	66
1. Buts .....	66
2. Moyens .....	66
3. Chirurgie d'exérèse secondaire ou (chirurgie de rattrapage): .....	70
4. Chirurgie d'intervalle : .....	70
5. Chirurgie conservatrice : .....	71
6. Chirurgie prophylactique : .....	71
7. Indications [73] [109]: .....	80
VI. Toxicité thérapeutique .....	85
1. Toxicité hématologique .....	85
2. Toxicité digestive .....	86
3. Neuropathie périphérique .....	87
4. Toxicité du bévacizumab .....	88
VII. Surveillance .....	89
VIII. Pronostic .....	89
1. Stade de diagnostic .....	89
2. Reliquat tumoral .....	90
3. Grade histologique .....	90
4. Type histologique .....	90
IX. Survie: .....	90
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>92</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>94</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>104</b>

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical flourishes at each corner. The word "INTRODUCTION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***INTRODUCTION***

Le cancer de l'ovaire (CO) est une tumeur maligne qui se développe généralement à partir du revêtement de surface des ovaires. Il occupe le 8<sup>ème</sup> rang des cancers chez la femme et représente la 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer gynécologique. [1]

Rare chez la femme jeune, Le risque de carcinome ovarien augmente avec l'âge, avec un pic de fréquence après 50 ans.

La symptomatologie tardive et non spécifique rend le diagnostic précoce difficile. Ainsi plus des deux tiers des cas sont diagnostiqués à un stade avancé III ou IV. En outre il n'existe à ce jour aucun test de dépistage spécifique et sensible.

Le traitement est bien codifié, repose principalement sur la chirurgie et la chimiothérapie. Cependant plus de 70 % des patientes vont subir une rechute[2].

Le pronostic est lié principalement au stade de la maladie au début de diagnostic : la survie à 5 ans qui approche les 90 % pour le stades I chute à 25 % pour le stade des métastases à distance (IV)[3].

L'objectif de notre travail est de rapporter le profil épidémiologique, diagnostique et la prise en charge thérapeutique des cancers ovariens au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire de Marrakech.



*PATIENTS  
ET  
METHODES*

## **I. Patient :**

### **1. Type d'étude :**

Notre travail est une étude rétrospective descriptive.

### **2. Population cible :**

La population cible est constituée de toutes les patientes, présentant un cancer épithélial de l'ovaire prises en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech, sur la période s'étalant du 1 Janvier 2009 au 31 Décembre 2018.

### **3. Critères d'inclusion :**

- Age  $\geq$  15 ans.
- Diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire confirmé histologiquement.

### **4. Critère d'exclusion :**

Les patientes ayant :

- Les autres types histologiques de cancers ovariens y compris les métastases ovariennes.
- Les tumeurs ovariennes à malignité limite (ou tumeurs Borderline).

## **II. Méthodes :**

### **1. Recueil des données :**

A l'aide d'une fiche d'exploitation uniforme et codifiée, notre source de donnée était :

- Le registre hospitalier du service d'oncologie médicale de CHU Mohammed IV de Marrakech.
- Les dossiers médicaux du service d'oncologie médicale de CHU Mohammed IV de Marrakech.

### **2. Outils statistiques :**

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage ou en moyenne en fonction des variables étudiés.

La saisie des textes et des données a été faite sur Microsoft Word et celle des graphiques sur Microsoft Excel.

Bibliographie a été réalisée à l'aide du logiciel Zotero.

## **III. Objectifs de l'étude :**

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



*RESULTATS*

## I. Épidémiologie Générale:

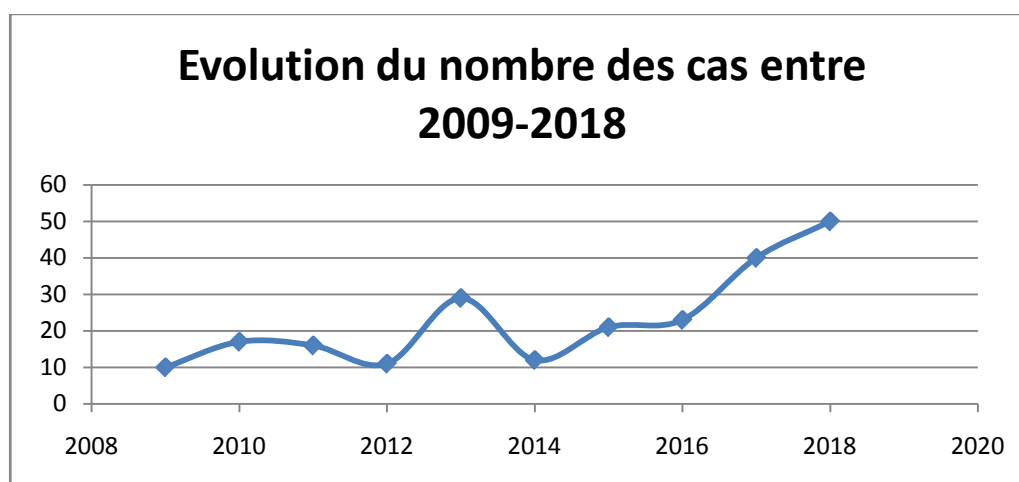
### 1. Effectif :

Entre le 1 Janvier 2009 et le 31 Décembre 2018, trois-cents soixante patientes sont admises au sein du service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech pour un cancer de l'ovaire ; dont 229 pour un cancer épithélial soit 64 %.

Le nombre des cas au cours des dix ans a augmenté progressivement, passant de 10 – 17 cas en 2009–2010 à 40–50 cas en 2017–2018.

**Tableau I: Répartition des cas selon l'année d'admission.**

Année	Nombre de cas
2009	10
2010	17
2011	16
2012	11
2013	29
2014	12
2015	21
2016	23
2017	40
2018	50



**Figure 1: Evolution du nombre de cas entre 2009 et 2018.**

## 2. Origine Géographique :

La majorité de nos patientes (82%) viennent de la région Marrakech -Safi tandis que le reste viennent des autres régions de sud.

**Tableau II: Répartition des cas selon la région d'origine.**

Région	Nombre de cas	%
Marrakech Safi	188	82%
Béni mellal -Khniфра	14	6%
Deraa-Tafilalt	14	6%
Souss Massa	8	4%
Laayoun Sakia EL Hamra	3	1.3%
Guelmim Ouad Noun	2	1%

Pour la région Marrakech-Safi, la majorité des patientes sont résidentes et ou originaires de la ville de Marrakech avec 109 cas (47.6%).

**Tableau III: Répartition des cas selon la ville d'origine.**

Ville	Nombre de cas	%
Marrakech	109	47.6%
Safi	27	11.8%
El Kalaa de sraghna	22	9.6%
Essaouira	11	4.8%
Tahnaout	7	3%
Chichaoua	5	2%
Ben guerir	4	1.7%
Youssoufia	3	1.3%

## 3. Age :

La moyenne d'âge chez nos patientes est de 53 ans avec des extrêmes de 15 ans à 86 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 51 ans et 60 ans, représentant 32.75 %.

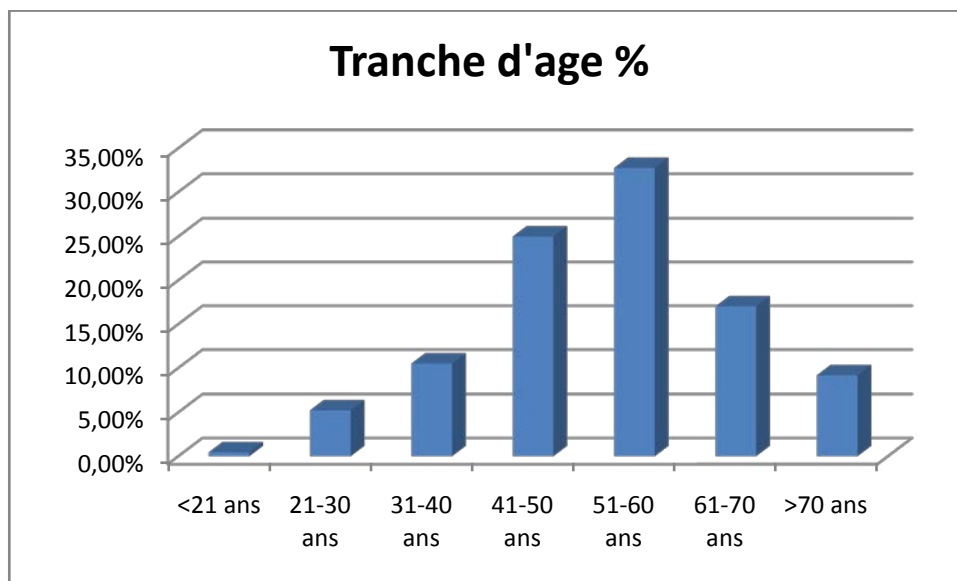


Figure 2: Répartition des cas selon la tranche d'âge.

#### 4. Antécédents Personnels :

##### 4.1. Gynéco-Obstétricaux :

a. Age moyen de ménarche est 14 ans avec des extrêmes de 12 ans et 16 ans.

b. Age moyen de ménopause est 50 ans avec des extrêmes de 44 ans et 56 ans.

c. Profil hormonale :

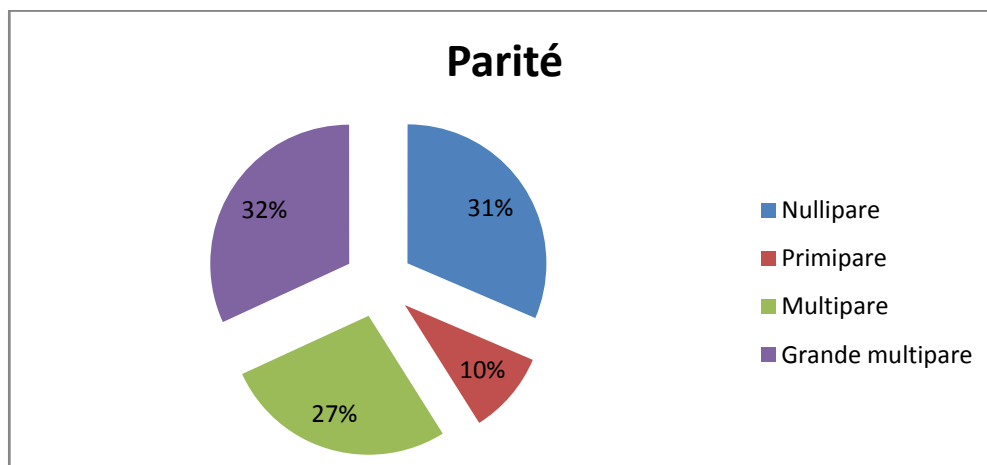
Nos patientes sont ménopausées dans 64 % des cas et sont en activité génitale dans 36 % des cas.

Tableau IV: Répartition des cas selon le profil hormonale.

Profil hormonale	Nombre de cas	%
Ménopausées	146	64%
En activité	83	36%

d. Parité :

72 patientes sont nullipares soit 31 %, alors que 135 sont multipares soit 37 %.

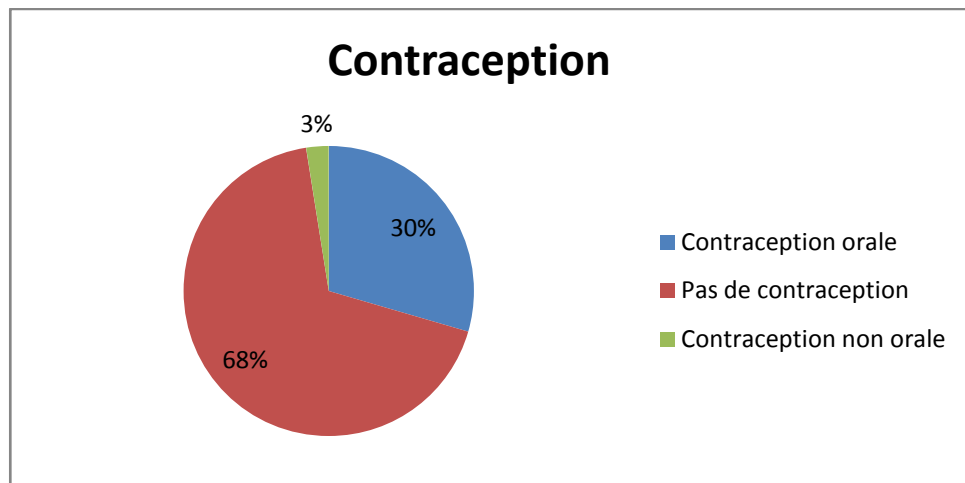


**Figure 3:** Répartition des cas selon la parité.

**e. Contraception :**

La notion de prise de contraception est précise chez 116 patientes soit 50.6%.

- Une contraception orale est utilisée chez 34 patiente soit 29.31 %.
- Une contraception non orale (ligature des trompes) chez 3 patientes soit 2.6 %.
- 79 patientes affirment n'avoir jamais utilisé un moyen contraceptif soit 68 %.



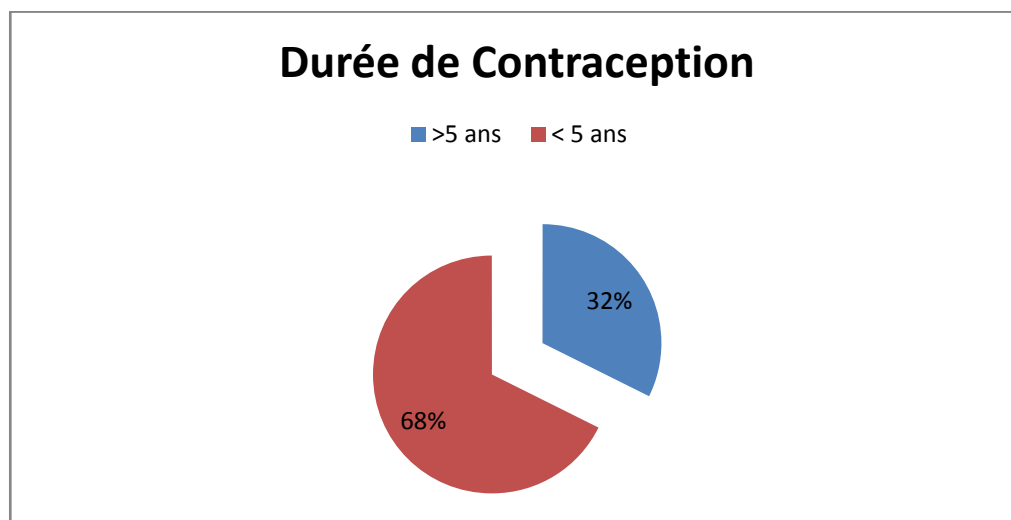
**Figure 4:** Répartition des cas selon le mode contraceptif.

**f. Durée de contraception orale :**

68 % des cas ont pris un moyen contraceptif orale pour une durée moins de 5ans contre 32 % plus de 5ans.

**Tableau V: Répartition des cas selon la durée de contraception.**

	Nombre de cas	%
<5 ans	23	68%
>5 ans	11	32%



**Figure 5: Répartition des cas selon la durée de contraception.**

## 5. Antécédents Familiaux :

21 patientes rapportent un antécédent familial de cancer gynécologique et/ou du cancer du colon soit 9.2%.

Dont 14 (73%) de 1<sup>er</sup> degré et 5 (26.3%) de 2<sup>ème</sup> degré.

**Tableau VI: répartition des cas selon les antécédents familiaux.**

	Nombre de cas	%
Cancer de sein	10	4.3%
Cancer de l'endomètre	7	3%
Cancer de l'ovaire	3	1.3 %
Cancer de col utérin	1	0.84%
Cancer de colon	1	0.84%

## II. Etude Clinique :

### 1. Délai de consultation.

Le délai entre le début des symptômes et la première consultation est entre 1 mois et 24 mois avec un délai moyen de 7 mois

### 2. Circonstances de découverte :

La douleur abdominale est le signe d'appel le plus fréquent avec 155 cas soit 67.6 %, suivie de la distension abdominale avec 112 cas soit 49 %.

93 patientes présentent une ascite au moment de diagnostic soit 40.6%.

73 patientes rapportent une altération de l'état générale soit 32%.

L'apparition d'une masse abdomino-pelvienne a motivé la consultation chez 30 patientes soit 13%.

26 patientes présentent des métrorragies soit 11% et 12 des leucorrhées fétides et ou abondantes soit 5.2%.

19 Patientes consultent pour des signes de compression digestifs et ou urinaires soit 8,3%.

2 cas sont découverts fortuitement soit 0.87%.

**Tableau VII: Répartition des cas selon les circonstances de découverte.**

	Nombre de cas	%
<b>Douleurs abdominales</b>	155	67.6%
<b>Distension Abdominale</b>	112	49%
<b>Ascite</b>	93	40.6%
<b>AEG</b>	73	32%
<b>Masse abdomino-pelvienne</b>	30	13%
<b>Métrorragies</b>	26	11%
<b>Signes de compression digestifs et urinaires</b>	19	8.3%
<b>Pertes vaginales</b>	12	5.2%
<b>Découverte fortuite</b>	2	0.87%

### 3. Examen Clinique à l'admission :

#### 3.1. Statut Oms au moment de diagnostic :

217 cas ont un statut OMS inférieur ou égale à 2 soit 94,75 % tandis que 15 patientes présentent un statut OMS supérieur à 2 soit 6,55 %.

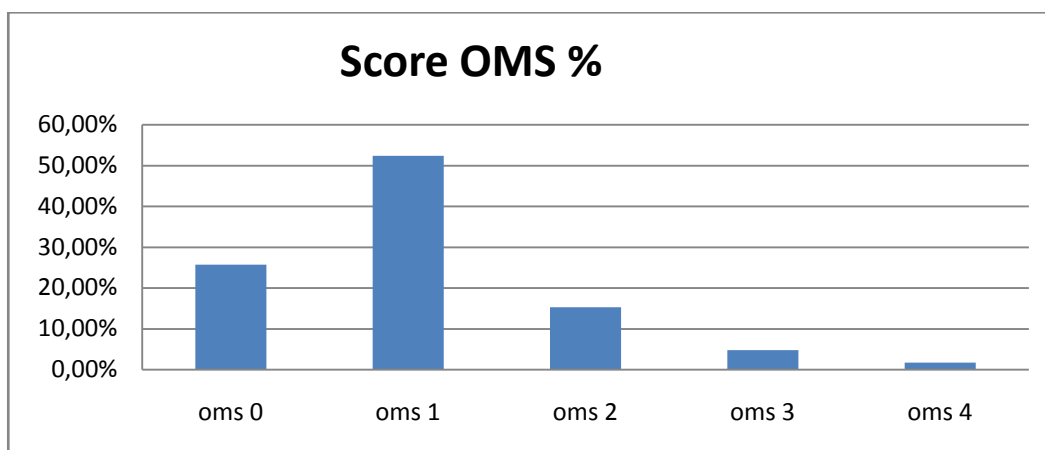


Figure 6: Répartition des cas selon le statut OMS.

#### 3.2. L'indice masse corporelle (IMC)

Chez nos patientes l'IMC au début de la prise en charge varie entre 17 kg/m<sup>2</sup> et 42 kg/m<sup>2</sup> avec une majorité de 42 % située entre 18.5 kg/m<sup>2</sup> et 24.9 kg/m<sup>2</sup>.

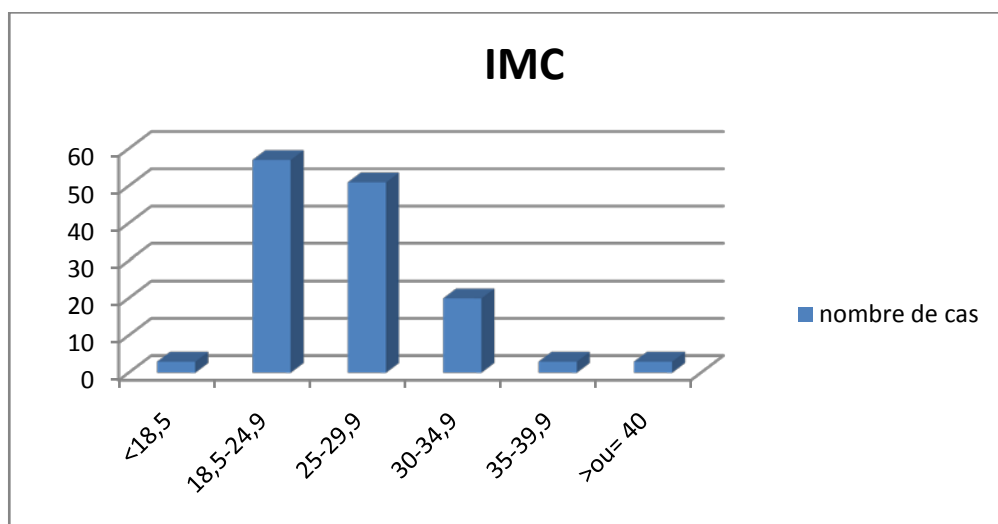


Figure 7: Répartition des cas selon IMC

### **3.3. Signes Physiques :**

- L'examen clinique est normal chez 70 patientes soit 31%.
- Un syndrome d'épanchement abdominal est objectivé chez 93 patientes soit 41%.
- Une masse abdomino pelvienne est retrouvée chez 54 patientes soit 25%.
- un syndrome d'épanchement pleural est objectivé chez 15 patientes soit 6.5%.
- Une adénopathie inguinale est retrouvée chez une patiente soit 0.4 %.
- l'examen des seins retrouve des formations nodulaires chez 3 patientes soit 1.3%.

## **III. Etude para clinique :**

### **1. Diagnostic Positif :**

#### **1.1. Radiologie :**

##### **a. Echographie abdomino-pélvienne :**

Cet examen, réalisé chez 113 patientes soit 49%, a permis de montrer des aspects en faveur d'une tumeur ovarienne maligne.

##### **b. TDM abdomino-pélvienne :**

La TDM Abdomino-pélvienne est réalisée chez toutes nos patientes, et a permis de confirmer l'origine ovarienne des masses abdomino pélviennes dans la majorité des cas tandis que pour 54 (23.6%) patientes, l'origine reste confondue entre ovarienne, génitale ou digestive.

Chez 6 (2.6%) patientes la TDP (AP) a montré la présence d'une ascite sans cause décelable.

##### **c. IRM abdomino-pélvienne :**

Cet examen est fait chez 9 patientes en première intention soit 4%.

**Tableau VIII: Examens radiologiques utilisés chez nos patientes dans le cadre de diagnostic positif.**

	Nombre de cas	%
Echographie abdomino-pelvienne	113	49%
TDM abdomino-pelvienne	229	100%
IRM abdomino-pelvienne	9	4%

**1.2. Biologie :**

**a. Ca125 :**

Ce dosage est réalisée chez toutes nos patientes, revenant positif (>35U /ml) chez 220 patientes (96 %) avec une valeur minimale de 9.85U/ml et maximale de 3645U/ml.

**b. ACE :**

Ce dosage est pratiqué chez 38 patientes, soit 16,6%, le dosage revenant positif chez 11 cas (28.94%).

**c. Ca19.9 :**

Ce dosage est pratiqué chez 34 patientes, soit 14.8 %, le dosage revenant positif chez 10 cas (29.41%).

**1.3. Laparotomie Exploratrice :**

127 patientes ont Bénéficié d'une laparotomie exploratrice soit 55.45%.

**1.4. Cytologie:**

**a. Ponction d'ascite :**

10 (4.3%) ponction d'ascite sont réalisées à visée diagnostique, dont l'étude cytologique de 5 (50%) liquides est revenu positive par la présence de cellules atypiques.

**b. Ponction pleurale :**

L'étude cytologique de liquide pleural est réalisée chez 4 (1.7%) patientes dont 3 (75%) cytologies sont revenues positives.

**c. liquide péritonéal :**

L'étude cytologique de liquide péritonéal, prélevé en per opératoire, est réalisée pour 41 (18%) patientes dont 25 (61%) cytologies sont revenues positives .

**d. Cytologie péritonéale :**

Elle est réalisée chez 58(25%) patientes dont 33 cytologies sont revenues positives.

**1.5. Etude histologique :**

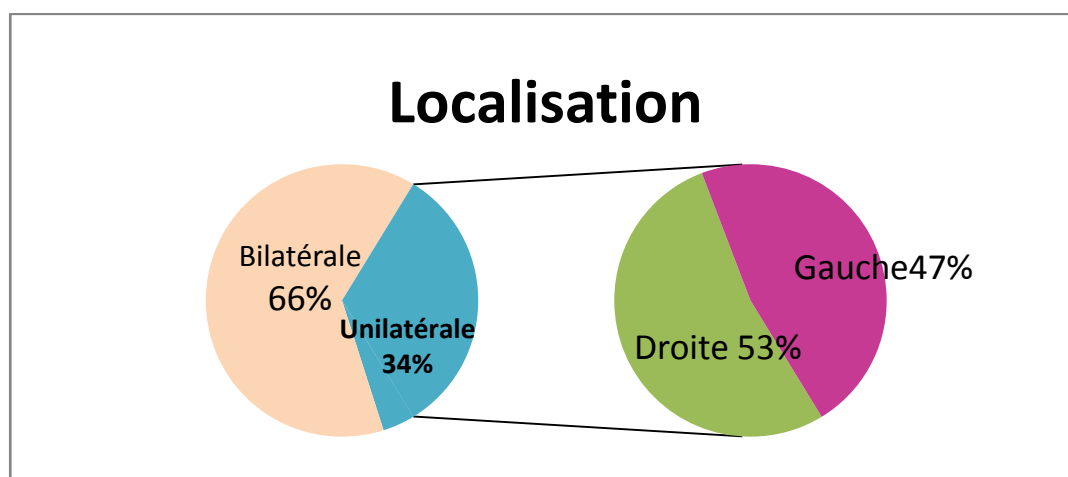
**a. Prélèvement :**

*a.1. Prélèvements ovariens :*

Les ovariectomies (unilatérales et bilatérales) sont réalisées chez 148 patientes soit 64.62%, les biopsies ovariennes chez 23 patientes soit 10% tandis que 7 patientes (3%) ont bénéficié d'une kystectomie ou d'une tumorectomie.

Ces prélèvements ovariens ont montré les résultats suivants :

- 117 carcinomes ovariens bilatéraux soit 66 %.
- 61 carcinomes ovariens unilatéraux soit 34. %, dont 32 cas localisés à droite et 29 cas à gauche.
- Une endométriose ovarienne est retrouvée dans 4 prélèvements soit 2.25 %.



**Figure 8: Répartition des cas selon la localisation tumorale.**

**a.2. Hystérectomies :**

Elles sont pratiquées chez 82 patientes soit 36 % dont 37 pièces étaient infiltrées par le carcinome soit 45.12 %.

- 16 fibromes utérins sont retrouvés soit 19.5 %.
- Une adénomyose est retrouvée dans 10 cas soit 12.2 %.

**a.3. Salpingectomies (unilatérales et bilatérales) :**

- Elles sont pratiquées chez 143 patientes soit 62.44 %, dont 82 (57%) pièces étaient infiltrées.
- Une endométriose tubaire est retrouvée sur 5 pièces soit 3.5 %.

**a.4. Biopsies péritonéales :**

Elles sont pratiquées chez 94 patientes soit 41%, dont 71 (75.53%) biopsies revenant infiltrées.

**a.5. Omentectomies et biopsies omentales :**

Pratiquées chez 109 patientes soit 47.6%, dont 56 (51.37%) revenant infiltrées.

**a.6. Curage ganglionnaire :**

Pratiqué chez 47 patientes soit 20.52%, dont 14 (29.8%) revenant infiltrés.

**a.7. Appendicectomies :**

Elle est réalisée chez 36 patientes soit 15.7%, dont 8 (22%) revenant envahies et 28 (78%) indemnes.

**a.8. Autres prélèvements :**

Chez certaines patientes, d'autres types de prélèvements ont permis de poser le diagnostic positif de carcinome ovarien citons en :

- Les biopsies colorectales, réalisées chez 7 patientes, ont révélé le diagnostic dans 6 cas.
- Les biopsies hépatiques, pratiquées chez 5 patientes, ont été infiltrées dans 4 cas.

- 4 patientes ont bénéficié dans un premier temps d'une biopsie du col utérin dont 2 sont revenues positives.
- Un seul cas est découvert grâce à une biopsie d'un ganglion inguinale.

**Tableau IX: Les différents prélèvements histologiques réalisés chez nos patientes.**

Prélèvement	Nombre de cas	%
Ovariectomie	148	64.62%
Biopsie ovarienne	23	10%
Kystectomie/tumorectomie	7	3%
Hystérectomie	82	36%
Salpingectomie	143	62.44%
Biopsie péritonéale	94	41%
Biopsie omentale /Omentectomie	109	47.6%
Curage ganglionnaire	47	20.52%
Appendicectomie	36	15.7%
Biopsie colo-rectale	7	3%
Biopsie hépatique	5	2%
Biopsie du col utérin	4	1.7%
Biopsie du ganglion inguinale	1	0.43%

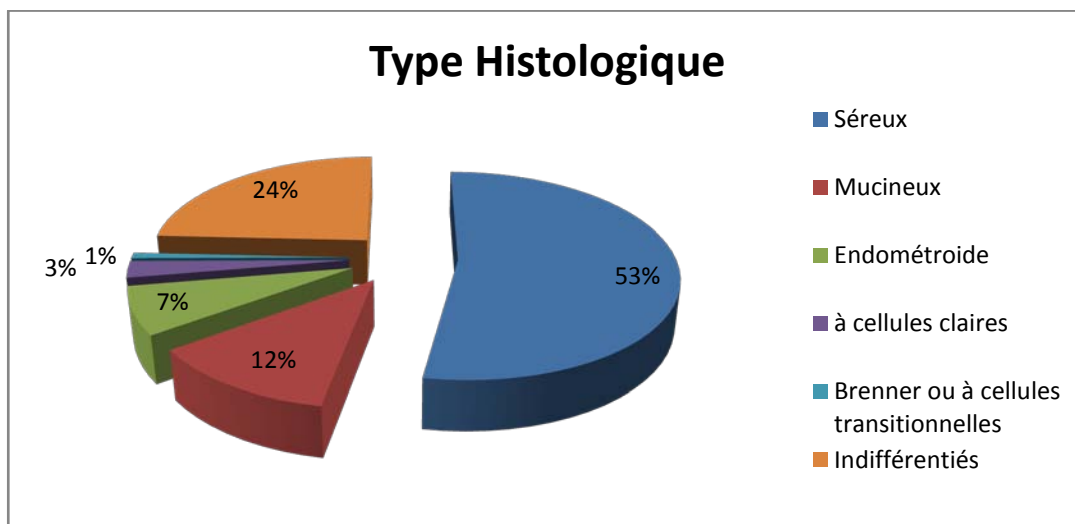
✓ **Type Histologique :**

Nous distinguons 6 sous-types histologiques des tumeurs épithéliales de l'ovaire :

- Séreux dans 122 cas (53 %),
- Mucineux dans 28 cas (12 %),
- Endometrioides dans 17 cas (7%) ;
- Les carcinomes à cellules claires dans 6 cas (3%) ;
- Les carcinomes à cellules transitionnelles dans deux cas (1%)
- et 56 cas restent indifférenciées soit 24 %.

**Tableau X: Répartition des cas selon le type histologique.**

	Nombre de cas	%
Séreux	122	53%
Mucineux	28	12%
Endometroïde	17	7%
A cellules claires	6	3%
Brenner ou à cellules transitionnelles	2	1%
Indifférenciées	56	24%



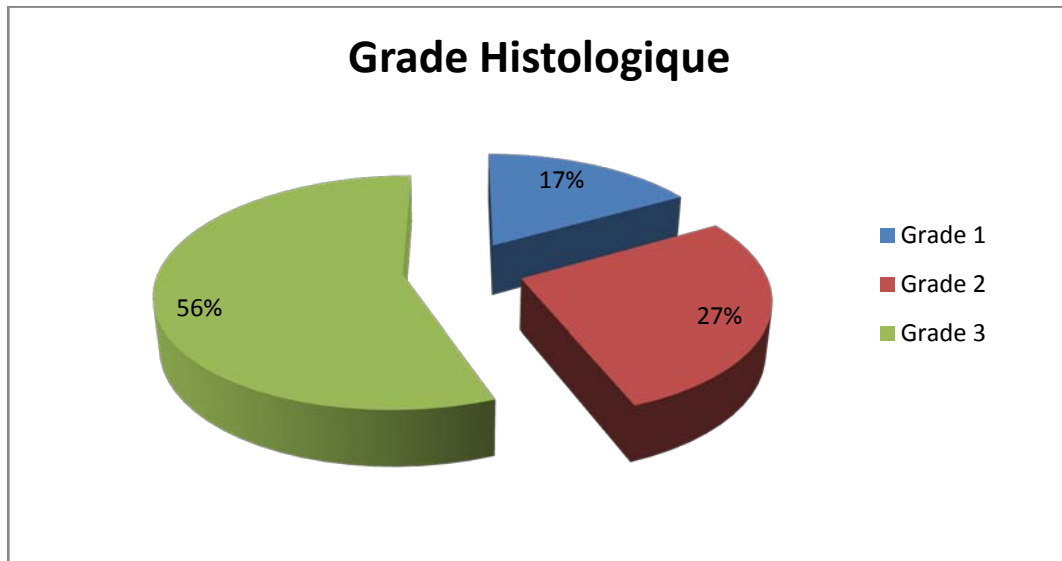
**Figure 9: Répartition des cas selon le type histologique.**

✓ **Grade Histologique :**

Il est précisé chez 197 patientes soit 86%, dont 56 % des patientes présentent un grade 3 ; 27% un grade 2 et 17 % des cas ont un grade 1.

**Tableau XI: Répartition des cas selon le grade histologique.**

	Nombre de cas	%
Grade 1	33	17%
Grade 2	54	27%
Grade 3	110	56%



**Figure 10:** Répartition des cas selon le grade histologique.

**b. Immuno-histo-chimie :**

Une étude immuno-histo-chimique est faite chez 114 patientes soit 50%.

- La cytokératine 7 (ck7) est positive chez toutes les patientes.
- La cytokératine 20 (ck20) est positive dans 88% des cas.
- le ca125 est positif dans 85.71% des cas.
- L'ACE est positif dans 25% des cas.
- le WT1 (Wilm's tumor 1) est positif dans 54.54% des cas.
- Les récepteurs à l'œstrogène sont positifs dans 64.7% des cas.

**2. Bilan d'extension :**

**2.1. Radiographie du thorax :**

Cet examen a été pratiqué chez 54 (23.5%) patientes, pour chercher des métastases pleuro - pulmonaires.

Elle a objectivé un épanchement pleural chez 10 patientes (18,5 %) et 2 opacités pulmonaires (3.7%), et dans le reste des cas (79.6%), la radiographie s'est avérée normale.

## **2.2. Echographie abdomino-pélvienne :**

Elle est réalisée chez 50 (22%) patientes dans le but de chercher des signes d'extension locorégionales, et de métastase à distance.

Elle a objectivé les résultats suivants :

- 35 ascites associées soit 70%.
- 6 signes de carcinose soit 12%.
- 11 lésions hépatiques suspectes soit 22%.
- 3 adénopathies suspectes soit 6%.

## **2.3. TDM thoraco-abdomino-pelvienne:**

Elle est faite systématiquement chez toutes les patientes au début de la prise en charge et a montré les résultats suivants :

- Carcinose péritonéale dans 140 cas (61.13 %).
- Epanchement péritonéal dans 145 cas (63.32%)
- Epanchement pleural dans 44 cas (19.21%).
- Lésions hépatiques suspectes dans 56 cas (24.45 %).
- Lésions pulmonaires suspectes dans 31 cas (13.53 %).
- Lésions Ganglionnaires (abdomino-pélviennes) suspectes dans 82 cas (35,8%).
- Lésions Osseuses dans 11 cas (4.8%).
- Lésions spléniques suspectes dans 5 cas (2.2 %).

## **2.4. IRM abdomino-pelvienne :**

Elle est faite chez 15 patientes (6.5%) dans le cadre du bilan d'extension locorégionale et à distance mais surtout pour caractériser les lésions hépatiques suspectes et confirmer leur caractère secondaire.

Elle a objectivé 4 métastases hépatiques (26.66%).

**2.5. Scintigraphie osseuse :**

Elle est faite devant tout signe d'appel ou si une lésion osseuse suspecte est mise en évidence par TDM ou IRM.

5 (2.2%) patientes ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse dont deux (40%) ont présenté des métastases osseuses au niveau du rachis lombaire.

**2.6. TDM cérébrale :**

Elle est réalisée devant tout signe d'appel neuropsychiatrique.

Elle est faite chez 3 patientes soit 1.3% et a objectivé des métastases cérébrales chez une seule patiente (33,33%).

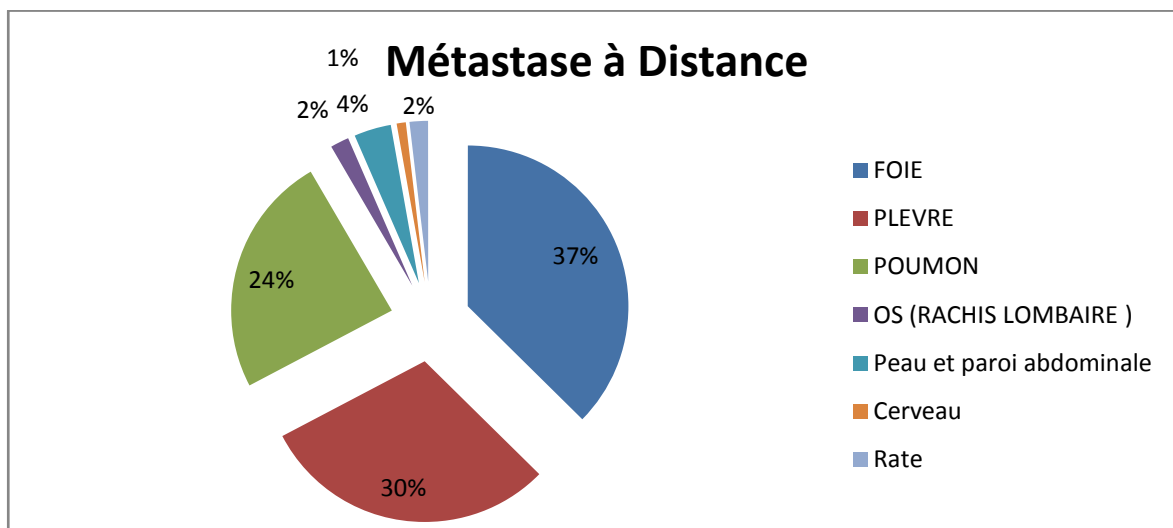
**2.7. Laparotomie exploratrice** est faite chez 127 patientes soit 55.45%.

**2.8. TEP scan :**

Réalisée chez 8 (3.5%) patientes, le TEP scan a servi plutôt pour la recherche des récurrences et évaluation du traitement.

**2.9. Métastase à distance au moment de diagnostic :**

67 patientes ont présenté des métastases à distance au moment de diagnostic soit 29.25% dont 44 (37 %) au niveau hépatique, 40 (30 %) au niveau de la plèvre , 26 (24%) au niveau pulmonaire, 4 (4%) au niveau de la paroi abdominale , 2(2 %) au niveau splénique, 2 (2%) au niveau osseux et une (1%) au niveau cérébrale .



**Figure 11:** Répartition des cas selon les localisations métastatiques.

**a. Classification FIGO à l'admission :**

74 % des cas sont diagnostiqués à stade tardif [III, IV selon classification de FIGO] tandis que 26 % à un stade précoce (I, II).

**Tableau XII: Répartition des cas selon le stade FIGO de diagnostic .**

Stade	Nombre de cas	%
Ia	15	7%
Ib	6	3%
Ic	25	11%
IIa	7	3%
IIb	3	2%
IIc	3	1%
IIIa	7	3%
IIIb	11	5%
IIIc	85	37%
IV	67	29%

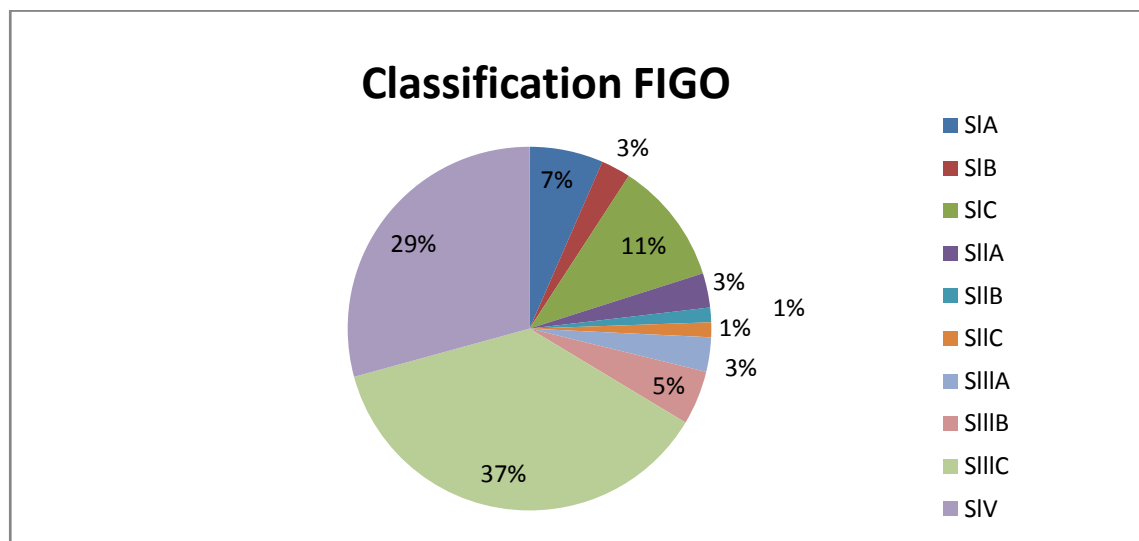


Figure 12: Répartition des cas selon le stade de diagnostic FIGO.

## IV. Traitement :

### 1. Chirurgie :

#### 1.1. Type d'intervention :

- 130 patientes ont bénéficié d'une chirurgie initiale soit 56.76% dont 43 ont eu une chirurgie standard et 87 cas une chirurgie de cytoréduction.
- 47 patientes ont bénéficié d'une chirurgie d'intervalle après une chimiothérapie néoadjuvante soit 20.5%.
- le traitement chirurgical a été difficile chez 52(22.7%) patientes et le chirurgien s'est contenté d'une biopsie tumorale.

Tableau XIII: Répartition des cas selon le type de l'intervention chirurgicale.

Type d intervention		Nombre de cas	%
Chirurgie initiale	Chirurgie standard	43	18,77%
	Chirurgie de cytoréduction	87	38%
Chirurgie d intervalle		47	20.5%
Biopsie tumorale		52	22.7%

**1.2. Résidu post opératoire :**

Un résidu macroscopique (R2) est observé chez 86 patientes soit 48,58 %.

Un résidu microscopique (R1) est observé chez 36 patientes soit 20,33 %.

Un résidu nul (R0) est noté chez 44 patientes soit 24.85%.

**Tableau XIV: Répartition des cas selon le résidu post opératoire.**

	Nombre de cas	%
R0	44	24.85%
R1	36	20.33%
R2	86	48.58%

**1.3. Chirurgie palliative :**

8 patientes ont eu une colostomie.

2 patientes ont bénéficié d'un talcage pleural.

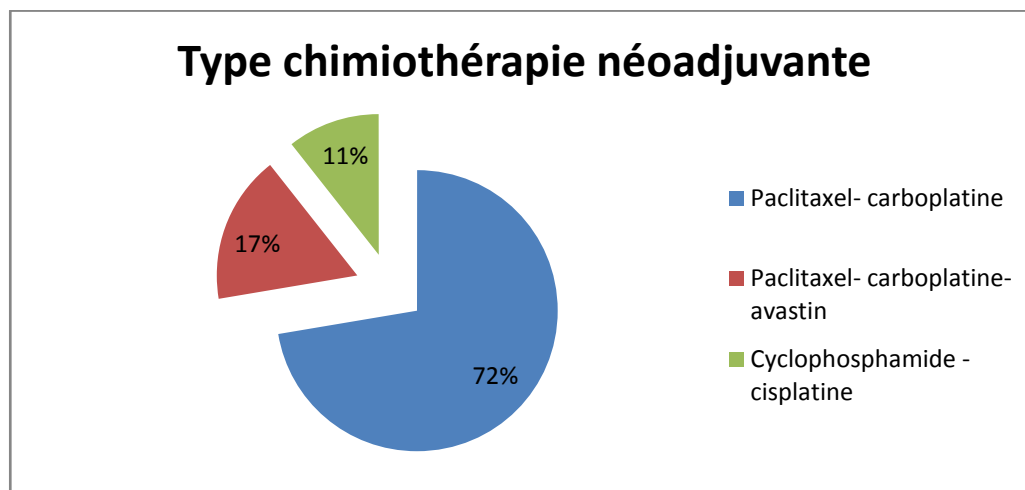
**2. Traitement médical :**

182 patientes ont reçu une chimiothérapie soit 79.47%

**1.1. Chimiothérapie Néoadjuvante :**

**a. Type :**

Elle est faite chez 47 patientes soit 20.5 %, dont 34 (72.3 %) patientes ont bénéficié du protocole Paclitaxel-Carboplatine, 8 (17%) patientes du protocole Paclitaxel-Carboplatine-bevacizumab et 5 (10.6 %) du protocole cyclophosphamide - cisplatine.



**Figure 13:** Répartition des cas selon le type de chimiothérapie néoadjuvante.

**b. Nombre de cycles :**

Il est situé entre 3 et 9 cycles avec une moyenne de 5 cycles.

**c. Evolution :**

*c.1. Réponse complète :*

Elle est objectivée chez 4 malades soit 8,5%.

*c.2. Réponse partielle :*

27 patientes soit 57 % ont présenté une réponse partielle.

*c.3. Stabilité :*

La stabilité radio-clinique et biologique est maintenue chez 13 patientes (soit 27,6%).

*c.4. Progression :*

12 patientes ont présenté une progression soit 25.5%, dont 8 avant 6 mois et 4 après 6 mois.

**d. Délai:**

Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie néo adjuvante et l'intervention chirurgicale est entre 2 mois et 8 mois avec une moyenne de 3 mois et 15 jours.

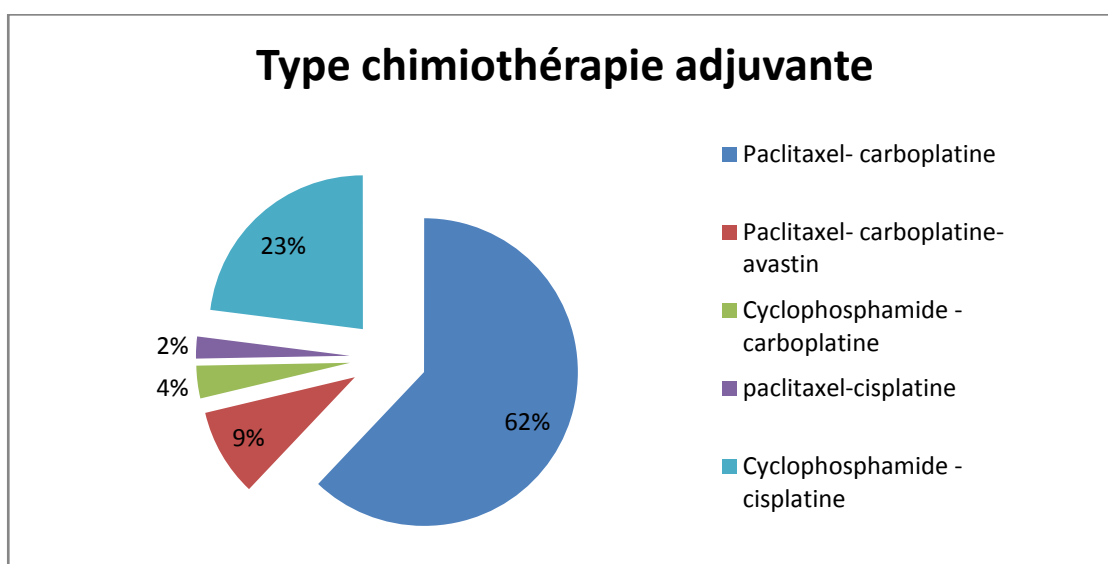
## 1.2. Chimiothérapie adjuvante :

### a. le délai

Le délai entre l'intervention chirurgicale et la première cure de chimiothérapie adjuvante varie entre un mois et 4 mois avec une moyenne de 2 mois.

### b. Type :

Elle est faite chez 87 patientes soit 38 %, dont 54 (62%) ont bénéficié du protocole paclitaxel carboplatine, 20 (23%) du protocole cyclophosphamide -cisplatine, 8 (9%) du paclitaxel-carboplatine-bevacizumab, 3 (3.4%) du cyclophosphamide -carboplatine et 2 (3%) du protocole paclitaxel -cisplatine.



**Figure 14:** Répartition des cas selon le type de chimiothérapie adjuvante.

c. Nombre de cycles est entre 2 et 8 cycles avec une moyenne de 5 cycles.

### d. Traitement de maintenance (en adjuvant) :

6 patientes soit 7% ont bénéficié d'un traitement de maintenance à base de thérapie ciblée bevacizumab avec une durée maximale de 14 mois et un nombre de cures entre 1 et 22 avec moyenne de 8 cures.

**e. Progression :**

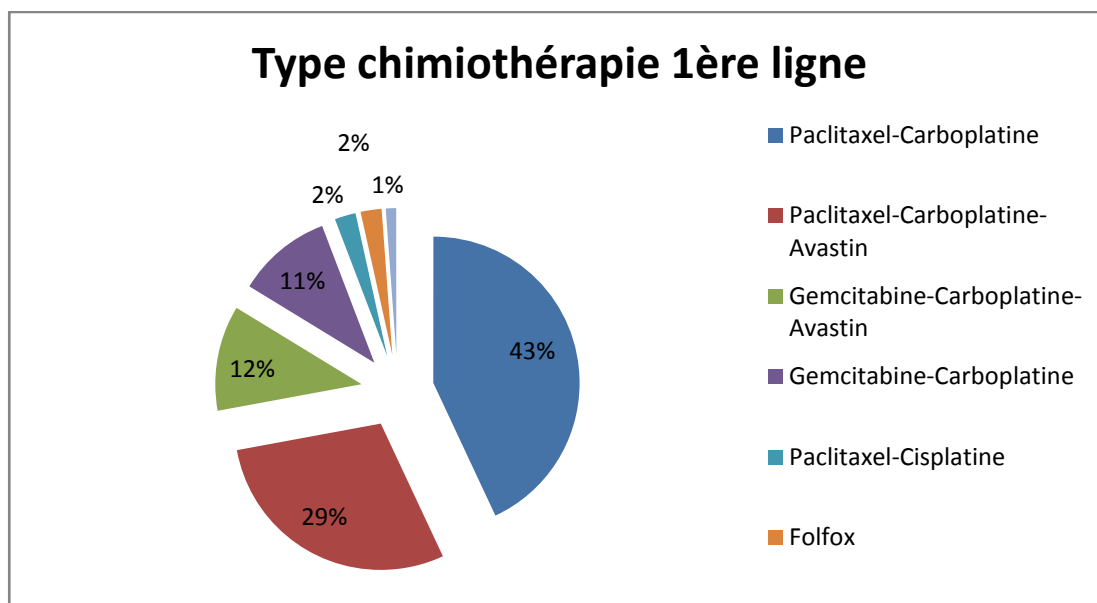
42 patientes soit 48.27% ont présenté une progression dont 13 (31%) avant 6 mois et 29 (69%) après 6 mois.

Délai de progression est entre 1 mois et 96 mois avec un délai moyen de 18 mois.

**1.3. Chimiothérapie de 1 ère ligne :**

**a. type :**

86 patientes soit 37.55% ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1 ère ligne , dont 37 ont bénéficié du protocole paclitaxel carboplatine , 25 du paclitaxel-carboplatine-bevacizumab, 10 du protocole gemcitabine carboplatine -bevacizumab , 9 du protocole gemcitabine - carboplatine , 2 du protocole paclitaxel -cisplatine, , 2 ont été mises sous Folfox et une sous cyclophosphamide orale .



**Figure 15:** Répartition des cas selon le type de chimiothérapie de 1ère ligne.

**b. Nombre de cycle :**

Il est situé entre 2 et 9 cycles avec une moyenne de 6 cycles.

**c. Evolution :**

***c.1. Réponse complète :***

Elle est objectivée chez 5 patientes soit 5.8%.

***c.2. Réponse partielle :***

43 patientes soit 50 % ont présenté une réponse partielle.

***c.3. Stabilité :***

La stabilité radio-clinique et biologique est maintenue chez 26 patientes (soit 30.23%).

***c.4. Traitement de maintenance :***

22 patientes soit 25 % ont bénéficié d'un traitement de maintenance à base d'une thérapie ciblé bevacizumab pendant une durée maximale de 9 mois et un nombre de cures entre 2 et 13 avec une moyenne de 6 cures.

***c.5. Progression***

- 56 progressions soit 65.11 % sont notées au cours du suivi, dont 26 (46%) cas avant 6 mois et 21(54%) cas après 6 mois.

Le délai de progression après la chimiothérapie de 1 ère ligne est situé entre 1 mois et 33 mois avec un délai moyen de 7 mois.

- 3 patientes sont déclarées décédées.

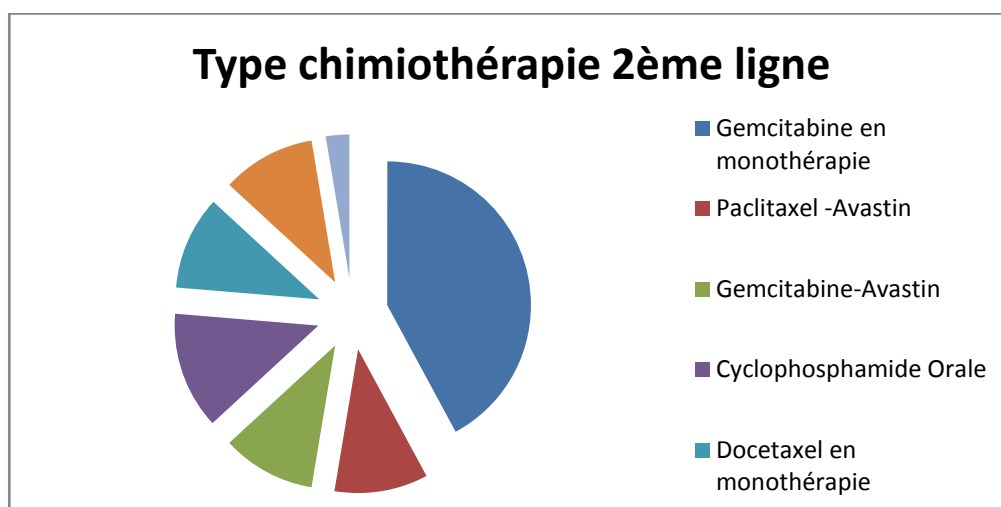
***c.6. Sensibilité aux Sels de platines :***

85 patientes soit 98.83 % ont bénéficiée de la chimiothérapie à base de sels de platine dont 25 patientes ont présenté une résistance aux sels de platine soit 29.4%.

#### 1.4. Chimiothérapie de 2ème ligne :

##### a. Type :

38 patientes soit 16.6% ont reçu une chimiothérapie de 2 ème ligne, dont 16 ont été mises sous Gemcitabine en monothérapie, 4 sous paclitaxel –bevacizumab, 4 sous gemcitabine –avastin, 5 sous cyclophosphamide orale, 4 sous docetaxel, 4 sous doxorubicine et une sous folfox– bevacizumab.



**Figure 16:** Répartition des cas selon le type de chimiothérapie de 2ème ligne.

b. Nombre de cures est entre 2 et 12 cures avec une moyenne de 6.

##### c. Evolution :

###### c.1. Réponse complète :

Elle n'a été objectivée chez aucune malade.

###### c.2. Réponse partielle

19 patientes ont présenté une réponse partielle soit 39.5 %.

###### c.3. Stabilité :

La stabilité radio-clinique a été maintenue chez 19 patientes soit 39.5%.

**c.4. Traitement de maintenance :**

4 patientes soit 8.3 % ont bénéficié d'un traitement de maintenance à base d'une thérapie ciblée bevacizumab pendant une durée maximale de 6 mois et un nombre de cures entre 2 et 14 avec une moyenne de 6 cures.

**c.5. Progression :**

24 progressions ont été notées au cours du suivi soit 63.15 %, dont 15 (62.5%) cas avant 6 mois et 9 (35.5%) cas après 6 mois.

Le délai de progression est situé entre 1 mois et 27 mois avec un délai moyen de 4 mois.

**V. Toxicité thérapeutique :**

**1. Hématologique :**

**1.1. Anémie :**

Elle est observée chez 55 patientes soit 30.21% dont :

**Tableau XV: Répartition des cas selon le grade d'anémie.**

Anémie	Colonne2	Colonne1
Grade1	3	5,40%
Grade 2	14	25,50%
Grade 3	33	60%
Grade 4	5	9%

**1.2. Neutropénie :**

Elle est observée chez 167 patientes soit 91.75% dont :

**Tableau XVI: Répartition des cas selon le grade de neutropénie.**

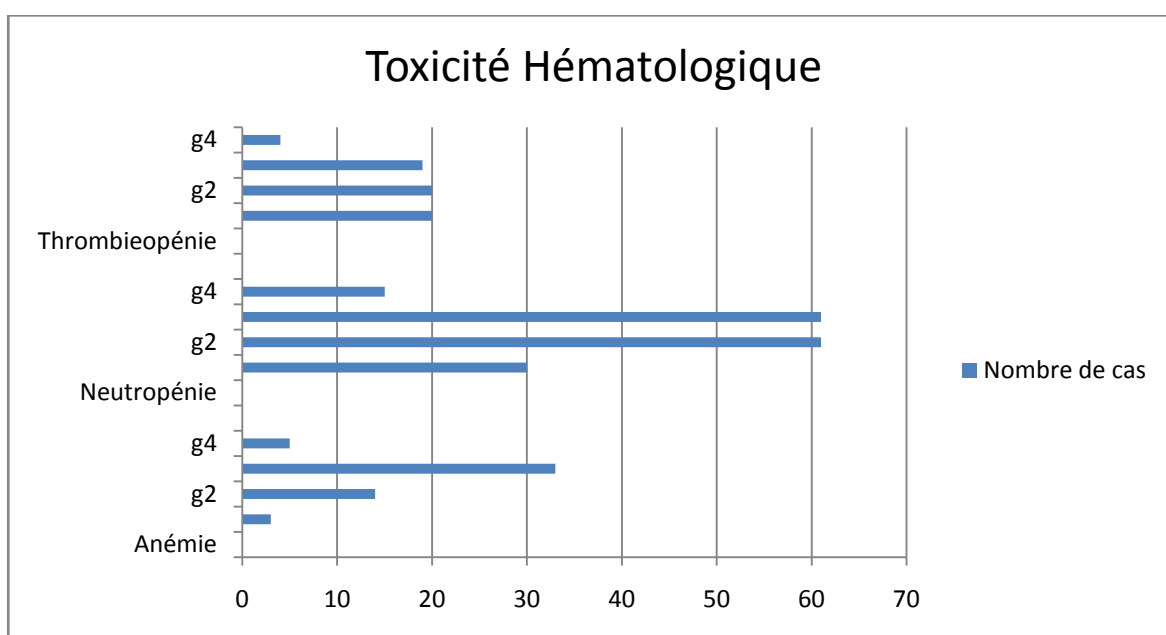
Neutropénie	Colonne2	%
Grade 1	30	18%
Grade 2	61	36,50%
Grade 3	61	36,50%
Grade 4	15	9%

### 1.3. Thrombopénie :

Elle est observée chez 63 patientes soit 34.61% dont :

**Tableau XVII: Répartition des cas selon le grade de thrombopénie.**

Thrombopénie	Colonne2	Colonne1
Grade 1	20	31,70%
Grade 2	20	31,70%
Grade 3	19	30%
Grade 4	4	6,30%



**Figure 17: Répartition des cas selon le type et le grade de la toxicité hématologique.**

## 2. Toxicité Digestive :

### 2.1. Nausées –Vomissements :

Elles sont observés chez 72 patientes soit 39.56 %.

**Tableau XVIII: Répartition des cas selon le grade des nausées et des vomissements.**

N-V	Nombre de cas	%
G1	50	70%
G2	18	25%
G3	2	2,70%
G4	2	2,70%

**2.2. Mucite :**

Elle est observée chez 18 patientes soit 10% :

**Tableau XIX: Répartition des cas selon le degré de mucite.**

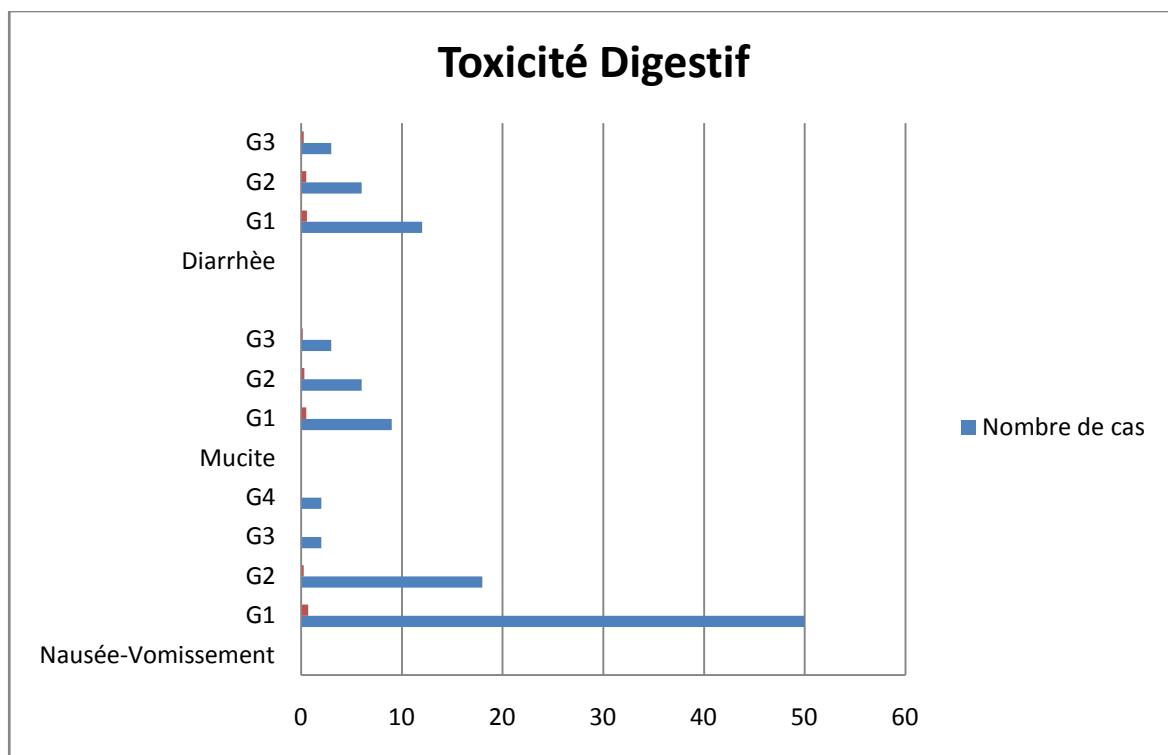
Mucite	Nombre de cas	%
G1	9	50,00%
G2	6	33%
G3	3	16%

**2.3. Diarrhée :**

Elle est observée chez 21 patientes soit 11.5% :

**Tableau XX: Répartition des cas selon le degré de diarrhée.**

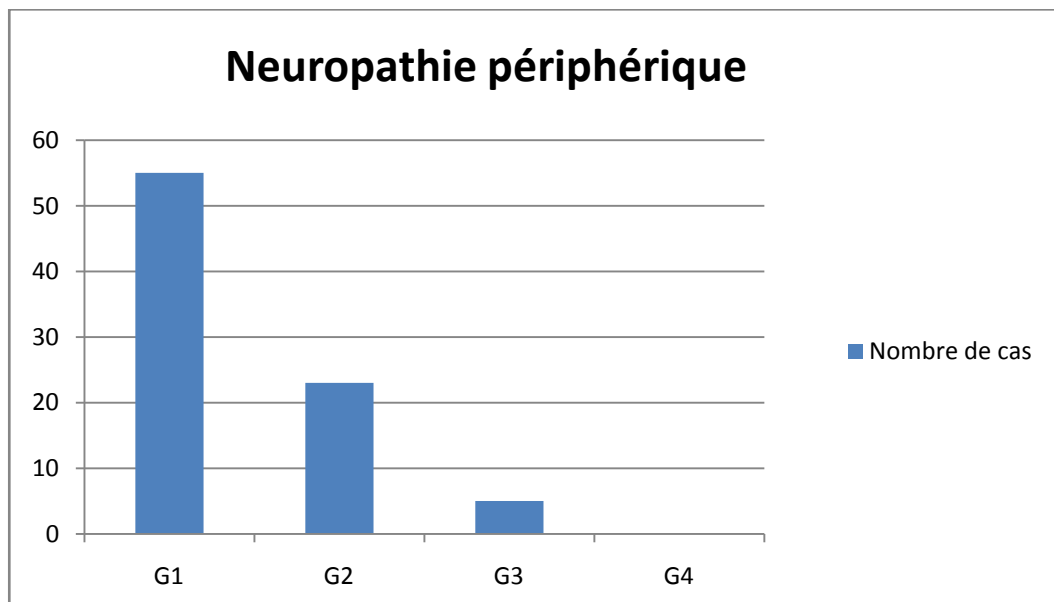
Diarrhée	Nombre de cas	%
G1	12	57%
G2	6	50%
G3	3	25%



**Figure 18: Répartition des cas selon le grade et le type de la toxicité digestive.**

### 3. Toxicité Neurologique :

83 patientes ont présenté une neuropathie périphérique soit 45.6% dont :



**Figure 19:** Répartition des cas selon le grade de la neuropathie périphérique.

### 4. Toxicité Cutanée :

#### 4.1. Alopécie :

16 patientes ont présenté une alopécie soit 8.8%.

**Tableau XXI:** Répartition des cas selon le degré d'alopécie.

Alopécie	nombre de cas	%
G1	9	56,25%
G2	4	25%
G3	3	18,75%

#### 4.2. Allergie cutanée :

22 patientes ont présenté une allergie cutanée soit 12% . :

**Tableau XXII: Répartition des cas selon le grade d'allergie cutanée.**

	Nombre de cas	%
G1	9	41%
G2	6	27%
G3	7	32%

### 5. Choc anaphylactique :

Il est observé chez 3 patientes soit 1.6%.

### 6. Toxicité Rénale :

Elle est observée chez 10 patientes soit 5.5 % dont 4 ont eu une insuffisance rénale aigue sévère (40%).

### 7. Toxicité lié à l'Avastin :

58 Patientes ont reçu un traitement à base d'Avastin soit 25%.

1 patiente a présenté une HTA soit 1.7%

## VI. Evolution :

Dès le début de la prise en charge jusqu'à la fin de notre étude :

1. 9 patientes ont présenté des complications thromboemboliques soit 4% dont 8 (89%) thrombophlébites du membre inférieur et une (11%) embolie pulmonaire.
2. 8 patientes ont présenté une occlusion digestive soit 3.5%.
3. Une patiente a présenté une péritonite soit 0.43%.
4. Une patiente a présenté une crise de tétanie soit 0.43%.
5. 2 patientes sont diagnostiquées pour un cancer de sein soit 0.87%.

6. Une patient est diagnostiquée pour un cancer de pancréas soit 0.43%.
7. 80 patientes ont présenté un OMS >2 soit 35%
8. A la fin de l'étude, 30 patientes sont encore suivies en consultation de surveillance, 43 décédées et 156 patientes perdues de vue.

Nous avons essayé de contacter ces dernières par téléphone une, deuxième et troisième fois et finalement :

- 71 patientes sont vivantes soit 31% dont 58 (25.32%) en rémission complète et 13 (5.6%) en rechute traitées par chimiothérapie.
- 75 patientes sont déclarées décédées par cancer ovarien soit 32.75%.
- 83 patientes sont perdues de vue soit 36.24 % dont pour 46 patientes le numéro de téléphone est erroné, pour 28 nous ne disposons pas de numéro et 9 ne répondent pas.

Par conséquent, nous ne pouvons pas estimer la survie moyenne ou le taux de survie à 5 ans vu que le pourcentage des patientes perdues de vue dépasse 20%.

**Tableau XXIII: Situation des patientes à la fin de l'étude.**

		Nombre de cas	%
Vivantes	Rémission complète	58	25.32%
	Rechute	13	5.6%
Décédées		75	32.75%
Perdues de vue		83	36.24%



*DISCUSSION*

## I. Epidémiologie descriptive :

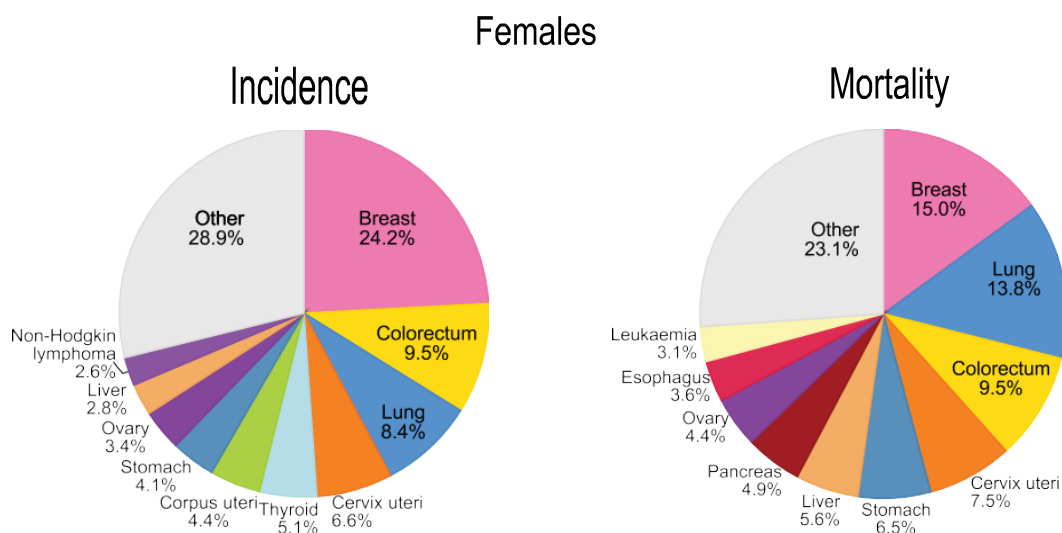
### 1. Monde :

Globalement , en 2018, environ 295 411 nouveaux cas de CO sont enregistrés , représentant 3,4 % de tous les cancers féminins et occupant ainsi le 8 ème rang [4].

Le taux d'incidence mondial a légèrement augmenté passant de 6.3/100000 femmes en 2008 [5] à 6.6 en 2018 [4].

Le cancer de l'ovaire n'est pas un cancer très fréquent, à la différence du cancer du sein ou de col utérin, en revanche, c'est un cancer caractérisé par une extrême gravité à cause de son diagnostic tardif.

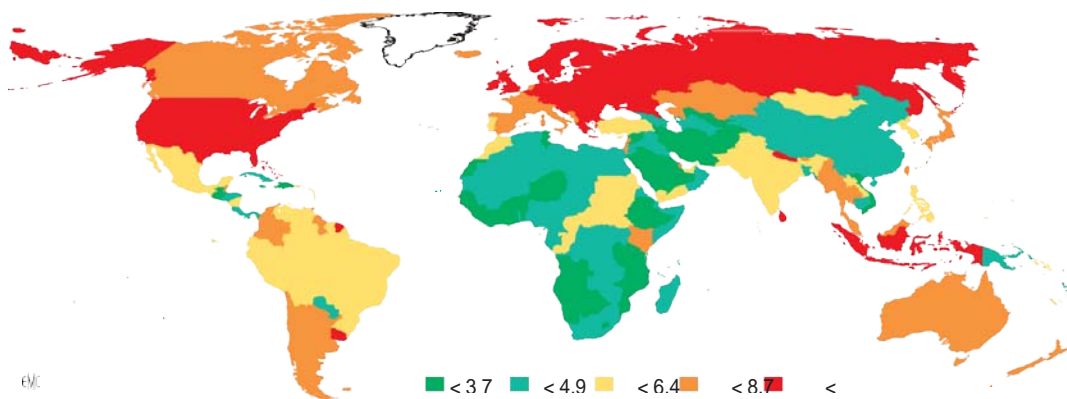
En 2018, environ 184.799 femmes sont mortes du cancer de l'ovaire [4], contre 140 000 en 2008, mais le taux de mortalité n'a pas significativement changé (3.9 /100000 femmes en 2018 vs 3.8 en 2008 ) [4] [5] .



**Figure 20:** Répartition des nouveaux cas et décès des 10 premiers cancers chez la femme[4].

Egalement, et en dépit des inégalités entre les pays riches et pauvres en terme d'accès au soins, il n'existe pas une différence significative pour le taux de mortalité par cancer ovarien entre les deux (3.8 contre 4 /100000) [4].

Pourtant, en terme d'incidence, La maladie est plus fréquente dans les pays industrialisés : plus répandue aux États-Unis et en Europe qu'en Asie, Moyen-Orient et en Afrique [5].



**Figure 21:** Incidence standardisée sur l'âge du cancer de l'ovaire dans le monde [5].

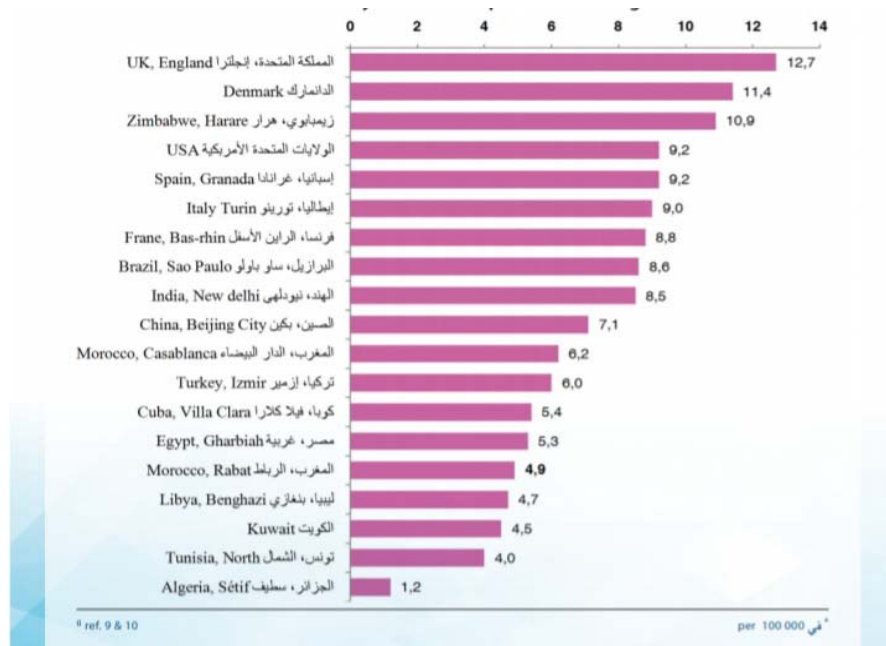
## **2. Maroc :**

Au Maroc le cancer de l'ovaire constitue un réel problème de santé publique. Selon les estimations de Globocan [6] , la fréquence de ce cancer est de 4 % des tous les cancers féminins, ce qui le situe au 5eme rang, après ceux du sein, du col utérin de la thyroïde et les cancers colorectaux.

Le taux d'incidence standardisée a augmenté légèrement passant de 5.4 /100000 en 2008 [7] à 5.9 /100000 en 2020 [6] . Cela peut être expliqué par un meilleur accès aux soins [8-9].

Durant la même période le taux de mortalité est resté stable aux environs de 4 /100000 avec 815 décès enregistré en 2020 [5] [7].

L'incidence du cancer de l'ovaire au Maroc est voisine à celle retrouvée dans les pays du Maghreb mais elle est moins que celle observée en Europe et aux USA.



**Figure 22:** Comparaison entre l'incidence des cancers ovariens enregistrée au Maroc et celle des autres pays du monde [8].

Selon le registre des cancers du Grand Casablanca [9], sur les cinq années de 2008 à 2012, un total de 574 cas de cancer de l'ovaire a été enregistré, soit une incidence brute de 5,6 pour 100 000 femmes, une incidence standardisée sur la population Marocaine de 5,4 pour 100 000 femmes et une incidence standardisée sur la population Mondiale de 6,2 pour 100 000 femmes.

	Femmes
Nouveaux cas	574,0
Incidence brute	5,6
Incidence standardisée sur la population Maroc	5,4
Incidence standardisée sur la population Monde	6,2
Incidence cumulée 0-64 ans	0,5
Incidence cumulée 0-74 ans	0,7

**Figure 23:** Taux d'incidence enregistrés dans la région du Grand Casablanca durant les années 2005–2012 [9].

La classe d'âge la plus touchée par le cancer de l'ovaire parmi les cas enregistrés est représentée par celle comprise entre 45 et 49 ans.

L'incidence spécifique du cancer de l'ovaire augmentait avec l'âge atteignant un pic de 27,0 pour 100 000 femmes chez les femmes âgées entre 70 et 74 ans.

Dans l'étude réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca entre les années 2010–2012 [10] ,303 cas de cancers ovariens ont été enregistrés, parmi lesquels, 182 cas étaient des tumeurs épithéliales représentant ainsi 60 % .

La moyenne d'âge estimée dans la même étude était de 48,3.

Les stades FIGO III et IV représentaient 55% des cas de cancer au début de diagnostic.

Benjelloun [11] dans son étude à propos de 81 cas de cancers de l'ovaire pris en charge au sein de service d'oncologie de CHU Hassan II de Fès entre les années 2010–2015 a trouvé que :

La moyenne d'âge chez les patientes était de 52 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 51 ans et 60 ans.

**Tableau XXIV: Comparaison entre nos résultats et ceux de la littérature à propos de la fréquence des cancers épithéliaux :**

Etude	Période d'étude	Lieu de l'étude	Résultat
Matz et al 2016 [12]	2005–2009	Monde	92.3%
Registre des cancers nord Tunisie [13]	2004–2006	Nord de Tunisie	75%
Benhessou et al[10]	2010–2012	Casablanca	60%
Registre des cancers de Rabat[8]	2009–2012	Rabat	63.2%
Notre série	2009–20018	Marrakech	64%

La moyenne d'âge chez nos patientes est de 53 ans avec des extrêmes de 15 ans et 86 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 51 ans et 60 ans, représentant 32.75 %.

Selon la littérature, l'âge moyen au moment du diagnostic varie entre 48 et 59 ans.

**Tableau XXV: Comparaison de l'âge moyen chez nos patientes avec les résultats de la littérature.**

Etude	Période de l'étude	Lieu de l'étude	Résultat
Lynch et al [14]	1979-1989	USA	59
Ben fatma et al [15]	1994-2004	Tunisie	54
Benhessou et al [10]	2010-2012	Casablanca	48.3
Elwahli [16]	2011-2015	Rabat	56,93
Benjelloun [11]	2010-2015	Fès	52
Notre série	2009-2018	Marrakech	53

Pour le stade de diagnostic, 74 % des cas sont diagnostiqués à stade tardif [III, IV selon classification de FIGO]. Confirmant la théorie selon laquelle le cancer de l'ovaire est souvent diagnostiqué à des stades avancés.

**Tableau XXVI : Pourcentage des stades avancés au moment de diagnostic dans la littérature.**

Etude	Période de l'étude	Lieu de l'étude	Résultat
Brun et al [17]	1975-1995	USA	72%
Courtois et al [18]	1990-2018	France	60%
Benhessou et al [10]	2010-2012	Casablanca	55%
Elwahli [16]	2011-2015	Rabat	82.53 %
Benjelloun [11]	2010-2015	Fès	81.46%
Notre série	2009-2018	Marrakech	74%

## II. Epidémiologie étiologique :

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 ou ne sont plus retenus.

## 1. Facteurs de risque :

### 1.1. Prédisposition génétique :

Environ 90 % des cancers ovariens sont sporadiques [19]. Ils retrouvent leur genèse le plus souvent dans la perte de gènes suppresseurs de tumeurs ou dans le gain d'un oncogène. Les formes héréditaires des cancers de l'ovaire représentent 5 % à 10 % des cas : elles se regroupent pour une part sous la forme de carcinomes épithéliaux seuls ou associés à des cancers du sein (Breast Research Cancer Antigen BRCA 1 et 2), et d'autre part dans le cadre d'un syndrome associant des cancers du côlon ou de l'endomètre (syndrome de Lynch). Ces deux maladies sont caractérisées par une transmission autosomique dominante, avec une forte pénétrance.

En dehors de ces deux syndromes, un antécédent personnel de cancer du sein ou familial de cancer de l'ovaire est associé à un risque accru de 3 à 5.

#### a. **Breast Research Cancer Antigen (BRCA) 1 et 2:**

La mutation de deux gènes suppresseurs de tumeurs BRCA 1 et BRCA 2, localisés respectivement en 17q21 et 13q14, est responsable de 80 % et 15 % de ces prédispositions lorsqu'une histoire familiale est retrouvée.

La survenue d'un carcinome ovarien dans un contexte génétique est souvent plus précoce que dans les cas sporadiques, quoique rare avant 40 ans. En pratique, lorsqu'une mutation d'un gène BRCA est diagnostiquée au niveau personnel, une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse est recommandée. Concernant le risque ovarien, une échographie pelvienne est réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans. Compte tenu de la performance limitée de l'échographie pour le dépistage du cancer de l'ovaire, une annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans après validation pluridisciplinaire [20] [21].

**b. Syndrome des cancers colorectaux non polyplœides héréditaires (HNPCC) ou syndrome de Lynch II :**

Il s'agit de formes familiales de cancer du côlon volontiers droit, parfois associé à des cancers de l'endomètre, des ovaires ou du tractus urogénital. Le syndrome de Lynch est impliqué dans 2 % des cancers ovariens. Trois gènes ont pu être incriminés : hMLH1 (human Mutant L Homologue 1), hMSH2, hMSH6 ; il s'agit de gènes du système MMR (MisMatch Repair). La perte de fonction de ces gènes favorise l'accumulation de mutations favorables à l'évolution maligne des processus tumoraux. Ce syndrome est défini par les critères d'Amsterdam II en 1999 [22] :

- au moins trois sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés ;
- unis deux à deux par un lien de parenté au premier degré sur au moins deux générations ;
- un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans.

Lorsqu'un gène du système MMR est découvert, les modalités de surveillance varient entre l'abstention et la surveillance échographique et biologique selon les pays. Les tests génétiques restent limités à certaines indications qui tiennent compte de l'histoire personnelle et familiale des patientes, dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. Les dernières recommandations françaises précisent que l'hystérectomie avec annexectomie prophylactique peut être envisagée chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène MMR après accomplissement du projet parental[23] .

Dans notre série, 21 patientes rapportent un antécédent familial de cancer gynécologique et/ou du cancer du colon soit 9.2%, dont 10(4.3%) du cancer du sein , 3 (1.3%) du cancer ovarien et une (0.43%) un cancer du colon .

**1.2. Ménarche et ménopause :**

L'âge d'apparition des premières règles ou l'âge de survenue de la ménopause n'ont pas pu être clairement impliqués comme des facteurs de risque indépendants, tant la genèse de ces tumeurs apparaît multifactorielle [24] .

Dans notre série, l'âge moyen de ménarche est 14 ans avec des extrêmes de 12 ans et 16 ans. Alors que l'Age moyen de ménopause est 50 ans avec des extrêmes de 44 ans et 56 ans.

64% des patientes sont ménopausées et 36% en activité génitale.

**Tableau XXVII: Comparaison entre nos résultats à propos de profil hormonal et ceux de la littérature.**

Etude	Ménopausées	En activité génitale
Elwahli [16]	71%	29%
Benjelloun [11]	80%	20%
Notre série	64%	36%

### **1.3. Infertilité et inducteurs de l'ovulation :**

L'infertilité est un facteur de risque. Le risque relatif de développer un carcinome ovarien pour une femme infertile depuis plus de cinq ans est de 2,7 % par rapport à une femme déclarant une grossesse en moins d'un an de tentatives [25] . Concernant les inducteurs de l'ovulation, une augmentation du risque était retrouvée dans les années 1990 [26] [27] . Les données récentes se montrent plus rassurantes [28]. Cependant, des incertitudes demeurent sur le citrate de clomiphène pour lequel un surrisque de cancer utérin et mammaire est évoqué, en absence d'association démontrée avec le cancer ovarien [29].

Dans notre série, 3 patientes rapportent une stérilité primaire alors que 2 patientes rapportent une stérilité secondaire.

### **1.4. Syndrome des ovaires poly kystiques :**

Son implication est évoquée dans différentes études [30] [31]. L'étiopathogénie est discutée : sur risque lié au syndrome par l'augmentation des concentrations ovariennes locales d'hormones stéroïdiennes et de facteurs de croissance type EGF ou IGF ; effet iatrogène des traitements inducteurs de l'ovulation prescrits dans cette indication. Les résultats des études sont discordants, certaines rapportant un risque relatif de 2,5, d'autres ne retrouvant pas d'association[32].

### **1.5. Endométriose :**

L'endométriose touche 5 % à 15 % des femmes en période d'activité hormonale. Des études ont montré un lien entre la présence d'endométriose et la survenue d'un cancer de l'ovaire, principalement de type endométrioïde et à cellules claires. La fréquence de survenue varie de 0,7 % à 8 % [33]. L'augmentation du risque est d'autant plus importante que l'endométriose s'associe à une infertilité primaire.

Dans notre série, l'examen histologique a objectivé une endométriose ovarienne associée chez 4 patientes, une adénomyose chez 10 patientes et une endométriose tubaire chez 5 patientes.

### **1.6. Morphologie :**

Un risque relatif de cancer ovarien de 2,2 est rapporté dans la littérature chez les femmes de plus de 175 cm, par rapport aux femmes de moins de 160 cm [34]. L'obésité ne semble pas influencer le risque de cancer ovarien en préménopause [35]. 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[35].

Dans notre série, l'indice masse corporelle au début de la prise en charge varie entre 17 kg/m<sup>2</sup> et 42 kg/m<sup>2</sup> avec une majorité de 42 % située entre 18.5 kg/m<sup>2</sup> et 24.9 kg/m<sup>2</sup>.

Quant à la taille, elle varie entre 1.50 et 1.72 avec une majorité de 49 % entre 1.51m et 1.60 m.

### **1.7. Tabac :**

Les femmes fumeuses régulières ont un risque accru de développer une tumeur mucineuse, mais l'implication du tabac sur les autres types histologiques de tumeurs invasives et à malignité atténuée n'est pas établie [36].

## 2. Facteurs protecteurs :

### 2.1 Contraception oestroprogestative :

L'effet protecteur des oestroprogestatifs sur le risque de survenue d'un cancer ovarien est connu depuis longtemps. Il s'explique par la baisse du nombre d'ovulations et de l'effet mutagène des proliférations cellulaires engendrées, la baisse du taux circulant des gonadotrophines, facteur de risque notamment en péri-ménopause, et le rôle bénéfique de la progestérone. En effet, certaines études ont observé un effet apoptotique de la progestérone sur des cellules ovariennes malignes humaines [37] [38]. Chez les femmes non porteuses de mutations BRCA, le risque relatif est de 0,4 % à 0,6 % après cinq ans de prise, avec une diminution du risque de 6 % à chaque année supplémentaire[39] [40]. Comme pour la grossesse, l'effet protecteur des oestroprogestatifs ne concerne que les tumeurs épithéliales non mucineuses.

Dans notre série, La notion de prise de contraception est précise chez 116 patientes : la contraception orale est utilisé chez 34 patientes soit 30 %, dont 32 % l'ont pris pour une durée plus de 5ans.

### 2.2 Parité :

La grossesse est un facteur protecteur. Le risque relatif de cancer ovarien chez une femme ayant eu un enfant par rapport à une nullipare est de 0,4 - 0,6 avec un bénéfice s'accroissant à chaque naissance [41][42]. Ce bénéfice est notamment retrouvé lorsque la dernière grossesse a lieu tardivement dans la vie génitale, période où le parenchyme ovarien présente souvent des lésions précancéreuses qui pourraient régresser à l'arrêt des ovulations[43] .

Dans notre série ,72 patientes sont nullipares soit 31 %.

**Tableau XXVIII : Pourcentage des nullipares dans notre série et dans la littérature.**

Etude	Nullipares
Benjelloun [11]	38.27%
Elwahli [16]	17.46%
Benhessou[10]	37%
Notre série	31%

### **2.3 Hystérectomie, ligature de trompes :**

Les femmes ayant eu une ligature tubaire ont un risque diminué de cancer ovarien de 32% à 39%, indépendamment de l'effet bénéfique de la grossesse, de l'allaitement et de la contraception oestroprogestative. Certains auteurs ont suggéré l'hypothèse de l'origine tubaire de certains cancers de l'ovaire [44]. Cet effet protecteur se retrouve notamment chez les porteuses de mutations BRCA1. Les explications physiopathologiques sont nombreuses : diminution de la vascularisation ovarienne, diminution du risque inflammatoire ovarien par voie rétrograde, diminution de l'ascension vers l'ovaire d'agents potentiellement cancérigènes comme le talc, l'amiante et les gels contraceptifs.

## **III. Etude clinique :**

### **1. Délai de consultation :**

Vu la situation intra péritonéale profonde de l'ovaire, le cancer ovarien est une maladie souvent insidieuse, caractérisée par une symptomatologie variée et aspécifique retardant ainsi le diagnostic positif. (Les deux tiers des cas sont diagnostiqués à un stade avancé).

Le retard de diagnostic est défini par un délai de consultation de plus de 3 mois de la date de l'apparition des premiers signes à la date de la première consultation .Il est souvent associé à un stade tardif et une survie moindre.

Dans la littérature, les données sur ce délai pour CO sont très parcellaires. En général, les patientes consultent souvent que plusieurs mois (en moyenne 6 mois) après l'apparition des premiers symptômes[45].

Ce délai est d'autant plus long que la tumeur est d'origine séreuse par rapport aux autres types histologiques[45].

Dans l'étude réalisée a l'Institut national d'oncologie de Rabat entre 1985 et 1991 à propos des cancers primitifs de l'ovaire [46], le délai de consultation moyen était de 8 mois.

Dans notre série, le délai de consultation varie entre 1 mois et 24 mois avec un délai moyen de 7 mois.

## **2. Circonstances de découverte :**

Elles sont variables et peuvent être :

### **2.1 Douleur :**

C'est le signe le plus précoce et le plus fréquent. Il s'agit souvent d'une sensation de pesanteur abdomino-pelvien, plus rarement, ce sont des névralgies crurales, sciatiques, ou inguinales par envahissement des plexus nerveux, ou des douleurs abdomino-pelviennes aiguës traduisant une complication mécanique.

Benhessou [10], rapporte ce signe chez 71% des patientes, sur une série de 82 cas de cancers ovariens.

Dans notre série, elle est constatée chez 67.6 % des patientes, seule ou en association avec d'autres symptômes, de siège le plus souvent pelvien ou abdomino-pelvien.

La fréquence de la symptomatologie douloureuse abdomino-pelvienne, observée dans plus de la moitié des cas, pourrait être due à la fréquence élevée des maladies inflammatoires pelviennes, souvent en relation avec les infections sexuellement transmissibles [47].

### **2.2 Augmentation du volume de l'abdomen :**

Elle peut être occasionnée soit par le volume important de la tumeur, soit par l'existence d'une ascite.

Pour Benhassou [10], il a retrouvée ce signe chez 37 % des patientes alors que Benjelloun [11] l'avait notée chez 66.66 % des cas .

Notre étude a retrouvé ce signe comme révélateur chez 49 % des patientes.

### **2.3 Ascite :**

Sa constatation est de mauvais pronostic, elle est d'abondance variable.

Boura [48] a retrouvé ce symptôme dans 32.25 % des cas comme signe révélateur de CO.

Benjelloun [11] a constaté 38 cas d'ascite, soit 46,91 %.

Dans notre étude, l'ascite est retrouvée chez 93 cas (soit 40.6 %) ; il s'agit d'ascite de moyenne ou de grande abondance.

### **2.4 Anomalies menstruelles :**

Elles sont à type de métrorragies, Les saignements sont parfois l'expression d'une métastase extra ovarienne locorégionale.

Benhessou [10] a constaté ce symptôme chez 17 % des patientes.

Sando [47] a constaté des métrorragies chez 13.33 % des cas.

Dans notre étude, elles sont retrouvées dans 11 % des cas, sous forme de métrorragies.

### **2.5 Retentissement générale :**

L'altération de l'état général (AEG) peut révéler une tumeur maligne, le plus souvent à un stade avancé.

Boura, [48] constate 20.94 % de cas d'AEG ayant révélé une tumeur maligne de l'ovaire dans une série de 82 cas.

Notre étude a retrouvé une altération de l'état général chez 73 patientes soit 32 %.

### **2.6 Syndrome compressif :**

Il s'agit des signes de compression ou d'envahissement urinaires (pollakiurie, dysurie), digestifs (constipation, occlusion) ou veineux (œdème d'un membre inférieur, phlébite, sciatgie).

Dans notre étude, nous avons observé ces signes de compression chez 19 patientes soit 8.3%. Elles sont à type de Constipation et de troubles urinaires. Nos résultats concordent aux données de Boura [48] qui a constaté des signes compressifs chez 9.67 % des cas.

### **2.7 Pertes vaginales :**

Il s'agit de pertes fréquentes et claires, blanches ou teintées de sang.

Dans notre étude, ce symptôme est rapporté par 12 patientes soit 5.2% comme signe révélateur de CO, isolé ou associé à d'autres signes.

### **2.8 Découverte fortuite :**

Les tumeurs malignes peuvent être découvertes par un examen systématique ou par une échographie dans le cadre d'autres symptômes indépendants, pelviens ou abdominaux, c'est pour cela des auteurs recommandent un examen gynécologique tous les 6 mois ou tous les ans pour toute femme âgée de plus de 35 ans.

Benhessou [10] sur une série de 182 cas rapportent une découverte fortuite du CO dans 13.7% des cas.

Dans notre série, 2 cas sont découverts fortuitement soit 0.87%.

**TableauXXIX: Circonstances de découverte dans notre série et dans la littérature.**

Etude	Période	Douleur	Distension abdominale	Ascite	Anomalies Menstruelles	AEG	Syndrome Compressif
Sando et al[47]	2003–2008	56.67%	-	26.67%	13.33%	-	-
Boura[48]	2000–2009	61.29%	32.25%	32.25	16.12%	20.94%	9.67%
Benhessou[10]	2010–2012	71%	37%	20.9%	17%	8%	16%
Benjelloun[11]	2010–2015	77.77%	66.66%	46.91%	18.51%	11.11%	28.39%
Notre série	2009–2018	67.6	49	40.6	11	32	8.3

### **3. Examen clinique [49] :**

L'examen doit être pelvien et abdominal, incluant palpation, percussion, toucher vaginal et toucher rectal.

L'examen abdominal, en cas de gros ventre, doit faire la part entre l'ascite libre (matité concave vers le haut) et la masse sus-pubienne plus rarement perçus (matité concave vers le bas). En cas d'atteinte épiploïque, on perçoit dans l'ascite un ou des nodules donnant le signe de glaçon.

L'examen pelvien recherche une masse pelvienne annexielle latéro-utérine suspecte par plusieurs caractéristiques : dure, Irrégulière, fixée, indolore, bilatérale ou associée à une induration néoplasique du cul-de-sac de douglas.

L'examen général : recherche un épanchement pleural, des adénopathies axillaires, inguinales, sus-claviculaires, une tumeur mammaire et apprécie de l'état général.

## **IV. Etude paraclinique :**

### **1. Imagerie :**

Les examens complémentaires sont réalisés pour plusieurs raisons dont les plus importantes est de diagnostiquer et confirmer l'origine ovarienne d'une masse pelvienne, faire le bilan d'extension et estimer le pronostic d'une tumeur suspecte.

#### **1.1. Echographie [50] :**

L'échographie abdomino-pelvienne ou endovaginale confirme l'image de masse, son caractère annexielle, uni ou bilatéral, et recherche des signes de malignité à type de :

- Hétérogénéité avec juxtaposition de zones solides et liquides ;
- Cloisons intrakystiques épaisses ;
- Végétations ;
- Epanchement péritonéale.



**Figure 24:** Echographie endovaginale d'un cystadénocarcinome séreux : Formation kystique à contour finement échoïque présentant des végétations au contact de la paroi interne.

### 1.2. Tomodensitométrie (TDM) :

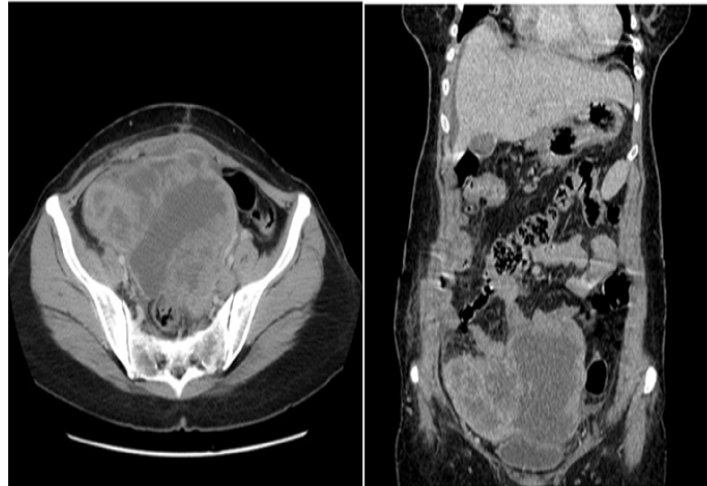
La TDM thoraco-abdomino-pelvienne permet de faire le bilan d'extension péritonéale et ganglionnaire qui sera affiné par l'intervention et de rattacher le plus souvent une masse pelvienne à l'ovaire. Elle est intéressante dans la surveillance post opératoire et le diagnostic précoce des récives.

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.

Avec opacification digestive et temps urinaire ; elle est l'examen le plus utilisé à titre préopératoire. Elle peut mettre en évidence une extension intestinale ; des adénopathies profondes ; des métastases hépatiques non repérées par l'échographie, ou déterminer le siège d'une obstruction urétérale.

Dans notre série la TDM TAP est réalisée chez toutes nos patientes.



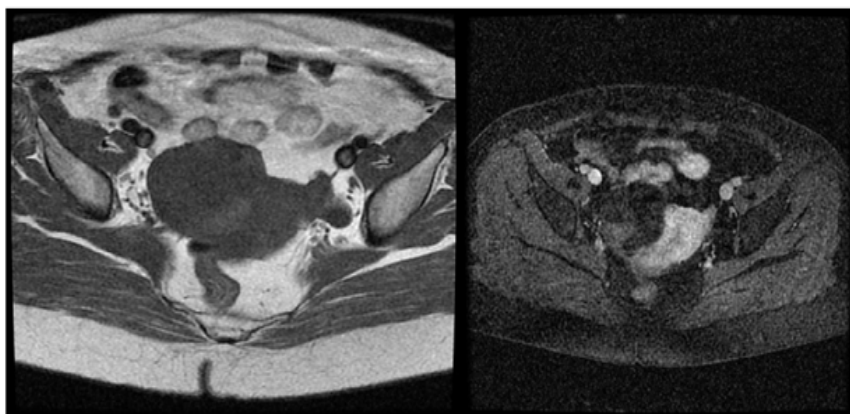
**Figure 25:** volumineuse masse pelvienne solido-kystique multiloculaire.

### **1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM est recommandée en seconde intention afin de caractériser les lésions ovariennes restant indéterminées ou pour rattacher à une origine ovarienne une masse pelvienne volumineuse non explorée totalement [51].

L'intérêt essentiel de cet examen réside dans le bilan d'extension local et abdominal et dans la surveillance à distance après traitement (diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et fibrose cicatricielle).

Dans notre série l'IRM est réalisée en première intention chez 9 patientes soit 4% ; et dans le cadre de bilan d'extension chez 15 patientes soit 6.5%.



**Figure 26 :** IRM coupe axiale : formation Kystique multiloculaire latéro-utérine droite.

**1.4. PET scan [52] :**

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.

**a. Caractérisation de la tumeur :**

La TEP-TDM n'a pas sa place en standard pour effectuer un diagnostic positif du cancer de l'ovaire.

**b. Bilan d'extension :**

La TEP n'est pas indiquée dans le bilan d'extension initial de la maladie, le statut ganglionnaire ne modifiant pas la prise en charge chirurgicale et la maladie péritonéale microscopique pouvant être source de faux négatifs.

**c. Recherche de récurrence :**

Priya Bhosal [53] a montré la nette supériorité de la TEP-FDG sur le scanner dans la recherche de récurrence : 86% de sensibilité et 100% de spécificité contre 76 et 90% respectivement lorsque CA125 est normal (mais en présence de signes d'appel cliniques). En présence de CA125 anormale, ces chiffres tendent même vers 100% de sensibilité et de spécificité pour TEP.

Dans notre série le TEP scan est réalisée chez 8 (3.5%) patientes pour la recherche des récurrences.

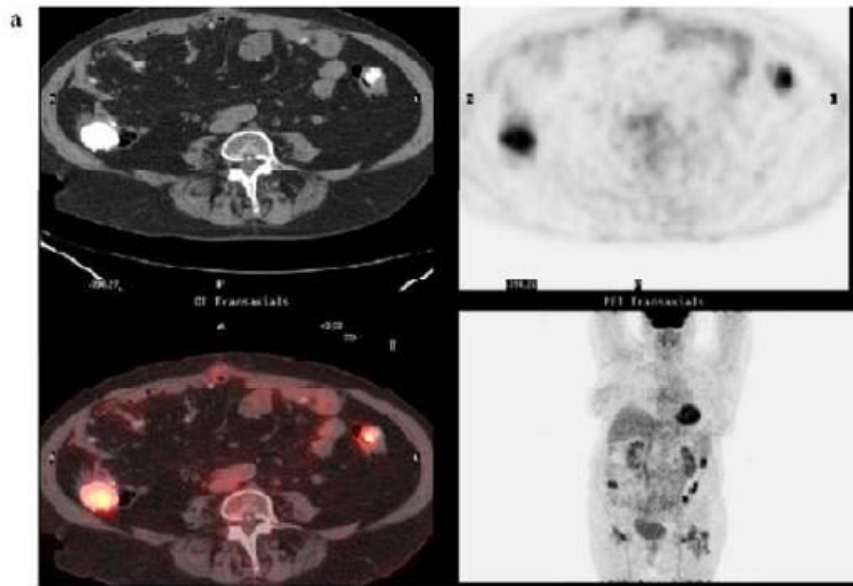


Figure 27: la TEP- TDM montre des foyers hyper- métaboliques au niveau colique droit et gauche avec présence de petites calcifications disséminées au niveau du péritoine, traduisant la présence d'une carcinose péritonéale.

## 2. Biologie – Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux sont des molécules exprimées par les cellules tumorales et libérées dans l'organisme, ils sont impliqués dans le dépistage, diagnostic, stadification et suivi des cancers.

### 2.1 Ca125 :

Il s'agit d'un déterminant antigénique d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire reconnu par l'anticorps monoclonal OC125 [54].

Différentes études immunohistochimiques ont démontré que le CA 125 est exprimé essentiellement par l'épithélium de couverture des cavités du corps humain[55].

Bast et al ont retrouvé des taux élevés en CA 125 plus fréquemment chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire (82%) que dans la population féminine générale (1 %), ou chez les femmes atteintes de pathologies bénignes (6%) ou encore chez les femmes atteintes d'un cancer non gynécologique (28.5%) [56].

La méta-analyse de Jacobs et Bast, regroupant les résultats de 15 études, a montré que le CA 125 était supérieur à 35 UI/ml dans 50% des cancers de stade I, 90% des cancers de stade II et plus de 92% dans les cancers de stade III et IV [57].

En conclusion, Le CA 125 est le marqueur tumoral sérique essentiel des cancers épithéliaux non mucineux de l'ovaire.

Selon la littérature :

Pour Bouanène [58], le taux du CA-125 est au-dessus de la valeur normale dans 89,74% des cas.

Tamar Safra [59] a trouvé un taux du CA-125 au-dessous de 35 UI/ml dans 14% et au-dessus de 35UI/ml dans 86% des cas.

Selon Benjelloun [11], Ce dosage a été réalisé chez 81 patientes dont 76 cas (93,82%) le dosage est élevé > 35U/ml et dans 5 cas (6,17%) il a été < 35U /ml.

Dans notre série ce dosage est réalisé chez toutes les patientes, revenant positif (> 35U /ml) chez 220 patientes (96 %).

**Tableau XXX: Taux de Ca125 dans notre étude et dans la littérature.**

Taux de CA125	Bouanène [58]	Tamar Safra [59]	Benjelloun [11]	Notre série
< 35U/ml	8 cas (10.25%)	9 cas (14%)	5 cas (6.17%)	9 (4%)
> 35U/ml	70 cas (89.74%)	55 cas (86%)	76 cas (93.82%)	220 ( 96%)

## 2.2 ACE :

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine oncofoetale sécrétée par l'intestin, le pancréas et le foie fœtal pendant les 2 premiers mois de grossesse.

Il 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. Cela concorde avec notre étude où le dosage est pratiqué chez 38 patientes et revenant positif chez 11 cas (28.94%).

### **2.3 CA19.9 :**

IL s'agit d'une glycoprotéine de type mucine exprimée par les cellules muqueuses, Il est principalement utilisée dans le suivi des cancers du tractus gastro-intestinal, en particulier du pancréas et de l'estomac.

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 [60].

Il peut être également élevé dans certaines affections bénignes (hépatite, pancréatite, diabète, mucoviscidose).

Le seuil retenu est de < 35 U/l

Dans notre série, Ce dosage est pratiqué chez 34 patientes, le dosage revenant positif chez 10 cas (29.41%).

## **3. Etude histologique :**

### **3.1 Type histologique :**

Les tumeurs ovariennes représentent un groupe hétérogène. Selon la dernière classification anatomopathologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2014), on distingue :

- Les tumeurs épithéliales
- Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique
- Les tumeurs germinales
- Les métastases ovariennes.

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 se développent à partir du revêtement coelomique de la surface ovarienne et des kystes d'inclusion séreux qui en dérivent.

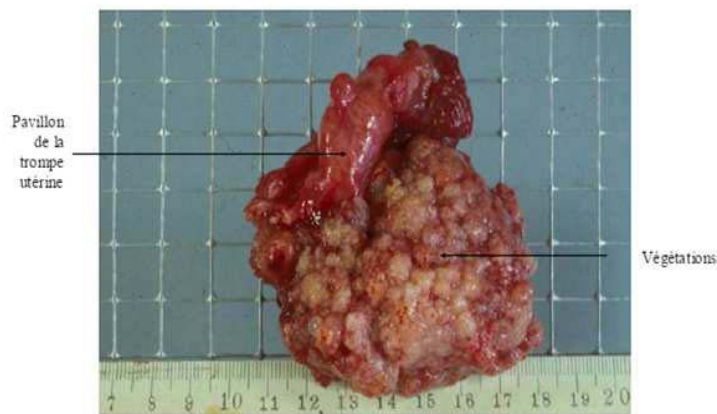
Elles sont subdivisées en cinq sous-types histologiques :

**a. Tumeurs séreuses :**

Elles sont caractérisées par une prolifération épithéliale identique à celle de l'épithélium de surface. La plupart des auteurs admettent qu'elles sont secondaires à une transformation de kystes d'inclusion de l'épithélium de surface. Elles représentent 40% des cancers de l'ovaire et surviennent entre 50 et 60 ans (âge moyen de 56 ans). Les lésions sont bilatérales dans deux tiers des cas.

**a.1. Macroscopie :**

On distingue 3 aspects macroscopiques : kystiques, solides, ou mixtes. Le tissu tumoral apparaît friable souvent nécrosé et hémorragique.



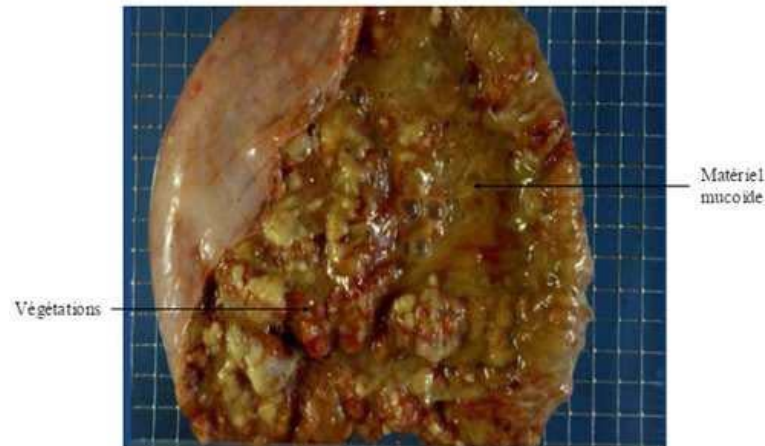
**Figure 28:** Cystadénocarcinome séreux : tumeur extériorisée à la surface de l'ovaire[16].

**a.2. Microscopie :**

Les adénocarcinomes séreux sont définis par un mode de croissance invasif, les atypies cytonucléaires sont généralement marquées.

**b. Tumeurs endométrioïdes :**

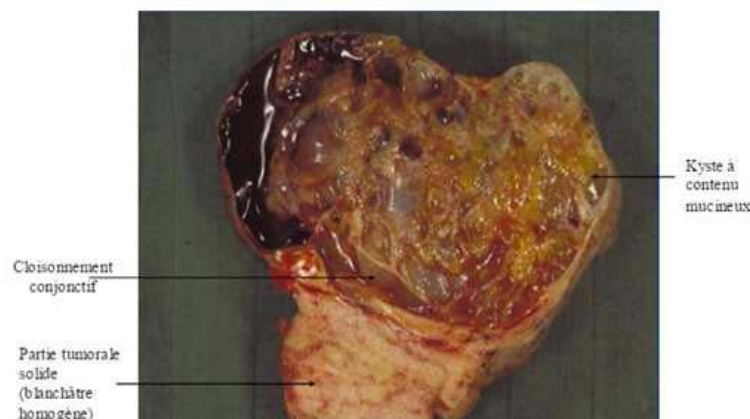
Elles sont caractérisées par la présence de glandes tubulaires ressemblant à celles de l'endomètre. Elles représentent 20% des cancers de l'ovaire, sont bilatérales dans 30% des cas et surviennent entre 50 et 60 ans. Dans 15 à 30% des cas elles sont associées à un adénocarcinome de l'endomètre synchrone ou pas.



**Figure 229** : Adénocarcinome endométrioïde : tumeur mixte enfermant quelques kystes[16]

**c. Tumeurs mucineuses :**

Elles 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 30**: Cystadénocarcinome mucineux : tumeur kystique à contours irréguliers mais à surface externe lisse[16]

**d. Tumeurs à cellules claires :**

Elles sont caractérisées par la présence de cellules épithéliales volumineuses avec un cytoplasme abondant. Elles représentent 5 % des cancers de l'ovaire et surviennent entre 40 et

70 ans. Le diagnostic différentiel se fait avec les dysgerminomes, les métastases des adénocarcinomes à cellules claires. Ces adénocarcinomes sont bilatéraux dans 5% des cas.

**e. Tumeurs de Brenner ou à cellules transitionnelles :**

Elles représentent moins de 3% des cancers de l'ovaire et surviennent entre 40 et 50 ans. Elles sont le plus souvent bénignes et unilatérales.

**f. Tumeurs mixtes épithéliales :**

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

**g. 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.

**Tableau XXXI: Comparaison de nos résultats en terme de type histologique avec la littérature :**

Etude	Année	Séreux %	Mucineux %	Endométrioïde %	Cellules claires %	Brenner %
Ben fatma [15]	1994-2004	58.5	16.3	11	6	-
Brun [17]	1975-1995	44	10	30	5	-
Lurie [61]	1993-2007	45	10	17	12	-
Sando [47]	2003-2008	60	23.33	-	10	-
Riedinger [62]	1988-1996	71.7	5.5	9.1	1.2	-
Benhassou[10]	2010-2012	53.8	22	9.3	2.7	1
Elwahli [16]	2011-2015	65.07	9.52	4.76	19.04	1.58
Benjelloun [11]	2010-2015	67.90	11.11	13.58	6.17	1.23
Notre série	2009-2018	53	12	7	3	1

### **3.2 Le grade histologique :**

Depuis les années 2000, la classification de référence (OMS 2003) pour les carcinomes séreux 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 [63].

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 et grade 3, les plus fréquentes, comprenant les tumeurs totalisant un score de 8 ou 9.

Il faut préciser que les carcinomes séreux de bas grade ne représentent que 10% des carcinomes séreux tandis que les hauts grades sont majoritaires (90% restant).

Pour les tumeurs endométrioïdes, leur grade est basé sur l'architecture tumorale et les atypies nucléaires selon le grading FIGO utilisés dans les cancers de l'endomètre.

**Tableau XXXII: Comparaison de nos résultats et ceux de la littérature en terme de grade histologique.**

<b>Etude</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>
Elwahli [16]	5.55 %	72.22%	22.22%
Benjelloun [11]	2.4%	29.3%	68.3%
Notre série	17%	27%	56%

### **3.3 Immunohistochimie :**

Elle contribue à la différenciation des 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-béata et n'expriment ni WT1 ni P53.

#### **4. Classification F.I.G.O :**

La classification anatomo-pathologique des gynécologues obstétriciens (F.I.G.O) nous a permis de classer les patientes selon les lésions qu'elles présentent. Elle dicte la conduite thérapeutique ainsi que les différentes modalités chirurgicales.

Le cancer épithélial de l'ovaire est diagnostiqué dans 70% à 80% des cas au stade de dissémination péritonéale (stade III) ou métastatique (stade IV).

**Tableau XXXIII: Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives.**

T	N	M	Stades FIGO	Définition
<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade I</b>	<b>Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)</b>
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit rupture capsulaire</li> <li>• soit tumeur à la surface des ovaires</li> <li>• soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal</li> </ul>
<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade II</b>	<b>Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne</b>
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
<b>T3</b>	<b>et/ou N1</b>	<b>M0</b>	<b>Stade III</b>	<b>Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétro péritonéale</b>
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétro péritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
<b>Tous T</b>	<b>Tous N</b>	<b>M1</b>	<b>Stade IV ***</b>	<b>Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)</b>

- \* : stade IC

- IC1 : rupture peropératoire
- IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

- IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
- **\*\* : stade IIIA**
  - IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)
    - IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie  $\leq$  10 mm
    - IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie  $>$  10 mm.
  - IIIA2 : extension péritonéale microscopique extrapelvienne  $\pm$  adénopathies.
- **\*\*\* : stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance**
  - IVA : plèvre (cytologie positive)
  - IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinale

Ben Fatma [15] a rapporté que les métastases étaient hépatiques dans 61% des cas, pleurales dans 39% des cas et pulmonaires dans 13% des cas.

Dans la série de Wu et al [64], les métastases ganglionnaires ont été trouvées dans 57,8% des cas.

Bonne foi et al [65] ont retrouvé que les localisations étaient pleurales dans 33% des cas, hépatiques dans 26% des cas, lymphatiques dans 13% des cas et pulmonaires dans 3% des cas.

Dans notre série, 74 % des patientes ont présenté un stade avancé au moment de diagnostic. Les métastases ont été lymphatiques chez 14 patientes soit 29,8%, hépatiques dans 37 % des cas, pleurales dans 30% des cas et pulmonaires dans 24% des cas.

**Tableau XXXIV: Comparaison entre nos résultats et ceux de la littérature en terme de stade FIGO de diagnostic.**

Stades	Brun[23]	Bouanène[58]	Benhassou[10]	Elwahli[16]	Benjelloun[11]	Notre série
Stade I	21 %	7.62%	17%	6.34%	11.09%	21%
Stade II	7%	2.52%	27%	11.11%	7.4%	6%
Stade III	52%	61.54%	36%	58.73%	43.19%	45%
Stade IV	20%	14.1%	19%	23.80%	38.27%	29%

## **V. Traitement :**

### **1. Buts :**

- Obtenir la rémission la plus complète.
- 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.

### **2. Moyens :**

La prise en charge thérapeutique des CEO est multidisciplinaire, repose essentiellement sur une chirurgie adaptée associée dans la majorité des cas à une chimiothérapie. La radiothérapie n'a pas d'indication (en dehors d'essais cliniques).

#### **2.1. Chirurgie :**

Elle reste un élément essentiel dans la prise en charge des cancers de l'ovaire. En effet, elle intervient à plusieurs niveaux: prévention, diagnostic, stadification, traitement, surveillance du traitement complémentaire et enfin palliation.

##### **a. Voie d'abord :**

La voie d'abord de référence est la laparotomie médiane. La voie coelioscopique peut être choisie par une équipe expérimentée à condition de réaliser une évaluation exhaustive.

##### **b. Chirurgie initiale :**

###### ***b.1. Chirurgie Standard :***

Le standard de prise en charge chirurgicale des patientes atteintes de cancer ovarien consiste en une chirurgie complète optimale (pas de résidu tumoral) par laparotomie médiane permettant une exploration complète de l'abdomen, elle comprend [66] :

- Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.
- Une cytologie péritonéale et aspiration du liquide d'ascite

- Une omentectomie infracolique
- Un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique
- Des biopsies péritonéales

- une hystérectomie avec annexectomie bilatérale :

Elle est réalisée en raison :

- Des greffes métastatiques possibles sur la séreuse utérine ou l'endomètre,
- De l'association d'un adénocarcinome simultané de l'endomètre (20 % dans les formes endométriales [67]).
- la bilatéralité fréquente des lésions ovariennes (65 % dans les formes séreuses).

- Omentectomie :

Le taux de métastases occultes épiploïque 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 IIIA chez 3 à 11 % des patientes. En outre l'omentum reste le siège quasi-constant de rechute.

Pourtant, Cress et al [68], dans leur étude, rétrospective multicentrique sur 729 patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade I ou II, ne mettaient pas en évidence de différence significative sur la survie à 5 ans entre les patientes ayant eu ou non une omentectomie : (82 % vs 71,3 % respectivement).

L'omentectomie est «infracolique» lorsqu'il n'y a pas de dissémination péritonéale visible et «infra-gastrique» dans le cas contraire.

- Cytologie péritonéale :

Le taux de cytologie péritonéale positive dans les cancers de l'ovaire à un stade I ou II varie dans la littérature de 20,9 % à 27 %, et responsable d'une sur-stadification des patientes dans 4,3 % à 52 % des cas.

Dans l'étude de Davidson et al [69], parmi les patientes sur-stadifiées par une cytologie péritonéale positive, 21 % ont récidivé dans les 53 mois contre 12 % chez les patientes avec une

cytologie péritonéale négative, elle apparaît ainsi comme un facteur pronostique péjoratif sur la survie lorsqu'elle est positive.

- Biopsies péritonéales :

Elles doivent être multiples et réalisées à l'aveugle au niveau (du cul-de-sac de Douglas, du péritoine vésical, des gouttières pariétocoliques droit et gauche, de la coupole diaphragmatique droite.

Pour les stades précoces, le taux de métastases occultes péritonéales varie de 1,1 % à 16%. La réalisation de ces biopsies entraîne une sur-stadification de 4 % à 7,1 % [70].

- Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique :

le taux d'envahissement ganglionnaire atteint 12 % à 25 % dans les stades I et de 20 % à 50 % dans les stades II [71] [72].

Dans 12% des cas, cette atteinte ganglionnaire est isolée sans atteinte cytologique ou histologique du péritoine.

La réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce [66].

En outre, 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 »).

Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'atteinte ganglionnaire les carcinomes mucineux expansifs, Il n'est pas recommandé de réaliser une lymphadénectomie pelvienne ou lombo-aortique dans le sous type mucineux expansif [66] [73].

- Appendicectomie :

Le taux de métastases appendiculaires dans les cancers de l'ovaire tous types histologiques confondus à un stade présumé précoce varie de 0 % à 26,7 % . Dans le sous-type mucineux, ce taux peut atteindre 53 % si l'appendice est macroscopiquement anormal [66].

**b.2. Cytoréduction :**

La survie dans les cancers de l'ovaire à un stade avancé est directement liée à la taille du résidu tumoral en fin d'intervention. L'étendue des lésions avant chirurgie influence moins la survie que l'obtention d'un reliquat nul en fin d'intervention [74].

Une différence significative de la médiane de survie est rapportée dans l'étude de Chi et al [75], passant de 106, 66, 48 et 33 mois pour des reliquats macroscopiques postopératoires respectivement nul, inférieur ou égal à 5 mm, 6 mm–1 cm et supérieur à 1 cm.

Une étude plus récente confirme bien qu'une approche chirurgicale agressive permettant d'obtenir une Cytoréduction macroscopique complète, assure une survie plus longue, la SG médiane étant de 69 mois pour les patientes traitées agressivement et de 44,8 mois pour celles soumises à une chirurgie conservatrice, sans accroître la mortalité opératoire [76].

Ainsi, depuis le début des années 2000, le taux de résection optimale rapporté dans les études ne cesse d'augmenter. L'équipe de Chi et al, rapporte au sein d'une même équipe un taux de cytoréduction optimale passant de 45 % en 2000 à 80 % en 2009[77].

La qualité de la chirurgie d'exérèse réalisée doit donc être plus tôt relatée en exprimant directement la taille du reliquat macroscopique laissé en place en fin d'intervention ou de la somme des reliquats [74].

Le taux de chirurgie optimale dans la série de Ben Fatma [15] est de 38,5%. Dans la littérature, il varie de 8 à 98%.

Dans notre série, le taux de chirurgie optimale est de 26.5%.

**Tableau XXXV: Résidu post opératoire dans notre série et les autres études.**

	Ben fatma [15]	Bonne Foi [65]	Kojs [78]	Elwahli [16]	Notre série
<b>R0</b>	38.46%	4%	23%	28.57%	26.5%
<b>R1</b>	-	10%	49%	55.5%	21.68%
<b>R2</b>	61.53%	82%	28%	15.8%	51.8%

### **3. Chirurgie d'exérèse secondaire ou (chirurgie de rattrapage):**

Soixante-quinze pour cent des patientes ayant bénéficié d'un traitement de première ligne adapté récidivent. Dans 50 % des cas, la récurrence se manifeste sous la forme d'une carcinose péritonéale qui, dans la majorité des cas, exclut une approche chirurgicale.

Néanmoins, celle-ci pourrait avoir un intérêt chez des patientes jeunes en bon état général, pouvant bénéficier d'une résection complète des lésions, ayant un intervalle long entre la fin du traitement initial et la récurrence et pouvant bénéficier d'une chimiothérapie de rattrapage après cette chirurgie [79].

Les patientes ayant eu une combinaison chirurgie de rattrapage et chimiothérapie ont une réduction du risque de décès de 72 %. La série de Chi et al. montre également un bénéfice en termes de survie en faveur de la chirurgie de cytoréduction secondaire [80].

Les taux de mortalité et de morbidité sont les mêmes que ceux décrits lors de la chirurgie de cytoréduction primaire. Le bénéfice est d'autant plus important que la récurrence est tardive [80].

Ainsi, un délai précoce de survenue de la récurrence, un nombre élevé de sites de récurrence, un mauvais état général et la présence d'une ascite sont des critères de pronostic défavorable.

Au total, la chirurgie de la rechute des cancers de l'ovaire est une chirurgie lourde, polyviscérale, qui exige un niveau de compétence de chirurgie cancérologique avancé dans un environnement médicochirurgical adapté.

### **4. Chirurgie d'intervalle :**

Elle consiste à la réalisation d'une exérèse tumorale après quelques cures de chimiothérapie première (en général 3 cures) pour améliorer la résectabilité tumorale et réduire la morbidité post opératoire.

En effet, Ansquer et al. ont montré que la chirurgie d'intervalle, après une moyenne de quatre cycles de chimiothérapie, permettait d'obtenir une chirurgie complète chez 80 % des 54 patientes jugées initialement non résécables [81].

Kehoe et al ont constaté que Les complications postopératoires de grade 3 ou 4 et les décès dans les 28 jours suivant l'opération étaient plus fréquents dans le groupe chirurgie primaire que dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle (60 [24%] de 252 femmes contre 30 [14 %] de 209,  $p=0-0007$ , et 14 femmes [6 %] contre 1 femme [ $<1\%$ ],  $p=0-001$ ) [82].

## **5. Chirurgie conservatrice :**

Ce type de chirurgie s'adresse aux femmes jeunes désirant conserver leur fertilité. Elle consiste en une kystectomie uni ou bilatérale, une ovariectomie ou une annexectomie unilatérale, préservant ainsi l'utérus et l'annexe controlatérale si ceux-ci sont sains. (la discussion sur la fertilité doit être mentionnée dans le dossier de la patiente)

Le traitement conservateur est proposé pour les patientes ayant un stade Ia, cancers non à cellules claires, bilan d'extension chirurgical complet négatif et ovaire controlatéral sain. Une surveillance étroite doit être réalisée et une hystérectomie avec annexectomie controlatérale est conseillée après avoir eu les enfants désirés [83].

La préservation de l'utérus avec salpingo-ovariectomie bilatérale peut être envisagée chez certaines jeunes patientes présentant un carcinome invasif de stade IB à bas grade et une biopsie de l'endomètre normale, mais il ne s'agit pas d'une prise en charge standard, et il existe peu de données à l'appui de cette politique [73].

## **6. Chirurgie prophylactique :**

Dans le cas où une prédisposition génétique est avérée, une chirurgie prophylactique peut être proposée.

L'indication de cette chirurgie doit être validée au sein d'une concertation multidisciplinaire comportant au moins un oncologue, un chirurgien, un psychologue et un onco-généticien [84].

Elle réduit le risque de cancer de l'ovaire, trompe ou péritoine de 85 à 96%. Cette chirurgie prophylactique est envisageable à partir de l'âge de 35 ans s'il n'y a plus de désir de grossesse [85].

### **6.1. Traitement médical :**

#### **a. Chimiothérapie :**

La chimiothérapie est indiquée dans la majorité des cas selon la plupart des auteurs. Les principaux produits qui ont été utilisés jusqu'à présent sont:

- Les alkylants: cyclophosphamide .
- Les sels de platine: Cisplatine et Carboplatine .
- Les anthracyclines.
- Les taxanes

#### *a.1. Chimiothérapie néoadjuvante :*

Dans la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire, la chimiothérapie néoadjuvante permet de réduire le taux de complication postopératoire et d'augmenter le taux de cytoréduction complète en chirurgie d'intervalle. Elle n'a cependant pas d'effet sur la survie, mais ses avantages font d'elle le choix préféré de plusieurs équipes [86] [87].

La chimiothérapie néo-adjuvante pourra être proposée en cas de [88] :

- Résection complète non envisageable en chirurgie première ;
- Altération de l'état général ou co-morbidités ou patiente âgée (diminution de la morbidité et amélioration de la qualité de vie) ;
- Stade IV notamment avec lésions intra hépatiques multiples ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire.

- 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.

Dans la grande majorité des essais cliniques ayant évalué la chimiothérapie périopératoire, les patientes étaient traitées par la combinaison standard Carboplatine AUC 5 ou 6 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour 3 cures (voire jusque 4 cures dans les essais SCORPIO et JCOG 0602 avant chirurgie, puis 3 cures au minimum en période postopératoire. Avec un total de 6 à 9 cures sur l'ensemble de la prise en charge [88].

Dans notre série, La chimiothérapie néoadjuvante est faite chez 47 patientes soit 20.5%, dont 34 (72.3 %) patientes ont bénéficié du protocole Paclitaxel-Carboplatine, 8 (17%) patientes du protocole Paclitaxel-Carboplatine-bevacizumab et 5 (10.6 %) du protocole cyclophosphamide - cisplatine. Avec un nombre de cures situé entre 3 et 9 cycles avec une moyenne de 5 cycles.

#### *a.2. Chimiothérapie adjuvante :*

L'analyse de la littérature a montré que : la chimiothérapie adjuvante basée sur un sel de platine en monothérapie (notamment le carboplatine) ou en association permet une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale à 10 ans dans les stades précoces .

Dans les 2 essais ACTION [89] et ICON-1[90], environ 450 patientes ont reçu soit une chimiothérapie adjuvante (comportait un sel de platine mais pas de taxane) , soit ont été surveillées. Un avantage en survie sans récurrence en faveur de la chimiothérapie adjuvante est observé dans les 2 essais. L'actualisation des données de survie globale à 10 ans de l'essai ICON-1 a retrouvé une amélioration de la survie sans rechute de 10 % (de 60 à 70 %) et de la survie globale de 9 % (64 % à 73 %) pour les patientes recevant la chimiothérapie.

Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie est compris entre 3 et 6.

la plupart des essais cliniques débutent la chimiothérapie moins de 4 semaines après la chirurgie, une étude rétrospective sur 3 essais cliniques randomisés rapporte la valeur pronostique d'une chimiothérapie commencée après 19 jours [88].

Dans notre série , La chimiothérapie adjuvante est indiquée chez 87 patientes soit 38 % , dont 54 (62%) ont bénéficié du protocole paclitaxel carboplatine , 20 (23%) du protocole cyclophosphamide -cisplatine , 8 (9%) du paclitaxel-carboplatine-bevacizumab , 3 (3.4%) du cyclophosphamide -carboplatine et 2 (3%) du protocole paclitaxel -cisplatine.

L'utilisation de protocole cyclophosphamide -cisplatine dans cette ligne est expliquée par la non disponibilité du paclitaxel et du carboplatine au service et par le manque des moyens chez la patiente.

Le délai entre l'intervention chirurgicale et la première cure de chimiothérapie adjuvante varie entre un mois et 4 mois avec une moyenne de 2 mois.

Nombre de cycles\_est entre 2 et 8 cycles avec une moyenne de 5 cycles.

### *a.3. Chimiothérapie de 1ère ligne :*

L'association de référence utilisée dans la plupart des essais cliniques est carboplatine (AUC 5 ou 6) a` j1 et paclitaxel (175 mg/m2 sur 3 h) à j1, toutes les 3 semaines.

D'abord, il est démontré dans les études de GOG-111[91] ET OV-10 [92] la supériorité de chimiothérapies associant le cisplatine et le paclitaxel par rapport aux standards de l'époque combinant cisplatine et cyclophosphamide en termes de survie globale et de survie sans progression. avec un bénéfice en survie globale significatif d'environ 14 % pour la première étude et de 10 % pour la deuxième .

Ces 2 essais cliniques installaient donc l'association cisplatine et paclitaxel comme le nouveau traitement standard.

Plus tard, GOG-158 et AGO-OVAR 3 [93] ont prouvé une équivalence en efficacité entre cisplatine-paclitaxel et carboplatine-paclitaxel sur la survie globale et sans toxicité.

En termes de toxicité, les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux, et métaboliques étaient plus fréquents dans le bras cisplatine.

L'oxaliplatine a été évalué en association avec le cyclophosphamide dans un seul essai avec une efficacité similaire a` l'association cisplatine-cyclophosphamide) [94].

En raison de son profil de toxicité, le paclitaxel peut être contre-indiqué chez certaines patientes. Plusieurs essais de phase III ont comparé l'association carboplatine et paclitaxel avec d'autres combinaisons à base de carboplatine :

- carboplatine AUC 5 et docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines dans L'essai SCOTROC [88].
- carboplatine AUC 5 à j1 et gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> à j1 et j8, toutes les 3 semaines chez 820 patientes (essai TCON) [88].
- carboplatine AUC5 à j1 et doxorubicine liposomale pégylée 30 mg/m<sup>2</sup> à j1, toutes les 3 semaines (MITO-2) chez 820 patientes [95].

Aucune supériorité en efficacité au traitement standard par carboplatine-paclitaxel n'a été démontrée en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale.

Plusieurs essais de phase III [96] [97] [98] 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 patients traités avec 3 agents de chimiothérapie par rapport à celles traitées avec une bithérapie à base de platine et de taxane.

Dans la grande majorité des essais cliniques de phase III, le nombre de cures de chimiothérapie était de six cycles, voire 9 cycles pour certains essais.

Les essais de phase III randomisées ayant évalué l'intérêt de stratégies de consolidation par chimiothérapie de maintenance n'ont jamais démontré leur supériorité sur l'approche classique. Une méta-analyse de la Cochrane a confirmé l'absence de supériorité de stratégies de maintenance à base de platine, taxane ou anthracycline [99].

- Fractionnement et augmentation de la dose-intensité du paclitaxel :

Un essai de phase III japonais JGOG-3016 [100] comparant le schéma standard carboplatine AUC 6 et paclitaxel 180 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, avec le schéma intensifié carboplatine AUC 6 et paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> au j1, j8 et j15, toutes les 3 semaines, avait démontré la supériorité du bras intensifié en survie sans progression (28,0 vs 17,2 mois) et en

survie globale à 3 ans (72,1 vs 65,1 mois). En revanche, la toxicité de ce schéma de traitement intensifié avait été plus importante, principalement hématologique. Les réserves concernant cet essai sont que la population était majoritairement asiatique avec un métabolisme possiblement différent de la population caucasienne.

Par contre, le schéma fractionné intensifié n'a pas montré de supériorité par rapport au schéma standard dans un essai de phase III randomisé américain ultérieur (GOG-0262) [101]. En outre, le bras fractionné était associé avec une augmentation légère du risque d'anémie et de neuropathie périphérique.

➤ Fractionnement sans augmentation de la dose-intensité du paclitaxel :

L'étude MITO-7 [102] a comparé le schéma fractionné hebdomadaire du carboplatine (AUC 2 à j1, j8, et j15) et du paclitaxel (60 mg/m<sup>2</sup> à j1, j8, et j15) toutes les 3 semaines avec le schéma standard carboplatine AUC 6 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines chez 822 patientes. La survie sans progression n'était pas augmentée dans le bras fractionné (18,3 mois contre 17,3 mois), de même que la survie globale (survie globale à 24 mois 77,9 % vs 78,3 %). Cependant, les patientes traitées par le schéma fractionné présentaient de meilleurs résultats de qualité de vie, en raison de toxicités hématologiques et neurologiques et d'alopécies moins marquées. Ce schéma peut donc être discuté pour des patientes chez qui on souhaite limiter les effets indésirables.

Dans notre série, 86 patientes soit 37,55% ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne, dont 37 ont bénéficié du protocole paclitaxel carboplatine, 25 du paclitaxel-carboplatine-bevacizumab, 10 du protocole gemcitabine carboplatine-bevacizumab, 9 du protocole gemcitabine-carboplatine, 2 du protocole paclitaxel-cisplatine, 2 ont été mises sous Folfox et une sous cyclophosphamide orale.

**b. Thérapie ciblée :**

*b.1. Les antiangiogéniques :*

L'angiogénèse joue un rôle primordial dans l'extension tumorale, 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.

Ainsi les molécules antiangiogéniques occupent 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.

✪ Bévacizumab :

Il est démontré dans deux essais randomisés de phase III GOG 218 [103] et ICON [104] que l'ajout de bevacizumab à la dose de 7,5 et 15 mg/kg toutes les 3 semaines en combinaison avec la chimiothérapie puis en maintenance pur un maximum de 15 mois, améliore la survie sans progression des cancers de l'ovaire avancés de stade III et IV de 4 mois tous stades confondus avec un meilleur bénéfice pour les sous-groupes de patientes de moins bon pronostic (Stade IV et les Stades III avec résidu tumoral post chirurgie et patiente non opérée).

Dans notre série 58 patientes (25%) ont bénéficié d'une thérapie ciblée à base de bevacizumab (Avastin®) combinée à la chimiothérapie et en maintenance.

✪ Pazopanib :

Il s'agit d'un inhibiteur multikinase anti-VEGF-R, PDGFR et c-kit. L'essai de phase III AGO-OVAR16 [104] a démontré un gain de 5.6 mois en terme de SSP chez les patientes traitées par pazopanib en maintenance après une première ligne de chimiothérapie standard par carboplatine. Hormis, en terme de tolérance, les effets indésirables étaient marqués et la balance bénéfices-risques étant défavorable en comparaison avec celle du bevacizumab, le laboratoire GSK a préféré retirer la demande d'autorisation de ce traitement dans le traitement de maintenance du cancer de l'ovaire.

⊗ Nintedanib :

L'essai de phase III OVAR-12[105] 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. Inhibiteurs de PARP : OLAPARIB :*

Les PARP, dont la PARP 1, sont des enzymes impliquées dans la réparation des cassures monobrin de l'ADN. Les protéines BRCA1 et 2 sont quant à elles nécessaires à la réparation des cassures double brin induites notamment par une chimiothérapie à base de sels de platine. Il est donc légitime de cibler les tumeurs avec contexte de mutations constitutionnelles BRCA, pour tester l'efficacité d'une nouvelle classe thérapeutique, les anti PARP.

L'essai de phase III SOLO1[106] avait pour objectif principal de démontrer la supériorité liée au traitement de maintenance par olaparib sur la survie sans progression (SSP). Au total, 391 patientes de stade III-IV, présentant une mutation BRCA1/2, ont été incluses, randomisées 2:1 entre olaparib et placebo après la fin de la séquence initiale de traitement comportant chirurgie et chimiothérapie à base de carboplatine. Le traitement de maintenance était donné jusqu'à progression, et ce pour une durée maximale de 24 mois. L'objectif principal de l'étude est très largement atteint, avec une SSP médiane non mesurable dans le groupe olaparib vs 13,8 mois dans le groupe placebo. Cela correspond à une amélioration d'environ 3 ans de la SSP médiane.

Au total, l'olaparib en traitement de maintenance pour 24 mois améliore la survie sans progression de manière cliniquement pertinente des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III à IV, présentant une mutation BRCA1/2.

**c. Immunothérapie :**

L'immunothérapie, propose aujourd'hui de nouvelles perspectives dans le traitement des cancers ovariens.

Le CEO, comme la plupart des cancers, est une tumeur immunogène, c'est-à-dire qu'elle exprime des antigènes (Ag) de tumeur. Le premier Ag découvert dans le CEO est la protéine HER2/neu, récepteur membranaire impliqué dans la prolifération cellulaire . D'autres Ag de tumeur ont été identifiés dans le CEO comme le Ca125, le Ca15.3, le récepteur aux folates , *epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM), TP53 ou encore les Ag du groupe testis (NY-ESO1, MAGE, BAGE. . .) [107].

Ces Ag de tumeurs permettent à « l'hôte » de déclencher une réaction immunitaire dite adaptative, dirigée contre les cellules tumorales, reconnues comme des cellules du « non-soi ». Cette réaction est médiée par des cellules immunitaires cytotoxiques qui vont infiltrer la tumeur pour exercer leur action antitumorale. Cette infiltration lymphocytaire tumorale par des lymphocytes intratumoraux (TIL) va conditionner le pronostic de la patiente. Ainsi, Zhang et al ont pu démontrer que la présence de TIL était un facteur pronostique majeur : toutes patientes confondues (réponse complète, incomplète ou nulle à la chirurgie et la chimiothérapie) l'absence de TIL implique une survie à 5 ans de moins de 5 % [107].

Cependant Le microenvironnement tumoral est caractérisé par de nombreuses molécules immunosuppressives, responsable d'un échappement immunitaire et induit un climat d'immunotolérance favorable à la croissance tumorale.

Plusieurs essais de phase III évaluant la place de l'immunothérapie (anti PD1 et PD-L1 et anti CTLA4) en combinaison avec la chimiothérapie et en maintenance après chimiothérapie sont sur le point de débiter ou sont en cours [88].

Il n'existe pour l'instant aucun résultat montrant un rôle de l'immunothérapie à ce stade de la maladie [88].

**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.

Aucun essai clinique n'a évalué la place d'un traitement d'hormonothérapie dans les cancers de l'ovaire avancés en 1re ligne, que ce soit d'emblée ou en maintenance post chimiothérapie [88].

**6.2. Radiothérapie :**

Il n'y a pas d'indication à la radiothérapie dans la prise en charge initiale hors essai clinique. En cas de récurrence, la radiothérapie peut être discutée pour des localisations tumorales limitées et particulières [108].

**7. Indications [73][109]:**

Le traitement des cancers ovariens est multimodal nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire.

**\*Stade précoces I-IIA :**

On pratique généralement une chirurgie standard « debulking surgery » , suivie dans la majorité des cas d'une chimiothérapie adjuvante.

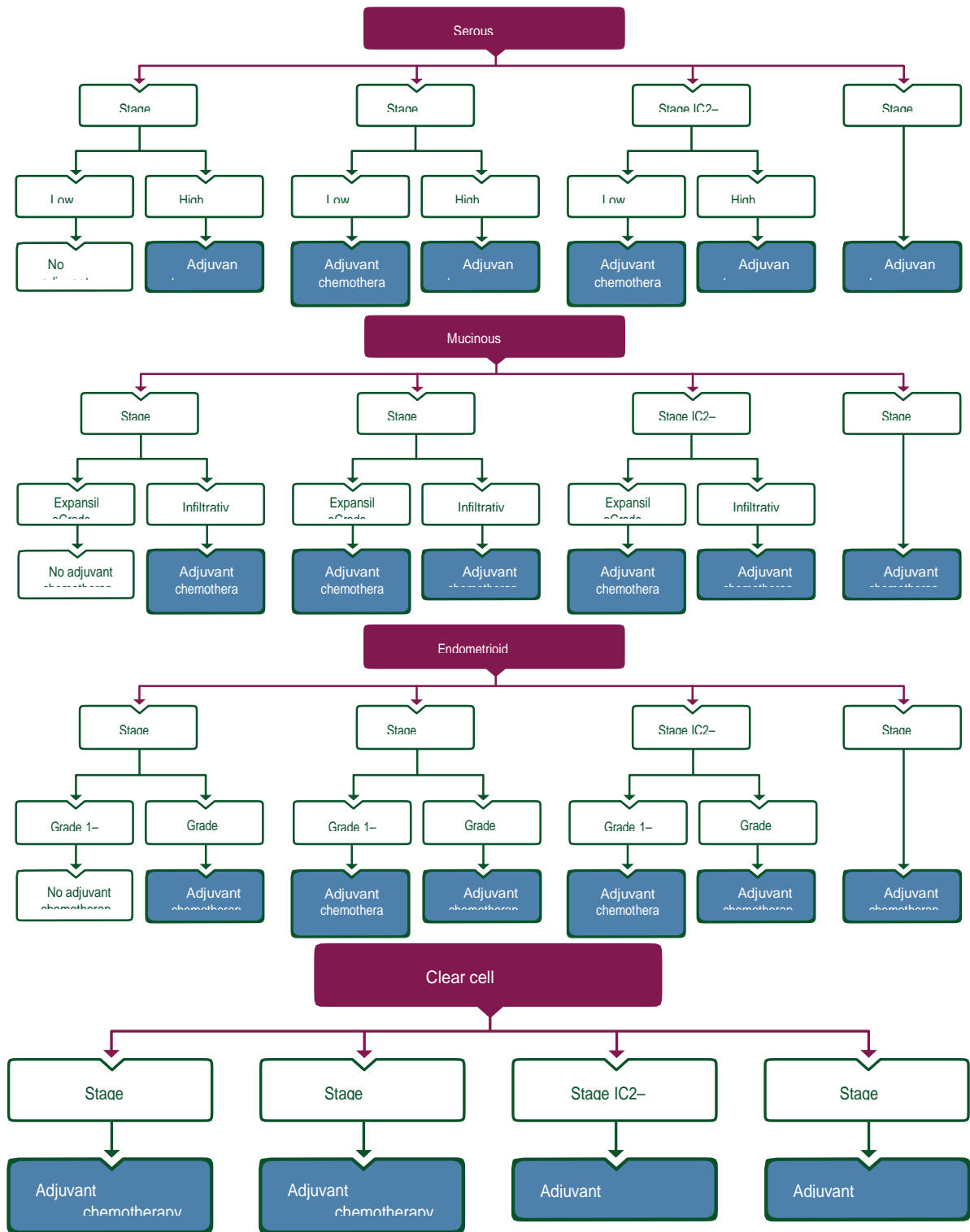
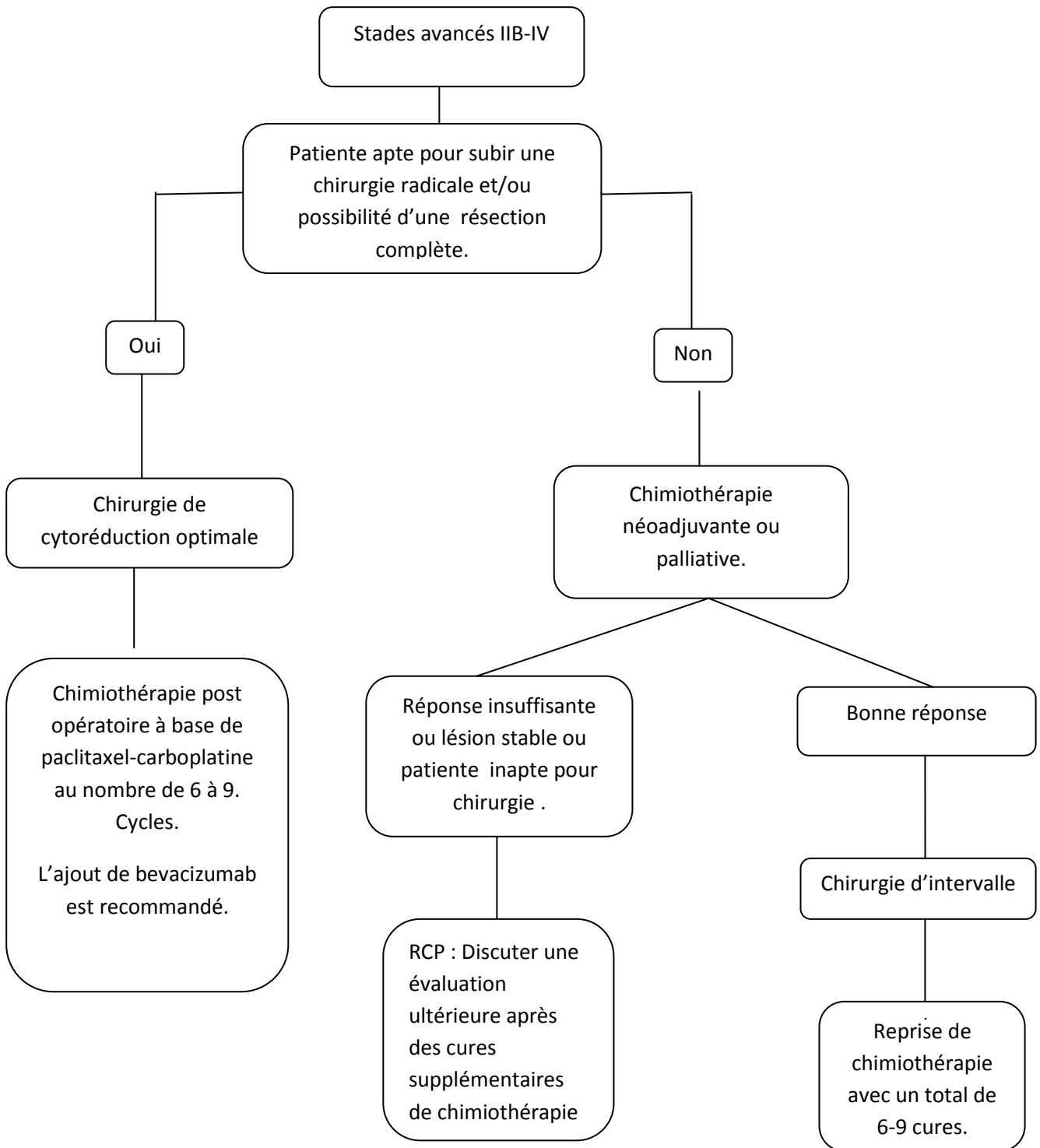


Figure 31: Prise en charge des cancers épithéliaux stades précoces [109]

**\*Stades avancés IIB-IV :**



**Figure 32 :** Prise en charge des cancers épithéliaux stades avancés.

#### ❖ Traitement de récurrence :

Le choix du traitement lors de récurrence dépend principalement du délai de rechute. On parle d'intervalle libre sans platine (intervalle entre la fin du dernier cycle de chimiothérapie par platine et la date de rechute [110]). Ainsi on classe les patientes en quatre sous groupes : patientes dites réfractaires, résistantes, partiellement sensibles ou sensibles.

##### ▪ Maladie sensible au platine :

Les patientes rechutant après un intervalle d'un an ont un meilleur pronostic et ont un taux de réponse au platine permettant sa reprise. La réintroduction d'une chimiothérapie de type platine/ paclitaxel –si la toxicité résiduelle le permet – prolonge le SSP et la survie globale [111]. Plus l'intervalle est long, meilleur est le pronostic et le taux de réponse attendu [112].

Pour ces patientes, une reprise chirurgicale doit être discutée. Les principaux critères de sélection retenus pour indiquer une intervention chirurgicale sont :

- Un bon indice de performance,
- une chirurgie première optimale,
- une chimiosensibilité initiale (intervalle libre supérieure à 12 mois),
- l'absence d'ascite.

Parfois, la survenue de complications aiguës liées à la présence d'une récurrence symptomatique, telle qu'une occlusion digestive, peut faire indiquer la nécessité d'une intervention chirurgicale.

Pour les tumeurs sensibles, d'autres traitements à base de platine sont possibles tels les associations : carboplatine/doxorubicine pégylée, carboplatine/gemcitabine (+/- bevacizumab), carboplatine/docetaxel.

L'association sans platine par de la trabectidine (yondelis®) et de la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) (caelyx®) a reçu son AMM pour les patientes récidivant après 6 mois (sensibles ou intermédiaires).

- Maladie de sensibilité intermédiaire :

On classe ici les patientes rechutant entre 6 et 12 mois après le premier traitement. Pour beaucoup d'auteurs, elles peuvent être incluses dans le groupe des maladies sensibles au platine [113]. Le traitement peut également être une reprise d'un doublet à base de platine et de paclitaxel (standard ou hebdomadaire) ainsi que les autres doublets cités ci-dessus.

- Maladie résistante au platine :

Elle est définie par une rechute documentée dans les 6 mois suivants la fin de la chimiothérapie. Ces patientes ont un faible pourcentage de réponse au platine (10 à 20%) lors d'une nouvelle ligne par platine et de 10 à 25% par d'autres molécules [114].

Elles sont donc le plus souvent traitées par une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne ne contenant pas de platine, souvent en monothérapie pour préserver la qualité de vie.

Les plus fréquemment utilisées sont le paclitaxel, le topotecan, la gemcitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée [113]. Une des rares études positive pour l'instant est encore une étude ciblant l'angiogénèse. En effet, les résultats de l'étude de phase III AURELIA évaluant l'association de ces monothérapies avec le bevacizumab ont été présentés à l'ASCO 2012. Le Dr Pujade-Lauraine a rapporté un effet de doublement de la survie sans progression chez ces patientes (de 3,4 à 6,7 mois) avec des taux de réponse allant de 13 % (bras contrôle) à 31% (bras expérimental) ( $p < 0,001$ ) [115].

- Maladie réfractaire au Platine :

Elle comporte les patientes évoluant en cours de chimiothérapie. Ce sous groupe de patientes a un pronostic effroyable, caractérisé par des taux de réponse toute chimiothérapie confondue  $< 10\%$  et une survie globale  $< 12$  mois [110]. La priorité doit être l'inclusion dans des essais thérapeutiques afin d'améliorer ce pronostic.

- Chimiorésistance des cancers ovariens :

La chimiorésistance est un des enjeux majeurs 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 premier 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, acquièrent des résistances secondairement.

Les mécanismes responsables de ces résistances primaires ou secondaires sont soit d'origine tumorale pure (origine intrinsèque) ou liée au microenvironnement de la tumeur .

## **VI. Toxicité thérapeutique : :**

### **1. 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.

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 est marquée chez 55 cas (30.21%), une neutropénie est notée dans 167 cas (91.75 %) , la survenue de la thrombopénie est notée dans 63 cas (34.61%).

## 2. Toxicité digestive:

### 2.1 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 survenue de 2 nausées et/ou de vomissements pendant l'intercure doit conduire à recommander les règles hygiéno-diététiques suivantes : repas réguliers, de petits volumes, consommés frais ou à température ambiante, ingérés lentement et suivis d'une période de repos ; éviction des aliments frits, gras, épicés et fortement odorants au profit d'aliments faciles à digérer ; limitation du volume des boissons (eau, boissons pétillantes) au cours des repas et répartition les apports liquidiens tout au long de la journée ; éventuellement, exercices de relaxation... La prescription d'antiémétiques (essentiellement de type neuroleptique, en favorisant les lyophilisats oraux) et/ou d'anxiolytiques peut également être utile. En cas d'intolérance digestive avec impossibilité de prise de médicaments oraux, déshydratation et retentissement sur l'alimentation, une hospitalisation est nécessaire pour réhydratation intraveineuse et prise en charge symptomatique.

Dans notre série, cette toxicité est notée chez 72 patientes soit 39.5%.

### 2.2 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-diététiques adéquates et l'institution d'un traitement symptomatique, une

prudence particulière s'impose en cas d'association à 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.

Dans notre série, une diarrhée est observée chez 21 patientes soit 11.5%, dont la majorité (57%) est de grade 1.

### **2.3 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 pluriquotidienne 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...

Dans notre série, 18 patientes ont présenté une mucite en post thérapeutique soit 10%.

### **3. Neuropathie périphérique :**

Souvent irréversibles, les signes de neuropathies périphériques peuvent débuter 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 83 cas d'une neuropathie périphériques Soit 45.6 %.

#### **4. Toxicité du bévacizumab [116] :**

##### **4.1. Hypertension artérielle :**

Il s'agit de l'effet secondaire indésirable le plus fréquent du traitement par bévacizumab. Ce dernier ne doit être institué 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.

##### **4.2. Protéinurie :**

La protéinurie est un effet indésirable classique du traitement par bévacizumab. Elle est secondaire à l'inhibition de 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, 58 patientes ont reçu un traitement à base d'Avastin soit 25%. une patiente a présenté une HTA de grade 1 asymptomatique soit 1.7%. Aucun cas de protéinurie n'est observé.

## **VII. Surveillance :**

Les modalités de la surveillance post-thérapeutique d'une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire en rémission après traitement initial ne sont pas clairement définies.

La surveillance sera adaptée en fonction du risque histologique et du risque de récurrence.

Toutefois, un examen clinique tous les 3 à 6 mois les cinq premières années, éventuellement complété par un dosage du marqueur CA 125 si initialement élevé et par une imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou TEP-Scan selon imagerie initiale) peut être proposé.

## **VIII. Pronostic**

Il dépend du :

### **1. Stade de diagnostic :**

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.

## **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).

## **3. Grade histologique :**

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

## **4. Type histologique :**

Les tumeurs malignes mucineuses et endométrioïdes 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.

A un degré moindre l'âge et état général de la patiente, qui influencent néanmoins la décision d'un traitement de la maladie.

## **IX. Survie :**

En Amérique du nord [23], le taux de survie à cinq ans dans les formes localisées est de 93%, aussi bien chez les femmes blanches que chez les femmes afro-américaines. En revanche ces taux sont respectivement de 72% et 59% dans les formes d'extension régionale et de 31% et 23% dans les stades avancés.

En France [18], la survie nette standardisée à 5 ans de la femme atteinte d'un cancer de l'ovaire est légèrement améliorée entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010 en passant de 36 % à 44 % mais elle reste inférieure à 50 %. La survie à 10 ans n'a pas évolué entre ces périodes et reste proche de 30 %.

Dans la série de Ben Fatma (Tunisie), la survie globale était de 2ans dans 57%, 5ans dans 27% et de 7 ans dans 18,5% des cas. La médiane de survie était de 26,5 mois.

Dans la série de Elwahli (Rabat), la moyenne de survie à 5 ans est de 30%.

Dans notre série, à la fin de l'étude, 30 patientes sont vivantes, 43 décédées et 156 patientes perdues de vue.

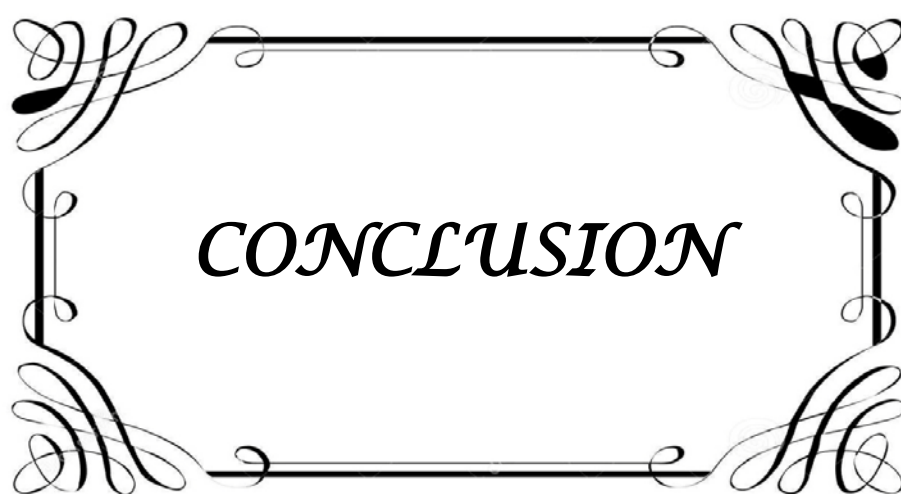
Nous avons essayé de contacter ces dernières par téléphone une, deuxième et troisième fois et finalement :

- 71 patientes sont vivantes soit 31% dont 58 (25.32%) en rémission complète et 13 (5.6%) en rechute traitées par chimiothérapie.
- 75 patientes sont déclarées décédées par cancer ovarien soit 32.75%
- 83 patientes sont perdues de vue soit 36.24 % dont pour 46 patientes le numéro de téléphone est erroné, pour 28 nous ne disposons pas de numéro et 9 ne répondent pas.

Par conséquent, nous ne pouvons pas estimer la survie moyenne ou le taux de survie à 5 ans vu que le pourcentage des patientes perdues de vue dépasse 20%.

**Tableau XXXVI : Comparaison des résultats de l'évolution entre notre série et celle de Elwahli**

	Elwahli [16]	Notre série
Vivantes	84.12 %	25.32%
Perdues de vue	11.11%	36.24%
Décédées	4.77%	32.75%



*CONCLUSION*

Le Cancer ovarien constitue un problème majeur de sante publique et de santé de la reproduction chez la femme , il représente 4% des cancers féminins.

Les carcinomes représentent la majorité des tumeurs malignes de l'ovaire. Leurs circonstances de découverte sont multiples, dominées par la douleur et le syndrome tumoral. Cependant le diagnostic est souvent tardif lié principalement à l'évolution insidieuse de la maladie.

Ainsi toute douleur pelvienne, isolée ou associée à une augmentation du volume de l'abdomen, après l'âge de 50 ans, doit toujours inciter le clinicien à chercher un cancer ovarien.

La prise en charge est multidisciplinaire impliquant gynécologues, radiologues , biologistes, oncologues et anatomo-pathologistes.

L'acte chirurgical constitue un temps essentiel pour le diagnostic histologique , la stadification et le traitement par une exérèse tumorale qui doit être la plus complète possible .une approche chirurgicale radicale assurant une cytoréduction complète améliore la Survie globale.

La chimiothérapie à base de platine et de taxane est indiquée dans la majorité des cas et permet un meilleur contrôle de la maladie. Cependant plusieurs patientes vont développer une chimiorésistance et faire une rechute.

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic des cancers ovariens reste sombre. Le défi est de cibler de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment l'immunothérapie et de bien comprendre l'histoire de la maladie afin de développer des techniques de dépistage à l'instar des autres cancers gynécologiques.



*ANNEXES*



### **III. Etude clinique :**

#### **1. Délai de consultation :**

#### **2. Circonstances de découverte :**

- Douleurs Abdomino–pelviennes :
- Distension abdominale :
- Masse abdomino–pelvienne
- Ascite :
- Hémorragie génitale :
- Leucorrhée :
- AEG :

#### **3. Examen clinique :**

- PS/OMS :
- Poids :           kg
- Taille :           m
- IMC :
- Examen normal :
- Masse abdomino–pelvienne :
- Syndrome d'épanchement péritonéal :
- Syndrome d'épanchement pleural :
- Adénopathie superficielle :
- Nodule de sein :

### **IV. Etude paraclinique :**

#### **1. Radiologie :**

- Echographie abdomino–pélvienne :
- TDM abdomino –pelvienne :
- IRM abdomino–pelvienne :

#### **2. Marqueurs tumoraux :**

- Ca 125 :
- Ca 19.9 :
- ACE :

### 3. Moyens diagnostiques :

- Laparotomie exploratrice
- Cytologique :            Liquide péritonéal             Ponction
- Histologique :            péritonéale             ganglionnaire             appendice
- Sur pièce :  
Ovarectomie             Salpingectomie             Hysterectomie

### 4. Etude anatomopathologique :

#### 4.1. Type Histologique OMS :

- Séreux
- Mucineux
- Endométoïde
- A cellules claires
- A cellules transitionnelles
- Indifférenciés

#### 4.2. Grade histologique :

#### 4.3. Étude IHC :

#### 4.4. Localisation :

- Unilatéral             Bilatéral             Droit             Gauche

### 5. Bilan d'extension :

TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

IRM abdomino-pelvienne :

Laparotomie exploratrice :

PET Scan :

### 6. Classification FIGO+ TNM:

- Stade
- Métastase

## V. Traitement :

### 1. Chirurgie :

#### 1.1. Type d'intervention

#### 1.2. Résidu post opératoire

### 2. Chimiothérapie :

#### 2.1. Chimiothérapie néoadjuvante

- Type
- Nombre de cycles :
- Réponse :
- Toxicité :
- Grade
- Délai entre dernière cure et chirurgie :

#### 2.2. Chimiothérapie adjuvante

- Délai entre la chirurgie et la première cure
- Type
- Anti-angiogénique :
- Nombre de cycles :
- Réponse :
- Toxicité :
- Grade :

#### 2.3. Chimiothérapie de 1ère ligne

- Type
- Anti-angiogénique :
- Nombre de cycles :
- Réponse :
- Toxicité :
- Grade :

#### 2.4. Traitement de maintenance ( palliatif ) :

- Bevacizumab :
- Autre :
- Nombre de cure :
- Délai de progression :
- Réponse :
- Durée de réponse :

- Toxicité :  
*Sensibilité aux platines*       Oui                       Non                      Durée :

**2.5. Chimiothérapie 2ème ligne :**

- Protocole
- Nombre de cure
- Réponse
- Délai avant progression
- Toxicité :
- Grade

**2.6. Lignes ultérieures:**

- *N de lignes :*
- *Protocoles reçues :*

**VI. Données de survie :**

- Comorbidités surajoutés :
- Maladie thrombo-embolique :
- Aggravation de l'état général ( PS=3/4):
- Décès par cancer
- Décès par autre cause



*RESUMES*

## Résumé

Notre travail est une étude rétrospective et descriptive incluant 229 cas de cancer épithélial de l'ovaire, sur une période de 10 ans (1er Janvier 2008 au 31 Décembre 2018) au sein du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

La fréquence des cancers épithéliaux est de 64%. La médiane d'âge est de 53 ans.

Le délai moyen de consultation est de 7 mois, 74% des cas sont diagnostiqués à un stade tardif (III ou IV). Le maître symptôme est la douleur abdomino-pelvienne dans 67.6 %.

Sur le plan histologique, le type le plus fréquent est l'adénocarcinome séreux dans 53 % des cas.

Sur le plan thérapeutique, le traitement chirurgical est instauré chez 77.3% des patientes alors que 22.7 % ont eu une biopsie simple. Une chirurgie optimale est réalisée chez 24.85% des cas alors que 48.58% des patientes ont eu un résidu macroscopique en fin d'intervention.

La chimiothérapie néoadjuvante est réalisée chez 20.5 % des patientes.

- 38 % des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.
- 37.55 % ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne et 16.6% d'une chimiothérapie 2<sup>ème</sup> ligne.
- 25.32% des patientes ont reçu une thérapie ciblée à base de bévacizumab en combinaison avec la chimiothérapie et en maintenance.

A la fin d'étude, 31% des patientes sont vivantes dont 25.32% en rémission complète et 5.6% en rechute traitées par chimiothérapie. 32.75% patientes sont déclarées décédées par cancer ovarien. La majorité des patientes sont perdues de vue (36.24 %).

Le cancer épithélial de l'ovaire reste une pathologie de pronostic sombre. Une meilleure compréhension des mécanismes de la cancérogénèse permettrait d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et donc une meilleure personnalisation de la prise en charge.

## Summary

Our work is a retrospective and descriptive study including 229 cases of epithelial ovarian cancer, over a period of 10 years (January 1, 2008 to December 31, 2018) within the department of Medical Oncology of the University Hospital Center Mohammed VI of Marrakech.

The frequency of epithelial cancers is 64%. The median age is 53 years.

The average delay of consultation is 7 months, 74% of the cases are diagnosed at a late stage (III or IV). 67.6% of the cases have abdominal pain as the main symptom.

Histologically, the most frequent type is serous adenocarcinoma in 53% of cases.

Therapeutically, surgical treatment was initiated in 77.3% of patients while 22.7% had a simple biopsy. Optimal surgery was performed in 24.85% of cases, whereas 48.58% of patients had a macroscopic residue at the end of the procedure.

Neoadjuvant chemotherapy was performed in 20.5% of patients.

- 38% of cases received adjuvant chemotherapy.
- 37.55% received 1st line chemotherapy and 16.6% received 2nd line chemotherapy.
- 25.32% of patients received targeted therapy with bevacizumab in combination with chemotherapy and in maintenance.

At the end of the study, 31% of patients were alive, of which 25.32% were in complete remission and 5.6% in recurrence treated with chemotherapy. 32.75% of patients were declared dead from ovarian cancer. The majority of patients are lost to follow-up (36.24%).

Epithelial ovarian cancer remains a disease with a poor prognosis. A better understanding of the mechanisms of carcinogenesis would allow the identification of new therapeutic targets and therefore a better personalization of the management.

## ملخص

عملنا هو عبارة عن دراسة رجعية و وصفية لـ 229 حالة من سرطان النسيج الطلائي للمبيض على مدى 10 سنوات (من 1 يناير 2009 إلى 31 دجنبر 2018) بمصلحة طب الأورام بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش.

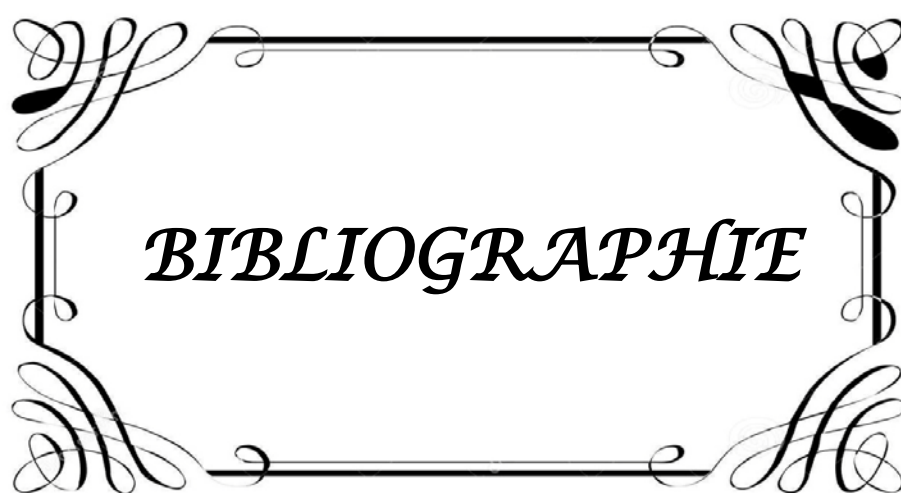
كان معدل الإصابة بسرطان النسيج الظهاري للمبيض في سلسلتنا 64% و متوسط العمر 53 سنة. أما متوسط المدة اللازمة للاستشارة الطبية فيبلغ 7 أشهر. حيث أن 74% من الحالات تم تشخيصها في مرحلة متقدمة ( المستوى الثالث أو الرابع ).

الأم البطن و الحوض كانت الأعراض الرئيسية للمرض بنسبة 67.6%. على المستوى التشريحي ، كان السرطان المصلي النوع الأكثر شيوعا بمعدل 53% . على المستوى العلاجي ، 77.3% من النساء خضعن لعلاج جراحي في حين اكتفت 22.7% منهن بأخذ عينة من اجل التشخيص.

حيث أن 22.85% من الحالات استقدن من جراحة كاملة بدون بقايا للورم في حين تم تسجيل وجود بقايا ظاهرة للعين المجردة عند 24.85%.

20.5% من المريضات تلقين علاجا كيميائيا مساعدا قبل الجراحة و 38% بعدها، في حين 37.55% استقدن من العلاج الكيميائي المسكن خط أول و 16.6% خط ثاني. 25.32% خضعن للعلاج الموجه بالإضافة للعلاج الكيميائي أو من اجل تمديد العلاج.

في النهاية، 31% من الحالات كانت على قيد الحياة حيث أن 25.32% في حالة شفاء تامة تحت المراقبة في المصلحة و 5.6% تخضع للعلاج الكيميائي. 32.75% تم تأكيد وفاتهن بسرطان المبيض. في حين أن الأغلبية انقطعن عن الاتصال (36.26%).



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **Sung.H, Ferlay J, Rebecca L, Laversanne M, Soerjomataram I, Ahmedin J.**  
« Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, n° 3, p. 209-249, 2021, doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. **Matsuo .K, Bond.V, Im.D, Rosenshein.N.**  
« Prediction of Chemotherapy Response With Platinum and Taxane in the Advanced Stage of Ovarian and Uterine Carcinosarcoma: A Clinical Implication of In vitro Drug Resistance Assay », *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, n° 4, p. 358-363, août 2010, doi: 10.1097/COC.0b013e3181af30d3.
3. **Stewart.C, Ralyea.C, Lockwood.S.**  
« Ovarian Cancer: An Integrated Review », *Seminars in Oncology Nursing*, vol. 35, n° 2, p. 151-156, avr. 2019, doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.001.
4. **Bray.F, Ferlay,J, Soerjomataram.I, Siegel.R, Torre.L , Jemal.A.**  
« Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, n° 6, p. 394-424, nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
5. **Ferlay,J, Shin.H, Bray.F, Forman.D, Mathers.C, Parkin.D.**  
« Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 », *Int. J. Cancer*, vol. 127, n° 12, p. 2893-2917, déc. 2010, doi: 10.1002/ijc.25516.
6. « Morocco Globocan 2020.pdf ».
7. **Maamri.A.**  
« Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc Revue bibliographique », vol. 1, p. 9, 2015.
8. « Registre\_Cancer\_Rabat\_2009–2012.pdf ».
9. « Registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période 2008–2009.pdf ».
10. **Benhessou.M, Boumba.L, Benchkrroun.M, Bouhya.S, Ennaji.M.M.**  
« Cancer épithélial de l'ovaire au Maroc : Analyse épidémiologie sur une série de 182 cas au CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc », *International Journal of Innovation and Scientific Research*, vol. 20, p. 153-162, janv. 2016.

11. **BENJELLOUN A.A .**  
La prise en charge de cancer de l'ovaire.pdf .
12. **Matz.M , Colemana.M., Santb.M, Dolores.M, Visserd.O, Gore.M.**  
« The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2) », *Gynecologic Oncology*, vol. 144, n° 2, p. 405-413, févr. 2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.019.
13. « **Registre des cancers nord Tunisie.pdf** ».
14. **Lynch.H.T, Patrice W, Chhanda B, Conway.T.A, Connie R. H, Prabjhot K.**  
« Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis », *Cancer*, vol. 67, n° 5, p. 1460-1466, 1991, doi: 10.1002/1097-0142(19910301)67:5<1460::AID-CNCR2820670534>3.0.CO;2-S.
15. **Ben Fatma.L., Makram H, Gharbi.O, Landolsi.A, Limam.S, Chabchoub.I**  
« Epithelial advanced ovarian carcinoma in the central region of Tunisia: therapeutic results and prognostic factors about 104 patients », *Bulletin du Cancer*, vol. 93, n° 12, p. 1233-1239, déc. 2006, doi: 10.1684/bdc.2006.0160.
16. **Faraj.A, Berbic.A, Lazrak.B, Chkili.T, Alaoui.M, Belmahi.A.**  
« UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT », p. 184.
17. **Brun.J, Boubli.B, Sasco.A**  
« [Prognostic factors for survival of ovarian epithelial cancers: apropos of 287 cases] », *Gynecol Obstet Fertil*, vol. 28, n° 3, p. 223-231, mars 2000.
18. « **Cancers\_en\_France-Essentiel\_Faits\_et\_chiffres-2018 (1)**».
19. **Herbst.A.**  
« The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 170, n° 4, p. 1099-1107, avr. 1994, doi: 10.1016/S0002-9378(94)70104-0.
20. **Friebel .T, Domchek.S, Neuhausen.S, Wagner.T, Gareth E, Isaacs.C, Garber.J .**  
« Bilateral Prophylactic Oophorectomy and Bilateral Prophylactic Mastectomy in a Prospective Cohort of Unaffected BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers », *Clinical Breast Cancer*, vol. 7, n° 11, p. 875-882, déc. 2007, doi: 10.3816/CBC.2007.n.053.

21. **Vasen.A, Haite.N, Evans.D, Steel.C, Müller.P, Hodgson.S, Eccles.D .**  
« Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics », *European Journal of Cancer*, vol. 34, n° 12, p. 1922-1926, nov. 1998, doi: 10.1016/S0959-8049(98)00288-3.
22. **Vasen.H, Watson.P, Mecklin.J, Lynch.H.**  
« New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC☆ », *Gastroenterology*, vol. 116, n° 6, p. 1453-1456, juin 1999, doi: 10.1016/S0016-5085(99)70510-X.
23. **Brun.J, Boubli.B, Sasco.A.**  
« Épidémiologie des tumeurs de l'ovaire », *EMC - Gynécologie*, vol. 7, n° 2, p. 1-9, avr. 2012, doi: 10.1016/S0246-1064(12)54702-X.
24. **Titus-Ernstoff.L, Perez.K, Cramer.D.W, Harlow.B, Baron.J, Greenberg.E.**  
« Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk », *Br J Cancer*, vol. 84, n° 5, p. 714-721, mars 2001, doi: 10.1054/bjoc.2000.1596.
25. **Ness.B,**  
« Infertility, Fertility Drugs, and Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies », *American Journal of Epidemiology*, vol. 155, n° 3, p. 217-224, févr. 2002, doi: 10.1093/aje/155.3.217.
26. **Rossing.M, Daling.J, Weiss.N, Moore.D, Self.S.**  
« Ovarian Tumors in a Cohort of Infertile Women », *N Engl J Med*, vol. 331, n° 12, p. 771-776, sept. 1994, doi: 10.1056/NEJM199409223311204.
27. **Whittmore.A, Harris.R, Itnyre.J,**  
« Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case - Control Studies », *American Journal of Epidemiology*, vol. 136, n° 10, p. 1184-1203, nov. 1992, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116427.
28. **Brinton.L, Lamb.E, Moghissi.K, Scoccia.B, Althuis.M, Mabie.J.**  
« Ovarian Cancer Risk After the Use of Ovulation-Stimulating Drugs », *Obstetrics & Gynecology*, vol. 103, n° 6, p. 1194-1203, juin 2004, doi: 10.1097/01.AOG.0000128139.92313.74.
29. **Margalit.R , Friedlander.Y, Yanetz.R, Kleinhaus.K, Perrin.M, Manor.O, Harlap.S, Paltiel.O**  
« Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction », *American Journal of Epidemiology*, vol. 169, n° 3, p. 365-375, nov. 2008, doi: 10.1093/aje/kwn318.

30. **De França Neto.A.H, Rogatto.S, Do Amorim.M, Tamanaha.S, Aoki.T, Aldrighi.J.M.**  
« Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome », *Gynecological Endocrinology*, vol. 26, n° 10, p. 708-711, oct. 2010, doi: 10.3109/09513590.2010.490607.
31. **Balen.A**  
« Polycystic ovary syndrome and cancer », *Human Reproduction Update*, vol. 7, n° 6, p. 522-525, nov. 2001, doi: 10.1093/humupd/7.6.522.
32. **Schildkraut.J**  
« Epithelial Ovarian Cancer Risk Among Women With Polycystic Ovary Syndrome », *Obstetrics & Gynecology*, vol. 88, n° 4, p. 554-559, oct. 1996, doi: 10.1016/0029-7844(96)00226-8.
33. **Melin.A, Sparén.P, Persson.I, Bergqvist.A**  
« Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer », *Human Reproduction*, vol. 21, n° 5, p. 1237-1242, mai 2006, doi: 10.1093/humrep/dei462.
34. **Schouten.L.**  
« Height, Weight, Weight Change, and Ovarian Cancer Risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer », *American Journal of Epidemiology*, vol. 157, n° 5, p. 424-433, mars 2003, doi: 10.1093/aje/kwf224.
35. **Lahmann.P, Cust.A, Friedenreich.C, Schulz.M, Lukanova.A, Kaaks.R.**  
« Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition », *Int. J. Cancer*, p. NA-NA, 2009, doi: 10.1002/ijc.24952.
36. **Rossing.M, Cushing-Haugen.K, Wicklund.K, Doherty.J, Weiss.N.**  
« Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery », *Cancer Causes Control*, vol. 19, n° 10, p. 1357, août 2008, doi: 10.1007/s10552-008-9207-9.
37. **Syed.V et Ho.S.**  
« Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL », *Oncogene*, vol. 22, n° 44, p. 6883-6890, oct. 2003, doi: 10.1038/sj.onc.1206828.
38. **Baik.I, Lambe.M, Liu.Q, Chie.L, Cnattingius.S, Mucci.L, Riman.T.**  
« Birth spacing and maternal risk of invasive epithelial ovarian cancer in a Swedish nationwide cohort », *Cancer Causes Control*, vol. 19, n° 10, p. 1131-1137, déc. 2008, doi: 10.1007/s10552-008-9178-x.

39. **Narod.S, RISCH.H, MOSLEHI.R, DØRUM.A, NEUHAUSEN.S, OLSSON.H.**  
« Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer », *N Engl J Med*, vol. 339, n° 7, p. 424-428, août 1998, doi: 10.1056/NEJM199808133390702.
40. **Bosetti .C , Negri.E , Trichopoulos.D , Franceschi.S, Beral.V , Tzonou.A , Parazzini.F**  
« Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk », *Int. J. Cancer*, vol. 102, n° 3, p. 262-265, nov. 2002, doi: 10.1002/ijc.10696.
41. **B. Modan.B .**  
« Parity, Oral Contraceptives, and the Risk of Ovarian Cancer among Carriers and Noncarriers of a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation », *N Engl J Med*, vol. 345, n° 4, p. 235-240, juill. 2001, doi: 10.1056/NEJM200107263450401.
42. **McGuire.V.**  
« Relation of Contraceptive and Reproductive History to Ovarian Cancer Risk in Carriers and Noncarriers of BRCA1 Gene Mutations », *American Journal of Epidemiology*, vol. 160, n° 7, p. 613-618, oct. 2004, doi: 10.1093/aje/kwh284.
43. **Adami.H, Hsieh.C, Lambe.M,Trichopoulos.D, Leon .D,Persson.I.**  
« Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer », *The Lancet*, vol. 344, n° 8932, p. 1250-1254, nov. 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)90749-8.
44. **Kindelberger.D, Lee.Y, Miron.A, Hirsch.M, Feltmate.C, Medeiros.F, Callahan.M, Garner.E**  
« Intraepithelial Carcinoma of the Fimbria and Pelvic Serous Carcinoma: Evidence for a Causal Relationship »:, *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 31, n° 2, p. 161-169, févr. 2007, doi: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
45. **Wikborn.C, Pettersson.F, Moberg.P.**  
« Delay in diagnosis of epithelial ovarian cancer », *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 52, n° 3, p. 263-267, mars 1996, doi: 10.1016/0020-7292(95)02588-X.
46. **Elghazi.E, Melhouf.M, Errihani.H, Mansouri.H, Mansouri.A, Benjaafar.N.**  
« Cancers primitifs de l'ovaire chez l'adulte: 60 cas », *Bulletin du Cancer/Radiothérapie*, vol. 4, n° 83, p. 422, 1996.
47. **Sando.Z, Mboudou.E.2; Fouogue.T.J, Nganwa.G, Tchuenden.J, Essame.J.L.**  
« Profil clinique et anatomopathologique des cancers de l'ovaire à Yaounde, Cameroun. », *Clinics in Mother and Child Health*, vol. 7, n° 1, Art. n° 1, oct. 2010, Consulté le: juin 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/cmch/article/view/60567>

48. **Raherinantenaina.F, Rakotomena.D, Hasiniatsy.R, Rakototiana.F.**  
« Cancer de l'ovaire: analyse rétrospective de 62 cas et revue de la littérature », *Pan Afr Med J*, vol. 20, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.20.211.6113.
49. **Blanc.B , Cravello.L.**  
*Abord clinique en gynécologie*. Springer Science & Business Media, 2004.
50. **Masson.E**  
« Tumeurs malignes de l'ovaire. Rôle de la radiologie », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/122849/tableaux/tumeurs-malignes-de-l-ovaire-role-de-la-radiologie> (consulté le juin 24, 2021).
51. **Kinkel.K, Lu.Y, Mehdizade.A, Pelte.M, Hricak.H.**  
« Indeterminate Ovarian Mass at US: Incremental Value of Second Imaging Test for Characterization—Meta-Analysis and Bayesian Analysis », *Radiology*, vol. 236, n° 1, p. 85-94, juill. 2005, doi: 10.1148/radiol.2361041618.
52. **BOUJNAH.S, RAZZOUK.M, DELOTTE.J, BONGAIN.A,**  
« La TEP-TDM en cancérologie gynécologique et sénologique : IMAGERIE », *Lett. gynéc*, n° 361, p. 38-42, 2011.
53. **Bhosale .P, Peungjesada.S, Levenback.C, Schmeler.K, Rohren.E**  
« Clinical Utility of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Evaluation of Suspected Recurrent Ovarian Cancer in the Setting of Normal CA-125 Levels », *Int J Gynecol Cancer*, vol. 20, n° 6, p. 936-944, juill. 2010, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181e82a7f.
54. **B. W. T. Yin et Lloyd.O.**  
« Molecular Cloning of the CA125 Ovarian Cancer Antigen », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, n° 29, p. 27371-27375, juill. 2001, doi: 10.1074/jbc.M103554200.
55. **DuffyJ.M**  
« CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use », *International Journal of Gynecologic Cancer*, vol. 15, n° 5, sept. 2005, doi: 10.1136/ijgc-00009577-200509000-00001.
56. **Bast.R, Klug.T, St John.E, Jenison.E, Niloff.J, Lazarus.H.**  
« A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer », *N Engl J Med*, vol. 309, n° 15, p. 883-887, oct. 1983, doi: 10.1056/NEJM198310133091503.

57. **Jacobs.I, Bast.R.**  
« The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature », *Human Reproduction*, vol. 4, n° 1, p. 1-12, janv. 1989, doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136832.
58. **Bouanèn.H, Ferchichia.S, Ben Limema.H, Ben Fatma.L, Ben Ahmed .S, Laradia.S.**  
« Récurrences du cancer épithélial de l'ovaire : valeur du CA125 », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 21, n° 4, p. 223-228, août 2006, doi: 10.1016/j.immbio.2006.05.003.
59. **Ledermann.J, Harter.P, Gourley.C, Friedlander.M, Vergote.I, Rustin.G, Scott.C.**  
« 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 », *The Lancet Oncology*, vol. 15, n° 8, p. 852-861, juill. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
60. **Motoyama.T, Watanabe.H, Takeuchi.S, Watanabe.T, Gotoh.S, Okazaki.E.**  
« Cancer antigen 125, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate determinant 19-9 in ovarian tumors », *Cancer*, vol. 66, n° 12, p. 2628-2635, 1990, doi: 10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2628::AID-CNCR2820661227>3.0.CO;2-1.
61. **Lurie.G, Thompson.P, McDuffie.K, Carney.M, Goodman.M.**  
« Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: A case-control study », *Gynecologic Oncology*, vol. 114, n° 2, p. 231-236, août 2009, doi: 10.1016/j.ygyno.2009.05.001.
62. **Riedinger.J, Bonnetain.F, Basuyau.J, Eche.N, Larbre.H, Dalifard.I.**  
« Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome », *Annals of Oncology*, vol. 18, n° 5, p. 881-885, mai 2007, doi: 10.1093/annonc/mdl500.
63. **Carter.J, Fowler.J, Carlson.J, Carson.L, Twiggs.B.**  
« Borderline and invasive epithelial ovarian tumors in young women », *Obstet Gynecol*, vol. 82, n° 5, p. 752-756, nov. 1993.
64. **Zinzindohoue.C, Lujan.R, Boulet.S, Spirito.C, et Bobin.J.**  
« La lymphadénectomie lombo-aortique et pelvienne dans les cancers épithéliaux de l'ovaire. A propos d'une série de 86 cas », *Annales de Chirurgie*, vol. 125, n° 2, p. 163-172, févr. 2000, doi: 10.1016/S0003-3944(00)00233-9.

65. **Bonnefoi.H, A'Hern.R, Fisher.C, Macfarlane.V, Barton.D, Blake.P.**  
« Natural History of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer », *Journal of Clinical Oncology*, sept. 2016, doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.767.
66. **Bolze.P, Collinet.P, Golfier.F, et Bourgin.C.**  
« 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 », *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol. 47, n° 2, p. 168-179, févr. 2019, doi: 10.1016/j.gofs.2018.12.007.
67. « **Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus – Eifel – 1982 – Cancer – Wiley Online Library** ».  
[https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19820701\)50:1%3C163::AID-CNCR2820500131%3E3.0.CO;2-K](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19820701)50:1%3C163::AID-CNCR2820500131%3E3.0.CO;2-K) (consulté le juin 24, 2021).
68. **Cress.R , Bauer.K ,O'Malley.C , Kahn.A , Schymura.M , Wike.J.**  
« Surgical staging of early stage epithelial ovarian cancer: Results from the CDC-NPCR ovarian patterns of care study », *Gynecologic Oncology*, vol. 121, n° 1, p. 94-99, avr. 2011, doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.359.
69. **Davidson.W, Madan.R, O'Neil.M, Tawfik.O et Fan.F.**  
« Utility of peritoneal washing cytology in staging and prognosis of ovarian and fallopian tube neoplasms: a 10-year retrospective analysis », *Annals of Diagnostic Pathology*, vol. 22, p. 54-57, juin 2016, doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.01.006.
70. **Ayhan .A, Gultekin.M, Celik.N, Dursun.P,Taskiran.C, Aksan.G.**  
« Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 196, n° 1, p. 81.e1-81.e6, janv. 2007, doi: 10.1016/j.ajog.2006.08.043.
71. **Ditto.A, Martinelli.F, Reato.C, Kusamura.S, Solima.E, Fontanelli.R.**  
« Systematic Para-aortic and Pelvic Lymphadenectomy in Early Stage Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Study », *Ann Surg Oncol*, vol. 19, n° 12, p. 3849-3855, nov. 2012, doi: 10.1245/s10434-012-2439-7.
72. **Trimbos.B, Timmers.P, Pecorelli.S, Coens.C, Ven.K, Van der Burg.M.**  
« Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial », *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 102, n° 13, p. 982-987, juill. 2010, doi: 10.1093/jnci/djq149.

73. **Querleu.D, Planchamp.F, Chiva.L, Fotopoulou.C, Barton.D, Cibula.D.**  
« European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery », *Int J Gynecol Cancer*, vol. 27, n° 7, p. 1534-1542, sept. 2017, doi: 10.1097/IGC.0000000000001041.
74. **Vincens.E, Lauratet.B, et Lefranc.J.**  
« Classification et morbidités des chirurgies de résection dans les cancers de l'ovaire », *Bulletin du Cancer*, vol. 97, n° 1, p. 73-77, janv. 2010, doi: 10.1684/bdc.2010.1015.
75. **Chi.D, Eisenhauer.E, Lang,J , Huh.J, Haddad.L, Abu-Rustum.N**  
« What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? », *Gynecologic Oncology*, vol. 103, n° 2, p. 559-564, nov. 2006, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.051.
76. **Libérale .G, Popa.C, Polastro.L, Kerger.J, Moreauc .M, Chintinne.M.**  
« A radical approach to achieve complete cytoreductive surgery improve survival of patients with advanced ovarian cancer », *Journal of Visceral Surgery*, vol. 157, n° 2, p. 79-86, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2019.12.002.
77. **Chi.D, Venkatraman.E, Masson.V, et Hoskins.W.**  
« The Ability of Preoperative Serum CA-125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma », *Gynecologic Oncology*, vol. 77, n° 2, p. 227-231, mai 2000, doi: 10.1006/gyno.2000.5749.
78. **Kojs.Z, Glinski.B, Pudelek. J, Urbanski.K, Karolewski.K, Mitus.J.**  
« Abstention thérapeutique dans les cancers ovariens avancés après laparotomie de second look négative », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 35, n° 1, p. 16-22, janv. 2006, doi: 10.1016/S0368-2315(06)76367-0.
79. **Oksefjell.H, Sandstad.B et Tropé.C.**  
« The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer », *Annals of Oncology*, vol. 20, n° 2, p. 286-293, févr. 2009, doi: 10.1093/annonc/mdn591.
80. **Chi.D , McCaughy.K, Diaz.J, Huh.J, Schwabenbauer.S, Amanda J. Hummer.A,**  
« Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma », *Cancer*, vol. 106, n° 9, p. 1933-1939, mai 2006, doi: 10.1002/cncr.21845.

81. **Ansquer.Y, Leblanc.E, Clough.K, Morice.P, Dauplat.J, Mathevet.P et al**  
« Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma », *Cancer*, vol. 91, n° 12, p. 2329-2334, 2001, doi: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2329::AID-CNCR1265>3.0.CO;2-U.
82. **Kehoe.S, Hook.J, Nankivell.M, Jayson.G, Kitchener.H, Lopes.T.**  
« Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 386, n° 9990, p. 249-257, juill. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
83. **Colombo.N, Chiari.S, Maggioni.A, Bocciolone.L, Torri.V et Mangioni.C.**  
« Controversial Issues in the Management of Early Epithelial Ovarian Cancer: Conservative Surgery and Role of Adjuvant Therapy », *Gynecologic Oncology*, vol. 55, n° 3, p. S47-S51, déc. 1994, doi: 10.1006/gyno.1994.1341.
84. **EISINGER.F, BRESSAC.B; SOBOL.H;TARDIVON.A;TRISTANT.H;VILLET.R.**  
« Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004) : Prédisposition génétique et cancers gynécologique », *Lett. gynéc.*, n° 294, p. 26-36, 2004.
85. **Morice.P, Chompret.A, Delalogue.S, Pautie.P et Spatz.A.**  
« Chirurgie prophylactique chez les patientes à haut risque génétique de cancer ovarien : indications et prise en charge chirurgicale pratique – Prophylactic surgery in patients with inherited high risk of ovarian cancer: management and surgical procedure », p. 4, 2004.
86. **Mueller.J, Zhou.Q , Iasonos.A , O’Cearbhaill.R, Alvi.F , El Haraki.A et al.**  
« Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center », *Gynecologic Oncology*, vol. 140, n° 3, p. 436-442, mars 2016, doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.008.
87. **R. Kessous , Ido Laskov, Jeremie Abitbol, Joanna Bitharas, Amber Yasmeen, Shannon Salvador et al .**  
« Clinical outcome of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer », *Gynecologic Oncology*, vol. 144, n° 3, p. 474-479, mars 2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.017.
88. **T. de la Motte Rouge, I. Ray-Coquard, et B. You**  
« 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 », *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol. 47, n° 2, p. 222-237, févr. 2019, doi: 10.1016/j.gofs.2019.01.002.

89. **J. B. Trimbos, I. Vergote, G. Bolis, J. B. Vermorken, C. Mangioni, C. Madronal et al.**  
« Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial », *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 95, n° 2, p. 113-125, janv. 2003, doi: 10.1093/jnci/95.2.113.
90. **ICON1, « International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy in Women With Early-Stage Ovarian Cancer », JNCI Journal of the National Cancer Institute**, vol. 95, no -122, pjanv.252003, doi: 10.1093/jnci/95.2.125.
91. **W. P. McGuire , A. Felberg<sup>1</sup>, M. Mills<sup>1</sup>, K. L. Ostrow<sup>2</sup>, R. DiCioccio<sup>2</sup>, E. M. John et al.** « Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group) », *Semin Oncol*, vol. 23, n° 5 Suppl 12, p. 40-47, oct. 1996.
92. **Piccart.M.J.**  
« Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel Versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, n° 9, p. 699-708, mai 2000, doi: 10.1093/jnci/92.9.699.
93. **Du Bois.A**  
« A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer », *CancerSpectrum Knowledge Environment*, vol. 95, n° 17, p. 1320-1329, sept. 2003, doi: 10.1093/jnci/djg036.
94. **J.-L. Misset, Ph.Vennin, Ph. Chollet, P. Pouillart, Ph. Laplaige, J. L. Frobert et al.**  
« Multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients », *Annals of Oncology*, vol. 12, n° 10, p. 1411-1415, oct. 2001, doi: 10.1023/A:1012556627852.
95. **S. Pignata , G. Scambia, G. Ferrandina, A. Savarese, R. Sorio, E. Breda 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 », *JCO*, vol. 29, n° 27, p. 3628-3635, sept. 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.33.8566.
96. « **ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer** », *The Lancet*, vol. 352, no 9140, p.1576-71 nov. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)04119-1.

97. « Addition of Epirubicin As a Third Drug to Carboplatin–Paclitaxel in First–Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Prospectively Randomized Gynecologic Cancer Intergroup Trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d’Investigateurs Nationaux pour l’Etude des Cancers Ovariens | *Journal of Clinical Oncology* ». <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.03.2938> (consulté le juin 26, 2021).
98. J. Pfisterer , B. Weber , A.Reuss , R. Kimmig , A. du Bois , U. Wagner et al  
« Randomized Phase III Trial of Topotecan Following Carboplatin and Paclitaxel in First–line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Cancer Intergroup Trial of the AGO–OVAR and GINECO », *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 98, n° 15, p. 1036-1045, août 2006, doi: 10.1093/jnci/djj296.
99. Mei.L , Chen. H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Wang X.  
« Maintenance chemotherapy for ovarian cancer », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010, p. CD007414.pub2. doi: 10.1002/14651858.CD007414.pub2.
100. N. Katsumata, M. Yasuda, F.Takahashi, S.Isonishi, T. Jobo, D. Aoki 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 », *The Lancet*, vol. 374, n° 9698, p. 1331-1338, oct. 2009, doi: 10.1016/S0140–6736(09)61157–0.
101. « Weekly vs. Every–3–Week Paclitaxel for Ovarian Cancer », *N Engl J Med*, vol. 374, no 26, p. 2602-2604, juin 2016, doi: 10.1056/NEJMc1603849.
102. S. Pignata , G Scambia, D. Katsaros, C. Gallo, E. P.Lauraine, S. De Placido et al . Bologna et al.  
« Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO–7): a randomised, multicentre, open–label, phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 15, n° 4, p. 396-405, avr. 2014, doi: 10.1016/S1470–2045(14)70049–X.
103. T. J. Perren, A. Swart, J. Pfisterer. J. A. Ledermann, E.Lauraine, G kistensen et al.  
« A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer », *N Engl J Med*, vol. 365, n° 26, p. 2484-2496, déc. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
104. A. du Bois , A.Floquet, J. Kim, J.Rau, J.M. del Campo ,M.Friedlander et al.  
« Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer », *JCO*, vol. 32, n° 30, p. 3374-3382, oct. 2014, doi: 10.1200/JCO.2014.55.7348.

105. **A. du Bois, G. Kristensen, I. Ray-Coquard, A.Reuss, S.Pignata, N. Colombo et al.**  
« Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 17, n° 1, p. 78-89, janv. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00366-6.
106. **K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B.-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander et al.**  
« Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer », *N Engl J Med*, vol. 379, n° 26, p. 2495-2505, déc. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
107. **V. Lavoué, F. Foucher, S. Henno, E. Bauvillea, V. Catros, F. Cabillic et al.**  
« L'immunothérapie dans le cancer épithélial de l'ovaire : entre espoir et réalité », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 43, n° 3, p. 198-210, mars 2014, doi: 10.1016/j.jgyn.2013.10.004.
108. « Mise au point sur les cancers de l'ovaire – EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/177920/mise-au-point-sur-les-cancers-de-lovaire> (consulté le juin 26, 2021).
109. **N. Colombo, C. Sessa, A. du Bois, J. Ledermann, W. G. McCluggage, I. McNeish et al.**  
« ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease », *Annals of Oncology*, vol. 30, n° 5, p. 672-705, mai 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz062.
110. **M. Markman, R.Rothman, T. Hakes, B. Reichman, W. Hoskins, S. Rubin et al.**  
« Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin », *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 9, p. 389-93, avr. 1991, doi: 10.1200/jco.1991.9.3.389.
111. **L. C. Hanker 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*, vol. 23, n° 10, p. 2605-2612, oct. 2012, doi: 10.1093/annonc/mds203.
112. **M. Markman, S. Loibl, N. Burchardi, J. Pfisterer, W. Meier, E. P.Lauraine et al.**  
« Duration of Response to Second-Line, Platinum-Based Chemotherapy for Ovarian Cancer: Implications for Patient Management and Clinical Trial Design », *JCO*, vol. 22, n° 15, p. 3120-3125, août 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.05.195.

113. **R. L. Coleman, B. J. Monk, A. K. Sood et T. J. Herzog.**  
« Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer », *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 10, n° 4, p. 211-224, avr. 2013, doi: 10.1038/nrclinonc.2013.5.
114. **R. Agarwal et S. B. Kaye .**  
« Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy », *Nat Rev Cancer*, vol. 3, n° 7, p. 502-516, juill. 2003, doi: 10.1038/nrc1123.
115. **E. P.Lauraine, F.Hilpert, B. Weber, A.Reuss, A. Poveda, G. Kristensen et al.**  
« Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial », *Obstetrical & Gynecological Survey*, vol. 69, n° 7, p. 402-404, juill. 2014, doi: 10.1097/01.ogx.0000452705.82050.e4.
116. « LV5FU2\_Bevacizumab.pdf ». Consulté le: juin 26, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/LV5FU2\\_Bevacizumab](https://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/LV5FU2_Bevacizumab).

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسام العظام  
الطبيب

أقسم بالله العَظِيمِ  
أن أرقب الله في مقنتي  
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أحوالها؛ في  
كل الظروف والأحوال، بإخلا وسعي في استنقاذها  
من الفلأك والمرض والألم والقلق  
وأن أحفظ للناس كرامتهم وأستر عورتهم وأكتم  
سرفهم،

وأن أكون على الخوام من وسائل رحمة الله، بإخلا  
رعائتي الصيبة للقريب والبعيد، للصالح والصالح،  
والصديق والعدو

وأن أثار على قلب العلم أسخره لنفع الإنسان لا  
لأغاه

وأن أوقر من علمني وأعلم من يصغرني وأكون أخا  
لكل زميل في المهنة الصيبة، متعاونين على البر  
والتقوى

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي  
ثقة مما يشينها الجمال الله ورسوله والمؤمنين  
والله على ما أقول شهيد

# سرطانات المبيض الظهارية الخصائص الوبائية، التشخيصية، و العلاجية

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/07/06  
من طرف

**السيدة رنيم لخزامي**

المزودة في 5 شتنبر 1995 بأسفي

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

سرطان ظهاري - مبيض - علاج كيميائي - جراحة

## اللجنة

الرئيس

ع. السوماني

السيد

أستاذ طب النساء و التوليد

المشرف

غ. بالبركة

السيدة

أستاذة مبرزة في طب امراض السرطان

حكام

ب. فاخر

السيدة

أستاذة مبرزة في طب النساء و التوليد