



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 136/17

LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE AU SEIN DE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE CHU HASSAN II DE FES (à propos de 81 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/07/2017

PAR

Mr. BENJELLOUN ANDALOUSSI AYOUB

Né le 01 Janvier 1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer épithéliale de l'ovaire - Métastase - Chimiothérapie

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. MELLAS NAWFEL.....	RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	
Mme. EL FATEMI HINDE	} JUGES
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. ARIFI SAMIA.....	
Professeur agrégé de Biologie	

PLAN

INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODES.....	9
I. Type d'étude	10
II. Population cible	10
III. Collecte de données	10
IV. Objectifs de l'étude	11
RESULTATS.....	12
I. Profil épidémiologique	13
I. 1. Age.	13
I.2. Poids	14
II. Antécédents:.....	15
II .1.Gynéco-obstétricaux.....	15
II.1.1. Statut ménopause	15
II.1.2 Parité.	16
II.I.3. Contraception orale.....	17
II .2 .Médicaux	18
II .3. Chirurgicaux	18
III. Données cliniques.....	19
III.1. Circonstance de découverte.....	19
III. 2. Localisation	20
IV. Examen clinique :	21
IV.1. Statut de l'OMS	21
V. Etude anatomopathologique	22
V.1. Type histologique	22
V.2 Classification de FIGO.	23
V .3. Grade histologique	24
VI. Données paracliniques :.....	25
VI.1. Bilan d'extension	25

VI. 2. Marqueurs tumoraux	26
VII. Traitement	27
VII .1. Chimiothérapie palliative :.....	27
VII .1.1 . La 1ère ligne	27
VII .1.1.1.Evolution	28
VII .1.2. La 2ème ligne	29
VII .1.2.1. Evolution	30
VIII. Toxicité de la chimiothérapie palliative.....	31
VIII.1. Toxicités hématologiques :.....	31
VIII.2.Toxicités digestives :.....	33
VIII.3.Toxicite neurologique	34
VIII.4. Asthénie	34
VIII.5. Toxicité au Bevacizumab	34
IX. Soins palliatifs :	35
X. La survie globale	35
DISCUSSION	36
I-Etude épidémiologique.....	37
II - Facteurs de risque et Facteurs protecteurs.....	46
III-Etude anatomo-pathologie.....	63
IV - Etude paraclinique:	79
IV.1.Imagerie	79
IV.2.Biologie;	87
IV.3.Bilan pré-thérapeutique	90
V. Traitement.....	92
V.1.Le but	92
V .2 .Les moyens	92
V .2.1.La chirurgie.....	92
V.2.2.Chimiothérapie	98

V.2.3.thérapie ciblée	102
V.2.4.La 2eme ligne.....	105
VI Tolérance a la chimiothérapie	111
VII. Toxicité du BEVACIZUMAB	116
VIII. Indications thérapeutiques	118
IX. Chimiorésistance des cancers ovariens :	130
X. Surveillance post-thérapeutique.....	134
XI. Evaluation de la qualité de vie	134
XII .Pronostic	136
XIII. Résumé	139
XIV. Bibliographie	147

Abréviations

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Akt	: Serine/threonine kinase
ARID1A	: L'AT-rich interactive domain containing protein 1A
CA125	: Antigène tumoral 125
CA19-9	: Antigène carbohydate 19-9
cdk2	: Cyclin-dependent kinase ;
CK20	: Cytokeratin 20
CK7	: Cytokeratin 7
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
ERBB 2	: Avian erythroblastosis oncogene B 2
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
FSH	: Hormone folliculostimulante
HER2	: Human growth factor receptor 2
hsp90	: Heat-shock protein 90
IGF1R	: Insulin-like growth factor receptor 1
LH	: Hormone lutéinisante
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MIP	: Maladie inflammatoire pelvienne
mTOR	: Mammalian target of rapamycin ;
NF1	: Neurofibromatosis 1
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
P53	: Tumor protein 53
PARP	: Poly [ADP-ribose] polymérase
PI3K	: Phospho-inositide-3 kinase
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
Raf	: Serine/threonine protein kinase
Ras	: Rat sarcoma virus
STIC	: Carcinome séreux tubaire in situ
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	: Hysterectomie totale sans conservation annexielle
RCP	: Reunion de concertation pluridisciplinaire
ROS	: Reactive oxygen species
MMR	: MisMatch repair
BRCA1/2	: breast cancer ½
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

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire représente 4% de tous les cancers, 5ème cancer chez la femme, et 1ère cause de décès par cancer gynéco dans le monde. [1]. On distingue plusieurs types en fonction du tissu d'origine dont les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes et représentent environ 65 % des cancers de l'ovaire.

Les deux tiers des cancers de l'ovaire surviennent après 55 ans avec une Symptomatologie trompeuse et diagnostic tardif dans 70%.

Le pronostic de la maladie reste très défavorable : la survie à 5 ans qui approche les 90 % pour les stades 1 chute à 33 % pour les stades 3 et 4 [2,3] La chirurgie reste la clef de voûte du traitement de ces tumeurs après un diagnostic histologique et un staging exact une exérèse tumorale satisfaisante qui doit être la plus complète dès le départ.

C'est une maladie chimio sensible et a bénéficié des progrès thérapeutiques ces dernières années concernant la chimiothérapie et le développement des thérapies ciblées notamment les antiangiogéniques.

Dans un but d'évaluer la prise en charge du cancer de l'ovaire, au sein du service d'oncologie médical du chu Hassan ii de Fès, nous avons réalisé une étude rétrospective incluant (81) cas, durant une période de 5 ans, allant de janvier 2010 au décembre 2015. Et ceci en évaluant les aspects épidémiologiques, anatomo-pathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie puis en les comparants avec les données de la littérature.

MATERIELS

ET METHODES

I. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive.

II. Population cible :

La population cible est constituée de toutes les patientes, présentant un cancer de l'ovaire prises en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans s'étalant du Janvier 2010 au Décembre 2015.

III. Collecte de données :

Notre source de données était :

§Le registre hospitalier du service d'oncologie médicale de CHU Hassan II de Fès.

§Les dossiers médicaux du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès.

§Le système d'information « Losix » pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles et anatomo-pathologiques réalisées.

Dans une première étape, nous avons éliminé tous les dossiers ne répondant pas aux critères de l'inclusion dans notre étude, notamment les erreurs d'enregistrement, les patientes n'ayant pas le diagnostic du cancer de l'ovaire. Finalement nous avons inclus dans notre analyse (81) patientes colligées au service d'oncologie médicale CHU HASSAN II FES.

IV. Objectifs de l'étude :

§ Déterminer la fréquence des tumeurs de l'ovaire

§ Décrire leurs aspects cliniques, paracliniques et anatomo-pathologiques.

§ Évaluer les moyens thérapeutiques.

§ Évaluer les résultats du traitement.

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

RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

I.1.Age

La moyenne d'âge chez nos patientes était de 52 ans avec des extrêmes de 24 et 80 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 51ans et 60 ans.

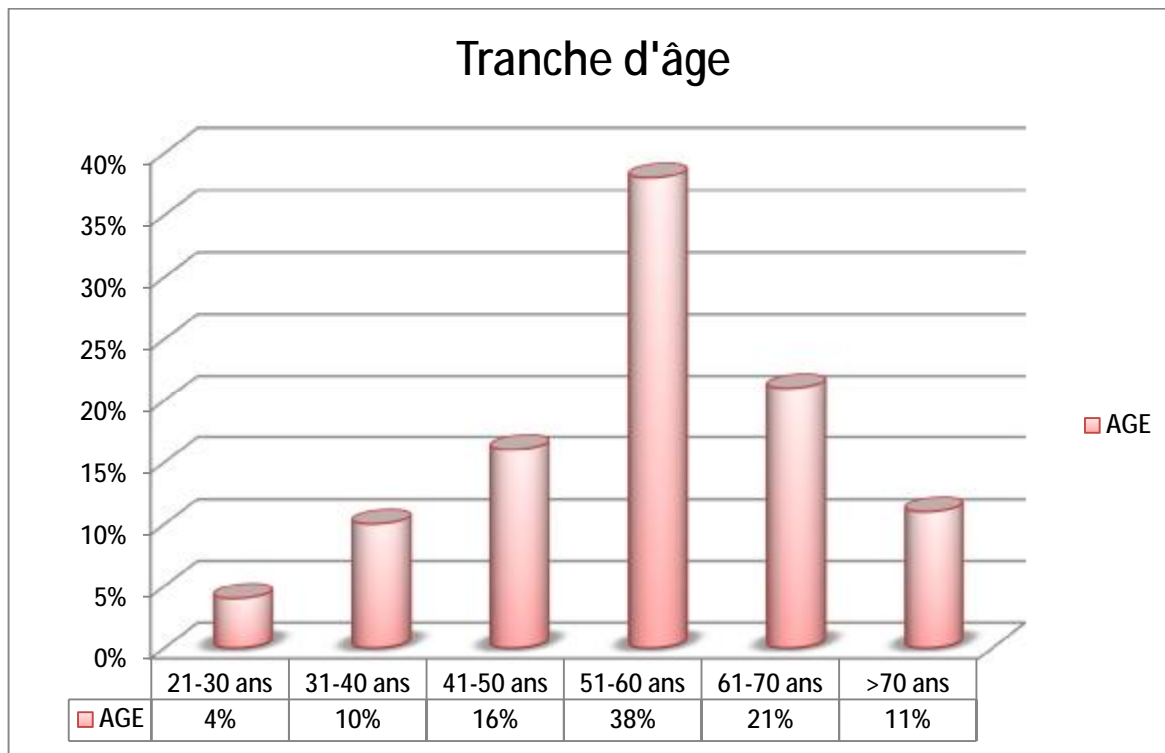


Figure 1: Répartition de la population selon l'âge.

I.2.Poids

Chez notre population cible le poids au début de diagnostic variait entre 36 kg et 90 kg avec une majorité de 36% situe entre 61kg et 70kg.

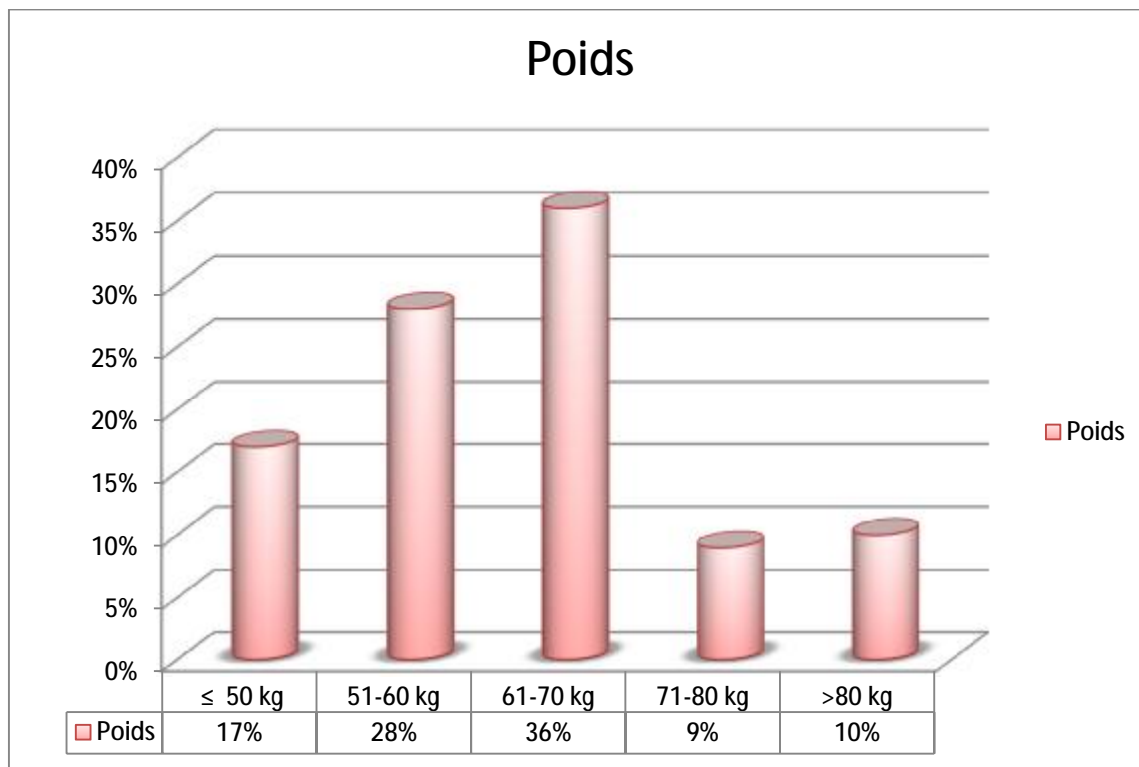


Figure 2: la répartition de population selon le poids

II. Antécédents

II .1 .Gynéco-obstétricaux

II .1 .1.Le statut ménopausal :

Nos patientes sont ménopausées dans 80 % des cas et sont en activité génitale dans 20 % des cas.

Tableau 1: Répartition de la population selon le statut ménopausal

le statut ménopausal	Nombre de cas	%
Ménopause	65	80 %
En activité génitale	16	20 %

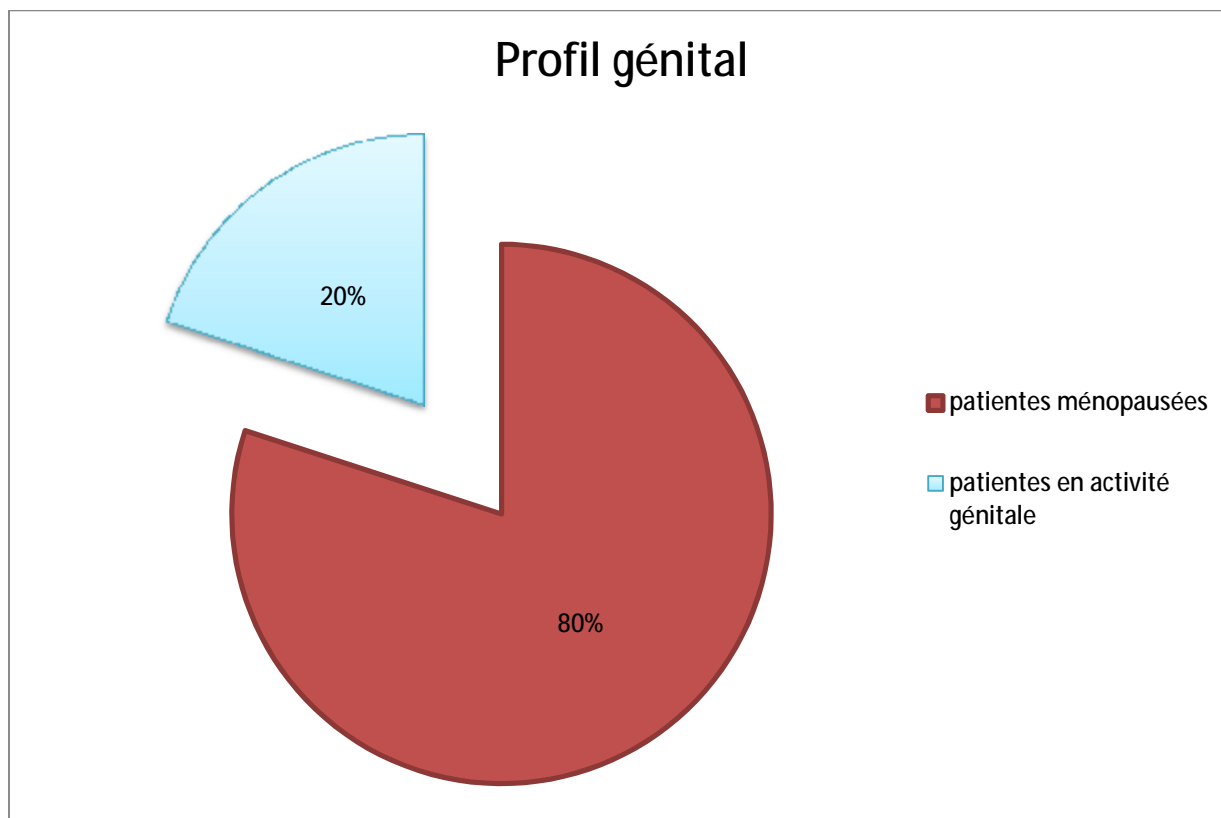


Figure 3: Diagramme montrant le statut ménopausal

II .1 .2.Parité :

31 patientes étaient nullipares soit 38 %, alors que les multipares ont représenté 46,91% des cas.

Tableau 2 : Répartition de la population selon la parité

Parité	Nombre de cas	%
Nullipares	31	38,27%
Primipares	12	14,81%
Multipares (2-3)	11	13,58%
Grand multipares > 4	27	33,33%

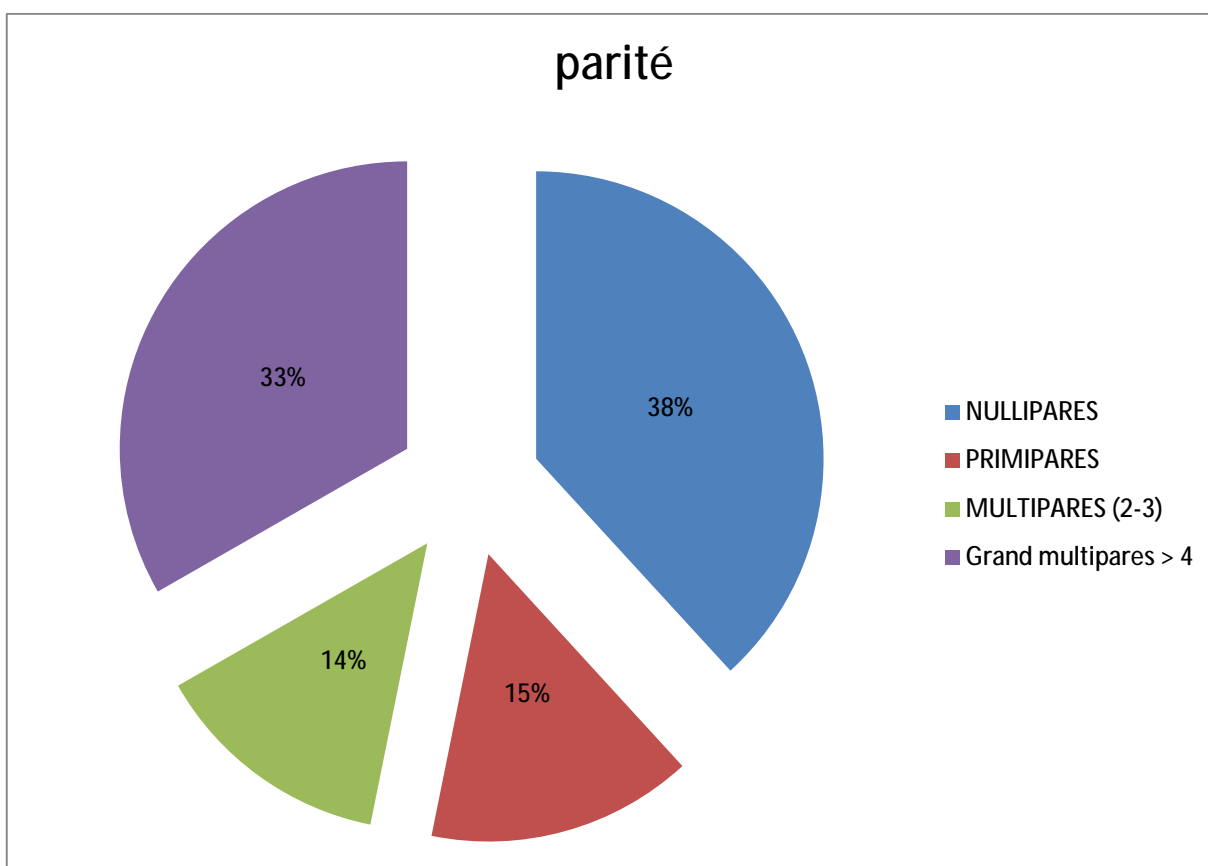


FIGURE 4 : Répartition de la population selon la parité

II .1 .3.Contraception orale

Une contraception orale a été utilisé chez 47 patientes soit 58%.

Une contraception non orale a été constaté chez 34 patiente soit 42 %.

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

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

Contraception	Nombre de cas	%
Contraception non orale	34	42 %.
≤ 5ans	21	26%
> 5 ans	26	32%

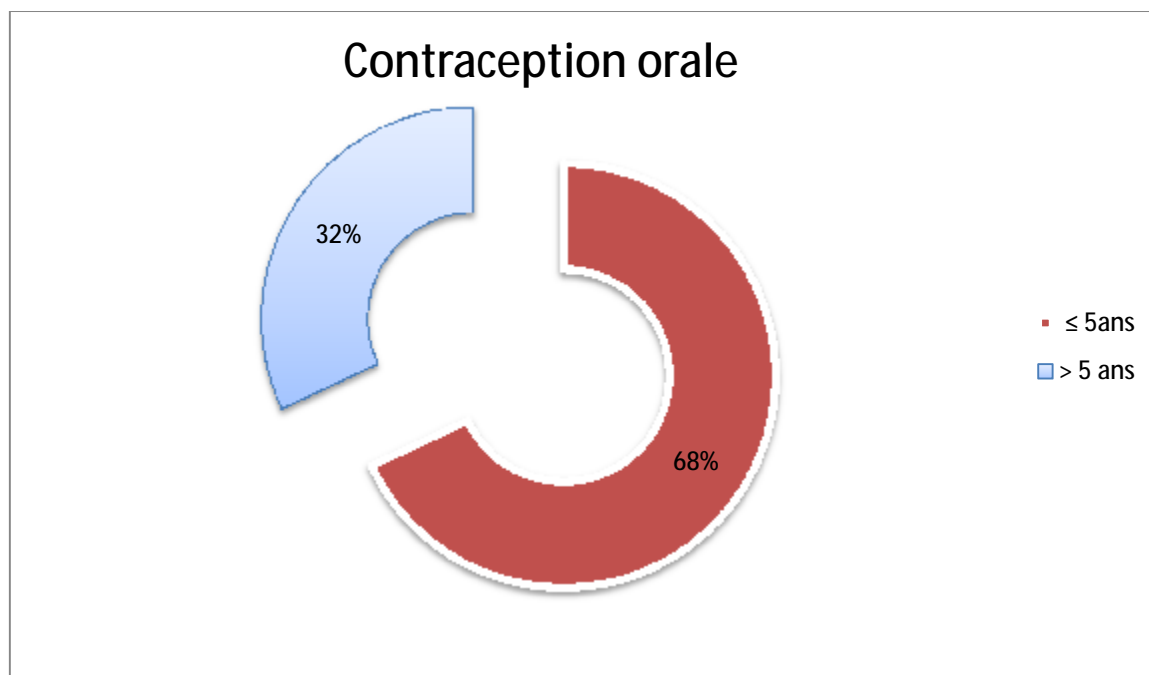


Figure 5: répartition de la population selon la durée de prise de contraception orale

II.2.Médicaux :

Un antécédent médical a été retrouvé chez 18 patientes soit 22 %.

Tableau 4: Répartition des patientes selon les ATCDS médicaux

ATCDS Médicaux	Nombre de cas	%
Diabète	13	16,04 %
HTA	7	8,64 %
Dysthyroïdie	2	2.46 %
Cardiopathie	1	1,23 %
Asthme	1	1,23 %
traitement hormonal de substitution	1	1,23 %

II.3.Chirurgicaux :

Un antécédent chirurgical a été retrouvé chez 6 patientes soit 7,40%.

III. Données cliniques

III.1.Circonstance de découverte

La douleur pelvienne a été le signe le plus fréquent au moment du diagnostic avec 63 cas, soit 77,77% suivie de l'augmentation du volume de l'abdomen qui a été observée chez 54 patientes soit 66,66 % ,avec une constatation d'autres signes type ascite chez 38 patientes soit 46,91% et des signes digestifs chez 23 patientes soit 28,39 %, métrorragie chez 15 cas (soit 18,51 %) et AEG chez 9 cas soit 11,11 %.

Tableau 5 : Signes cliniques révélateurs.

Circonstance de découverte	Nombre de cas	%
Douleur	63	77,77 %
Augmentation du volume de l'abdomen	54	66,66 %
Ascite	38	46,91 %
Signes de compression (Urinaire, digestifs et veineux)	23	28,39 %
Métrorragie	15	18,51 %
AEG	9	11,11 %

III.2.Localisation

48% des cas présentent une localisation bilatérale de cancer d’ovaire avec 51% des cas ont une localisation unilatérale dont 28% des cas localise a droit et 23% localise à gauche.

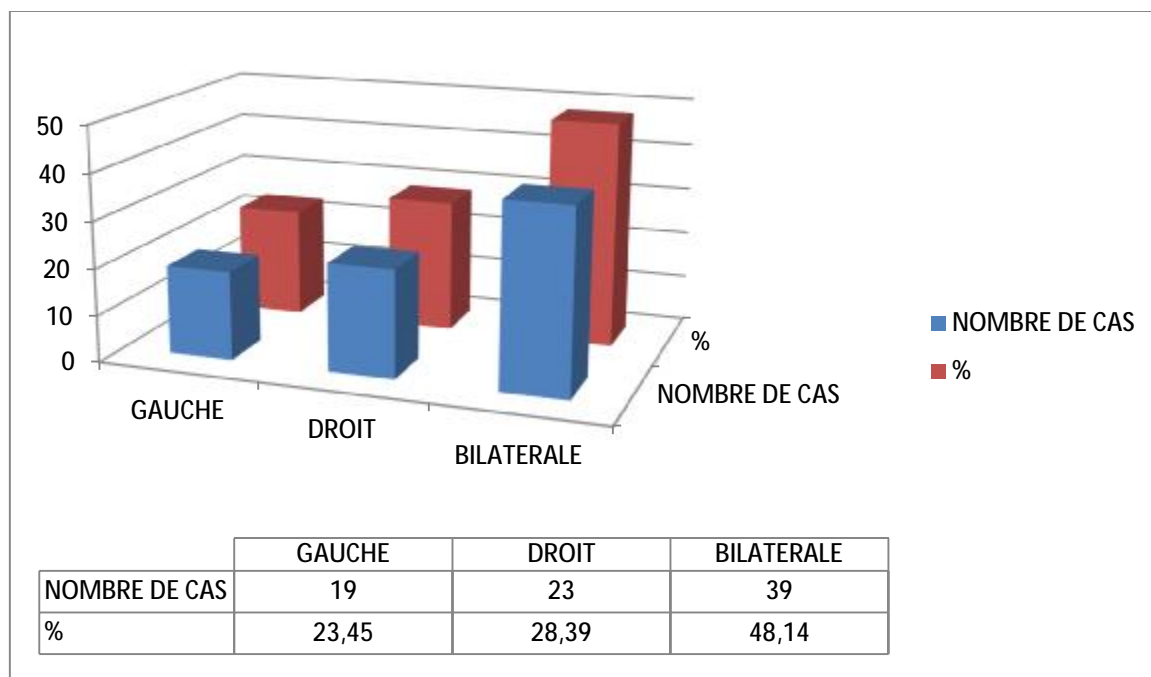


Figure 6: répartition de la population cible selon la localisation tumorale

IV .Examen clinique :

IV.1.Statut de l'OMS :

76 cas avaient un statut OMS inférieur ou égale à 2 soit 93,82% contre 5 patientes avaient un statut OMS supérieur à 2 soit 6,17 %.

Tableau 6 : répartitions des patientes selon statut OMS

Score	Nombre de cas	%
0	55	67,90
1	15	18,51
2	6	7,40
3	3	3,70
4	2	2,46

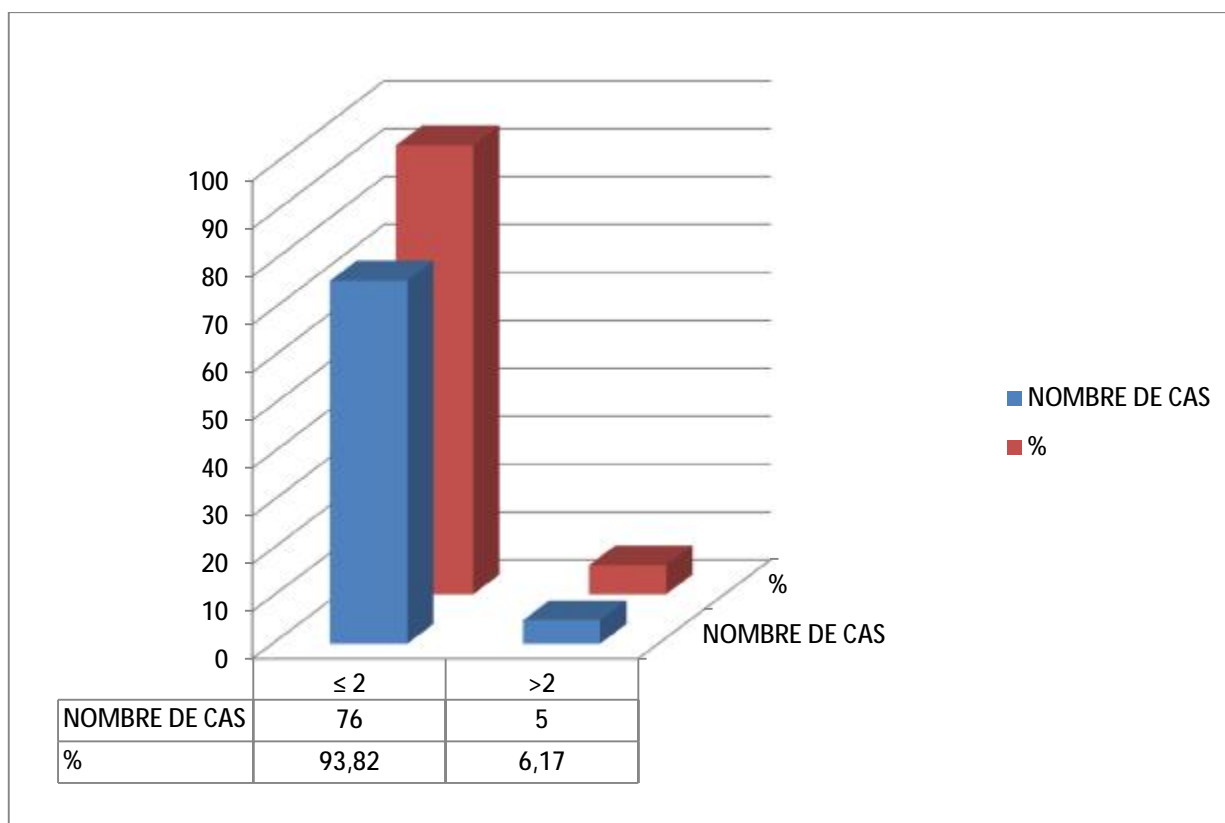


Figure 7 : répartition des patientes selon le statut OMS

V .Etude anatomopathologique

V .1.Type histologique

Nous avons distingué 5 sous-types histologiques des tumeurs épithéliales de l'ovaire :

Les carcinomes séreux dans 55 cas (67,90 %), Les carcinomes endométrioides dans 11 cas (13,58%), Les carcinomes mucineux dans 9 cas (11,11%) ; Les carcinomes à cellules claires dans 5 cas (6,17%) et un seul cas dans les carcinomes à cellules transitionnelles (1,23%)

Tableau 7 : répartitions des patientes selon les types histologiques

Type histologique	Nombre de cas	%
Séreux	55	67,90%
endométrioides	11	13,58%
mucineux	9	11,11%
à cellules claires	5	6,17%
à cellules transitionnelles	1	1,23%

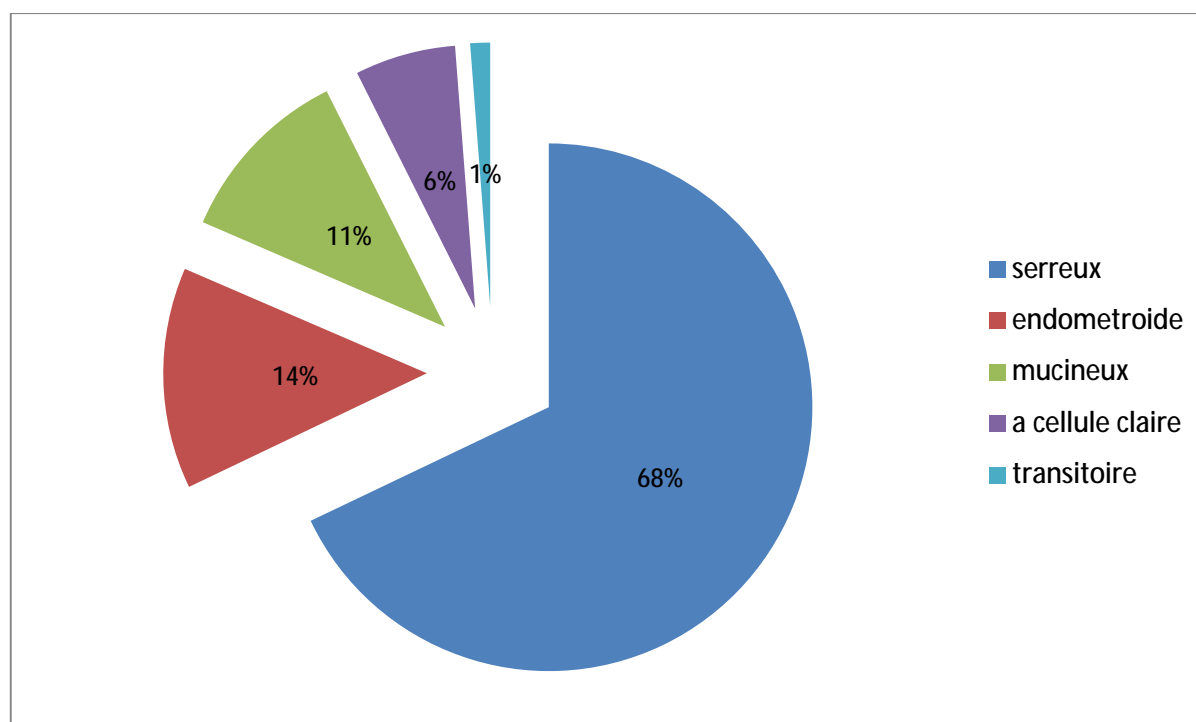


Figure 8: Répartition des malades selon le type histologique

V .2. Classification de FIGO :

Près de 81,48% de cancer d'ovaire sont diagnostiqué à stade tardif [III, IV selon classification de FIGO] avec 18,51 % à stade précoce (I, II).

Extensions tumorale chez nos patientes après l'analyse anatomopathologique est détaillé dans le tableau suivant :

Tableau 8 : répartition de la population selon la classification de FIGO

Stade anatomopathologique	Nombre de cas	%
IA	4	4,93
IB	4	4,93
IC	1	1,23
IIA	5	6,17
IIB	0	0
IIC	1	1,23
IIIA	6	7,40
IIIB	6	7,40
IIIC	23	28,39
IV	31	38,27

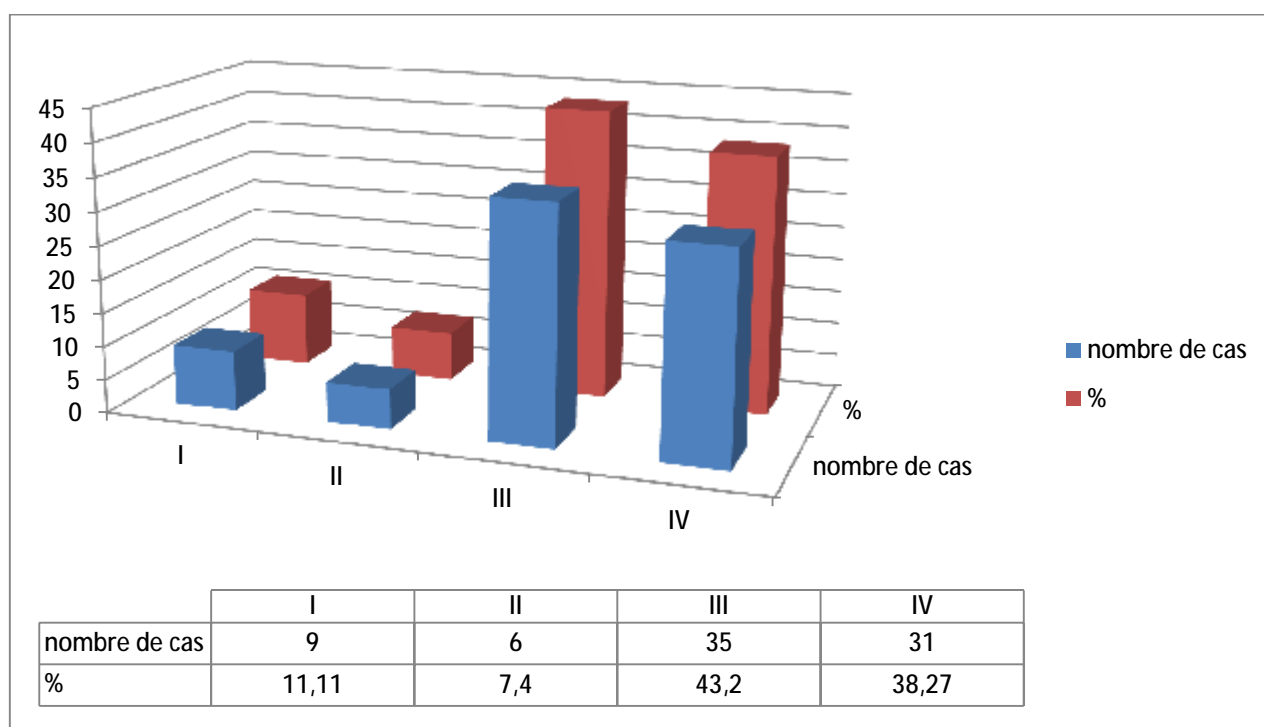


Figure 9 : répartition des patientes selon le stade anatomopathologique

V. 3. Grade histologique

Le grade histologique a été précisé chez 36 patientes soit 44,44% dont 72 % des patientes avaient présenté un grade 3 et 22% un grade 2 et 5% des cas ont un grade 1.

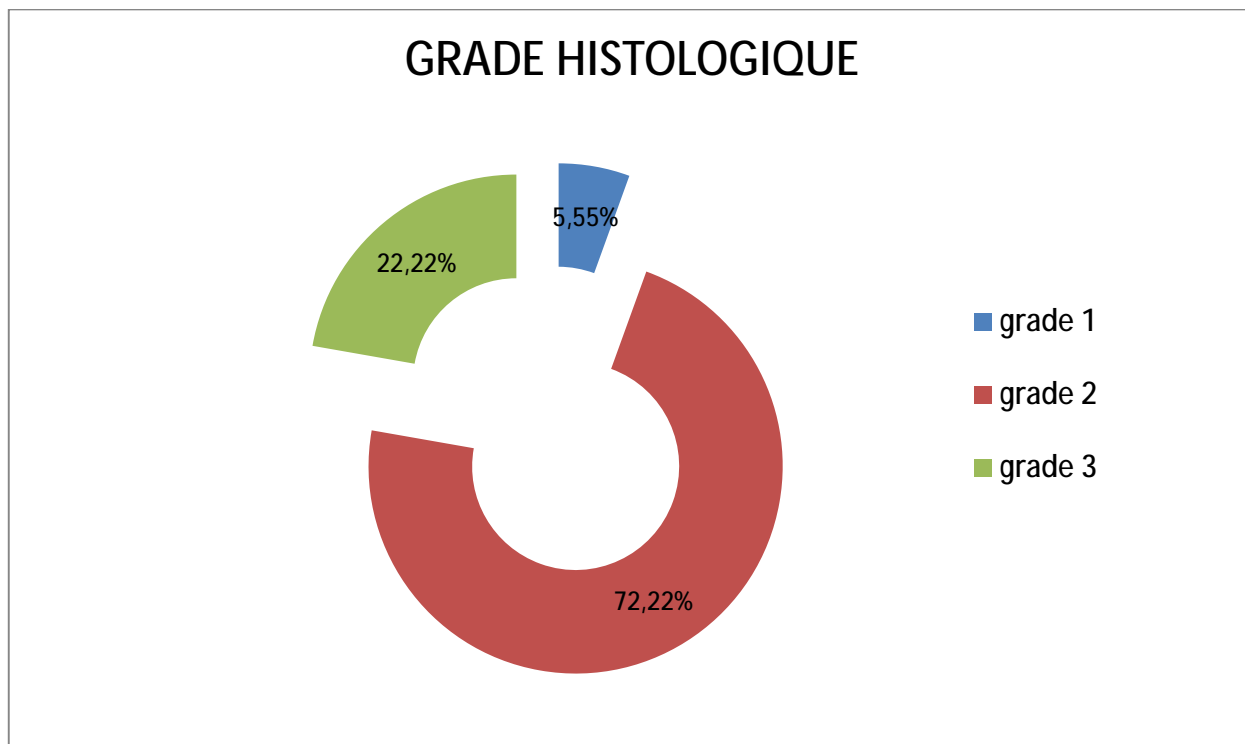


Figure 10 : répartition des patientes selon le grade histologique

VI. Données paracliniques

VI.1. Tomodensitométrie abdominopelvienne (TDM TAP) ou Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM).

La TDM TAP a été réalisée chez toutes nos patientes, l'IRM a été réalisé chez 2 patientes, et ont montré les résultats suivantes :

VI.1.1. Les Métastases :

- Péritoine dans 67 cas (82,71%).
- Hépatiques dans 30 cas (37,03%).
- Pulmonaires dans 25 cas (30,86%).
- Ganglionnaires 24 cas (29,62%).
- Osseux dans 3 cas (3,70%).

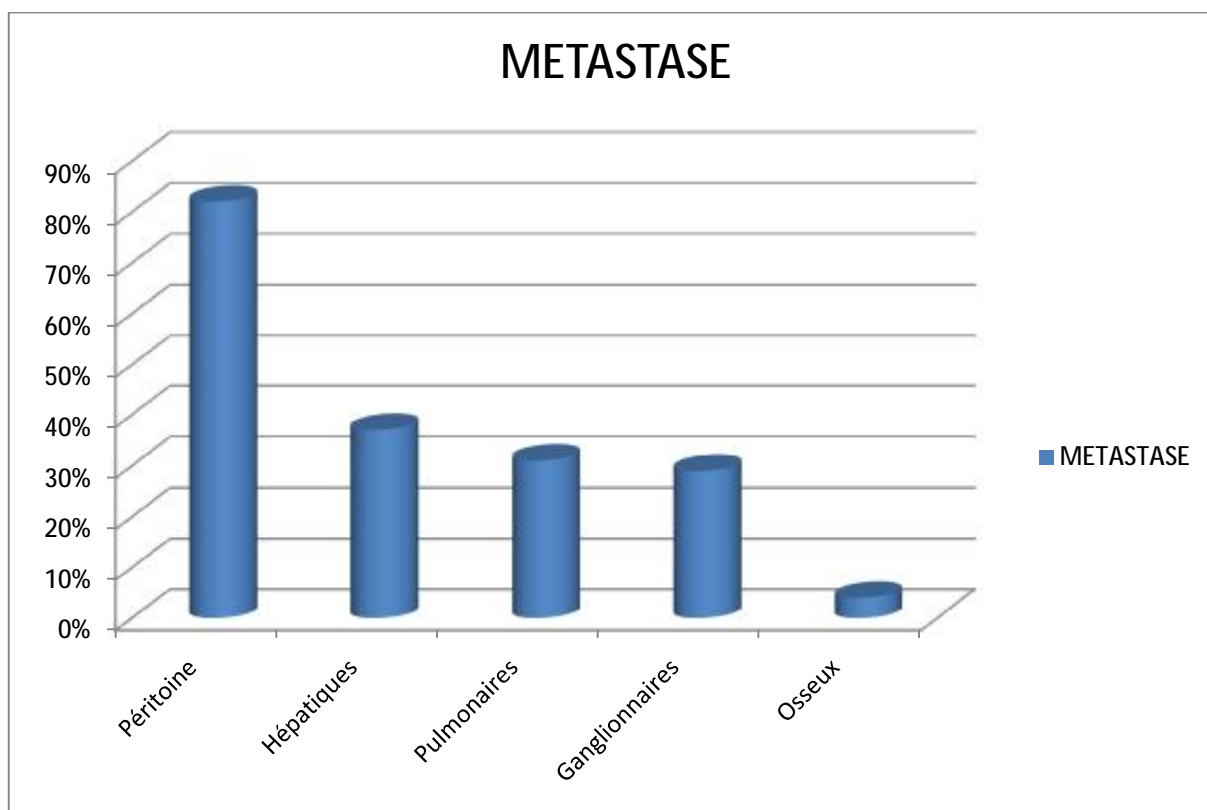


Figure 11: répartition des patientes selon métastase a distance.

VI.2.Dosage des marqueurs tumoraux

VI .2.1 .CA 125

Ce dosage a été réalisée chez toutes nos patientes dont 76 cas (93,82%) le dosage est élevé > 35U/ml et dans 5 cas (6,17%) il a été < 35U /ml.

VI .2.2.ACE

Ce dosage a été pratique chez 15 patientes, soit 18,51% dont 9 cas le dosage s'est révèle positif.

VI .2.3 .CA19-9

Le dosage de ce marqueur tumoral a été réalisé chez 9 patientes, soit 11,11 %, dont 8 cas le dosage s'est révèle positif.

-

VII. Traitement :

VII .1.CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE :

VII .1 .1 .La 1ère ligne

La chimiothérapie de 1ère ligne a été instaurée chez 66 patientes (81,48%) dont 40 patientes (60,60%) ont bénéficié de chimiothérapie à base de CARBOPLATINE associé au PACLITAXEL , et 17 patientes (25,75%) ont bénéficié d’une chimiothérapie à base de CarboPacli associe à l’AVASTIN, 5 patiente (7,57%) ont été mise CISPLATINE associe au PACLITAXEL, 4 patientes (6,06%) ont été mise sous FOLFOX.

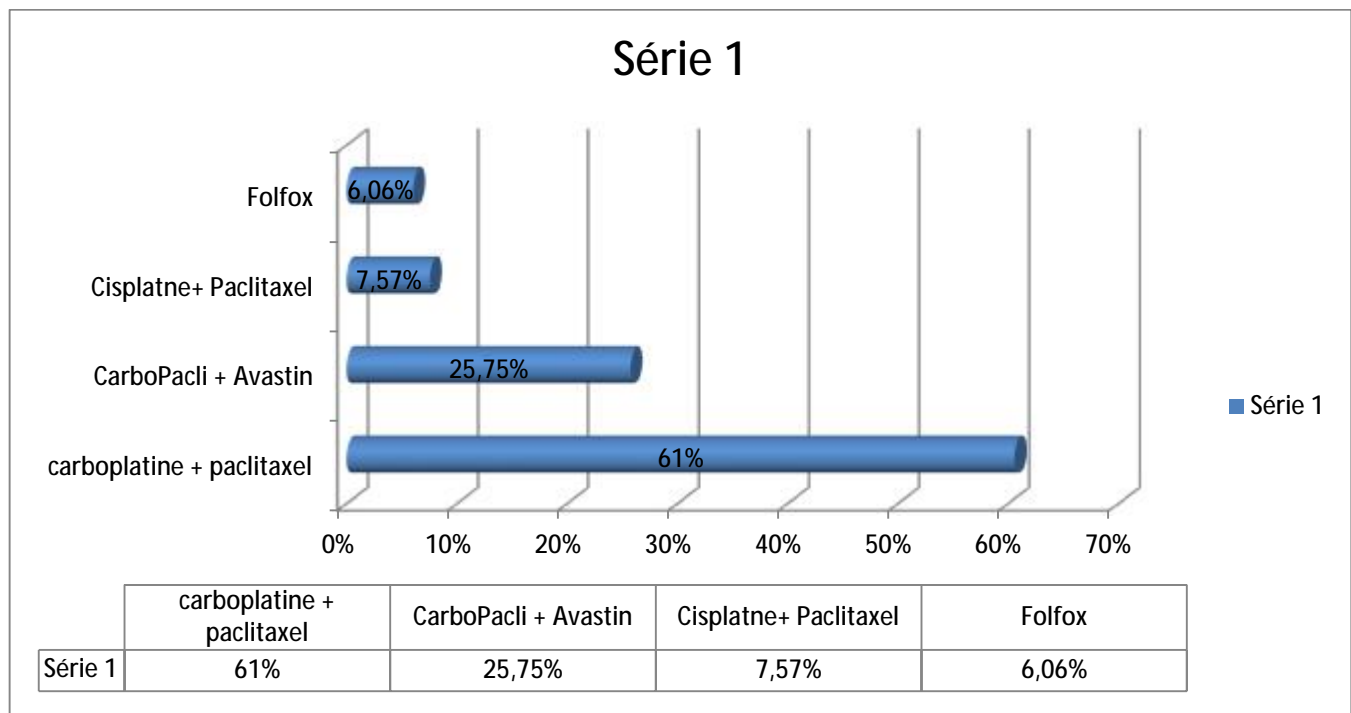


Figure 12: chimiothérapie palliative 1 ère ligne.

Le nombre de cycle de chimiothérapie palliative 1ère ligne est entre 3 et 9 cycles avec une moyenne de 6.

VII .1 .1 .1.Evolution

A .Réponse complète :

Elle a été objectivée chez 3 malades soit 4,54%.

B. Réponse partielle

15 patientes soit 22,72% ont présenté une réponse partielle.

C. Stabilité

La stabilité radio-clinique a été maintenue chez 13 patientes (soit 19,69%).

D. Chirurgie de cytoréduction :

11 malades (16,66%) ont bénéficiées d'une chirurgie de cytoréduction

E. Chimiothérapie de maintenance :

12 patientes soit 18,18% ont bénéficié d'un traitement de maintenance à base d'une thérapie ciblé AVASTIN pendant une durée maximale de 15 mois.

F. Progression

61 progressions soit 92,42% ont été notées au cours du suivi, dont 21 cas avaient présenté une progression avant 6 mois et 40 cas après 6 mois

5 patientes ont été décède.

G. Sensibilité au SELS DE PLATINE

57 patientes soit 86,36% ont été bénéficiées à la chimiothérapie à la base de sels de platine dont 21 patientes avaient présenté une résistance aux sels de platine

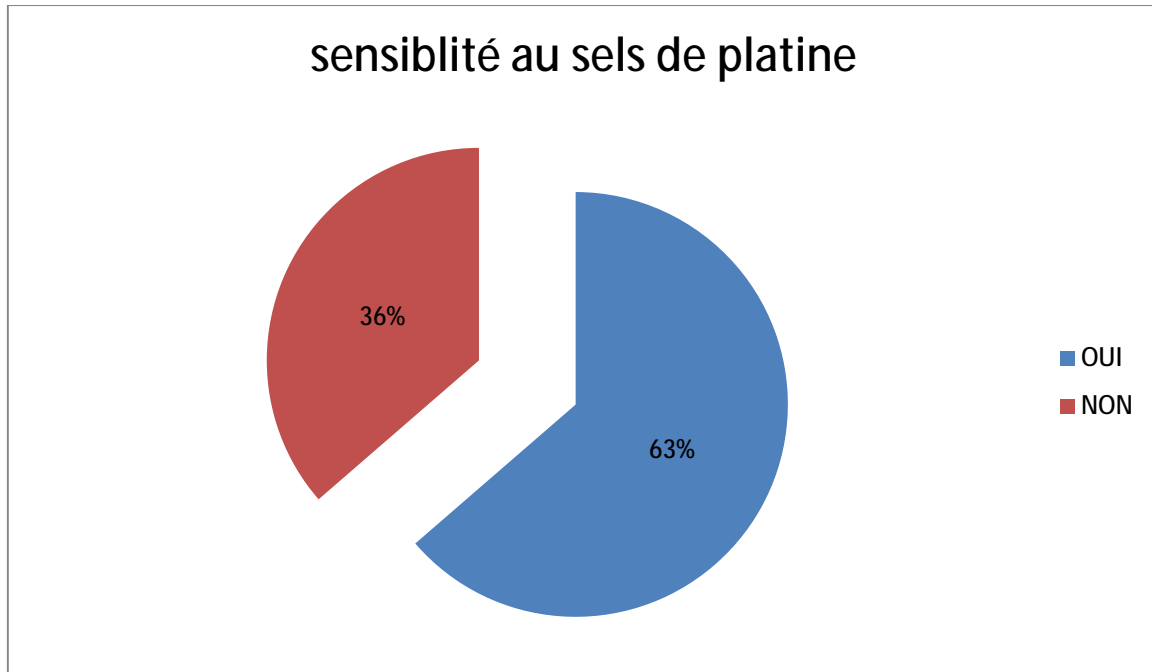


Figure 13 : répartition des patientes selon la sensibilité au sels de platine

VII .1 .2. La 2ème ligne :

Dans notre étude 21 patientes soit 31,81% ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie palliative 2ème ligne.

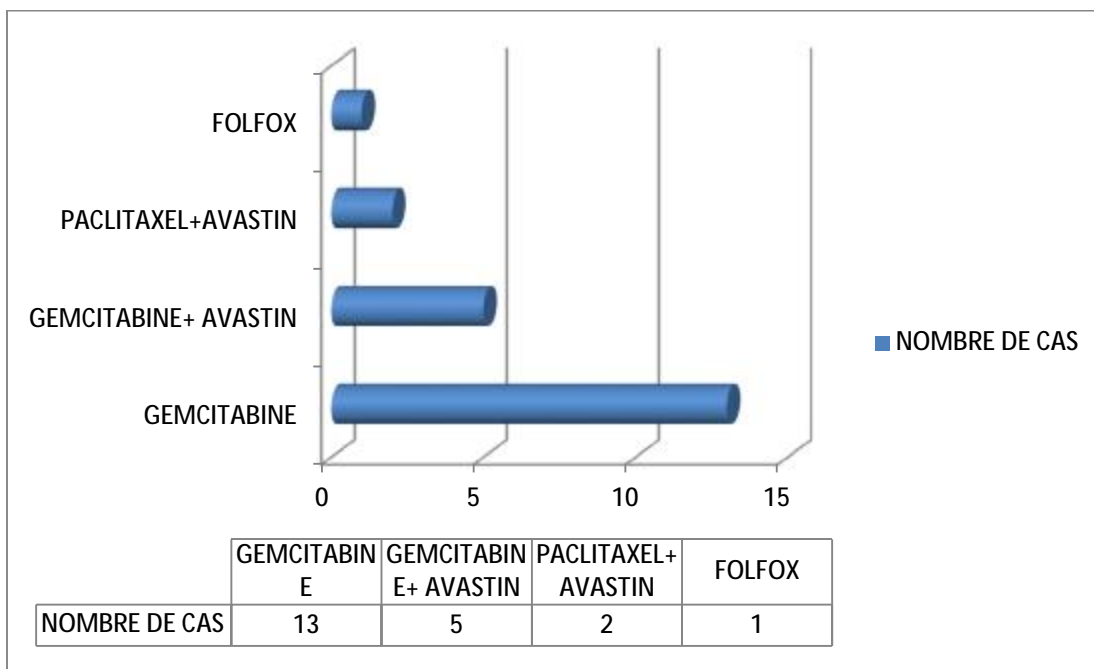


Figure 14 : chimiothérapie palliative 2ème ligne

Le nombre de cycles était entre 3 et 12 cycles avec une moyenne de 7 cycles.

VII .1 .2.1.Evolution

A. Réponse complète :

Elle n'a été objectivée chez aucune malade.

B. Réponse partielle

5 patientes ont présenté une réponse partielle.

C. Stabilité :

La stabilité radio-clinique a été maintenue chez 7 patientes.

D. Progression :

17 progressions ont été notées au cours du suivi.

4 patientes ont été décède.

On a déploré un seul décès par choc septique.

VIII. Toxicité de la chimiothérapie palliative

VIII .1. Toxicités hématologique

VIII .1.1.Anémie :

La survenue de l'anémie a été marquée chez 35 cas (53%).

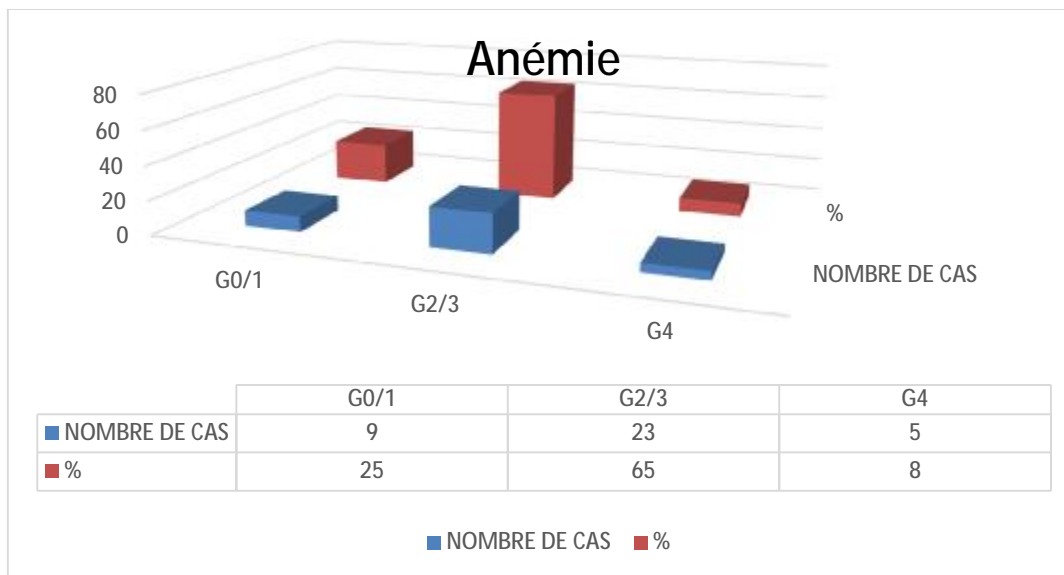


Figure 15: répartition des patientes selon la toxicité hématologie

VIII.1.2.Neutropénie :

Elle a été notée dans 51 cas (77,27 %) dont 8 cas soit (15,68%) avaient présenté une neutropénie fébrile.

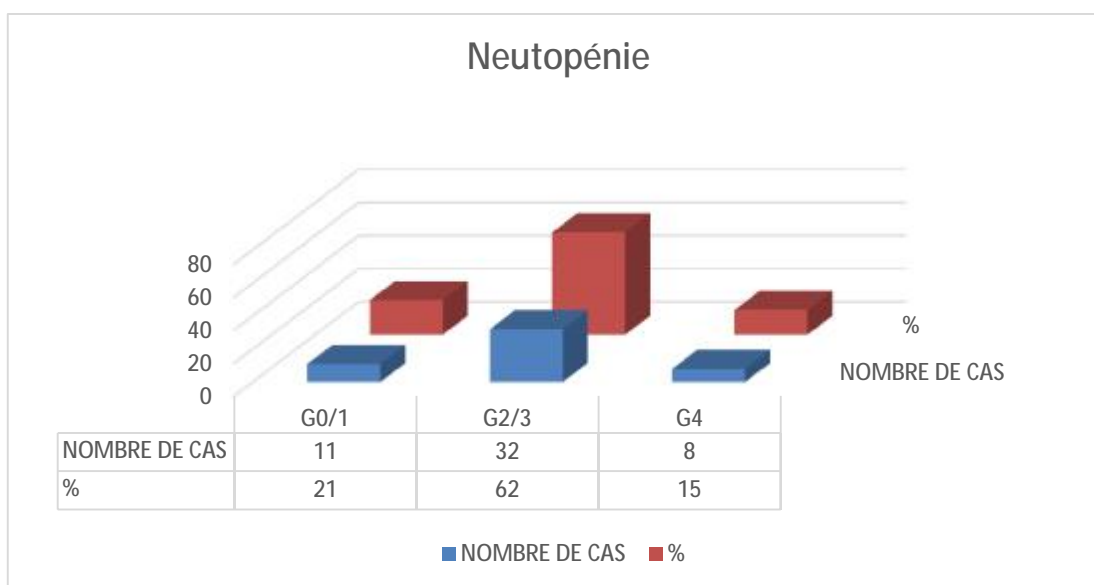


Figure 16: répartition des patientes selon la toxicité hématologie

VIII .1.3.Thrombopénie :

La survenue de la thrombopénie a été notée dans 19 cas (28,78%).

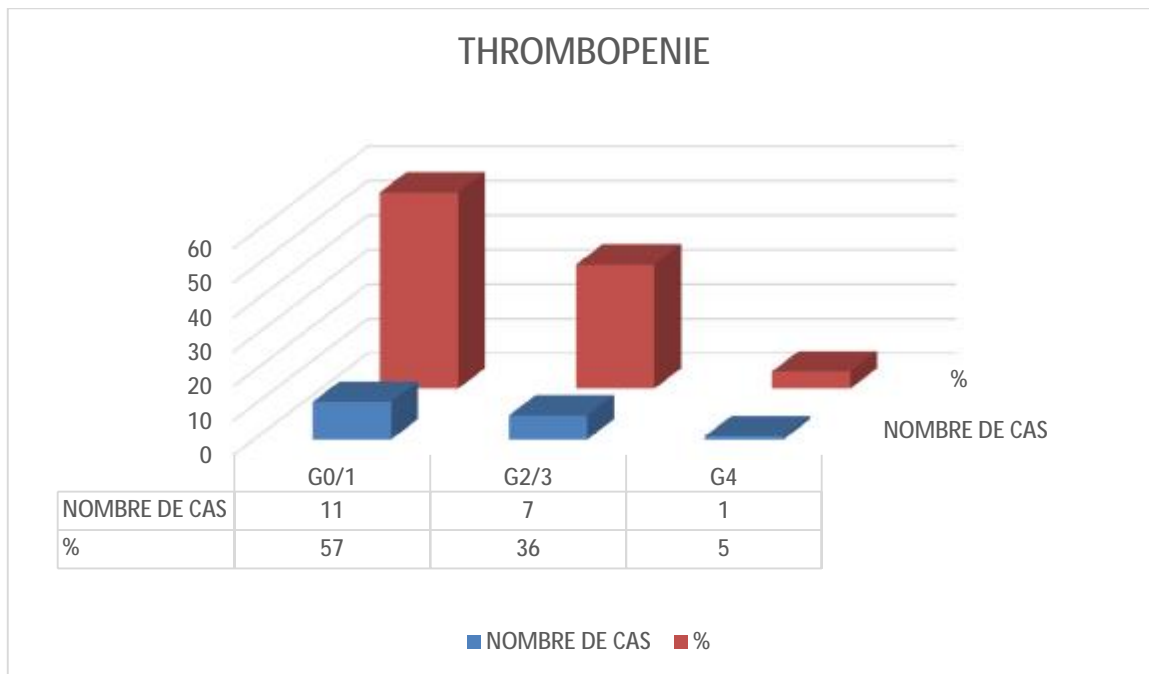


Figure 17: répartition des patientes selon la toxicité hématologie.

VIII .2 Toxicités digestives

Nausée et vomissement Ils ont été noté dans 48 cas (72,72%).

47patientes soit 71,21% avaient présenté une mucite.

9 cas soit 13,63% avaient présente une diarrhée.

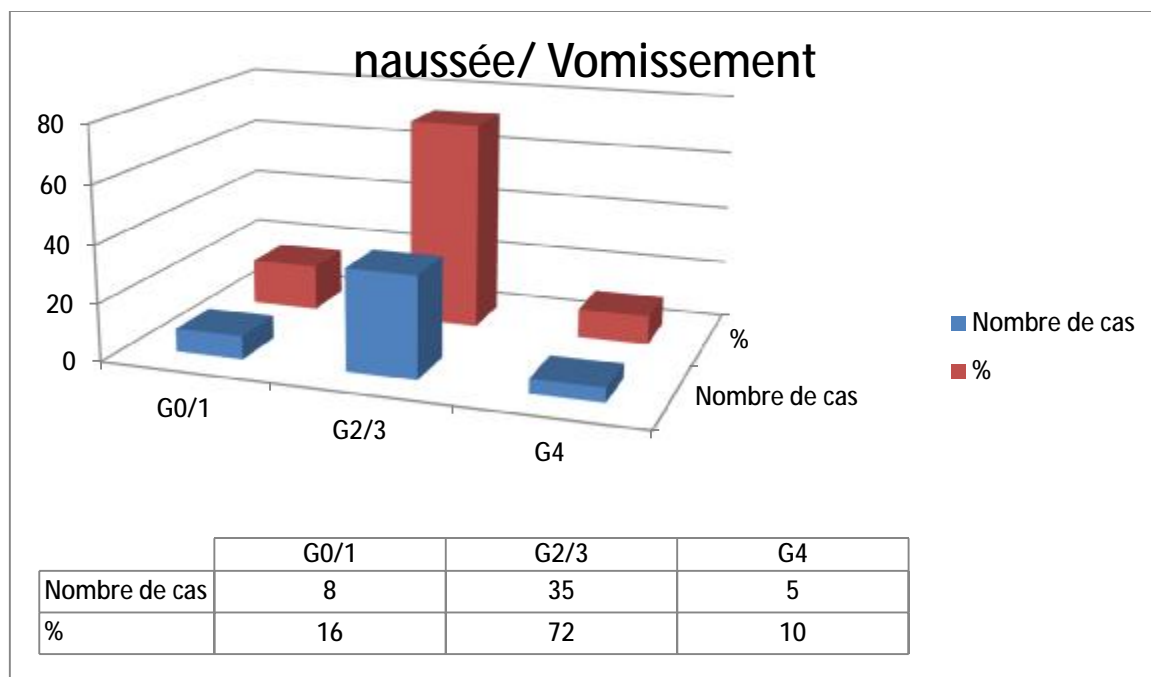


Figure 18: répartition des patientes selon la toxicité digestive

VIII.3.Toxicité neurologiques :

Nous avons noté 33 cas soit 50% d'une neuropathie périphériques.

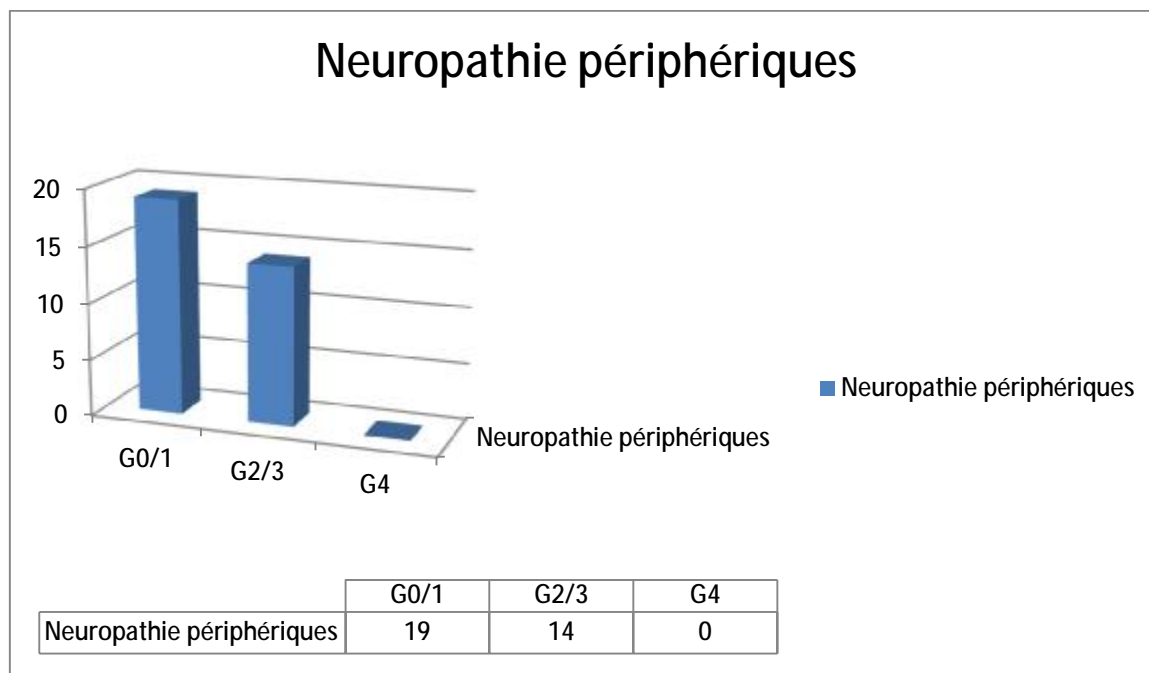


Figure 19 : répartition des patientes selon la toxicité neurologique

VIII.4. Asthénie :

Asthénie était observée chez 47 patientes soit 71,21%.

VIII.5. Toxicité au Bevacizumab :

Aucune toxicité G3/G4 n'était observée suite au traitement par Avastin.

IX. Soins palliatifs :

On note que 5 patientes soit 6,17% avaient un OMS supérieurs à 2 et qui ont bénéficié d'un soin de support.

X. La survie globale :

On avait une durée de survie moyenne à 33,46 mois avec des extrêmes de 3 à 47 mois.

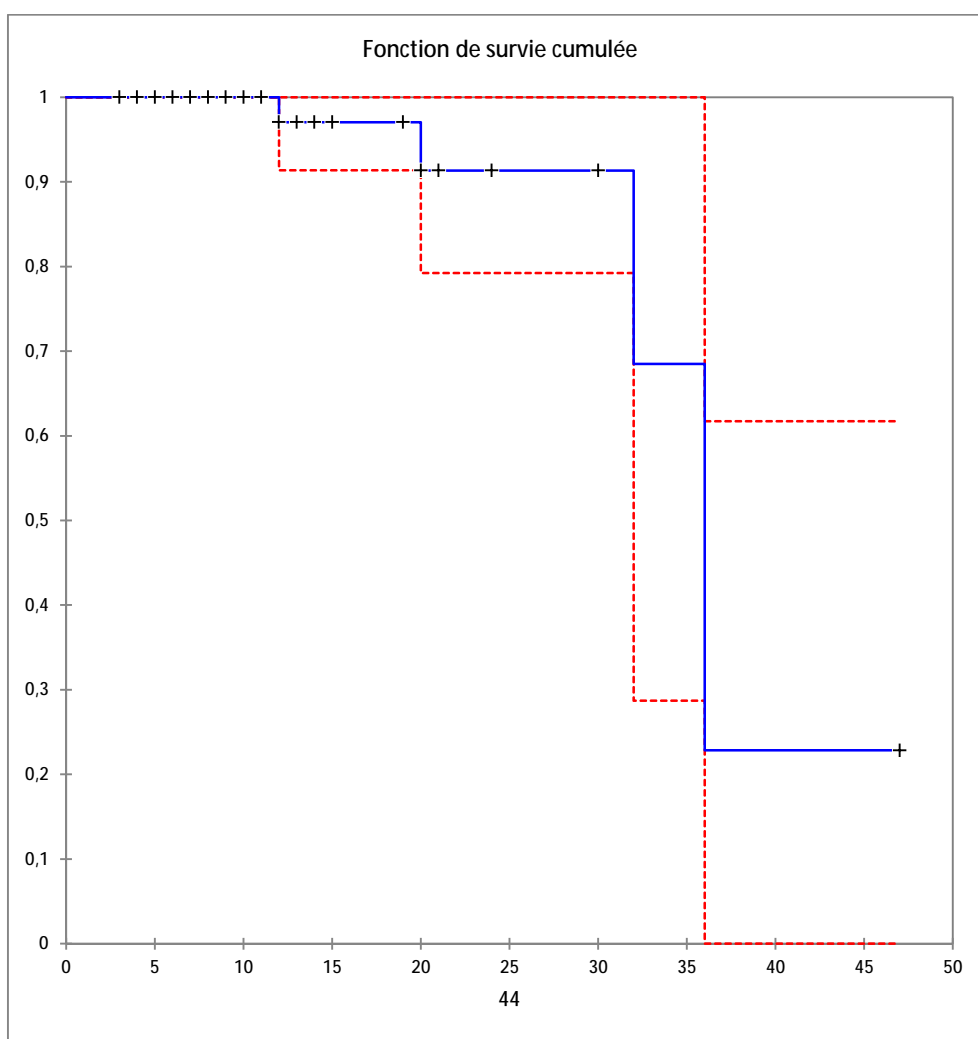


Figure 20 : la probabilité de survie globale chez nos patientes.

DISCUSSION

I-ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

I.1.La fréquence :

A. Au Maroc

Casablanca [4]

Le cancer de l'ovaire représente 4,3% des cas de cancer enregistrés chez les femmes entre 2008 et 2012.

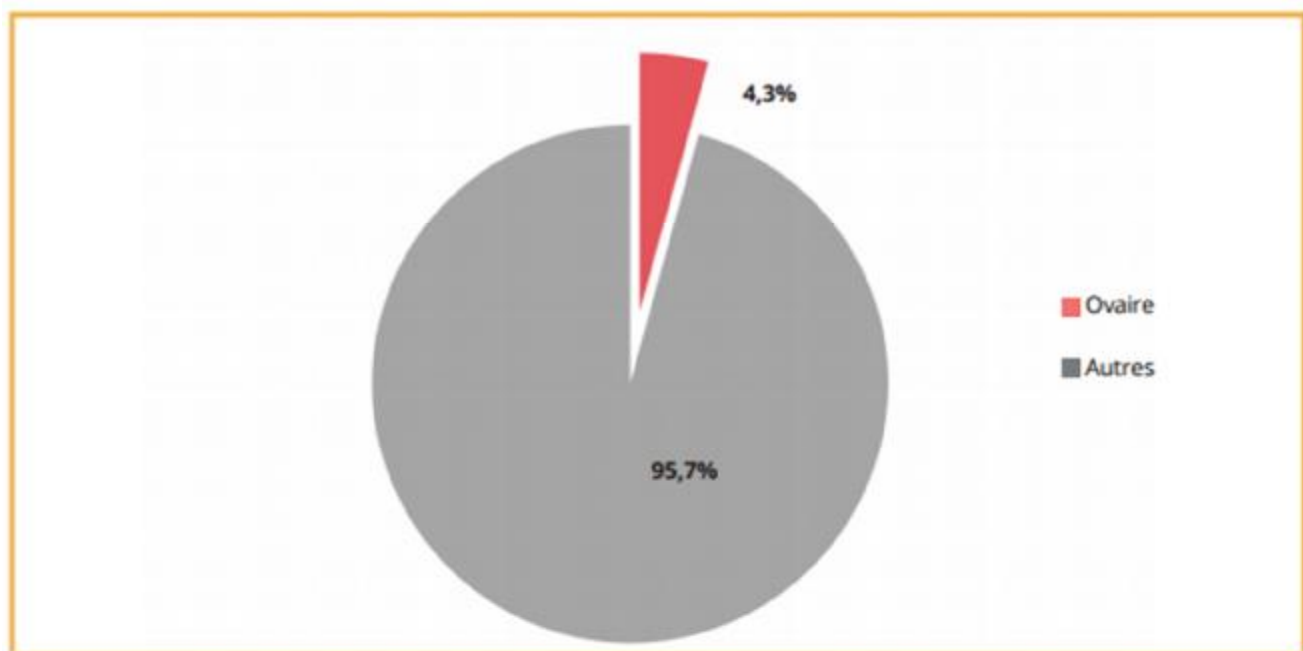


Figure 21: Proportion du cancer de l'ovaire parmi les autres localisations chez les femmes,

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.

Tableau 9 : incidence brute, standardisée et cumulée du cancer de l'ovaire,

	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

Les taux spécifiques les plus élevés du cancer de l'ovaire ont été observés chez les femmes âgées entre 70 et 74 ans (27,0 pour 100 000 femmes) suivis de celles ayant un âge entre 60 et 69 ans (soit respectivement 24,9 et 24,0 pour 100 000 femmes pour les classes 60 - 64 ans et 65 - 69 ans).

Tableau 10 : incidence du cancer de l'ovaire par classe d'âge

Classes d'âge	Nombre de cas	Taux d'Incidence brute	Pourcentage
0-4	1	0,1	0,2
5-9	0	0,0	0,0
10-14	2	0,2	0,3
15-19	6	0,6	1,0
20-24	13	1,3	2,3
25-29	12	1,3	2,1
30-34	24	2,7	4,2
35-39	37	4,6	6,4
40-44	49	6,3	8,5
45-49	97	15,5	16,9
50-54	59	12,4	10,3
55-59	72	23,6	12,5
60-64	65	24,0	11,3
65-69	50	24,9	8,7
70-74	48	27,0	8,4
75+	39	19,9	6,8
Total	574	5,6	100,0

Rabat [5]

Le cancer de l'ovaire est le 4ème cancer chez la femme. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 55 ans (âge médian : 56 ans). Plus de la moitié des cancers de l'ovaire surviennent entre 45 et 64 ans et près d'un cas sur six survient avant 35 ans mais la tendance globale de l'incidence est l'augmentation avec l'âge. Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome séreux.

Plus de 70% des cas sont découverts à des stades avancés (III ou IV).

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

Tableau 11 : Incidence du cancer de l'ovaire à Rabat

	Femmes إناث	
Nombre de cas	17	عدد الحالات
Incidence brute (pour 100 000)	5,2	معدل الإصابة الخام (في 100,000)
Incidence standardisée sur la population mondiale (IC à 95%)	5,2 (2,7-7,7)	معدل الإصابة حسب القياس العمري العالمي
Incidence standardisée sur la population marocaine (IC à 95%)	4,4 (2,3-6,6)	معدل الإصابة حسب القياس العمري المغربي
Risque cumulé 0-74 ans (%)	0,5	الإختطار التراكمي 0-74 سنة (%)

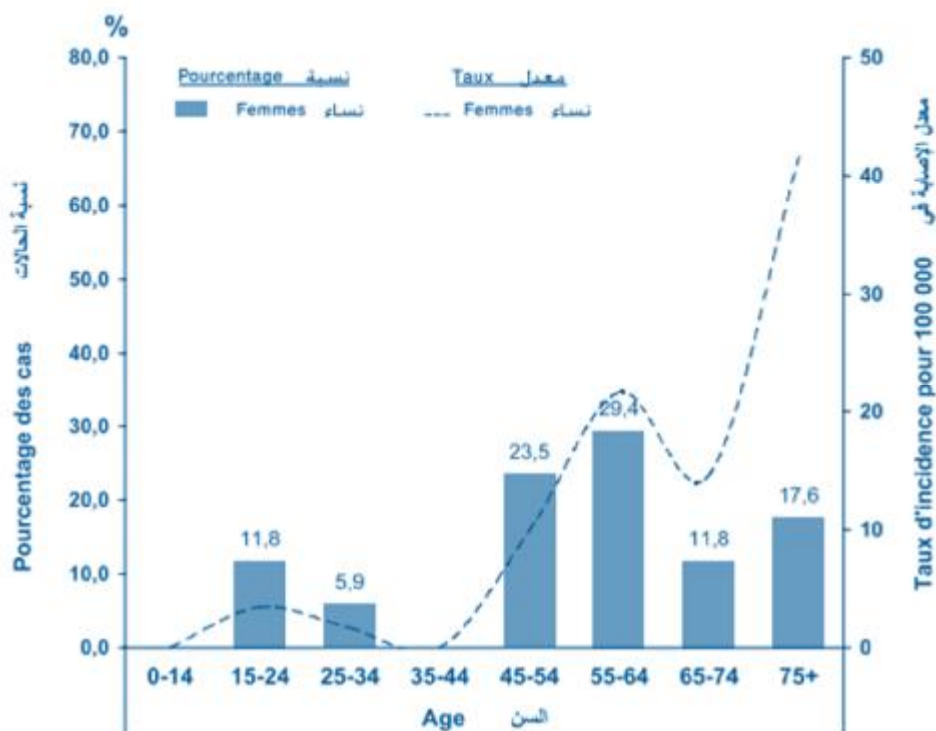


Figure 22 : Distribution et incidence du cancer de l'ovaire par tranches d'âge

Tableau 12 ; Cancer de l'ovaire : Types histologiques (RECRAB, 2005)

Type	Nombre de cas	%
Adénocarcinome séreux	7	41,2
Adénocarcinome mucineux	3	17,6
Adénocarcinome endométrioïde	2	11,8
Adénocarcinome SAI*	2	11,8
Carcinome indifférencié, SAI*	1	5,9
Pas de confirmation histologique	2	11,8

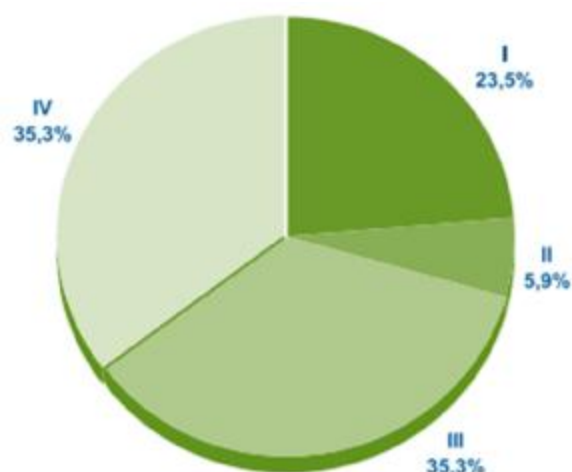


Figure 23 : Cancer de l'ovaire - Distribution par stades (RECRAB, 2005)

Tableau 13 : Cancer de l'ovaire : comparaison avec d'autres registres

	Incidence standardisée*
	Femmes
USA, SEER (9): Blancs (1998-2002)	10,6
Suède (1998-2002)	10,5
France, Bas-Rhin (1998-2002)	9,8
Italie, Modena (1998-2002)	9,4
Suisse, Genève (1998-2002)	9,2
Chine, Shanghai (1998-2002)	7,1
Zimbabwe, Harare (1998-2002)	6,8
Japon, Nagasaki (1998-2002)	6,6
Maroc, Rabat (2005)	5,2
Maroc, Casablanca (2004)	5,1
Libye, Benghazi (2004)	3,9
Tunisie, Nord (1995-1998)	3,6
Algérie, Sétif (1998-2002)	2,1

Fès [6]

Selon le registre des cancers du service de l'oncologie médicale Hassan II, en 2016. 273 patientes présentent un cancer gynécologique dont 61 soit 22% cas présentent un cancer de l'ovaire.

B. En France, [7]

En France, en 2015, l'incidence des cancers de l'ovaire était estimée à 4575 cas, soit un taux standardisé de 7,1 pour 100 000 personnes-années. Ce cancer est au septième rang des cancers féminins. Avec un nombre attendu de 3132 décès en 2015, le cancer de l'ovaire se situe au quatrième rang des décès par cancer chez la femme. Les deux tiers des cancers de l'ovaire surviennent après 55 ans.

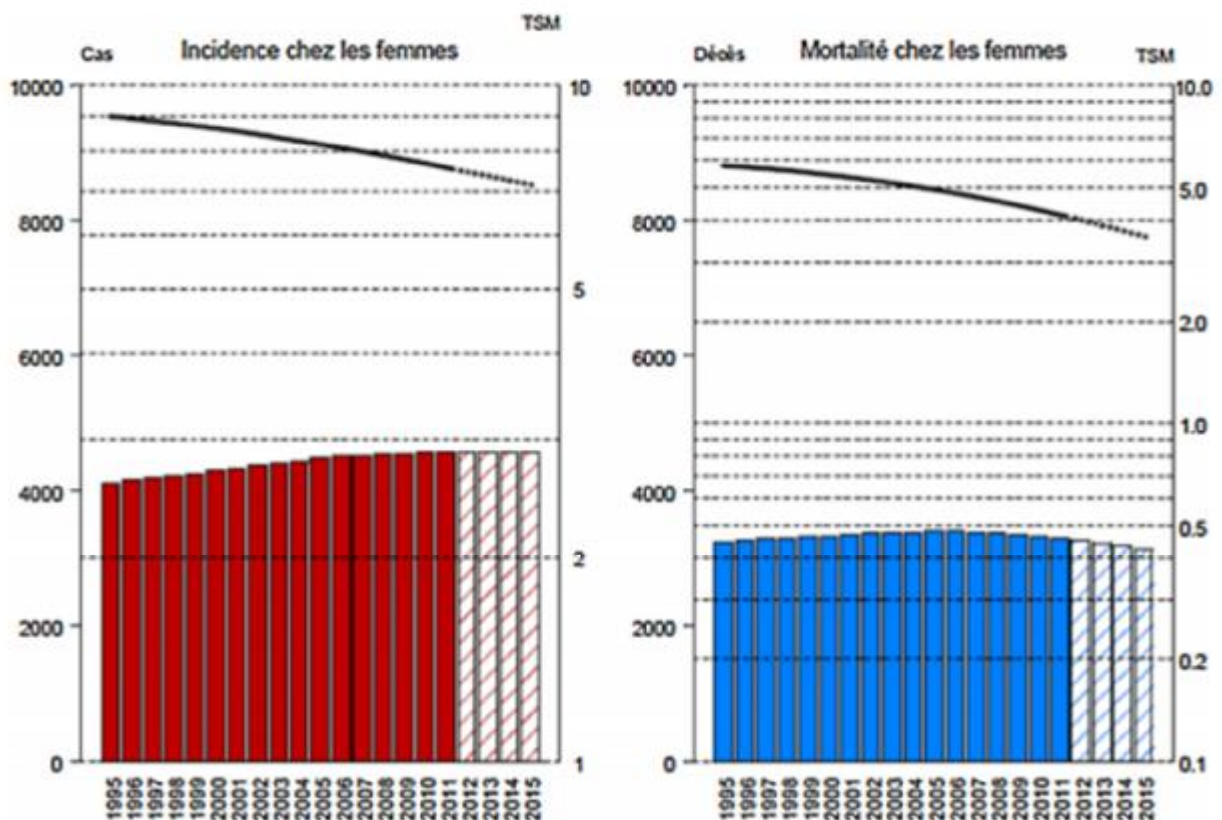


Figure 24. Incidence et mortalité du cancer de l'ovaire en 2015 : évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres, de 1995 à 2015 en France métropolitaine. Reproduit d'après

C. Au monde [8]

La suède, la Finlande, l'Angleterre et le Danemark présentent des taux d'incidence de 47% à 67% supérieurs à ceux de la France. L'Espagne est le pays européen qui semble le moins touché par ce cancer (taux d'incidence de 14% inférieur).

En Amérique du Nord, le cancer de l'ovaire représente 3.1% des cancers féminins, ce qui le situe au 8ème rang, son incidence stable entre 1975 et 2005 (15 / 100 000) diminue sensiblement en 2008 (8.7/100 000). Il est responsable de 5.6% des décès par cancer (5ème rang) [20]. Le taux de mortalité tend à baisser : 9.5 pour 100 000 en 1991, 8.6 pour 100 000 en 2005 et 5.4 pour 100 000 en 2008. Chez les femmes de 40ans à 59ans, tranche d'âge où la prévalence est la plus forte, il représente la 4ème cause de mortalité par cancer, juste derrière le cancer colorectal [20].

Les différents stades se répartissent de la façon suivante : 19% pour les formes localisées (stade 1), 7% pour les formes d'extension régionale (stade2) et de 67% pour les formes plus avancées (stades 3et 4).

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.

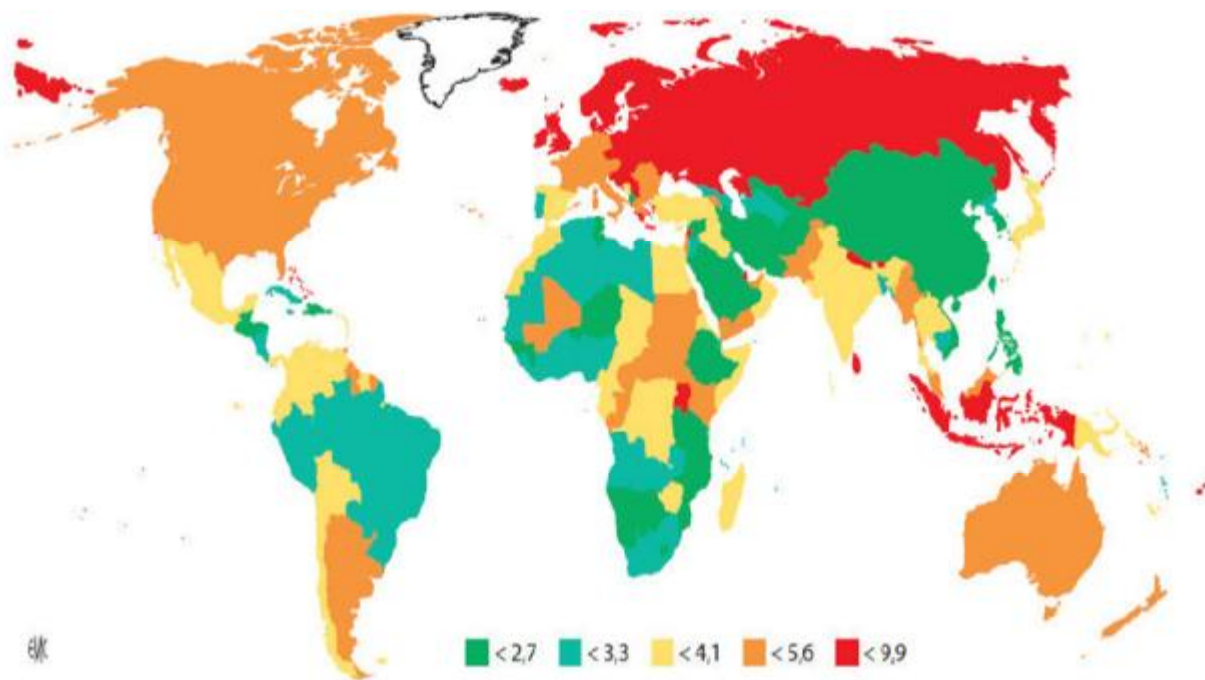


Figure 25: Mortalité standardisée sur l'âge du cancer de l'ovaire dans le monde [8]

II. Facteurs de risque et Facteurs protecteurs :

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

Si la pathogénie du cancer de l'ovaire est encore largement méconnue, plusieurs théories sont maintenant proposées pour expliquer l'épidémiologie du cancer de l'ovaire :

1 Théorie historique de l'ovulation incessante

La théorie historique se base sur le postulat que les cellules cancéreuses épithéliales ovariennes proviennent de l'épithélium ovarien de surface. En 1971, Fathalla a observé une incidence plus élevée de cancers ovariens chez les femmes nullipares et a émis l'hypothèse que l'ovulation pouvait être à l'origine de la transformation maligne de l'épithélium ovarien. Lors de l'ovulation, il se créerait une brèche dans l'épithélium ovarien de surface, nécessitant une cicatrisation avec un risque de prolifération cellulaire et de transformation tumorale [9]. Cette théorie est soutenue par le caractère protecteur des grossesses, de l'allaitement et de la contraception oestro- progestative.

2. L'hypothèse hormonale :

Les androgènes, les estrogènes et la progestérone sont également impliqués dans les cancers ovariens. L'hyper androgénie et l'insuffisance lutéale (hyperestrogénie relative) sont reliées à un sur risque de cancer ovarien.

3. Théorie de l'inflammation chronique

Cette théorie se fonde sur le rôle protecteur de la ligature tubaire et de l'hystérectomie ainsi qu'aux facteurs de risque inflammatoires telle l'endométriose, l'exposition au talc et l'asbestose. Lors de l'ovulation, les cellules épithéliales proches de la brèche seraient exposées à des cytokines inflammatoires et aux radicaux libres de l'oxygène (ROS) et pourraient subir secondairement une transformation tumorale.

4. Origine tubaire

Depuis le début des années 2000, plusieurs publications proposent une autre hypothèse expliquant les similitudes entre les cancers ovariens (notamment séreux) et le système mullérien primaire [9,10]. Le site d'origine du cancer ne serait pas l'ovaire mais le revêtement tubaire, en particulier le pavillon (dérivé du système mullérien primaire). Le stade de cancer in situ considéré comme précurseur des cancers invasifs est peu décrit dans les cancers ovariens en comparaison à d'autres tumeurs solides. En 2001 l'équipe hollandaise de Piek et al a décrit pour la 1ère fois l'existence de carcinome intraépithélial tubaire, secondairement nommé les STIC (serous tubal intraepithelial carcinomas) et de carcinome séreux de haut grade occulte à partir d'une série de 12 patientes mutées pour BRCA opérées pour annexectomie prophylactique [11]. Une des raisons pour lesquelles cette voie n'aurait pas été identifiée auparavant pourrait être l'examen non exhaustif des trompes en technique de routine, l'origine ovarienne étant reconnue jusqu'à lors. D'autres travaux avec une analyse fine des trompes (protocole SEE-FIM pour sectioning and extensively examining the fimbriated end of fallopian tube) ont retrouvé ces anomalies dans près de 50% des patientes atteintes d'un cancer ovarien sporadique.

Des équipes ont ensuite proposé un modèle de séquence de carcinogénèse ovarienne pour les cancers séreux de haut grade avec :

Un 1er précurseur : la « signature p53 » correspondant à une phase débutante, l'épithélium tubaire reste morphologiquement normal mais l'examen par immunohistochimie trouve des foyers de plus de 12 cellules consécutives exprimant la p53 avec unKi67 <10%.

La 2è étape : lésion tubaire intraépithéliale en transition (TILT) où l'on observe un épithélium tubaire stratifié sans atypie nucléaire ni mitose mais exprimant P53.

Le 3è stade est celui du carcinome séreux tubaire in situ (STIC) avec une histologie modifiée par une stratification épithéliale, des atypies et des mitoses. En IHC, le marquage p53 est intense et diffus et le Ki67 > 70%. Cette mutation de p53 présente dans tous ces stades et dans le stade de cancer ovarien séreux de haut grade avancé est un argument fort en faveur d'une origine commune avec un continuum lésionnel.

Cependant, l'origine tubaire ne semble pas pouvoir expliquer l'origine de tous les carcinomes séreux dits ovariens de haut grade. En effet, les travaux précédents ne trouvent pas d'anomalies tubaires dans tous les cas (seulement dans 40 à 50%) laissant encore leur place aux précédentes théories.

5 Vers un modèle intégré

Plusieurs équipes ont essayé d'uniformiser ces différentes théories et de les faire coïncider avec l'apport de la biologie moléculaire et le modèle dualiste [9,12] (figure 2 pour synthèse).

L'équipe de Kurman [9] propose une nouvelle théorie essayant de composer avec toutes les précédentes. Il suggère que les tumeurs séreuses de haut grade de l'ovaire des trompes de Fallope et du péritoine ne soient qu'une seule et même entité dérivant du pavillon tubaire. Une voie possible de cancérogénèse serait alors les mutations de p53 intervenant précocement (dès le stade de STIC). Kurman propose également de modifier la théorie des kystes d'inclusion corticale mais en l'expliquant par un phénomène d'endosalpingiose. Il serait possible que les carcinomes se développent à partir de cellules du revêtement tubaire qui coloniseraient l'épithélium ovarien de surface. S'ils sont mutés pour p53, ils se transforment alors en tumeur de haut grade, tandis qu'ils deviennent des carcinomes de bas grade en cas de mutation KRAS/BRAF/ERRB2.[13]

Concernant les tumeurs endométrioïdes et les tumeurs à cellules claires plusieurs études morphologiques et moléculaires ont démontré leur origine endométriosique (à partir de kystes endométrioïdes ou de foyers d'endométriose). Ces 2 cancers ont un lien épidémiologique fort avec l'endométriose. L'hypothèse est que ces tumeurs seraient issues du tissu endométrial qui s'implanterait dans le tissu ovarien par flux menstruel rétrograde ou sur lésions d'endométriose.

Enfin, les tumeurs mucineuses ovariennes sont pour la plupart des métastases de cancer digestif. Les tumeurs mucineuses primitives auraient pour origine des cellules de la zone de jonction entre l'épithélium tubaire et le revêtement péritonéal. Cette hypothèse expliquerait leur phénotype très différent des tumeurs précédentes (origine non mullérienne) mais reste à être confirmée.

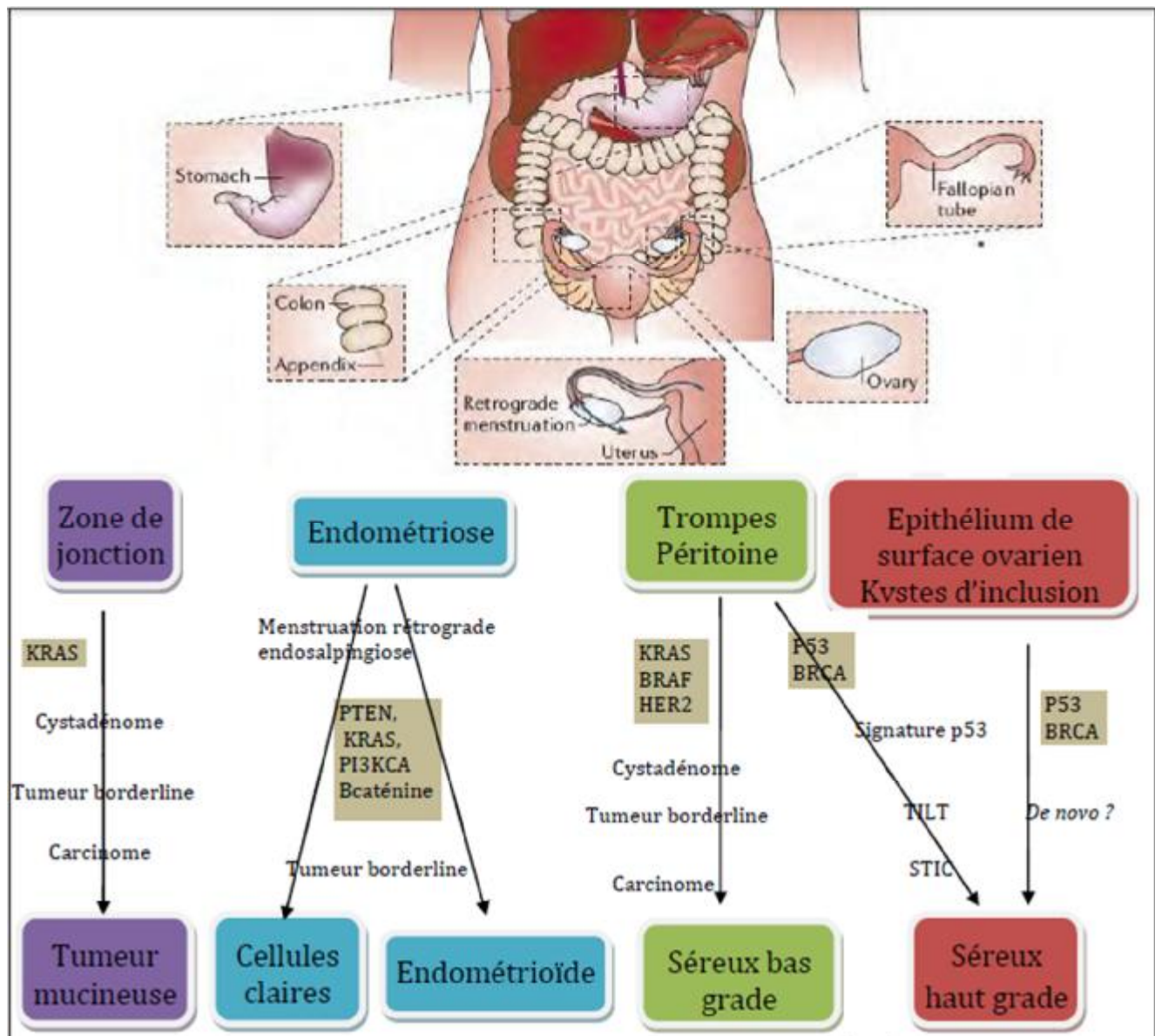


Figure 26 : Synthèse de la cancérogénèse ovarienne: de la théorie à la biologie moléculaire, adapté de Vaughan, Nat Rev 2011 [12]

Beaucoup des facteurs de risque de cancer de l'ovaire sont concordants avec ces hypothèses. Notamment, la contraception orale qui diminue le risque de cancer de l'ovaire peut agir en réduisant le nombre de traumatismes liés aux ovulations répétées mais aussi en limitant l'exposition aux gonadotrophines.

Toutefois, aucune des théories présentées n'est susceptible d'expliquer tous les facteurs de risque de l'ovaire actuellement identifiés. Ils sont catégorisés en facteurs liés à la vie reproductive, hormones exogènes, pathologie gynécologiques, facteurs de l'environnement et facteurs familiaux et /ou génétique.

II.1- Facteurs de risque génétiques et familiaux

Environ 90% des cancers ovariens sont sporadiques [13]. 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 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 d'un facteur 3 à 5.

a. Breast research cancer antigen (BRCA) 1 et 2

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

Ces deux gènes codent pour des protéines impliquées dans les mécanismes de réparation de lésions de l'ADN, de contrôler le cycle cellulaire et de la transcription d'autres gènes.

La probabilité chez les femmes porteuses de ces mutations de développer un carcinome ovarien est estimée entre 10% et 63%.

Plus de 800 mutations de ces deux gènes ont été identifiées, compliquant la recherche au niveau de chaque famille. Certains groupes de population, comme les femmes juives Ashkénazes ou les Islandaises, présentent des mutations récurrentes connues des gènes BRCA 1 et BRCA 2, avec une prévalence estimée à 2.5% chez les

femmes juives Ashkénaze. Chez ces patientes déclarant un cancer de l'ovaire, une de mutation est retrouvée pour 26% à 41% d'entre elles [14].

La survenue d'un carcinome ovarien dans un contexte génétique est souvent plus précoce que dans les cas sporadiques, quoique rare avant 40 ans. L'implication potentielle des gènes BRCA 1 et BRCA 2 dans les cancers du sein et de l'ovaire n'est pas encore clarifiée.

En pratique lorsqu'une mutation d'un gène BRCA est diagnostiquée au niveau personnel, au décours d'un traitement pour cancer ou dans le cadre d'un dépistage familial, une surveillance clinique et par acclinique rigoureuse est recommandée [15].

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 40 ans après la validation pluridisciplinaire. L'âge de l'intervention peut avoir modulé en fonction du gène altéré, de l'histoire familiale et la demande de la patiente.

L'analyse histologique des trompes et des ovaires doit être complète afin de faire le diagnostic d'un cancer occulte, présent dans 5% des cas. Cette Annexectomie bilatérale prophylactique permet de réduire de 85% à 96% le risque de cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine [16,17]. Il est découvert environ 10% d'altération histologiques (dysplasies, lésions précancéreuses) sur les pièces d'annexectomie prophylactiques. Le risque résiduel de cancer est de 5% [18].

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

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 : hMHL 1(human Mutant L'Homologue 1), hMSH 2, hMSH 6 ; 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 [19] :

- Au moins trois sujets atteints de cancer appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (colon, 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 de système MMR est découvert, les modalités de surveillance varient entre 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 [20]. L'indication de cette intervention est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique. La patiente bénéficie d'un

temps de réflexion et doit être accompagnée de façon pluridisciplinaire dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale.

II. 2- Les facteurs généraux et environnementaux

A. Age de survenue

La moyenne d'âge dans les séries étrangères varie de 56 à 61 ans. La moyenne d'âge dans notre série est de 52 ans avec des extrêmes allant de 24 et 80 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 51ans et 60 ans.

Tableau 14 : l'âge moyenne entre la littérature et notre série

Auteurs	Potter et al. [21]	Lynch et al. [22]	Lots et al. [23]	Gercor [21]	Notre série
Moyenne d'âge	59	59	60	61	52

B. Obésité

L'obésité ne semble pas influencer le risque de cancer ovarien en pré ménopause.

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 IMC un inférieur à 25 [24].

Dans notre série le poids variait entre 36 kg et 90 kg avec une majorité de 36% des patientes ont un poids situe entre 61kg et 70kg

C. Diabète

Les dysrégulations glycémiques ont été identifiées comme des facteurs de risque indépendant de cancer, notamment dans les pays occidentaux ou elles associent à de mauvaises habitudes alimentaires, cependant la régulation de la glycémie des femmes diabétiques permet de prévenir le cancer de l'ovaire [25].

Dans notre série le diabète a été objective chez 13 patientes soit 16%.

D.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 tumeur invasives et à malignité atténuée n'est pas établie. [26]

E. Race

Bien que les femmes de race blanche vivant dans des pays développés soient plus exposées au cancer ovarien que les autres femmes, des études essentiellement nord-américaines ont montré que l'obésité et les antécédents familiaux de cancers gynécologiques exposaient plus les femmes afro-américaines au cancer ovarien que les femmes américaines blanches.

D'autres facteurs comme le taux de ligature tubaire, le nombre de grossesses, influent vraisemblablement sur les différences observées [27].

Par ailleurs, le pronostic plus sombre du cancer ovarien chez les femmes afro-américaines serait plus en rapport avec les difficultés d'accès aux soins qu'avec des mécanismes biologiques différent. [28].

F. Utilisation du talc

L'étude de l'usage du talc a montré une augmentation de 30% du risque de cancer de l'ovaire (de type séreux notamment) lors d'exposition répétées de la zone périnéale à la poudre de talc sans toutefois établir clairement une relation dose-effet [29]. Cependant, si le talc est structurellement similaire à l'amiante et peut

induire des phénomènes inflammatoires, il ne possède pas les propriétés génotoxiques et carcinogènes de l'amiante [25]. Par ailleurs, l'effet du talc s'exerce s'il migre par voie rétrograde jusqu'à l'ovaire. Or les études sur l'exposition génitale interne au talc (diaphragmes ou préservatifs) n'ont pas montré d'augmentation du risque [20]. Il est actuellement avancé que le talc ne serait pas un facteur causal de cancer de l'ovaire malgré les résultats épidémiologiques. [25].

G Vitamine A

Le dysrégulation du métabolisme de la vitamine est impliquée dans la carcinogenèse ovarienne [30]. L'effet protecteur de la consommation régulière de caroténoïdes riche en vitamine A (alpha-carotène, beta carotène) est discuté [31]. Le fenrétinide (analogue synthétique de la vitamine A) donné en traitement adjuvant du cancer du sein a montré qu'il réduisait l'incidence des cancers ovariens chez ces patientes. L'effet est réversible à l'arrêt du traitement. [32].

II. 3-Facteurs de la vie reproductive

A. Ménopause

L'âge de survenue de la ménopause n'est pas pu être clairement impliqués comme un facteur de risque indépendant, tant la genèse de ces tumeurs apparaît multifactorielle [33]. Concernant la ménopause, deux visions s'affrontent :

En considérant qu'un taux élevé de gonadotrophines est un facteur d'exposition au cancer ovarien, une ménopause précoce est donc à risque ; mais selon la théorie de « l'ovulation incessante », une ménopause tardive l'est aussi par le biais de l'augmentation des traumatismes des surfaces du parenchyme ovarien liés aux ovulations, potentiellement mutagènes [34].

Dans notre série plus de la moitié des patientes étaient ménopausées soit 80 % (65 cas) sont ménopausées, alors que 20 % étaient en activité génitale.

B. Parité

En effet le risque de cancer de l'ovaire est diminué chez les femmes non nullipares comparées aux femmes nullipares avec une réduction de risque de 40% après la première naissance et de 14% pour chaque naissance supplémentaire [35]. La grossesse entraîne une anovulation mais l'effet protecteur des grossesses apparaît supérieur à celui seulement attribuable à la suppression de cycles ovulatoires. La forte réduction de la sécrétion de gonadotrophines pendant la grossesse induit des taux élevés d'œstrogène et de progestérone.

Or, un haut niveau de progestérone peut avoir un effet protecteur sur le cancer de l'ovaire en stoppant la prolifération cellulaire et en favorisant la différenciation cellulaire et l'apoptose avec l'élimination possible de cellules ovariennes en cours de transformation [36]. Cet effet bénéfique peut toutefois être contré par l'exposition à d'autres facteurs dont les taux augmentent aussi durant la grossesse et en particulier l'IGF-1. Ce facteur de croissance est sécrété au niveau du placenta et il a été identifié comme fortement lié au risque de cancer de l'ovaire pré ménopausique [37].

Un autre mécanisme protecteur serait l'interruption temporaire de la migration rétrograde par les trompes de substance exogène potentiellement carcinogène ou des menstruations qui contiennent des cellules endométriales, sources potentielle d'inflammation au niveau ovarien [38].

Dans notre étude les tumeurs ovariennes surviennent avec grande fréquence chez les multipares et les grandes multipares, soit 49 % des cas alors que 38% des femmes seulement ont été des nullipares.

C. Allaitement

Concernant les autres facteurs de la vie reproductive, le risque de cancer de l'ovaire diminué modérément en cas d'allaitement .pour les femmes ayant allaité leurs enfants, comparées à celle ne l'ayant pas fait, soit une réduction du risque de 2% par mois d'allaitement et une réduction importante du risque seulement pour des allaitements de 18 mois ou plus [39, 35].

Ces résultats sont valables pour les tumeurs séreuses et endométrioïdes. Les tumeurs mucineuses ne semble pas bénéficier de cet effet protecteur à l'inverse des tumeurs à cellules claires [40].

II.4- Hormones exogènes

A. Pilule contraceptive

Il est maintenant établi que la prise d'une pilule contraceptive diminue le risque de cancer de l'ovaire pour les utilisatrices versus les non utilisatrices [35]. L'effet bénéfique est lié à la durée d'utilisation avec une réduction du risque dès la deuxième année de prise, estimée à 20% par 5 années d'utilisation et atteignant 60% pour les durées de prise de 15 ans ou plus [41]. L'effet protecteur se poursuit longtemps après l'arrêt de la pilule, la récente méta-analyse précise que l'effet protecteur persisté même plus de 30ans après l'arrêt mais s'atténue avec le temps.

Ainsi, depuis l'introduction de la pilule, il y a environ 50 ans, on estime que 200 000 cas de cancers de l'ovaire et 100 000 décès ont été évité dans le monde et que, dans les10 prochaines années, l'utilisation da la pilule pourrait éviter 30 000 cas de cancer de l'ovaire par an dans le monde [41].

Comme pour les grossesses, l'effet protecteur de la pilule apparait supérieurs a celui qui serait seulement liés à la suppression de cycle ovulatoires.la contraception orale agit en réduisant les nombres des traumatismes liés aux

ovulations répétées mais aussi limitant l'exposition aux gonadotrophines. IL faut noter les résultats récent d'une étude prospective américaine qui remet en cause l'effet protecteur de la pilule pour les cancers de l'ovaire observés après la ménopause [42].

Dans notre étude près de 68 % des cas ont pris un moyen contraceptif pour une durée moins de 5ans contre 32 % des cas avaient utilisé une contraception orale plus de 5ans.

B. Infertilité et inducteurs de l'ovulation

La nulliparité est établie comme facteur de risque de cancer de l'ovaire et des études anciennes ont montré un risque majoré de cancer de l'ovaire liés à la prise de citrate de clomiphène ou de hCG [35]. L'analyse des études plus récents ayant mieux pris en compte les biais potentiels montre que l'infertilité pouvait majorer le risque de cancer de l'ovaire mais principalement chez les femmes qui restaient sans enfant [43, 44].

Le problème temporaire d'infertilité chez des femmes ayant finalement eu un enfant ne modifiaient pas le risque. Ainsi malgré les résultats contradictoires des études ayant étudié l'impact des traitements hormonaux de l'infertilité sur le risque de cancer de l'ovaire, les études plus récentes sont rassurantes, suggérant que les traitements contre la stérilité n'augmentaient pas de façon cliniquement significative le risque de cancer de l'ovaire. Cependant, seules des études grande taille avec un suivi plus long et un recueil d'information sur l'infertilité et les traitements administrés permettront de répondre définitivement à ces questions [44].

C. Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) est principalement prescrit pour soulager les troubles du climatère et prévenir l'ostéoporose. Les résultats des études plus récentes et une synthèse de l'ensemble de la littérature suggèrent que le risque de cancer de l'ovaire ne serait que modérément augmenté pour des durées d'utilisation prolongées et surtout pour le traitement par œstrogènes seuls.

Dans notre série le traitement hormonal de substitution a été utilisé chez une seule malade.

D. Ligature des trompes et l'hystérectomie

Une méta-analyse récente [45] a montré que le risque de cancer de l'ovaire était diminué de l'ordre de 30% en cas de ligature des trompes, et que le niveau de protection persistait jusqu'à 10 à 14 ans après la chirurgie et était observé pour les cancers de l'ovaire de type endométrioïde ou séreux mais pas pour ceux de type mucineux [45, 35]. L'Hystérectomie aurait également un effet protecteur mais de moindre ampleur. L'effet de la ligature des trompes serait lié à l'arrêt de la migration rétrograde vers l'ovaire de facteurs potentiellement carcinogène ou cellules endométriales, sources potentielle d'inflammation. [39]

E. Endométriose

L'endométriose est une pathologie bénigne qui se caractérise par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine et préférentiellement dans le cul-de-sac et à la surface de l'ovaire. Cette localisation ectopique déclenche une inflammation locale avec une activation des macrophages, sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance [24]. L'endométriose ovarienne est liée à un risque majoré de cancer de l'ovaire avec des taux estimés entre 1.3 et 2.5 selon les études [19] et une probabilité de transformation maligne estimée à 2.5% qui est plus élevée chez

les femmes ménopausées et en présence de lésions plus étendues (10cm ou plus) . Les cancers de l'ovaire observés chez des femmes porteuses d'endométriose sont préférentiellement des tumeurs à cellules claires (environ30%) ou de type de type endométriode (20%) avec des risques trois fois plus élevés pour ces formes histologiques. Ces éléments confortent l'hypothèse que l'endométriose pourrait être un état précancéreux conduisant à des formes spécifiques de cancers de l'ovaire plutôt qu'une pathologie partageant avec le cancer de l'ovaire des facteurs de risque hormonaux communs et notamment un hyperoestrogénisme endogène ou exogène pouvant expliquer la relation identifiée entre les deux pathologies [24] L'enjeu actuel est d'identifier chez les femmes porteuses d'endométriose les facteurs qui conduisent à la transformation maligne identifié celles relevant d'une surveillance plus attentive.

F. Syndromes des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires est une pathologie bénigne observée chez environ 5% des femmes non ménopausée et provoquant une symptomatologie clinique liée à une anovulation et un hyperandrogénisme (obésité, hirsutisme, infertilité et trouble du cycle). Cette pathologie est clairement identifiée comme facteur de risque de cancer de l'ovaire de l'endomètre .la relation avec le cancer de l'ovaire est moins bien établie car encore peu étudiée mais le risque pourrait également être majoré, en particulier chez les femmes minces ou n'ayant pas pris la pilule contraceptive [46,47].

G. Maladies inflammatoires pelviennes

Les maladies inflammatoires pelviennes (MIP) incluent les endométrites, les salpingites et les abcès tubaires. Le peu d'études ayant recherché un lien entre ces pathologies et le cancer de l'ovaire suggèrent un risque majoré pour au moins un épisode de MIP surtout s'il est survenu à un âge jeune, si la femme est nullipare en raison d'une infertilité et s'il existé des épisodes récurrents. [48]

Au total

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

Tableau 15 : Épidémiologie étiologique des cancers épithéliaux ovariens [49]

Influence des facteurs	Facteurs de risque		Facteurs protecteurs		Facteurs non retenus
	Avérés	Discutés	Avérés	Discutés	
Génétique	Mutation BRCA HNPCC (Lynch II)				
Vie reproductive, hormonale et gynécologique	Infertilité THM Endométriose	Clomiphène OPK	Multiparité Allaitement OPS Hystérectomie LT		Ménarche Ménopause FCS
Facteurs généraux et médicamenteux	Diabète	Obésité Antidépresseurs		Activité physique Diététique	AINS
Facteurs environnementaux et toxiques	Aromatiques	Tabac	Exposition solaire Vitamine D	Paracétamol Vitamine A Café	

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; BRCA: Breast Research Cancer Antigen 1 et 2; FCS: fausses couches spontanées; HNPCC: syndrome des cancers colorectaux non polypoides héréditaires; LT: ligature de trompes; OPK: syndrome des ovaires polykystiques; OPS: estroprogestatifs de synthèse; THM: traitement hormonal de la ménopause.

III. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIE

III.1- types histologiques les plus fréquentes

Les tumeurs ovariennes représentent un groupe hétérogène de tumeurs. Leurs différentes origines ont permis leur classification en 3 groupes histologiques principaux :

Les tumeurs épithéliales

Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique

Les tumeurs germinales

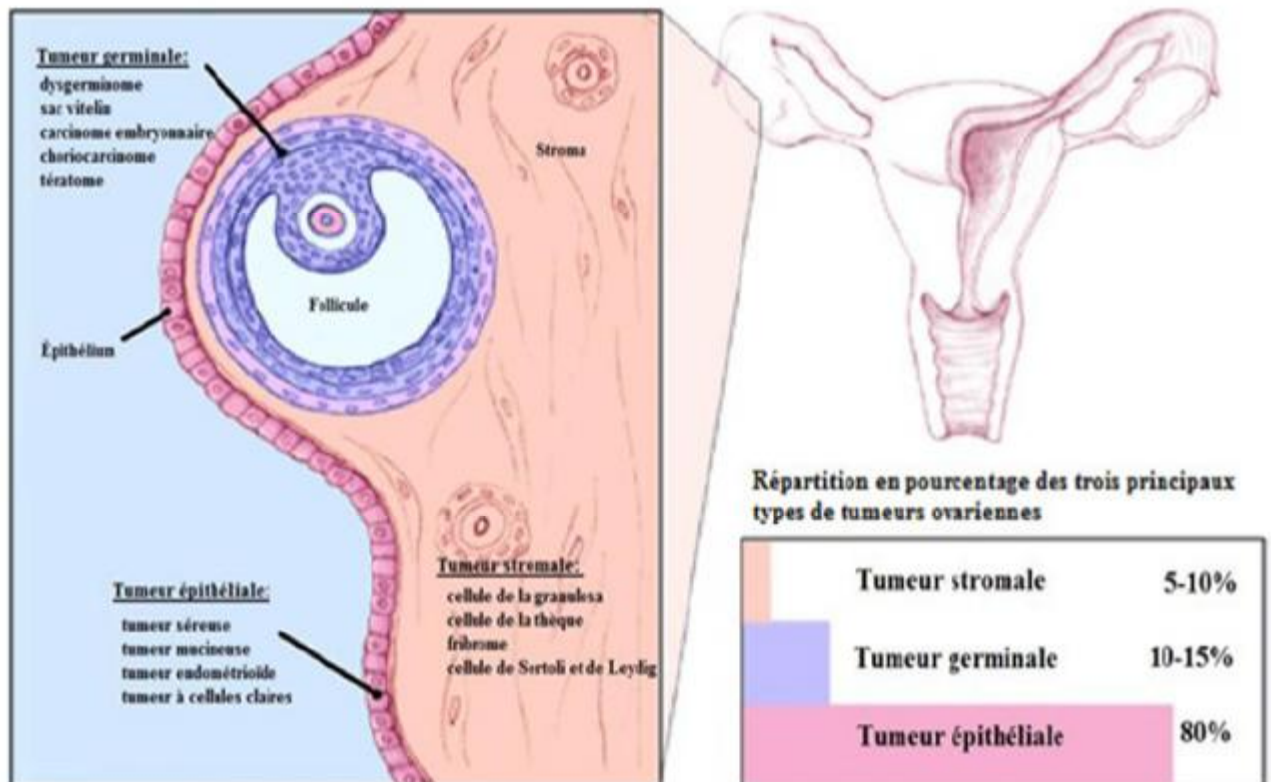


Figure 27 : Origines des trois principaux types de tumeurs ovariennes

Nous nous intéresserons au groupe le plus fréquent constitué par le groupe des tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes.

Les tumeurs épithéliales communes représentent deux tiers des tumeurs ovariennes et 90 % des tumeurs malignes [50].

A-Tumeurs séreuses

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

Ces lésions représentent entre 20 et 50 % des tumeurs ovariennes et 40 % des cancers.

1-a- Macroscopie ;

on distingue 3 aspects macroscopiques : kystiques, solides, ou mixtes. Le tissu tumoral apparaît friable souvent nécrosé et hémorragique. Ces lésions sont bilatérales dans deux tiers des cas.

2-a-Microscopie :

Les adénocarcinomes séreux sont définis par un mode de croissance invasif, les atypies cytonucléaires sont généralement marquées. Ils sont classés suivant leur degré de différenciation : bien, moyennement ou peu différenciés.

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

Tableau 16: Système de grading de Silverberg, d'après Silverberg, Histopathologic Grading of Ovarian Carcinoma, 2000 [51]

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

Le grading de Silverberg permet par la somme de ces 3 facteurs (architecture, atypies et mitose) une distinction en 3 grades, grade 1 pour les tumeurs bien différenciées (score 3 à 5), grade 2 pour les tumeurs avec un score de 6 ou 7 et grade 3, les plus fréquentes comprenant les tumeurs totalisant un score de 8 ou 9.

Plus récemment, un grading MD Anderson a été simplifié par l'évaluation de 2 paramètres principaux : le degré d'atypies cellulaires ainsi que l'index mitotique sans tenir compte de l'architecture. On distingue alors les carcinomes séreux de bas grade, caractérisés par l'absence de pléomorphisme nucléaire et par un faible index mitotique ≤ 12 mitoses/ 10 champs au fort grossissement. A l'inverse, les tumeurs de haut grade sont composées de cellules atypiques et ont un index mitotique > 12 mitoses /10 champs au fort grossissement [49]. Dans l'étude princeps, il existait une très bonne corrélation entre les 2 classifications (les carcinomes séreux de haut grade correspondant au grade 2 et 3 de Silverberg).

Cette classification tend à remplacer celle de Silverberg devant sa facilité d'utilisation et la démonstration de sa valeur pronostique indépendante (temps

médian de décès après diagnostic de 4,2 ans pour les tumeurs de bas grade contre 1,7ans pour les tumeurs de haut grade) [52].

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).

B- Les tumeurs endometriïdes

Les adénocarcinomes endometriïdes se voient entre 50 et 60 ans et sont bilatéraux dans 30% des cas. Au moment de leur diagnostic, ces tumeurs peuvent être plus ou moins évoluées : 31% de stades I, 20% de stades II, 49% de stades III et IV. Dans 25% des cas, elles s'accompagnent d'un adénocarcinome de l'endomètre qui correspond en général à une deuxième tumeur primitive dont le pronostic est meilleur.

1-b Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur solide avec excroissances friables et hémorragiques.

2-b Histologiquement, ces tumeurs ressemblent aux adénocarcinomes endometriïdes de l'utérus. Elles sont difficiles à différenciés d'un adénocarcinome métastatique d'origine digestives uniquement la cytokératine 20 [53].

Leur grade est basé sur l'architecture tumorale et les atypies nucléaires selon le grading FIGO utilisés dans les cancers de l'endomètre.

Le taux de survie à 5 ans est d'environ 80% pour les stades I, 60% pour les stades II, et 25% pour les stades III et 5% pour les stades IV. Ce taux de survie serait meilleur pour les grades 1 et 2 que pour les grades 3 qui sont moins bien différenciés et plus atypiques

C- Tumeurs mucineuses

Il s'agit de tumeurs constituées par une prolifération de cellules mucosécrétantes. Elles représentent 10 à 15 % des tumeurs ovariennes et environ 10% des cancers surviennent entre 40 et 70 ans (52 ans en moyenne).

1-c- Macroscopie :

Il s'agit fréquemment de lésions très volumineuses de plus de 10 cm de grand axe. Quel que soit leur caractère bénin ou malin l'aspect macroscopique est dominé par une composante kystique et par la présence d'une très abondante quantité de mucus.

La bilatéralité de ces tumeurs est moins fréquente que celles des tumeurs séreuses.

2-c- Microscopie

Les cystadénomes mucineux sont tapissés par un revêtement uni ou bistratifié dépourvu d'atypies cytonucléaires. Ce revêtement s'observe au niveau de structures kystiques de grande taille dont la lumière est comblée par une importante quantité de mucus.

Les adénocarcinomes mucineux présentent dans la plupart des cas une composante kystique.

La présence de territoires d'invasion est souvent difficile à affirmer et impose la réalisation de prélèvements multiples, d'autant plus que ces tumeurs comportent fréquemment des zones bénignes, des zones borderline et des zones malignes. Le diagnostic différentiel se pose avec les autres tumeurs épithéliales mais surtout avec les adénocarcinomes mucineux métastatiques (et notamment digestifs) et peut être très difficile à déterminer (immuno-histochimie)

D-Adénocarcinomes à cellules claires

Il n'y a pas de tumeur bénigne à cellules claires et les tumeurs à la limite de la malignité sont exceptionnelles. Les adénocarcinomes à cellules claires représentent 5 % des cancers ovariens. Ils surviennent généralement entre 40 et 70 ans (53 ans en moyenne). Il est actuellement admis que la grande majorité de ces tumeurs sont d'origine müllérienne développées, comme les autres tumeurs épithéliales, à partir de l'épithélium germinatif de surface.

1-d Macroscopiquement il est décrit des formes solides, kystiques ou mixtes. Ces adénocarcinomes sont bilatéraux dans 5% des cas.

2-d Microscopiquement, on retrouve des cellules claires polyédriques riches en glycogène à noyau excentré dit en "clou de tapissier» disposées en cordons ou en tubules.

Le diagnostic différentiel se fait avec les dysgerminomes et les métastases ovariennes des adénocarcinomes à cellules claires rénaux, les tumeurs endométrioides, les tumeurs du sinus endodermique et les tumeurs de Krükenberg.

Les carcinomes à cellules claires sont toujours considérés comme des tumeurs de haut grade devant leur mauvais pronostic et ne doivent pas être gradés.

Pronostic : 40 à 50% de survie à 5 ans.

Tableau 17 ; la fréquence de types histologique selon la littérature

Auteurs	Année	Cystadénocarcinomes			Tumeur cellules claires (%)
		Séreux (%)	Mucineux (%)	Endométrioïde (%)	
Ben Fatma et al. [54]	1994-2004	58,5	16,3	11	6
Brun et al. [55]	1975-1995	44	10	30	5
Lurie et al. [56]	1993-2007	45	10	17	12
Morice et al. [57]	1982-2001	8	57	16	8
Riedinger et al. [58]	1988-1996	71,7	5,5	16	1,2
notre étude	2010-2015	67,14	11,11	13,58	6,17

III. 2.Profil immunohistochimie :

L'immunohistochimie a contribué à différencier les sous types histologiques. L'expression du WT1 est spécifique des tumeurs séreuses (marquage nucléaire diffus dans 80 à 90% des cas). Il permet notamment de les distinguer des tumeurs endométrioïdes (WT1 négatives), ces 2 sous types pouvant avoir de grandes similitudes morphologiques en cas de tumeur indifférenciée.

Les carcinomes mucineux ovariens ont souvent une expression de type tumeur digestive avec un marquage diffus de CK7, une expression de CK20 et n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni le CA125 ni le WT1.

Les carcinomes à cellules claires expriment dans 95% des cas le marqueur HNF1-béta et n'expriment ni WT1 ni P53.

III.3.La biologie moléculaire

D'importantes initiatives de recherche translationnelle dans les cancers ovariens telles que The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network ont permis d'augmenter de manière exponentielle les données sur le profil moléculaire des carcinomes ovariens et de mettre en évidence l'importante hétérogénéité et la complexité de la biologie génomique de ces tumeurs.

III.3.1.Altérations moléculaires des carcinomes ovariens de haut grade séreux ;

Mises à part les mutations quasi universelles de p53 et les mutations fonctionnelles de BRCA dans 15 % des cas, les carcinomes ovariens de haut grade ont été longtemps décrits comme des tumeurs sans driver mutation rendant difficile le développement de traitements ciblés pour ces tumeurs. Toutefois, des résultats récents suggèrent que les hauts grades pourraient en fait avoir un grand nombre d'altérations moléculaires ciblables ;

Les mutations dans les carcinomes séreux de haut grade :

Par séquençage d'exomes, le TCGA a confirmé la présence de mutations p53 dans 96 % et de BRCA1 ou BRCA2 constitutionnelles dans 15 % de 300 carcinomes ovariens séreux de haut grade [59]. D'autres mutations étaient peu fréquentes. Des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs neurofibromatose-1 (NF1) ou rétinoblastome-1 (RB1) furent retrouvées dans 4 et 2 % des tumeurs, et des mutations somatiques de BRCA1 ou BRCA2 dans 6 %. Des mutations activatrices d'oncogènes connus sont plus rares, comme PIK3CA, KRAS, BRAF, PTEN, HER2, EGFR, KIT et d'autres, chacune trouvée dans moins de 1 à 2 % des 300 tumeurs analysées. Une étude similaire menée par le Dana Farber utilisant une autre technologie (OncoMap et Sequenom) a montré un taux de mutations légèrement plus élevé parmi 200 tumeurs ovariennes de haut grade dont les altérations suivantes EGFR (10 %), KRAS (5 %), PDGFR (5 %), KIT (3 %), PIK3CA (3 %), NRAS (2,5 %) et BRAF (1 %). [60]

Amplifications et délétions dans les hauts grades séreux

Par comparaison, les gains et les pertes de portions de chromosomes sont beaucoup plus fréquents, ce qui n'est pas surprenant étant donné l'instabilité génomique des carcinomes ovariens de haut grade. Dans le même projet du TCGA, une étude des altérations chromosomiques segmentaires a été réalisée sur les 300 carcinomes ovariens de haut grade et a montré des amplifications et des pertes significatives. Ces anomalies géniques apparaissent beaucoup plus fréquentes que les mutations, par exemple, une amplification de MAPK15, MYC ou CCNE1 étaient détectables respectivement dans 28, 27 et 23 % des tumeurs. Il est également notable que 22 des gènes les plus amplifiés codent des protéines oncogéniques connues et pour lesquelles une thérapie ciblée existe ou est en voie de développement.

Les altérations génomiques ciblables

Dans les hauts grades séreux Comme résumé sur ces données suggèrent que les anomalies géniques des cancers de haut grade sont plus fréquentes qu'initialement suggéré, surtout quand les altérations sont regroupées par fonction ou par voie de signalisation Des amplifications de récepteurs membranaires à activité de tyrosine kinase (EGFR, HER2, HER3 ou IGF1R) sont détectées dans 15 % de ces tumeurs, des anomalies de la voie de la GTPase, RAS (NF1, KRAS, NRAS, mitogen-activated protein kinase [MAPK]) dans 35 à 40 %, et des anomalies de la voie phosphoinositide-3 kinase (PI3K) (PIK3CA, PTEN, AKT1/2, RAPTOR/RICTOR) dans presque 40 %. Il est important de mentionner que des données présentées en 2012 à l'Asco contredisent légèrement ces conclusions. Une présentation par Sales et al. ne décrit des anomalies moléculaires ciblables que dans 20 % des carcinomes ovariens (pour la majorité des hauts grades séreux) [61].

Tableau 18 : A) Altérations génomiques (mutations, amplifications ou délétions) détectées dans les carcinomes ovariens séreux de haut grade

A

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

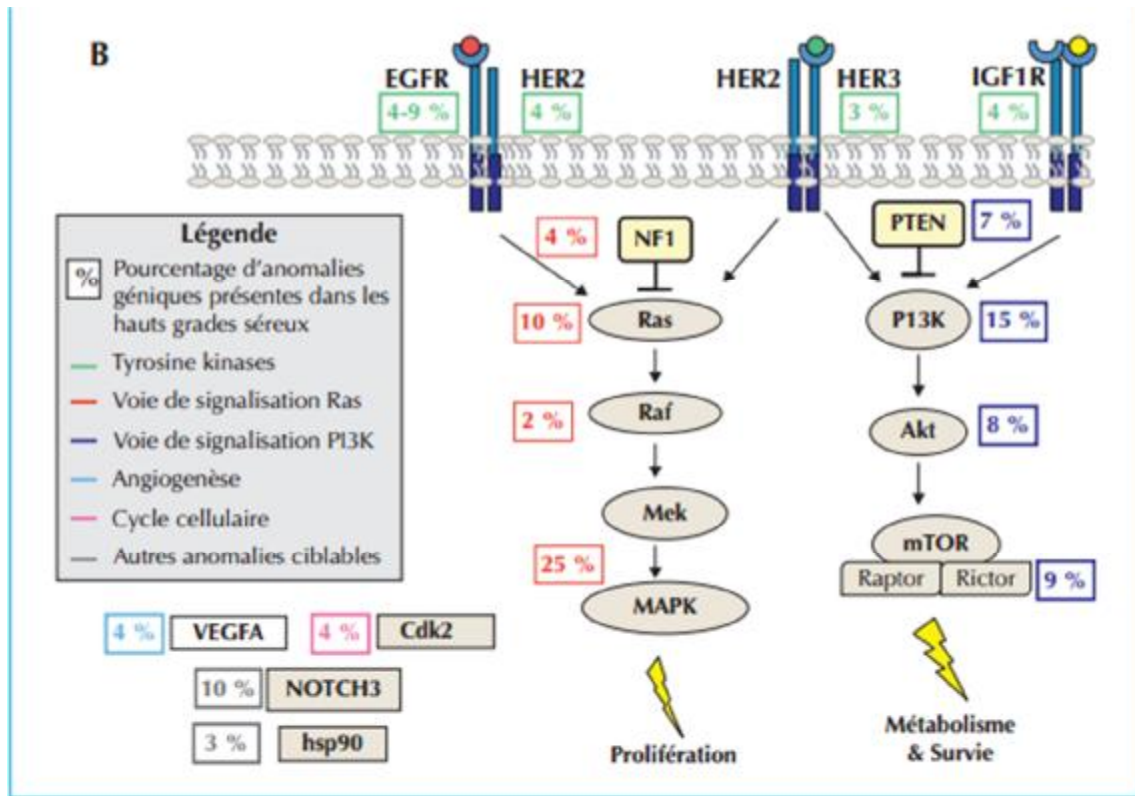


Figure 28 : B) Anomalies ciblables : la fréquence approximative des gènes altérés par amplification, délétion ou mutation activatrice est indiquée en pourcentage.

III.3.2. Altérations moléculaires des carcinomes ovariens séreuses de bas grade

Ces tumeurs présentent des dysfonctionnements fréquents dans le réseau de signalisation de Ras. Des mutations activatrices de KRAS (20 à 40 %) et de BRAF (5 à 10 %) ont été identifiées [62]. Elles sont encore plus fréquentes dans les lésions préinvasives comme les cystadénomes séreux ou les tumeurs borderline séreuses, suggérant une perte de mutations KRAS et BRAF lors de la progression tumorale [9]. Une mutation de HER2 a également été décrite dans 9 % des carcinomes séreux de bas grade [63].

III.3.3. Altérations moléculaires des carcinomes ovariens à cellules claires

L'une des anomalies les plus fréquentes dans ces tumeurs est une mutation inactivatrice du gène suppresseur ARID1A [64]. ARID1A est un régulateur de chromatine qui est muté dans 50 % des tumeurs à cellules claires. Cette mutation est également retrouvée dans des échantillons d'endométriase et dans 30 % des carcinomes endométrioides, suggérant que cette anomalie a lieu tôt dans l'oncogenèse et confirmant le lien de ces deux types de cancers à l'endométriase. Dans les carcinomes ovariens à cellules claires (COCC), il existe souvent une suractivation de la voie de signalisation PI3K : 30 à 35 % ont une mutation de la sous-unité catalytique p110 de la PI3K (PIK3CA), et 20 % une perte du gène suppresseur PTEN [65]. En outre, une analyse par aCGH de 50 tumeurs a révélé que 14 % des COCC démontrent une amplification de HER2 et a confirmé la surexpression de HER2 par immunohistochimie [66]. c-Met, récepteur à activité de tyrosine kinase qui stimule les voies de Ras, PI3K, et de bêta-caténine, est amplifié dans 15 à 20 % des COCC [65]. Son ligand, hepatocyte growth factor (HGF) est également surexprimé dans une proportion. Étant donné la parenté morphologique des COCC avec les tumeurs rénales à cellules claires, il n'est pas surprenant qu'une

surexpression de hypoxia-inducible factor alpha (HIF1) soit retrouvée dans certains COCC [65].

III.3.4. Altérations moléculaires des tumeurs endométrioïdes

Malgré une possible origine commune avec les COCC (endométriiose), les carcinomes de bas grade endométrioïdes ont un portrait moléculaire distinct de celui des COCC. Ils sont caractérisés par une activation de la voie de signalisation de bêta-caténine due à une mutation activatrice de CTNNB1 retrouvée dans 40 % des cas [67]. Ce sont aussi les seules tumeurs ovariennes ayant de fréquentes mutations de PTEN. Elles présentent également des mutations de PIK3CA et une perte génique de PTEN. En somme, la vaste majorité des tumeurs endométrioïdes expriment une activation de la voie de bêta-caténine (40 %) ou de la PI3K (60 à 80 %). Les tumeurs mucineuses Ces tumeurs sont rares (< 5 %) et des études d'expression d'ARN ont montré une ressemblance avec les carcinomes colorectaux.

III.3.5. Altérations moléculaires des tumeurs mucineuses

Partagent également d'autres caractéristiques avec les tumeurs digestives mucineuses, telles que l'instabilité des microsatellites (MSI) (20 %) ou des mutations de KRAS (30 à 50 %) [68]. Une amplification de HER2 est trouvée dans 15 % des ADK mucineux ovariens.

III.3.6. Altérations moléculaires Les tumeurs transitionnelles ou de Brenner

Ces tumeurs sont les plus rares. Elles partagent des caractéristiques histologiques avec les tumeurs urothéliales. Le diagnostic des carcinomes ovariens à cellules transitionnelles exige donc d'exclure en premier lieu un primitif urothélial, mais aucune donnée sur leur profil moléculaire n'est disponible.

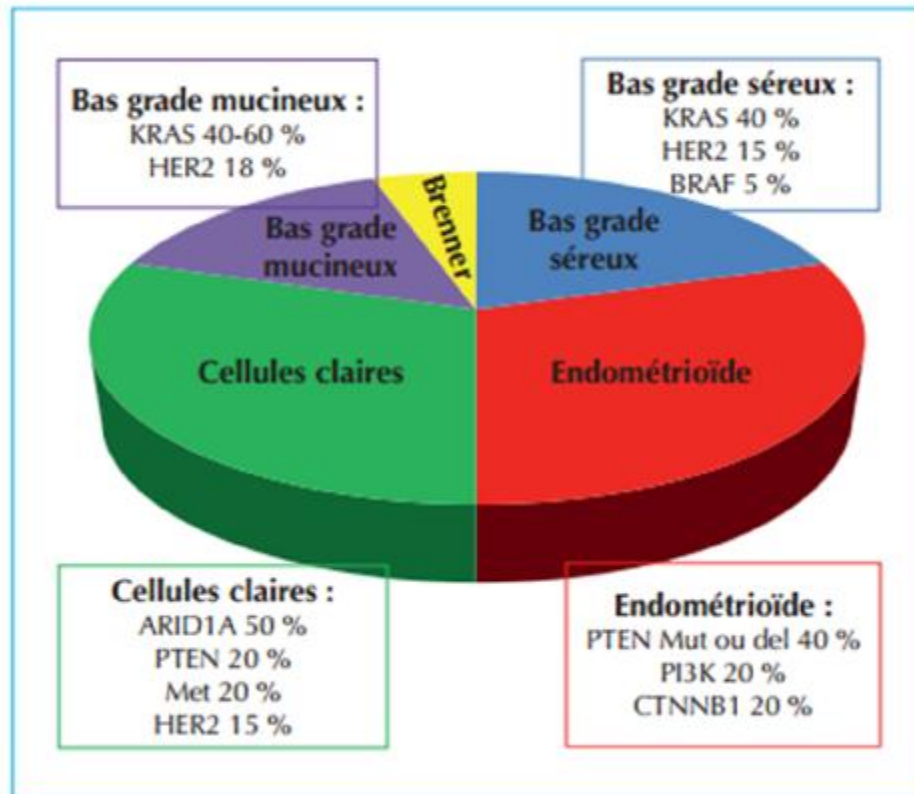


Figure 29. Altérations moléculaires des sous-types de carcinomes ovariens

III.4 .Classification histo-moléculaire ou modèle dualiste

L'apport de la biologie moléculaire a permis de mieux caractériser ces sous types identifiés sur le plan morphologique en histologie. Elle a également fait progresser la compréhension des voies de carcinogénèse.

Un modèle dualiste a pu être créé selon les propriétés cliniques, histologiques et moléculaires des cancers ovariens [69,70] . Il sépare les tumeurs de type I (dites de « bas grade ») et de type II (« haut grade »). Ces 2 classes diffèrent par les sous types histologiques, leur pronostic, leur stade au diagnostic, les mutations retrouvées et donc par leur histoire naturelle

Les tumeurs de type I ou de bas grades sont les moins fréquentes et regroupent les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes endométriïdes, mucineux et à cellules claires (l'appartenance des carcinomes à cellules claires à ce

sous-groupe reste cependant très controversée). Parmi les tumeurs de type I, les carcinomes séreux de bas grade représentent 10% des carcinomes séreux. Ils ont de fréquentes mutations des voies KRAS/BRAF, PI3K, sans mutation de P53 et sont de bon pronostic.

A l'inverse, les tumeurs de type II sont les plus fréquentes et sont composées principalement par les carcinomes séreux de haut grade. Elles présentent de façon quasi permanente une anomalie du gène P53 sans mutation KRAS/BRAF. On retrouve des anomalies d'expression de la protéine BRCA 1 ou BRCA2 plus fréquentes ainsi qu'une instabilité génétique. La survie à 5 ans des patientes est alors réduite à moins de 35% avec un stade souvent étendu au diagnostic (tableau 3 pour détail) [69,71].

Tableau 19 : Modèle dualiste des cancers ovariens, D'après Chene et al, 2013 [70]

	Type I	Type II
Fréquence	25%	75%
Stade diagnostic	Localisé (I)	Etendu (III_IV)
Evolution	Lente	Rapide
Survie 5 ans	55%	30%
Profil génétique	Mutations BRAF, KRAS, PTEN, bcatenine, ARID 1A, PI3KCA	P53, BRCA
Instabilité génétique	faible	importante
Ki67	10-15%	>50%
Précurseur	Endométriose, tumeur borderline	De novo, STICs?
Type histologique	Séreux bas grade, endométriïde de bas grade, cellules claires, mucineux	Séreux haut grade, endométriïdes de haut grade, carcinomes indifférenciés,carcinosarcome

Le démantèlement de ces mutations et de cette classification en 2 groupes de pronostic différent permet d'élaborer de nouvelles hypothèses concernant les voies de cancérogénèse ovarienne.

IV. EXAMEN PARACLINIQUE :

IV.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.

IV.1.1, Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne permet de faire le bilan d'extension péritonéale et ganglionnaire qui sera affine par l'intervention [72] 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 récidives [73]

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 a 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 utilise a 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. [74]

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

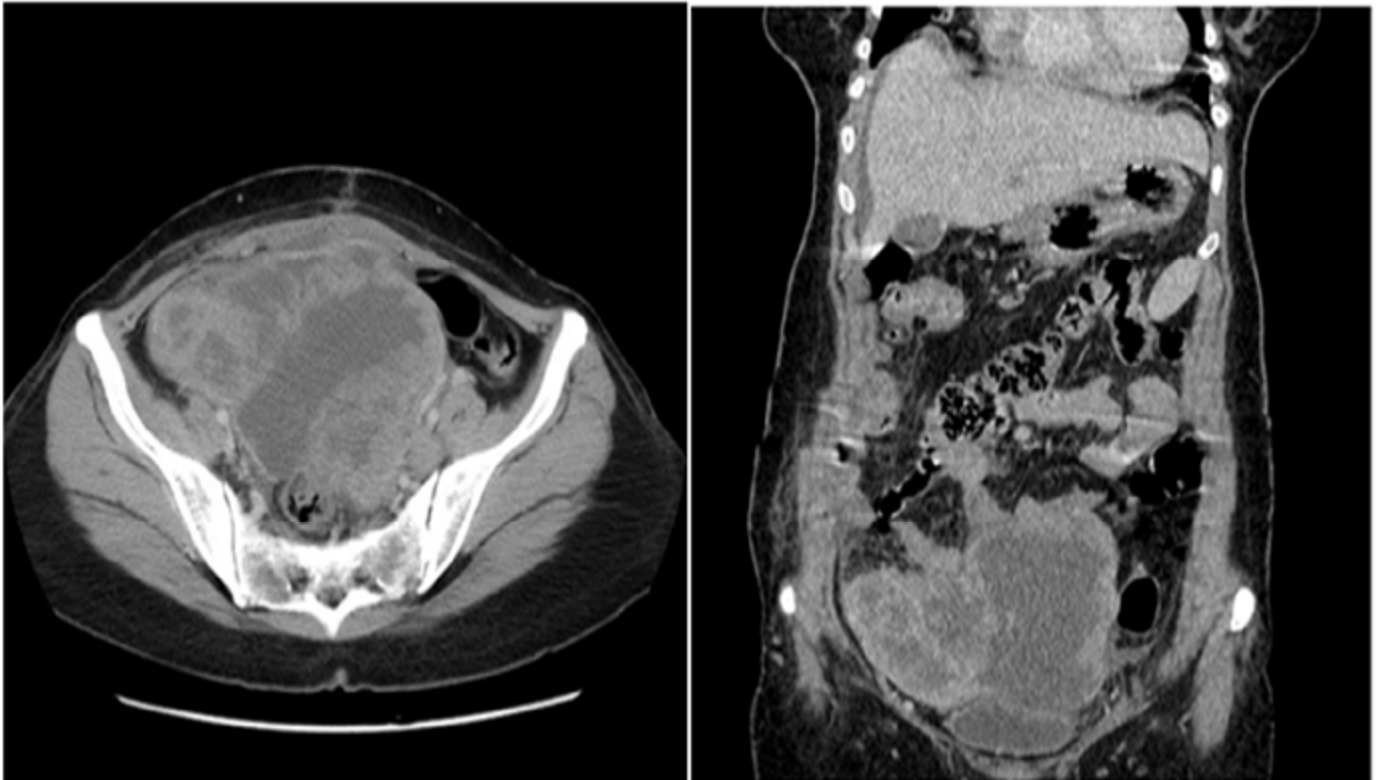


Figure 30 : volumineuse masse pelvienne solide kystique multiloculée [75]

IV.1.2.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 [76].

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). [77]

Dans le bilan diagnostique de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire, KERBAT [78] recommande une IRM devant toute masse de grande taille posant un problème de leur origine (utérine ou ovarienne). Ce qui permet une meilleure étude topographique et éliminer le diagnostic différentiel des autres lésions bénignes (endométriose, certains tératomes matures).

Dans notre série l'IRM a été réalisé chez 2 patientes.

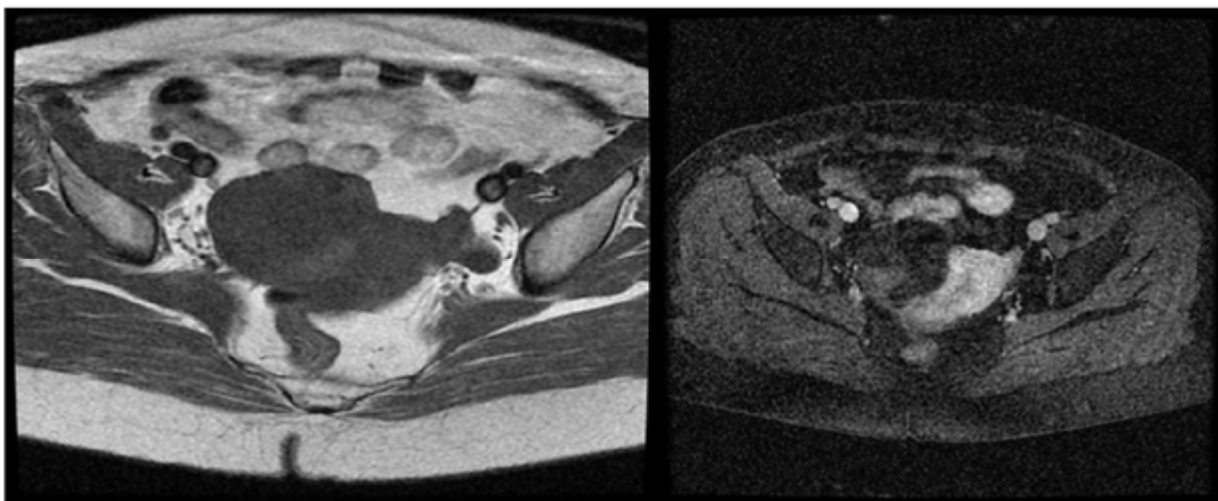


Figure 31 : Kyste multiloculaire latéro-utérine droite

IRM coupe axiale, tumeur ovarienne droite, épithéliale plutôt mucineuse [75].

IV.1 3.PET scan au 18 FDG :

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

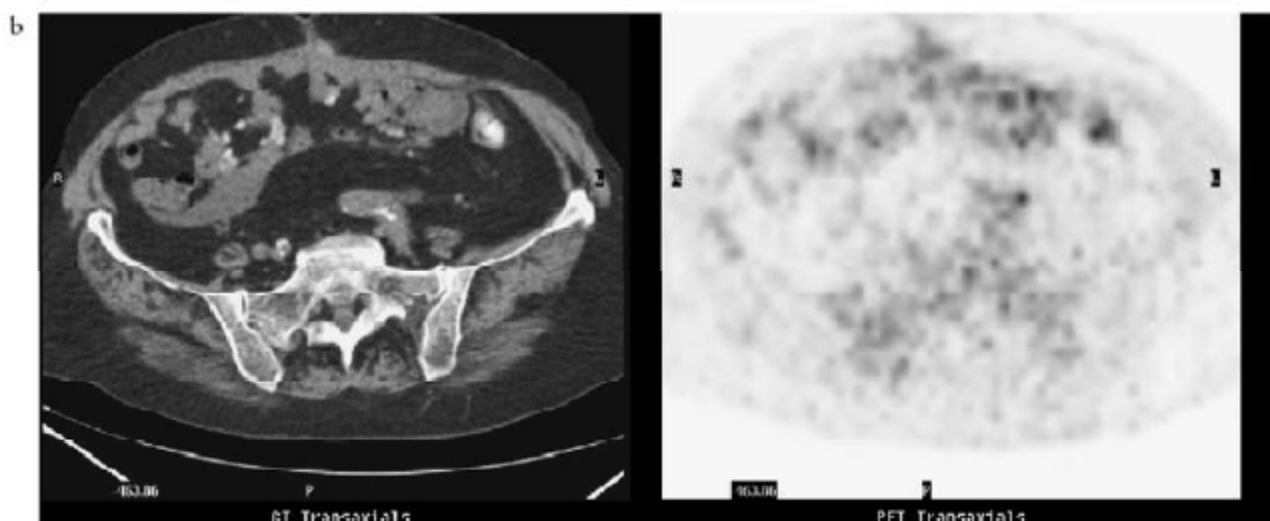
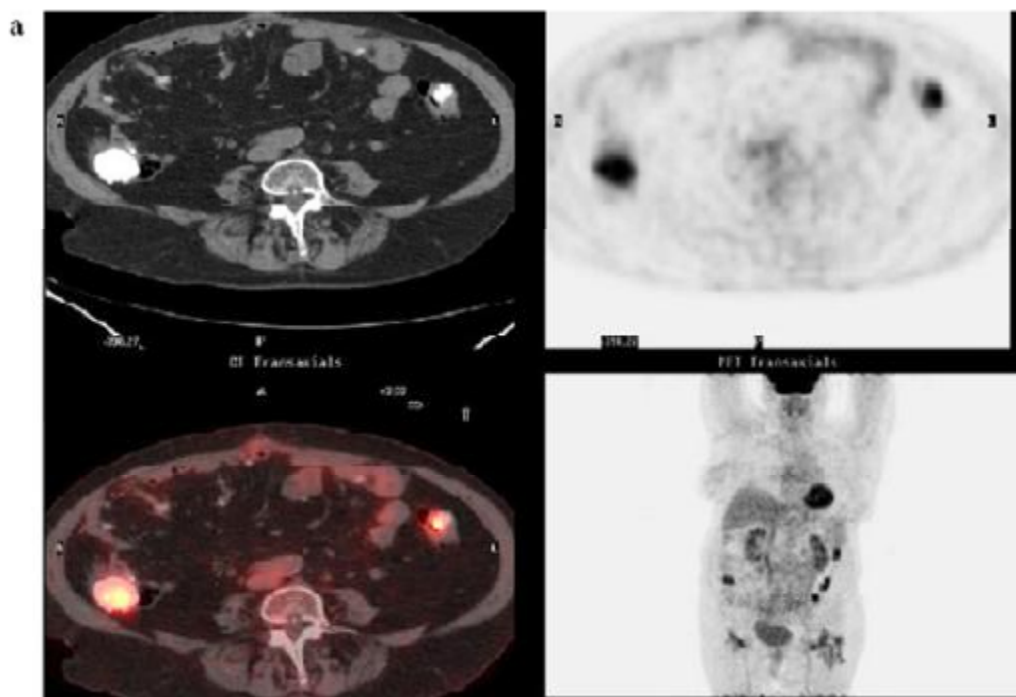


Figure 32 : TEP au 18-FDG; a : la TEP-TDM montre des foyers hyper-métaboliques au niveau colique droit et gauche; b : présence de petites calcifications disséminées au niveau du péritoine, semblant faiblement hyper-métaboliques, traduisant la présence d'une carcinose péritonéale confirmée ensuite par l'exploration chirurgicale. [79]

A. Indications de la PET-SCAN

a. Rappel des SOR 2002-2006

Dans sa version initiale, les SOR n'accordaient qu'une place mineurs à la scintigraphie TEP au FDG dans le cancer ovarien , tout en constatant sa supériorité globale sur les examens conventionnels, TDM en particulier : « l'examen TEP-FDG présente globalement de bonnes performances pour détecter les tissu néoplasique d'origine ovarienne, mais les données de la littérature sans insuffisantes pour permettre de conclure sur les indications de la TEP-FDG dans le bilan préchirurgical et l'évaluation thérapeutique ». De fait, aucune indication n'existait en standard, l'examen TEP-FDG était Indiqué en option uniquement dans le cas de suspicion d'une récurrence locale ou métastatique (niveau de preuve B2). La mise à jour publiée début 2006 [80] rapportait de nouvelles études mais n'étendait pas significativement les indications.

b. Diagnostic de malignité :

Lors de la découverte d'une masse annexielle, la TEP-FDG pourrait-elle déterminer son caractère bénin ou malin ? Une récente étude de synthèse [81] rapporte une sensibilité de 52 à 58% et une spécificité de 76 à 78%, qui s'expliquent par le nombre de faux négatifs (tumeurs borderline et de bas grade) et faux positifs (activité ovarienne physiologique, salpingite, endométriose, fibrome pédiculés). Au vu des performances médiocres. Le TEP-FDG n'a donc pas de place dans l'évaluation des masses annexielles, la stratégie de choix s'appuyant plutôt sur l'échographie en première intention puis l'IRM. Il faut toutefois relever que les fixations ovariennes physiologiques ne concernent que la femme réglée, et qu'une fixation ovarienne en TEP-FDG chez une femme post-ménopausique est très suspecte.

c. Diagnostic initial, bilan d'extension

Il demeure essentiellement chirurgical. Les techniques d'imagerie ne sont pas suffisamment sensibles et spécifiques pour effectuer le diagnostic de cancer de l'ovaire et le bilan d'extension tumorale.

Dans les études qui ont servi de support à l'établissement des SOR, la sensibilité de la TEP-FDG variait de 55 à 100% et la valeur prédictive négative de 17 à 100%. Ces valeurs très disparates s'expliquent notamment par la forte incidence de la carcinose péritonéale, dont les granulations microscopiques ne sont détectées que dans 7 cas sur 16 (sensibilité 44%). Ainsi, la scintigraphie au FDG ne présente à ce jour pas d'intérêt pour le diagnostic initial ou le bilan d'extension des cancers ovariens.

L'immunoscintigraphie pourrait constituer une piste pour améliorer cette sensibilité.

Une étude prospective de 2009 [82] rapporte des examens TEP-FDG réalisés dans les semaines avant chirurgie de cytoréduction chez 64 patientes stade III et de stade IV. Après la TEP-FDG, 27 patientes ont finalement été classées stade IV.

Les patientes stade III après la TEP-FDG avaient un pronostic significativement meilleur que les patientes stade IV, et même que les patientes stade III avant TEP-FDG, indiquant les effets d'une meilleure stratification. A noter que le TEP-FDG ne permettait pas de déterminer la résécabilité des tumeurs.

d. Evaluation de la réponse thérapeutique :

La chirurgie de deuxième regard reste la méthode de référence dans l'évaluation de la réponse au traitement initial et pour la recherche de maladie résiduelle. Deux études prospectives ont évalué l'apport de la scintigraphie au FDG dans cette indication par rapport à la chirurgie. La première [83], portant sur 55 patientes qui ont été évaluées par l'une seule des méthodes, a montré que la TEP-

FDG et la chirurgie de second regard avaient des valeurs pronostiques similaires après chirurgie et chimiothérapie adjuvante, au point de proposer de substituer de TEP-FDG à la chirurgie (30 malades ont bénéficié d'un « second look » et 25 d'une TEP-FDG , la survie sans récurrence n'est pas significativement différente entre les deux groupes, respectivement 40.5 +/- 11.6 mois, 48.6 +/- 12.1mois).

La seconde [84], portant sur 31 patientes évaluées par les deux méthodes, a montré une bonne corrélation entre les données histologiques et TEP-FDG, avec notamment une sensibilité de 78%, une spécificité de 75% et une valeur prédictive positive de 89%. Toujours selon cette étude, toutes les lésions non vues correspondaient à des lésions de moins de 5 mm, qui semblent bien constituer le seuil de détection de la TEP-FDG. Des lésions pathologiques peuvent être mise en évidence même lorsque le CA 125 est normal mais l'étude n'a pas approfondi ce point

Ce champ n'a fait l'objet que peu d'études depuis. Dans ces conditions, il n'y a pas actuellement d'utilité de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse au traitement au-delà du traitement initial, en dehors d'études prospectives.

e. Recherche de récurrence :

Il s'agit de la seule indication retenue par les SOR, proposée en option. Depuis, nombre d'études ont conforté sa pertinence. Priya Bhosal [85] 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 ! Il rappelle toutefois le risque de faux négatifs (cancer mucineux) et faux positifs (remaniements inflammatoires).

Ahmet Bilici et al. [86] apportent des conclusions similaires et relèvent une grande cohérence globale des nombreuses études sur ce sujet. Il souligne la

pertinence toute particulière de la TEP-FDG en présence de signes d'appel cliniques mais d'un CA125 normal.

IV.2- Marqueurs tumoraux :

IV.2 .1 .CA125 :

Le CA 125 a été, à l'origine, identifié comme le déterminant antigénique d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire reconnu par l'anticorps monoclonal OC125

L'analyse de sa structure chimique a permis de rattacher le CA 125 au groupe des mucines et de le désigner par le nom de MUC16 (87).

Différentes études immunohistochimiques ont démontré que le CA 125 est localisé, dans les tissus adultes, au niveau de l'épithélium des ovaires, des trompes, de l'endomètre et du col utérin mais également au niveau de la plèvre, du péritoine, du péricarde et dans l'épithélium du pancréas, du colon, de la vésicule biliaire, de l'estomac, des poumons et des reins (88).

L'ensemble des résultats de ces études indique que le CA 125 est un antigène exprimé essentiellement par l'épithélium de couverture des cavités du corps humain.

Le développement d'une technique de dosage du CA 125 dans le sérum par Bast *et al*, a permis de connaître les valeurs de ce marqueur dans une population de 888 femmes normales pré et post-ménopausiques (89). Dans cette étude, 1 % des femmes témoins avait un taux plasmatique supérieur à 35UI/mL. C'est pour cette raison que ce taux a été choisi comme valeur seuil du dosage du CA 125.

Certains facteurs peuvent faire varier le taux plasmatique de CA 125 : l'âge, le cycle menstruel, la grossesse, la ménopause, les antécédents d'hystérectomie conservatrice, le traitement hormonal substitutif (88)

Certains adénocarcinomes comme celui du sein, du colon, du pancréas, du poumon ou de l'endomètre peuvent augmenter le taux plasmatique de CA 125 (88).

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%) (89)

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 (90). En conclusion, bien qu'un taux élevé en CA 125 soit observé dans 80 à 90% de toutes les tumeurs ovariennes malignes, le CA 125 est plutôt considéré comme un marqueur des tumeurs ovariennes non mucineuses (88).

La détermination de suspicion de malignité d'une masse ovarienne est l'étape la plus difficile après l'identification de la masse. Le dosage du CA 125 peut contribuer à faire la différence. L'étude prospective de Schutter *et al* en 1994, réalisée sur 228 femmes ménopausées présentant une masse pelvienne, a comparé le pouvoir discriminant de trois tests : l'examen pelvien, l'échographie transvaginale et le dosage du CA 125 (91). La capacité de ce dernier à différencier les lésions bénignes des lésions malignes est estimée à 77%. Les résultats pour l'examen pelvien et l'échographie sont assez proches: 76% et 74% respectivement. Aucun de ces trois tests ne peut donc, à lui seul, affirmer le caractère malin ou non d'une masse pelvienne, en revanche si les trois tests sont négatifs chez une patiente, on peut éliminer un diagnostic de cancer de l'ovaire.

En pratique la surveillance des patientes traitées est surtout clinique et radiologique (scanner abdominopelvien de référence trois après la fin du traitement). Le dosage systématique du CA 125 n'apportant pas de gain de survie, cet examen n'est pas recommandé dans les SOR (Standards, Options et Recommandations) de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

Une élévation même faible du CA 125 en dessous du seuil classique de 35 UI/ml traduirait une récurrence débutante [92]. Reste à prouver que la précocité ainsi obtenue soit bénéfique pour les patientes en termes de survie [93].

IV.2 .2 ACE :

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

IV.2. 3. CA19-9

C'est un antigène circulant surtout associé aux tumeurs digestives. Il est peu spécifique de la tumeur et de sa malignité. Il est principalement utilisé dans le suivi du cancer du pancréas, du cancer de l'estomac et du cancer de l'ovaire. En cas de diagnostic établi de cancer de l'ovaire, un taux élevé en CA 19.9 est plutôt indicateur, comme pour l'antigène carcino-embryonnaire, d'une tumeur mucineuse [95].

Ces marqueurs tumoraux n'ont aucun intérêt dans le diagnostic précoce. Par contre, elle garde une place primordiale dans la surveillance post thérapeutique, surtout si leur taux pré thérapeutique est élevé. [96]

Dans notre série CA 125 a été réalisée chez toutes nos patientes, ACE a été pratiqué chez 15 patientes, CA19-9 a été réalisé chez 9 patientes

IV .3 .Bilan pré-thérapeutique

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

▼ Examen physique :

-Appréciation de l'état général : indice OMS ou Karnofski, état nutritionnel .

-Poids + la taille

-Organomégalie : examen des aires ganglionnaire, recherche une hépatomégalie.

-Examen général complet

Tableau 20 : PERFORMANCE STATUS DE L'OMS [97]

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

Biologie :

-Marqueurs tumoraux (CA125): contribué au diagnostic de certitude, intérêt pronostique, prise de décision thérapeutique et surveillance

-Bilan biologique complet : NFS, fonction rénal, fonction hépatique et ionogramme

Imagerie :

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

-La radio de thorax et échographie abdominal à la recherche de métastase hépatique et/ou pulmonaire,

-Autre examen en fonction de l'orientation clinique comme scintigraphie si métastase osseuse

-TDM thoraco-abdomino-pelvienne dans le cadre d'un bilan d'extension

Bilan général et fonctionnel :

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

V Traitement

V.1 .Buts :

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

VI .2 .Les moyens ;

La prise en charge de ces tumeurs épithéliales repose essentiellement sur une chirurgie adaptée et sur une chimiothérapie. La radiothérapie externe n'a pas d'indication dans la prise en charge initiale de ces cancers (en dehors d'essais cliniques) ; elle peut être discutée pour la prise en charge de récurrences tumorales de localisation particulière (ganglionnaire par exemple) [98]

V .2.1.La chirurgie

A. Chirurgie initiale :

a-1- Chirurgie radicale

- une colpo-hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale. En effet, 65% des tumeurs épithéliales de l'ovaire sont bilatérales et près de 25 % des tumeurs endométrioïdes sont associées à un adénocarcinome de l'endomètre.

Compte-tenu du risque de récurrence à leur niveau, la section des pédicules lombo ovariens doit se faire le plus haut possible ;

- une omentectomie est « infra-colique » lorsqu'il n'y a pas de dissémination péritonéale visible et « infra-gastrique » dans le cas contraire ;

- une appendicectomie car il peut être le siège de métastases dans les tumeurs mucineuses.

La réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est recommandée. Elle permet à la fois de compléter la stadification (ni les examens d'imagerie, ni la palpation ne permettent de préjuger de leur envahissement) et l'exérèse de foyers tumoraux dont la chimiosensibilité est réduite du fait même de leur localisation (hypothèse du « sanctuaire pharmacologique »).

Selon l'importance de l'exérèse tumorale, on peut distinguer trois types de chirurgies : [99]

- la chirurgie « standard » comporte une colpo-hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie, une appendicectomie, un curage pelvien et lomboaortique, une cytologie péritonéale et des biopsies péritonéales multiples ;

- la chirurgie « radicale » comporte une résection recto-sigmoïdienne associée. Lorsque l'exérèse est réalisée en mono-bloc, on parle de « l'intervention de Hudson » ;

- la chirurgie « supra-radical » associe en plus une splénectomie et/ou d'autres résections digestives et/ou des péritonectomies importantes (coupoles diaphragmatiques...) [100].

Il faut systématiquement préciser dans le contre-rendu opératoire l'importance du résidu tumoral laissé en place à la fin de l'intervention chirurgicale, en décrivant soit la taille du résidu tumoral unique soit la somme de la taille des différents implants laissés en place Afin d'homogénéiser la description de ce reliquat, il est nécessaire d'avoir recours à une analyse minutieuse de l'ensemble de

la cavité péritonéale telle qu'elle est décrite dans le score de Sugarbaker [101, 102]. Ce score est à utiliser pour la description du volume et de la localisation des implants tumoraux présents dans une carcinose péritonéale, au début et à la fin de l'intervention chirurgicale [103].

a-2-Réduction tumorale:

Le traitement des cancers ovariens de stades avancés repose sur le « dogme » de la chirurgie de réduction tumorale maximale associée à une chimiothérapie comportant un sel de platine, cette attitude a permis de l'améliorer en contrôlant mieux la maladie et en augmentant globalement le taux de survie d'environ 10 % à 5 ans (20 à 25 % contre 10 à 15 %) : il s'agit de celles qui ont une tumeur chimio-sensible et qui ont pu bénéficier d'une réduction chirurgicale de bonne qualité (complète ou quasi-complète). [104]

La survie dans les cancers de l'ovaire de stade avancé est directement liée à la taille du résidu tumoral en fin d'intervention. En effet, Chi et al. [105] ont montré que la survie médiane des patientes opérées avec un résidu tumoral en fin d'intervention nul < 0,5 cm, compris entre 0,5 et 1 cm ou > 1 cm, varie respectivement de 106, 66, 48 et < 34 mois. Au vu de ces résultats encourageants en faveur d'une chirurgie radicale, les chirurgiens se sont attachés à réaliser des chirurgies de plus en plus étendues pour les cancers de l'ovaire. Ainsi, depuis le début des années 2000, le taux de résection optimale rapporté dans les études ne cesse d'augmenter [106]. 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 [107,108].

Dans notre série 11 malades ont bénéficiées d'une chirurgie de cytoréduction après une réponse à la chimiothérapie.

B- Chirurgie du second look :

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

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

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

- Nouveau protocole de chimiothérapie.
- Tumeur de volume initial important ou de haut grade chez une patiente jeune, en vue d'une intensification de dose avec éventuelle autogreffe de moelle.
- A l'occasion de la fermeture de stomie (réalisation de la première intervention).
- Si les lymphadénectomies n'ont pas été réalisées lors de la première intervention chirurgicale [109, 110, 111].

C-Chirurgie palliative

Le but de cette chirurgie est d'offrir à la patiente un confort de fin de vie acceptable. Elle est bien sûr sans influence sur la maladie elle-même.

Occlusion intestinale Complication la plus fréquente, elle peut survenir à tout moment de l'évolution de la maladie mais elle reste l'apanage des formes avancées pour qui elle constitue une situation terminale fréquente

Le problème pour le chirurgien est donc de savoir s'il doit opérer ou non. La décision d'intervenir est posée en fonction de l'histoire clinique, de l'état général, de l'évolution clinique et radiographique sous réanimation et du désir de la malade. On privilégie les gestes les plus simples : entérolyse, colostomies, iléostomies latérales,

en évitant (si possible) les anastomoses en raison du risque élevé de fistule. La survie après ces gestes est d'autant plus longue que la tumeur est de bas grade, l'intervalle libre est long, l'état général de la malade conservé, et que la cause n'est pas la carcinose (5-25 %des cas) [112]. En cas de traitement non opératoire, la mise en place d'une gastrotomie percutanée ou endoscopique de décompression soulage la patiente plus confortablement qu'une sonde nasogastrique permanente. Elle est associée à une nutrition parentérale totale.

D. Autres circonstances :

L'épanchement pleural récidivant est une indication à un talcage sous thoracoscopie sans attendre de multiples ponctions qui rendraient ce geste inopérant. L'ascite récidivante peut être traitée par ponction itérative. En cas d'évolution lente, la mise en place de shunt péritonéo-jugulaire peut améliorer, pendant un certain temps, le confort de la patiente. L'obstruction urétérale peut être soulagée par la pose de sondes percutanées ou endoscopiques, mais peut aussi être respectée, car elle va entraîner un coma urémique mortel mais sans souffrance.

E. La Coeliochirurgie :

La Coeliochirurgie a connu un développement récent grâce aux travaux de certains pionniers et aux progrès techniques qui ont suivi. Son champ d'activité s'est rapidement étendu et peu de lésions bénignes échappent aujourd'hui à ses capacités thérapeutiques. Elle permet de réaliser une intervention moins traumatisante, avec des suites beaucoup plus simples. La sortie s'effectue en général après 48 à 72 heures. Si ses avantages dans le traitement des tumeurs bénignes et borderline de l'ovaire sont bien établis, les autres indications ne doivent pas conduire à un relâchement des règles de sécurité:

- La re-stadification du cancer en l'absence de bilan d'extension initial.

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

D'une façon générale, la coelioscopie n'est pas adaptée au traitement des tumeurs malignes. En cas de suspicion de malignité, la laparotomie s'impose.

Le risque principal étant la dissémination dans la cavité péritonéale.

BLANC [113] rapporte deux cas de tumeurs ovariennes présumées bénignes à la clinique et à l'échographie et traitées par coeliochirurgie, cette dernière a été responsable d'une dissémination d'un cancer méconnu.

V.2.2.Chimiothérapie

V.2.2.1.Drogues actives

La chimiothérapie est l'autre traitement clé du cancer ovarien elle est systématique selon la plupart des auteurs. Ainsi elle permet de diminuer les reliquats cellulaires néoplasiques pour l'amener à un taux irradiable par les défenses immunitaires spontanées.

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

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

Les Thérapies de récurrence acceptables pour cancer épithélial de l'ovaire :

Tableau 21 ; les drogues actives acceptable pour le cancer épithélial de l'ovaire selon NCCN [114]

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

Voie intrapéritonéale (IP): Les cancers ovariens ayant une dissémination et une rechute quasi exclusivement péritonéale, cette voie d'administration de chimiothérapie semble naturellement séduisante. Trois essais randomisés, dont le GOG 172, ont démontré l'intérêt de cette voie, notamment pour les patientes avec un résidu <1cm permettant l'amélioration de leur survie globale de 65,6 mois pour la voie IP en comparaison à 49,7 mois pour la voie intraveineuse (IV) classique ($p=0,03$). Elle est cependant moins bien tolérée que la voie générale et ne doit être discutée que chez les patientes en bon état général avec résection optimale. [115]

V .2.2.2. La chimiothérapie de 1ere ligne

L'association carboplatine-paclitaxel est considérée comme le protocole de référence dans le traitement des cancers ovariens avancés en première ligne. Cela a été le traitement standard de plus de 15 ans, et les essais cliniques au cours des dernières décennies ajoutant un troisième médicament, n'ont pas démontrés une amélioration de l'état de performance chez ces patientes. [116],

Il a d'abord été montré que l'association cisplatine-paclitaxel était supérieure à l'association historique cisplatine-cyclophosphamide dans les études GOG 111 et OV-10 [117,118] avec un bénéfice en survie globale significatif d'environ 11 %. Il a ensuite été prouvé une équivalence en efficacité entre cisplatine-paclitaxel et carboplatine-paclitaxel avec un profil de tolérance plus favorable pour cette dernière association [119,120].

Les recommandations pour le nombre de cycles de traitement varient selon le stade de la maladie. Pour les patientes atteintes d'une maladie de stade avancé (stades III-IV), 6 cycles de chimiothérapie sont recommandés [121,122], alors que 3 à 6 cycles sont recommandés pour les maladies de stade précoce. Les données suggèrent qu'il y'a un avantage de survie potentiel pour 6 cycles de chimiothérapie chez certains patients avec cytologie séreuse [123]

Les schémas recommandés acceptés par un consensus du NCCN Pa incluent:

Intraveineux/ intrapéritonéal [114]

Paclitaxel 135 mg / m² IV perfusion continue pendant 3 ou 24 h le jour 1;
Cisplatine 75-100 mg / m² IP, jour 2 après IV paclitaxel; Paclitaxel 60 mg / m² IP
Jour 8. Répétez toutes les 3 semaines x 6 cycles.

Intraveineux

- 1) le paclitaxel, 175 mg / m² sur une perfusion intraveineuse de 3 heures, suivi du carboplatine (AUC 5 à 6) par voie intraveineuse sur 1 heure le jour 1, administrée toutes les 3 semaines pour 6 cycles. [124,121]
- 2) paclitaxel 80 Mg / m² intraveineux pendant 1 heure les jours 1, 8 et 15 plus carboplatine AUC 5 à 6 sur 1 heure le jour 1, toutes les 3 semaines pour 6 cycles. [125]
- 3) paclitaxel 60 mg / m² sur 1 Heure suivie de l'AUC 2 carboplatine par voie intraveineuse pendant 30 minutes, une fois par semaine pendant 18 semaines. [126]

Le rythme d'administration est sujet à discussion avec 2 études récentes prouvant le bénéfice de délivrer le taxol de façon hebdomadaire. La 1ere étude est une étude japonaise, JGOG 3016 où les 637 patientes recevaient soit le carboplatine (AUC6) associé au paclitaxel (180mg/m²) toutes les 3 semaines ou du carboplatine associé au paclitaxel hebdomadaire à 80mg/m². Après un suivi de 29 mois, la PFS était de 17 mois dans le bras standard versus 28 mois dans le bras dose-dense [125]. Les données réactualisées ont confirmé ces résultats avec un effet sur la survie globale. Les réserves concernant cet essai sont que la population était majoritairement asiatique avec un métabolisme possiblement différent de la population caucasienne.

S. Pignata a présenté à l'ASCO 2013 les résultats de l'étude MITO-7 ayant comparé, chez 822 patientes, un schéma paclitaxel + carboplatine hebdomadaires au schéma 3 semaines conventionnel. Contrairement à l'étude japonaise, cet essai n'a pas mis en évidence de différence en survie sans progression (HR = 0,88 ; p = 0,18), ni en survie globale. En revanche, une évaluation de la qualité de vie a mis en évidence la meilleure tolérance du schéma hebdomadaire. Ce schéma pourrait ainsi devenir un nouveau standard en 1ere ligne.

D'autres doublets peuvent être envisagés comme l'association carboplatine-docétaxel qui a montré une équivalence en efficacité par rapport à l'association de référence mais avec un profil de tolérance différent [126]. Les associations avec de la gemcitabine dans l'étude TCON [127] ou avec de la doxorubicine liposomale pégylée (Cayelix1) dans l'essai MITO 2 [128] ont été aussi comparables à carboplatine-paclitaxel en survie sans progression pour la première, mais aussi en survie globale pour la seconde. Ces associations ne devraient être proposées qu'en cas de contre-indication au paclitaxel. Le choix entre ces différents protocoles se fait en fonction du profil de tolérance recherché, mais en absence de contre-indication l'association carboplatine paclitaxel reste le traitement de référence.

L'ajout d'une troisième molécule de chimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée ou topotécan) au schéma de référence n'a pas permis d'augmenter l'efficacité du traitement avec plus toxique dans l'étude ICON 5 [129]. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres essais de phase III y compris avec l'épirubicine.

Dans notre série La chimiothérapie de 1ère ligne a été instaurée chez 66 patientes (81,48%) dont 40 patientes (60,60%) ont bénéficié de chimiothérapie à base de CARBOPLATINE associé au PACLITAXEL , et 17 patientes (25,75%) ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de CarboPacli associée à l'AVASTIN, 5 patiente (7,57%) ont été mise CISPLATINE associée au PACLITAXEL, 4 patientes (6,06%) ont été mise sous FOLFOX.

V.2.3 .thérapie ciblée :

VI. 2.3.1 Les antiangiogéniques :

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

Le bénéfice de l'ajout de cet antiangiogénique a été démontré dans 2 études de phase III randomisées (GOG 218 et ICON 7) sur l'amélioration du critère de jugement principal qui était la survie sans progression [130,131].

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

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

Dans notre série 15 patientes (22,72%) ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de Carboplatine + Paclitaxel associée à l'AVASTIN.

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

Le nintedanib est un inhibiteur VEGFR/PDGFR et FGF R (fibroblast GFR) administré également par voie orale. L'étude OVAR-12 étudie son bénéfice en maintenance après chirurgie et chimiothérapie par carboplatine et taxol avec un objectif primaire de gain en PFS.

VI. 2.3.2 .Les anti-EGFR

L'EGFR est surexprimé chez 70% des patientes présentant un cancer ovarien et semblait une cible potentielle prometteuse. Cependant, les résultats de la large étude conduite par l'EORTC évaluant l'erlotinib en maintenance s'est révélée négative. 835 patientes ont été randomisées entre erlotinib en maintenance à la dose de 150mg/jour pendant 2 ans et observation. Après un suivi médian de

51mois, la survie sans progression était de 12,4 mois dans le groupe observationnel contre 12,7 dans le groupe erlotinib Vingt-cinq pourcent des patientes ont dû stopper l'erlotinib du fait d'effets secondaires (rash et diarrhées) [132].

VI. 2.3.3 Les inhibiteurs de PARP

La classe des inhibiteurs de PARP (poly [ADP-ribose] polymérase) a suscité beaucoup d'intérêt depuis l'ASCO 2009 avec la présentation de 2 études, publiées ensuite dans le Lancet, concernant les patientes mutées pour BRCA1/2 [133,134]. Ces 2 études de phase II s'adressaient à des femmes mutées pour BRCA1 et 2, l'une pour les cancers du sein, l'autre pour les cancers ovariens. Ces travaux ont rapporté des taux de réponse objective importants allant jusqu'à 33% à forte dose (posologie de 400mg deux fois par jour) [133]. Ces 1ères études ont permis de valider le concept de létalité synthétique. En effet, les patientes mutées pour BRCA1/2 (suppresseurs de tumeur) ont plus de risque de développer un cancer car les cellules perdant l'activité de BRCA sont déficientes dans un des systèmes de réparation de l'ADN (recombinaison homologue). Or, PARP joue un rôle important dans un autre système de réparation de l'ADN (réparation par excision de base). Le traitement des cellules BRCA mutées par inhibiteur de PARP semble donc rationnel, la cellule ne pouvant plus réparer les lésions irréversibles de son ADN, elle entre alors en apoptose. Pourtant en 2012, JA Ledermann a rapporté les résultats décevants de l'étude « 19 », évaluant pour 269 patientes, l'apport de l'olaparib (anti PARP-1) en maintenance dans les cancers ovariens en rechute platino-sensible. Le gain en survie sans progression était net de 4.8 mois à 8.4 mois (HR=0.35; 95% CI 0.25-0.49 P<0.001), mais sans aucun bénéfice en terme de survie globale (HR=0.94; 95% CI, 0.63 - 1.39 P<0.75).

L'actualisation rapportée en communication orale à l'ASCO 2013 pourrait relancer cette molécule dans le cancer ovarien avec l'ouverture prochaine d'une phase III.

V.2.4.La 2eme ligne

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

Une méta-analyse de la chimiothérapie pour le cancer récurrent des ovaires a été publiée en 2007. [135] Le traitement récurrent se réfère à une thérapie (p. Ex., Médicaments, rayonnements ou autres traitements) qui est administrée pour un cancer récurrent pour contrôler les symptômes et augmenter la durée ou la qualité de la vie clinique, biochimique, Ou des preuves radiographiques du cancer récurrent suite au traitement initial.

Le consensus du Panel NCCN pour le traitement de la maladie récurrente est résumé dans l'algorithme. La chimiothérapie combinée à base de platine est recommandée pour un total de 6 cycles pour une récurrence sensible au platine

Les combinaisons préférées pour la maladie récurrente sensible au platine incluent carboplatine / paclitaxel, Carboplatine / docétaxel, carboplatine / gemcitabine (ce qui a montré que l'amélioration de PFS), ou le cisplatine / gemcitabine.

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

tendance à interrompre le traitement avec le carboplatine / paclitaxel plus souvent qu'avec le carboplatine / la doxorubicine liposomale.

Pour une maladie résistant au platine, l'agent unique préféré est un agent non-platine (c'est-à-dire le docétaxel, l'étoposide oral, la gemcitabine, la doxorubicine liposomale, le paclitaxel hebdomadaire avec ou sans pazopanib, le topotécan); La thérapie séquentielle utilisant des agents individuels est habituellement utilisée. Le taux de réponse des agents suivants semble être similaire: topotecan, 20%, [136] gemcitabine, 19%; Doxorubicine liposomale, 26%; Et l'étoposide oral, 27%. Chez les patients atteints de Une maladie résistante au platine, le taux de réponse pour le docétaxel est de 22% et pour le paclitaxel hebdomadaire est de 21%. Pour la maladie sensible au platine chez les patients qui ne tolèrent pas un traitement combiné, Agent est le carboplatine ou le cisplatine. Des rapports récents suggèrent que le topotecan hebdomadaire est moins toxique que le régime quotidien. On a montré que la chimiothérapie palliative réduisait les symptômes chez les patients atteints de Maladie résistant au platine. Un essai récente de phase 2 (MITO-11) a évalué le paclitaxel hebdomadaire avec (ou sans) le pazopanib chez des patients atteints de cancer de l'ovaire avancé résistant au platine ou réfractaire. Les données Montrent que le PFS a été augmenté dans le paclitaxel / bras pazopanib par rapport au paclitaxel seul (médiان 6,35 mois [IC 95%, 5,36-11,02] vs 3,49 mois [2,01-5,66]; taux de risque 0,42 [IC 95%, 0,25- 0,69]; P = 0,0002).

D'autres agents potentiellement actifs comprennent l'altrétamine, la capécitabine, le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'ifosfamide, l'irinotécan, le mallphalane, l'oxaliplatine, le paclitaxel, le paclitaxel lié à l'albumine nanoparticulaire (c.-à-d. Nab-paclitaxel), le pemetrexed et la vinorelbine ,Nab-paclitaxel a un taux de réponse global de 64%. La vinorelbine a un taux de réponse de 20%. L'altrétamine a un taux de réponse de 14% et l'ifosfamide a une Taux de

réponse de 12%, bien qu'il y ait moins d'informations disponibles concernant leur utilisation chez les patients atteints d'une maladie réfractaire au paclitaxel. Chez les femmes atteintes d'une maladie résistant au platine, le taux de réponse pour le pemetrexed est de 21%. Le bevacizumab à agent unique est également actif (21%) chez les patients atteints de maladies sensibles au platine et résistant au platine, bien qu'il puisse causer une hypertension artérielle, une thrombose artérielle, Ou perforation intestinale.

Plusieurs essais randomisés de phase III ont récemment évalué la thérapie combinatoire avec le bevacizumab pour le cancer récurrent des ovaires (c'est-à-dire AURELIA OCEANS) [137,138] L'essai AURELIA a évalué le bevacizumab combiné avec la chimiothérapie, soit la doxorubicine liposomale, le paclitaxel hebdomadaire, soit la chimiothérapie topotécan versus chimiothérapie seule chez les patients avec une avancée Cancer de l'ovaire résistant au platine. Pour les patients recevant le bevacizumab / chimiothérapie, le critère d'évaluation primaire de la PFS était de 6,7 mois contre 3,4 mois avec la chimiothérapie seule. La survie globale médiane était de 16,6 mois pour le groupe de bévacizumab / chimiothérapie versus 13,3 mois pour la chimiothérapie seule; Le taux global de risque de survie était de 0,85 (IC à 95%, 0,66-1,08; P <0,174). L'hypertension et la protéinurie (\geq grade 2) étaient plus fréquentes chez le bévacizumab.

Une perforation gastro-intestinale s'est produite chez 2,2% des patients sur le bras de Bevacizumab. Sur la base des résultats de l'essai AURELIA, le panneau NCCN recommande maintenant les régimes combinés suivants pour les patients atteints de cancer de l'ovaire récurrent résistant au platine: paclitaxel hebdomadaire / bevacizumab, doxorubicine liposomale / bevacizumab et topotecan / bevacizumab.[138,139] Ces schémas combinés de bevacizumab sont contre-indiqués dans Les patients présentant un risque accru de perforation gastro-

intestinale ou ceux qui ont déjà reçu le bevacizumab.[138,140] Auparavant, seul le traitement par un seul agent était recommandé pour la maladie résistant au platine.

Un essai randomisé de phase III (OCEANS) a évalué Carboplatine / gemcitabine avec et sans bevacizumab chez les patients atteints de cancer de l'ovaire récurrent sensible au platine qui n'avaient pas eu auparavant Reçu bevacizumab. Dans l'essai OCEANS, la PFS a été augmentée chez les patients recevant le groupe de chimiothérapie / bevacizumab comparé Avec une chimiothérapie seule (12,4 contre 8,4 mois, $P < .0001$) .[137] L'analyse de survie finale n'a pas montré une augmentation de la survie globale avec le groupe chimiothérapie / bévacizumab par rapport à la chimiothérapie seule (bevacizumab / chimiothérapie: 33,6 mois, chimiothérapie seule : 32,9 mois, taux de risque, 0,95; $P = 0,65$) .[141] Combinaison thérapeutique avec Bevacizumab est une recommandation pour les maladies sensibles au platine, car il y a moins de consensus parmi le Panel NCCN (> 50% mais <85%) que cette intervention est appropriée. Les membres du panel estiment que d'autres schémas de combinaison peuvent être plus préférés pour les maladies à base de platine que les régimes avec le bevacizumab. En outre, le régime de carboplatine / gemcitabine / bevacizumab n'est recommandé que chez les patients qui n'ont pas déjà reçu le bevacizumab. Sur la base des essais de phase II, les membres du panel estiment que le bevacizumab seul est utile chez les patients atteints de maladie récurrente (en particulier ceux atteints d'ascite), ce qui se reflète dans la recommandation de la catégorie 2A pour le bevacizumab à agent unique avec des maladies sensibles au platine ou à la résistance au platine. [142, 143, 144,145]

Le paclitaxel à un agent unique, le nab-paclitaxel et l'oxaliplatine sont répertoriés comme autres agents potentiellement actifs qui peuvent être utilisés chez des patients appropriés [146,147,148,149]. La capécitabine a une activité si sa

maladie était résistante au platine et aux taxanes.³⁷⁴ D'autres agents alkylants, y compris le cyclophosphamide et le mélfalan, Peut également être utilisé.^{217,375} En outre, la thérapie hormonale avec du tamoxifène ou d'autres agents, y compris les inhibiteurs de l'aromatase (tels que l'exemestane, l'anastrozole et le létrozole), l'acétate de leuprolide ou l'acétate de mégestrol est une option thérapeutique viable pour les patients qui ne peuvent tolérer ou avoir N'a pas répondu aux schémas cytotoxiques. Des études sont en cours pour de nouveaux agents pour traiter une maladie résistant au platine.

Les données récentes suggèrent que l'olaparib (AZD2281), qui est un inhibiteur de la PARP (poly ADP-ribose polymerase), est actif dans des patients sélectionnés (ceux avec des mutations BRCA1 et BRCA2 ont des taux de réponse plus élevés que ceux qui sont BRCA négatifs) avec un cancer d'ovaire réfractaire à la chimiothérapie, en particulier ceux qui ont une maladie sensible au platine. si la maladie est Résistant ou réfractaire au platine, on observe un taux de réponse plus faible à l'olaparib. Un essai récent a évalué l'olaparib chez les femmes Avec un cancer avancé des ovaires avancé; Le taux global de réponse était de 34% (réponse complète, 2% et réponse partielle, 32%). [150,151] La FDA a approuvé l'olaparib pour les patients atteints d'un cancer de l'ovaire avancé qui ont reçu un traitement avec 3 lignes ou plus de chimiothérapie et qui ont une mutation BRCA de la ligne germinale.[151,152] Le panneau NCCN recommande l'un des agents olaparib comme traitement de récurrence chez les patients ayant un Cancer de l'ovaire avancé qui ont reçu 3 lignes ou plus de chimiothérapie et qui ont une mutation BRCA de la ligne germinale, sur la base de cet essai et l'approbation de la FDA. Cependant, le groupe NCCN a décidé de ne pas recommander l'olaparib en tant que thérapie d'entretien pour les patients atteints d'une maladie sensible au platine, car les

membres du panel pensent que les données actuelles ne suffisent pas à recommander l'olaparib dans ce contexte. [153.154]

Cependant, quel que soit le schéma choisi, la réévaluation devrait suivre après 2 à 4 cycles de chimiothérapie (selon l'agent) pour déterminer si les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie. Les patients qui progressent principalement sur 2 régimes de chimiothérapie consécutifs sans preuve d'un bénéfice clinique peuvent ne pas bénéficier d'un traitement supplémentaire. [155] Les décisions d'offrir des soins de soutien, des thérapies supplémentaires ou des essais cliniques devraient être effectuées sur une base hautement individuelle.

VI. Tolérance a la chimiothérapie :

Chaque effet indésirable induit par les cytotoxiques a son propre impact sur le bien-être physique, émotionnel et social de la patiente (156). Ces effets indésirables peuvent être temporaires (nausée, vomissements, alopecie, diarrhée) ou cumulatifs et/ou permanents (neurotoxicité, insuffisance médullaire, asthénie).

VI .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. Pour la patiente, elle se traduit par une asthénie, des vertiges, des troubles cognitifs et une dyspnée.

L'apparition d'une fièvre chez un malade sous chimiothérapie nécessite une évaluation clinique rigoureuse à la recherche de signes de gravité (instabilité hémodynamique, déshydratation...) et d'un foyer infectieux (pneumopathie, infection au niveau de la chambre implantable notamment) ainsi que la réalisation d'une NFS en urgence. En cas de neutropénie associée, le maintien à domicile est possible sous réserve :1) de la prescription d'une antibiothérapie empirique (généralement association amoxicilline / acide clavulanique - 1000 mg/125mg matin, midi et soir - et ciprofloxacine - 750 mg matin et soir) ; 2) d'une réévaluation clinique quotidienne ; 3) d'une surveillance de la NFS toutes les 48 heures lorsque les différents critères suivants sont validés : * absence de signe clinique de gravité (hémodynamique stable ++) * absence d'argument clinique en faveur d'une pneumopathie * absence d'argument clinique en faveur d'une infection de la voie

veineuse centrale * taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 500 \text{ mm}^{-3}$ * absence d'intolérance digestive (possibilité d'administrer le traitement antibiotique par voie orale) * proximité géographique de l'hôpital, présence constante d'un proche et contact téléphonique possible * absence de co-morbidité importante * bonne observance prévisible du traitement. Le traitement antibiotique est à poursuivre jusqu'à 48 heures après l'obtention de l'apyrexie.

Dans notre série la survenue de l'anémie a été marquée chez 35 cas (53%), une neutropénie a été notée dans 51 cas (77 %) dont 8 cas soit (15%) avaient présenté une neutropénie fébrile, la survenue de la thrombopénie a été notée dans 19 cas (28%).

VI .2.Toxicité digestive:

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

La prévention des nausées et des vomissements aigus repose, en première intention, sur l'administration, le jour de la chimiothérapie, soit d'un antagoniste dopaminergique (par exemple, métoclopramide à la dose de 10 mg par voie intraveineuse), soit d'un corticoïde (par exemple, méthylprednisolone à la dose de 40 mg par voie intraveineuse). La tolérance du traitement doit être évaluée avant chaque nouvelle administration de la chimiothérapie. Une modification est parfois nécessaire (introduction d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine - ondansétron, granisétron, tropisétron, dolansétron, palonosétron - voire,

exceptionnellement, d'aprépitant, inhibiteur du récepteur de la neurokinine 1, NK1). Une anxiété importante et l'existence de phénomènes d'anticipation peuvent justifier l'association d'un traitement par benzodiazépine de type alprazolam ou lorazepam. 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 : toasts, yaourts, riz, pommes de terre, viandes maigres, fruits, glaces ... ; 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 intra-veineuse et prise en charge symptomatique.

- Diarrhée 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 de la fièvre et/ou une neutropénie et/ou des nausées ou de vomissements ainsi que chez les sujets âgés. Les formes sévères nécessitant une hospitalisation pour réhydratation et correction des troubles hydroélectrolytiques sont possibles mais rares.

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

Elle peut être prévenue dans une certaine mesure par la réalisation pluri-quotidienne de bains de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium à 1,4 % et le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire (brossage des dents après chaque repas au moyen d'une brosse à dents souple). Différents types de bains de bouche peuvent être proposés de façon empirique en cas de survenue d'une stomatite dont la nature dépend de sa sévérité, de l'importance des phénomènes douloureux et des habitudes des prescripteurs. On peut citer, à titre d'exemple, les bains de bouche à base de sucralfate, d'acétylsalicylate de lysine ou de corticoïdes (également utilisables sous la forme de comprimés). Une solution de morphine et le violet de gentiane à 0,1 % peuvent également être utilisés dans les formes sévères ; l'eau oxygénée et l'acide tranexamique dans les formes hémorragiques ; la vaseline dans les rares formes desséchées et croûteuses... Il est important de noter qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de démonstration convaincante de l'efficacité de ces prescriptions ni d'attitude consensuelle pour le traitement de la stomatite ; que les préparations officinales plus ou moins complexes doivent être évitées compte-tenu des incertitudes concernant leur stabilité ; que les antalgiques administrés par voie générale (y compris morphiniques) sont parfois nécessaires et que la possibilité d'une infection fongique ou herpétique doit toujours être évoquée.

Dans notre série nausée et vomissement ont été noté dans 48 cas (72%), 47 patientes avaient présenté une mucite ,9 cas avaient présente une diarrhée.

VI. 3.Neuropathie périphérique :

Souvent irréversibles, les signes de neuropathies périphériques peuvent débiter par des engourdissements, des picotements ou des sensations de brûlures aux mains et aux pieds puis progresser vers la perte des perceptions de toucher, vibration, température et de la position, une faiblesse musculaire et la perte des

réflexes tendineux. Dans la vie quotidienne, ces signes se traduisent par une difficulté à effectuer des mouvements fins, comme tenir un stylo ou boutonner un chemisier, ou par des troubles de l'équilibre.

Dans notre série nous avons noté 33 cas d'une neuropathie périphériques dont 19 cas G1 et 24 cas grade G2/3.

VI. 4.La fatigue [157]

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

Dans notre série asthénie était observée chez 47 patientes soit 71%.

VII. Toxicité du BEVACIZUMAB : [158]

VII.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.

VII.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.

VII. 3. Autres effets secondaires indésirables potentiels

Diverses manifestations hémorragiques sans gravité peuvent survenir : épistaxis, gingivorragies, saignements vaginaux... Des réactions allergiques, parfois graves, sont également possibles. Elles surviennent généralement au moment de l'administration et justifie une prémédication systématique par anti-histaminique et une surveillance médicalisée. Le retard à la cicatrisation des plaies impose de respecter un délai d'au moins 28 jours entre la chirurgie et le début du traitement par bévacizumab (et de s'assurer de la parfaite cicatrisation de la plaie) et, à l'inverse, d'interrompre le traitement pendant une durée équivalente avant une chirurgie programmée. Les risques d'accidents thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ; accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire) et de perforation digestive (en particulier chez les malades dont la tumeur n'a pas été réséquée) sont accrus chez les malades traités par bévacizumab, mais restent très faibles (inférieurs à 5 % et 2 % respectivement). La leuco-encéphalopathie postérieure réversible est une complication rarissime qui doit être évoquée dans les circonstances suivantes : céphalées, troubles visuels, syndrome confusionnel... avec ou sans HTA. La confirmation du diagnostic est obtenue par l'imagerie cérébrale. Elle impose l'arrêt définitif du traitement.

VIII. Indication thérapeutique

La séquence de traitement entre chirurgie et chimiothérapie reste un sujet de débat. De façon historique, la chirurgie était réalisée en premier lieu à visée diagnostique et thérapeutique puis la chimiothérapie intervenait en traitement de clôture. Plusieurs essais ont démontré la faisabilité de la séquence inverse (chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie d'intervalle ou de clôture) sans différence en terme de survie [157]. L'étude conjointe de l'EORTC-GCG (European Organisation for Research en Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group) et du NCIC (National Cancer Institute Canada) - Clinical Trials Group publiée par Vergote et al en 2010 a randomisé 632 patientes entre chirurgie première suivie de chimiothérapie et à une chimiothérapie néoadjuvante (maximum à 3 cycles) puis une chirurgie d'intervalle. Ils prouvent la non infériorité de cette deuxième approche (données de survies globale et sans progression identiques). De plus, les taux de résidus infracentimétriques obtenus sont supérieurs (80,6% pour la chirurgie d'intervalle contre 41,6% lors de la chirurgie 1ère). Les complications post-opératoires sont moindres dans le bras néoadjuvant. Par ailleurs, le facteur pronostic le plus fort reste la qualité de la résection chirurgicale, quelque soit la séquence. [157]

S. Kehoe a présenté à l'ASCO 2013 les résultats de l'étude CHORUS qui a comparé, chez 552 patientes, la réalisation de chimiothérapie néo-adjuvante avec chirurgie d'intervalle à 3 cycles, à de la chirurgie première suivie de chimiothérapie. De même que dans l'étude de l'EORTC, aucune différence significative n'a été observée, ni en survie sans progression (HR = 0,90 ; IC95 : 0,75-1,07), ni en survie globale.

Cependant malgré ces traitements et quel que soit leur séquence, plus de 2/3 des patientes présentant un cancer ovarien diagnostiqué à un stade avancé récidiveront dans un délai médian de 18 à 24 mois [158,162].

VIII.1.stade précoce [163, 164,165]

Stade IA :

On pratique habituellement une HTSCA avec omentectomie sans traitement complémentaire tant qu'il n'y a pas effraction de la capsule.

En cas d'effraction de celle-ci, la conduite thérapeutique rejoint celle des stades IB et IIA.

Pour les femmes jeunes désireuses de grossesse une annexectomie est indiquée en cas de stade IA.

Stade IB, IIA :

On pratique généralement une HTSCA avec omentectomie, et on complète par une chimiothérapie adjuvante prolongée pendant un an, car les risques de récives ne sont pas nuls.

Chirurgie

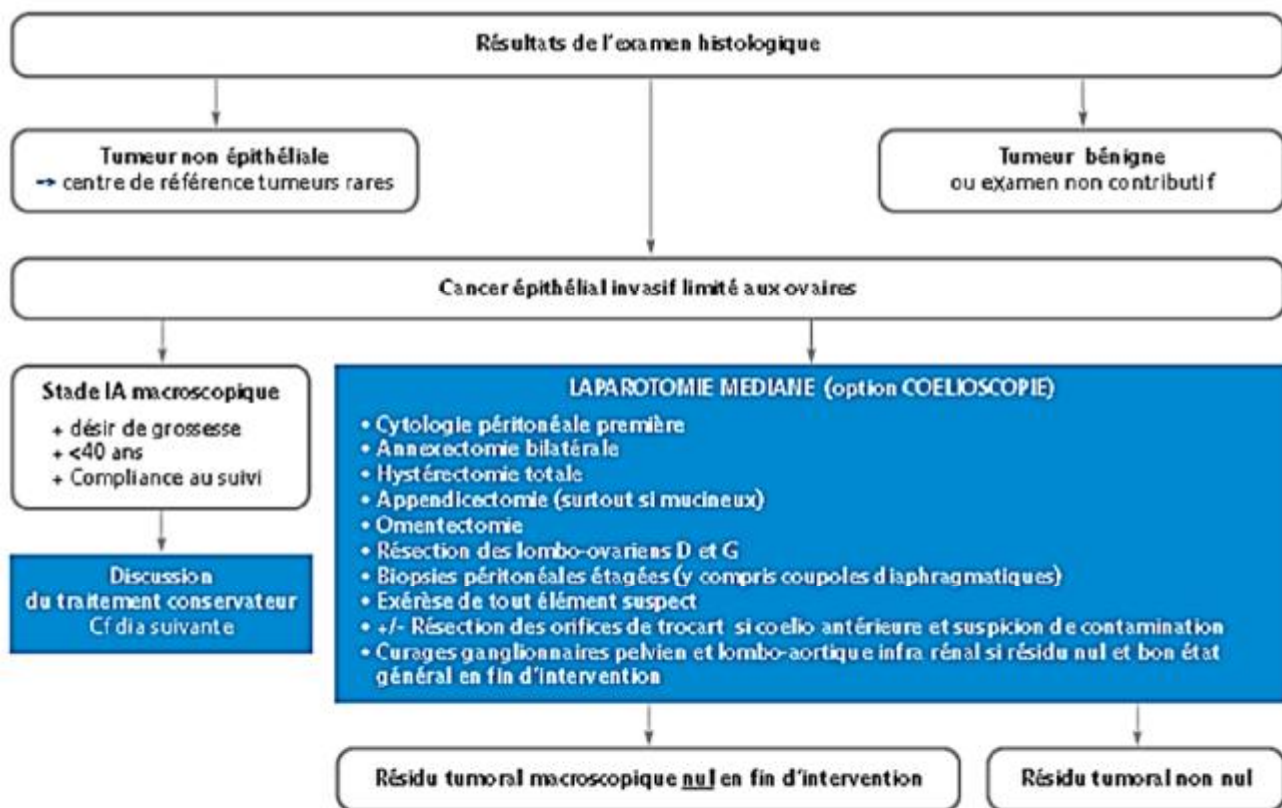


Figure 33: indication de la chirurgie dans les stades précoces de cancer de l’ovaire



Figure 34 : indication de traitement conservateur

Chimiothérapie :

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans les cancers ovariens au stade précoce a été évalué au travers de deux essais de phase III (ICON1 et ACTION), comparant la chimiothérapie adjuvante à la surveillance, qui ont par la suite fait l'objet d'une analyse poolée [166, 167].

L'étude ICON1 incluait des patientes de stade I-II toutes histologies. La chimiothérapie adjuvante était en majorité (87%) du carboplatine en monothérapie, à la différence de l'essai d'ACTION où ce nombre tombait à 33%. avec un taux de survie à 5ans passant 70 à 79% [168]. Toutefois, aucune information concernant la qualité de la chirurgie initiale n'était disponible pour affiner ces résultats.

L'étude ACTION incluait des patientes de stade Ia-Ib grade II ou III ou à cellules claires ainsi que des stades Ic-Ila toutes histologies [167]. En analyse multi variée, les facteurs pronostiques pour la survie globale étaient la qualité de la chirurgie, le grade et le sous-type histologique. L'analyse de l'essai ne montrait qu'un bénéfice en survie sans maladie, sans effet sur la survie globale. Néanmoins, un tiers des patientes n'étaient pas stratifiées de manière optimale lors du geste chirurgical et l'effet bénéfique de la chimiothérapie (en survie sans progression et en survie globale) semblait restreint à ce sous-groupe de patientes.

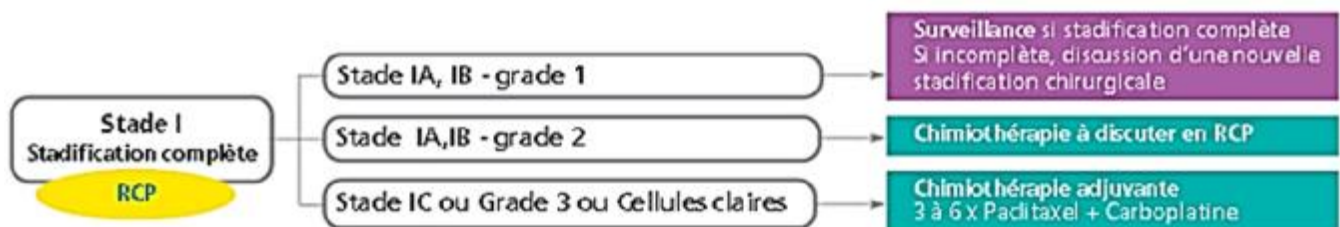


Figure 35: la chimiothérapie adjuvante de cancer de l'ovaire au stade précoce

VIII. 2.stade tardif :

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

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

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

Une bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ; une chirurgie d'intervalle dont l'objectif une résection complète suivie par la suite d'une chimiothérapie (3 à 6 cycles).

Une réponse insuffisante ou lésion stable : 2 options sont possibles (intérêt de RCP) soit une cœlioscopie d'évaluation soit une poursuite de chimiothérapie

Progression : une chimiothérapie de 2eme ligne s'impose.

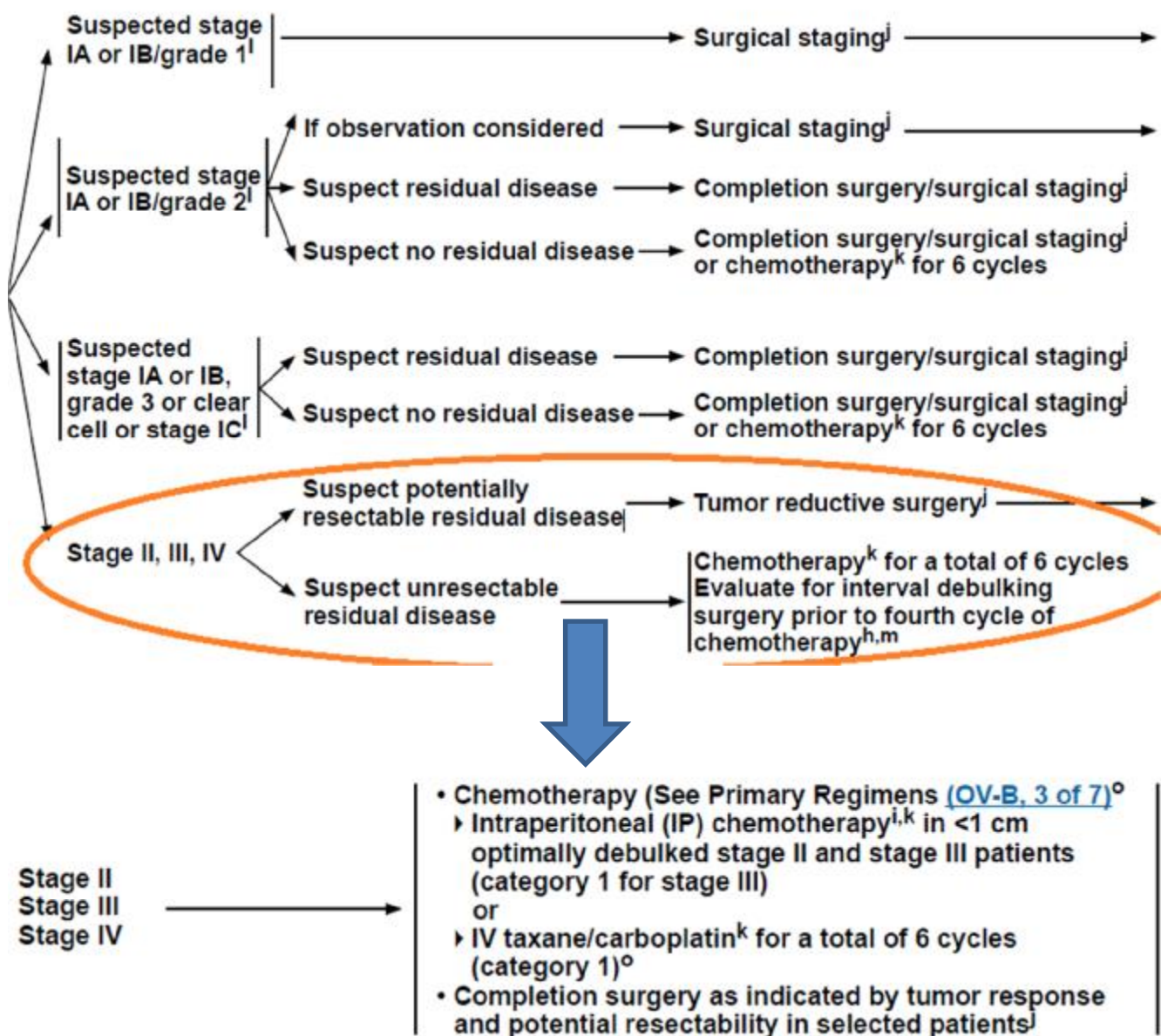


Figure 36 la conduite thérapeutique acceptable par NCCN devant un cancer de l'ovaire [114]

VIII. 2.1. Evolution et enjeux: Eviter et traiter les rechutes :

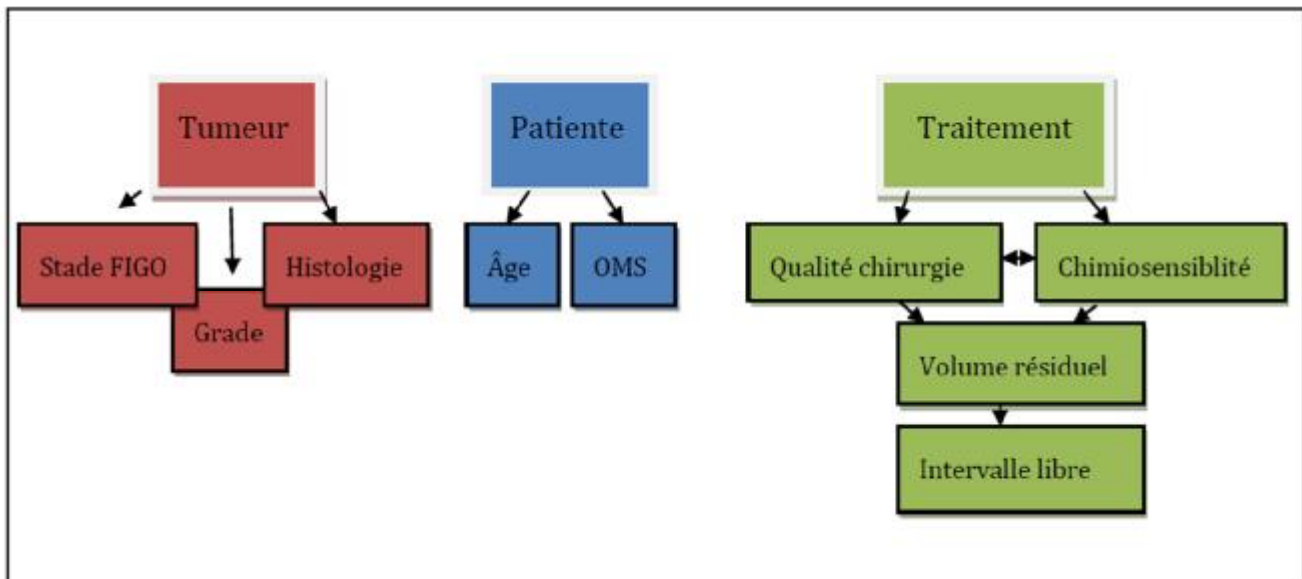


Figure 37 : Principaux facteurs pronostics des cancers ovariens

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

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

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

cellulaire (en dormance). De plus, la théorie Goldie et Coldman élaborée en 1979 décrit l’apparition de mutations aléatoires dans les cellules tumorales entraînant l’émergence spontanée de clones chimio-résistants avant tout traitement. Une tumeur de 1 cm (10⁹ cellules) possède statistiquement au moins un clone chimio-résistant qui pourra être responsable de la rechute. Le modèle du cancer ovarien illustre très bien ce concept. Il est reconnu que la chimiothérapie adjuvante (même en cas de chirurgie complète, sans cellules visibles) améliore le pronostic des patientes [169]. Malgré ce traitement, la majorité des patientes rechutent selon des délais variables .Ce délai ou « intervalle libre de platine » est un facteur pronostic fort

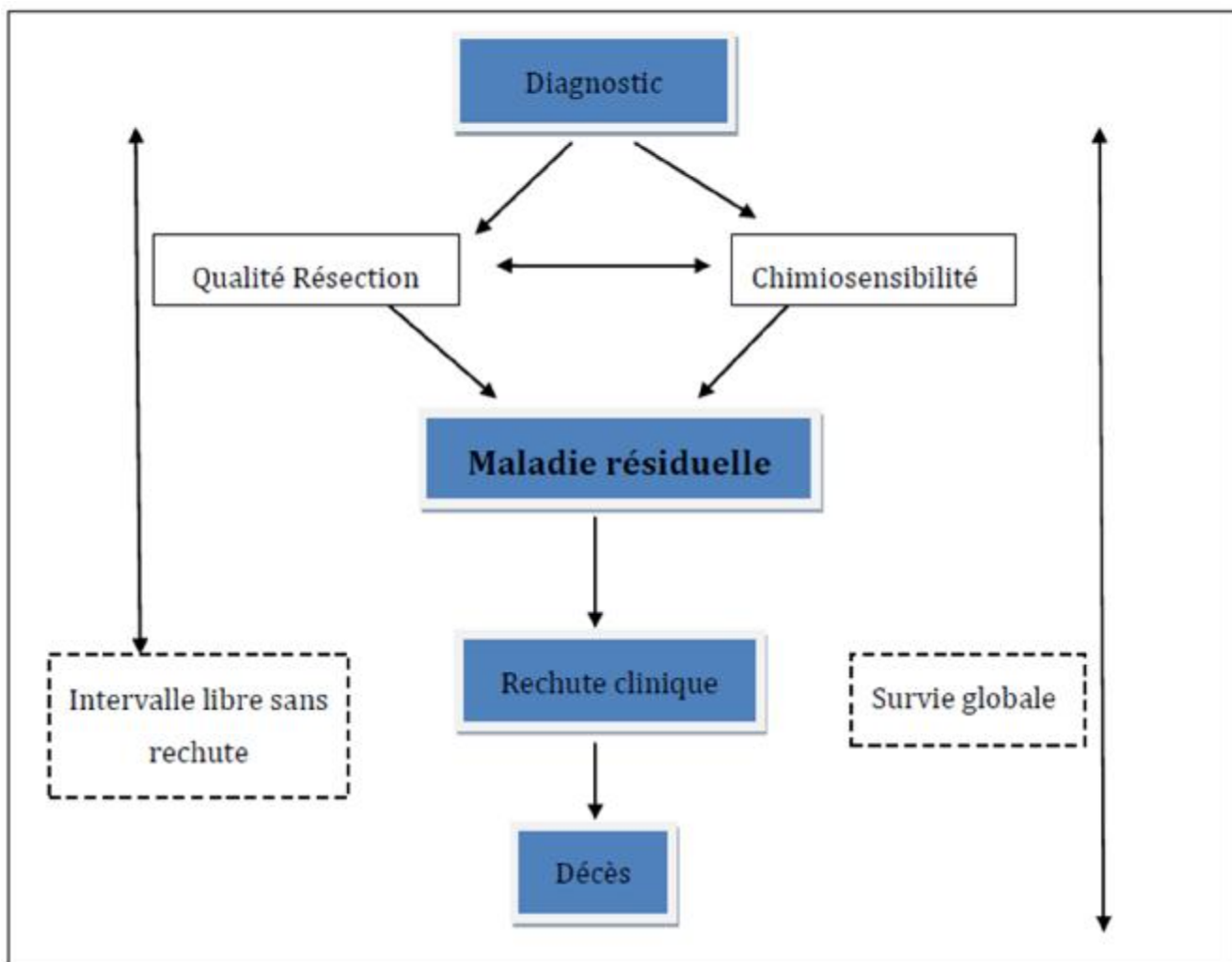


Figure 38: Concept de maladie résiduelle

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

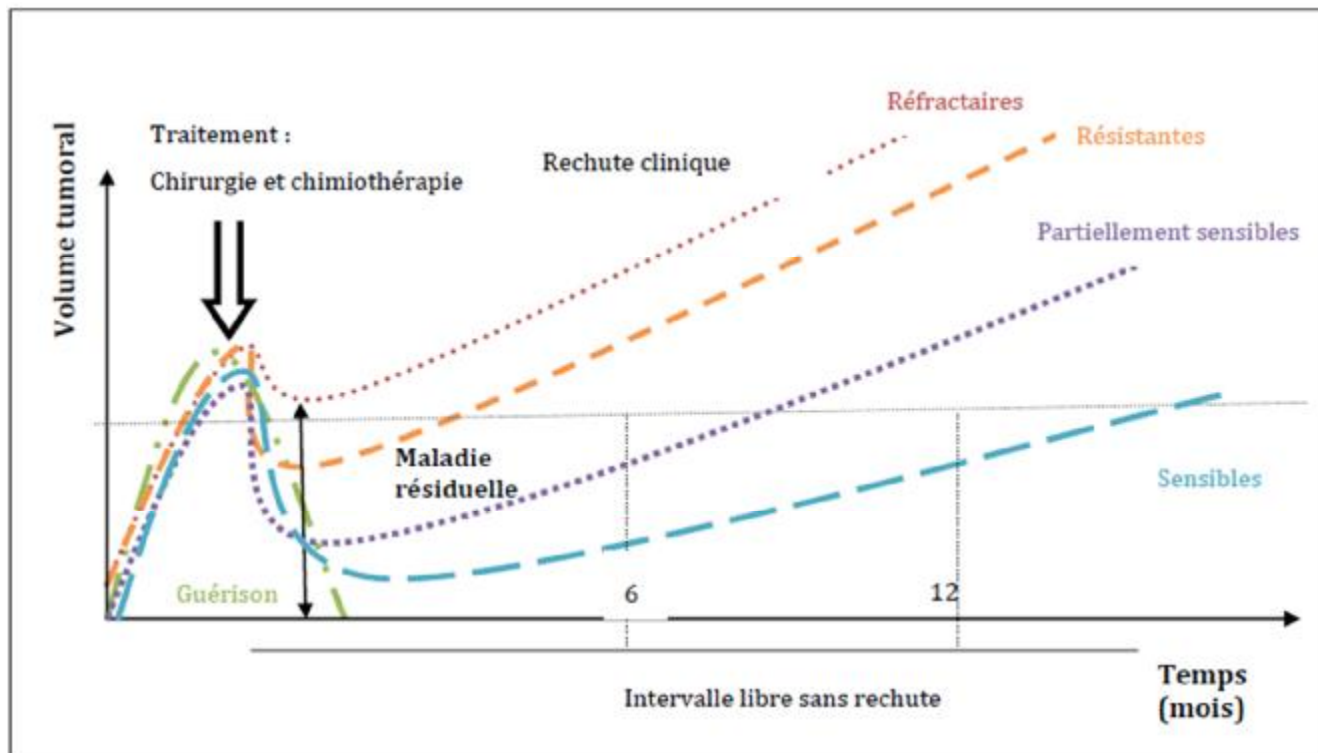


Figure 39: Histoire naturelle des cancers de l'ovaire

VIII. 2.2. Les différents types de rechute et leurs traitements

Le choix du traitement lors de cette 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). Markman a démontré en 1991 puis en 2004 l'importance de la durée de réponse au platine dans une étude rétrospective de 176 patientes traitées pour des cancers ovariens ou péritonéaux primitifs. Lorsque l'intervalle libre sans platine était inférieur à 12 mois, le taux de réponse à une nouvelle ligne de chimiothérapie par platine n'était que de 33% contre 75% si l'intervalle était supérieur à 18 mois (chiffre équivalent aux patientes chimio naïves) [170,171]. Depuis, ces données ont été confirmées et affinées avec la

classification des rechutes en plusieurs 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 [172]. Plus l'intervalle est long, meilleur est le pronostic et le taux de réponse attendu : 55% pour les rechutes entre 12 et 17 mois et 75% pour les rechutes survenant après 18 mois [161]. Pour ces patientes, une reprise chirurgicale doit être discutée.

Pour les tumeurs sensibles, d'autres traitements à base de platine sont possibles tels les associations : carboplatine/doxorubicine pégylée, carboplatine/gemcitabine (+/- bevacizumab), carboplatine/docetaxel [169].

L'association sans platine par de la trabectedine (yondelis®) et de la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) (caelyx®) a reçu son AMM pour les patientes récidivant après 6 mois (sensibles ou intermédiaires) après les résultats de l'étude OVA-301. Cette étude de phase III randomisée a démontré un allongement de la survie sans progression, dans le sous-groupe des patientes présentant trabectedine + DLP 30 mg/m² par rapport au groupe DLP 50 mg/m² seule de 9,7 mois versus 7,5 mois, soit un gain absolu de 2,2 mois, (HR = 0,73 IC 95% [0,56 - 0,95], p = 0,0170). La tolérance a été moins bonne pour le doublet avec une toxicité principalement hématologique : neutropénie de grades 3 et 4 (72% versus 29,5%) et thrombopénie de grades 3-4 (23,1% versus 4,3%) et hépatique (augmentation des ALAT de grades 3 et 4 (50,1% versus 2,2%)). [173].

Dans notre série 57 patientes ont été bénéficiées à la chimiothérapie à la base de sels de platine dont 64% patientes avait présenté une sensibilité aux sels de platine.

Maladie de sensibilité intermédiaire :

On classe ici les patientes rechutant entre 6 et 12 mois après le primo traitement. Pour beaucoup d'auteurs, elles peuvent être incluses dans le groupe des maladies sensibles au platine [174,169]. 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 [175].

Elles sont donc le plus souvent traitées par une chimiothérapie de 2^e 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 [174,169]. Une des rares études positive pour l'instant est encore une étude ciblant l'angiogenèse. 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) (HR= 0,48 ; 95 CI 0,38-0,60) avec des taux de réponse allant de 13 % (bras contrôle) à 31% (bras expérimental) ($p < 0,001$) [176].

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 < à 12 mois [171]. La priorité doit être l'inclusion dans des essais thérapeutiques afin d'améliorer ce pronostic.

Dans notre étude 21 patientes ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie palliative 2ème ligne dont 13 patientes ont bénéficiés de chimiothérapie de base Gemcitabine 5 patientes ont été mise sous gemcitabine associe au Avastin 2 patientes sous paclitaxel associes au Avastin

Pour résumer, les taux de réponses attendus et la survie sans progression des cancers ovariens dépendent fortement de l'intervalle libre de la première rechute. Or, des travaux récents sur une large cohorte de 1620 patientes en rechute ont pu démontrer l'intérêt du traitement des rechutes (jusqu'en quatrième ligne) en terme de survie. Cependant, au fur et à mesure des rechutes, durée de temps jusqu'à progression se raccourcit, avec une sensibilité moindre aux traitements. Les deux seuls facteurs pronostiques indépendants pour la survie sans progression retrouvés dans cette étude étaient le type de chimio sensibilité de la tumeur (à la première ligne) et la qualité de la chirurgie initiale et ce jusqu'à la troisième rechute [171]. Ces deux facteurs sont connus pour être directement corrélés à la qualité de la maladie résiduelle. Nos deux objectifs majeurs pour l'amélioration de la prise en charge des cancers ovariens doivent donc être :

- Obtenir une résection chirurgicale complète (par des équipes entraînées, après une chimiothérapie néoadjuvante si nécessaire car non résécable d'emblée)
- Trouver des moyens pour accroître la chimiosensibilité des patientes.

L'augmentation de la chimiosensibilité des cancers ovariens est donc devenue un enjeu majeur pour améliorer leur prise en charge. Cette étape passe impérativement par une meilleure compréhension des mécanismes de chimiorésistance.

IX. Chimiorésistance des cancers ovariens :

Comme nous l'avons vu ci-dessus, 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 primo traitement (<6 mois d'intervalle libre) correspondent aux tumeurs ayant des résistances primaires. A l'inverse, les patientes rechutant plus tardivement, considérées comme porteuses de tumeurs platine-sensibles, doivent acquérir des résistances secondairement. Comme nous l'avons vu précédemment, plus on enchaîne les rechutes et les lignes de chimiothérapies, moins les taux de réponse sont importants, preuve directe de l'apparition de chimiorésistance [177]. Les mécanismes responsables de ces résistances primaires ou secondaires sont soit d'origine tumorale pure (origine intrinsèque) ou liée au microenvironnement (EMDR pour environment mediated drug resistance)

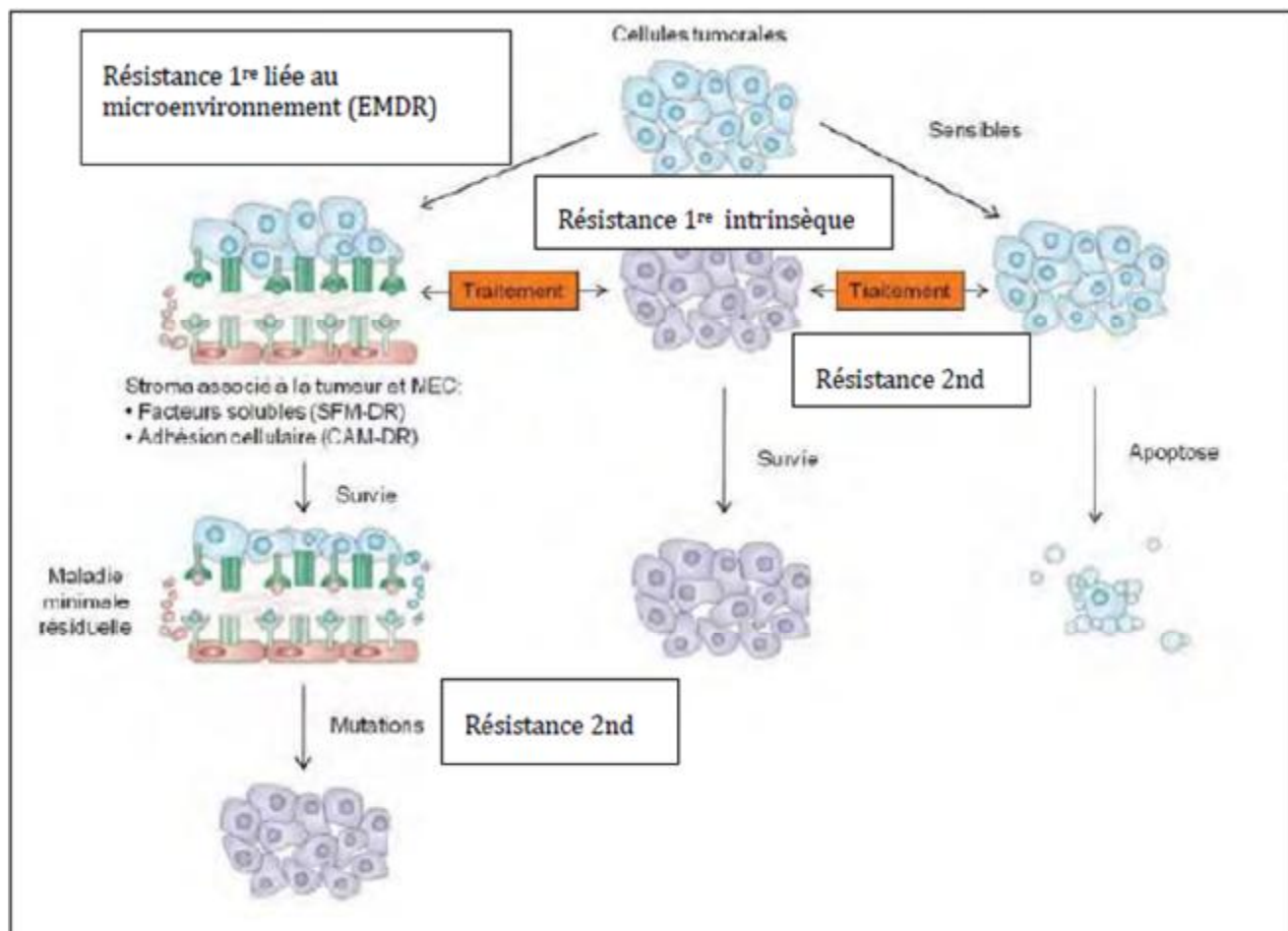


Figure 40 : Mécanismes de résistance des cancers ovariens, adapté de Meads, nat rev 200939 et thèse R Lis.

A. Les résistances intrinsèques

Les résistantes intrinsèques de novo sont liées à des mutations génétiques préexistantes à tout traitement mais que la cellule tumorale a déjà acquises pour leur avantage de survie ou de prolifération. Cette voie a été la plus étudiée depuis de nombreuses années avec l'étude de mutations somatiques spécifiques ou d'altérations épigénétiques. On retrouve principalement des anomalies des voies de réparation, des pompes d'efflux (modification concentration intracellulaire de la chimiothérapie), de contrôle du cycle cellulaire, d'apoptose [175]

Un des mécanismes généraux de résistance consiste en des dysfonctionnements des voies de l'apoptose, ou de la régulation du cycle cellulaire, la majorité des traitements actuels étant des cytotoxiques. La plupart des gènes impliqués sont des oncogènes (tels RAS, AKT) qui seront activés ou au contraire des suppresseurs de tumeur qui seront déficients (P53, PTEN). Des mutations peuvent aussi se produire directement sur les protéines des voies apoptotiques (survivine, XIAP et la famille de BCL2) [178]. Cependant, le rôle précis de toutes ces molécules (et de leurs interactions) requiert de plus amples études, particulièrement en situation clinique.

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

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

B. Les résistances extrinsèques

Elles sont liées à l'environnement (EMDR pour environment mediated drug resistance). Ces phénomènes de résistance au microenvironnement tumoral sont connus depuis longtemps à travers l'hypoxie, responsable de chimio et de radio résistance [179,178].

Le microenvironnement peut interagir avec les cellules tumorales

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

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

Ces interactions déclenchent des cascades de voies de signalisation induisant entre autres des signaux de survie et des signaux anti apoptotiques aux cellules tumorales [172].

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

X. Surveillance post-thérapeutique

Il repose sur l'examen clinique, les dosages de marqueurs sériques tumoraux et le scanner abdomino-pelvien qui recherchent une éventuelle masse résiduelle. Un taux de CA125 normal après six cures de chimiothérapie n'est pas la preuve d'une réponse histologique complète, alors qu'un taux élevé à l'issue des six cures signe l'absence de réponse histologique complète (162).

Le dosage de CA125 pourrait donc faire partie de la stratégie de dépistage des résistances à la chimiothérapie et/ou des récurrences précoces (180, 166). En pratique, la surveillance des patientes traitées est surtout clinique et radiologique. Il n'existe pas de consensus sur la nécessité et la fréquence du dosage du CA 125 sérique en cours de surveillance. Un dépistage précoce des récurrences par le CA125 n'a pas montré un gain en termes de survie chez les patientes.

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

En oncologie, l'objectif de la prise en charge médicale n'est plus seulement de guérir ou de prolonger la survie, mais aussi de préserver ou d'améliorer la qualité de vie (181). L'OMS a défini la qualité de vie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de sa culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. » Un consensus s'établit autour de l'idée selon laquelle l'évaluation de la qualité de vie consiste en une quantification subjective, multidimensionnelle de certains attributs de la vie du patient, identifiés à partir de définitions opérationnelles. Cette évaluation ne se limite plus à une mesure externe de la toxicité des traitements ; elle porte spécifiquement sur la perception du patient lui-même. De plus, elle comporte un ensemble d'aspects de la vie faisant partie de

quatre principaux domaines : le bien-être physique, psychologique/émotionnel, social et occupationnel.

La prise en charge actuelle des formes avancées de cancer de l'ovaire comprend une chirurgie de cytoréduction optimale et une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine. Ces deux modalités thérapeutiques sont à l'origine de changements parfois dramatiques dans la vie d'une femme (182).

Conserver la fertilité lors du geste chirurgical initial n'est possible que dans les stades très précoces. Pour la plupart des patientes, la chirurgie, par annexectomie bilatérale, entraîne une ménopause immédiate avec des symptômes plus intenses qu'une ménopause naturelle (182). De plus, un traitement hormonal substitutif, habituellement prescrit pour atténuer les signes dus à la ménopause, n'est pas recommandé chez ces femmes. Les patientes opérées doivent donc faire face rapidement à une multitude de symptômes, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, incontinence urinaire, troubles de la libido ou dépression, mais surtout à l'idée, pour les plus jeunes d'entre elles, de ne plus avoir d'enfant.

Chaque étape de la prise en charge d'un cancer de l'ovaire est source d'angoisse pour les patientes. L'annonce du diagnostic représente un instant critique: elles passent alors du statut de femme en bonne santé à celle de patiente atteinte d'un cancer. Puis les traitements apportent leur cortège de modifications irréversibles et d'effets indésirables temporaires mais lourds de conséquences pour le bien-être émotionnel et social des patientes. La rechute est également une source d'anxiété importante, soit lorsqu'elle survient et implique de nouveaux traitements et un pronostic plus lourd, soit lorsqu'on craint sa venue. Même chez les patientes en rémission clinique, la peur de la récurrence assombrit la joie d'être libérée de la maladie. La consultation d'onco-psychologie est un moyen d'aider les patientes dans leur combat, en leur permettant d'exprimer leurs émotions et leur angoisse face au cancer

XII .Pronostic :

XII .1. Facteurs pronostiques cliniques :

- Le stade d'extension tumorale:

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

Dans notre série on avait une durée de survie moyenne à 33,46 mois avec des extrêmes de 3 à 47 mois.

Tableau 22 : Classification FIGO et correspondance TNM (170)

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

- Le volume du reliquat tumoral après la première intervention chirurgicale :

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

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

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

XII.2. Facteurs histologiques :

- Le grade histologique :

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

- Le type histologique :

Les tumeurs malignes mucineuses et endométriales 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.

XII.3. Facteurs biologiques :

- Décroissance du CA125 :

La décroissance du CA 125 peut être utilisée pour prédire l'efficacité de la chirurgie ou la réponse à la chimiothérapie. Son élévation est associée à une rechute dans un délai moyen de deux mois.

- Autres marqueurs à l'étude :

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

RESUMES

Résumé :

Les cancers de l'ovaire se classent au 5ème rang des cancers féminins. Ils sont la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en Europe. Au Maroc, Le cancer de l'ovaire représente 4.7 % des cancers féminins, ce qui le situe au 5eme rang après ceux du sein, du col utérin de la thyroïde et les cancers colorectaux ,70 à 75% des cancers de l'ovaire ne sont diagnostiqués qu'à partir d'un stade tardif (III). Le diagnostic précoce est capital, la survie à 5 ans au stade I de la maladie est supérieure à 90% contre 25% dans les stades III et IV.

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

L'objectif de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique clinique, paraclinique, thérapeutique, évolutif et pronostique du cancer de col de l'utérus métastatique ou récidivant au sein de service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique étalée sur une période de 5 ans (de 2010 jusqu'à 2015) à propos de 81 cas au sein du service d'oncologie médicale CHU Hassan II de Fès.

La médiane d'âge est de 52 ans. Le maître symptôme est la douleur pelvienne dans 78%. Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome séreux dans 67% des cas. La chimiothérapie de 1 ère ligne a été instaurée chez 81% des patientes. 60% ont bénéficié de chimiothérapie à base de CARBOPLATINE associé au PACLITAXEL, 25% ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de CarboPacli associée à l'AVASTIN, 7,57% ont été mise sous CISPLATINE associée au PACLITAXEL, 6,06% ont été mise sous FOLFOX. La survie globale a été estimée à 33 mois.

SUMMARY

Ovarian cancers are the fifth most common form of female cancers. They are the most common cause of gynecological cancer deaths in Europe. In Morocco, ovarian cancer accounts for 4.7% of female cancers, ranking it 5th after breast, thyroid cervix and colorectal cancers, 70-75% of ovarian cancers are diagnosed only from a late stage (III). Early diagnosis is crucial; 5-year survival at stage I of the disease is greater than 90% compared with 25% in stages III and IV.

It is a chemo-sensitive disease and has benefited from therapeutic advances in recent years concerning surgical techniques, chemotherapy and the development of targeted therapies including antiangiogenics.

The objective of this study is to study the clinical, Para clinic, therapeutic, progression and prognostic epidemiological profile of metastatic or recurrent uterine cervical cancer in the medical oncology department of the CHU Hassan II of Fez.

This is a retrospective analytical descriptive study spread over a period of 5 years (from 2010 up to 2015) concerning 81 cases in the department of medical oncology CHU Hassan II of Fez.

The median age is 52 years. The master symptom is pelvic pain in 78%. The most frequent histological type is serous adenocarcinoma in 67% of cases. First-line chemotherapy was introduced in 81% of patients. 60% benefited from CARBOPLATINE-based chemotherapy associated with PACLITAXEL, 25% benefited from Carboplatin + Paclitaxel-based chemotherapy with AVASTIN, 7,75% was placed under CISPLATINE, which is associated with PACLITAXEL, 6,06% were placed under FOLOFOX. Overall survival was estimated at 33 months.

مطى

من سوطن المبضى هو خلى كثرأ نواع السوطن تشلراء ندالموأة وهو السبب لأكثرىو عدالموفاعة انلند ساء فى أوروبا.

فىالم غرب، بمثل سوطن المبضى 4.7% منسوطان اللذات عد ببقع فى الموتبة لخدم سببعد سوطن اللذى وعنق الحولم عدالموأة قىوال قولملون ت قىم, 70 إلى 75% من حالات سوطن المبضى ت خبذ صدها فى موحلمة لخرة (الموحلة الذاللة) دىتن التشخبىن المبكى هو لوفىالم لاهم قىوال بقاع لىق لىلدا لىالمدة 5 سنوات فى الموحلة لأولى من المنى صدل الى 90% قبال 25% فى الموحل للذاللة والابعة.

من سوطن لمبضى هو من دسسال لعلاكم بىماونىلوسائل العلاجمية عوفت فىلسنوات لأذ ومعدنة قنمات فىمباتل لوق ذىات الموحلة والعلاكم بىماونىلوسائل العلاكم المهدفة.

ن الهمف من هذالموأة هوالمبىة انالموأة لىو لىسوىة العلاجمو التطور فىالموأة لىو من سوطن لوم المبضى وهذالمعمل هو عولة عنمواصة تعادىة صدققة لىلأىة لىمدى 6 سنوات (من 2010 و2015) حول 81 دالمة فىسدم لم الامطل سوطان بىة سد تشفى الد سللثانى الملمعى بفسل.

اضح لم توسط العمل لتشخص هو 52ام , لأعمل لىسدىة هىلام الضى نسبة 75% , نونع سدىة لأكثو شدىوعا هوعدىة لىلصد لىو نسبة 67% منلحالات و قنت م دأ الخط لأول لعلاكم بىماونى عذد 81% من الموضى. دىث صدل 60% من الموضى على علاكم بىماونى لىو بىل سدىل و 25% صدل على نفس العلاجم مع علاج م سدتهفاف سطن و 7,57% من الموضى صدل على علاج م تكون من سبلا تى بىل سدىل و 6,06% صدل على فسق و قوالم بقاع لىق لىلدا لىالمدة 33 شهرا

Annexe 1

Cancer de l'ovaire

Expérience du service d'oncologie médicale

Fiche d'exploitation

- Numéro de dossier

- IP

- NOM

- TEL

- AGE

- DELAI

- POIDS

- Antécédent Médicaux

- Antécédent Gynéco obstétricaux

- Parité

- Ménopause

- Contraception orale

- Antécédent Chirurgicaux

- SYMPTOMES

- Douleur abdominale oui non

- Augmentation abdominale oui non

- Autres

- Localisation

- OVAIRE : Droit

Gauche

Bilatéral

HISTOLOGIE

BILAN D'EXTENSION

- Immunohistochimie
- TDM
- Classification de FIGO
- Carcinose
- Métastase

Poumon

Os

Fois

ADP

Autre

Marqueurs tumoraux :

CA125

CA19.9

ACE

Chimiothérapie neoadjuvante

Type

Nombre de cure

Autre

Réponse

Stabilité

Complete

Progression

Toxicité

Chirurgie :

Chirurgie première :

Carcinologique

Palliative

Chimiothérapie adjuvante :

- CARBO PACL
- Nombre de cure
- Délai de progression
- Autre
- Réponse :
 - Stabilité
 - Complete
 - Progression
- Toxicité

2° Chirurgie carcinologique /Cytoréduction

CHIMIOThERAPIE PALIATIVE :

- CARBO PACL
- Nombre de cure
- Délai de progression
- Autre
- Réponse
 - Stabilité
 - Complete
 - Progression
- Toxicité
- RECHUTE :

ASCITE

FOIS

POUMON

AUTRE

Chimiothérapie de maintenance :

-Avastin

-Autre

- Nombre de cure

-Délai de progression

-Réponse

Totale

Stabilité

progression

-Toxicité

-RECHUTE :

ASCITE

FOIE

POUMON

AUTRE

Sensibilité CARBO PACLI

Oui

non

CHIMIOThERAPIE 2°LIGNE

-GEMCITABIN

- Autre

-Nombre de cure

-Délai de progression

-Réponse

Totale

Stabilité

progression

-Toxicité

-Rechute :

ASCITE

FOIE

POUMON

AUTRE

FIN D'ETUDE :

Décède

Vivante

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BRUN J-L, BOUBLI B, SASCO A-J Epidemiologie des tumeurs de l'ovaire EMC 2012;630 A 10 :2-5
- [2] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, ESMO guidelines working group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl. 6):vi24—32
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt333>.
- [3] Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F, Lhommé C, Haie-Méder C, et al. Prise en charge initiale des cancers gynécologiques : référentiels de la Société française d'oncologie gynécologique. Gynecol Obstet Fertil 2008;36:338—52
- [4] Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008-2012
- [5] Registre des Cancers de la Région Rabat
- [6] Registre de service d'oncologie Hassen II
- [7] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2015.
<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-enfrance-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>.
- [8] BRUN J-L, BOUBLI B, SASCO A-J Epidemiologie des tumeurs de l'ovaire EMC 2012;630 A 10 :2-5
- [9]. Kurman, R. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. Human pathology 42, 918–931 (2011)
- [10]. Karst, A. M. & Drapkin, R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. Journal of oncology 2010, 932371 (2010).
- [11] HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE 1^{ère} édition Éditions De Boeck ISBN 2-8041-4910-2

- [12] Vaughan, S. et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature reviews. Cancer* 11, 719–25 (2011).
- [13] hene, G., Dauplat, J., Radosevic-Robin, N., Cayre, a & Penault-Llorca, F. Tu-be or not tu-be: That is the question... About serous ovarian carcinogenesis. *Critical reviews in oncology/hematology* (2013).doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.004 *Cancer. Shifting the Paradigm. Human pathology* 42, 918–931 (2011).
- [14] MOSLEHI R, CHU W, KARLAN B, FISHMAN D, RISCH H, FIELDS A, ET AL. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ash- kenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1259–72
- [15] INCA. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1 ou BRCA 2 (2009) www.e-cancer.fr.
- [16]. FRIEBEL TM, DOMCHEK SM, NEUHAUSEN SL, WAGNER T, EVANS DG, ISAACS C, ET AL. Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Breast Cancer* 2007; 7:875–82.
- [17] VASEN HF, HAITES NE, EVANS DG, STEEL CM, MOLLER P, HODGSON S, et al., European Familial Breast Cancer Collaborative Group. Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics. *Eur J Cancer* 1998; 34:1922–6.

- [18] CHENE G, PENAULT-LLORCA F, LE BOUEDEC G, MISHELLANY F, DAUPLAT MM, JAFFEUX P, ET AL.
Ovarian epithelial dysplasia and prophylactic oophorectomy for genetic risk. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:65–72.
- [19] VASEN HF, WATSON P, MECKLIN JP, LYNCH HT.
New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–6.
- [20] INCA.
Principales recommandations de prise en charge des personnes porteuses d'un gene MMR dans le syndrome de Lynch (2009). www.ecancer.fr.
- [21]. GROUPE COOPERATIVE MULTIDISCIPLINAIRE ENONCOLOGY
[www.Canceronet .com](http://www.Canceronet.com)
- [22]. LYNCH JF, PONDERBA J.
Hereditary ovarian cancer eterogenity in age as diagnosis
- [23] LOTZ J.TARBOLL E, IZRAEL V
Cancer de l'ovaire : evaluation,traitement et surveillance
JM Andriew and P. colnna EDETEM, paris 1997
- [24] VLAHOS NF, KALAMPOKAS T, FOTIOU S.
(2010) Endometriosis and ovarian cancer: a review *Gynecol Endocrinol* 26: 213-9
- [25] MUSCAT JE, HUNCHAREK MS
Perineal talc use and ovarian cancer: a critical view.
Eur J Cancer Prev 2008; 17: 139-46.com

[26] ROSSING MA, CUSHING-HAUGEN KL, WICKLUND KG, WEISS NS.

Cigarette smoking and risk of epithelial cancer.

Cancer Causes Control 2008;19:413-20.

[27] MOORMAN PG, PALMIERI RT, AKUSHEVICH L, BERCHUCK A.

Ovarian cancer risk factors in African-American and White Women.

Am J Epidemiol 2009;170:598-606.

[28] TERPLAN M, SMITH EJ, TEMKIN SM.

Race in ovarian cancer treatment and survival: a systematic review with meta-analysis.

Cancer Causes Control 2009;20:1139-50.

[29] HUNCHAREK M, GESCHWIND JF, KUPELNICK B

Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11, 933 subjects from sixteen observational studies. Anticancers Res 23,2003: 1955-60

[30] WILLIAMS SJ, CVETKOVIC D, HAMILTON TC.

Vitamin A metabolism is impaired in human ovarian cancer.

Gynecol Oncol 2009;112:637-45..

[31] THOMSON CA, NEUHOUSER ML, SHIKANY JM, CAAN BJ, MONK BJ, MOSSAVAR-RAHMANI Y, ET AL.

The role of antioxidants and vitamin A in ovarian cancer: results from the Women's Health Initiative.

Nutr Cancer 2008;60:710-9..

[32] DE PALO G, MARIANI L, CAMERINI T, MARUBINI E, FORMELLI F, PASINI B, ET AL.

Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence.

Gynecol Oncol 2002;86:24-7..

- [33] TITUS-ERNSTOFF L, PEREZ K, CRAMER DW, HARLOW BL, BARON JA, GREENBERG ER.
Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk.
Br J Cancer 2001;84:714-21.
- [34] ARGENTO M, HOFFMAN P, GAUCHEZ AS.
Ovarian cancer detection and treatment: current situation and future prospects.
Anticancer Res 2008; 28:3135-8.
- [35] WHITTEMORE A ,HARRIS R, ITNYRE J Characteristics relating ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 case-control studies. II. Invasive epithelial ovariancancer in white women. Am J Epidemiol (1992) ;136: 1184-202.
- [36] BU SZ, YIN DL, REN XH, ET AL.
Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. Cancer 79,1997; 1944-50.
- [37] LUKANOVA A, LUNDIN E, TONIOLO P, ET AL.
Circulating levels of insulin- like growth factor-I and risk of ovarian cancer. Int J Cancer 101,2002: 549-54
- [38] NESS RB, COTTREAU C
Possible role of ovarian epithelial inflammation of the ovarien cancer.
J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1459-67
- [39] VO C, CARNEY ME
Ovarian cancer hormonal and environmental risk effect.
Obstet Gynecol Clin North Am (2007) ;34: 687-700
- [40] TUNG KH, GOODMAN MT, WU AH, MCDUFFIE K, WILKENS LR, KOLONEL LN, ET AL.
Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study.
Am J Epidemiol 2003;158:629-38

- [41] COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER, BERAL V, DOLL R, ET AL
Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23, 257 women with ovarian cancer and 87, 303 Controls.
Lancet 371,2008; 303-14
- [42]. MOORMAN PG, CALINGAERT B, PALMIERI RT, ET AL
Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women .
Am J Epidemiol 2008; 167: 1059-69
- [43] BRINTEN LA, MOGHISSI KS, SCOCCIA B, ET AL.
Ovulation induction and cancer risk.
Fertil Steril, 2005; 83: 261-74.
- [44] NESS RB, CRAMER DW, GOODMAN MT, ET AL.
Infertility, fertility drugs and ovarian cancer : a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol 2002 ;155: 217-24.
- [45] CIBULA D, WIDSCHWENDTER M, MAJEK O, DUSEK L
Tubal ligation and the risk of ovarian cancer : review and metaanalysis.
Ham Reprod Update ,2011;17: 55-67
- [46] CHITTENDEN BG, FULLERTON G, MAHESHWARI A, BHATTACHARYA S
Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review.
Reprod Biomed Online,2009; 19: 398-405.
- [47] SCHILDKRAUT J, SCHWINGL PJ, BASTOS E, ET AL.
Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 1996 ; 88: 554-9.

- [48] PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E, ET AL.
Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer .
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (1996) 5: 667-9.
- [49] JONATHAM CARTER ET AL Borderline and invasive epithelial ovarian tumors in young women
Obstretic and gynecology 1993
- [50] COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER, BERAL V, DOLL R, ET AL Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23, 257 women with ovarian cancer and 87, 303 Controls. Lancet 371,2008; 303-14.
- [51] Chene, G., Dauplat, J., Radosevic-Robin, N., Cayre, a & Penault-Llorca, F. Tu-be or not tu-be: That is the question... About serous ovarian carcinogenesis. Critical reviews in oncology/hematology (2013).doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.004
- [52] Malpica, A. et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. The American journal of surgical pathology 28, 496-504 (2004)..
- [53] BAKER P, OLIVA E.
Immunohistochemistry as a tool the differential diagnosis of ovarian tumors :an update.
Int J Gynecol Pathol; 2004 24:39-55.
- [54] Ben Fatma L, Hochlef M, Gharbi O, Landolsi A. Les tumeurs épithéliales malignes évoluées de l'ovaire dans le centre tunisien : résultats thérapeutiques et facteurs pronostiques à propos de 104 cas. Bull Cancer 2006 ; 93 : 1233-9.
- [55] Brun JL, Bouzigon E, Saurel J, Chene G. Facteurs pronostiques de survie des cancers épithéliaux de l'ovaire : à propos de 287 cas. Gynecol Obstet Fertil 2000 ; 28 : 223-3

- [56] Lurie G, Thompson PJ, Mcduffie KE. Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 231-6
- [57] Morice P, Wicart-Poque F, Rey A, Camatte S. Résultats carcinologiques et fertilité après traitement conservateur des cancers épithéliaux invasifs de l'ovaire. *Gynecol Obstet Fertil* 2002 ; 30 : 684- 91
- [58] Riedinger JM, Bonnetain F, Basuyau JP. Change in CA- 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 881-5
- [59] Cancer Genoma Research Network, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011 ; 474 : 609-15
- [60] Matulonis UA, Hirsch M, Palescandolo E, et al. High throughput interrogation of somatic mutations in high grade serous cancer of the ovary. *PLoS One* 2011 ; 6 : e24433
- [61] Sales EPR, Sullivan L, Borger D, et al. A snapshot of personalized care: molecular diagnostics in gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : abstract 5029
- [62] Kurman RJ, Shih le M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 918-31
- [63] Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell* 2006 ; 10 : 25-38.
- [64] Jones S, Wang TL, Shih le M, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010 ; 330 : 228-31

- [65] Anglesio MS, George J, Kulbe H, et al. IL6-STAT3-HIF signaling and therapeutic response to the angiogenesis inhibitor sunitinib in ovarian clear cell cancer. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 2538-48
- [66] Tan DS, Irvani M, McCluggage WG, et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 1521-34.
- [67] Cho KR, Shih le M. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009 ; 4 : 287-313
- [68] WILDER JL, PAVLIK E, STRAUGHN JM, ET AL. Clinical implications of a rising serum CA 125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. *Gynecol Oncol* 2003;89:233-5.
- [69] Kurman, R. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. *Human pathology* 42, 918-931 (2011).
- [70] Chene, G., Dauplat, J., Radosevic-Robin, N., Cayre, a & Penault-Llorca, F. Tube or not tube: That is the question... About serous ovarian carcinogenesis. *Critical reviews in oncology/hematology* (2013).doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.004.
- [71] Chêne, G. *et al.* [Ovarian carcinogenesis: recent and past hypotheses]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité* 39, 216-23 (2011).
- [72] TRIMBOS JB, VERGOTE I, BOLIS G, ET AL. (2003) Impact of adjuvant chemotherapy in patient with early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of cancer- adjuvant chemotherapy in ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95(5): 113-25
- [73] QUERLEU D Tumeurs endocrines de l'ovaire E.M.C, *Gynecologie*, 1998, 680-B-20, 3 p.
- [74] TOUBOUL E, GANANSIA V, DENIAUD ALEXANDRE E Traitements adjuvants des tumeurs epitheliales malignes et a la limite de la malignite(borderline) de l'ovaire. *Reproduction humaine et hormones*, 1998,11(9) : 683-695

- [75] service de radiologie de CHU de Fès.
- [76] KINKEL K, LU Y, MEHDIZADE A, ET AL Indeterminate Ovarian Mass at US : Incremental Value of Second Imaging Test for Characterization_Metaanalysis and Bayesian Analysis. Radiology,2005;236: 85-94
- [77] JUNKER L., BLONDON J. GAYFFIER Q.Diagnostic des cancers de l'ovaire. La revue du praticien (Paris) 1997;47:1194-1198.
- [78] KERBAT.P Prise en charge initiale des patientes atteintes de tumeurs epitheliales malignes de l'ovaire.Presse Med 2000 ;29(38) :2100-4
- [79] M. RAZZOUK-CADET ET AL.Medecine Nucleaire 2009 ; 33 : 92-97
- [80] FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par emission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG) en cancerologie ; mise a jour 01/2006.
- [81] IYER VR, LEE SI
MRI, CT, and PET/CT
Ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization.
Am J Roet ,2010;194
- [82] RISUM S.C, HOGDALL A, LOFT AK, ET AL ENGELHOLM.
Gynecologic Oncology (2010) ;116: 395-8.
- [83] KIM S, CHUNG JK, SB, ET AL.
FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 31,2004:196-201
- [84] SIRONI S, MESSA C, MANGILI G,ET AL.
Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer : correlation with histologic findings. Radiology 2004; 233:433-40

- [85] BHOSALE P, PEUNGJESADA S, WEI W, ET AL.
Clinical Utility of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Evaluation of Suspected Recurrent Ovarian Cancer in the Setting of Normal CA125 Levels.
Int J Gynecol Cancer, 2010; 20: 936Y944
- [86] BILICI A, USTAALIOGLU BBO, SEKER M, ET AL.
Eur Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/ CT on patient management, *J Nucl Med Mol Imaging*,2010; 39:1259-69
- [87] Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Bio/ Chem.*, 2001; 276: 27371-27375.
- [88] Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, Tuxen MK, Zwirner M. CA 125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.*, 2005; 15: 679-691.
- [89] Bast RC Jr, Klug TL, St John E, *et al.* A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 1983; 309: 883-887.
- [90] Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.*, 1989; 4: 1-12.
- [91] Schutter EM, Kenemans P, Sohn C, *et al.* Diagnostic value of pelvic examination,ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer*, 1994; 74: 1398-1406.
- [92] SANTILLAN A, GARG R, ZAHURAK ML, ET AL.Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA 125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338-43.

- [93] WILDER JL, PAVLIK E, STRAUGHN JM, ET AL. Clinical implications of a rising serum CA 125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. *Gynecol Oncol* 2003;89:233-5.
- [94] HIYARI. I Cancer de l'ovaire ; Experience du centre d'oncologie Ibn Rochd These Med Casa, 1995, N° 60.
- [95] 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.*, 1990; 66: 2628-2635.
- [96] MARTIN J.P Cancer de l'ovaire *Int. J. Cancer* 2002 ; 97, (5) :615-20
- [97] <http://www.antalvite.fr/pdf/SCORE%20OMS.pdf>
- [98] BATS, A.S. AND BARRANGER, E.,
Mise au point sur les cancers de l'ovaire.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris); 2008. 37 Spec No 2: p. 64-8..
- [99] VINCENS, E., LAURATET, B., AND LEFRANC, J.P.,
Classification et morbidites des chirurgies de resection dans les cancers de l'ovaire. *Bull Cancer*, 2010. 97(1): p. 73-7.
- [100] QUERLEU, D., LEBLANC, E., MORICE, P., AND FERRON, G.,
Chirurgie abdominale des cancers de l'ovaire.
Chirurgie des cancers gynecologiques (Elsevier SAS, Paris). 2009, p.75-92.
- [101] CUNAT S , RABENOLINA F, DAURES J-P, ET AL .
Aromatase expression in ovarian epithelial cancers .
J Steroid Biochem Mol Biol 93(1), 2005: 15 -24
- [102] ELIAS, D., SIDERIS, L., BATON, O., LASSER, P., AND POCARD, M.,
Traitement chirurgical a visee curatrice des carcinoses peritoneales.
Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris).
Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-085, 2003 ; 8 pages.

[103] ELIAS, D. AND GAUJOUX, S.,

Traitement des pathologies tumorales du peritoine.

Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gastro-enterologie, 9-120-A- 60, 2010 ;

15 pages

[104] Prise en charge du cancer de l'ovaire 1. Dauplat* Centre Jean-Perrin. Centre de lutte contre le cancer; 58. Rue Momatembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1. France

<http://linkinghub.elsevier.com/scihub.cc/retrieve/pii/S1278321801800226>

[105] Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559-64

[106] Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):265-74

[107] Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):227-31.

[108] Chi DS, Zivanovic O, Palayekar MJ, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):6-10

[109] BEZKURT N, YUCE K, BASARAN M, KOSE F, AYHAN A

Correlation of platelet count with second look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer.

Obstetrics & Gynecology 2004, 103, 1: 82-85.

- [110] MORICE P, CASTAIGNE D, PAUTIER P, LHOMME C, LANOUX P, DUVILLARD P, MICHELLE G La chirurgie du second regard et chirurgie d'exerese secondaire dans les cancers epitheliaux de l'ovaire. *Reproduction humaine et hormones*, 1998,11(9) : 681-682
- [111] OILIVIER L, FRAISE J, BARILLOT I, MAYER F, MAIGNON PH, CUISINIER J
Evaluation de la laparotomie de deuxieme intention (second look) dans la prise en charge des tumeurs epitheliales de l'ovaire.
J.Gynecol.Obstet.Biol.reprod. 1993, 22 : 883-842
- [112] PARKER MC, BAINES MJ.
Intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease.
Br J Surg 1996 ; 83 : 1-2/2012 Elsevier Masson SAS.
- [113] BLANC B, GAMERRE M, MARTIN PM, JOUVE MP, THOMAS M, SERMENT H,
Tumeurs non endocrines de l'ovaire
EMC gynecologie 1985; 680-B-10, 11p
- [114] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
- [115] Armstrong, D. K. *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England journal of medicine* 354, 34-43 (2006).
- [116]. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419-1425.
- [117] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334(1):1-6.

- [118] Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):699–708.
- [119] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194–200.
- [120] du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320–9
- [121]. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628–3635. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>
- [122]. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432–439. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.
- [123]. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301–306. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>

- [124]. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>
- [125]. Katsumata, N. *et al.* Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 374, 1331–8 (2009).
- [126]. Cannistra, S. a *et al.* Binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro is partly mediated by CD44H. *Cancer Research* 53, 3830–3838 (1993)
- [127]. Strobel, T., Swanson, L., Cannistra, S. A. & Implantation, P. In Vivo Inhibition of CD44 Limits Intra-Abdominal Spread of a Human Ovarian Cancer Xenograft in Nude Mice : A Novel Role for CD44 in the Process of Peritoneal Implantation Spread of a Human Ovarian Cancer Xenograft in Nude Mice : A Novel Role for CD44 in . 1228–1232 (1997).
- [128]. Cannistra SA, Abu-Jawdeh G, Niloff J, Strobel T, Swanson L, Andersen J, O. C. CD44 variant expression is a common feature of epithelial ovarian cancer: lack of association with standard prognostic factors. *J Clin Oncol.* 13, 1912–21
- [129]. Uhl-Steidl M, Müller-Holzner E, Zeimet AG, Adolf GR, Daxenbichler G, Marth C, D. O. Prognostic value of CD44 splice variant expression in ovarian cancer. *Oncology.* 52, 400–6
- [130]. Sillanpää, S. *et al.* CD44 Expression Indicates Favorable Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer CD44 Expression Indicates Favorable Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. 5318–5324 (2003).

- [131]. Kayastha, S. *et al.* Expression of the Hyaluronan Receptor , CD44S , in Epithelial Ovarian Cancer Is an Independent Predictor of Survival Expression of the Hyaluronan Receptor , CD44S , in Epithelial Ovarian Cancer Is an Independent Predictor of Survival. 1073–1076 (1999)
- [132]. Vergote IB, Joly F, Katsaros D, Coens C, Reinthaller A, Hall M, et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a GCIg and EORTC-GCG study. *J Clin Oncol.* 30, LBA5000 (2012).
- [133]. Audeh, M. W. *et al.* Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376, 245–51 (2010).
- [134] Tutt, A. *et al.* Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376, 235–44 (2010)
- [135]. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.
- [136]. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.

- [137]. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.
- [138]. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>
- [139]. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1309-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.
- [140]. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in firstline therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.
- [141] Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139:10-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>.

- [142] Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
- [143] Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther* 2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.
- [144] Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>
- [145] Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:459-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.
- [146] Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2460-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>
- [147] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.

- [148] Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>
- [149] Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2007;18:1348-1353. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.
- [150]. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.
- [151] Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015;40:191-205.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.
- [152] Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231-240.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.
- [153] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-1392. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>
- [154] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-861.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>.

- [155] Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:58-65.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.
- [156] Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol.*, 2007; 4: 18-29
- [157] GENERALITES SUR LES EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE FFCD
http://www.ffcd.fr/DOC/PATIENT/EFFETS%20SECONDAIRES/generalites_sur_toxicite_chimiotherapies.pdf
- [158] Fiche de toxicité FFCD
http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/LV5FU2_Bevacizumab.pdf
- [159] Vergote, I. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine* 363, 943-53 (2010).
- [160] Vaughan, S. et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature reviews. Cancer* 11, 719-25 (2011).
- [161] Markman, M. et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, 3120-5 (2004).
- [162] Saba C. Surveillance du cancer de l'ovaire. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 549-550.
- [163]- LECURU F
Cancer de l'ovaire: Comment ameliorer son pronostic ?
Rev Prat 2004; 54: 1755-1756

- [164]- MORICE P, CAMATTE S, LHOMME C, DUVILLARD P, CASTAIGNE D Traitement initial des cancers epitheliaux de l'ovaire de stade avance Rev Prat 2004 : 54(16): 1777-86
- [165]- PUJADE-LAURINE Prise en charge therapeutique des cancers epitheliaux de l'ovaire Lettre Gynecol 2000, 254 : 3-4
- [166]TRIMBOS BJ, PARMAR M, VERGOTE I, ET AL.
(2003) International Collaborativ Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial (2003): twa parallel randomized phase III trals of adjuvant chemotherapy in patient with early-stage ovarian carcinoma. J Nalt Cancer Inst 95(2): 105-12
- [167]TRIMBOS JB, VERGOTE I,BOLIS G, ET AL.
(2003) Impact of adjuvant chemotherapy in patient with early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of cancer- adjuvant chemotherapy in ovarian Neoplasm trial. J Nalt Cancer Inst 95(5): 113-25
- [168]COLOMB N, GUTHRIE D, CHIARI S, ET AL.
International collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer.
J Nalt Cancer Inst,2003 ; 95(2): 125-32
- [169] Comprehensive, N. & Network, C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer. (2013).
- [170] CepicDC No Title. <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/>
- [171] Markman, M. A. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *Journal of clinical oncology* Vol. :9, 389 -393 (1991).

- [172] Hanker, L. C. *et al.* The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23, 2605–12 (2012).
- [173] Poveda, a *et al.* Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 22, 39–48 (2011).
- [174] Coleman, R. L., Monk, B. J., Sood, A. K. & Herzog, T. J. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nature reviews. Clinical oncology* (2013).doi:10.1038/nrclinonc.2013.5
- [175] Agarwal, R. & Kaye, S. B. Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy. *Nature reviews. Cancer* 3, 502–16 (2003).
- [176] Pujade-Lauraine, E. *et al.* AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J. Clin. Oncol.* 30 (Suppl.,
- [177] Heintz, A. P. M. *et al.* Carcinoma of the Ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* Volume 95, 161–192
- [178] Fraser, M. *et al.* Chemoresistance in human ovarian cancer : the role of apoptotic regulators Ovarian Cancer and Chemoresistance : A. 13, 1–13 (2003).
- [179] Meads, M. B., Gatenby, R. A. & Dalton, W. S. minimal residual disease. 9, 665–674 (2009)
- [180] Riedinger J M, Mousseau M, Gauchez A S. Contribution de l'interprétation dynamique du CA 125 dans la compréhension d'un cas clinique atypique. *Ann Bio! Clin.*, 2008. In press.

- [181] Brédart A, Dolbeault S. Evaluation de la qualité de vie en oncologie: !- Définitions et objectifs. Rev Francoph Psycho-Oncologie., 2005; 1: 7-11.
- [182] Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. Nat Clin Pract Oncol., 2007; 4: 18-29