



HAL
open science

Peut-on prédire la résécabilité d'une carcinose péritonéale? Contribution du Machin Learning comme aide à la décision

Alexandre Maubert

► **To cite this version:**

Alexandre Maubert. Peut-on prédire la résécabilité d'une carcinose péritonéale? Contribution du Machin Learning comme aide à la décision. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01634671

HAL Id: dumas-01634671

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01634671>

Submitted on 14 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Peut-on prédire la résécabilité d'une carcinose péritonéale ?

Contribution du Machine Learning comme aide à la décision.

THESE

Présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Nice

Le 15 septembre 2017

Par

MAUBERT Alexandre

Né le 15 septembre 1987 à Valence

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Président du Jury : Professeur BENIZRI Emmanuel

Membres du Jury : Professeur BAQUE Patrick
Professeur PICHE Thierry
Docteur BEREDER Jean Marc

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	
M. GRIMAUD Dominique	

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale
M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

Remerciements

Merci aux membres du jury,

Jean-Marc, vous m'avez proposé ce travail et j'en suis fier. C'était un réel plaisir que de partager ce projet avec vous. Cette expérience était pour moi riche d'enseignement. Votre expérience mathématique, statistique et chirurgicale de la carcinose n'a pas d'égal. Merci pour votre patience et votre disponibilité et pour toute l'aide que vous m'avez apportée.

Emmanuel, vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Travailler à vos côtés a toujours été un réel plaisir, ainsi que votre enseignement. Vous avez toujours été à l'écoute, disponible, et su me rassurer. J'espère que cela pourra perdurer encore longtemps.

Professeur Baqué, monsieur le doyen, c'est un honneur de vous voir siéger dans le jury de ma thèse, je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Professeur Piche, vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury, vous êtes celui qui me connaît depuis le plus longtemps, dès l'externat et vous m'avez toujours soutenu depuis. Je vous en suis très reconnaissant.

Merci à tous les chirurgiens d'avoir participé à ma formation,
Merci au Pr Benchimol, pour votre enseignement, votre soutien et votre expérience
chirurgicale.

Jean-Louis, vous êtes une référence pour moi, tant en sagesse que par votre expérience
chirurgicale et j'espère être à la hauteur de votre enseignement car c'est un réel honneur pour
moi que de pouvoir travailler à vos côtés.

Amine, merci pour tous ces instants, je suis sûr que vous voyez ce je veux dire et je pense que
j'exagère à peine.

Loïc, merci, merci pour tout, ta franchise, ton enseignement, mais surtout tes conseils, ton
soutien, tu as toujours été là dans mes moments de doute.

Benjamin, tu m'as aidé, soutenu, épaulé, conseillé et encore plus durant ces six derniers mois,
je sais que tu seras encore présent quand j'aurai besoin de conseils et partager notre assistanat.

Merci au Pr Gugenheim, pour votre enseignement sur la chirurgie hépato-biliaire,
c'était un honneur.

Antonio, merci pour tout, les moments de rire, d'enseignement, tu es un réel technicien, et
merci pour la pilule bleue ...

Imed, le chirurgien de l'amour, merci pour ces métaphores, et merci de m'avoir permis
d'observer le plus grand, que dis-je, le plus fort (ça rime) !

Eric, merci pour tous ces Coca, nos gardes si particulières, conseils en amour, mais quand
même ces enseignements chirurgicaux, parce que personne ne fais une hernie comme toi !

Aline, merci pour ton enseignement parce que tout comme Eric, ton domaine de prédilection,
c'est... le cul !

Domenico, merci pour tout, ces gardes, et parce que tu es le premier à m'avoir laissé ma
chance ...

Tarek, Niccolo, merci à vous deux, modèles de calme et de gentillesse.

Damien, Daniela, vous êtes toujours présents et à l'écoute.

Anne-sophie, co-interne puis après chef, tu m'as toujours aidé, accompagné, aidé, soutenu,
épaulé, fait confiance, c'était un réel plaisir et j'espère recroiser ta route dans le futur.
Et les autres chefs qui ont eux aussi participé à ma formation, Cynthia pour tous ces moments
de patience, Adnan pour tous ces conseils matrimoniaux, et merci à Francesco !

Merci à toute l'équipe de l'IPC pour ces six mois, même si votre équipe de foot est médiocre, que votre ville est sale et que le Mistral est insupportable, vous avez été pour moi indispensable dans mon enseignement.

Merci aux chirurgiens, Pr Delpero vos connaissances et votre savoir sont un puit sans fond, mes six mois dans votre service ont été un réel plaisir et honneur.

Olivier, merci pour tout ce que tu m'as appris, oui je sais, il y avait beaucoup à faire, pour ta gentillesse, ta proximité. J'espère que l'OM sera un peu meilleur que Nice cette année mais en tout cas sache que tu seras toujours le bienvenu si tu veux voir une vraie équipe jouer au foot et manger une bonne salade niçoise !

Bernard, Jacques, Cécile, Jérôme, Hélène, Ugo, votre rencontre a été pour moi une expérience inoubliable. Vous êtes tous, un modèle de gentillesse, d'écoute, de disponibilité et d'expérience. Travailler à vos côtés a été une source d'enseignement considérable et je vous remercie pour ça. Mais en plus de ça vous êtes des personnes merveilleuses.

Mes co-internes, que dire, six mois de bonheur, de rire, de joie, je ne retiens vraiment aucun mauvais moment, vous avez été formidables avec moi.

Le service, une équipe adorable, avec qui j'ai passé d'excellents moments, une pensée particulière pour Linda, formidable, géniale, je ne t'oublierai pas (et encore moins tes makroud et tes gâteaux !).

Merci à la clinique St George de m'avoir accueilli aussi chaleureusement.

Merci à Sorin pour ta gentillesse, ta confiance, ton enseignement, les apéros et tous ces moments de rire, merci à Alex je dois le dire pour la même chose, vous avez été plus qu'un simple chef et son aide...

Merci à Charles Ferrari pour votre enseignement, votre savoir, votre patience, et votre amour de la chirurgie.

Merci au Dr Fabiani, à Stefan, Marco, Mariangela, Mélanie, Pr Mouiel, Dr Clavet, aux urologues (David, Fred et Alex) de m'avoir toujours accueilli dans vos salles opératoires avec plaisir, sourire, gentillesse et enseignement.

Et merci bien sûr à tous les anesthésistes, parce qu'eux aussi ont largement participé à ma formation, Bruno, Walid, Merwan, Dr Ouzelot, Kasia, Laure.

Et enfin à tous les infirmiers et aide-opératoires de m'avoir laissé un peu de place (Roxanne, Ophélie, Romain, ...) !

Merci aux services de Vasculaire du Pr Hassen Khodja, Pr Batt, Pr Jean-Baptiste, Dr Declémy, Dr Brizzi, Dr Haudebourg, de Pédiatrie du Pr Bréaud, Dr Bastiani, Dr Kurzenne, Dr Bensaid, Dr Lauron , anesthésistes (Dr De la Brière !) et bien sûr les infirmières d'avoir participé à ma formation, mon enseignement mais pas que...

Merci aux anesthésistes, radiologues, gastro-entérologues que j'ai pu côtoyer durant ces cinq années.

Merci à tous mes co-internes que j'ai dû supporter ou plutôt, qui m'ont supporté durant ces cinq années, Thomas, mélo, les Vincent, Gégé, les Benj, Caro, Marine, les Romain, Marie, Olivier, Alexandra, Tristan, Yohan, Pauline, Florent, Imad, Emmanuel, et les derniers, Clem, Flora, Gaya sans qui cette thèse ne serait pas encore finie !

Merci à toutes les fermières, aides-soignantes, ASH, secrétaires du A3, D3, C2, Ambu, Bloc, de m'avoir appris, supporté, soutenu, nourri, offert le café, fait autant rigoler ! (beaucoup trop de noms à citer ...)

Merci à mes amis, Gab, Lio, Seb, Yannick, Cédou et les autres sans qui ces soirées, week end et vacances ne seraient pas les mêmes...

Merci à mes parents sans qui je ne serai pas là, merci à mes grands-parents sans qui mes parents ne seraient pas là...

Merci à la famille Legay et Sorbets de m'avoir toujours accueilli à bras ouverts et su étancher ma soif si grande !

Le meilleur pour la fin, merci à la plus belle, la plus gentille, la plus merveilleuse, celle qui me supporte au quotidien et ça doit être assez difficile, merci d'être là et merci d'être toi, Pauline.

Un grand merci à tous, j'aurai voulu en écrire encore plus mais j'étais limité à 50 pages pour ma thèse et j'en suis déjà à 54...

*Je rêve que chacun puisse prendre la mesure de ses talents et la responsabilité
de son bonheur.
Car il n'est rien de plus important que de vivre une vie à la hauteur de ses rêves
d'enfant...*

Table des Matières

Abréviations	17
I – Introduction	18
1 – Carcinose péritonéale : généralités et physiopathologie	18
2 – Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale : rationnel et modalités	19
3 – Objectif de l'étude.....	21
II – Matériels et Méthodes	22
1 – Description de la population	22
2 – Ingénierie et analyse des données	23
3 – Modélisation	24
4 – Analyse statistique	29
III – Résultats	30
1 – Globaux et quantitatifs	30
2 – Modélisation	34

IV – Discussion	40
1 – Discussion autour de l’outil PCI et de ses limites dans le cadre de la résécabilité	40
2 – Discussion autour d’autres scores	41
3 – Proposition d’une stratégie	41
V – Conclusion	43
Annexes	44
Références Bibliographiques	47
Mots-Clés	52
Résumé	53
Serment d’Hippocrate	54

Abréviations

Carcinose Péritonéale (CP)

Chimiothérapie Hyperthermique Intrapéritonéale (CHIP)

Chirurgie de cytoréduction (CRS)

Score de Complétude de Cytoreduction ou Completeness of Cytoreduction score (CCs)

Association Française de Chirurgie (AFC)

Performance Status (PS)

Index de Carcinose Péritonéale (PCI)

« Open and Close » ou Laparotomie exploratrice (O&C)

Indice de Masse Corporelle ou Body Mass Index (BMI)

American Society of Anesthesiologists (ASA)

Machine Learning (ML)

Receiver Operating Characteristic (ROC)

Area Under Curve (AUC)

Machine à Vecteurs de Supports (SVM)

Tomodensitométrie (TDM)

Positron Emission Tomography (PET)

Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS)

Image par Résonance Magnétique (IRM)

I – Introduction

1 – Carcinose péritonéale : généralités et physiopathologie

La CP a longtemps été considérée comme le stade terminal de l'évolution métastatique du cancer. Il faut cependant différencier deux entités concernant l'atteinte de la séreuse péritonéale. Les tumeurs primitives tels que, mésothéliome péritonéal, carcinome séreux primitif du péritoine et pseudomyxome péritonéal sont les plus fréquentes, mais en restent des pathologies rares. Les carcinoses péritonéales secondaires sont quant à elles, les plus fréquentes. Leur point de départ est le plus souvent digestif (estomac, côlon, pancréas, voies biliaires) ou génital (ovaire, sein). Elles peuvent être synchrones ou métachrones de la découverte du cancer primitif.

La CP est une évolution commune des cancers digestifs qui affecte 10% des patients atteints d'adénocarcinomes colorectaux au moment initial du diagnostic et 25% des patients atteints d'une maladie récurrente [1, 2, 3]. Elle est également associée à un pronostic péjoratif pour les patients atteints d'un cancer colorectal, la survie globale moyenne et médiane étaient de 6,9 et 5,2 mois, respectivement [2, 4, 5]. Près de 75% des cancers de l'ovaire sont aussi découverts à des stades avancés, avec nodules péritonéaux.

La diffusion tumorale au péritoine s'explique par quatre voies principales : contiguïté, hématogène, lymphatique, diffusion péritonéale à travers la séreuse.

Cette diffusion au travers de la séreuse péritonéale, tapissant l'ensemble de la cavité péritonéale, est principalement favorisée par l'ascite. Elle est présente dans 70% des cas, surproduction de liquide intrapéritonéal favorisée par la sécrétion de VEGFR par les cellules tumorales et diminution de la réabsorption par obstruction lymphatique.

Ainsi, cette atteinte tumorale péritonéale se répartit préférentiellement selon les flux liquidiens intrapéritonéaux, les régions déclives, régions responsables d'une réabsorption des liquides péritonéaux, zones inflammatoires ou traumatisées (coupes diaphragmatiques, cul-de-sac de Douglas, grand épiploon, cicatrices et orifices de trocars).

2 – Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale : rationnel et modalités

Depuis les années 1990, de multiples études ont été réalisées afin d'évaluer l'intérêt de l'association d'une CHIP à une CRS dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie [6]. C'est en 1995 que Sugarbaker [7] décrit pour la première fois le principe de cytoréduction chirurgicale des CP.

Plus récemment, des études de phase II montraient une survie médiane d'une durée de 13 à 63 mois [8, 9]. Les résultats en termes de morbidité et de mortalité sont élevés, respectivement 34% (morbidité grade 3-4) et 4,1%. Toutefois la survie est bonne, avec un taux de 37% de survie à 5 ans [10, 11].

Ces résultats ont permis à ce type d'approche d'entrer d'ors et déjà, dans le rapport de l'AFC de 2008, comme standard thérapeutique reconnu pour les carcinomes péritonéaux d'origine colorectale, pour les pseudomyxomes et pour les mésothéliomes [12].

Cette morbi-mortalité élevée, s'explique par la sévérité de la procédure, résultant de l'association d'une procédure chirurgicale parfois extensive et lourde (fistule anastomotique, hémorragie, abcès, collection profonde), associée à la toxicité spécifique de la CHIP et les différentes molécules utilisées (insuffisance rénale, neutropénie, thrombopénie).

C'est pourquoi, les patients éligibles à une procédure de CRS associée à une CHIP répondent à des critères stricts. Il existe un certain nombre de contre-indications majeures, relatives à l'état général (Score de Balducci supérieur à IIa, PS supérieur à 2, antécédents graves), relatives à l'évolution de la maladie (métastases extra-abdominales, carcinome péritonéal diffus ou massif). Et des contre-indications relatives dont l'addition équivaut à une contre-indication majeure (obésité, occlusion, dénutrition) [13].

De nombreuses études ont été publiées sur de grandes cohortes de patients bénéficiant de CRS associée à une CHIP. Cette procédure est actuellement bien caractérisée.

La technique se divise en trois étapes, tout d'abord l'évaluation de la CP, puis dans un deuxième temps la résection de la maladie péritonéale macroscopiquement visible par destruction de ces implants tumoraux par électro-évaporation.

Et enfin, la CHIP qui aura un effet sur les implants tumoraux microscopiques. Elle consiste en un bain de chimiothérapie à température élevée, administrée directement dans la cavité péritonéale après réalisation de la cytoréduction [14].

Plusieurs techniques ont été décrites, réalisation de CHIP à ventre ouvert selon la technique dite du « colisée » ou a contrario ventre fermé. Aucune des deux techniques n'a montré sa supériorité en termes de survie ou morbi-mortalité. Toutefois, la technique dite du « colisée » a montré sa supériorité en termes de diffusion dans la cavité péritonéale dans une étude comparative [15].

Une température stable et homogène doit être maintenue durant la procédure. Cette dernière a trois rôles dans la CHIP, détruire les cellules tumorales par son action cytotoxique, augmenter la pénétration de la chimiothérapie dans le tissu péritonéal et d'en potentialiser son effet.

En 2006, un consensus international d'experts a retenu une température cible de 39°C à 43°C [16].

Les molécules de chimiothérapie utilisées ne sont pas standardisées et varient d'un centre à l'autre. Deux molécules ont été retenues par le consensus international d'experts de 2006 comme référence, la Mitomycine C ou l'Oxaliplatine [16, 17, 18] pour le cancer colo-rectal. Le Cisplatine est la molécule la plus couramment utilisée dans le traitement des carcinomes d'origine ovarienne [19], étude CHIPOR (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01376752).

La durée de la CHIP est également source d'une large variation inter-équipe. Toutefois, dans la littérature, une durée comprise entre 30 et 90 minutes semble être la référence [16].

Une relation linéaire existe entre l'intervalle de température allant de 41 à 45 °C, et le temps d'exposition permettant de définir le concept de magnitude thermique "cumulative equivalent minutes à 43°C" (CEM 43°C).

La procédure de CHIP n'est réalisée que pour une CRS complète, ainsi un bénéfice sur la survie est observée [20, 21]. Deux facteurs pronostiques de résecabilité ont été identifiés, le PCI définissant l'étendue de la maladie avant la chirurgie, calculé en per-opératoire, et la qualité de la cytoréduction chirurgicale, mesurée par le CCs [22, 23, 24, 25].

La qualité de la résection chirurgicale est ensuite stratifiée :

- CCs 0 = pas de résidu tumoral
- CCs 1 = résidu < 2,5 mm
- CCs 2 = 2,5 mm < résidu < 2,5 cm
- CCs 3 = résidu > 2,5 cm.

Un score supérieur à 1 ne permet pas la réalisation de la CHIP [26].

Ainsi chez un certain nombre de patients initialement éligibles à une CRS et CHIP, n'est finalement réalisée qu'une simple laparotomie exploratrice. Ces procédures dites « O&C » représentent 23 à 48% des procédures [27, 28].

3 – Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de prédire la résécabilité de la CP en utilisant un modèle de ML d'aide à la décision, chez des patients éligibles à une procédure de CRS associée à une CHIP.

II – Matériels et Méthodes

1 – Description de la population

Cette étude a été réalisée en intention de traiter, à partir d'une base de données du service de chirurgie oncologique du Centre Hospitalier Universitaire de Nice entre janvier 2000 et décembre 2015. Tout patient hospitalisé dans le service pour CP en vue d'une prise en charge chirurgicale par CRS et CHIP a été inclus dans cette étude.

Chaque patient avait eu un diagnostic de tumeur du péritoine, qu'elle soit primitive ou secondaire. Le diagnostic positif de l'atteinte péritonéale était toujours réalisé sur une preuve histologique.

Le patient était évalué par un chirurgien et un anesthésiste, le dossier était ensuite discuté devant une réunion de concertation pluridisciplinaire afin de valider la prise en charge par une procédure de CRS et CHIP.

Le premier temps opératoire consistait en une phase exploratoire de la cavité abdominale permettant d'évaluer l'importance de la maladie et la faisabilité de la procédure. Au terme de cette évaluation, la procédure de CRS et CHIP était donc réalisée ou non. Celle-ci était jugée à l'appréciation seule du chirurgien et à son expérience. Plusieurs facteurs étaient pris en compte : la charge tumorale, l'importance de la résection éventuelle, l'étiologie primitive, l'âge et la fragilité du patient.

Une évaluation onco-gériatrique était réalisée pour tout patient d'un âge supérieur à 70 ans.

2 – Ingénierie et analyse des données

Nous avons étudié dans un premier temps un groupe de patient non réséqué, pour lequel la procédure CRS et CHIP n'a pu être réalisée. Pour chaque patient a été recueilli à partir des dossiers médicaux des données épidémiologiques : l'âge, le sexe, le BMI, le score ASA, l'étiologie primitive du cancer.

Chaque compte-rendu opératoire a été analysé afin de déterminer les différents facteurs chirurgicaux découverts en per-opératoire et pouvant empêcher la réalisation de la CRS et CHIP. Ainsi, parmi ces facteurs, neuf ont été retenus : l'atteinte diffuse de l'intestin grêle, l'atteinte du pancréas, les adénopathies cœliaques, les adénopathies mésentériques, rétro-péritonéales, l'atteinte hépatique (métastase hépatique). L'atteinte vasculaire concernait l'infiltration de la paroi vasculaire. L'atteinte de l'uretère concernait l'atteinte du haut appareil urinaire (atteinte rénale et/ou de l'uretère lombaire). Et l'atteinte pelvis regroupait l'atteinte de la vessie, l'atteinte urétérale pelvienne, l'atteinte rectale et gynécologique.

D'autres facteurs mis en évidence ont été éliminés (carcinose diffuse, abdomen impénétrable).

Les mêmes données épidémiologiques ont été recueillies à partir d'une base de données prospectives concernant un groupe de patient ayant eu une résection. Nous avons pu obtenir l'ensemble des éléments histologiques de toutes les résections réalisées. Afin de préciser l'atteinte réelle et le niveau d'importance pour chaque organe ou tissu réséqué, les facteurs traduisant l'atteinte d'organe ont été recodés afin d'en préciser l'importance :

- pas d'atteinte (normale),
- atteinte microscopique résécable,
- atteinte macroscopique résécable,
- atteinte macroscopique de résécabilité peu probable,
- atteinte macroscopique de résécabilité non probable.

Une échelle de Likert a été utilisée pour rendre ces variables quantitatives et pouvoir les comparer.

Afin d'obtenir deux groupes comparables et appariés sur les variables épidémiologiques (l'âge, le sexe, le BMI, le score ASA, l'étiologie primitive) nous avons utilisé un score de propension. Les deux groupes de patients ont été ainsi répartis entre un groupe non résection et un groupe résection pour l'analyse finale.

3 – Modélisation

Un modèle de ML permet de prédire un évènement cible à partir de la variation de données en utilisant plusieurs modèles d'algorithmes. Ces algorithmes, soit de classification soit de régression dans le cadre d'analyse supervisée, permettent de prédire une réponse de la variable cible. L'erreur de prédiction est dépendante du volume, de la qualité des données traitées et du paramétrage de la complexité de l'algorithme. De plus, l'évolution de la précision de la réponse se fait par apprentissage, du fait du renforcement obtenu par une boucle de réentrée.

Dans cette étude, nous avons testé plusieurs modèles de ML pour prédire la résécabilité d'une carcinose péritonéale. Afin d'étudier notre variable cible de non-résécabilité (variable binomiale Oui/Non), nous avons d'abord utilisé un algorithme de classification dans une étude supervisée. Ce type d'algorithme permet l'étude de données qualitatives (à l'inverse d'un algorithme de régression (données quantitatives)) (Figure 1).

Une analyse supervisée est une technique d'apprentissage automatique utilisant un jeu de données d'entrainement à partir de règles connues entre les variables prédictives et la variable à prédire "variable cible", et permettant d'en modéliser la relation.

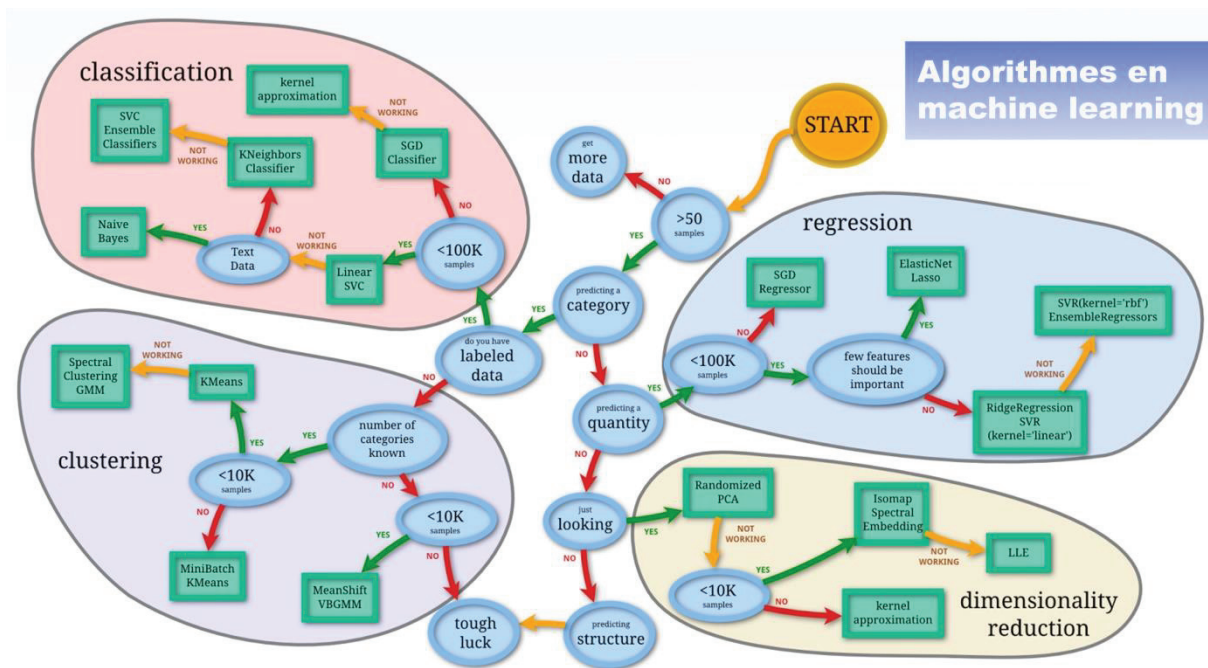


Figure 1 : Machine Learning : Les différents algorithmes.

Plusieurs modèles d'algorithmes de classification ont été étudiés (classification simple, par arbre conditionnel, machine à vecteurs de supports « SVM », forêt aléatoire « Random Forest ») afin de sélectionner le modèle ayant la performance de précision la plus élevée.

Arbre de décision (Figure 2) : Il s'agit d'un outil d'aide à la décision représentant un ensemble de choix sous la forme graphique d'un arbre. Les différentes décisions possibles sont situées aux extrémités des branches (les « feuilles » de l'arbre), et sont atteintes en fonction de décisions prises à chaque étape. On différencie un arbre conditionnel d'un arbre de classification simple par le fait que chaque décision est prise en fonction des probabilités des décisions prises en amont. Il s'agit d'algorithmes facilement compréhensibles mais peu performants et peu opérationnels.

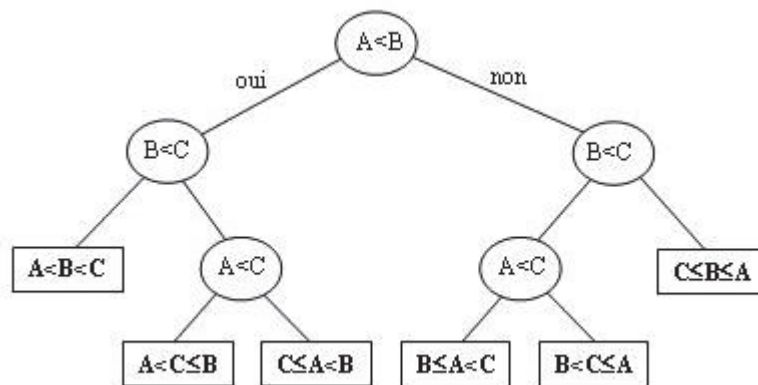


Figure 2 : Arbre de décision.

Random Forest (Figure 3) : Il s'agit d'un algorithme particulièrement efficace pour repérer les liens entre une variable à expliquer et des variables explicatives. Il va ainsi classer les variables explicatives en fonction de leurs liens avec la variable à expliquer. On génère de multiples jeux de données à partir du jeu initial (*bootstrapping*, Figure 4) ce qui permet de générer plusieurs arbres de décision. Ces sous-échantillons sont tirés au hasard (d'où le terme "aléatoire") dans le jeu de données initial. Les arbres se distinguent les uns des autres par le sous-échantillon de données sur lequel ils sont entraînés.

Le résultat final sera la moyenne de tous les arbres créés.

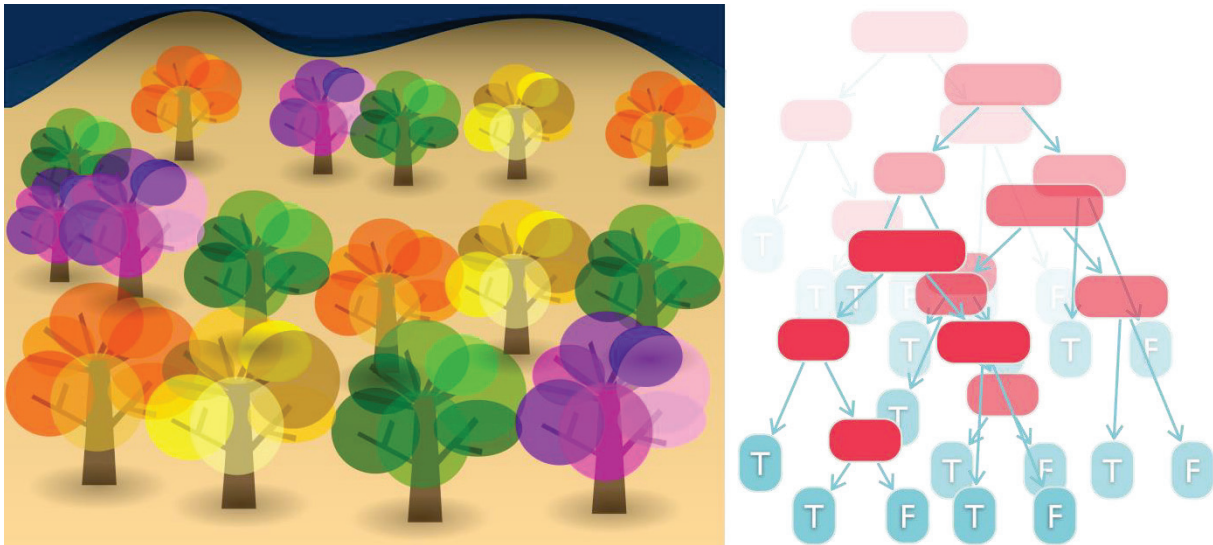


Figure 3 : Forêt aléatoire ou Random Forest.

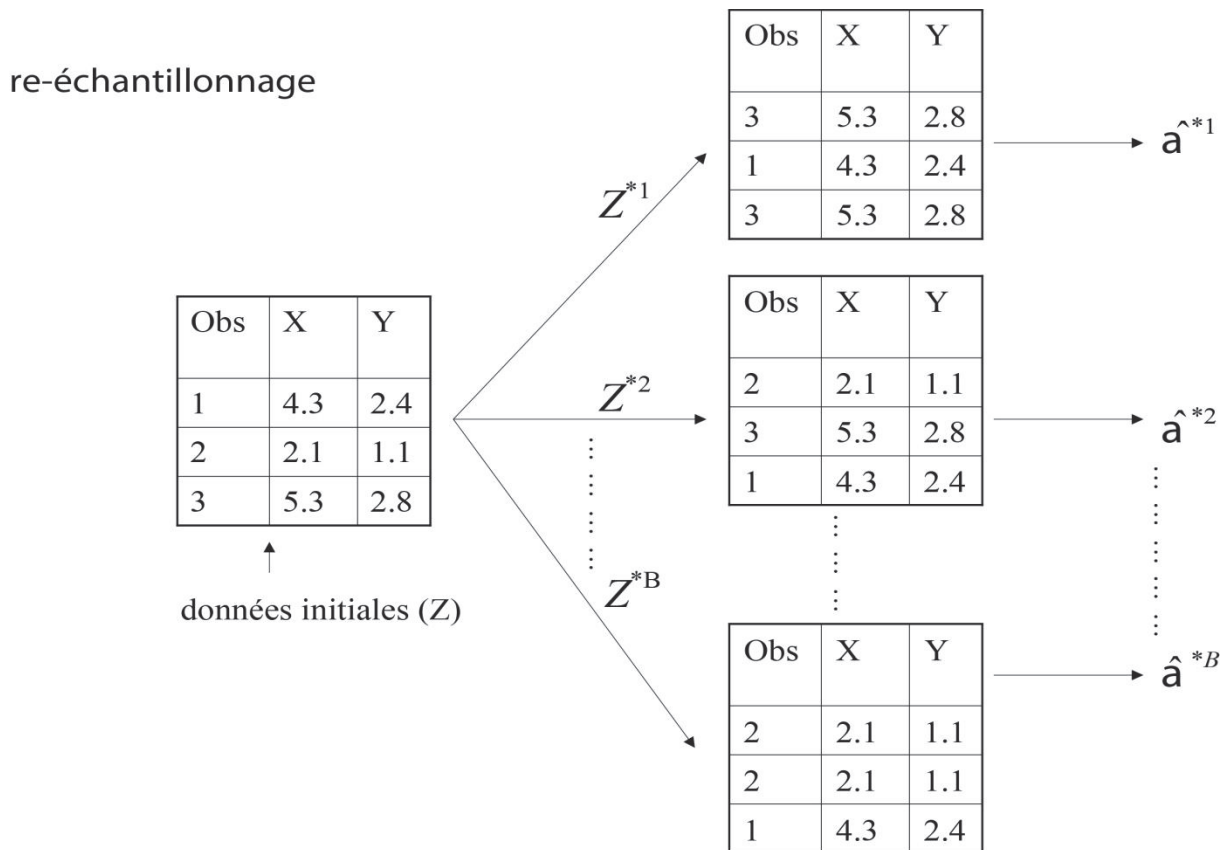


Figure 4 : Exemple de bootstrapping.

Machine à vecteurs de supports (Figure 5) : Les machines à vecteurs de support, souvent traduit par l'appellation de *Séparateur à Vaste Marge*, sont une classe d'algorithmes d'apprentissages initialement définis pour la discrimination d'une variable qualitative binaire. Dans le cas de la discrimination d'une variable dichotomique, ils sont basés sur la recherche de l'hyperplan de marge optimale qui, lorsque c'est possible, classe ou sépare correctement les données tout en étant le plus éloigné possible de toutes les observations. Le principe est donc de trouver une manière de classer, ou une fonction de discrimination, dont la capacité de généralisation (qualité de prévision) est la plus grande.

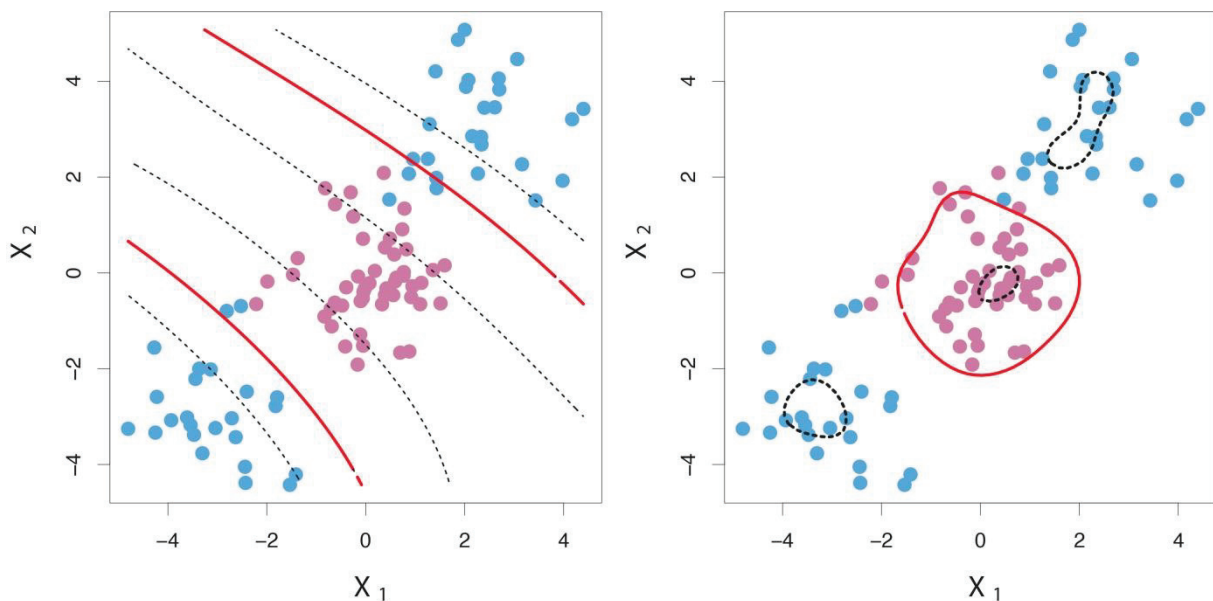


Figure 5 : Exemple de SVM.

A l'inverse des algorithmes par arbre de décision, les algorithmes de Random Forest et de SVM sont, par la recherche de performances, moins explicites et moins facilement intuitifs.

La mise en œuvre de ces algorithmes :

Chaque modèle prend en compte deux jeux de données, des données d'entraînement et de test. La répartition se fait de façon aléatoire par randomisation, 70% de la base va constituer le jeu de données d'entraînement et 30% le jeu de données test.

La modélisation est réalisée sur le jeu d'entraînement pour chacun des algorithmes, on obtient ainsi un premier modèle qu'il faut optimiser. Le réglage des paramètres de performance (appelé "*tuning*") permet une amélioration de la complexité du modèle et son optimisation.

Ce modèle est ensuite validé sur le jeu de données de test (n'ayant pas servi à la modélisation) pour vérifier ses prédictions et en déduire sa performance et son caractère généralisable. De plus, l'évolution de la précision de la réponse se fait par apprentissage du fait de l'implémentation d'une boucle de réentrée.

Cet apprentissage et cette évolution de la précision permettra l'application en condition réelle. La difficulté de la modélisation consiste à déterminer une complexité suffisamment élevée mais aussi une flexibilité du modèle en évitant un sur-ajustement. Le but est d'obtenir une erreur de prédiction la plus faible possible tout en ayant un modèle généralisable à l'application en condition réelle (Figure 6).

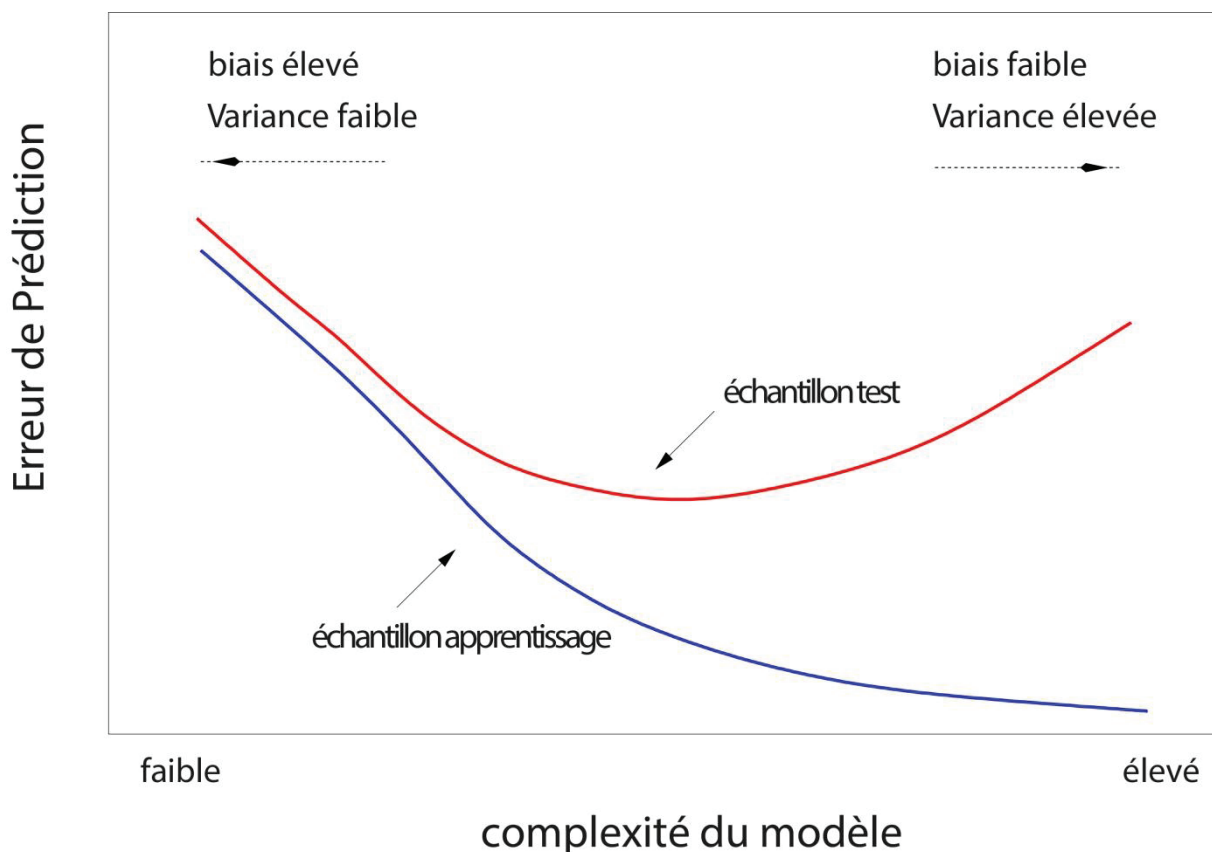


Figure 6 : Trouver le bon compromis : complexité / flexibilité.

Chaque variable de non-résécabilité a été analysée en fonction de son importance, cette modélisation permet une meilleure prise en compte de la complexité des situations.

La performance de la prédiction est établie par une matrice de confusion entre prédiction et réalité. La courbe de performance est obtenue par une courbe ROC et la comparaison de la performance des modèles testés était faite par la mesure de l'AUC.

4 – Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 3.4, l'interface de programmation utilisée est RStudio version 1.0.143.

Le descriptif de la population a été effectué en utilisant les médianes et écart type pour décrire les variables continues et le test statistique *t de Student*.

Pour le descriptif des données qualitatives, les tests du *khi-deux* ou de *Fisher* ont été utilisés.

Ces données ont ensuite été incluses dans un modèle de régression logistique afin de déterminer les critères de non-résécabilité.

Une valeur seuil $p \leq 0,05$ a été définie comme statistiquement significative.

Les détails du modèle de ML et les variables prédictives se trouvent en annexe.

III – Résultats

1 – Globaux et quantitatifs

Entre novembre 2000 et décembre 2015, 763 patients ont été hospitalisés dans le service de chirurgie oncologique du Centre Hospitalier Universitaire de Nice pour la prise en charge chirurgicale d'une carcinose péritonéale.

De novembre 2000 à décembre 2015, 557 patients ont bénéficié d'une procédure de CRS et CHIP dans le service.

Entre novembre 2006 et décembre 2015, 206 patients n'ont pu avoir de procédure CRS et CHIP devant l'étendue des lésions constatées en per-opératoires. Après analyse des comptes rendus opératoires, neuf des critères impliqués dans la non-résécabilité ont été déterminées (Tableau 1). L'atteinte du grêle était la plus représentée (43,20%), suivie de l'atteinte du pelvis (21,36%).

	Total	
	n = 206	(%)
Atteinte grêle, (n)	89	43,20
Atteinte pancréas, (n)	3	1,46
ADP cœliaque, (n)	16	7,77
ADP mésentère, (n)	15	7,28
ADP rétro-péritonéale, (n)	21	10,19
Atteinte hépatique, (n)	19	9,22
Atteinte vasculaire, (n)	26	12,62
Atteinte uretère, (n)	12	5,83
Atteinte pelvis, (n)	44	21,36

Tableau 1 : Critères impliqués dans la non-résécabilité (ADP = adénopathie).

En combinant les deux bases avec les variables descriptives retenues, nous obtenons une base de 763 patients. Afin d'obtenir deux groupes comparables nous avons réalisés un appariement à l'aide d'un score de propension. Deux groupes de 155 patients ont été obtenus, un groupe non résection et un groupe résection, pour la réalisation de l'analyse finale et la modélisation du ML.

Les caractéristiques épidémiologiques sont décrites dans le tableau 2. Aucune différence épidémiologique significative n'a été observée entre ces deux groupes au niveau de l'âge et du BMI, toutefois une différence a été notée sur le sexe et le score ASA ($p = 0,013$ et $p = 0,032$ respectivement).

Les différentes étiologies ont été réparties en groupe. Le groupe gynécologique représente les tumeurs ovariennes, utérines et les primitifs séro-papillaires. Les mésothéliomes et adénocarcinomes de primitif péritonéal sont rassemblés dans le groupe primitif péritonéal. Les étiologies étaient réparties principalement entre le groupe colo-rectal et gynécologique

pour le groupe non-résection (44,5 et 44%). Pour le groupe résection, le groupe d'étiologie majoritaire était le groupe gynécologique (55%) suivi du groupe colo-rectal (18%).

	Groupe non résection N = 155 (%)	Groupe résection N = 155 (%)	Valeur p
Sexe (n)			0.013
H	49 (32)	29 (19)	
F	106 (68)	126 (81)	
Age, années (médiane [min-max])	61 [26 - 77]	59 [21 - 78]	0,143
BMI, Kg/m² (médiane [min-max])	23,8 [15,7 - 39]	23 [16 - 41]	0,938
Score ASA (n)			0.032
1	7 (4)	19 (12)	
2	130 (84)	124 (80)	
3	18 (12)	12 (8)	
Etiologie, Organe, (n)			
Colo-rectal	69 (44,5)	28 (18)	
Gynéco	68 (44)	85 (55)	
Estomac	11 (7)	5 (3)	
Pseudomyxome péritonéal	4 (2,5)	12 (8)	
Primitif péritonéal	2 (1,4)	11 (7)	
Sarcome - Autres	1 (0,6)	14 (9)	

Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques du groupe non résection et résection.

La répartition entre les deux groupes des différentes atteintes d'organe sont décrites dans le tableau 3. Une différence significative, normalement attendue entre les deux groupes, a été observée pour chacun des critères.

	Groupe non résection N = 155	Groupe résection N = 155	Valeur p
Atteinte grêle			< 0,05
Normal	53	114	
Micro	0	1	
Macro résécable	0	32	
Macro peu résécable	34	8	
Macro non résécable	68	0	
Atteinte pancréas			< 0,05
Normal	130	120	
Micro	0	25	
Macro résécable	0	3	
Macro peu résécable	22	7	
Macro non résécable	3	0	
ADP cœliaque			< 0,05
Normal	136	122	
Micro	0	10	
Macro résécable	0	14	
Macro peu résécable	6	9	
Macro non résécable	13	0	
ADP mésentère			< 0,05
Normal	124	120	
Micro	0	9	
Macro résécable	0	19	
Macro peu résécable	17	7	
Macro non résécable	14	0	
ADP rétro-péritonéale			< 0,05
Normal	122	116	
Micro	0	5	
Macro résécable	0	24	
Macro peu résécable	16	10	
Macro non résécable	17	0	
Atteinte hépatique			< 0,05
Normal	132	138	
Micro	0	3	
Macro résécable	0	5	
Macro peu résécable	6	9	
Macro non résécable	17	0	

Atteinte vasculaire			< 0,05
Normal	127	140	
Micro	0	5	
Macro résécable	0	0	
Macro peu résécable	4	10	
Macro non résécable	24	0	
Atteinte uretère			< 0,05
Normal	131	143	
Micro	0	1	
Macro résécable	0	1	
Macro peu résécable	13	10	
Macro non résécable	11	0	
Atteinte pelvis			< 0,05
Normal	84	41	
Micro	0	12	
Macro résécable	0	94	
Macro peu résécable	38	8	
Macro non résécable	33	0	

Tableau 3 : Répartition des critères impliqués dans la non-résécabilité entre les groupes non-résection et résection selon l'échelle de Likert.

2 – Modélisation

Un algorithme de classification a donc été utilisé pour le traitement des variables. Plusieurs modèles ont été testés afin d'obtenir le modèle le plus performant. Le but étant de distinguer le signal (information apportée par les données disponibles concernant les prédictors), du bruit (effet des caractéristiques manquantes et du léger déséquilibre entre les deux groupes au regard du sexe et du score ASA) pour optimiser le modèle et ainsi augmenter la précision et donc la performance.

Après une randomisation séparant notre base de données en deux jeux de données, nous avons obtenu un groupe de 218 patients constituant la base d'entraînement et un groupe de 92 patients constituant la base test.

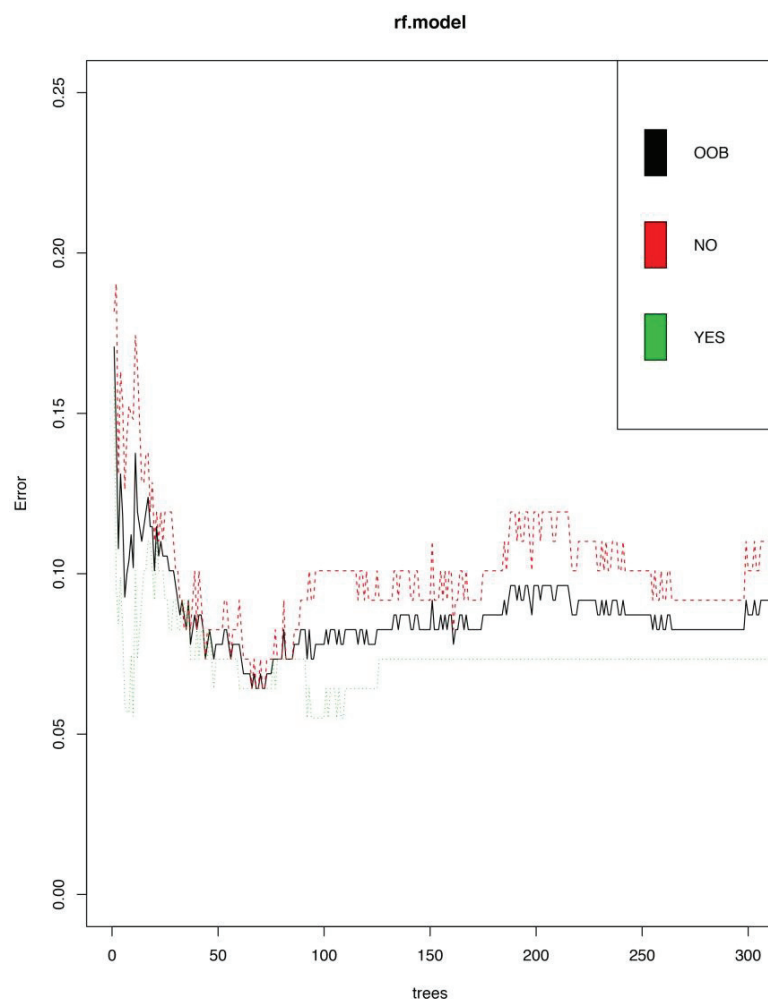
Le premier modèle testé était un arbre de classification simple. La précision était de 90,22%, sur les 92 patients de la base test, neuf erreurs de prédiction ont été constatées pour ce modèle (Voir annexe 1, définition de la taille de l'arbre nécessaire et modélisation de celui-ci).

Le deuxième modèle était un arbre conditionnel, avec une précision de 85,86% et treize erreurs de prédiction (Arbre conditionnel annexe 2).

Le modèle Random Forest avait la précision la plus élevée avec 97,82% et seulement deux erreurs de prédiction observées. Ce qui signifie que dans près de 98% des cas, le modèle donnait la même réponse sur la non-résécabilité que la base test.

Le nombre d'arbres nécessaires à la construction du modèle a été calculé afin d'avoir l'erreur la plus faible possible, celui-ci oscillait entre 150 et 200 arbres. L'*Out Of Bag* est une mesure de l'erreur de prédiction de Random Forest (Figure 7).

Figure 7 : Calcul du nombre d'arbre nécessaire en fonction du taux d'erreur le plus faible pour l'algorithme de Random Forest (OOB = Out Of Bag).



Chaque variable utilisée a été analysée en fonction de son importance. Les deux variables ayant la plus grande importance étaient en premier l'atteinte du grêle, suivie de l'atteinte du pelvis. L'atteinte urétérale (haut appareil urinaire) était quant-à-elle la moins importante (Figure 8).

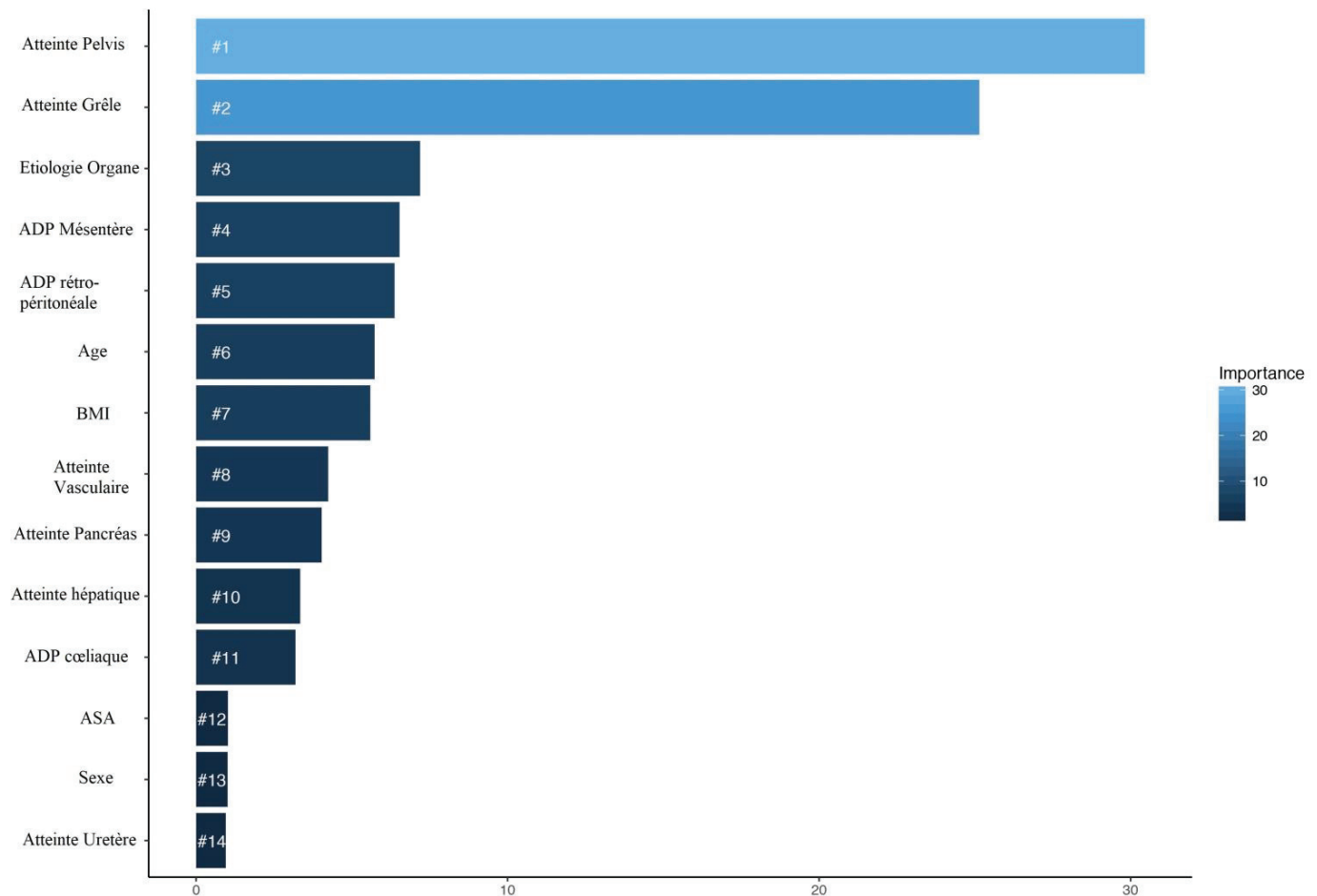


Figure 8 : Classification des variables étudiées en fonction de leur importance dans l'algorithme de Random Forest.

Le dernier modèle testé était un SVM, après réglage de la complexité, la précision atteignait 97,11% et on relevait huit erreurs de prédiction.

La figure 9 décrit les caractéristiques des performances de chaque algorithme étudié.

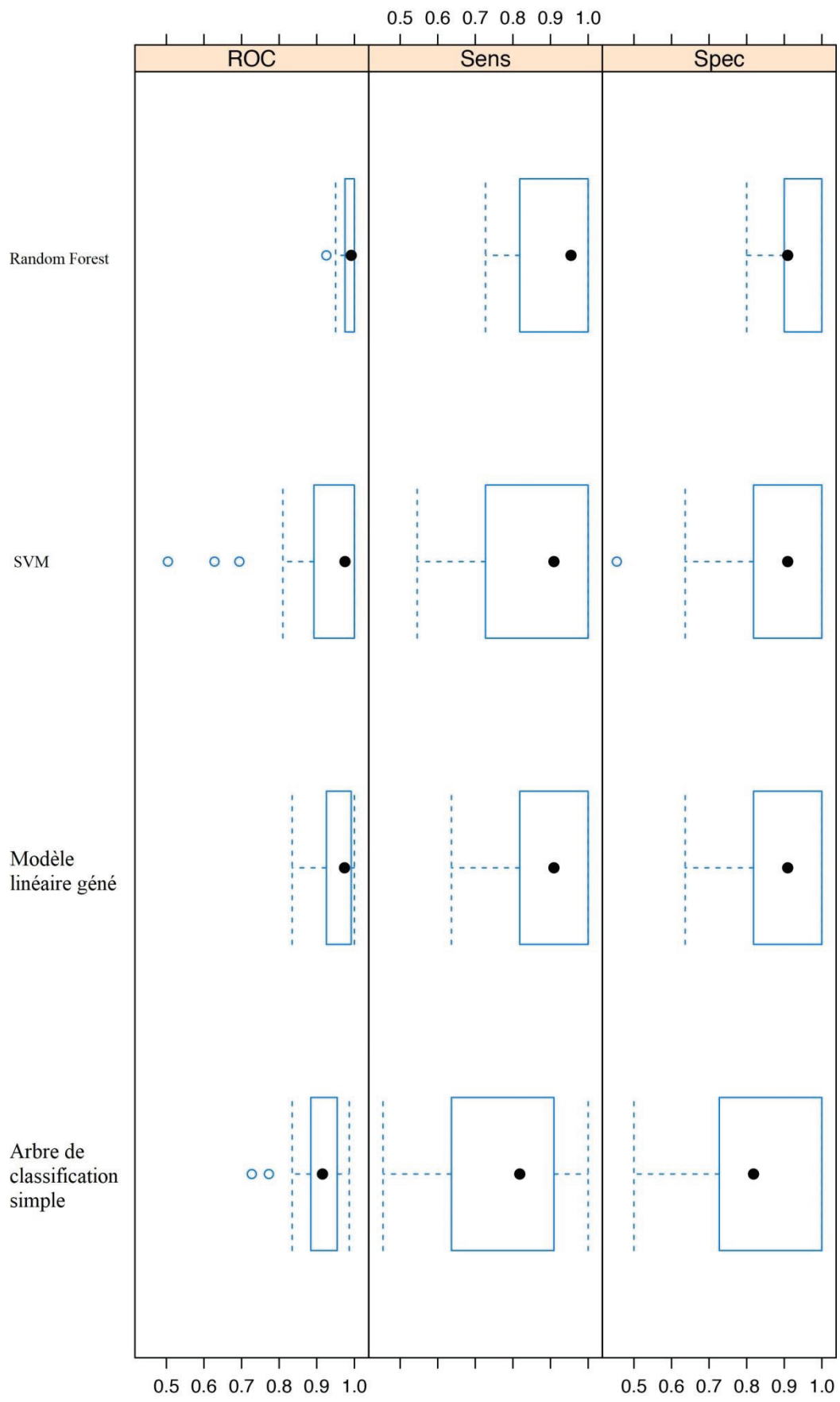


Figure 9 : Comparaison des performances de différents algorithmes testés.

L'ensemble des courbes ROC sont comparées dans la figure 10 et les performances de matrices pour l'ensemble des algorithmes testés sont décrites dans la figure 11.

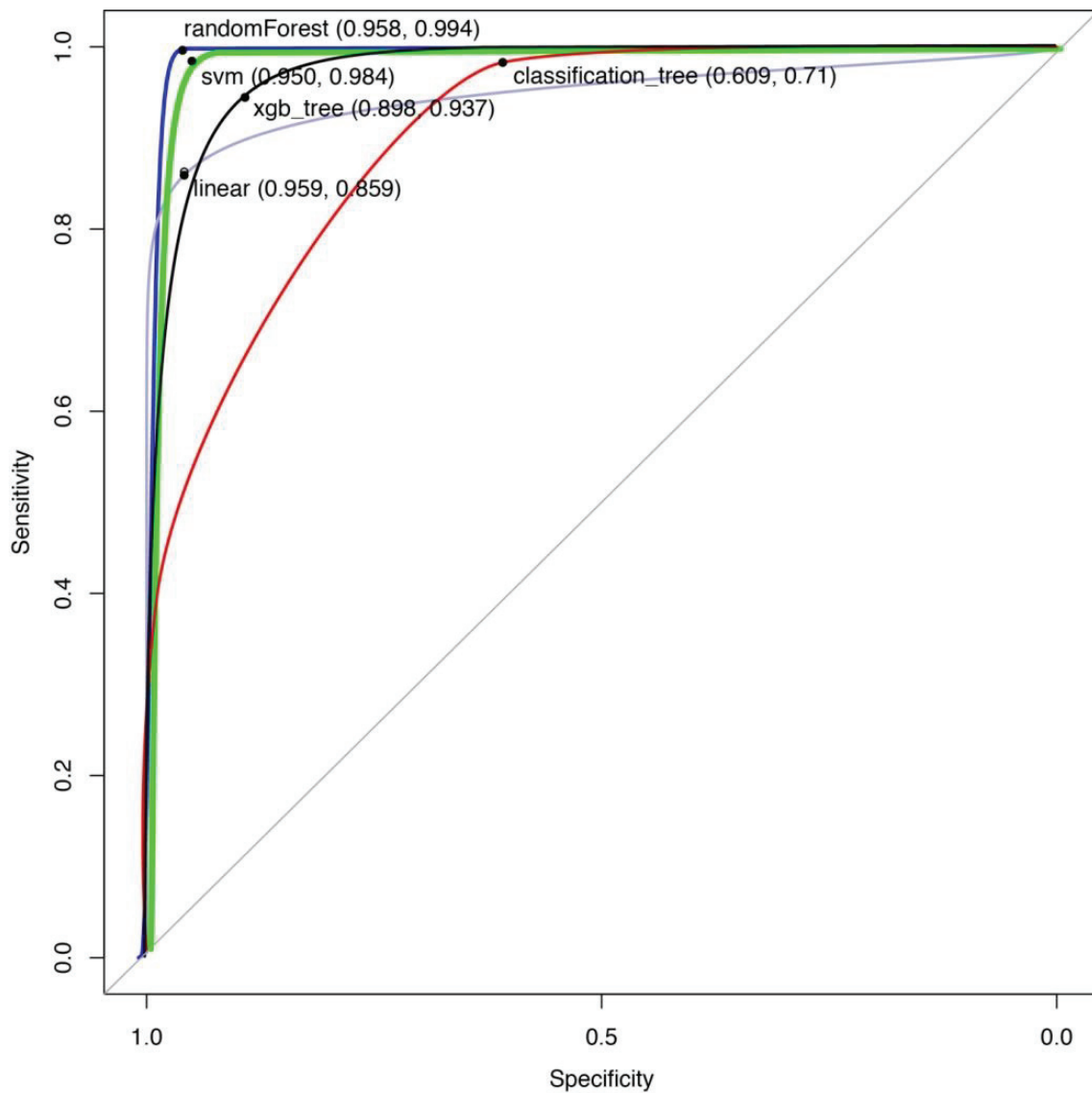


Figure 10 : Comparaison des courbes ROC selon les algorithmes testés avec intervalle de confiance (Régression linéaire, Arbre de classification simple, Random Forest, Bootstrapping et SVM).

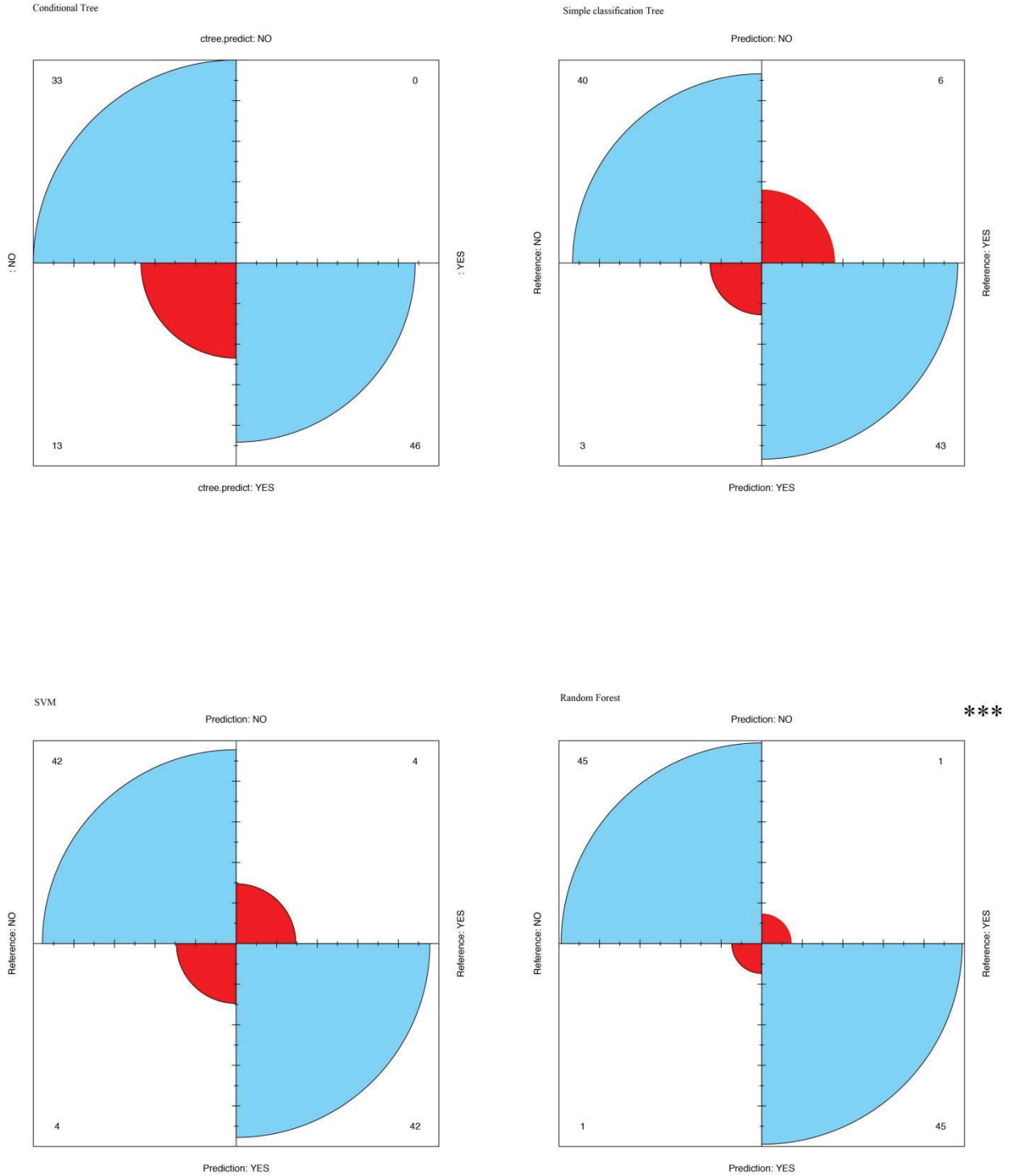


Figure 11 : Comparaison des matrices de confusion selon les algorithmes testés (***) Modèle retenu).

Le détail du modèle de Random Forest avec les codages R sont disponibles en annexe 3.

IV – Discussion

1 – Discussion autour de l’outil PCI et de ses limites dans le cadre de la résecabilité

Comme nous l’avions dit en introduction, la procédure de CHIP n’est réalisable que lorsqu’une CRS complète est possible. C’est alors qu’un bénéfice sur la survie est observée [20, 21].

Le premier indice utilisé a été le PCI. Il définit l’atteinte carcinomateuse macroscopique de l’ensemble de la cavité péritonéale et exprime une valeur seuil de pronostique. C’est Sugarbaker en 1998 qui l’utilise pour la première fois [24, 29]. Ce score varie de 1 à 39, treize zones intrapéritonéales ont été définies, avec un score évoluant de 0 à 3 pour chaque zone.

Ce PCI a été reconnu comme gold standard dans l’évaluation de la CP lors du *5e International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy held* à Milan en décembre 2006 et plus tard par un groupe international d’experts [16, 30].

Depuis plusieurs années, une valeur seuil de PCI a été proposée. Un score supérieur à 20 serait une contre-indication à une procédure de CRS et CHIP. En effet, cela entraînerait un effort chirurgical trop important et aurait un impact direct sur la qualité de la résection. En 2010, dans une étude française multicentrique, le taux de survie à 5 ans était seulement de 7% pour un PCI supérieur ou égal à 20 contre 44% pour un PCI entre 1 et 6 [31].

Plus récemment, de nouvelles études ont apporté une valeur seuil encore différente de PCI variant de 15 à 17 [32, 33]. A l’inverse, ce nouveau seuil a un impact non pas sur la résecabilité mais sur la survie.

Le PCI est un outil fiable pour mesurer l’étendue de la CP mais reste un score pronostique. Il est facile à utiliser et reproductible entre opérateurs. Une étude de 2012 mettait en évidence une concordance entre chirurgiens de près de 90% [34].

2 – Discussion autour d’autres scores

Afin de diminuer le nombre d’explorations chirurgicales pour des maladies non-résécables, les données de l’imagerie pré-opératoire ont également été étudiées et notamment le TDM. Cependant, aucune technique d’imagerie n’a permis de refléter la même évaluation de la CP que le PCI [35, 36].

Le PET-scan a également été étudié mais sa performance n’était pas supérieure à celui du TDM [37, 38]. Plusieurs études ont cherché à évaluer la CP par l’imagerie mais le taux de détection est très faible surtout lorsque les implants péritonéaux sont inférieurs à six à huit millimètres [38, 39, 40, 41].

Un autre score, le CCs, que nous avons décrit précédemment, est un score de description de la résécabilité établi après la résection. Un score supérieur à 1 n’autorise pas la réalisation de la CHIP [26]. Il s’agit donc indirectement non pas d’un facteur prédictif, mais d’une variable en soit de résécabilité.

Le PSDSS, a été défini en 2009, il s’agit d’un score évaluant la gravité de la maladie déterminée au moment du diagnostic. Il permet une stratification des patients dans des groupes pronostiques et améliore ainsi la sélection des patients pour une thérapie appropriée. Il a été démontré comme un indicateur pronostique important [42, 43, 44].

Ce score a également été étudié comme outil d’évaluation préopératoire pour prédire la résécabilité de la CP [45].

L’ensemble de ces scores et notamment le PCI n’ont qu’une valeur pronostique sur l’évolution de la maladie. Mais ils ne permettent pas d’être prédictif d’un événement précis. L’aide du ML est une réponse à ce type de question.

3 – Proposition d’une stratégie

Depuis plus de 20 ans le ML est utilisé dans le diagnostic de cancer [46, 47, 48]. Son utilisation varie du diagnostic de cancer par l’imagerie jusqu’à l’analyse génétique [49, 50]. Aujourd’hui le ML est de plus en plus testé sur des modèles de prédiction de cancer et sur

l'étude du pronostic [51, 52]. L'apparition des volumétries beaucoup plus importantes de bases de données, l'informatisation de la médecine, l'évolution des capacités de stockage informatique et les vitesses de transmission d'information par l'internet haut débit ont permis le développement et l'utilisation du ML.

Comme nous l'avons dit précédemment, l'étude de la CP a été sujette à la création de nombre de score de classification visant à en faciliter son approche. Toutefois, il s'agit d'une prise en charge spécifique nécessitant des connaissances particulières. De nombreux scores ont été créés afin d'évaluer l'atteinte, la gravité ou encore le pronostic de la maladie. On a ensuite tenté de les utiliser comme score de résecabilité. Mais aucun n'a encore permis de prédire la résecabilité de la maladie.

La problématique est liée à la complexité et au nombre de facteurs à prendre en compte simultanément. L'utilisation du ML nous a aidés à réaliser cette prédiction.

Pour cela, il nous fallait établir un référentiel fort et robuste afin de définir la notion de résecabilité / non-résecabilité. Nous avons donc utilisés des variables exploratrices chirurgicales exprimant la probabilité de la non résection et d'autre part, des variables épidémiologiques. De plus, la suppression des variables de non-résecabilité évidentes (carcinose diffuse, abdomen impénétrable) nous a permis d'améliorer la qualité du signal, en retirant des facteurs trop évidents.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le modèle de ML fonctionne par un apprentissage automatique continu. Il se fait à partir de données, l'algorithme tente au fur et à mesure de se calibrer et donne une réponse de plus en plus précise.

A partir de cette étude, et à l'avenir, l'implémentation de nouvelles variables, considérées comme un signal faible pourrait suppléer le signal fort. Il s'agit de variables biologiques, démographiques, d'examen d'imagerie, voir même de données coelioscopiques.

En effet, la coelioscopie et/ou les données d'imagerie (TDM, PET-TDM, IRM) pourraient être une aide à la détermination de ces variables d'atteinte d'organe.

Le but étant à terme, de limiter le nombre de laparotomies exploratrices car comme nous l'avons dit, elles représentent de 23 à 48% des procédures [27, 28].

V – Conclusion

Notre étude nous a permis de mettre en œuvre un modèle de ML par algorithme de classification afin de prédire la résecabilité d'une CP. La précision de notre modèle avoisinait les 98%.

L'analyse de nos procédures dites « O&C », nous a permis de mettre en évidence des critères de non-résecabilité afin de définir nos variables d'atteinte d'organe. L'ajout des variables épidémiologiques ont ainsi défini notre variable cible (résecabilité / non-résecabilité).

Plusieurs modèles ont été testés afin d'obtenir le modèle le plus performant. C'est finalement un modèle de forêt aléatoire dit « Random Forest » qui apporta la précision la plus élevée (97,82%).

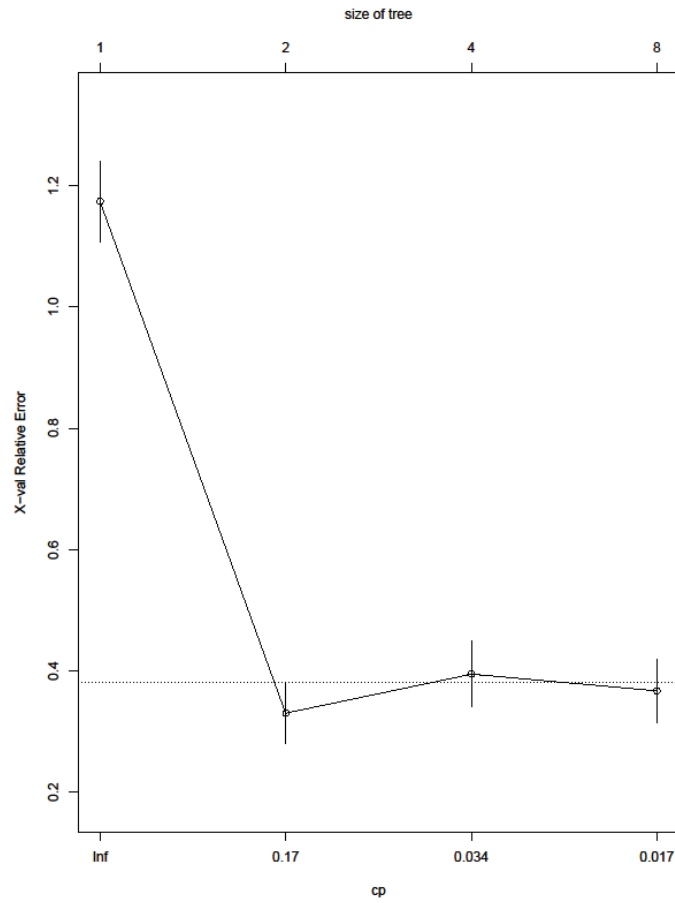
Enfin, afin d'améliorer encore la précision du modèle, l'implémentation d'un flux de patient continu est nécessaire. L'outil informatique est pour cela indispensable de nos jours avec la présence de bases de données structurées.

L'implémentation de variables supplémentaires dites de « signal faible » avec une forte volumétrie, pourrait permettre de remplacer nos variables dites de « signal fort » et ainsi diminuer voir supprimer les procédures « O&C ».

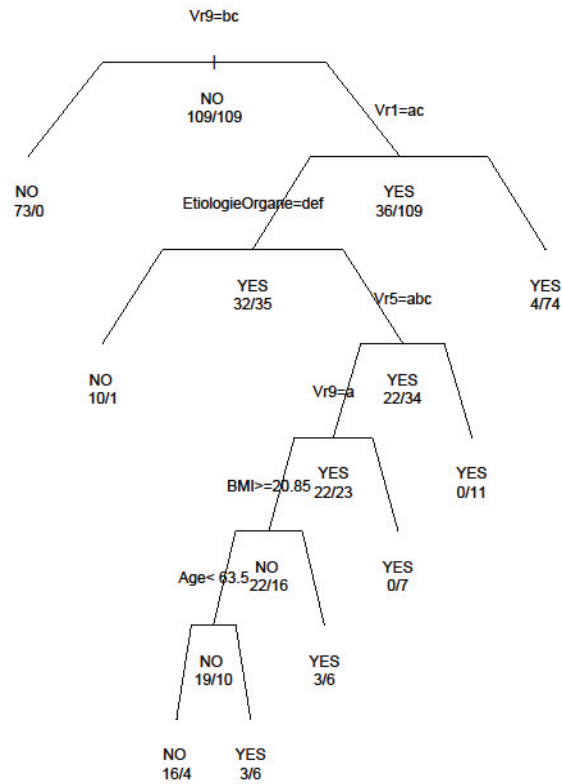
La coelioscopie exploratrice pourrait être une solution à étudier.

Annexes

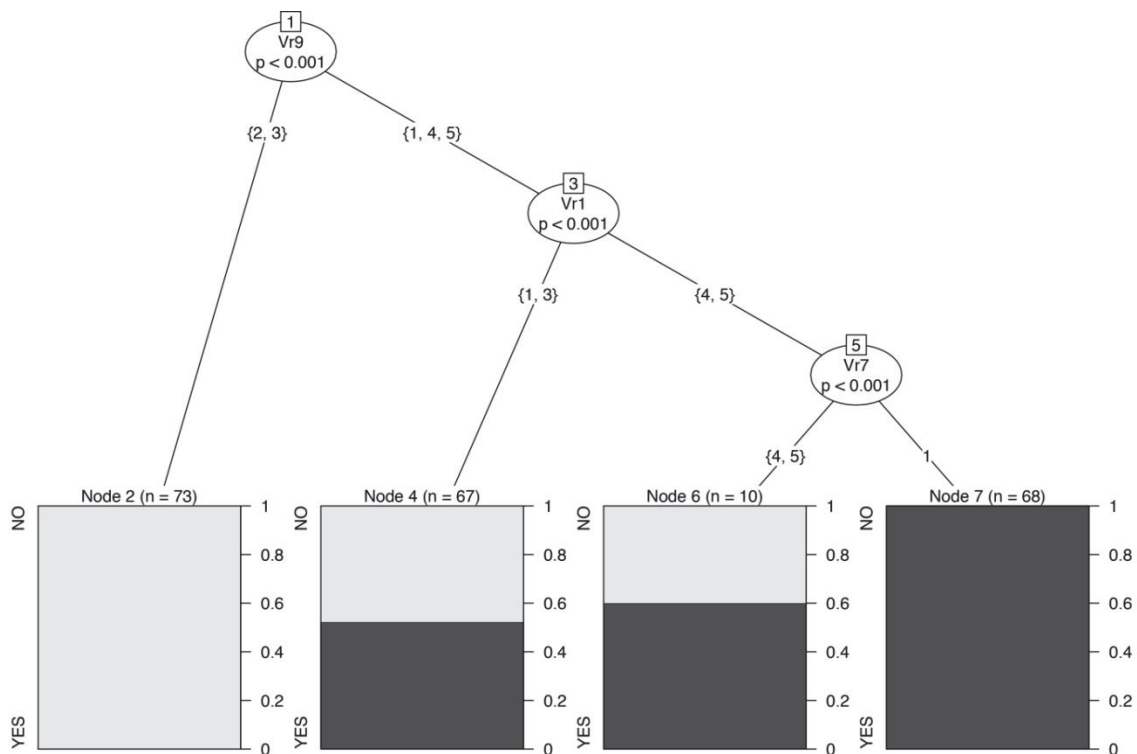
Annexe 1 : Définition de la taille de l'arbre nécessaire (Arbre de classification simple).



Annexe 1 Bis : Construction de l'arbre de classification simple.



Annexe 2 : Construction de l'arbre conditionnel.



Annexe 3 : Codage du modèle de Random Forest en R, interface R Studio.

```
## Required Libraries
require(caret)
require(dplyr)
require(ggplot2)

## set a random seed
set.seed(754)

## Build the model
## First, set up the control parameter to train with the 10-fold cross validation in 3
## repetitions
control <- trainControl(method= "repeatedcv", number= 10, repeats= 10, verboseIter =
FALSE)

## random forests predictions are based on generation of multiple classification trees
model_rf <- train(group~.,
  data = alex.train,
  method = "rf",
  preProcess = NULL ,
  trControl = control)

roc_imp2 <- varImp(model_rf, scale = FALSE)
str(roc_imp2)
## ROC curve variable importance
plot(roc_imp2, top = 20)

## confuion matrix
confusionMatrix(predict(model_rf, alex.test[, !(names(alex.test) %in% c("group"))]),
alex.test$group)
```

Références Bibliographiques :

1. Glehen O, Osinsky D, Beaujard AC, Gilly FN. Natural history of peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:729–739
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000;88:358–363
3. Chau I. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer -pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2395-2403
4. Chu D.Z., Lang N.P., Thompson C. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors *Cancer* 1989 ; 63 : 364-367
5. Jayne D.G., Fook S., Loi C., Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer *Br. J. Surg.* 2002 ; 89 : 1545-1550
6. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery.* 1985;98:414–422
7. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures *Ann Surg* 1995 ; 221 : 29-42
8. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg.* 2004;91:747–754
9. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27:681–685
10. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., Bereder J.M., Quenet F., Sideris L. , et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients *Cancer* 2010 ; 116 : 5608-5618
11. Sugarbaker P.H., Alderman R., Edwards G., Marquardt C.E., Gushchin V., Esquivel J, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 635-644

12. Elias D., Gilly F.N., Glehen O. Carcinoses péritonéales d'origine digestive et primitive Paris: Arnette (2008)
13. Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am.* 2001 Oct;10(4):915-33
14. Mariette C., Alves A., Benoist S., Bretagnol F., Mabrut J.Y., Slim K. Soins périopératoires en chirurgie digestive. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCDD) *Ann Chir* 2005 ; 130 : 108-124
15. Elias D., Antoun S., Raynard B., Puizillout J.M., Sabourin J.C., Ducreux M., et al. Traitement des carcinoses péritonéales par exérèse complète et chimiohyperthermie intrapéritonéale. Étude de phase I-II permettant de définir la meilleure procédure technique *Chirurgie* 1999 ; 124 : 380-389
16. Esquivel J., Sticca R., Sugarbaker P., Levine E., Yan T.D., Alexander R., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 128-133
17. Elias D., Bonnay M., El Otmany A., Paci A., Ducreux M., Antoun S., et al. Pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in more and more hypotonic solutions in human, after complete resection of peritoneal carcinomatosis *Oncology* 2002 ; 63 : 346-352
18. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El Otmani A, et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 267-272
19. Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg*, 28 (2004), pp. 1040-1045
20. Elias D, Quenet F, Goéré D. Current status and future directions in the treatment of peritoneal dissemination from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012 Oct;21(4) : 611-23
21. Faron M, Macovei R, Goéré D, Honoré C, Benhaim L, Elias D. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* (2016) 23:114–119
22. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004;5:219–228
23. Sugarbaker PH, Averbach AM, Jacquet P, Stuart OA, Stephens AD. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) with mitomycin C. *Surg Technol Int.* 1996;5:245–249

24. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH, editor. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Boston: Kluwer Academic publishers. 1996:359–74
25. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy: The surgeon's role. *Langenbeck's Arch Surg*. 1999;384:576-87
26. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic Factors of Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *ScientificWorldJournal*. 2013 Apr 18;2013:978394
27. Van Oudheusden TR1, Braam HJ, Luyer MD, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Peritoneal cancer patients not suitable for cytoreductive surgery and HIPEC during explorative surgery: risk factors, treatment options, and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Apr;22(4):1236-42
28. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2013;100(2):285-92
29. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254–61
30. Gomez-Portilla A, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98:228–31
31. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010 Janvier 1; 28 (1): 63-8
32. Elias D, Mariani A, Cloutier AS, Blot F, Goéré D, et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol*. 2014 novembre; 40 (11): 1467-73
33. Goere D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep. 22 (9): 2958-64
34. Elias D, Souadka A, Fayard F, Mauguén A, Dumont F, Honore C, Goere D. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol*. 2012 Jun;38(6):503-8
35. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009 Feb;16(2):327-33

36. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010 Nov 1;102(6):565-70
37. Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT versus PET/CT. *Abdom Imaging* 2008;33:87–93
38. Pfannenbergl C, Königsrainer I , Aschoff P , Öksüz MO, et al. 18F-FDG-PET/CT to Select Patients with Peritoneal Carcinomatosis for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009 mai; 16 (5): 1295-303
39. De Bree E, Koops W, Kroger R, VanRuth S, Whitkamp AJ, Zoetmulder JAN. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J SurgOncol* 2004;86:64–73
40. De Bree E, Koops W, Kroger R, VanRuth S, Verwaal VJ, Zoetmulder JAN. Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *EJSO* 2006; 32:65–71
41. Koh JL, Yan T, Gleen D, Morris D. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal index in colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:327–33
42. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009 Jan 1;99(1):9-15
43. Chua TC, Morris DL , Esquivel J. Impact du score de gravité de la maladie de surface péritonéale sur la survie chez les patients atteints de cancer colorectal carcinomatose péritonéale subissant une cytoréduction complète et une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale. *Ann Surg Oncol*. 2010 mai; 17 (5): 1330-6
44. Sleightholm R, Foster JM, Smith L, Ceelen W, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution evaluation of 1,051 advanced ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: An introduction of the peritoneal surface disease severity score. *J Surg Oncol*. 2016 Déc. 114 (7): 779-784
45. Yoon W, Alame A, Berri R. Peritoneal Surface Disease Severity Score as a predictor of resectability in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Am J Surg*. 2014 Mar;207(3):403-7; discussion 406-7
46. Maclin PS, Dempsey J, Brooks J, Rand J. Using neural networks to diagnose cancer. *J Med Syst*. 1991 Feb; 15(1):11-9

47. Cicchetti DV. Neural networks and diagnosis in the clinical laboratory: state of the art. *Clin Chem.* 1992 Jan; 38(1):9-10
48. Simes RJ. Treatment selection for cancer patients: application of statistical decision theory to the treatment of advanced ovarian cancer. *J Chronic Dis.* 1985; 38(2):171-86
49. Bocchi L, Coppini G, Nori J, Valli G. Detection of single and clustered microcalcifications in mammograms using fractals models and neural networks. *Med Eng Phys.* 2004 May; 26(4):303-12
50. Petricoin EF, Liotta LA. SELDI-TOF-based serum proteomic pattern diagnostics for early detection of cancer. *Curr Opin Biotechnol.* 2004 Feb; 15(1):24-30
51. Cruz JA, Wishart DS. Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Inform.* 2007 Feb 11; 2:59-77
52. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J.* 2014 Nov 15;13:8-17

Mots-Clés

Carcinose Péritonéale

Chirurgie de cytoréduction

Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP)

Résécabilité

Machine Learning

Intelligence artificielle

Résumé

Introduction : L'objectif de cette étude était de prédire la résecabilité de la CP en utilisant un modèle de ML d'aide à la décision, chez des patients éligibles à une procédure de CRS associée à une CHIP.

Matériels et Méthodes : L'étude a été réalisée en intention de traiter, à partir de trois bases de données, deux rétrospectives et une prospective entre janvier 2000 et décembre 2015. Un score de propension a permis d'obtenir deux groupes de patients comparables et appariés. Les deux groupes de patients sont ainsi répartis entre un groupe non résection et un groupe résection. Ensuite, plusieurs modèles d'algorithmes de classification ont été étudiés (classification simple, par arbre conditionnel, SVM, Random Forest) afin de déterminer le modèle ayant la performance de précision la plus élevée.

Résultats : Après réalisation du score de propension, deux groupes de 155 patients ont été obtenus, un groupe non résection et un groupe résection. Neuf critères de non-résecabilité ont été retenus traduisant l'atteinte d'organe. Ils ont été recodés afin d'en préciser l'importance. Cinq algorithmes de classification ont été testés. La base d'entraînement comprenait 218 patients et la base test 92. Le modèle de Random Forest était le plus performant avec une précision de presque 98%. Seulement deux erreurs de prédiction ont été observées.

Conclusion : Un modèle de ML par Random Forest nous a permis de prédire la résecabilité d'une CP. L'implémentation d'un plus grand nombre de patients permettra d'améliorer la précision de la prédiction. L'implémentation de variables supplémentaires comme la cœlioscopie pourrait permettre de diminuer le nombre de procédure « O&C ».

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au-dessus de
mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ;
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de
classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales
contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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