



# Étude rétrospective et mono institutionnelle des facteurs pronostiques cliniques, biologiques et génétiques des patientes mutées BRCA suivies à l'Institut Curie pour un cancer de l'ovaire

Victoire de Castelbajac

## ► To cite this version:

Victoire de Castelbajac. Étude rétrospective et mono institutionnelle des facteurs pronostiques cliniques, biologiques et génétiques des patientes mutées BRCA suivies à l'Institut Curie pour un cancer de l'ovaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02095012

**HAL Id: dumas-02095012**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02095012>**

Submitted on 10 Apr 2019

**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.

**Etude rétrospective et monoinstitutionnelle des facteurs pronostiques cliniques, biologiques et génétiques des patientes mutées BRCA suivies à l'Institut Curie pour un cancer de l'ovaire**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 16 Novembre 2018**

**Par Madame Victoire DE CASTELBAJAC**

**Née le 20 février 1989 à Auch (32)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de GYNÉCOLOGIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur BRETELLE Florence**

**Monsieur le Professeur CARCOPINO Xavier**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) SABATIER Renaud**

**Madame le Docteur DUBOT Coraline**

**Président**

**Assesseur**

**Assesseur**

**Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- . à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- . aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- . aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- . à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- . pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- . aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* **Préparation à l'ECN** : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

|    |                        |    |                           |
|----|------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge         | MM | FIGARELLA Jacques         |
|    | ALDIGHERI René         |    | FONTES Michel             |
|    | ALESSANDRINI Pierre    |    | FRANCOIS Georges          |
|    | ALLIEZ Bernard         |    | FUENTES Pierre            |
|    | AQUARON Robert         |    | GABRIEL Bernard           |
|    | ARGEME Maxime          |    | GALINIER Louis            |
|    | ASSADOURIAN Robert     |    | GALLAIS Hervé             |
|    | AUFFRAY Jean-Pierre    |    | GAMERRE Marc              |
|    | AUTILLO-TOUATI Amapola |    | GARCIN Michel             |
|    | AZORIN Jean-Michel     |    | GARNIER Jean-Marc         |
|    | BAILLE Yves            |    | GAUTHIER André            |
|    | BARDOT Jacques         |    | GERARD Raymond            |
|    | BARDOT André           |    | GEROLAMI-SANTANDREA André |
|    | BERARD Pierre          |    | GIUDICELLI Roger          |
|    | BERGOIN Maurice        |    | GIUDICELLI Sébastien      |
|    | BERNARD Dominique      |    | GOUDARD Alain             |
|    | BERNARD Jean-Louis     |    | GOUIN François            |
|    | BERNARD Pierre-Marie   |    | GRISOLI François          |
|    | BERTRAND Edmond        |    | GROULIER Pierre           |
|    | BISSET Jean-Pierre     |    | HADIDA/SAYAG Jacqueline   |
|    | BLANC Bernard          |    | HASSOUN Jacques           |
|    | BLANC Jean-Louis       |    | HEIM Marc                 |
|    | BOLLINI Gérard         |    | HOUEL Jean                |
|    | BONGRAND Pierre        |    | HUGUET Jean-François      |
|    | BONNEAU Henri          |    | JAQUET Philippe           |
|    | BONNOIT Jean           |    | JAMMES Yves               |
|    | BORY Michel            |    | JOUE Paulette             |
|    | BOTTA Alain            |    | JUHAN Claude              |
|    | BOURGEADE Augustin     |    | JUIN Pierre               |
|    | BOUVENOT Gilles        |    | KAPHAN Gérard             |
|    | BOUYALA Jean-Marie     |    | KASBARIAN Michel          |
|    | BREMOND Georges        |    | KLEISBAUER Jean-Pierre    |
|    | BRICOT René            |    | LACHARD Jean              |
|    | BRUNET Christian       |    | LAFFARGUE Pierre          |
|    | BUREAU Henri           |    | LAUGIER René              |
|    | CAMBOULIVES Jean       |    | LEVY Samuel               |
|    | CANNONI Maurice        |    | LOUCHET Edmond            |
|    | CARTOUZOU Guy          |    | LOUIS René                |
|    |                        |    | LUCIANI Jean-Marie        |
|    | CHAMLIAN Albert        |    | MAGALON Guy               |
|    | CHARREL Michel         |    | MAGNAN Jacques            |
|    | CHAUVEL Patrick        |    | MALLAN- MANCINI Josette   |
|    | CHOUX Maurice          |    | MALMEJAC Claude           |
|    | CIANFARANI François    |    | MATTEI Jean François      |
|    | CLEMENT Robert         |    | MERCIER Claude            |
|    | COMBALBERT André       |    | METGE Paul                |
|    | CONTE-DEVOLX Bernard   |    | MICHOTÉY Georges          |
|    | CORRIOL Jacques        |    | MILLET Yves               |
|    | COULANGE Christian     |    | MIRANDA François          |
|    | DALMAS Henri           |    | MONFORT Gérard            |
|    | DE MICO Philippe       |    | MONGES André              |
|    | DELARQUE Alain         |    | MONGIN Maurice            |
|    | DEVIN Robert           |    | MONTIES Jean-Raoul        |
|    | DEVRED Philippe        |    | NAZARIAN Serge            |
|    | DJIANE Pierre          |    | NICOLI René               |
|    | DONNET Vincent         |    | NOIRCLERC Michel          |
|    | DUCASSOU Jacques       |    | OLMER Michel              |
|    | DUFOUR Michel          |    | OREHEK Jean               |
|    | DUMON Henri            |    | PAPY Jean-Jacques         |
|    | FARNARIER Georges      |    | PAULIN Raymond            |
|    | FAVRE Roger            |    | PELOUX Yves               |
|    | FIECHI Marius          |    | PENAUD Antony             |

MM

PENE Pierre PIANA  
Lucien PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis POITOUT  
Dominique PONCET  
Michel POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

ROUX Michel RUFO  
Marcel SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques SAN  
MARCO Jean-Louis

**SANKALE Marc**

SARACCO Jacques SARLES  
Jean-Claude SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain SCOTTO  
Jean-Claude SEBAHOUN  
Gérard SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René STAHL  
André TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette

**THOMASSIN Jean-Marc**

UNAL Daniel VAGUE  
Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel

**VIALETTES Bernard**

WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

|                     |                                                                                                                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1967                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | DADI (Italie)<br>CID DOS SANTOS (Portugal)                                                                                                            |
| 1974                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)<br>T.A. LAMBO (Suisse)                                                                                                   |
| 1975                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | O. SWENSON (U.S.A.)<br>Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)                                                                                    |
| 1976                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | P. FRANCHIMONT (Belgique)<br>Z.J. BOWERS (U.S.A.)                                                                                                     |
| 1977                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)<br>C.GIBBS (U.S.A.)<br>J. DACIE (Grande-Bretagne)                                                                     |
| 1978                |                                                                                                                                                       |
| M. le Président     | F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)                                                                                                                   |
| 1980                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | A. MARGULIS (U.S.A.)<br>R.D. ADAMS (U.S.A.)                                                                                                           |
| 1981                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | H. RAPPAPORT (U.S.A.)<br>M. SCHOU (Danemark)<br>M. AMENT (U.S.A.)<br>Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)<br>S. REFSUM (Norvège)                           |
| 1982                |                                                                                                                                                       |
| M. le Professeur    | W.H. HENDREN (U.S.A.)                                                                                                                                 |
| 1985                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | S. MASSRY (U.S.A.)<br>KLINSMANN (R.D.A.)                                                                                                              |
| 1986                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | E. MIHICH (U.S.A.)<br>T. MUNSAT (U.S.A.)<br>LIANA BOLIS (Suisse)<br>L.P. ROWLAND (U.S.A.)                                                             |
| 1987                |                                                                                                                                                       |
| M. le Professeur    | P.J. DYCK (U.S.A.)                                                                                                                                    |
| 1988                |                                                                                                                                                       |
| MM. les Professeurs | R.<br>BERGUER (U.S.A.)<br>W.K. ENGEL (U.S.A.)<br>V. ASKANAS (U.S.A.)<br>J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)<br>A. DAVIGNON (Canada)<br>A. BETTARELLO (Brésil) |
| 1989                |                                                                                                                                                       |
| M. le Professeur    | P. MUSTACCHI (U.S.A.)                                                                                                                                 |

|                         |                                                                                                                |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1990</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | J.G. MC LEOD (Australie)<br>J. PORTER (U.S.A.)                                                                 |
| <b>1991</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | J. Edward MC DADE (U.S.A.)<br>W. BURGDORFER (U.S.A.)                                                           |
| <b>1992</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | H.G. SCHWARZACHER (Autriche)<br>D. CARSON (U.S.A.)<br>T. YAMAMURO (Japon)                                      |
| <b>1994</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | G. KARPATI (Canada)<br>W.J. KOLFF (U.S.A.)                                                                     |
| <b>1995</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | D. WALKER (U.S.A.)<br>M. MULLER (Suisse)<br>V. BONOMINI (Italie)                                               |
| <b>1997</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | C. DINARELLO (U.S.A.)<br>D. STULBERG (U.S.A.)<br>A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)<br>P.I. BRANEMARK (Suède) |
| <b>1998</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | O. JARDETSKY (U.S.A.)                                                                                          |
| <b>1999</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)<br>D. COLLEN (Belgique)<br>S. DIMAURO (U. S. A.)                                   |
| <b>2000</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | D. SPIEGEL (U. S. A.)<br>C. R. CONTI (U.S.A.)                                                                  |
| <b>2001</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | P-B. BENNET (U. S. A.)<br>G. HUGUES (Grande Bretagne)<br>J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)                       |
| <b>2002</b>             |                                                                                                                |
| MM. les Professeurs     | M. ABEDI (Canada)<br>K. DAI (Chine)                                                                            |
| <b>2003</b>             |                                                                                                                |
| M. le Professeur<br>Sir | T. MARRIE (Canada)<br>G.K. RADDA (Grande Bretagne)                                                             |
| <b>2004</b>             |                                                                                                                |
| M. le Professeur        | M. DAKE (U.S.A.)                                                                                               |
| <b>2005</b>             |                                                                                                                |
| M. le Professeur        | L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)                                                                                     |
| <b>2006</b>             |                                                                                                                |
| M. le Professeur        | A. R. CASTANEDA (U.S.A.)                                                                                       |
| <b>2007</b>             |                                                                                                                |
| M. le Professeur        | S. KAUFMANN (Allemagne)                                                                                        |

## EMERITAT

### 2008

|                   |                   |            |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur  | LEVY Samuel       | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | PONCET Michel     | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | KASBARIAN Michel  | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | ROBERTOUX Pierre  | 31/08/2011 |

### 2009

|                  |                 |            |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre   | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

### 2010

|                  |                |            |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

### 2011

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique  | 31/08/2015 |

### 2012

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles      | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2015 |

### 2013

|                  |                            |            |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre             | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick            | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean               | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François        | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel                | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard            | 31/08/2016 |

### 2014

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre      | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc        | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy         | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

### 2015

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian   | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2016 |



**2016**

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre   | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian  | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre        | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger       | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel     | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge    | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles    | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETES Bernard  | 31/08/2019 |

**2017**

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick     | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean        | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger         | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard    | 31/08/2018 |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

|                              |                                |                                 |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert    | CHOSSEGROS Cyrille             | GRIMAUD Jean-Charles            |
| ALBANESE Jacques             | CLAVERIE Jean-Michel Surnombre | GROB Jean-Jacques               |
| ALIMI Yves                   | COLLART Frédéric               | GUEDJ Eric                      |
| AMABILE Philippe             | COSTELLO Régis                 | GUIEU Régis                     |
| AMBROSI Pierre               | COURBIERE Blandine             | GUIS Sandrine                   |
| ANDRE Nicolas                | COWEN Didier                   | GUYE Maxime                     |
| ARGENSON Jean-Noël           | CRAVELLO Ludovic               | GUYOT Laurent                   |
| ASTOUL Philippe              | CUISSET Thomas                 | GUYS Jean-Michel                |
| ATTARIAN Shahram             | CURVALE Georges                | HABIB Gilbert                   |
| AUDOUIN Bertrand             | DA FONSECA David               | HARDWIGSEN Jean                 |
| AUQUIER Pascal               | DAHAN-ALCARAZ Laetitia         | HARLE Jean-Robert               |
| AVIERINOS Jean-François      | DANIEL Laurent                 | HOFFART Louis                   |
| AZULAY Jean-Philippe         | DARMON Patrice                 | HOUVENAEGHEL Gilles             |
| BAILLY Daniel                | D'ERCOLE Claude                | JACQUIER Alexis                 |
| BARLESI Fabrice              | D'JOURNO Xavier                | JOURDE-CHICHE Noémie            |
| BARLIER-SETTI Anne           | DEHARO Jean-Claude             | JOUBE Jean-Luc                  |
| BARTHET Marc                 | DELPERO Jean-Robert            | KAPLANSKI Gilles                |
| BARTOLI Jean-Michel          | DENIS Danièle                  | KARSENTY Gilles                 |
| BARTOLI Michel               | DESSEIN Alain Surnombre        | KERBAUL François                |
| BARTOLIN Robert Surnombre    | DESSI Patrick                  | KRAHN Martin                    |
| BARTOLOMEI Fabrice           | DISDIER Patrick                | LAFFORGUE Pierre                |
| BASTIDE Cyrille              | DODDOLI Christophe             | LAGIER Jean-Christophe          |
| BENSOUSSAN Laurent           | DRANCOURT Michel               | LAMBAUDIE Eric                  |
| BERBIS Philippe              | DUBUS Jean-Christophe          | LANCON Christophe               |
| BERDAH Stéphane              | DUFFAUD Florence               | LA SCOLA Bernard                |
| BERLAND Yvon Surnombre       | DUFOUR Henry                   | LAUNAY Franck                   |
| BERNARD Jean-Paul            | DURAND Jean-Marc               | LAVIEILLE Jean-Pierre           |
| BEROUD Christophe            | DUSSOL Bertrand                | LE CORROLLER Thomas             |
| BERTUCCI François            | ENJALBERT Alain Surnombre      | LE TREUT Yves-Patrice Surnombre |
| BLAISE Didier                | EUSEBIO Alexandre              | LECHEVALLIER Eric               |
| BLIN Olivier                 | FAKHRY Nicolas                 | LEGRE Régis                     |
| BLONDEL Benjamin             | FAUGERE Gérard Surnombre       | LEUCHER-MICHEL Marie-Pascale    |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie       | FELICIAN Olivier               | LEONE Marc                      |
| BONELLO Laurent              | FENOLLAR Florence              | LEONETTI Georges                |
| BONNET Jean-Louis            | FIGARELLA/BRANGER Dominique    | LEPIDI Hubert                   |
| BOTTA/FRIDLUND Danielle      | FLECHER Xavier                 | LEVY Nicolas                    |
| BOUBLI Léon                  | FOURNIER Pierre-Edouard        | MACE Loïc                       |
| BOYER Laurent                | FRANCES Yves Surnombre         | MAGNAN Pierre-Edouard           |
| BREGEON Fabienne             |                                | MARANINCHI Dominique Surnombre  |
| BRETELLE Florence            | FUENTES Stéphane               | MARTIN Claude Surnombre         |
| BROUQUI Philippe             | GABERT Jean                    | MATONTI Frédéric                |
| BRUDER Nicolas               | GAINNIER Marc                  | MEGE Jean-Louis                 |
| BRUE Thierry                 | GARCIA Stéphane                | MERROT Thierry                  |
| BRUNET Philippe              | GARIBOLDI Vlad                 | METZLER/GUILLEMAIN Catherine    |
| BURTEY Stéphane              | GAUDART Jean                   | MEYER/DUTOIR Anne               |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier      | GAUDY-MARQUESTE Caroline       | MICCALEF/ROLL Joëlle            |
| CASANOVA Dominique           | GENTILE Stéphanie              | MICHEL Fabrice                  |
| CASTINETTI Frédéric          | GERBEAUX Patrick               | MICHEL Gérard                   |
| CECCALDI Mathieu             | GEROLAMI/SANTANDREA René       | MICHELET Pierre                 |
| CHABOT Jean-Michel           | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | MILH Mathieu                    |
| CHAGNAUD Christophe          | GIORGI Roch                    | MOAL Valérie                    |
| CHAMBOST Hervé               | GIOVANNI Antoine               | MONCLA Anne                     |
| CHAMPSAUR Pierre             | GIRARD Nadine                  | MORANGE Pierre-Emmanuel         |
| CHANEZ Pascal                | GIRAUD/CHABROL Brigitte        | MOULIN Guy                      |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GRONCALVES Anthony             | MOUTARDIER Vincent              |
| CHARREL Rémi                 | GORINCOUR Guillaume            | MUNDLER Olivier Surnombre       |
| CHARPIN Denis Surnombre      | GRANEL/REY Brigitte            | NAUDIN Jean                     |
| CHAUMOITRE Kathia            | GRANVAL Philippe               | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier   |
| CHIARONI Jacques             | GREILLIER Laurent              | NICOLLAS Richard                |
| CHINOT Olivier               | GRILLO Jean-Marie Surnombre    | OLIVE Daniel                    |

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
SAMBUC Roland Surnombre  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

## PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

## PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                                 |                                  |                          |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| ACHARD Vincent (disponibilité)  | FABRE Alexandre                  | NINOVE Laetitia          |
| ANGELAKIS Emmanouil             | FOLETTI Jean- Marc               | NOUGAIREDE Antoine       |
| ATLAN Catherine (disponibilité) | FOUILLOUX Virginie               | OLLIVIER Matthieu        |
| BARTHELEMY Pierre               | FROMONOT Julien                  | LOUDIN Claire            |
| BARTOLI Christophe              | GABORIT Bénédicte                | OVAERT Caroline          |
| BEGE Thierry                    | GASTALDI Marguerite              | PAULMYER/LACROIX Odile   |
| BELIARD Sophie                  | GELSI/BOYER Véronique            | PERRIN Jeanne            |
| BERBIS Julie                    | GIUSIANO Bernard                 | RANQUE Stéphane          |
| BERGE-LEFRANC Jean-Louis        | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie      | REY Marc                 |
| BEYER-BERJOT Laura              | GONZALEZ Jean-Michel             | ROBERT Philippe          |
| BIRNBAUM David                  | GOURIET Frédérique               | SABATIER Renaud          |
| BONINI Francesca                | GRAILLON Thomas                  | SARI-MINODIER Irène      |
| BOUCRAUT Joseph                 | GRISOLI Dominique                | SARLON-BARTOLI Gabrielle |
| BOULAMERY Audrey                | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné        | SAVEANU Alexandru        |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine          | GUIDON Catherine                 | SECQ Véronique           |
| BUFFAT Christophe               | HAUTIER/KRAHN Aurélie            | TOGA Caroline            |
| CAMILLERI Serge                 | HRAIECH Sami                     | TOGA Isabelle            |
| CARRON Romain                   | KASPI-PEZZOLI Elise              | TROUSSE Delphine         |
| CASSAGNE Carole                 | L'OLLIVIER Coralie               | TUCHTAN-TORRENTS Lucile  |
| CHAUDET Hervé                   | LABIT-BOUVIER Corinne            | VALLI Marc               |
| COZE Carole                     | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | VELY Frédéric            |
| DADOUN Frédéric (disponibilité) | LAGIER Aude (disponibilité)      | VION-DURY Jean           |
| DALES Jean-Philippe             | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | ZATTARA/CANNONI Hélène   |
| DAUMAS Aurélie                  | LEVY/MOZZICONACCI Annie          |                          |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle          | LOOSVELD Marie                   |                          |
| DEL VOLGO/GORI Marie-José       | MANCINI Julien                   |                          |
| DELLIAUX Stéphane               | MARY Charles                     |                          |
| DESPLAT/JEGO Sophie             | MASCAUX Céline                   |                          |
| DEVEZE Arnaud Disponibilité     | MAUES DE PAULA André             |                          |
| DUBOURG Grégory                 | MILLION Matthieu                 |                          |
| DUFOUR Jean-Charles             | MOTTOLA GHIGO Giovanna           |                          |
| EBBO Mikaël                     | NGUYEN PHONG Karine              |                          |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

(mono-appartenants)

|                              |                              |                          |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| ABU ZAINEH Mohammad          | DEGIOANNI/SALLE Anna         | POGGI Marjorie           |
| BARBACARU/PERLES T. A.       | DESNUES Benoît               | RUEL Jérôme              |
| BERLAND/BENHAÏM Caroline     |                              | STEINBERG Jean-Guillaume |
| BOUCAULT/GARROUSTE Françoise | MARANINCHI Marie             | THOLLON Lionel           |
| BOYER Sylvie                 | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky        | THIRION Sylvie           |
| COLSON Sébastien             | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | VERNA Emeline            |

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN**

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
 LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
 DANIEL Laurent (PU-PH)  
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
 GARCIA Stéphane (PU-PH)  
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
 BRUDER Nicolas (PU-PH)  
 KERBAUL François (PU-PH)  
 LEONE Marc (PU-PH)  
 MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre  
 MICHEL Fabrice (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)  
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre  
 GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
 VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
 DRANCOURT Michel (PU-PH)  
 FENOLLAR Florence (PU-PH)  
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
 RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
 DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
 ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre  
 GABERT Jean (PU-PH)  
 GUIEU Régis (PU-PH)  
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
 FROMONOT Julien (MCU-PH)  
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

#### CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

#### CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

#### CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

#### CHIRURGIE VASCULAIRE : MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

#### HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

#### DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

#### DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

#### ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

#### PIDEMOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

#### CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

#### CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

#### CHIRURGIE PLASTIQUE,

#### RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE : BRÛLOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

#### GASTROENTEROLOGIE : HEPATOLOGIE : ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

#### GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

#### GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE : GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

# OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

NICOLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

# PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Corinne (MCU-PH)

MARY Charles (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

# PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

SARLES Jacques (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

ODIN Claire (MCU-PH)

OVAERT Caroline (MCU-PH)

# PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

# CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

# RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

GORINCOUR Guillaume (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

# REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINIER Marc (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

# RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

# PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -

# PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

VALLI Marc (MCU-PH)

# PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

# PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGON Fabienne (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

GABORIT Bénédicte (MCU-PH)

REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

# PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLES Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre

GREILLIER Laurent (PU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

# THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

# UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)



## REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord les membres du jury pour votre présence aujourd'hui :

Professeur Florence Bretelle, merci pour l'encadrement et le soutien des internes en gynécologie médicale, mission complexe dans une maison de gynécologues obstétriciens confirmés. J'ai énormément appris à vos côtés durant mon internat, et notamment mon semestre de diagnostic prénatal, et j'espère à l'avenir pouvoir garder mes acquis en échographie.

Professeur Xavier Carcopino, merci pour ton encadrement durant les deux semestres passés à l'hôpital Nord, ta pédagogie en garde et au cours de mon semestre de chirurgie ont énormément apporté à cette année de formation intense.

Docteur Sabatier, merci Renaud pour ta sympathie et ton soutien durant mon année à l'IPC. Je suis sûre que nous aurons l'occasion de travailler ensemble à l'avenir autour de l'onco-gynéco !

Un immense merci à Docteur Coraline Dubot. Merci pour ton accueil à Curie, ta gentillesse, ton professionnalisme et ton soutien sans faille durant ces longs mois de travail. Je n'oublierais jamais mon semestre en recherche clinique à St Cloud, et j'ai adoré travailler avec toi. J'espère que nous pourrons toujours travailler ensemble à l'avenir.

Un grand merci à Docteur Delphine Hequet, merci pour ton soutien durant ce travail de thèse, merci pour tes grandes capacités d'analyses statistiques qui m'ont décidé à apprendre à coder sur R même si je ne comprenais rien la plupart du temps. Merci pour ton accueil chaleureux lors de mon arrivée à Curie, et ton suivi tout au long de l'année.

Merci Maman pour votre soutien durant ces 10 (+1) années d'études. Vous m'avez soutenu pendant les 7 années à Toulouse, et c'était très important pour moi. Les week-ends à la maison et les déjeuners place des Carmes étaient de vrais bols d'air.

Vous êtes un exemple de courage et de détermination que j'aurais peu de chance de rencontrer à l'avenir. Maintenant il est temps de profiter de la vie ☺ (J'en connais un qui dirait pareil).

A mes frère et sœurs :

Chachon ma sœur aînée adorée, la reine de l'humour, tu as toujours été d'un puissant soutien et maintenant je te rends la pareille. J'adore notre complicité malgré nos 9 ans de différence. Sache que je serais toujours là pour toi et que je ne te lâcherais pas la grappe.

Clem, sache que même si tu es loin, je pense à toi et tu peux compter sur moi, même en dehors de mes compétences gynécologiques, parce que moi aussi je suis majeure et vaccinée. J'ai hâte de rencontrer la/le deuxième ☺ (t'as vu je garde vachement bien le secret

médical), et je suis contente que JB et toi soyez heureux à Dubai. Je te promets que je viendrais vous voir même si je suis phobique des malls.

Mayayou, la reportère socialo, sache que même si parfois tu me les brises menu, on sera toujours les plus complices han. J'admire ton travail de journaliste et je suis contente de voir que tu fais attention à ne pas dépasser les limites. J'ai hâte de revenir à Istanbul, et j'espère que tu comptes y rester un peu parce que cette ville sans toi ça ne serait pas pareil.

Gogo, mon frère chéri, sache que je suis fière de toi. Le vin est un domaine qui te va à ravir et c'est grâce à cette belle passion que j'ai pu atterrir à Curie, et je t'en remercie. Pour t'avoir entendu parler, tu t'y connais déjà beaucoup, quand mes propres connaissances s'arrêtent à demander si ce vin nature ne sent pas trop la bouse de vache. J'espère que tu vas enfin réussir à prendre réellement ton indépendance dans tous les sens du terme. Ouvrez ouvrez la cage auxxxx oiseauuxxx.

A mes formidables nièces Charlotte, Céleste, Rose (et futur baby), vous êtes le soleil de la maison, et je vous aime très fort.

To Matthew, my old bro in law, you are surely very important for me and I enjoy talking to you for hours.

A François Vogel, mon meilleur ami, mon frère adoptif, sache que la vie n'est plus la même depuis qu'on se connaît (on va éviter de compter les années) et tu as toujours fait preuve d'une grande fidélité et d'une amitié sans faille. Je suis dingue de mon filleul Simon, j'adore Loulou, et Marion est comme notre 5ème sœur. Vous faites partie de la famille et ça n'est pas près de changer.

A Colette et Denis, mes deuxièmes parents, nos chers voisins, vous avez été d'importants acteurs de mon éducation et votre gentillesse et fidélité m'ont accompagnée durant toute mon enfance. Je vous dois beaucoup. Merci.

A Annie Brouchet, ton soutien, ton accueil et ta gentillesse m'ont permis de traverser ses années d'études avec la détermination qui te caractérise et je prends exemple sur toi tous les jours. Merci encore pour ta présence aujourd'hui.

A Laurent Brouchet, merci de m'avoir sorti la tête du brouillard pendant ma première année d'études, on peut dire que sans toi je n'y serais pas arrivée. Tu m'as permis d'avoir la force de redoubler et de rester déterminée. Merci pour tes conseils et tes éclairages sur mes choix d'avenir.

Je ne pourrais jamais assez vous remercier Annie et toi.

A Francesca, amore, tu es ma plus belle rencontre depuis longtemps, et mon année à Paris n'aurait pas été la même chose sans toi. Et l'année à venir à Curie sera, j'en suis certaine, très riche en émotions ☺ .

A Marie Diaz et Madame Marion Paillassat-Fiquet-de l'Union, merci les filles pour votre amitié sans faille. Ravie de voir qu'on est toujours aussi intelligentes quand on se retrouve. A

Sarah Eveno, j'admire ton courage et ta solidité. Et ton potentiel en soirée aussi. Vous êtes mes Croquetas Power Rangers.

A ma petite Margot chérie, ma cousine, ma sœur je sais plus. Je suis tellement contente d'être avec toi à Paris, notre complicité sera toujours solide car on s'adore.

A mon cousin absorbant Clément, je me souviendrais toujours de mon choix d'internat fait pendant le décollage de notre avion pour l'Éthiopie. Vivement qu'on y retourne !!

A tous mes copains Gersois, Toulousains, Basques, Marseillais, Parisiens, etc etc, merci pour votre amitié et fidélité durant mon Tour de France de la Médecine.

Spéciale dédicace aux marseillaises : A la crinière d'Axelle, la folie de Cécile, la coolitude de Marie, à la voix de Bouchat, la douceur de Charline, à l'humour d'Amir (toujours doué pour apparaître quelque part lui).

A Parrain, j'aime notre relation de complicité, qui malgré nos vies très différentes, reste solide et toujours privilégié. J'admire votre capacité créative toujours grandissante et passionnante. Votre vie avec Pauline a pris une belle tournure de renouveau.

Vous pouvez compter sur moi et j'ai hâte de venir vous rendre visite en Italie.

A Marraine, cette colocation durant 4 mois nous a permis de tisser de vrais liens de complicité. Je te dois beaucoup, tu m'as écoutée, supportée, nourrie, blanchie, et j'espère pouvoir te le rendre un jour. Tu es un exemple de force de caractère rarement rencontré, et je t'admire beaucoup. Sache que je serais toujours là pour toi. Et j'ai hâte de te raconter de nouvelles histoires pour t'entendre rire.

A mon cher Oncle Dave, grand chercheur et bien trop modeste, qui prenait le temps de me raconter ses travaux de recherche fondamentale, avec sa si grande gentillesse et humilité. Un magnifique exemple à suivre.

Enfin,

A Papa, qui aurait été tout content de me voir en robe de thèse aujourd'hui. Tu es parti beaucoup trop tôt et a laissé un trou béant dans ma vie.

Sache que l'amour de certaines personnes permet tant bien que mal de combler ce manque et que tu peux être fière de ce que je suis devenue.

J'essaye de puiser dans ton humilité et ta gentillesse auprès de mes patients au quotidien. Et ça marche à priori. A l'époque tu disais déjà à tout le monde que je voulais faire médecine. Et je me souviendrais toujours de ton visage enjoué.

Tu me manques quotidiennement et je suis fière d'avoir traversé ses longues années d'études malgré ton absence.

Mais à vrai dire, souvent je sens que tu n'es pas bien loin.



## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>GLOSSAIRE.....</b>                                                              | <b>22</b> |
| <b>TABLES DES ILLUSTRATIONS.....</b>                                               | <b>24</b> |
| Tableaux .....                                                                     | 24        |
| Figures.....                                                                       | 24        |
| <b>I- INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE L’OVAIRE .....</b>              | <b>26</b> |
| 1) Données de survie .....                                                         | 26        |
| 2) Facteurs pronostiques .....                                                     | 26        |
| 3) Biologie et cancer de l’ovaire .....                                            | 28        |
| 3.1) Anatomopathologie, grades histologiques et biologie .....                     | 28        |
| 3.2) Carcinogénèse .....                                                           | 30        |
| <b>I- PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE .....</b>                                      | <b>31</b> |
| 1) Prise en charge chirurgicale .....                                              | 31        |
| 2) Chimiothérapie .....                                                            | 33        |
| 2.1) 1ere ligne de chimiothérapie .....                                            | 33        |
| 2.2) Prise en charge de la rechute .....                                           | 34        |
| <b>II- MUTATIONS BRCA .....</b>                                                    | <b>36</b> |
| 1) Cancer de l’ovaire et BRCA.....                                                 | 36        |
| 2) Risque de cancer du sein .....                                                  | 37        |
| 3) Mutations somatiques.....                                                       | 38        |
| 4) Inhibiteurs de PARP.....                                                        | 38        |
| 5) Pronostic.....                                                                  | 42        |
| <b>III- PATIENTES ET METHODES .....</b>                                            | <b>45</b> |
| <b>V- RESULTATS .....</b>                                                          | <b>47</b> |
| 1) Caractéristiques de la population initiale étudiée.....                         | 47        |
| 2) Analyse de survie globale et sans progression .....                             | 50        |
| 3) Facteurs pronostiques associés à la survie globale.....                         | 52        |
| 4) Survie sans progression .....                                                   | 57        |
| 5) Analyse de la population selon la mutation BRCA1 ou BRCA2 .....                 | 61        |
| 6) Rechutes .....                                                                  | 63        |
| 7) Analyse du pronostic en fonction du mécanisme d’inactivation du gène BRCA ..... | 66        |
| <b>VI- DISCUSSION.....</b>                                                         | <b>68</b> |

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>VII- CONCLUSION .....</b> | <b>77</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>         | <b>78</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>    | <b>81</b> |

## GLOSSAIRE

ADN: acide desoxyribonucléique

AMM: autorisation de mise sur le marché

ASCO: American society of clinical oncology

AUC: aire sous la courbe

BRCA: breast cancer genes

CC0 : absence de résidu tumoral macroscopique

CHIP: chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale

EMBRACE: Epidemiological Study of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers

ESMO: European society for medical oncology

FIGO: international federation of gynecology and obstetrics

GCIG: gynecologic cancer intergroup

GOG: gynecologic oncology group

HR: hazard ratio

IC95: intervalle de confiance à 95%

LOH: loss of heterozygosity/perte de l'hétérozygotie

MMR: mis-match repair

OMS: organisation mondiale de la santé

PARP: poly(ADP-ribose) polymerase

PCI: peritoneal cancer index, score de Sugarbaker

R0 : résidu post-opératoire nul

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RGT: réarrangement de grande taille

RH: recombinaison homologue

SG: survie globale

SGO: society of gynecologic oncology

SSP: survie sans progression

STIC: carcinome tubaire séreux in-situ

TCGA: the cancer genome atlas



# TABLES DES ILLUSTRATIONS

## Tableaux

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Critères de progression selon le GCIG et RECIST 1.1                                                       | 34 |
| Tableau 2 : Risque cumulé de cancer du sein et ovaire à 70 ans en fonction de la mutation                             | 37 |
| Tableau 3 : Caractéristiques de la population et prise en charge thérapeutique                                        | 49 |
| Tableau 4 : Description des évènements au cours du suivi                                                              | 51 |
| Tableau 5 : Facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée                                           | 55 |
| Tableau 6 : Facteurs pronostiques corrélés à la survie globale en analyse multivariée                                 | 56 |
| Tableau 7 : Facteurs pronostiques de survie sans progression en analyse univariée                                     | 58 |
| Tableau 8 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée de la SSP                                                    | 60 |
| Tableau 9 : Caractéristiques en fonction du type de mutation BRCA                                                     | 62 |
| Tableau 10 : Caractéristiques cliniques de la rechute, et prise en charge thérapeutique                               | 63 |
| Tableau 11 : Caractéristiques de la maladie initiale des patientes en rechute selon l' intervalle libre sans platines | 65 |

## Figures

|                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Pronostic des cancers de l'ovaire en fonction du stade FIGO (2004-2008). (D'après Oxford University Press 2011) <sup>6</sup>                                                                    | 27 |
| Figure 2 : Patientes incluses à partir des données d'oncogénétique de l'institut Curie                                                                                                                     | 47 |
| Figure 3 : Survie globale de la population                                                                                                                                                                 | 50 |
| Figure 4 : Survie sans progression de la population                                                                                                                                                        | 51 |
| Figure 5 : Survie globale en fonction du stade FIGO                                                                                                                                                        | 52 |
| Figure 6 : Survie globale en fonction de l'âge médian de 56 ans                                                                                                                                            | 53 |
| Figure 7 : Survie globale en fonction du résidu tumoral post-opératoire                                                                                                                                    | 54 |
| Figure 8 : Courbes de survie sans progression en fonction du stade FIGO (a), du résidu post opératoire (b), du CA125 en fonction de la médiane (c), de la mutation BRCA (d), du délai de la chirurgie (e). | 59 |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 9 : Survie sans progression en fonction du type de mutation du gène BRCA. | 67 |
| Figure 10 : Survie globale en fonction du type de mutation du gène BRCA.         | 67 |

# I- INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE

## 1) Données de survie

Le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de mortalité par cancer chez les femmes en France, et représente 3% des cancers féminins. L'incidence est de 4615 nouveaux cas par an, avec 3140 décès en 2012 ce qui en fait le cancer gynécologique à la mortalité la plus élevée. La survie nette à 5 ans est de 43 %<sup>1</sup>, tous stades confondus, avec une survie de 10% pour les stades IV<sup>2</sup>. L'amélioration de l'approche biologique et de la prise en charge chirurgicale n'a permis d'augmenter la survie que de 40 % en 1989-1993 à 45 % en 2005-2010<sup>3</sup>. Il s'agit d'un cancer chimio-sensible mais le taux de rechutes élevé en fait un cancer non chimio-curable pour les stades avancés. Ceci étant dû à l'apparition d'une chimiorésistance aux sels de platine précoce ou tardive en fonction des cas<sup>4</sup>.

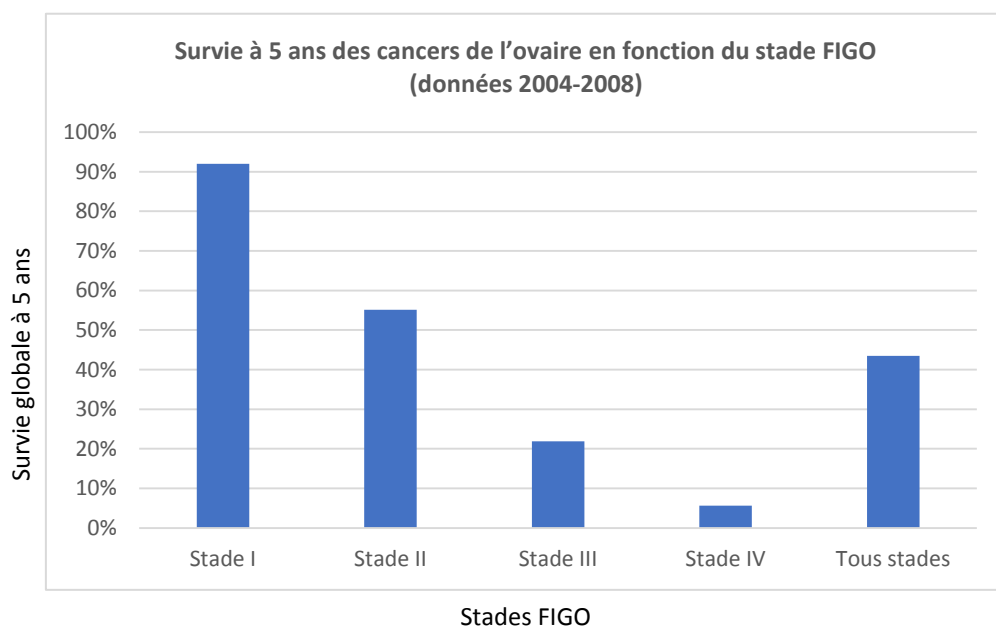
L'âge médian de découverte du cancer de l'ovaire est 65 ans et l'âge médian au décès est 76 ans. Dans la population générale, le risque cumulé de développer un cancer de l'ovaire est de 1,6%.

## 2) Facteurs pronostiques

Le stade initial de la maladie, évalué par la classification FIGO (actualisée en 2014) est un facteur pronostique majeur influençant la survie avec des taux de survie à 5 ans qui varient entre 80% et 90% pour les stades I, 60% et 70% pour les stades II, 20% et 30% pour les stades III et 10% à 25% pour les stades IV. La stadification chirurgicale de la maladie initiale, impliquant les curages ganglionnaires, les biopsies péritonéales et l'omentectomie est donc un élément clé de la prise en charge.

L'âge et l'état général des patientes sont corrélés au stade FIGO du fait de l'histoire naturelle de la maladie. Après ajustement sur les autres variables, les patientes âgées de plus de 70 ans présenteraient un risque relatif de décès par cancer de l'ovaire plus élevé de 1.8 par rapport aux patientes plus jeunes. Une étude a montré le caractère indépendant de l'état général sur la survie globale par rapport à l'âge<sup>5</sup>.

Figure 1 : Pronostic des cancers de l'ovaire en fonction du stade FIGO (2004-2008). (D'après Oxford University Press 2011)<sup>6</sup>



La prise en charge thérapeutique notamment chirurgicale à visée de résection complète a été largement validée par plusieurs études telles qu'une méta-analyse montrant une augmentation de 5.5% de survie pour chaque augmentation de 10% du taux de chirurgie complète<sup>7</sup>. Les recommandations visent une chirurgie complète stricte avec un objectif de résidu tumoral (R) nul (CCO ou R0 macroscopique). Dans une méta-analyse de la Cochrane, le risque de décès était multiplié par 3 pour un R>1cm et par 2 pour un R<1cm<sup>8</sup>.

La chimiothérapie à base de platine est un facteur pronostique indépendant de la survie.

La prédisposition génétique par mutation des gènes BRCA 1 et 2 est à la fois un facteur de risque de cancer de l'ovaire et un facteur pronostique de bonne réponse aux traitements par chimiothérapie à base de sels de platine.

### 3) Biologie et cancer de l'ovaire

#### *3.1) Anatomopathologie, grades histologiques et biologie*

Différents types histologiques existent, en fonction de la zone de développement du cancer. La majeure partie des cancers de l'ovaire sont des adénocarcinomes séreux (50-70%), issus de l'épithélium de surface ovarien. Le diagnostic se fait en général à un stade avancé, FIGO III/IV, et l'atteinte est bilatérale dans 2/3 des cas. Ces types séreux de haut grade composent la voie de carcinogénèse de type II<sup>9</sup>, présentant des tumeurs très indifférenciées, de croissance rapide, avec une haute instabilité génétique et de fréquentes mutation *TP53*. Les carcinosarcomes et les carcinomes indifférenciés font partie de cette voie de type II. D'autres types histologiques existent, dans la voie d'oncogénèse de type I, tels que les adénocarcinomes endométrioïdes (10-25%) qui peuvent être associés dans 25 % des cas à un adénocarcinome endométrial. L'adénocarcinome mucineux (5-10%) dont le diagnostic différentiel avec des métastases d'un carcinome mucineux digestif est fréquent, et est de mauvais pronostic en cas de stade avancé. Enfin, l'adénocarcinome à cellules claires (5%), de plus mauvais pronostic que les adénocarcinomes séreux de haut grade, de par leur importante chimiorésistance, et les carcinomes séreux de bas-grade dérivant des tumeurs borderline de l'ovaire. Ces carcinomes sont fréquemment mutés *KRAS*, *BRAF*, *PTEN* et *B-catenin* et de croissance plus lente et plus volontiers résistants à une chimiothérapie conventionnelle.

Plusieurs grades histologiques ont été proposés pour les tumeurs épithéliales de l'ovaire, les plus connus sont :

- le grade de la FIGO : utilisant des critères architecturaux
- le grade du GOG utilisant les grades histologiques propres à chaque type de différenciation épithéliale
- le grade de Silverberg<sup>10</sup> propose un score ciblant uniquement les carcinomes, indépendamment du type de différenciation épithéliale, inspiré du grade de Scarff-Bloom-Richardson dans les carcinomes mammaires infiltrants. Il porte sur trois paramètres : l'architecture, le pléomorphisme nucléaire et l'activité mitotique. Un score de 1 à 3 est attribué à chaque paramètre puis les scores sont additionnés afin de définir les tumeurs bien différenciées (scores 3 à 5), moyennement différenciées (scores 6 et 7) et peu différenciées (scores 8 et 9). Validé dans une série de plus de 400 carcinomes ovariens, ce score a démontré une meilleure valeur pronostique sur la survie que la détermination du sous type histologique.
- le grade de l'OMS s'appliquant aux tumeurs borderline et aux carcinomes, utilisant des critères architecturaux et cytologiques est le grade actuellement recommandé pour la description des carcinomes épithéliaux ovariens, en particulier pour les carcinomes séreux. Les lésions de haut grade histologique présentent un moins bon pronostic que les carcinomes de bas grade<sup>11</sup>.

L'analyse génomique effectuée par le TCGA a été réalisée au niveau de l'expression des mRNA, miRNA, de la méthylation des promoteurs et du nombre des copies ADN de 489 adénocarcinomes séreux de haut grade et un séquençage ADN des exons codants de ces 316 tumeurs. Les résultats montraient un taux de mutations *TP53* élevé à 96% ; une faible prévalence de mutations somatiques sur 9 gènes dont : *NF1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RB1* et *CDK12* ;

113 aberrations focales de nombre de copies d'ADN ; la méthylation du promoteur incluant 168 gènes. L'ensemble de ces analyses a montré une déficience de la recombinaison homologue dans environ 50% des cancers de l'ovaire, avec 22% de mutations BRCA1/2 (germinales et somatiques) ainsi qu'une activation des voies Notch et FOXM1 dans ces tumeurs<sup>12</sup>.

### *3.2) Carcinogénèse*

Plusieurs hypothèses sont évoquées afin d'expliquer l'oncogénèse<sup>13</sup> dans les cancers de l'ovaire, incriminant l'ovulation incessante<sup>14</sup>, les gonadotrophines, l'hyperactivité stromale, l'inflammation, et la dysplasie tubo-ovarienne.

L'ensemble de ces phénomènes peuvent favoriser la carcinogénèse par le biais de la survenue d'anomalies de l'ADN conduisant à l'apparition de cellules tumorales.

L'analyse de pièces d'annexectomies bilatérales prophylactiques chez des patientes mutées BRCA 1 ou 2, a permis le diagnostic de carcinomes tubaires au niveau de la partie distale de la trompe de Fallope. L'hypothèse de l'origine tubaire des carcinomes ovariens a donc été reprise dans plusieurs études. Environ 10 à 15 % des trompes analysées après annexectomie prophylactique montraient des carcinomes séreux tubaires in situ (STIC) seuls, en l'absence de carcinome ovarien, et plus de 50 % des cas de carcinomes séreux de haut grade ovarien sont associés à des lésions de STIC. Des mutations *TP53* sont également retrouvées dans les deux types de carcinomes, tubaires (92% des STICs) et ovariens ce qui pourrait expliquer la relation entre les deux lésions<sup>15</sup>.

## I- PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

### 1) Prise en charge chirurgicale

La prise en charge du cancer de l'ovaire est basée avant tout sur une chirurgie d'exérèse maximale avec stadification complète. En fonction du stade initial de la maladie, la chirurgie optimale avec un objectif de résidu tumoral nul (CCO ou R0) est possible avant tout traitement systémique, ou après 3 à 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et de taxanes. En effet, il a été démontré que le pronostic des cancers de l'ovaire est directement lié au degré de la maladie résiduelle, en termes de survie sans récurrence et de survie globale, y compris pour les stades IV. Dans les études publiées par Chi (2006-2009), la survie médiane dans un contexte de cancer de l'ovaire avancé (minimum stade FIGO III) est de 106 mois en l'absence de résidu, de 66 mois en cas de résidu inférieur à 5 mm, et de 48 mois en cas de résidu compris entre 6 et 10 mm, et environ 34 mois pour un résidu supérieur à 10mm. L'analyse en survie montrait un résultat statistiquement significatif pour la comparaison de trois groupes : résidu absent, résidu <10 mm, et >10 mm ( $p < 0.01$ ); cette relation étant indépendante des autres facteurs pronostiques en analyse multivariée. L'analyse des groupes <5 mm et entre 6 et 10 mm n'a pas montré de résultat statistiquement significatif, mais une tendance ( $p = 0.06$ )<sup>16, 17</sup>.

L'essai EORTC 55971 a montré la non-infériorité de la chirurgie de résection maximale suivie de chimiothérapie adjuvante comparée à une chimiothérapie néoadjuvante précédant une chirurgie d'intervalles avec un HR 0.98 (IC90% [0.84-1.13] ;  $p = 0.01$ ) dans un contexte de stade avancé IIIB à IV. La résection complète de l'ensemble des lésions macroscopiques demeurait le principal facteur pronostique<sup>18</sup>. Ces résultats ont été confirmés dans l'essai CHORUS en 2015, avec une survie de 32% dans le groupe chirurgie première, et 34% dans le



groupe chimiothérapie néoadjuvante avec un HR= 0.87 ; limite supérieure de l'intervalle IC90% à 0.98 (IC95 [0.72-1.05]), ceci étant inférieur au seuil de non-infériorité fixé à 1.18. Le bénéfice en morbi-mortalité périopératoire chez cette population était meilleur dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante avec un  $p=0.0007$  concernant les effets indésirables grade 3-4<sup>19</sup>.

Actuellement, la chirurgie d'un cancer de l'ovaire correspond à une coelioscopie première pour l'exploration de la cavité abdominale, une cytologie du liquide péritonéal, l'évaluation de l'envahissement péritonéal par la stadification de Fagotti et la réalisation de biopsies péritonéales multiples. En cas de résection initiale possible, avec pour but un résidu tumoral nul (CC0), il est ensuite réalisé une laparotomie médiane avec stadification Sugar Baker (PCI) (allant de 0 à 39) suivi d'une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, omentectomie totale infragastrique, appendicectomie (recommandée en cas d'histologie mucineuse)) et de curages pelviens et lomboaortiques. En fonction du contexte des résections digestives, péritonéales (coupes diaphragmatiques) sont également à réaliser. L'essai LION, présenté à l'ASCO 2017 a évalué l'impact sur la survie globale de la réalisation ou non des curages pelviens et lomboaortique systématiques dans un contexte de cancer de l'ovaire de stade avancé (FIGO IIB-IV)<sup>20</sup>, sans atteinte ganglionnaire au diagnostic clinico-radiologique, et en résection chirurgicale complète. La réalisation des curages pelviens et lombo-aortiques n'entraînait pas de bénéfice sur la survie globale comparé à l'absence de curage : 69 mois en l'absence de curage et 66 mois avec curages, soit HR 1.06 IC 95% [0.83-1.34]  $p=0.65$ . La morbi-mortalité post opératoire était également améliorée en l'absence de curage.

## 2) Chimiothérapie

### 2.1) 1ere ligne de chimiothérapie

La chimiothérapie de première ligne dans la prise en charge néoadjuvante, ou adjuvante d'un cancer de l'ovaire doit être composée d'un doublet à base de platine, avec comme possibilités :

Schéma standard : carboplatine (AUC 5 ou 6) associé au paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, administré toutes les 3 semaines pour 6 cycles.

Options : administration hebdomadaire :

-paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> (J1, J8, J15) et carboplatine (AUC 6) toutes les 3 semaines<sup>21</sup>

-paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (J1, J8, J15/J21) et carboplatine (AUC 2) (J1, J8, J15/J21) toutes les semaines<sup>22</sup>

En situation néoadjuvante, la chirurgie à but de résection complète peut se faire en fonction de la réponse à la chimiothérapie, soit après 3 cycles, ou après 6 cycles de chimiothérapie.

En cas de stade avancé Stade IIIB, IIIC et IV du bevacizumab peut-être introduit selon le schéma 15 mg/kg toutes les 3 semaines en association avec carboplatine et au paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement suivis de bevacizumab en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum. Un bénéfice en survie sans progression a été prouvé avec un gain de 4 mois<sup>23</sup> dans le cas de stade avancé, et un gain en survie globale de 7.8 mois (36.6 mois vs 28.8 mois, HR 0.64 ; IC95% [0.48-0.85] ; p= 0.002) dans le groupe à haut risque de rechute (stades IV ou présence d'un résidu tumoral après chirurgie) après ajout du bevacizumab<sup>24</sup>. En pratique, les référentiels de St Paul de Vence de 2016 recommandent l'utilisation du bevacizumab dans le cadre de l'AMM pour le sous-groupe des patientes à haut risque de rechute.

## 2.2) Prise en charge de la rechute

La rechute est généralement définie par l'apparition ou l'augmentation de la taille des lésions cliniquement ou bien radiologiquement mesurables. Les critères RECIST définissent la progression comme étant une augmentation de 20% de la somme des plus longs diamètres de l'ensemble des lésions prises comme cible par rapport à la somme la plus petite mesurée au cours du suivi. Ces critères définissent également la progression par l'apparition de nouvelles lésions, qu'elles soient mesurables ou non.

Le taux de CA125 est également utilisé dans la rechute, par les critères du GCIG<sup>25</sup>. Le Tableau 1 décrit les critères de progression après une première ligne thérapeutique selon RECIST 1.1 et le CA125, d'après le GCIG.

Tableau 1 : Critères de progression selon le GCIG et RECIST 1.1

| Dosage CA125        | Taux préthérapeutique élevé puis normalisé                                                                                             | Taux préthérapeutique élevé et jamais normalisé | Taux préthérapeutique normal        |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|
| % des patients      | 60%                                                                                                                                    | 30%                                             | 10%                                 |
| Critères CA125 GCIG | CA125 > 2N sur 2 dosages >1 semaine                                                                                                    | CA125 >2nadir sur 2 dosages >1 semaine          | CA125 > 2N sur 2 dosages >1 semaine |
| et/ou               |                                                                                                                                        |                                                 |                                     |
| Critères RECIST 1.1 | Comparé au baseline : +20 % de la somme des lésions mesurables (plus grand diamètre) ou apparition de nouvelles lésions non mesurables |                                                 |                                     |

Le délai à la rechute après une ligne de chimiothérapie par sels de platine définit la sensibilité aux sels de platine, et est un facteur pronostique de réponse à une nouvelle ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Une rechute dans les 6 mois suivant une chimiothérapie à base de sels de platine définit la platine-résistance. Une rechute au-delà de 6 mois correspond à une récurrence dite « platine-sensible ». Dans les 6 à 12 mois, une sensibilité intermédiaire au sel de platine, et après 12 mois, une platine-sensibilité avec

l'indication de la reprise d'une chimiothérapie à base de sels de platine. De préférence, la reprise d'une telle chimiothérapie se fait avec un doublet de platine associé, en fonction du profil de tolérance :

- Paclitaxel (Taxol) avec un gain en survie globale de 7% à 2 ans comparé à une monochimiothérapie de sels de platine dans l'essai ICON4 (57% vs 50% ; HR= 0.82 ; 95% CI [0.69–0.97], p=0.02)<sup>26</sup>.
- Doxorubicine liposomale (Caelyx) avec une survie sans progression non inférieure au paclitaxel (environ 12 mois, p= 0.73) mais une meilleure tolérance hématologique, neurologique, sur l'alopécie comparé au paclitaxel dans l'essai CALYPSO<sup>27</sup>.
- Gemcitabine (Gemzar)<sup>28</sup> avec un gain en survie sans progression de 2.5 mois comparé au platine seul (8.6 vs 5.8 mois ; HR 0.72 ; IC95% [0.58-0.90] p= 0.0031).

En cas de platine-résistance avec rechute, la chimiothérapie ne devra pas contenir de sels de platine, mais une monochimiothérapie par exemple : paclitaxel, doxorubicine liposomale, gemcitabine, topotecan. L'intérêt de ces délais permet de prédire la réponse à la chimiothérapie. Cette notion d'intervalle libre sans platine a été également redéfinie lors de la dernière conférence de consensus du GCIg à Tokyo où il est fait mention d'intervalle libre sans traitement.

L'évolution naturelle d'un cancer de l'ovaire évolue systématiquement vers une chimiorésistance et en particulier une platine-résistance, pouvant faire suite à une longue période de platine-sensibilité.

## II- MUTATIONS BRCA

Les gènes BRCA 1 et 2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs, présents sur les chromosomes 17q et 13q respectivement<sup>29</sup>. Leur fonction est la réparation des cassures doubles brins de l'ADN survenant au cours du cycle cellulaire, par le biais de la recombinaison homologue, ceci garantissant la survie cellulaire<sup>30</sup>. Les mutations délétères des gènes BRCA 1 et BRCA 2 provoquent des erreurs d'appariement de bases, avec comme conséquence une instabilité génomique dont le résultat est la carcinogénèse. Ces mutations germinales à transmission autosomique dominante sont responsables de 15 % des cas de cancers de l'ovaire<sup>31</sup>.

La pénétrance des mutations BRCA est élevée ce qui mène à proposer un dépistage familial dans ce contexte, car les patientes porteuses d'une mutation BRCA sont à haut risque de développer un cancer de l'ovaire par rapport à la population générale (1,6%) ainsi qu'un cancer du sein (1 femme sur 8 développera un cancer du sein au cours de la vie).

La pénétrance augmente avec l'âge, avec un risque de 0.4% (IC95%, 0%-1%) à 50 ans pour BRCA2 et 27% (IC95%, 0-47%) à 70 ans. Pour BRCA1, le risque est de 49% à 50% et 71% à 70 ans.

### 1) Cancer de l'ovaire et BRCA

Dans un contexte de mutation BRCA 1 et 2, il n'y a pas de différence significative concernant les caractéristiques histologiques des cancers de l'ovaire<sup>32</sup>. Il s'agit d'adénocarcinomes souvent peu différenciés, et de haut grade, répondant à la voie de carcinogénèse de type II, initiée au niveau de l'épithélium tubaire pour les adénocarcinomes séreux de haut grade.

L'étude prospective EMBRACE (Epidemiological Study of Familial Breast Cancer) publiée en 2013, a montré que les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont un risque cumulé à 70

ans de 59% [43-76%] pour le cancer de l’ovaire, et dans cadre d’une mutation BRCA2, un risque cumulé à 70 ans de 16,5% [7,5-34%]<sup>33</sup>. La méta-analyse de Chen et al, publiée en 2007 a montré que le risque cumulé à 70 ans était de 39% (IC95, 34%-45%) pour BRCA1 et 17% (IC95%, 13%-21%) pour BRCA2<sup>34</sup>. Dans l’article d’Antoniou et al, publié en 2003, le risque cumulatif était de 39% (18-54%) pour BRCA1 et 11 % (2.4-19%) pour BRCA2 de développer un cancer de l’ovaire chez les patientes mutées<sup>35</sup>(cf Tableau 2). D’autres études ont montré des risques cumulés équivalents à ces méta-analyses<sup>36</sup>.

Cependant, l’histoire familiale peut être absente dans certains cas, c’est en partie pourquoi les recommandations actuelles de la Society of Gynecologic Oncology préconisent de tester toutes patientes présentant un cancer de l’ovaire de haut grade, non mucineux, afin de rechercher une mutation des gènes BRCA<sup>37</sup>.

## 2) Risque de cancer du sein

Les mutations de BRCA 1/2 augmentent également le risque de développer un cancer du sein. Les différents résultats des méta-analyses sont développés dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Risque cumulé de cancer du sein et ovaire à 70 ans en fonction de la mutation

|                | Cancer de l'ovaire |               | Cancer du sein |            |
|----------------|--------------------|---------------|----------------|------------|
|                | BRCA 1             | BRCA 2        | BRCA 1         | BRCA 2     |
|                | % [range IC95]     |               |                |            |
| EMBRACE        | 59 [43-76]         | 16,5 [7,5-34] | 60 [44-75]     | 55 [41-70] |
| Antoniou et al | 39 [18-54]         | 11 [2,4-19]   | 65 [44-78]     | 45 [31-56] |
| Chen et al     | 40 [35-46]         | 18 [13-23]    | 57 [47-66]     | 49 [40-57] |
| Moyenne        | <b>46%</b>         | <b>15%</b>    | <b>61%</b>     | <b>50%</b> |

### 3) Mutations somatiques

L'analyse de tumeurs issues d'adénocarcinomes ovariens a montré l'existence de mutations BRCA somatiques (*sBRCA*) en l'absence de mutations germinales<sup>38</sup>.

Une étude a analysé 390 cancers de l'ovaire<sup>39</sup> et a montré la présence de 8.7% de mutations somatiques induisant une déficience de la voie de la recombinaison homologue : *BRCA1* (54%), *BRCA2* (17%), *RAD51* (3%), ainsi que d'autres gènes de la recombinaison homologue (RH). Des mutations délétères de *TP53* ont été détectées dans 79 % des cas de carcinomes de grade 2-3. Les mutations étaient présentes dans tous les types histologiques rencontrés, séreux ou non séreux (31% vs 28% ;  $p = 0.6$ ) de type cellules claires, endométrioides, carcinosarcomes.

### 4) Inhibiteurs de PARP

Une nouvelle classe thérapeutique s'est développée dans la prise en charge des cancers de l'ovaire, les inhibiteurs de PARP. Cette classe thérapeutique a réellement modifié le pronostic des cancers de l'ovaire. La protéine PARP permet la réparation des cassures simples brins de l'ADN, grâce à la voie d'excision de bases, permettant de remplacer les bases manquantes et de permettre une stabilité de l'ADN<sup>40,41</sup>.

L'inhibition de la protéine PARP entraîne dans un contexte de déficit en recombinaison homologue, la formation de cassures doubles brins via une incapacité de réparation de l'ADN. Les lésions de l'ADN n'étant pas réparées, cela conduit à une létalité synthétique induite par les inhibiteurs de PARP.

PARP est active en présence d'un déficit en recombinaison homologue tel qu'une mutation germinale *BRCA 1* ou *2* (*gBRCA*), représentant à elles seules 15 % des cancers de l'ovaire. D'autres phénomènes sont également décrits, en effet, 50% des patientes atteintes d'un adénocarcinome séreux de haut grade présentent un déficit en RH en lien avec une mutation somatique de *BRCA1/2*, une inactivation épigénétique de *BRCA1*, ou un déficit en RH indépendant de *BRCA1/2*<sup>42</sup>. Les dysfonctions des gènes de la RH sont responsables d'un phénotype « BRCAness » entraînant une sensibilité aux inhibiteurs de PARP.

Initialement les inhibiteurs de PARP ont été étudiés dans un contexte de rechute tardive (platine-sensible), soit en deuxième ligne thérapeutique (ou plus) d'un cancer de l'ovaire.

Dans l'étude Study 19<sup>43</sup>, essai de phase II, l'olaparib en capsules a montré son efficacité dans un contexte de rechute platine sensible d'un cancer de l'ovaire de haut grade. La survie sans progression étant de 8.4 mois versus 4.8 mois dans le groupe placebo, HR 0.35 (IC95% 0.25-0.49,  $p < 0.001$ ). Le profil de tolérance était marqué par 68% de nausées (tous grades), 32% de vomissements, 22% de diarrhée, 17% d'anémie. Les résultats concernant la survie globale, mis à jour en 2016<sup>44</sup>, montrait une légère amélioration de la survie globale quelque soit le statut mutationnel (muté ou wild-type, germinale et somatique) sans résultat statistiquement significatif avec un seuil fixé à  $p < 0.0095$  (HR 0.73 (IC95 0.55-0.96),  $p = 0.025$ ), avec une SG de 29.8 mois en cas de traitement par olaparib, vs 27.8 mois pour les patientes traitées par placebo. Une analyse a posteriori a permis d'identifier le statut *BRCA* des patientes incluses dans l'étude. Dans un contexte de mutation *BRCA* (germinale ou somatique), les résultats montraient un HR 0.62 (IC95% 0.41-0.94),  $p = 0.025$  avec une survie globale de 34.9 mois vs 30.2 mois et pour les patientes non mutées, HR 0.83 (IC95 (0.55-1.24),  $p = 0.37$ ).



Ces résultats ont permis le développement de l'essai de phase III SOLO-2 (NCT01874353), avec l'olaparib 300mg en comprimés, comparé au placebo (2:1) dans un contexte de rechute platine sensible d'un cancer de l'ovaire avec mutation germinale BRCA, en entretien après une réponse complète ou partielle à la dernière chimiothérapie à base de sels de platines. Dans le groupe olaparib, la survie sans progression (SSP) était de 19.1 mois vs 5.5 mois dans le groupe placebo (HR 0.30, IC95% (0.22-0.41)  $p < 0.0001$ ). L'approbation de l'olaparib par la FDA a pu être obtenue en 2014, d'après ces résultats, et également suite à l'essai Study19. Le bénéfice était persistant dans le sous-groupe BRCA muté en germinale avec une SSP de 11.2 mois vs 4.3 mois dans le groupe placebo (HR 0.18 IC95% (0.10-0.31)  $p < 0.0001$ ).

D'autres inhibiteurs de PARP ont ensuite été développés : le niraparib<sup>45</sup> (essai de phase III, NOVA), a montré une efficacité dans un contexte de rechute platine-sensible, en entretien après chimiothérapie à base de sels de platines, avec un bénéfice sur la survie sans progression quelque-soit le statut mutationnel gBRCA : HR 0.27 ; IC95, (0.17-0.41) soit 21 mois sous niraparib vs 5.5 mois sous placebo pour les patientes mutées gBRCA. Pour les patientes présentant un déficit dans la voie de recombinaison homologue défini par le test Myriad®, le délai était de 12.9 mois sous niraparib vs 3.8 mois sous placebo HR 0.38 ; IC95 (0.24-0.59) et de 9.3 mois vs 3.9 mois pour les patientes non mutées gBRCA (HR 0.45 ; IC95 (0.34-0.61) ;  $p < 0.001$ ). La tolérance a été marquée essentiellement par une hématotoxicité de grade 3-4 pour au moins 10% des patients (dont 33,8% de thrombopénie, 25,3% d'anémie et 19,6% de neutropénie) ayant nécessité une réduction de dose pour 66% des patientes dans le groupe niraparib. Cet essai a permis l'obtention de l'ATU du niraparib le 16/11/2017 en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes suivies pour un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal

primitif sans mutation BRCA (germinale ni somatique), en récurrence platine-sensible et en réponse après une chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab.

Le rucaparib a également été développé dans 2 essais. ARIEL 3<sup>46</sup>, essai de phase III étudiant la réponse sous rucaparib chez des patientes en réponse complète ou partielle ; moins deux lignes de chimiothérapies à base de platine dans un contexte de rechute d'un cancer de l'ovaire platine-sensible. L'analyse de l'essai a porté sur 3 cohortes prospectives : BRCA germinale/somatique, perte d'hétérozygotie (LOH high/low/intermediate), défini selon le test Foundation Medicine), et la population en intention de traiter. La SSP était de 16.6 mois sous rucaparib vs 5.4 mois pour le placebo (HR= 0.23 ; IC95% [0.16-0.34]  $p < 0.0001$ ) pour les patientes mutées BRCA. Pour les patientes non mutées mais présentant un taux élevé de perte d'hétérozygotie (LOH High), SSP de 13.6 mois vs placebo (HR= 0.32 ; IC95% [0.24-0.42]  $p < 0.0001$ ). En analyse en intention de traiter, la SSP était de 10.8 mois vs placebo (HR= 0.36 ; IC95% [0.30-0.45]  $p < 0.0001$ ). Ces résultats ont montré l'efficacité du rucaparib chez les patientes présentant une déficience de la recombinaison homologue, que ce soit une mutation BRCA ou une anomalie de la voie non-BRCA. Les effets secondaires étaient communs aux autres inhibiteurs de PARP : anémie, nausées, asthénie, avec une particularité sur la cytolyse hépatique.

La prise en charge des patientes mutées BRCA en 1ère ligne est identique aux patientes non mutées. L'essai SOLO1 dont les résultats seront présentés à l'ESMO 2018, étudie l'efficacité de l'olaparib (D0818C00001) en 1ère ligne en entretien après une chimiothérapie à base de sels de platine pour la prise en charge d'un cancer de l'ovaire des patientes mutées BRCA. Les résultats seront présentés à l'ESMO 2018 mais une annonce préliminaire a décrit un résultat positif en survie sans progression du traitement en maintenance par Olaparib

(Lynparza) en première ligne thérapeutique comparé au placebo.

Au total, ces essais ont montré un bénéfice des PARPi sur l'ensemble de la population des patientes en rechute tardive pour un cancer ovarien, avec le bénéfice le plus important pour les patientes mutées BRCA, un bénéfice moindre pour les patientes HRD et un bénéfice plus modeste pour les patientes non BRCAness.

## 5) Pronostic

Plusieurs méta-analyses ont observé, chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire avec une mutation germinale de BRCA 1 et 2, une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale comparé aux patientes non mutées BRCA. Cette différence pronostique, est liée à une anomalie de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue dans un contexte de mutation BRCA, augmentant ainsi la sensibilité à la chimiothérapie à base de platine. Les sels de platines réalisant des cassures doubles brins de l'ADN, l'absence de réparation de ces cassures entraîne une meilleure réponse tumorale à la chimiothérapie à base de sels de platines<sup>47</sup> et aux inhibiteurs de PARP<sup>48</sup>, ainsi que des durées de rémission plus longues que chez les patientes non-mutées.

Dans la méta-analyse de Sun et al publiée en 2014<sup>4</sup>, le pronostic en survie globale des patientes mutées BRCA suivie pour un cancer de l'ovaire, était meilleur qu'en l'absence de mutation HR 0.69 (IC95% [0.61-0.79]) ainsi qu'en survie sans progression HR 0.69, IC95% : [0.63-0.76].

Dans les suites, une méta-analyse de Zhong et al, a également montré que la survie globale et la survie sans progression<sup>49</sup> étaient meilleures dans un contexte de mutations BRCA1 ou 2, par rapport à des patientes non mutées pour BRCA : HR à 0.76, IC 95% : [0.70-0.83] pour les

mutations BRCA1 et HR 0.58, IC 95% : [0.50-0.66] pour les mutations BRCA2 pour la survie globale, et un HR 0.65, 95% CI: [0.52-0.81] pour les mutations BRCA1; HR 0.61, 95% CI: [0.47-0.80] pour les mutations BRCA2 en ce qui concerne la survie sans progression. Cette analyse n'étudiait pas les mutations doubles BRCA 1 et 2. Xu K et al<sup>50</sup> ont également montré que le taux de réduction de la mortalité était de 33%, 27% et 43 % pour les mutations BRCA1/2, BRCA1 et BRCA2 respectivement et l'amélioration sur la survie sans progression de 38%, 32% et 52% respectivement par rapport à des patientes non mutées BRCA. Cette étude comparait les dysfonctions des gènes BRCA, incluant mutations, expression protéique et méthylation du promoteur.

Dans l'analyse de Bolton et al<sup>51</sup>, la survie à 5 ans était de 36 % (95% CI, 34%-38%) pour les non mutées, 44% (95% CI, 40%-48%) pour les mutées BRCA1, et 52% (95% CI, 46%-58%) pour les mutées BRCA2 et ces résultats étaient persistants après ajustement sur les critères tels que le stade, le grade, le type histologique, et l'âge au diagnostic (BRCA1 : HR 0.73; 95% CI, 0.64-0.84 ; p <0.001; et BRCA2: HR 0.49; 95% CI, 0.39-0.61; p <0.001).

Bien que le pronostic des patientes ayant un cancer de l'ovaire et une mutation BRCA ait été fréquemment comparé au pronostic des patientes non mutées, il n'y a que peu de données évaluant les différences pronostiques au sein de la population mutées BRCA. En effet, malgré le bon pronostic connu de ces patientes, il existe une variabilité interindividuelle dans la réponse aux traitements et une platine-résistance observée dans certains cas pour lesquelles les facteurs explicatifs demeurent peu connus.

L'objectif principal était l'étude de la survie globale et des facteurs pronostiques influençant la survie des patientes suivies pour un cancer de l'ovaire dans un contexte de mutation germinale des gènes BRCA 1 ou 2.

Les objectifs secondaires étaient l'étude de la survie sans progression, et des facteurs pronostiques, ainsi que l'évaluation de la rechute, et des caractéristiques des patientes concernées, et enfin l'évaluation de l'impact du type d'altération des gènes BRCA1/2 sur la survie.

### III- PATIENTES ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monoinstitutionnelle entre l'Institut Curie Paris et Saint Cloud. Les patientes incluses étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire, suivies et traitées à l'institut Curie (Paris/St Cloud) entre 1992 et 2016, (Figure 2). Les patientes avaient donné leur accord pour le recueil des données cliniques et génétiques les concernant par le biais d'un consentement qui avait été signé préalablement au moment de leur prise en charge à l'Institut Curie.

#### 1) Critères de jugements :

- 1.1) Principal : Le critère de jugement principal était l'étude des différents facteurs pronostiques cliniques, biologiques, génétiques, entrant en jeu dans la survie globale et la survie sans progression.
- 1.2) Secondaires : Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la rechute, et des caractéristiques des patientes concernées, et l'évaluation de l'impact du type d'altération des gènes BRCA1/2 sur la survie.

#### 2) Tests génétiques et méthodologie

Toutes les patientes ont été testées pour BRCA 1 et 2 en germlinal, et, à partir de 2015, d'autres analyses étaient associées aux tests génétiques, tels que les gènes prédisposant aux cancers gynécologiques, comme le Syndrome de Lynch (MSH2, MSH6, MLH1).

Nous avons analysé le pronostic en fonction du type d'altération identifié sur les gènes BRCA. Pour cela, nous avons obtenu les données génétiques à partir de la base d'oncogénétique de l'Institut Curie. Les mutations ont été regroupées en plusieurs catégories comprenant : délétions, insertions, délétions/insertions, épissage (splices

introniques et exoniques), faux-sens et non-sens, réarrangements de grande taille (RGT). Les anomalies décalant le cadre de lecture ont été regroupées dans une même catégorie pour l'analyse. Il s'agissait des anomalies suivantes : délétions, insertions, délétions/insertions, épissage (splices introniques et exoniques).

### 3) Analyses statistiques

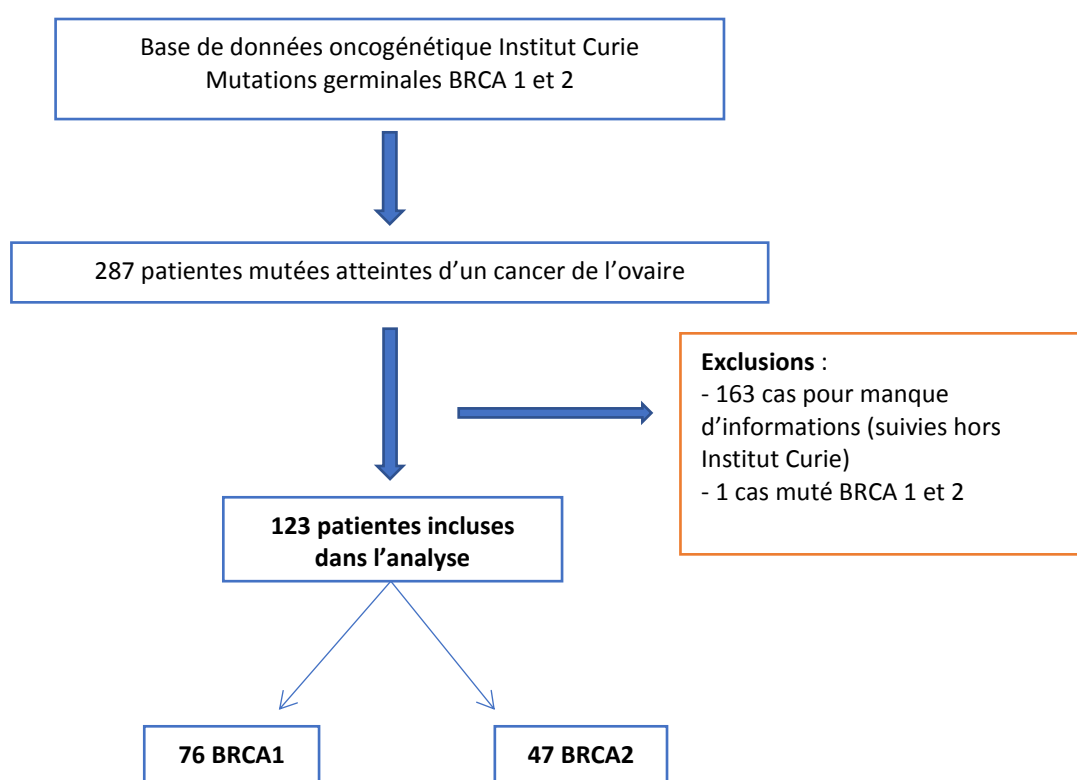
Les traitements des données et les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels RStudio (RStudio, Inc., version 1.1.423), R (The R Foundation for Statistical Computing, version 3.4.3). La description des variables quantitatives comprenait la moyenne, la médiane et les écarts-types. La description des variables qualitatives comprenait les effectifs et les pourcentages de chaque modalité. Après vérification de la normalité de la distribution, les variables quantitatives correspondant aux facteurs associés à la survie globale et la survie sans progression ont été déterminés en analyse univariée à l'aide d'un test t de Student ou un test exact de Fisher. L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une régression logistique. Les survies globales et sans progression ont été évaluées à l'aide de courbes de Kaplan Meier et le test Logrank a été utilisé pour comparer les survies globales et sans progression en fonction des facteurs pronostiques déterminés initialement : l'âge, le stade FIGO, les antécédents personnels et familiaux, le résidu post opératoire, le type de mutation BRCA, le timing et le type de chirurgie, le dosage CA125 initial, le grade tumoral, le site métastatique si stade IV. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

## V- RESULTATS

### 1) Caractéristiques de la population initiale étudiée

Figure 2 : Patientes incluses à partir des données d'oncogénétique de l'institut Curie

Au total les données de 287 patientes ont été analysées, les informations concernant 123 patientes ont été étudiées, et 1 cas a été exclu car doublement muté BRCA 1 et 2 (Figure 2).



La description des patientes et les caractéristiques des cancers ainsi que la prise en charge thérapeutique initiale sont présentées dans le tableau 1. L'âge médian de la population était de 56 ans (32-81 ans), le type de mutation était BRCA1 pour 62 % des patientes (soit 76 patientes) et BRCA 2 pour 38 % des cas (soit 47 patientes). Les antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire étaient présents dans 3/4 des cas, et la maladie était apparue



de façon sporadique dans 1/4 des cas, (soit 30 patientes sur 123). Un antécédent personnel de cancer du sein était présent dans la moitié des cas environ.

La prise en charge chirurgicale primaire eut lieu chez la moitié de la population étudiée, alors qu'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie intervallaire était réalisée dans plus de 2/3 des cas, soit après 3-6 cycles de chimiothérapie pour 34 % et après plus de 6 cycles pour 6 % des patientes. La résection était estimée comme complète (CC0) pour 81 % des cas soit 100 patientes.

Trois types de gestes chirurgicaux ont été définis : la chirurgie standard comprenait une hystérectomie avec annexectomie bilatérale avec omentectomie non systématique (40%) ; la chirurgie radicale comprenait en plus les curages pelviens et lomboaortiques avec omentectomie (49%) ; la chirurgie radicale associée à des résections digestives et/ou péritonéales (supra-radical) était également observée (6%). L'annexectomie prophylactique dans un contexte de mutation BRCA connue a pu entraîner la découverte de 11 cancers de stade précoces FIGO I-II pour 10 d'entre eux.

Un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine a été réalisé pour 96% des patientes, et seulement 5 patientes (soit 4%) n'ont pas reçu de chimiothérapie. Ces patientes présentaient un cancer de l'ovaire de stade FIGO Ia ou Ib. Deux patientes ont reçu du bevacizumab associé à du carboplatine et taxol.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population et prise en charge thérapeutique

|                                                         | Population totale<br>N = 123 (%) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Age au diagnostic (ans)                                 | 56 (32-81) <sup>a</sup>          |
| Antécédents familiaux (cancer sein/ovaire)              |                                  |
| Oui                                                     | 93 (76%)                         |
| Non                                                     | 30 (24%)                         |
| Antécédents personnels de cancer du sein                |                                  |
| Oui                                                     | 64 (52%)                         |
| Non                                                     | 59 (48%)                         |
| Type de mutation                                        |                                  |
| BRCA1                                                   | 76 (62%)                         |
| BRCA2                                                   | 47 (38%)                         |
| FIGO                                                    |                                  |
| I-II                                                    | 29 (24%)                         |
| III                                                     | 68 (55%)                         |
| IV                                                      | 26 (21%)                         |
| Stade IV pleural                                        | 12 (10%)                         |
| Stade IV autre                                          | 14 (11%)                         |
| Type histologique                                       |                                  |
| Séieux                                                  | 116 (94%)                        |
| Autre                                                   | 7 (6%)                           |
| Grade histologique de Silverberg <sup>b</sup>           |                                  |
| 1                                                       | 1 (1%)                           |
| 2                                                       | 14 (11%)                         |
| 3                                                       | 101 (82%)                        |
| CA125 initial <sup>c</sup>                              | 375 (7-17 545) <sup>a</sup>      |
| Délai de la chirurgie                                   |                                  |
| Au diagnostic                                           | 69 (56%)                         |
| 3 à 6 cures de chimiothérapie                           | 41 (34%)                         |
| > 6 cures de chimiothérapie                             | 8 (7%)                           |
| Pas de chirurgie                                        | 4 (3%)                           |
| Type de chirurgie                                       |                                  |
| Pas de chirurgie                                        | 4 (3%)                           |
| Chirurgie standard                                      | 49 (40%)                         |
| Chirurgie radicale                                      | 60 (49%)                         |
| Chirurgie supra-radical                                 | 8 (6%)                           |
| Résidu tumoral post opératoire <sup>d</sup>             |                                  |
| Pas de résidu tumoral                                   | 100 (85%)                        |
| Présence de résidu tumoral                              | 17 (15%)                         |
| Protocoles de chimiothérapie en 1ere ligne <sup>e</sup> |                                  |
| Pas de chimiothérapie                                   | 5 (4%)                           |
| Chimiothérapie avec sels de platines                    | 117 (96%)                        |
| Nombre moyen de cures de chimiothérapie                 | 6 (2-18) <sup>a</sup>            |

a- Bornes

b- Données disponibles pour 116 patientes

c- Données disponibles pour 103 patientes

d- Données disponibles pour 117 patientes

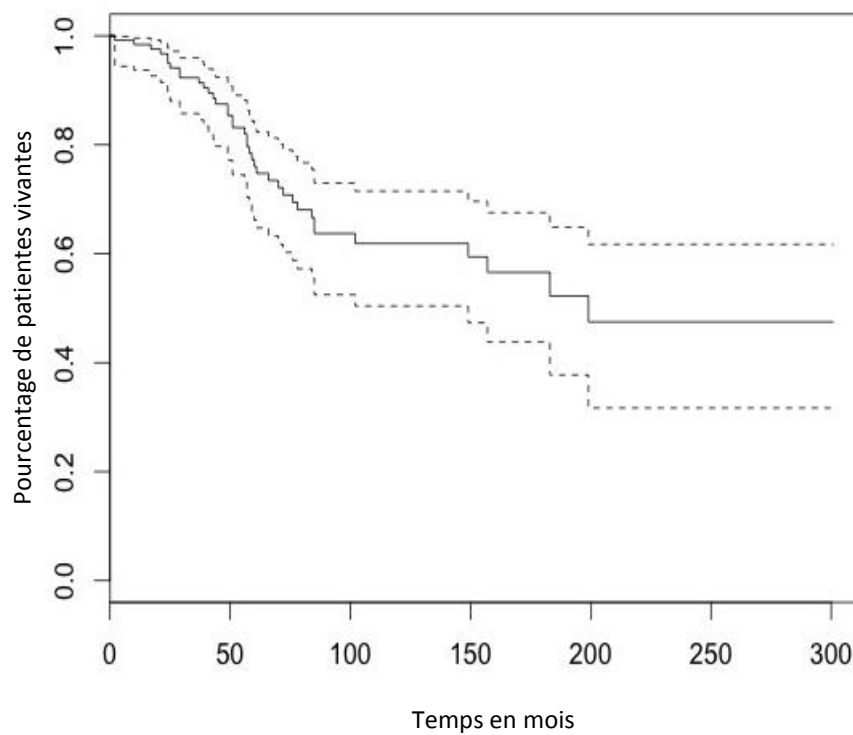
e- Données disponibles pour 122 patientes

## 2) Analyse de survie globale et sans progression

Le suivi médian a été de 300 mois.

La médiane de survie globale (SG) de la population totale étudiée était de 199 mois, comme représenté sur la Figure 3. La survie globale des patientes décédées au cours du suivi était de 60 mois (2-300 mois) avec 39 cas de décès sur les 123 patientes.

Figure 3 : Survie globale de la population

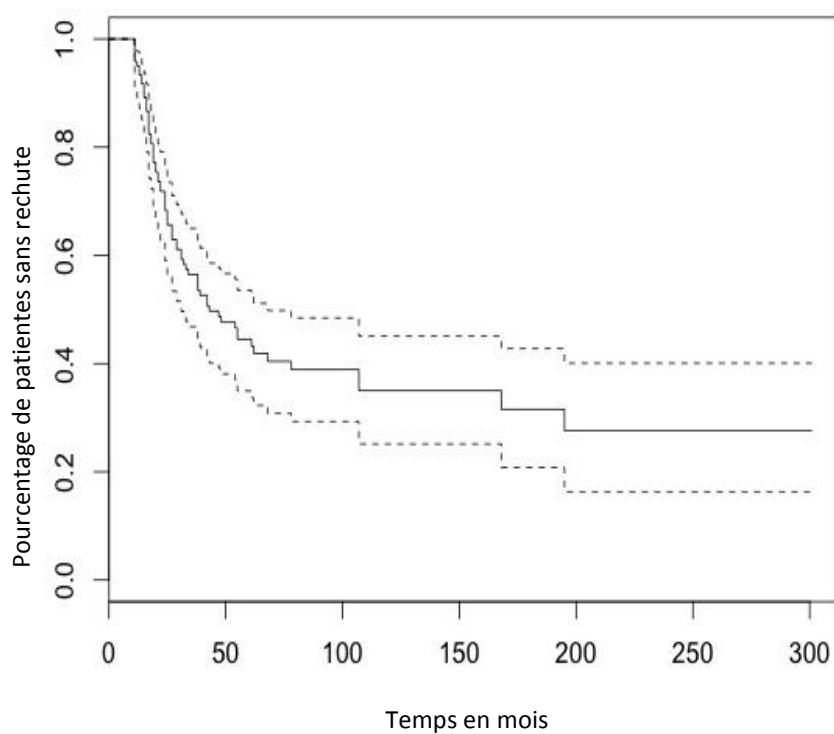


Le délai médian de la rechute était de 34 mois (2-300 mois) après diagnostic. 70 patientes ont rechuté au cours du suivi, soit 57% de la population étudiée. La survie sans progression est présentée sur la Figure 4.

Tableau 4 : Description des évènements au cours du suivi

| Rechute                                                        |            |     |          |
|----------------------------------------------------------------|------------|-----|----------|
|                                                                | <i>OUI</i> | 70  | 56,90%   |
|                                                                | <i>NON</i> | 51  | 41,50%   |
|                                                                | <i>NA</i>  | 2   | 1,60%    |
| Délai médian de la rechute (mois)                              |            | 34  | (2-301)  |
| Décès (nombre de cas)                                          |            | 39  |          |
| Survie globale de la population totale (mois)                  |            | 199 | (102-NA) |
| Survie globale des patientes décédées au cours du suivi (mois) |            | 60  | (2-301)  |

Figure 4 : Survie sans progression de la population

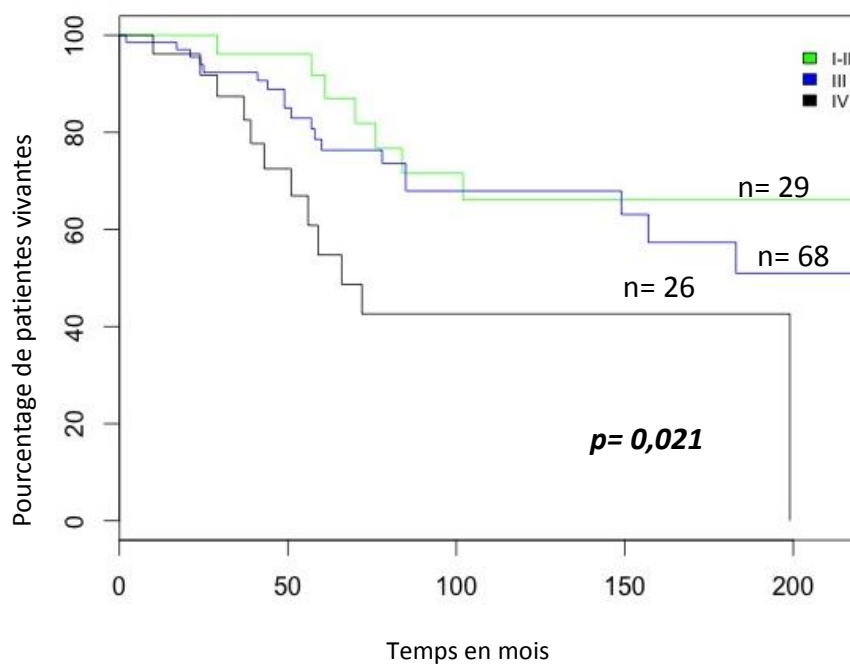


### 3) Facteurs pronostiques associés à la survie globale

Différents facteurs pronostiques pouvant être associés à la survie globale des patientes ont été recherchés (Tableau 5). Trois facteurs se sont avérés significatifs en analyse univariée : le stade FIGO, l'âge et le résidu tumoral post-opératoire.

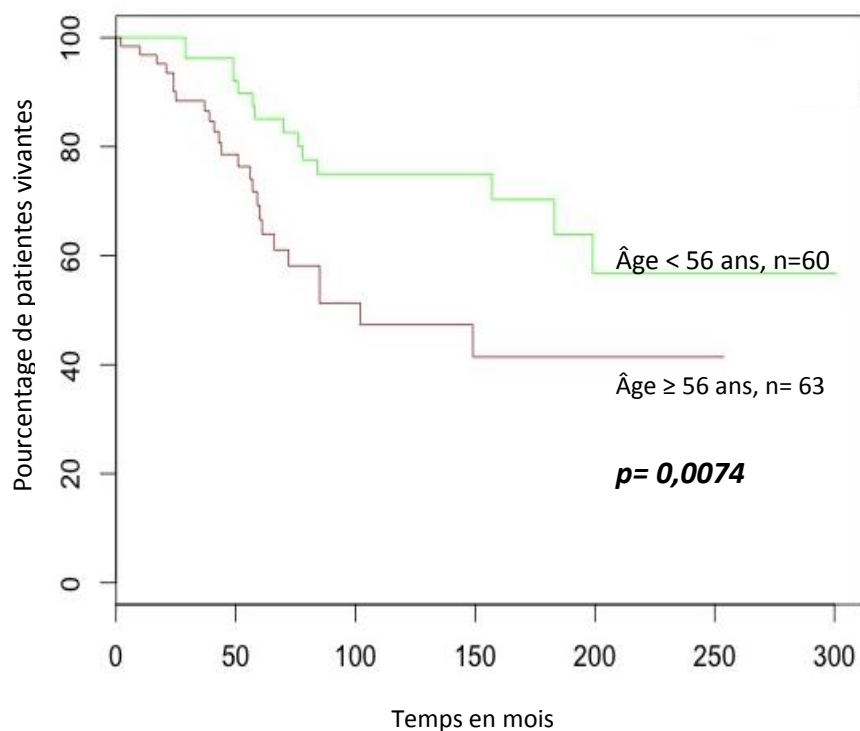
Le stade FIGO était associé à la survie globale dans notre cohorte. La survie globale des stades FIGO I-II (n=29 ; 23.5%) était de 76%, statistiquement significativement supérieure à celle des patientes FIGO III (n=68 ; 55.2%) avec une SG=72.1%, et elle-même supérieure à la survie globale des patientes FIGO IV (n=26 ; 21%), SG=54% à 200 mois,  $p=0,021$  ; (Figure n°5).

Figure 5 : Survie globale en fonction du stade FIGO



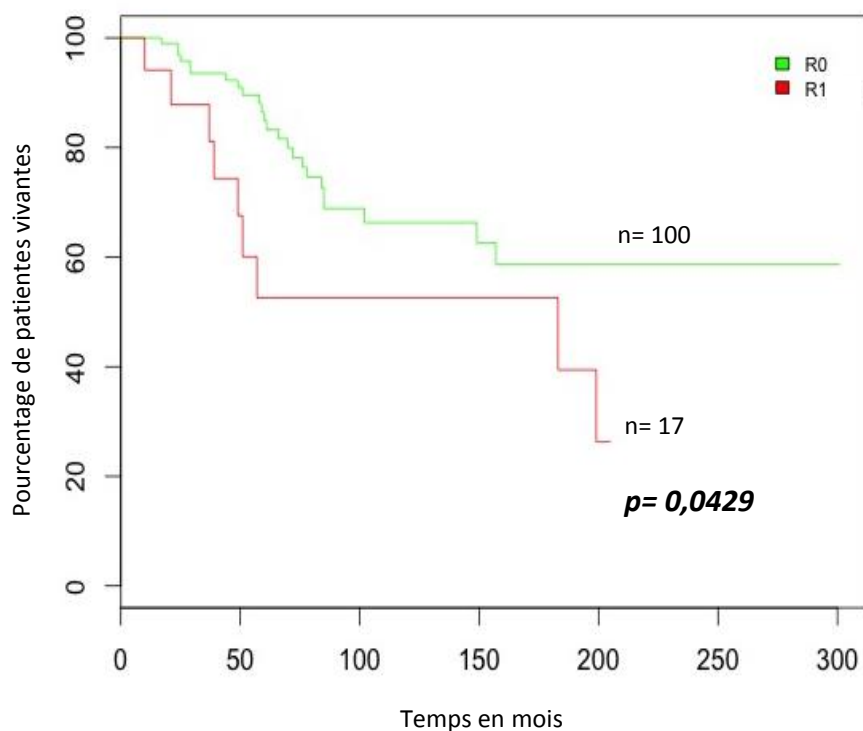
La survie globale était également liée à l'âge au diagnostic, avec une meilleure survie chez les patientes âgées de moins de 56 ans ( $n=60$  ; 48.7%), c'est-à-dire avec un âge inférieur à la médiane. Chez ces patientes, la survie globale était de 76.7%, résultat statistiquement significatif par rapport à la survie des patientes âgées de plus de 56 ans ( $n=63$  ; 51.2%) de 62%,  $p=0.0074$  ; (Figure n°6).

Figure 6 : Survie globale en fonction de l'âge médian de 56 ans



Le résidu tumoral post-opératoire était corrélé à la survie globale avec un pronostic meilleur dans un contexte de résection macroscopiquement complète R0 (n=100 ; 85.5%) avec une SG=76%, comparé au résidu tumoral macroscopique R1 (n=17 ; 14.5%) avec une SG=47%. Ces résultats étaient statistiquement significatifs avec  $p=0.0429$  ; (Figure n°7).

Figure 7 : Survie globale en fonction du résidu tumoral post-opératoire



Nous avons également étudié les autres facteurs pouvant être corrélés à la survie globale, et l'ensemble de ces résultats n'était pas statistiquement significatif ; (Tableau 5). Ces facteurs étaient : le type de mutation BRCA 1 ou 2 ; les antécédents personnels de cancer du sein et familiaux de cancer du sein et/ou ovaire ; le dosage initial du CA125 ; le site métastatique initial pleural ou autres ; le grade tumoral ; le délai de la chirurgie en fonction du nombre de cures de chimiothérapie néo-adjuvante et le type de chirurgie (standard, radicale et supraradicale).

**Tableau 5 : Facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée**

| Facteurs pronostiques de survie globale en analyse univariée |                         | N (%)     | Décès N(%) | P*           |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|--------------|
| Âge                                                          |                         |           |            |              |
|                                                              | <56 ans                 | 60 (49%)  | 14 (23%)   | <b>0,007</b> |
|                                                              | ≥56 ans                 | 63 (51%)  | 25 (42%)   |              |
| Stade FIGO                                                   |                         |           |            |              |
|                                                              | I-II                    | 29 (24%)  | 7 (24%)    | <b>0,02</b>  |
|                                                              | III                     | 68 (55%)  | 20 (29%)   |              |
|                                                              | IV                      | 26 (21%)  | 12 (46%)   |              |
| Résidu tumoral post-opératoire                               |                         |           |            |              |
|                                                              | R0                      | 100 (85%) | 25 (25%)   | <b>0,04</b>  |
|                                                              | R1                      | 17 (15%)  | 9 (53%)    |              |
| Type de mutation BRCA                                        |                         |           |            |              |
|                                                              | BRCA1                   | 76 (61%)  | 27 (35%)   | 0,26         |
|                                                              | BRCA2                   | 47 (39%)  | 12 (25%)   |              |
| Antécédents personnels de cancer du sein                     |                         |           |            |              |
|                                                              | Oui                     | 64 (52%)  | 25 (39%)   | 0,23         |
|                                                              | Non                     | 59 (48%)  | 14 (24%)   |              |
| Antécédents familiaux de cancer du sein/ovaire               |                         |           |            |              |
|                                                              | Oui                     | 93 (76%)  | 28 (30%)   | 0,74         |
|                                                              | Non                     | 30 (24%)  | 11 (37%)   |              |
| CA125 au diagnostic (médiane)                                |                         |           |            |              |
|                                                              | ≤375                    | 52 (51%)  | 14 (27%)   | 0,13         |
|                                                              | >375                    | 51 (49%)  | 18 (35%)   |              |
| Site métastatique si stade IV                                |                         |           |            |              |
|                                                              | Pleural                 | 12 (46%)  | 6 (50%)    | 0,64         |
|                                                              | Autres                  | 14 (54%)  | 5 (35%)    |              |
| Grade tumoral                                                |                         |           |            |              |
|                                                              | 1,2                     | 15 (13%)  | 4 (27%)    | 0,32         |
|                                                              | 3                       | 101 (87%) | 34 (34%)   |              |
| Délai de la chirurgie                                        |                         |           |            |              |
|                                                              | Après > 6 cures         | 8 (7%)    | 5 (62%)    | 0,09         |
|                                                              | Après 3-6 cures         | 41 (35%)  | 11 (26%)   |              |
|                                                              | Chirurgie initiale      | 69 (58%)  | 20 (29%)   |              |
| Type de chirurgie                                            |                         |           |            |              |
|                                                              | Chirurgie standard      | 49 (42%)  | 23 (47%)   | 0,06         |
|                                                              | Chirurgie radicale      | 60 (51%)  | 10 (17%)   |              |
|                                                              | Chirurgie supraradicale | 8 (7%)    | 2 (25%)    |              |

\* test du log rank



En analyse multivariée, les deux facteurs restant indépendamment associés à la survie globale étaient l'âge et le stade FIGO ; (Tableau 6).

En analyse multivariée, l'âge au diagnostic était un facteur pronostique corrélé à la survie globale, avec un risque supérieur pour les patientes de plus de 56 ans au diagnostic (HR 2.3, IC95 [1.2-4.5] ;  $p = 0,02$ ). Le stade FIGO au diagnostic était corrélé à la survie globale avec un risque augmentant avec l'étendue de la maladie initiale pour les stades FIGO IV, avec un HR 2.9, IC95 [1.1-7.3] ;  $p=0,03$ .

Le stade FIGO III montrait un résultat non statistiquement significatif : HR 1.4, IC95 [0.6-3.3] ;  $p = 0,5$ .

Tableau 6 : Facteurs pronostiques corrélés à la survie globale en analyse multivariée

|                          |         | HR       | IC 95   | $P^*$       |
|--------------------------|---------|----------|---------|-------------|
| <b>Âge au diagnostic</b> |         |          |         |             |
|                          | <56 ans | <b>1</b> |         |             |
|                          | ≥56 ans | 2.3      | 1.2-4.5 | <b>0.02</b> |
| <b>FIGO</b>              |         |          |         |             |
|                          | I-II    | <b>1</b> |         |             |
|                          | III     | 1.4      | 0.6-3.3 | 0.5         |
|                          | IV      | 2.9      | 1.1-7.3 | <b>0.03</b> |

\*modèle de Cox

#### 4) Survie sans progression

La recherche des facteurs pronostiques a ensuite été réalisée pour la survie sans progression (Tableau 7). Les résultats étaient statistiquement significatifs pour les stades FIGO avancés III-IV ( $p=0,000004$ ), qui étaient corrélés à une rechute précoce. L'absence de résidu post-opératoire était corrélé avec une meilleure survie sans progression ( $p=0,001$ ), la mutation BRCA1 ( $p=0,047$ ) et le dosage du CA125 supérieur à la médiane au diagnostic ( $p=0,00001$ ), ainsi que le délai de la chirurgie par rapport à la chimiothérapie néo-adjuvante ( $p=0,042$ ) ont été décrits comme facteurs péjoratifs.

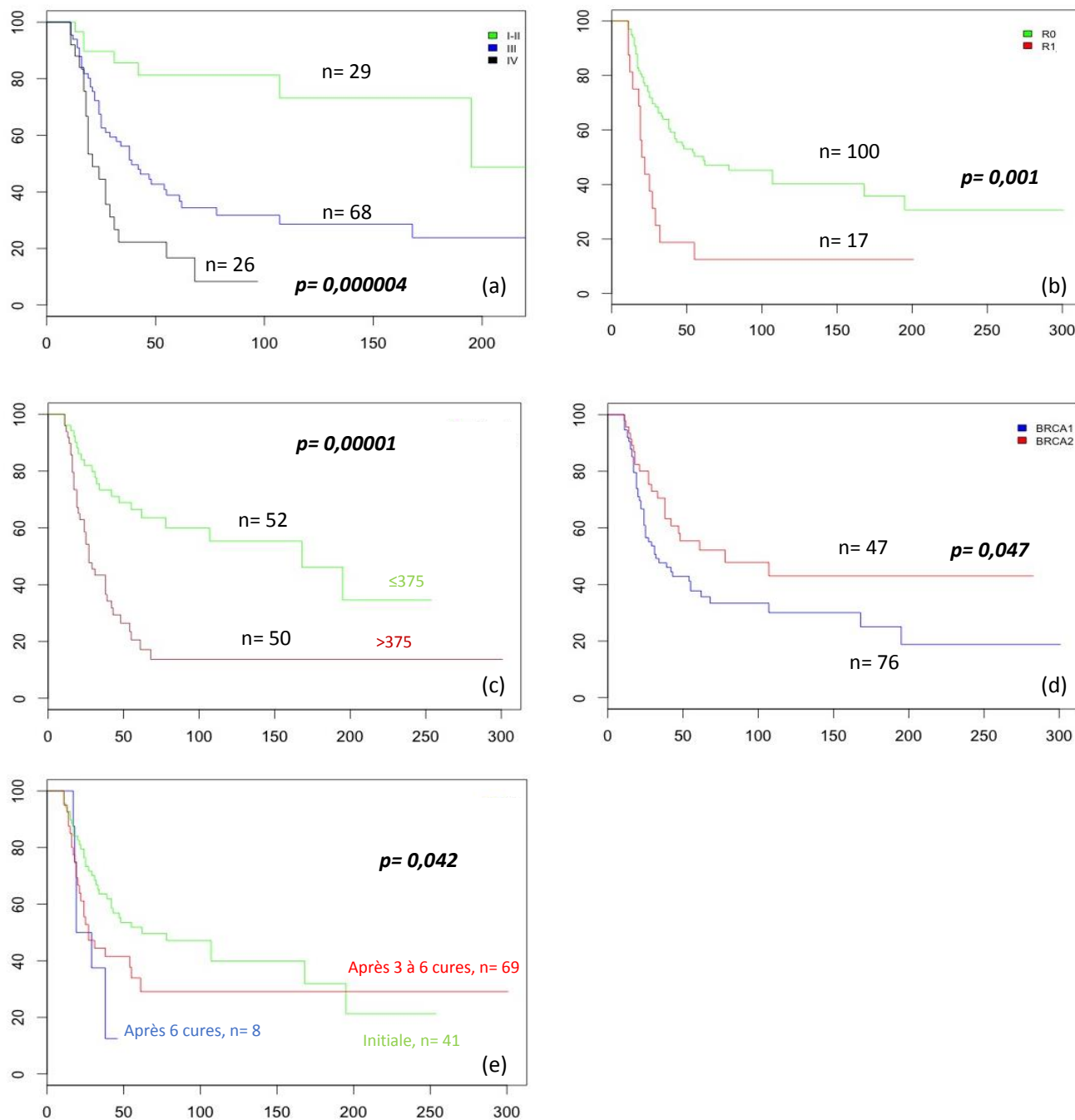
Enfin, les analyses faites sur l'âge ( $p=0.99$ ), les antécédents familiaux ( $p=0.94$ ) et personnels ( $p=0.07$ ), le grade tumoral ( $p=0.16$ ), le type de chirurgie ( $p=0.07$ ) n'ont pas démontré de résultat statistiquement significatif sur la survie sans progression.

**Tableau 7 : Facteurs pronostiques de survie sans progression en analyse univariée**

| Facteurs pronostiques en survie sans progression en analyse univariée |                                   | N (%)     | Progression N (%) | P*       |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------|----------|
| Âge                                                                   |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | <56 ans                           | 60 (49%)  | 37 (62%)          | 0,99     |
|                                                                       | ≥56 ans                           | 63 (51%)  | 33 (51%)          |          |
| Stade FIGO                                                            |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | I-II                              | 29 (24%)  | 7 (24%)           | 0,000004 |
|                                                                       | III                               | 68 (55%)  | 43 (63%)          |          |
|                                                                       | IV                                | 26 (21%)  | 20 (77%)          |          |
| Résidu tumoral post-opératoire                                        |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | R0                                | 100 (85%) | 52 (52%)          | 0,001    |
|                                                                       | R1                                | 17 (15%)  | 14 (82%)          |          |
| Type de mutation BRCA                                                 |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | BRCA1                             | 76 (61%)  | 48 (63%)          | 0,047    |
|                                                                       | BRCA2                             | 47 (39%)  | 22 (46%)          |          |
| Antécédents personnels de cancer du sein                              |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | Oui                               | 64 (52%)  | 31 (48%)          | 0,07     |
|                                                                       | Non                               | 59 (48%)  | 39 (66%)          |          |
| Antécédents familiaux de cancer du sein/ovaire                        |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | Oui                               | 93 (76%)  | 52 (56%)          | 0,94     |
|                                                                       | Non                               | 30 (24%)  | 18 (60%)          |          |
| CA125 au diagnostic (médiane)                                         |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | ≤375                              | 52 (51%)  | 21 (40%)          | 0,00001  |
|                                                                       | >375                              | 51 (49%)  | 38 (75%)          |          |
| Site métastatique si stade IV                                         |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | Pleural                           | 12 (46%)  | 10 (83%)          | 0,67     |
|                                                                       | Autres                            | 14 (54%)  | 10 (71%)          |          |
| Grade tumoral                                                         |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | 1,2                               | 15 (13%)  | 8 (53%)           | 0,16     |
|                                                                       | 3                                 | 101 (87%) | 62 (61%)          |          |
| Délai chirurgical en fonction de la chimiothérapie néo-adjuvante      |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | Après 6 cures de chimiothérapie   | 8 (7%)    | 7 (87%)           | 0,042    |
|                                                                       | Après 3-6 cures de chimiothérapie | 41 (35%)  | 24 (59%)          |          |
|                                                                       | Initiale                          | 69 (58%)  | 37 (54%)          |          |
| Type de chirurgie                                                     |                                   |           |                   |          |
|                                                                       | Chirurgie standard                | 49 (42%)  | 34 (70%)          | 0,07     |
|                                                                       | Chirurgie radicale                | 60 (51%)  | 28 (47%)          |          |
|                                                                       | Chirurgie supraradicale           | 8 (7%)    | 5 (62%)           |          |

\* test du log rank

**Figure 8 : Courbes de survie sans progression en fonction du stade FIGO (a), du résidu post opératoire (b), du CA125 en fonction de la médiane (c), de la mutation BRCA (d), du délai de la chirurgie (e).**



En analyse multivariée, les facteurs pronostiques restant indépendamment associés à la survie sans progression (SSP) étaient : la présence d'un résidu tumoral postopératoire (RR=2.3, IC95% [1.0-5.0], p=0.036), les stades avancés avec FIGO III (RR=3.5, IC95% [1.3-9.5], p=0.016) et IV (RR=5.3, IC95% [1.6-17.6], p=0.0068), le dosage de CA125 supérieur à la médiane (RR=3.1, IC95% [1.53-6.2], p=0.0016) comme facteurs péjoratifs, et la mutation BRCA2 (RR=0.53, IC95% [1.5-6.2], p=0.037), comme facteur mélioratif.

Le délai de chirurgie (initiale ou après chimiothérapie néo-adjuvante) ne revenait pas statistiquement significatif en analyse multivariée ; (Tableau 8).

Tableau 8 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée de la SSP

|                                       |                                                 | HR   | IC 95     | P <sup>*</sup> |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|------|-----------|----------------|
| <b>CA125 initial (médiane)</b>        |                                                 |      |           |                |
|                                       | ≤375                                            | 1    |           |                |
|                                       | >375                                            | 3.1  | 1.5-6.2   | <b>0.0016</b>  |
| <b>MUTATION BRCA</b>                  |                                                 |      |           |                |
|                                       | BRCA 1                                          | 1    |           |                |
|                                       | BRCA 2                                          | 0.53 | 0.29-0.96 | <b>0.04</b>    |
| <b>FIGO</b>                           |                                                 |      |           |                |
|                                       | I-II                                            | 1    |           |                |
|                                       | III                                             | 3.5  | 1.26-9.5  | <b>0.015</b>   |
|                                       | IV                                              | 5.3  | 1.6-17.6  | <b>0.006</b>   |
| <b>Délai de la chirurgie</b>          |                                                 |      |           |                |
|                                       | Initiale                                        | 1.04 | 0.56-1.93 | 0.89           |
|                                       | Après 3-6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante | 1    |           |                |
|                                       | Après 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante   | 1.4  | 0.55-3.60 | 0.46           |
| <b>Résidu tumoral post opératoire</b> |                                                 |      |           |                |
|                                       | R0                                              | 1    |           |                |
|                                       | R1                                              | 2.3  | 1.6-5.0   | <b>0.04</b>    |

\*modèle de cox

## 5) Analyse de la population selon la mutation BRCA1 ou BRCA2

Nous avons ensuite analysé la population en fonction de la mutation BRCA 1 ou 2. En dehors de patientes plus jeunes au diagnostic dans un contexte de mutation BRCA 1 ( $p=0.02$ ), aucune différence significative n'a été découverte dans cette analyse. A noter l'analyse de la SSP montrait un résultat tendant vers la significativité ( $p = 0,06$ ) concernant les patientes mutées BRCA 1 ayant un taux de progression plus élevé que les patientes mutées BRCA 2 avec 48 patientes ayant rechuté (63 %) contre 25 (53 %) ; (Tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques en fonction du type de mutation BRCA

|                                                   | Population totale, n=123 (%) | BRCA1, n=76                 | BRCA2, n=47               | p <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| <b>Age au diagnostic (ans)</b>                    | 56 (32-81) <sup>b</sup>      | 54 (32-75) <sup>b</sup>     | 60 (37-81) <sup>b</sup>   | <b>0.02</b>    |
| <b>Antécédents familiaux (cancer sein/ovaire)</b> |                              |                             |                           |                |
| Oui                                               | 93 (76%)                     | 54 (71%)                    | 39 (83%)                  | 0.19           |
| Non                                               | 30 (24%)                     | 22 (29%)                    | 8 (17%)                   |                |
| <b>Antécédents personnels de cancer du sein</b>   |                              |                             |                           |                |
| Oui                                               | 64 (52%)                     | 41 (54%)                    | 23 (49%)                  | 0.71           |
| Non                                               | 59 (48%)                     | 35 (46%)                    | 24 (51%)                  |                |
| <b>FIGO</b>                                       |                              |                             |                           |                |
| I-II                                              | 29 (24%)                     | 20 (26%)                    | 9 (19%)                   | 0.52           |
| III                                               | 68 (55%)                     | 42 (55%)                    | 26 (55%)                  |                |
| IV                                                | 26 (21%)                     | 14 (19%)                    | 12 (26%)                  |                |
| <b>CA125 initial</b>                              | 375 (17-17545) <sup>b</sup>  | 300 (17-17545) <sup>b</sup> | 643 (7-9828) <sup>b</sup> | 0.69           |
| <b>Délai chirurgie<sup>c</sup></b>                |                              |                             |                           |                |
| Initiale                                          | 69 (58%)                     | 42 (58%)                    | 37 (66%)                  | 0.31           |
| Après 3-6 cures de chimiothérapie                 | 42 (35%)                     | 28 (38%)                    | 14 (30%)                  |                |
| Après 6 cures de chimiothérapie                   | 8 (7%)                       | 3 (4%)                      | 5 (4%)                    |                |
| <b>Type de chirurgie<sup>d</sup></b>              |                              |                             |                           |                |
| Standard                                          | 49 (40%)                     | 30 (39%)                    | 19 (41%)                  | 0,60           |
| Radicale                                          | 60 (48%)                     | 36 (47%)                    | 24 (52%)                  |                |
| Supraradicale                                     | 8 (6,5%)                     | 5 (6,5%)                    | 3 (6,5%)                  |                |
| Pas de chirurgie                                  | 4 (3%)                       | 4 (5%)                      | 0 (0%)                    |                |
| <b>Protocole de chimiothérapie<sup>d</sup></b>    |                              |                             |                           |                |
| Pas de chimiothérapie                             | 5 (6%)                       | 3 (4%)                      | 2 (4%)                    | 1              |
| Sels de platine + paclitaxel                      | 116 (94%)                    | 72 (96%)                    | 44 (96%)                  |                |
| <b>Résidu post opératoire<sup>e</sup></b>         |                              |                             |                           |                |
| Oui                                               | 17 (14%)                     | 9 (12%)                     | 8 (17%)                   | 0.60           |
| Non                                               | 100 (81%)                    | 61 (80%)                    | 39 (83%)                  |                |
| <b>Progression<sup>d</sup></b>                    |                              |                             |                           |                |
| Oui                                               | 70 (57%)                     | 48 (63%)                    | 25 (53%)                  | 0,06           |
| Non                                               | 51 (41%)                     | 26 (34%)                    | 22 (47%)                  |                |

a- Fischer exact test comparant la population BRCA 1 à la population BRCA2

b- Bornes

c- Données disponibles pour 119 patientes

d- Données disponibles pour 121 patientes

e- Données disponibles pour 117 patientes

## 6) Rechutes

Le délai de la rechute définit la chimiosensibilité aux sels de platine, avec l'intervalle libre sans platine (ILSP). Dans notre série, 70 patientes ont rechuté sur les 123 cas. Les effectifs en cas de rechute platine-résistante avant 6 mois (3 patientes soit 5,6 %) étaient peu représentatifs. Nous avons donc choisi le seuil de 12 mois pour la définition de la platine-sensibilité dans notre étude ; (Tableau 10).

**Tableau 10 : Caractéristiques cliniques de la rechute, et prise en charge thérapeutique**

| Délai rechute                     | <6 mois (n= 3 ; 4 %) | 6-12 mois (n= 21 ; 34%) | ≥12 mois (n= 46 ; 61%) |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| <b>Localisation de la rechute</b> |                      |                         |                        |
| Péritonéale                       | 2 (66%)              | 16 (76%)                | 29 (63%)               |
| Ganglionnaire                     | /                    | 2 (9.5%)                | 10 (22%)               |
| Cérébrale                         | 1 (33%)              | /                       | 1 (2%)                 |
| Pleuropulmonaire                  | /                    | 2 (9.5%)                | 1 (2%)                 |
| Hépatique                         | /                    | /                       | 5 (11%)                |
| Biologique                        | /                    | 1 (4.5%)                | /                      |
| <b>Traitement de la rechute</b>   |                      |                         |                        |
| Avec sels de platines             | 1 (33%)              | 17 (85%)                | 36 (78%)               |
| Sans sels de platines             | 1 (33%)              | 4 (15%)                 | 8 (17%)                |
| Chirurgicale seule                | /                    | /                       | 2 (4%)                 |
| NA                                | 1 (33%)              | /                       | /                      |
| <b>Olaparib/placebo</b>           |                      |                         |                        |
| Oui                               | 0                    | 10 (47%)                | 13 (28%)               |
| Non                               | 3 (100%)             | 11 (53%)                | 33 (72%)               |
| <b>Décès</b>                      | 3 (100%)             | 9 (42%)                 | 19 (41%)               |



La majorité des rechutes étaient de localisation péritonéale, pour  $\frac{3}{4}$  des cas dans le cas d'une rechute <12 mois après la fin de la chimiothérapie et de plus de la moitié pour les rechutes platine-sensibles ( $\geq 12$  mois).

La prise en charge thérapeutique dans un contexte de rechute était une chimiothérapie à base de sels de platine pour la majorité des rechutes  $\geq 12$  mois (36 patientes, soit 78%), et deux patientes ont été opérées pour leur rechute, dont une a bénéficié d'une chimiothérapie intrapéritonéale (CHIP).

Nous avons recherché les facteurs prédictifs de platine-résistance en analysant les caractéristiques cliniques et pathologiques initiales. D'après nos résultats synthétisés dans le Tableau 11, les caractéristiques initiales de la maladie et de la prise en charge thérapeutique ne sont pas corrélées au délai de la rechute ni à la sensibilité aux sels de platine.

Tableau 11 : Caractéristiques de la maladie initiale des patientes en rechute selon l'intervalles libre sans platines

|                                            | Population sensible ≥ 12 mois N = 46 (%) | Population résistante < 12 mois N = 24 (%) | <i>p</i> <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|
| Âge                                        |                                          |                                            |                       |
| <56 ans                                    | 19 (41%)                                 | 10 (42%)                                   | 1                     |
| ≥56 ans                                    | 27 (59%)                                 | 14 (58%)                                   |                       |
| FIGO                                       |                                          |                                            |                       |
| I-II                                       | 6 (13%)                                  | 1 (4%)                                     | 0.35                  |
| III                                        | 29 (63%)                                 | 14 (58%)                                   |                       |
| IV                                         | 11 (24%)                                 | 9 (37%)                                    |                       |
| Antécédents familiaux (cancer sein/ovaire) |                                          |                                            |                       |
| Oui                                        | 36 (78%)                                 | 16 (66%)                                   | 0.39                  |
| Non                                        | 10 (22%)                                 | 8 (33%)                                    |                       |
| Antécédents personnels de cancer du sein   |                                          |                                            |                       |
| Oui                                        | 21 (45%)                                 | 10 (42%)                                   | 0.80                  |
| Non                                        | 25 (55%)                                 | 14 (58%)                                   |                       |
| CA125 initial                              |                                          |                                            |                       |
| ≤375                                       | 16 (34%)                                 | 5 (80%)                                    | 0.28                  |
| >375                                       | 30 (66%)                                 | 19 (20%)                                   |                       |
| Délai de la chirurgie <sup>b</sup>         |                                          |                                            |                       |
| Initiale                                   | 28 (64%)                                 | 9 (37,5%)                                  | 0.10                  |
| Après 3-6 cures de chimiothérapie          | 12 (27%)                                 | 12 (50%)                                   |                       |
| Après 6 cures de chimiothérapie            | 4 (9%)                                   | 3 (12,5%)                                  |                       |
| Résidu post opératoire <sup>c</sup>        |                                          |                                            |                       |
| Oui                                        | 7 (16%)                                  | 7 (30%)                                    | 0.21                  |
| Non                                        | 36 (84%)                                 | 16 (70%)                                   |                       |
| Type de mutation                           |                                          |                                            |                       |
| BRCA1                                      | 32 (70%)                                 | 16 (67%)                                   | 0.79                  |
| BRCA2                                      | 14 (30%)                                 | 8 (33%)                                    |                       |
| Protocole de chimiothérapie                |                                          |                                            |                       |
| Pas de chimiothérapie                      | 1 (0.5%)                                 | 0                                          | 1                     |
| Sels de platine + paclitaxel               | 45 (99.5%)                               | 24 (100%)                                  |                       |

a- Fisher exact test

b- Données disponibles pour 44 patientes chimio-sensibles

c- Données disponibles pour 43 et 23 patientes respectivement

## 7) Analyse du pronostic en fonction du mécanisme d'inactivation du gène BRCA

Nous avons analysé le pronostic en fonction du type d'altération identifié sur les gènes BRCA. Les mutations ont été regroupées en plusieurs catégories comprenant : Délétions, insertions, délétions/insertions, épissage (splices introniques et exoniques), faux-sens et non-sens, réarrangements de grande taille (RGT).

Nous avons exclu de l'analyse les réarrangements de grande taille (n= 4) et les délétions/insertions (n= 3) pour cause d'effectifs réduits.

L'analyse de survie des mutations faux-sens comparée aux mutations non-sens, et décalant le cadre de lecture (insertion, délétion et splices) a montré un résultat statistiquement significatif en survie sans progression avec un meilleur pronostic pour les patientes présentant une mutation délétère de type non-sens ou avec décalage du cadre de lecture.

Les 5 patientes portant une mutation faux sens ayant progressé, contre 58 progressions sur les 109 patientes portant une mutation non-sens ou décalant le cadre de lecture ;  $p = 0.025$  (Figure 9). Les résultats d'analyse de la survie globale n'étaient pas statistiquement significatifs avec  $p = 0,21$  ; (Figure 10).

Figure 9 : Survie sans progression en fonction du type de mutation du gène BRCA.

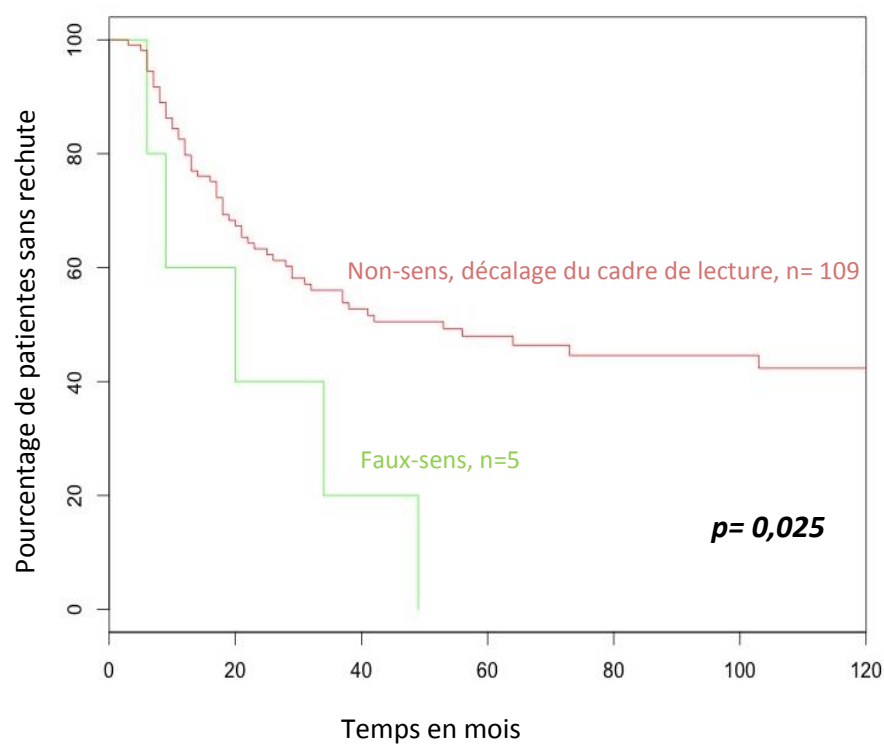
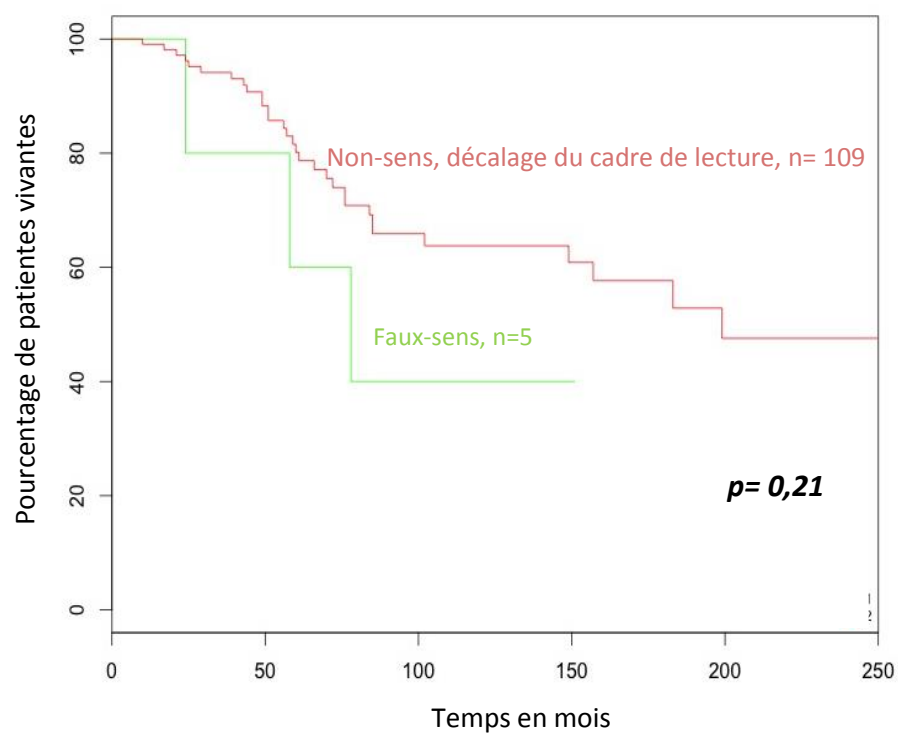


Figure 10 : Survie globale en fonction du type de mutation du gène BRCA.



## VI- DISCUSSION

Cette étude, rétrospective et monoinstitutionnelle, a montré que les facteurs pronostiques des patientes mutées BRCA suivies pour un cancer de l'ovaire à l'Institut Curie se rapprochent des facteurs pronostiques classiques des cancers ovariens dans la population générale et que les caractéristiques cliniques et pathologiques initiales influencent peu la platine-sensibilité de ces patientes.

La population étudiée était représentative des patientes mutées BRCA atteintes d'un cancer de l'ovaire, avec des cas relativement jeunes au diagnostic : âge médian de 56 ans, des antécédents familiaux de cancer de type sein/ovaire pour trois-quarts des cas, et personnels de cancer du sein pour la moitié. Dans l'étude de Boyd<sup>52</sup>, les patientes analysées et mutées BRCA 1 avaient en moyenne 54 ans et 62 ans pour les mutées BRCA2 ( $p = 0.04$ ), ce qui est proche de nos résultats : 54 ans pour BRCA 1 et 60 ans pour les mutations BRCA2 ;  $p = 0.02$ .

Le type histologique était en majorité de type adénocarcinomes séreux (94%) et de grades élevés 2-3<sup>50</sup> (93%). Dans la méta-analyse de Xu et al, les études contenaient entre 52.9 % et 92.5 % d'histologie de type adénocarcinomes séreux. Dans l'analyse de Kurman et al, les mutations BRCA 1 et 2 sont les plus fréquentes dans les tumeurs de l'ovaire de type II concernant les adénocarcinomes séreux de haut grade<sup>9</sup>, au même titre que les mutations de *TP53*. La cohorte étudiée concerne donc la proportion d'environ 5 à 10 % des patientes ayant un cancer de l'ovaire lié à une prédisposition génétique de type mutation constitutionnelle des gènes BRCA 1 et 2. Cette proportion comprend également la prédisposition de type syndrome de Lynch (mutation d'un gène MMR : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*)<sup>53</sup>.

Le traitement chirurgical de première ligne ainsi que la chimiothérapie à base de sels de platines sont également les standards pour la prise en charge de ces patientes. Au total, 97% des patientes ont été opérées et 96% ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Sur les cas opérés, 56% l'ont été en première intention, et 41 % l'ont été après une chimiothérapie néo-adjuvante permettant au total un résidu post opératoire nul R0 chez 85% des patientes.

La réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine est indiquée dans un contexte de stade avancé d'un cancer de l'ovaire inopérable d'emblée. Cependant la chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie intervallaire de debulking n'est pas inférieure à la chirurgie primaire de debulking, en terme de survie globale, comme décrit dans l'étude de Vergote et al<sup>18</sup> dans un contexte de cancer de l'ovaire avancé (FIGO IIIC-IV). L'impact est similaire sur la survie globale dans les deux groupes étudiés, et le facteur pronostique le plus important démontré fut l'absence de résidu macroscopique post opératoire. Notre taux de résidu post-opératoire nul R0 (85%) est proche du taux décrit dans cette étude après chimiothérapie néo-adjuvante, soit 80,6 %. Dans cette étude, l'absence de résidu post opératoire R0 macroscopique, permet d'augmenter l'intervalle libre sans traitement voire une absence totale de rechute pour 29 patientes diagnostiquées en stade avancé, sur la période de suivi maximal de 300 mois. Il a été prouvé que l'absence de résidu post opératoire permettait d'augmenter la survie globale des patientes suivies pour un cancer de l'ovaire quel que soit le type histologique<sup>54</sup>, avec dans une étude une réduction de la mortalité de 42 % dans les cas d'adénocarcinomes séreux de haut grade (HR 0.58 ; IC95 [0.49-0.68]), de 61 % dans les carcinomes à cellules claires (HR 0.39 ; IC95 [0.22-0.69]) et 54 % pour les carcinomes mucineux (HR 0.46 ; IC95 [0.22-0.998]). Une autre analyse<sup>55</sup> a montré que dans une population atteinte d'un cancer de l'ovaire, l'utilisation d'une chimiothérapie

néo-adjuvante à base de sels de platine permettait une réponse clinique complète chez 34 % des patientes mutées BRCA (12/35) vs 4 % des cas non mutés (8/190) ;  $p = 0,000002$ . Cette réponse complète permet d'augmenter le taux de résection chirurgicale optimale. La réalisation de plus de 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante était un facteur de mauvais pronostic dans notre cohorte en analyse univariée avec 7 patientes sur 8 ayant rechutées ( $p=0.042$ ) dans ce sous-groupe. Ce facteur de mauvais pronostic pourrait être expliqué par un stade avancé initial (98% de stade III-IV sur les 51 patientes), avec 34 cas de rechute sur les 51 patientes ayant reçu au total plus de 6 cycles de chimiothérapie en première ligne (soit 67%), dont 17 décès (33%). Toutefois le délai de la chirurgie par rapport au nombre de cycles de chimiothérapie néo-adjuvante est remis en question actuellement. L'essai publié par Vergote et al, a comparé le schéma 3 cycles de chimiothérapie préopératoires suivis de 3 cycles post-opératoires<sup>56</sup> qui finalement n'était pas inférieur à une chirurgie première suivie de 6 cycles de chimiothérapie car seul l'objectif de résection complète R0 persiste comme facteur pronostique principal influençant la survie globale des patientes opérées. Plusieurs études rétrospectives ont décrit un taux de résection complète après 4-6 cycles de chimiothérapie dans un contexte de stade FIGO III-IV : 63%<sup>57</sup>, 68%<sup>58</sup>, 65%<sup>59</sup> avec un impact positif sur la survie sans progression (16 mois<sup>57</sup> et 17 mois<sup>58</sup>) et la survie globale (37,5 mois<sup>57</sup> et 42 mois<sup>58</sup>). L'étude de phase III CHRONO<sup>60</sup>, ouverte récemment, compare la survie sans maladie en fonction du délai de chirurgie de debulking : après 3 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, suivi de 5 cycles post-opératoires, ou après 6 cycles de chimiothérapie, suivi de 2 cycles post-opératoires.

La prédisposition génétique des mutations délétères de BRCA 1 et 2 entraîne une meilleure sensibilité aux sels de platine via un déficit en recombinaison homologue empêchant la réparation des cassures doubles brins d'ADN. Une première étude<sup>61</sup> a montré une différence

en termes de réponse complète histologique, en survie sans progression (SSP) ainsi qu'en survie globale (SG) en comparant deux groupes de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, avec ou sans mutation BRCA. La réponse complète histologique était de 87%, 92% et 71% respectivement pour les mutations BRCA 1, BRCA 2 et les cas sporadiques ( $p=0.002$ ) ; la SSP était de 2.1 ans ( $p=0.006$ ), 5.6 ans ( $p=0.008$ ) et 1.3 ans respectivement et la SG de 5.9 ans ( $p<0.001$ ), >10 ans ( $p=0.008$ ), et 2.9 ans respectivement.

Plusieurs méta-analyses ont largement confirmé ces résultats depuis, dont les publications de Xu et al<sup>50</sup>, Sun et al<sup>4</sup>, Zhong et al<sup>49</sup>, Bolton et al<sup>51</sup> avec une meilleure survie des patientes mutées comparée aux patientes non mutées. L'analyse multivariée de l'ensemble des facteurs clinico-biologiques et thérapeutiques montrait que le stade FIGO, le grade, le type histologique et la résection complète étaient des facteurs pronostiques influençant la survie. Le stade FIGO est connu pour être un facteur pronostique de survie globale avec un pronostic péjoratif pour les stades avancés III-IV : taux de 21.9% de survie à 5 ans pour un stade III et 5.6% pour un stade IV (basé sur les données de 2004-2008)<sup>6</sup>. Cependant, concernant les 29 cas de patientes traitées pour un adénocarcinome séreux de haut grade de stade FIGO III-IV, et n'ayant jamais rechuté à ce jour, ces résultats pourraient être expliqués par la meilleure survie globale des patientes mutées BRCA.

L'objectif principal de cette étude, évaluant de manière rétrospective les différents facteurs pronostiques des patientes mutées BRCA suivies à l'institut Curie pour un cancer de l'ovaire a permis de relever que l'âge inférieur à 56 ans était un facteur de meilleur pronostic concernant la survie globale, probablement du fait de la fréquence des comorbidités chez les patientes plus âgées. A noter que le diagnostic à un stade avancé était homogène dans la population (43 cas avant 56 ans, et 51 cas après 56 ans).



En analyse multivariée, l'âge avancé et le stade FIGO IV restaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic. Ces résultats correspondant à des facteurs pronostiques connus, cela permet de valider la représentativité de notre cohorte.

Dans notre étude, la survie globale de la population était de 16.6 ans, et de 5 ans pour les patientes décédées durant le suivi. La survie sans progression était de 3 ans [2.25-8.6 ans] sur un suivi maximal de 25 ans. Ainsi les résultats de notre étude sont comparables en termes de survie, aux différentes études décrites précédemment sur ces populations BRCA mutées<sup>49,50,4,51</sup>.

L'analyse de la survie sans progression comme objectif secondaire de l'étude a montré que l'âge supérieur à 56 ans, les stades FIGO III-IV, la présence d'un résidu post opératoire positif, la mutation BRCA1, la réalisation de plus de 6 cures de chimiothérapie avant la chirurgie, ainsi qu'un taux de CA125 supérieur à la médiane : étaient des facteurs pronostiques péjoratifs en analyse univariée, avec une diminution de la survie sans progression.

L'analyse comparative des facteurs pronostiques en fonction de la mutation BRCA 1 ou 2 n'a pas montré de différence significative entre les deux types de mutations, à part pour les patientes mutées BRCA1, plus jeunes au diagnostic, ceci étant expliqué par la plus forte prédisposition génétique de ces patientes, de développer un cancer plus précocement (54 ans [32-75] vs 60 ans [37-81]) comparées aux patientes mutées BRCA2. En effet, comme décrit dans les méta-analyses Embrace, d'Antoniou et al, et de Chen et al, en moyenne, le risque de développer un cancer de l'ovaire est respectivement de 46% pour les mutations BRCA1 et 15% pour les BRCA2. C'est ainsi que les recommandations de la Society of Gynecologic Oncology<sup>37</sup> et de l'INCa<sup>62</sup> préconisent une prise en charge prophylactique par annexectomie bilatérale à partir de 40 ans afin d'en réduire le risque, et ce délai peut être

repoussé à 45 ans pour les patientes mutées BRCA2. Dans notre cohorte, 11 cas ont pu être découverts dans le cadre d'une annexectomie prophylactique et permettant le diagnostic de stade précoces FIGO I-II pour 10 d'entre eux.

Le dosage du CA125 initial était également un facteur pronostique péjoratif pour un taux supérieur à la médiane de 375 avec un HR 3.1 (IC95 [1.5-6.2] ;  $p=0.0016$ ). Une relation a été faite entre la diminution du taux de CA125 en péri-opératoire après chimiothérapie néo-adjuvante de plus de 80% et une cytoréduction optimale ( $p=0.035$ ), avec un impact sur la survie sans maladie (HR 0.26, IC95 [0.13-0.54],  $p<0.001$ )<sup>63</sup>. Dans notre étude nous n'avions pas l'information du dosage CA125 péri-opératoire, mais le dosage au diagnostic était un facteur pronostique péjoratif en cas de taux supérieur à 375, signe d'une maladie avancée.

En majorité, les patientes ayant rechuté présentaient une maladie platine-sensible, avec seulement 3 rechutes dans les 6 mois et 21 rechutes entre 6 mois et 12 mois après la prise en charge de première ligne. Ces résultats confirment la meilleure chimiosensibilité aux sels de platine, et un intervalle sans rechute plus prolongé chez les patientes mutées BRCA comme décrit dans l'étude de Sun et al avec un HR 0.69 ; IC95 [0.63-0.76]<sup>4</sup>.

Les rechutes ont été traitées par Olaparib pour 22 patientes. Ces prescriptions ont été réalisées dans le cadre d'un essai thérapeutique tel que Solo2<sup>64</sup> pour deux patientes pour lesquelles il n'y a pas eu de levée d'aveugle, mais dont une patiente était en cours de la semaine 192 lors du recueil des données. Les 20 autres patientes ont été traitées dans le cadre de l'ATU disponible depuis 2014 suite aux résultats de Study 19 publiés par Ledermann et al en 2012<sup>43</sup>. Un traitement de maintenance par inhibiteur de PARP permet en effet un gain en survie sans maladie statistiquement significatif dans le cadre d'une rechute sensible aux sels de platine, comme décrit dans l'étude de phase III SOLO2 avec une survie sans progression de 19,1 mois avec Olaparib, contre 5,5 mois sous placebo, HR 0,30 ; IC95 [0,22-

0,41],  $p < 0,0001$ . Il existe également un bénéfice apparent en survie globale, d'après les résultats de STUDY 19<sup>44</sup> présentés à l'ASCO 2016, malgré des résultats non statistiquement significatifs avec HR 0,73 ; IC95 [0,55-0,96],  $p = 0,025$  (pour un seuil de significativité tel que  $p < 0,0095$ ).

Concernant les patientes ayant rechuté, l'analyse des caractéristiques initiales en fonction de leur délai de rechute, n'a pas montré de facteurs clinico-biologiques pouvant prédire une rechute précoce ou tardive. Le délai de la rechute ne serait donc pas lié aux facteurs étudiés, et dans le même sens, la sensibilité aux sels de platine ne dépendrait pas des caractéristiques initiales de la maladie ni de sa prise en charge thérapeutique.

Afin de rechercher d'autres facteurs explicatifs du délai de rechute, une analyse complémentaire a été réalisée concernant le type de mutation génétique des gènes BRCA : non-sens, faux-sens, épissage, insertion ou délétion, ou réarrangements de grande taille (RGT). Dans la population étudiée, le groupe faux-sens comptait 5 patientes et le groupe comparatif en comprenait 109. Le groupe faux-sens était de moins bon pronostic que le groupe non-sens ou décalant le cadre de lecture concernant la survie sans maladie. L'apparition d'une mutation non-sens, ou décalant le cadre de lecture aboutit à une protéine tronquée, voire une absence totale de protéine, alors qu'une mutation faux-sens conduit à une protéine non conforme. Cette différence fonctionnelle est peut-être à l'origine de la différence pronostique observée dans notre étude. Toutefois, les effectifs étudiés étant déséquilibrés et réduits, d'autres cohortes plus larges seraient nécessaires afin de confirmer ces résultats. Une étude récemment publiée a montré que les cas présentant une mutation germinale sur le RAD51-binding domain (exon 11) du gène BRCA 2 avaient un meilleur pronostic en termes de survie sans progression à 5 ans, comparé aux mutations sur d'autres domaines du gène (46% ; HR 0.30, IC95 [0.13-0.68],  $p = 0.004$ ). Le bénéfice était également

démontré en survie globale à 5 ans (78% ; HR ajusté 0.09, IC95 [0.02-0.38],  $p = 0.001$ ). Cette analyse comprenait 78 cas mutés BRCA2 en germinale. Une étude de plus grande envergure, à laquelle Curie participe, est en cours actuellement afin de déterminer si le site d'altération du gène BRCA est réellement un facteur pronostique.

Quelques études ont été réalisées en se basant sur l'analyse génétique de carcinomes ovariens en recherchant des mutations somatiques en plus de l'analyse germinale, et une proportion non négligeable de cas (9%) étaient mutés en somatique, pour des gènes impliqués dans la recombinaison homologue (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FAM175A, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C, et RAD51D)<sup>39</sup>. L'impact d'une mutation somatique des gènes de la recombinaison homologue était presque aussi favorable qu'une mutation germinale sur la survie globale avec 66 mois en moyenne en présence d'une mutation germinale, 59 mois pour une mutation somatique et 41 mois en l'absence de mutation, et ce, pour les carcinomes ovariens séreux et non séreux ( $p = 0.0006$ ). Dans notre étude, les informations mutationnelles somatiques n'étaient pas disponibles, et les données de mutations germinales ont été obtenues via les données d'oncogénétique de l'institut Curie. L'analyse des données génétiques somatiques pourrait éclairer sur les cas de platine-résistance ayant rechuté très précocement après une première ligne de traitement. En effet le profil d'altération du gène BRCA peut être différent entre le germinale et le somatique, et il peut également y être associé d'autres anomalies tumorales jouant un rôle dans la recombinaison homologue.

Les analyses génomiques effectuées par The Cancer Genome Atlas, TCGA<sup>65</sup> ont permis l'étude des ARN messagers, de l'expression des microARN, la méthylation de promoteurs et les copies de gènes de 489 tumeurs de carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire. Ceci a permis d'identifier quatre sous-types moléculaires : immunoréactif, différencié, proliférant

et mésenchymateux en fonction des altérations identifiées. Ces sous-types moléculaires correspondaient à des groupes de patientes dont le pronostic était statistiquement différent pour chaque sous-type. Il serait intéressant d'effectuer une analyse génomique par NGS et CGH des tumeurs de notre cohorte afin de mieux identifier les facteurs pronostiques biologiques de ces patientes mutées BRCA. De plus, ces analyses génétiques du TCGA semblent pouvoir éclairer sur le pronostic des patientes mutées en germlinal pour BRCA et présentant un pronostic proche des cas sporadiques via la présence de modifications épigénétiques de BRCA comme une méthylation du promoteur, ou à travers d'autres altérations génétiques présentes sur la tumeur elle-même. Enfin, la moitié des tumeurs du TCGA présentaient un déficit en recombinaison homologue, impliquant différents gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, pouvant ouvrir la perspective de prescription d'inhibiteurs de PARP à ces patientes.

## VII- CONCLUSION

Notre analyse de données de ces 123 patientes a permis de corroborer les facteurs pronostiques clinico-biologiques impliqués dans la survie globale et sans progression des patientes mutées BRCA suivies pour un cancer de l'ovaire à l'institut Curie.

Malgré le caractère rétrospectif et monoinstitutionnel de cette étude, les facteurs tels que l'âge, le stade FIGO et le résidu tumoral post opératoire sont corrélés avec une meilleure survie globale, et restent similaires aux études plus larges et au niveau de preuve élevé, publiées précédemment.

L'absence de facteurs prédictifs permettant de prévoir la platine-sensibilité, que ce soit sur les caractéristiques de la maladie initiale ou la prise en charge thérapeutique, ouvre la perspective d'analyses génétiques sur d'autres altérations constitutionnelles impliquées dans la réparation de l'ADN et également sur la tumeur elle-même afin de déterminer si le profil génétique somatique pourrait prédire la rechute précoce.

## ANNEXES

Tableau Supplémentaire 1 : FIGO 2014

| FIGO 2014   | DESCRIPTION                                                                                                                                                                                |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IA</b>   | Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal                        |
| <b>IB</b>   | Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal                      |
| <b>IC</b>   | Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| IC1         | Rupture peropératoire                                                                                                                                                                      |
| IC2         | Rupture préopératoire ou végétations en surface                                                                                                                                            |
| IC3         | Cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal                                                                                                                         |
| <b>IIA</b>  | Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal                                                     |
| <b>IIB</b>  | Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal                                                               |
| <b>IIIA</b> | Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine                                                                                                                                    |
| IIIA1       | Adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)                                                                                                                       |
|             | (i) Foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm                                                                                                                                    |
|             | (ii) Foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm                                                                                                                                    |
| IIIA2       | Extension péritonéale microscopique extrapelvienne ± adénopathies                                                                                                                          |
| <b>IIIB</b> | Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies                                                                                                                             |
| <b>IIIC</b> | Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies                                                                                                                              |
| <b>IV</b>   | Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)                                                                                                                          |
| IVA         | Plèvre (cytologie positive)                                                                                                                                                                |
| IVB         | Autres métastases y compris adénopathies inguinales                                                                                                                                        |

## Annexe 2 : Consentement pour la recherche de facteurs génétiques de prédisposition aux cancers

HÔPITAL RENÉ HUGUENIN

### Consentement pour la recherche de facteurs génétiques de prédisposition aux cancers



N° Famille et d'individu : .....

Je soussigné (e),

Nom : .....

ONCOGÉNÉTIQUE CLINIQUE

Nom de jeune fille : .....

Prénom : ..... né(e) le .....

Dr Chrystelle COLAS

reconnais avoir été informé(e) des points suivants par le :

Dr Emmanuelle FOURME

☐ Dr .....

Dr Claire SAULE

☐ Conseiller en génétique ..... sous la responsabilité du Dr .....

#### SECRÉTARIAT

Lynda HOUQUET

Tél : 01 47 11 15 58

[lynda.houquet@curie.fr](mailto:lynda.houquet@curie.fr)

Bernadette VENDRAMINI

Tél : 01 47 11 18 67

[bernadette.vendramini@curie.fr](mailto:bernadette.vendramini@curie.fr)

#### CONSEILLÈRES EN GÉNÉTIQUE

Anne-Marie BIROT

Tél : 01 47 11 23 87

[anne-marie.birot@curie.fr](mailto:anne-marie.birot@curie.fr)

Ophélie BERTRAND

Tél : 01 47 11 23 98

[ophelie.bertrand@curie.fr](mailto:ophelie.bertrand@curie.fr)

#### COORDINATION ETUDES ET RESEAUX DE SUIVI FAR/PRED-IdF3

Valérie GALLOT

Tél : 01 47 11 18 66

[valerie.gallot@curie.fr](mailto:valerie.gallot@curie.fr)

Fax : 01 47 11 23 47

1) J'ai été informé(e) des enjeux et des limites des examens génétiques qui me sont proposés. Ils visent à rechercher un facteur de risque de survenue de certains cancers.

La prédisposition génétique évoquée concerne : .....

Je consens à la réalisation de l'analyse des gènes impliqués dans la prédisposition évoquée ci-dessus.

2) Les résultats me seront personnellement communiqués et expliqués. Les modalités de prise en charge adaptées me seront également exposées ou réexposées.

3) Si une anomalie génétique associée à une augmentation de risque de cancer est mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information à mes apparentés concernés\*. Ainsi dans ce cas, et après communication des résultats :

☐ j'informerai les membres de ma famille concernés par les résultats de l'analyse. Un document écrit me sera remis pour m'aider dans la transmission de l'information.

et / ou

☐ ne souhaitant pas moi-même transmettre cette information, le médecin précédemment cité informera à ma place, dans les conditions prévues par la loi, les membres de ma famille que je lui indiquerai. Je lui communiquerai alors les coordonnées de ces apparentés.

\*Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 et Arrêté du 8 décembre 2014 relatifs à l'information de la parentèle.

4) J'accepte que mes résultats puissent être transmis et utilisés pour une analyse génétique chez d'autres membres de ma famille qui seraient amenés à consulter à l'extérieur de l'Institut Curie :

OUI ☐ NON ☐





5) Je consens à l'utilisation de mes échantillons à ces fins scientifiques de recherche dans le domaine des prédispositions génétiques aux cancers :

OUI ☐ NON ☐ Je ne sais pas et souhaite que la question me soit posée plus tard ☐

6) Dès lors que j'ai donné mon accord, j'accepte que les données enregistrées relatives à mes échantillons biologiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'exerce à tout moment auprès des membres de l'équipe du service de génétique.

7) Je peux décider à tout moment de ne pas poursuivre ma démarche et dispose du droit de faire détruire mes échantillons biologiques. Dans ce cas, j'en informerai par écrit le médecin précédemment cité.

8) J'ai pu poser les questions que je souhaitais.

|                        |                                                                |
|------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Fait à : .....         | Le : .....                                                     |
| Signature du patient : | Signature et cachet du médecin ou du conseiller en génétique : |

(Document signé en un exemplaire scanné dans le dossier médical de l'Institut Curie puis remis au patient)

☐ OU ☐ Ovale BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, MLH1, MSH2\*, MSH6\*

☐ ☐ ☐ ☐

V3, janvier 2018

## BIBLIOGRAPHIE

1. Binder-Foucard, F. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* **62**, 95–108 (2014).
2. Ovarian cancer, five-year stage-specific relative survival rates (2004–2008). *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1287 (2011).
3. De Angelis, R. *et al.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCare--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* **15**, 23–34 (2014).
4. Sun, C. *et al.* The Role of BRCA Status on the Prognosis of Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review of the Literature with a Meta-Analysis. *PLoS ONE* **9**, e95285 (2014).
5. Gronlund, B., Høgdall, C., Hansen, H. H. & Engelholm, S. A. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* **94**, 1961–1967 (2002).
6. StatBite Ovarian Cancer, Five-Year Stage-Specific Relative Survival Rates (2004–2008). *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1287–1287 (2011).
7. Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L. & Montz, F. J. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *J. Clin. Oncol.* **20**, 1248–1259 (2002).
8. Elattar, A., Bryant, A., Winter-Roach, B. A., Hatem, M. & Naik, R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011). doi:10.1002/14651858.CD007565.pub2
9. Kurman, R. J. & Shih, I.-M. Pathogenesis of Ovarian Cancer: Lessons From Morphology and Molecular Biology and Their Clinical Implications. *Int. J. Gynecol. Pathol. PAP*, (2008).
10. Silverberg, S. G. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.* **19**, 7–15 (2000).
11. McCluggage, W. G. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology (Phila.)* **43**, 420–432 (2011).
12. Rose, S. L., Kunnimalaiyaan, M., Drenzek, J. & Seiler, N. Notch 1 signaling is active in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **117**, 130–133 (2010).
13. Ness, R. B. & Cottreau, C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **91**, 1459–1467 (1999).
14. Fathalla, M. F. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet Lond. Engl.* **2**, 163 (1971).
15. Nik, N. N., Vang, R., Shih, I.-M. & Kurman, R. J. Origin and Pathogenesis of Pelvic (Ovarian, Tubal, and Primary Peritoneal) Serous Carcinoma. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **9**, 27–45 (2014).
16. Chi, D. S. *et al.* What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol. Oncol.* **103**, 559–564 (2006).
17. Chi, D. S. *et al.* Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol. Oncol.* **114**, 26–31 (2009).
18. Vergote, I. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 943–953 (2010).
19. Kehoe, S. *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority

trial. *The Lancet* **386**, 249–257 (2015).

20. Harter. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *Abstract JCO 35, no. 15\_suppl 5500-5500* (2017).

21. 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. *The Lancet* **374**, 1331–1338 (2009).

22. Pignata, S. *et al.* Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **15**, 396–405 (2014).

23. Burger, R. A. *et al.* Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2473–2483 (2011).

24. Perren, T. J. *et al.* A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2484–2496 (2011).

25. Therasse, P. *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 205–216 (2000).

26. Parmar, M. K. B. *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 Lond. Engl.* **361**, 2099–2106 (2003).

27. Mahner, S. *et al.* Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: Results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur. J. Cancer* **51**, 352–358 (2015).

28. Pfisterer, J. *et al.* Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* **24**, 4699–4707 (2006).

29. Hall, J. M. *et al.* Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* **250**, 1684–1689 (1990).

30. Venkitaraman, A. R. Cancer suppression by the chromosome custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science* **343**, 1470–1475 (2014).

31. Patel, A. G., Sarkaria, J. N. & Kaufmann, S. H. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 3406–3411 (2011).

32. Werness, B. A. *et al.* Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum. Pathol.* **31**, 1420–1424 (2000).

33. Mavaddat, N. *et al.* Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 812–822 (2013).

34. Chen, S. & Parmigiani, G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 1329–1333 (2007).

35. Antoniou, A. *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.* **72**, 1117–1130 (2003).

36. King, M.-C., Marks, J. H., Mandell, J. B. & New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* **302**, 643–646 (2003).

37. Lancaster, J. M., Powell, C. B., Chen, L. & Richardson, D. L. Society of Gynecologic

- Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol. Oncol.* **136**, 3–7 (2015).
38. Hennessy, B. T. J. *et al.* Somatic Mutations in *BRCA1* and *BRCA2* Could Expand the Number of Patients That Benefit From Poly (ADP Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 3570–3576 (2010).
  39. Pennington, K. P. *et al.* Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clin. Cancer Res.* **20**, 764–775 (2014).
  40. Farmer, H. *et al.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* **434**, 917–921 (2005).
  41. Ashworth, A. A Synthetic Lethal Therapeutic Approach: Poly(ADP) Ribose Polymerase Inhibitors for the Treatment of Cancers Deficient in DNA Double-Strand Break Repair. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3785–3790 (2008).
  42. Press, J. Z. *et al.* Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* **8**, (2008).
  43. Ledermann, J. *et al.* Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1382–1392 (2012).
  44. Ledermann, J. A. *et al.* Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 1579–1589 (2016).
  45. Mirza, M. R. *et al.* Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2154–2164 (2016).
  46. Swisher, E. M. *et al.* Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 75–87 (2017).
  47. Tan, D. S. P. & Kaye, S. B. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2-Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Meet.* 114–121 (2015). doi:10.14694/EdBook\_AM.2015.35.114
  48. Pan, Z. & Xie, X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget* **8**, (2017).
  49. Zhong, Q., Peng, H.-L., Zhao, X., Zhang, L. & Hwang, W.-T. Effects of BRCA1- and BRCA2-Related Mutations on Ovarian and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis. *Clin. Cancer Res.* **21**, 211–220 (2015).
  50. Xu, K., Yang, S. & Zhao, Y. Prognostic significance of *BRCA* mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget* **8**, (2017).
  51. Bolton, K. L. *et al.* Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* **307**, 382–390 (2012).
  52. Boyd, J. *et al.* Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* **283**, 2260–2265 (2000).
  53. Pauw, A. de *et al.* Hereditary forms of ovarian cancer. *Bull. Cancer (Paris)* 453–462 (2012). doi:10.1684/bdc.2012.1544
  54. Melamed, A. *et al.* Associations between residual disease and survival in epithelial ovarian cancer by histologic type. *Gynecol. Oncol.* **147**, 250–256 (2017).
  55. Gorodnova, T. V. *et al.* High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett.* **369**, 363–367 (2015).
  56. Vergote, I. *et al.* Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval

- debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* **47**, S88–S92 (2011).
57. da Costa Miranda, V. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol. Oncol.* **132**, 287–291 (2014).
58. Stoeckle, E. *et al.* Progress in Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated by Neo-Adjuvant Platinum/Taxane-Based Chemotherapy and Late Interval Debulking Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 629–636 (2014).
59. Colombo, P. E. *et al.* Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **135**, 223–230 (2014).
60. Retarded Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer (CHRONO) - NCT03579394. (2018).
61. Vencken, P. M. L. H. *et al.* Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann. Oncol.* **22**, 1346–1352 (2011).
62. FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque- E-Cancer, Avril 2017.
63. Zwakman, N. *et al.* Perioperative changes in serum CA125 levels: a prognostic factor for disease-specific survival in patients with ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* **28**, e7 (2017).
64. Pujade-Lauraine, E. *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 1274–1284 (2017).
65. Bell, D. *et al.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* **474**, 609–615 (2011).

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

