Résultats de l'incorporation systématique de la CHIP en chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante selon le protocole de l'étude OVHIPEC-1 dans un centre spécialisé dans la prise en charge des cancers de l'ovaire avancés

Marie Finiels

▶ **To cite this version:**

Marie Finiels. Résultats de l'incorporation systématique de la CHIP en chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante selon le protocole de l'étude OVHIPEC-1 dans un centre spécialisé dans la prise en charge des cancers de l'ovaire avancés. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03053932

HAL Id: dumas-03053932

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03053932

Submitted on 11 Dec 2020

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Marie FINIELS

le 24/09/2020

RESULTATS DE L'INCORPORATION SYSTEMATIQUE DE LA CHIP EN CHIRURGIE D'INTERVALLE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE SELON LE PROTOCOLE DE L'ETUDE OVHIPEC-1 DANS UN CENTRE SPECIALISE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'OVAIRE AVANCES

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

JURY

M. ROUANET Philippe Professeur Président

M. DE TAYRAC Renaud Professeur Assesseur

M. COLOMBO Pierre-Emmanuel Professeur Assesseur

Mme. MARSOLLIER-FERRER Catherine Praticien hospitalier Assesseur

M. FABBRO Michel Praticien hospitalier Assesseur Membre invité

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Marie FINIELS

le 24/09/2020

RESULTATS DE L'INCORPORATION SYSTEMATIQUE DE LA CHIP EN CHIRURGIE D'INTERVALLE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE SELON LE PROTOCOLE DE L'ETUDE OVHIPEC-1 DANS UN CENTRE SPECIALISE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'OVAIRE AVANCES

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

JURY

M. ROUANET Philippe Professeur Président

M. DE TAYRAC Renaud Professeur Assesseur

M. COLOMBO Pierre-Emmanuel Professeur Assesseur

Mme. MARSOLLIER-FERRER Catherine Praticien hospitalier Assesseur

M. FABBRO Michel Praticien hospitalier Assesseur Membre invité

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

UNIVERSITÉ MONTPELLIER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2ème classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

2ème classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; Addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1re classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2éme classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique ; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1re classe

COSTA David

MCU-MG de 2éme classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DECHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Président, Professeur ROUANET, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci également pour l'accueil chaleureux que vous réservez aux internes en gynécologie de la région. J'ai énormément appris en venant en stage à l'ICM, tant sur le plan professionnel que personnel.

Professeur De TAYRAC, merci d'être présent aujourd'hui et merci de me permettre d'être à vos côtés durant les deux prochaines années. C'est un honneur et un plaisir de pouvoir poursuivre ma formation sous votre direction.

Professeur COLOMBO, mes remerciements à votre endroit sont immenses. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci de la confiance que vous m'avez accordée et du soutien que vous m'avez apporté, sans discontinuer, du premier jour jusqu'à aujourd'hui.

Docteure Catherine MARSOLLIER FERRER, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Vous avez largement marqué mes années de formation, c'est avec beaucoup d'honneur et de satisfaction que je vais encore apprendre quelques années à vos côtés.

Docteur Michel FABBRO, je n'ai malheureusement pas eu le plaisir de travailler avec vous mais votre présence aujourd'hui est un honneur. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A ceux qui ont marqué ces six années d'internat,

La Colloc', David, Maud et Célia. Et la Colloc' au sens large, Gaou, Phouille, Jugo et Marion. Merci de m'avoir fait découvrir les joies de la collocation sans m'en faire découvrir les peines. Merci pour les week-ends en famille et pour les merveilleux moments de vie partagés avec vous, qu'il pleuve, qu'il vente ou qu'il neige. Je vous demande que ça continue.

Célia, merci d'avoir été là même dans les moments les plus difficiles. Je suis contente que nous partagions les deux prochaines années de vie professionnelle ensemble et comblée que tu sois la marraine de mon fils.

A ceux qui ont croisé mon chemin,

L'équipe de l'ICM, Marion, Marie, Cécilia, Fabien, Ryad, Norma, Ha, Breima et Sarah, ce fut un immense plaisir que d'effectuer ce stage à vos côtés et c'est un bonheur de continuer à avoir de vos nouvelles. Je souhaite que ce groupe What'sApp ne s'éteigne jamais.

Les co-internes de chirurgie digestive, Bader, Christophe et Guillaume, merci pour vos enseignements, votre accueil et votre bonne humeur. Pendant ce semestre, j'ai aussi croisé la route de Popo et Hamza de Monaco. Peu importe la taille de votre prochaine voiture, nous serons heureux de passer des week-ends en famille avec vous.

Les co-internes de gynécologie, pour des raisons logistiques de type « code rouge » qui m'imposent de rendre ma thèse demain, je ne citerai pas tout le monde. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous tous. J'espère vous retrouver après l'internat. Je remercie particulièrement Sirine et Boris qui m'ont accompagnée pendant ce dernier semestre. Merci pour votre bienveillance, votre bonne humeur et votre implication dans ma réussite.

Lucie, Armance et Fanny, mes cheffes et futures co-cheffes. Merci de m'avoir écoutée parler de ma thèse et de mon fils pendant six mois. A partir d'aujourd'hui je ne vous parlerai plus que de mon fils.

L'équipe de Beausoleil, merci pour la pluie et pour le beau temps. Merci surtout pour cet accueil chaleureux qui désormais vous caractérise, pour votre professionnalisme et pour l'ensemble des formidables choses que vous m'avez transmises. C'est en partie au son du BE que mon fils a grandi, et il va bien.

Les anciennes cheffes -pas si anciennes- et les anciens chefs – pas si anciens-, je pense notamment à Pierre VIEILLE, Sophie WAREMBOURG, Isabelle Le TEUFF et Marie DUPORT-PERCIER. Je pense aussi aux autres mais ce fameux « code rouge » est décidemment empêchant. Merci à tous.

Je remercie particulièrement **Simon Thezenas,** biostatisticien de l'ICM, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci de m'avoir initié au monde de la statistique et de la programmation, merci de ta patience et de ta disponibilité !

Aux co-externes qui sont aussi des copines et des copains,

Faustine, ton soutien est indéfectible. J'ai de la chance. Thèse finie, instituons le café du samedi matin.

Maresch, merci pour ta bonne humeur à toute épreuve. Merci d'être encore à mes côtés aujourd'hui. Merci d'avoir aidé Sam, ton mari. Votre famille est merveilleusement belle. Merci à Zoé d'accompagner Marcel en voiture et de faire du manège avec nous. Instituons le café du samedi matin.

Nahina, merci pour les soirées McDo Piscine. Réinstituons les soirées McDo Piscine.

Marion TAILLAND, merci pour les moments que nous partageâmes, que nous eûmes partagé, que nous partageons et que nous allons partager.

Gwendo, merci pour la fameuse playlist Argentine, réinstituons les moments ensemble.

Nico, nous nous sommes rencontrés par l'intermédiaire d'un petit papier laissé sur mon pare-brise. Monsieur le Professeur PERIN, anesthésiste-guérisseur. Merci pour cette fameuse thérapie d'exposition qui a bouleversé mon rapport aux araignées.

A mes amies et amis d'enfance, de longtemps et de toujours,

Lélé, Mo, Julia, Lélou et Lolo. Le temps passe vite. Les corps changent mais l'amour croît. Je vous aime. Merci d'être là.

Thomas, merci de m'avoir guidée et merci pour ton soutien. Reviens, ici, c'est bien aussi.

Romain, Marie et Ninon, merci pour les moments que nous partageons. Votre amitié est extrêmement précieuse, j'ai bien l'intention d'en prendre soin. Bienvenue à **N°2** qui va vous rejoindre prochainement.

Simon, Sim, merci pour la livraison. Ton dévouement a été immense et ma gratitude l'est tout autant.

A ma famille,

Maman, Papa, merci pour votre soutien. Merci de m'avoir autant aimé. Merci de m'avoir donné les moyens d'en arriver là aujourd'hui.

Emilie, à la fois sœur et meilleure amie. Merci pour l'ensemble de ton œuvre. C'est un bonheur que de passer du temps avec toi et avec le jeune homme qui partage désormais ta vie. Je t'aime.

Papi et Mamie, merci d'avoir toujours été là. Merci de m'avoir toujours soutenue. Merci de continuer à nous héberger, à nous nourrir, à nous offrir du Grand Chemin et à embellir nos vies chaque fois que nous partageons du temps avec vous.

Tatie, Lucie, merci pour les sourires, le soutien, et le risotto aux Cèpes. Merci d'être à côté de moi aujourd'hui.

Les cousins, de près mais surtout de loin, merci. Revenez ici, c'est bien aussi.

Et puis merci à toi **mon cœur**, de croire en moi, de m'aimer pour ce que je suis et de m'apprendre à utiliser Word. Nos projets sont merveilleux, et la vie à tes cotés ressemble à un beau voyage dont on n'aurait pas pris le billet retour. Fais tes bagages. Je nous aime.

Enfin **Marcel**, mon fils, à qui je dédie cette thèse parce qu'il le mérite. Merci de rendre la vie plus belle ; te regarder grandir est une des plus belles choses qui m'aient été données de voir. Je t'aime.

Table des matières

1. INTRODUCTION 5

2. MATERIEL ET METHODE 10

A – POPULATION D'ANALYSE 10
B - MATERIEL 10
C - METHODES STATISTIQUES 13

3. RESULTATS 17

A - POPULATIOND'ANALYSE 17
B - RESULTATS DESCRIPTIFS 17
C - RESULTATS DE MORBIDITE 23
D – RESULTATS DE SURVIE 25

SURVIE GLOBALE 25
SURVIE SANS RECIDIVE 27
SCORE DE PROPENSION 29

4. DISCUSSION 32

5. CONCLUSION 38

6. BIBLIOGRAPHIE 39

7. ANNEXES 47

Classifications 2014 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives 47

Score de résécabilité 49

L'index de carcinose péritonéale (PCI)de Sugarbaker 49

Protocole détaillé de l'administration de la CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique IntraPéritonéale) selon la publication OVHIPEC-1 de Van Driel2018(31) 50

Performance statuts de l'OMS score 52

Score ASA : ASA Physical Status Classification System (66) 52

Classification RIFLE (67) 53

Abréviations 54

1. INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est la première cause de décès par cancer gynécologique. (1) Il représente le huitième cancer le plus fréquent chez la femme et la quatrième cause de mortalité par cancer de la femme. (1)

Selon l'Institut National du Cancer (INCA), on estime à 5 193 le nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire en France métropolitaine en 2018 et à 3479 le nombre de décès, ce qui correspond à un taux de mortalité de 67%. (1) L'âge médian au diagnostic et au décès en 2018 est respectivement de 68 et 74 ans avec une médiane de survie de 6 ans. (1) Le cancer séreux de haut grade représente la forme histologique la plus fréquente des tumeurs épithéliales. (2) Dans 75% des cas le diagnostic de cancer de l'ovaire est fait à un stade avancé (stades III et IV selon la classification FIGO 2014) avec extension péritonéale de la maladie (3) (Annexe 1).

Au stade avancé de la maladie le péritoine est le site privilégié de la progression métastatique et de la récidive, (4) ce qui s'explique probablement par une carcinose intrapéritonéale infraclinique laissée en place par le traitement initial. (5) Le traitement actuel par chirurgie et chimiothérapie reste difficile, nécessitant une prise en charge par des centres experts et des opérateurs entrainés.

Le traitement standard des formes avancées associe chirurgie de cytoréduction maximale à une chimiothérapie à base de sels de platine et de paclitaxel (3,4,6,7) plus ou moins associé au bevacizumab. (8,9) Malgré une efficacité fréquente initiale de ces traitements, la majorité des patientes récidivent avec un délai médian de 18 mois (10,11), et 70% de récidive dans les 5 ans. (12)

De plus, le traitement systémique à base de sels de platine et notamment la cisplatine entraine de nombreux effets indésirables gênants (myélosuppression, neurotoxicité, ototoxicité, néphrotoxicité, nausées, vomissements, alopécie). (13,14)

Le pronostic des stades avancés reste donc sombre avec un taux de survie à 5 ans entre 30 et 40% pour les stades III et entre 10 et 20% pour les stades IV soit 30 à 35% pour les stades III et IV confondus. (15)

De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours afin d'évaluer la place de nouveaux traitements médicamenteux dans la prise en charge des stades avancés de cancer de l'ovaire. (Inhibiteurs de PARP, associations de traitement). Les inhibiteurs de PARP ont par exemple montré récemment une forte réduction du risque de récidive lors d'un traitement de maintenance après séquence thérapeutique complète chez des patientes présentant une mutation des gènes BRCA1 ou 2. (16)

L'importance sur le pronostic d'une chirurgie de cytoréduction la plus complète possible est connue depuis de nombreuses années dans la prise en charge des cancers de l'ovaire.

Dans une méta-analyse publiée en 2002, *Bristow et al.* avait démontré que, chaque augmentation de 10% de la cytoréduction maximale optimale (avec des définitions de résidu pouvant aller de 0 à 2 cm en fonction des études) était associée à une augmentation de 5.5% de la survie globale moyenne. Dans cette méta-analyse, on observait une augmentation de la survie globale de 50% lorsque le pourcentage de cytoréduction maximale était supérieur à 75%. (17)

Actuellement le concept de chirurgie optimale a évolué aboutissant au concept de chirurgie complète, dite « R0 », seul traitement efficace des cancers de l'ovaire de stade avancé, qui correspond à un résidu tumoral macroscopique post-opératoire nul. Cette chirurgie ne se conçoit qu'après avoir jugé de la résécabilité de la maladie en début d'intervention (ou lors d'une cœlioscopie d'évaluation réalisée au préalable) à l'aide de scores validés. (12,18) (Annexe2).

Une revue de la littérature publiée par Chiva et al en 2016 a montré que seulement 33% des patientes opérées d'un cancer de l'ovaire de stade avancé entre 2008 et 2014 en chirurgie initiale ou intervallaire avaient bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction complète. (19)

En présence d'une maladie jugée non résécable d'emblée ou si l'état général de la patiente ne permet pas une chirurgie complète initiale, l'alternative consiste à différer la prise en charge chirurgicale sous la forme d'une chirurgie de cytoréduction maximale après 3-4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante à base de carboplatine et de taxol suivie de 2-4 cycles pour un total de 6 à 8 cycles, (12,18,20,21) avec une efficacité comparable démontrée dans 3 essais randomisés de « non-infériorité »(22–25)

Depuis plusieurs décennies, différentes voies d'administration de la chimiothérapie ont été essayés pour en améliorer le résultat : La chimiothérapie intra-péritonéale (CIP) à base de sels de platine administrée en cures répétées par l'intermédiaire d'un cathéter IP après la chirurgie de cytoréduction maximale permet une augmentation de la survie globale comparée à une administration intra-veineuse (IV) en augmentant la diffusion intra-péritonéale (IP) des molécules qui reste le site privilégié de la récidive. (26)

Elle permet également une diminution des effets secondaires liés à la chimiothérapie systémique en limitant le passage intra-vasculaire des molécules.

3 essais cliniques dont l'étude d'Armstrong publiée en 2006 dans le NEJM et de larges méta-analyses regroupant ces essais ont montré une augmentation de la survie globale des cancers de l'ovaire de stade III (14,27,28) après utilisation d'une CIP par comparaison au traitement IV.

Néanmoins, l'étude de *Walker et al* publiée en 2016 qui a comparé la chimiothérapie par voie IP versus IV associée au bévacizumab pour le traitement de première ligne des patientes de stades FIGO II et III ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction maximale première infirme cette conclusion en ne retrouvant pas d'amélioration de la survie sans progression avec la voie IP comparée à la voie IV en cas d'utilisation du Bevacizumab. (29)

A l'opposé l'étude OV21/PETROC publiée en 2018 a démontré qu'une chimiothérapie IP/IV post-chirurgie d'intervalle maximale après chimiothérapie néoadjuvante permettait d'obtenir une survie sans progression à 9 mois significativement meilleure par comparaison à la voie IV seule avec peu d'effets secondaires rapportés et une tolérance satisfaisante.(30)

Actuellement, selon les recommandations Saint Paul de Vence 2019 (20), la CIP peut être indiquée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade FIGO III en résection complète et sans résection digestive si elles sont non éligibles à un traitement par bévacizumab. (Niveau 2 Grade B). Cependant, ce traitement reste peu utilisé en pratique clinique. Ainsi, d'autres modalités de traitements IP ont été développées comme la Chimiothérapie Hyperthermique Intra Péritonéale (CHIP).

L'alternative de la CHIP à la CIP permet de réduire les complications liées au cathéter et les effets secondaires puisque l'administration est cette fois-ci unique, en per-opératoire, avec une distribution optimale de la chimiothérapie dans l'abdomen. Récemment, la néphrotoxicité du cisplatine, principale limite du dosage a été fortement limitée par l'ajout de thiosulfate de sodium par voie IV lors de la procédure de CHIP. (31)

De plus, on sait que le contexte de l'administration per-opératoire permet une absorption optimale à un moment ou la charge tumorale est faible et le nombre d'adhérences minimal L'hyperthermie augmente également la cytotoxicité de la chimiothérapie et sa pénétration à la surface péritonéale. (4,31–37)

Actuellement la place de la CHIP en France dans les cancers de l'ovaire de stade avancé repose sur l'étude OVHIPEC-1 de Van Driel publiée en février 2018 (31) qui a montré que l'ajout de la CHIP à la chirurgie de cytoréduction d'intervalle améliorait la survie sans récidive de 3.5 mois et la survie globale d'environ 1 an des patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer de l'ovaire épithélial de stade III.

Les résultats controversés de l'étude OVHIPEC-1 (longue période d'inclusion, hétérogénéité des centres) qui seront détaillés dans la discussion n'ont pas permis de recommander la CHIP en systématique mais elle est proposée dans les référentiels français les plus récents, notamment dans le dernier référentiel de l'INCA (1) et dans les recommandations Saint Paul de Vence de 2019 (20) comme une option valide selon les critères stricts de l'étude de Van Driel (utilisation en première ligne en chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante, respect strict du protocole, indication limitée aux stade III). Elle doit être pratiquée par des équipes expérimentées, dans les cancers séreux ou endométrioïdes de haut grade et de stade FIGO III, après trois cures de chimiothérapie néoadjuvante, à l'occasion de la chirurgie de cytoréduction maximale intervallaire complète.

Notre centre a pris le parti dès février 2018 de proposer ce traitement de façon systématique (en l'absence d'une contre-indication, d'un refus de la patiente ou d'un essai médical contre-indiquant la CHIP) aux patientes recevant en première ligne une chirurgie d'intervalle pour un cancer de l'ovaire avancé traité par chimiothérapie néoadjuvante. Cette pratique reste néanmoins hétérogène en France dans les différents centres spécialisés dans la prise en charge des cancers de l'ovaire avancés. Il nous a donc paru important de rapporter les résultats de cette prise en charge standardisée au sein d'une équipe spécialisée pour confirmer ou infirmer ceux obtenus dans l'étude OVHIPEC-1.

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les résultats en termes de morbidité postopératoire de l'incorporation systématique de la CHIP lors des chirurgies de cytoréduction maximale d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante. Nous avons également analysé comme objectif secondaire les premiers résultats oncologiques de cette procédure. Cette étude était réalisée en situation de vie réelle dans un centre spécialisé dans la chirurgie du cancer de l'ovaire avancé et ceci sur une courte période.

2. MATERIEL ET METHODE

A - POPULATION D'ANALYSE

➢ CRITERES D'INCLUSION

Était incluse toute patiente d'âge supérieur à 18ans, prise en charge au diagnostic d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou un cancer primitif du péritoine, de stade avancé (stade III/IV), ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante et une chirurgie d'intervalle de cytoréduction maximale réalisée à l'ICM. Toutes les patientes ont donné leur accord écrit de participation et l'étude a été validée par le comité d'éthique (CPP- CPP Sud Méditerranée III – Référence :2016.09.06)

➢ CRITERES D'EXCLUSION

Les patientes étaient exclues si elles étaient enceintes et/ou allaitantes, non affiliées à un régime de protection sociale, dont le suivi régulier était a priori impossible pour des raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques, sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice.

B - MATERIEL

Toutes les patientes ont été enregistrées dans la base de données prospective BCBOVAIRE CRF (Version 6.0 du 06/09/2019), enregistrée au comité d'éthique CPP Sud Méditerranée III – Référence :2016.09.06

Ont été saisies les informations suivantes :

- Les caractéristiques des patientes : âge de la patiente au diagnostic, leur statut ménopausal, les antécédents personnels et familiaux de cancer, leur statut BRCA constitutionnel et somatique

- L'histoire de la maladie : la date du diagnostic, les symptômes ayant conduit au diagnostic, les examens d'imagerie réalisés au diagnostic (échographie, TDM abdomino-pelvien, IRM pelvienne) avec la taille de la masse pelvienne, l'abondance de l'ascite radiologique et l'étendue de la carcinose péritonéale ; le CA 125 au diagnostic, le statut OMS et le score ASA.

- Les données concernant l'anatomopathologie : le stade FIGO initial, le ou les site(s) métastatique(s), le type histologique, le grade de la tumeur.

- Les lignes de chimiothérapie délivrées : les molécules utilisées, le nombre de cures réalisées avant et après chirurgie d'intervalle, la date de début et de fin du traitement, le type des lignes de chimiothérapie (néoadjuvante, adjuvante, palliative, de maintenance), l'administration intra-péritonéale ou non, la réponse (partielle, complète, stabilisation, progression, non évaluable), la raison d'arrêt du traitement. L'utilisation d'un traitement de maintenance par BEVACIZUMAB ou inhibiteur de PARP était également notée.

- Les chirurgies réalisées : les données pré-résection (CA 125, diamètre maximal de la tumeur, présence d'une ascite, score PCI au début de la chirurgie, nombre total de cures de chimiothérapie pré-opératoire), les caractéristiques de la chirurgie (date, lieu, nom de l'opérateur), le type de chirurgie (initiale, d'intervalle ou secondaire), la situation de premier traitement ou de récidive, les gestes réalisés pendant la chirurgie (tableau 1), la réalisation d'une CHIP ou non; les données post-opératoires avec : la classification TNM, le statut ganglionnaire iliaque et lombo-aortique, la présence d'une maladie résiduelle en fin d'intervention, le volume évalué le cas échéant de cette maladie résiduelle et les sites concernés, la réalisation d'une chimiothérapie post-opératoire, les molécules utilisées et le nombre de cures réalisées, la morbi-mortalité opératoire (la présence d'une hémorragie, d'une embolie pulmonaire, d'une infection, d'une fistule digestive ou d'une autre complication) et la nécessité d'une reprise chirurgicale ou non, le nombre de jours d'hospitalisation.

- Les consultations de suivi (ont été recueillies les consultations ayant conduit au diagnostic de récidive et la dernière consultation existante sur le centre) avec : la date de visite, l'état de la patiente patient (évolutif ou non), l'examen clinique, le CA125 si réalisé, les examens d'imagerie si réalisés (scanner TAP et TEP), les modes de détection de la progression si existante (clinique, biologique, par imagerie), le type de progression (clinique, biologique, péritonéale, ganglionnaire, métastatique) et la date de progression correspondante, l'apparition d'un second cancer dans l'intervalle, la date et la raison de fin d'étude si connues.

- La fonction rénale a été recueillie séparément par le relevé des dosages sanguins de créatininémie exprimés en µmol/l à différents temps avant et après la chirurgie d'intervalle avec ou sans CHIP (Les temps d'analyse étaient identifiés par rapport à la date de chirurgie d'intervalle : J-20 et J-10 (évaluant la fonction rénale de base), J-1 (évaluant la fonction rénale après hydratation), J1, J2, J3, J4-J5,J6-J8, J14-J20 (évaluant la fonction rénale dans les jours suivant la chirurgie, M1-M3 (évaluant la fonction rénale à la reprise de la chimiothérapie adjuvante), M3-M8 (évaluant la fonction rénale en fin de chimiothérapie adjuvante, M4-M10 (évaluant la fonction rénale au premier contrôle oncologique,M6M14 (évaluant la fonction rénale au deuxième contrôle oncologique afin de dépister une éventuelle séquelle à distance du traitement de CHIP.

C - METHODES STATISTIQUES

Nous avons inclus dans cette étude les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de la trompe ou un cancer primitif du péritoine de stade avancé diagnostiqué à un stade III/IV entre Janvier 2015 et octobre 2019, ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante et ayant bénéficié d'une chirurgie d'intervalle de cytoréduction maximale dans notre institution.

Deux groupes ont été formés à partir des patientes enregistrées de façon prospective dans la BBD ovaire et analysés de façon rétrospective :

- groupe non CHIP : patientes traitées de façon consécutive de Janvier 2015 à Février 2018 recevant une chirurgie d'intervalle sans CHIP.

- groupe CHIP : patientes traitées de façon consécutive entre Février 2018 et Octobre 2019 recevant une chirurgie d'intervalle avec CHIP selon le protocole de l'étude OVHIPEC-1.

Le protocole de chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéal introduit dans le centre en février 2018 suite à la publication d'OVHIPEC-1 de Van Driel consiste en : (Annexe 3)

- l'administration per-opératoire à la fin de la chirurgie de cytoréduction maximale se soldant par un résidu macroscopique nul

- l'utilisation d'une technique « à ventre ouvert » selon la méthode du colisée (photo)

- administration de 100mg/m² de cisplatine en 3 injections cumulées dans le bain de CHIP (50%,25%,25% de la dose totale toutes les 30 min) sur une durée totale de 90 minutes et maintenu à 41-42°C - associée à une hyperhydratation et un protocole de néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV (bolus de 9 g/m² en début de CHIP, puis 12 g/m² en continu sur 6 h) avec suivi de la diurèse et de la fonction rénale

- Après trois à six cures de chimiothérapie néoadjuvante (standard:carboplatine (AUC>5) +paclitaxel(175mg/m²/3h)) IV J1=J21 plus ou moins associé au bévacizumab)

- Le critère de jugement principal était : l'analyse de la morbidité postopératoire dans les 30 jours suivant la CHIP. Celle-ci était évaluée par le retentissement sur la fonction rénale, le nombre de stomie réalisé ou stomies réalisées en fonction du nombre de résections digestives, la durée d'hospitalisation, la présence d'une reprise chirurgicale, le taux de fistule, d'infection, d'hémorragie, d'embolie pulmonaire, le délai entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie.

- Les critères de jugement secondaires étaient : le taux de survie globale, le taux de survie sans récidive, le taux de survie sans récidive péritonéale, le taux de survie globale avec calcul d'un score de propension

Les gestes de la chirurgie de cytoréduction maximale sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Gestes de la chirurgie

Hystérectomie	Ovariectomie bilatérale
Omentectomie	Splénectomie
Colectomie totale	Résections multiples implants mésentères/grêle
Péritonectomies étendues	Pelvectomie postérieure
Résection iléale	Curage iliaque
Résection couple diaphragmatique (droite/gauche)	Curage lombo-aortique
Geste urinaire	Iléostomie de protection
Douglassectomie	

- les patientes ont bénéficié d'un suivi selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé de janvier 2010 tous les quatre mois pendant deux ans puis tous les six mois pendant trois ans puis de manière annuelle avec un examen clinique, un dosage du CA 125 et une imagerie de contrôle (TDM TAP /TEPTDM).

- Les données ont été saisies informatiquement via l'e-CRF de la base de données BCBOVAIRE (Version 6.0 du 06/09/2019). Elles ont été transmises à l'équipe de biostatistique de l'ICM puis traitées selon la méthodologie de référence MR-001 relative au traitement de données personnelles opérées dans le cadre des recherches biomédicales. Les analyses ont été faites en intention de traiter.

- Les patientes ont été anonymisées, enregistrées selon leur numéro IPP. Un consentement éclairé leur a été soumis à signature.

- Analyse statistique : Les variables qualitatives ont été présentées pour la population globale: nombre de données manquantes, effectif et pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives ont été présentées pour la population globale: nombre de données manquantes, moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane. La comparaison a été faite par le test du $\chi 2$ ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test t de Student ou le test de kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Pour la survie globale (OS), les délais ont été mesurés entre la date de la chirurgie d'intervalle et la date de décès (quelle qu'en soit la cause), sinon à la date des dernières nouvelles pour les patientes en vie (données censurées).

Pour la survie sans récidive (SSR), les délais ont été mesurés entre la date de la chirurgie d'intervalle et la date de survenue de la première récidive.

Les patientes en vie sans événement ont été censurées à la dernière date connue.

Les données de survie (OS, SSR) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, présentées sous forme de médiane et taux, accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95% et comparés par le test du logrank.
La médiane de suivi (follow up) a été calculée selon la méthode dite « reverse Kaplan Meier », globalement et dans chacun des bras, avec son intervalle de confiance de 95%
Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 5% (ie $p < 0.05$).

Les analyses statistiques ont été réalisées sur un PC via le logiciel STATA 16.1 *(Stata Corporation, College Station, TX, USA).*

Un score de propension a été calculé pour tenir compte de l'effet traitement dans le but de réduire la variabilité et l'hétérogénéité parmi les patientes incluses et de réduire les biais de sélection ; ont été retenus comme facteurs de confusion après analyse de la littérature : l'âge, le score PCI en début de chirurgie, le stade OMS, le stade FIGO, le grade histologique, le nombre de cures de chimiothérapie néoadjuvante et le nombre de résections digestives. Le modèle de propension a été généré en utilisant l'approche de la probabilité inverse de pondération du traitement (IPTW).

3. RESULTATS

A - POPULATION D'ANALYSE

148 patientes prises en charge à l'ICM et diagnostiquées entre janvier 2015 et octobre 2019 présentant un cancer de l'ovaire, de la trompe ou un cancer primitif du péritoine de stade avancé (stade III/IV), ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante avant une chirurgie d'intervalle de cytoréduction maximale ont été incluses.

Parmi les 148 patientes, 96 ont bénéficié d'une chirurgie d'intervalle seule (groupe non CHIP) et 52 patientes ont bénéficié d'une chirurgie d'intervalle associée à une CHIP (groupe CHIP) selon le protocole de Van Driel.

Les informations concernant les patientes sélectionnées pour notre étude sont résumées dans le *Flowshart* ci-dessous. (figure 1)

B - RESULTATS DESCRIPTIFS

Les caractéristiques des patientes et des tumeurs sont résumées dans le tableau 2.

Les patientes étaient comparables en ce qui concerne l'âge médian au diagnostic, le statut ménopausal, les antécédents personnels et familiaux de cancer, le statut BRCA, le statut OMS et le score ASA.

Les caractéristiques tumorales initiales étaient comparables sur la taille de la masse tumorale, le volume de l'ascite, l'étendue de la carcinose, le taux de CA 125 au diagnostic, ainsi que sur le stade FIGO initial, le type histologique et le grade, le score PCI initial.

Le score PCI initial était de 21.6 dans le groupe CHIP versus 22.3 dans le groupe non CHIP mais la donnée n'était connue que pour 34 patientes (64.1%) du groupe CHIP versus 36 patientes (37%) du groupe non CHIP, les lésions étant dans ces cas-là décrites comme non résécables lors de l'exploration initiale (souvent par coelioscopie) sans calcul d'un score de résécabilité.

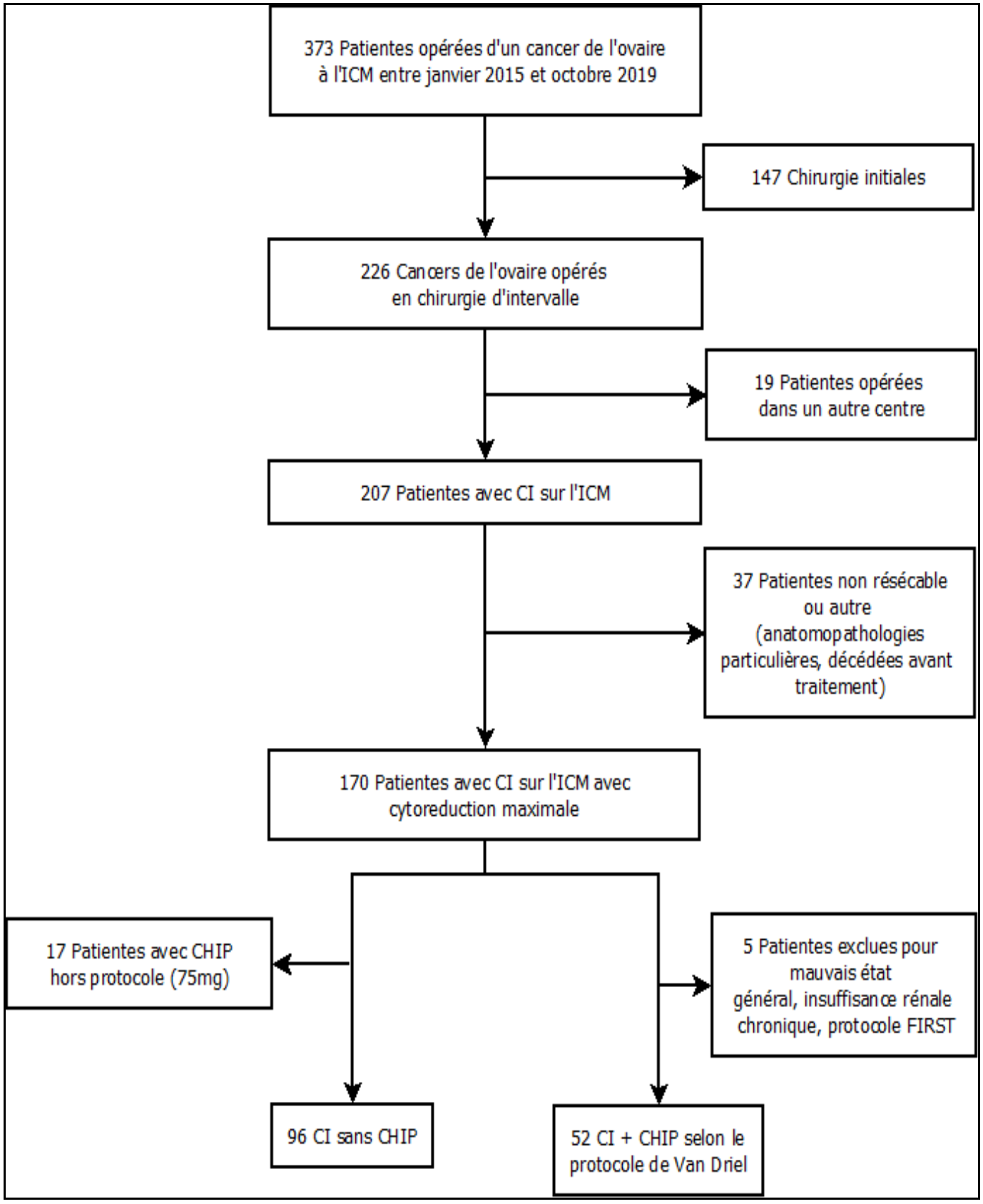


Figure 1. Flow Shart

ICM : Institut de Cancérologie de Montpellier
CI : Chirurgie Intervalle
CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra Péritonéale

***protocole FIRST : étude de phase III comparant le traitement à base de platine associé au TSR-042 et au niraparib et le traitement standard à base de platine en première ligne ; contre-indiquant la CHIP**

Tableau 2 .**Caractéristiques des patientes et tumorales**			
	CHIP (n=53)	**NON CHIP (n=97)**	**p**
Caractéristiques des patientes			
Age au diagnostic (Médian)	68 (43:81)	66 (19:83)	0,852
Statut ménopausée	47 (90,4%)	83 (86,5%)	0,8463
Antécédents personnels de cancer	2 (3,8%)	14 (14,6%)	0,0446
Cancer du sein	1	14	
Antécédents familiaux de cancer	14 (26,9%)	27 (28,1%)	0,8761
Cancer du sein	7	25	
Cancer de l'ovaire	2	5	
Statut BRCA muté	8 (17,0%)	10 (12,8%)	0,6391
PS (Statut OMS)			
0/1	47 (90,4%)	85 (88,5%)	
2/3	5 (9,6%)	11 (11,4%)	
Score ASA			
1/2	33 (63,4%)	77 (81,1%)	
3/4	19 (36,5%)	18 (18,9%)	
Caractéristiques tumorales			
Taille de la masse pelvienne			0,8832
Inf. 5 cm	15 (42,9%)	26 (39,4%)	
5 - 10 cm	11 (31,4%)	24 (36,4%)	
Sup. 10 cm	9 (25,7%)	16 (24,2%)	
Ascite radiologique			0,0182
Absente	15 (29,4%)	10 (10,9%)	
Modérée	19 (37,3%)	47 (51,1%)	
Importante	17 (33,3%)	35 (38,0%)	
Etendue de la carcinose péritonéale			0,8868
Non visible	3 (5,8%)	8 (8,9%)	
Visible	15 (28,8%)	24 (26,7%)	
Diffuse	34 (65,4%)	58 (64,4%)	
CA 125 au diagnostic (moyenne)	1719,7	1887,5	0,914
Stade FIGO 2014 initial			0,3029
IIIC	44 (84,6%)	72 (75,0%)	
IVA pleural	5 (9,6%)	11 (11,5%)	
IVB Viscéral	3 (5,8%)	13 (13,5%)	
Type histologique			0,7132
ADK séreux haut grade	50 (96,2%)	90 (93,8%)	
Grade de la tumeur			
1 - 2	1 (2,0%)	16 (16,7%)	
3	49 (98,0%)	80 (83,3%)	
Score PCI initial (moyenne)	21.6	22.3	0,967

Le type histologique majoritaire était l'adénocarcinome (ADK) séreux de haut grade (94.6% au total, p=0.7132)) dans les 2 groupes. Les autres types histologiques tumoraux étaient : ADK séreux de bas grade, mucineux, endométrioide, à cellules claires et tumeurs mullériennes mixtes.

Les données pré-opératoires concernant le PCI, le protocole de chimiothérapie néoadjuvante et les gestes réalisés pendant la chirurgie sont résumés dans le tableau 3.

Les patientes avaient un PCI pré-opératoire (c'est à dire après chimiothérapie néoadjuvante) moyen comparable ; cependant la donnée était manquante pour 2 patientes (4%) du groupe CHIP et 25 patientes (26%) du groupe non CHIP ce qui nous a obligés à exclure cette donnée dans le calcul du score de propension dont les raisons seront évoquées dans la discussion. Des gestes équivalents dans leur complexité chirurgicale ont été réalisés pendant la chirurgie d'intervalle dans les deux groupes hormis concernant les gestes de curage iliaque et lombo-aortique moins fréquents dans le groupe CHIP opérés plus récemment après les résultats de l'étude LION (point qui sera abordé dans la discussion). Les patientes ont bénéficié d'une iléostomie de protection dans 9.6% des cas dans le groupe CHIP versus 22.9% dans le groupe non CHIP (p=0.0455), avec un nombre de résections digestives comparable, dont les raisons seront abordées dans la discussion également.
Les patientes qui n'ont pas bénéficié d'une hystérectomie avec ovariectomie bilatérale avaient un antécédent chirurgical d'hystérectomie et/ou ovariectomie bilatérale.
Conformément aux critères d'inclusion, toutes les patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Elles ont reçu une chimiothérapie à base de carboplatine et de taxol dans 100% et 96.9%% des cas respectivement dans les groupes CHIP et non CHIP (p=0.5521).
Le nombre de cures médian préopératoire était de 3 dans les deux groupes avec une réponse considérée comme partielle chez 96.2% des patientes du groupe CHIP versus 89.8% des patientes du groupe non CHIP (p=0.7761). Le traitement a été interrompu dans le cadre de la fin du protocole établi chez 100% des patientes du groupe CHIP versus 96.9% des patientes du groupe non CHIP (p=1.0000).

Tableau 3. **Données pré-opératoires concernant le PCI, le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante et les gestes réalisés pendant la chirurgie.**

	CHIP (n=53)	NON CHIP (n=97)	p
PCI Pré opératoire (moyenne)	13,42	13,96	0,647
Gestes réalisés			
Hystérectomie	52 (100%)	95 (99,0%)	1
Ovariectomie bilatérale	52 (100%)	93 (96,9%)	0,5521
Omentectomie	52 (100%)	96 (100%)	
Périnonectomie étendue	51 (98,1%)	91 (94,8%)	0,6656
Douglassectomie	51 (98,1%)	88 (91,7%)	0,1609
Résection coupole diaphragmatique	45 (86,5%)	74 (77,1%)	0,1665
Splenectomie	9 (17,3%)	20 (20,8%)	0,606
Geste urinaire	2 (3,8%)	5 (5,2%)	1
Curage iliaque	15 (28,8%)	92 (95,8%)	<0,0001
Curage lombo aortique	24 (46,2%)	92 (95,8%)	<0,0001
Résections multiples implants mésentère / grele	25 (48,1%)	29 (30,2%)	0,0311
Pelvectomie postérieure	25 (48,1%)	60 (62,5%)	0,0902
Résection iléale	7 (13,5%)	20 (20,8%)	0,2676
Colectomie totale	0 (0,0%)	3 (3,1%)	0,5521
Iléostomie de protection	5 (9,6%)	22 (22,9%)	0,0455
Nombre de résections digestives			0.0540
0	23 (44.2%)	29 (30.2%)	
1	22 (42.3%)	38 (39.6%)	
2 et plus	7 (13.5%)	29 (30.2%)	
médiane	1.0 (0 :3)	1.0 (0 :4)	
Chimiothérapie néo-adjuvante			
Carboplatine taxol	52 (100,0%)	93 (96,9%)	0,5521
Nombre de cures préopératoires (médian)	3,00 (3:9)	3,00 (1:7)	
Réponse			0,7761
Partielle	51 (96,2%)	88 (89,8%)	
Raison d'arrêt			1
Fin de traitement	53 (100,0%)	95 (96,9%)	

Les données post-opératoires concernant la présence d'un résidu tumoral, le protocole de chimiothérapie adjuvante sont résumés dans le tableau 4.

Les patientes avaient un volume résiduel tumoral comparable, égal à 0 chez 98% des patientes du groupe CHIP versus 94.7% des patientes du groupe non CHIP (p=0.8214).

Une patiente du groupe CHIP avait un résidu tumoral millimétrique considéré comme R1 en fin d'intervention pour laquelle il a été décidé d'effectuer le traitement .
90.4% des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante dans le groupe CHIP versus 97.8% dans le groupe non CHIP (p=0.6637).

Elles ont reçu une chimiothérapie à base de carboplatine et de taxol dans 97.9% et 94.5% des cas respectivement dans les groupes CHIP et non CHIP (p=0.2737).

Le nombre de cures médian était de 4 dans les deux groupes avec une réponse considérée comme complète chez 83.3% des patientes du groupe CHIP versus 64.6% des patientes du groupe non CHIP (p=0.0552). Le traitement a été interrompu dans le cadre de la fin du protocole établi chez 91.7% des patientes du groupe CHIP versus 92.7% des patientes du groupe non CHIP (p=0.0143)

Tableau 4. **Données post-opératoires concernant la présence d'un résidu tumoral, le protocole de chimiothérapie adjuvante.**			
	CHIP (n=53)	**NON CHIP (n=97)**	**p**
Résidu tumoral post opératoire			0.8214
Aucun	50 (98.0%)	90 (94.7%)	
<2.5mm	1 (2.0%)	3 (3.2%)	
>2.5mm	0 (0.0%)	2 (2.1%)	
Chimiothérapie adjuvante	47 (90,4%)	91 (97,8%)	
Carboplatine taxol	46 (97,9%)	86 (94,5%)	0,6637
Nombre de cures postopératoire (médian)	4,00 (2:4)	4 (1:9)	0,864
Réponse			0,0552
Complète	40 (83,3%)	62 (64.6%)	
Raison d'arrêt			0,0143
Fin de traitement	44 (91,7%)	89 (92,7%)	

12 patientes (75.0%) dans le groupe CHIP versus 26 patientes (89.7%) dans le groupe non CHIP (p= 0.2254) ont reçu un traitement de maintenance par bévacizumab. 4 (7%) patientes dans le groupe CHIP versus 3 patientes (3%) dans le groupe non CHIP ont reçu un traitement de maintenance par olaparib.

4 patientes au total dans le bras non CHIP ont reçu une chimiothérapie adjuvante intra-péritonéale à base de cisplatine et de taxol ; elles ont toutes été interrompues pour des raisons de toxicité pour un relais par voie IV.

C - RESULTATS DE MORBIDITE

Les données de morbidité post-opératoire sont résumées dans le tableau 5.

La morbidité per et postopératoire était largement comparable dans les 2 groupes.

Concernant les données per-opératoires, le taux de stomies de protection réalisées était de 9.6% versus 22.9% (p=0.0455) respectivement dans les groupes CHIP et non CHIP. Le taux de stomie était donc plus fréquent dans le groupe non CHIP correspondant à des patientes opérées avant 2018.

Le pourcentage de résection digestive était comparable dans les deux groupes :dans le groupe CHIP 42.3% des patientes avaient une seule résection digestive, et 13.5% avaient au moins deux résections digestives, alors que dans le groupe non CHIP 39.6% avaient une seule résection digestive, et 30.2% avaient au moins deux résections digestives.

Le nombre de fistules digestives diagnostiquées n'était pas augmenté dans le groupe CHIP : il était de 0 (0.0%) et 2 (2.1%) (p= 0.5411) respectivement dans les groupes CHIP et non CHIP.

La durée moyenne d'hospitalisation était comparable dans les deux groupes (16.4 jours en dans le groupe CHIP versus 15.3 jours dans le groupe non CHIP (p=0.311) ainsi que la présence d'une reprise chirurgicale (2 (3.8%) dans le groupe CHIP versus 5 (5.2%) dans le groupe non CHIP p=1.0000)

Le nombre d'infections, d'hémorragies, d'embolies pulmonaires étaient faibles et comparables dans les deux groupes. Un décès est survenu en post opératoire immédiat dans le groupe CHIP dans un contexte d'accident vasculaire cérébral.

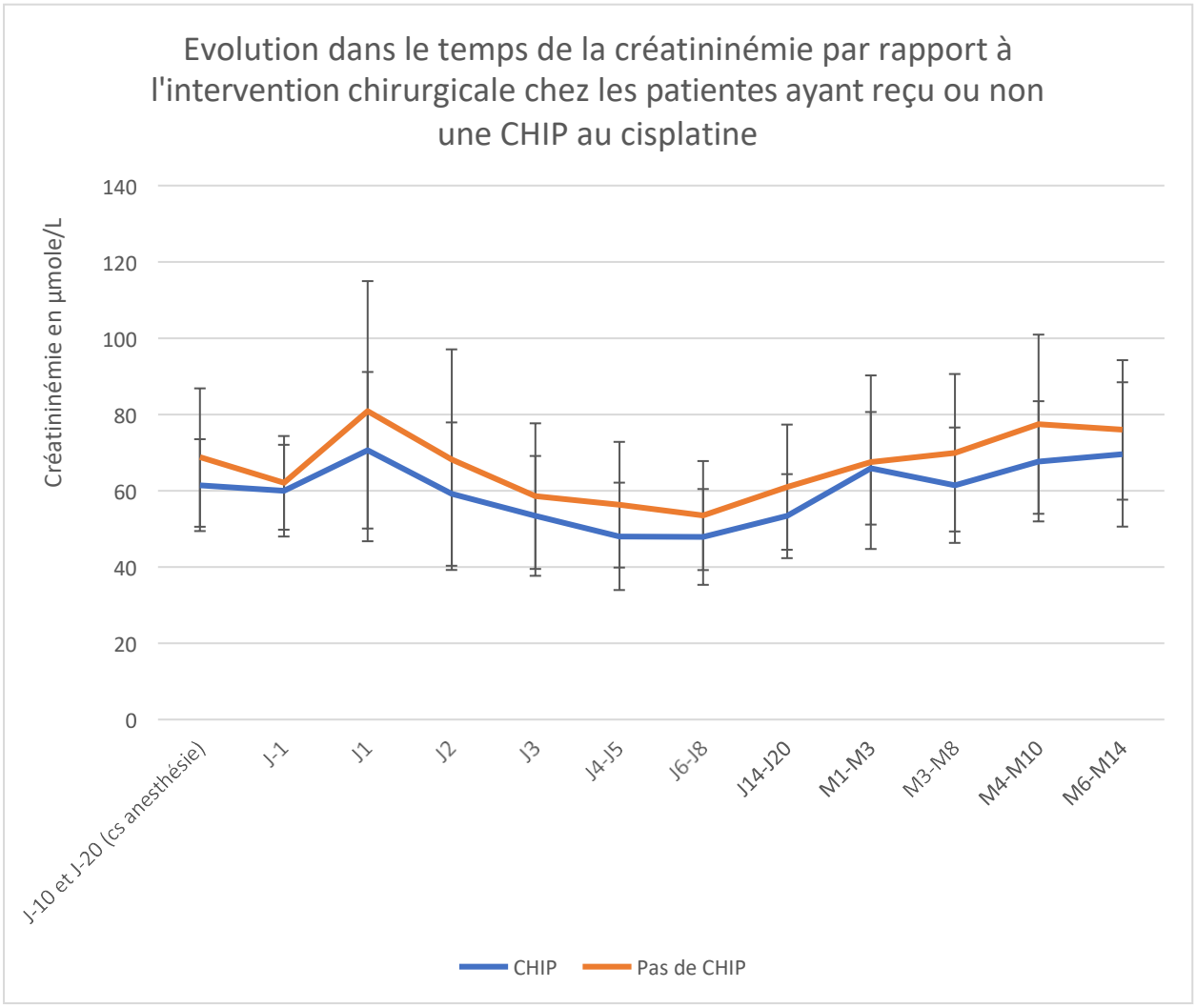
Le délai de reprise de chimiothérapie était augmenté de façon non significative dans le groupe CHIP. (8.7 semaines dans le groupe CHIP versus 6.9 semaines dans le groupe non CHIP (p=0.096)).

Tableau 5. **Morbidité post-opératoire**

	CHIP (n=53)	NON CHIP (n=97)	p
Nombre de stomies réalisées	5 (9,6%)	22 (22,9%)	0,0455
Fistule digestive	0 (0,0%)	2 (2.1%)	0.5411
Durée d'hospitalisation (moyenne)	16.4	15.3	0.311
Reprise chirurgicale	2 (3.8%)	5 (5.2%)	1.0000
Infections	3 (5.8%)	8 (8.3%)	0.7474
Hémorragies	1 (1.9%)	3 (3.1%)	1.0000
Embolie pulmonaire	0	0	
Décès	1 (1.9%)	0 (0,0%)	0.3514
Délai de reprise de chimiothérapie en semaines (moyenne)	8.7	6.9	0.096

Les données concernant l'évolution de la créatininémie dans le temps sont résumées sur la courbe ci-dessous.

On constate que l'évolution du taux de créatininémie moyen est parfaitement parallèle dans le groupe CHIP par comparaison au groupe non CHIP quel que soit le moment de la prise en charge : en pré-opératoire, en per- opératoire et en post-opératoire immédiat ou à distance même plusieurs mois après la réalisation de la CHIP et la fin du traitement adjuvant.



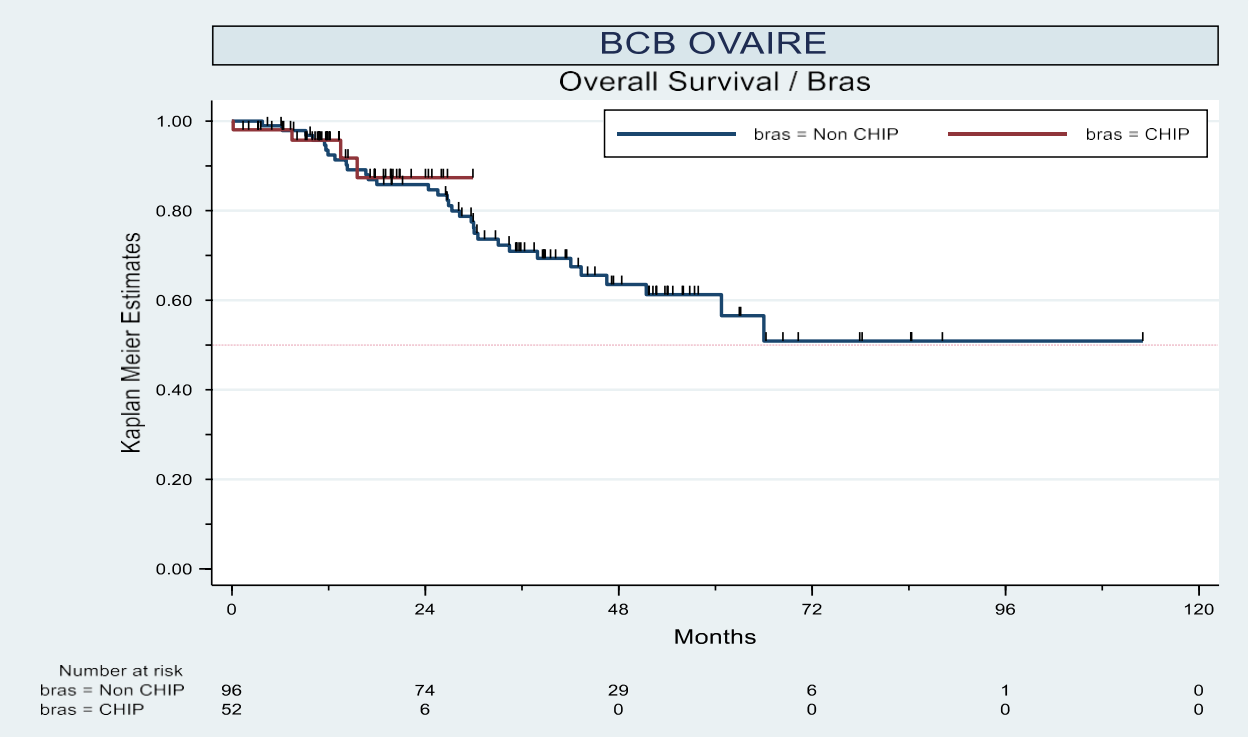
D - RESULTATS DE SURVIE

La médiane de suivi globale était de 34.4 mois [IC95% : 26.3-38.5] ; 13.2 mois dans le groupe CHIP versus 46.9 mois dans le groupe non CHIP. Le décès des patientes était dans la majorité des cas lié à la progression de la maladie (75% dans le groupe CHIP versus 96.9% dans le groupe non CHIP (p=0.2127). Les autres causes de décès étaient la toxicité liée à la chimiothérapie (2 dans le groupe non CHIP) et un AVC dans le groupe CHIP en post-opératoire immédiat.

SURVIE GLOBALE

La médiane de survie était non atteinte dans les deux bras de traitement.

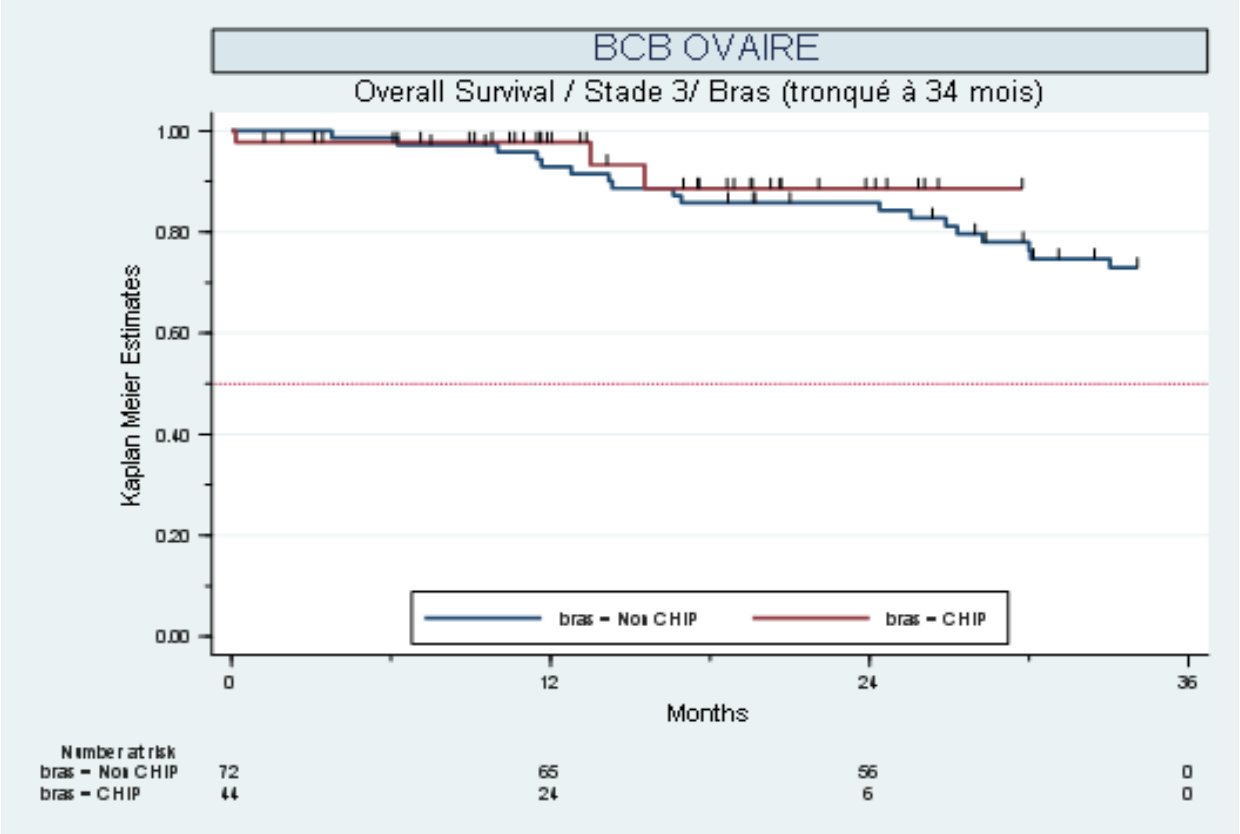
Le taux de survie globale à 9 mois était de 95.7% [IC95% : 83.9-98.9] et 97.9% [IC95% : 91.8%-99.5%] dans les bras CHIP et non CHIP respectivement. Le Hazard Ratio (HR) était de 0.865 [IC95% 0.29-2.59] en faveur du bras CHIP sans effet pronostique significatif du paramètre étudié (p=0.795) sur la population totale.



Une analyse en sous-groupe a été réalisée en excluant les stades IV (32 patientes) avec un nombre total de patientes de 116, 44 dans le groupe CHIP versus 72 dans le groupe non CHIP.
La médiane de survie était non atteinte dans les deux bras de traitement.

Le taux de survie globale à 9 mois était de 97.7% [IC95% : 84.9-99.7] et 97.2% [IC95% : 89.3%-99.3%] dans les bras CHIP et non CHIP respectivement. Le Hazard Ratio (HR) était de 0.709 [IC95% 0.20-2.51] en faveur du bras CHIP sans effet pronostic significatif du paramètre étudié (p=0.594)

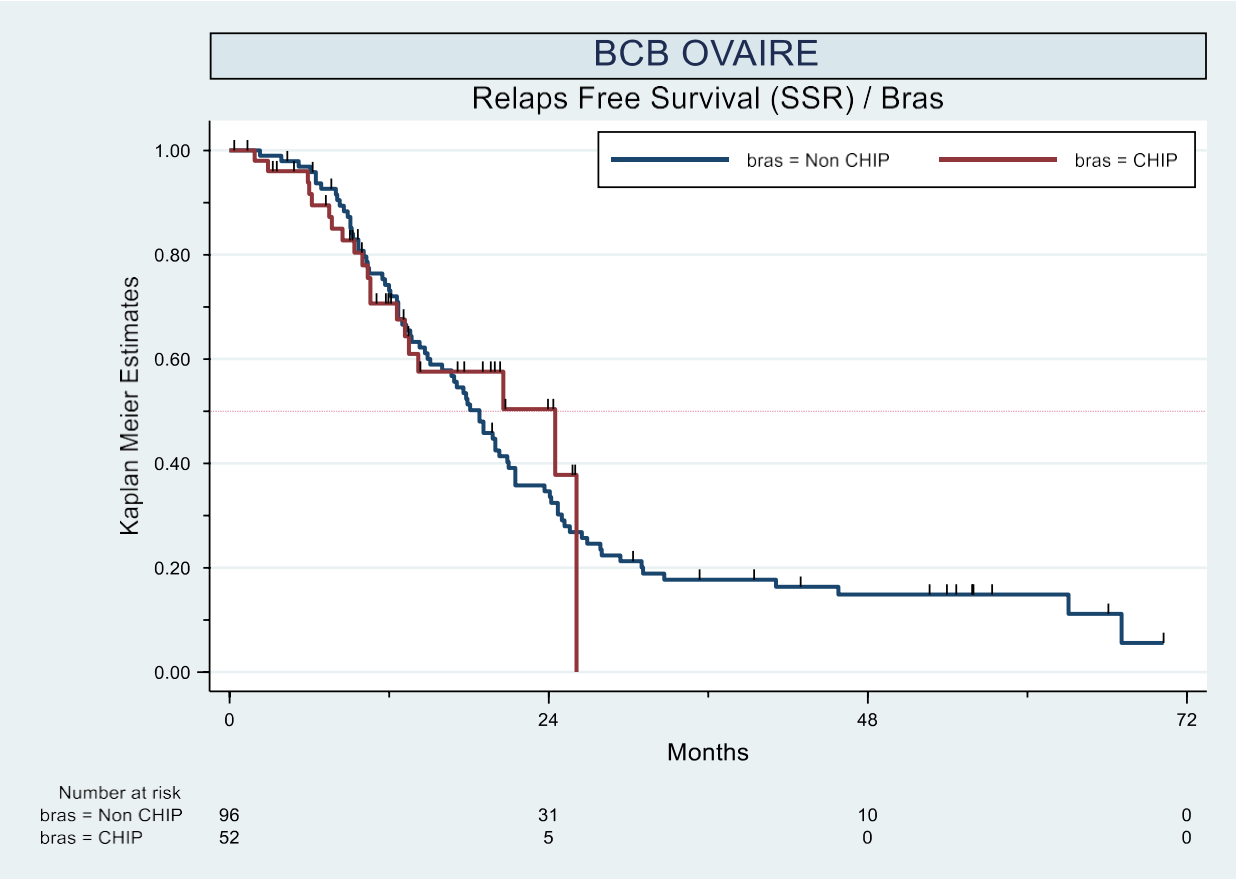
La courbe a été tronquée à 34 mois qui correspond à la médiane de suivi globale des patientes.



SURVIE SANS RECIDIVE

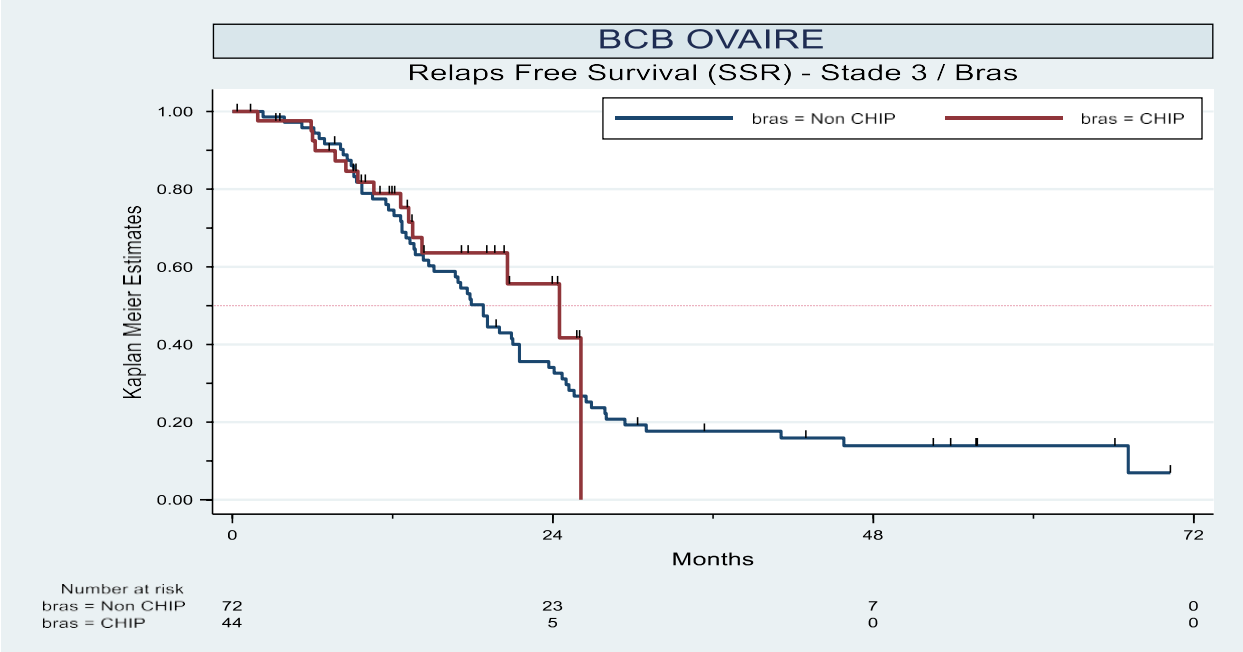
La médiane de survie sans récidive était de 18.8 mois [IC95% : 15.1-21.0] ; 24.5 mois dans le groupe CHIP versus 18.8 mois dans le groupe non CHIP.

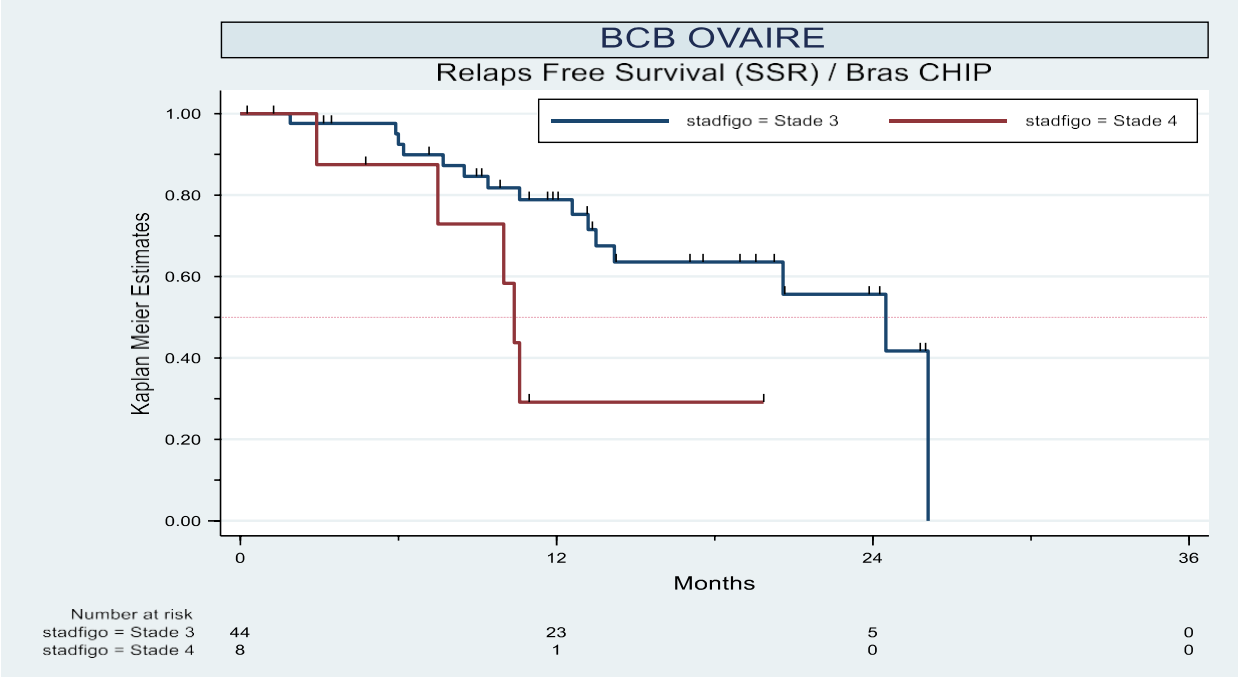
Le taux de survie sans récidive à 9 mois était de 82.7% [IC95% : 68.4-91.0] et 87.2% [IC95% : 78.6%-92.5%] dans les bras CHIP et non CHIP respectivement. Le Hazard Ratio (HR) était de 0.926 [IC95% 0.56-1.53] en faveur du bras CHIP sans effet pronostic du paramètre étudié (p=0.766)



Après exclusion des stades IV, le taux de survie sans récidive à 9 mois était de 84.6% [IC95% : 68.9-92.8] et 86.0% [IC95% : 75.6%-92.2%] dans les bras CHIP et non CHIP respectivement. Le Hazard Ratio (HR) était de 0.778 [IC95% 0.44-1.38] en faveur du bras CHIP sans effet pronostic du paramètre étudié (p=0.388).

La comparaison des stades III et IV dans le groupe CHIP montrait une différence de survie sans récidive significative en faveur des stades III(p=0.020)

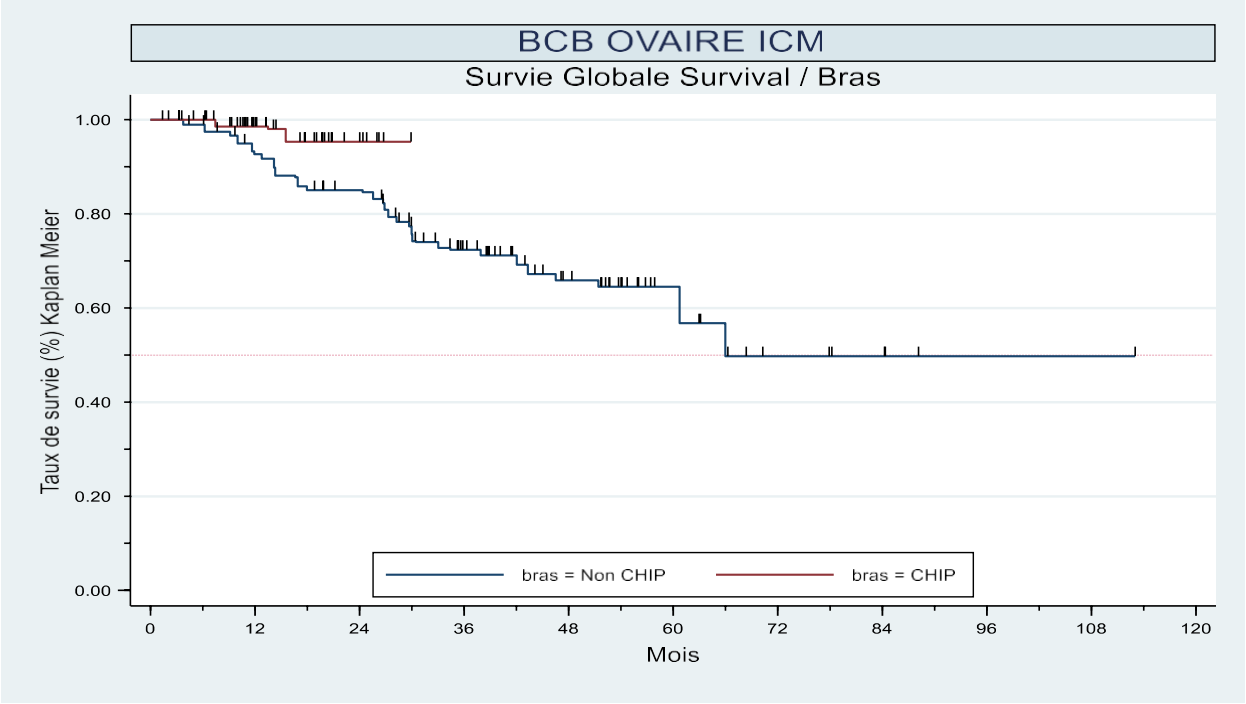




SCORE DE PROPENSION

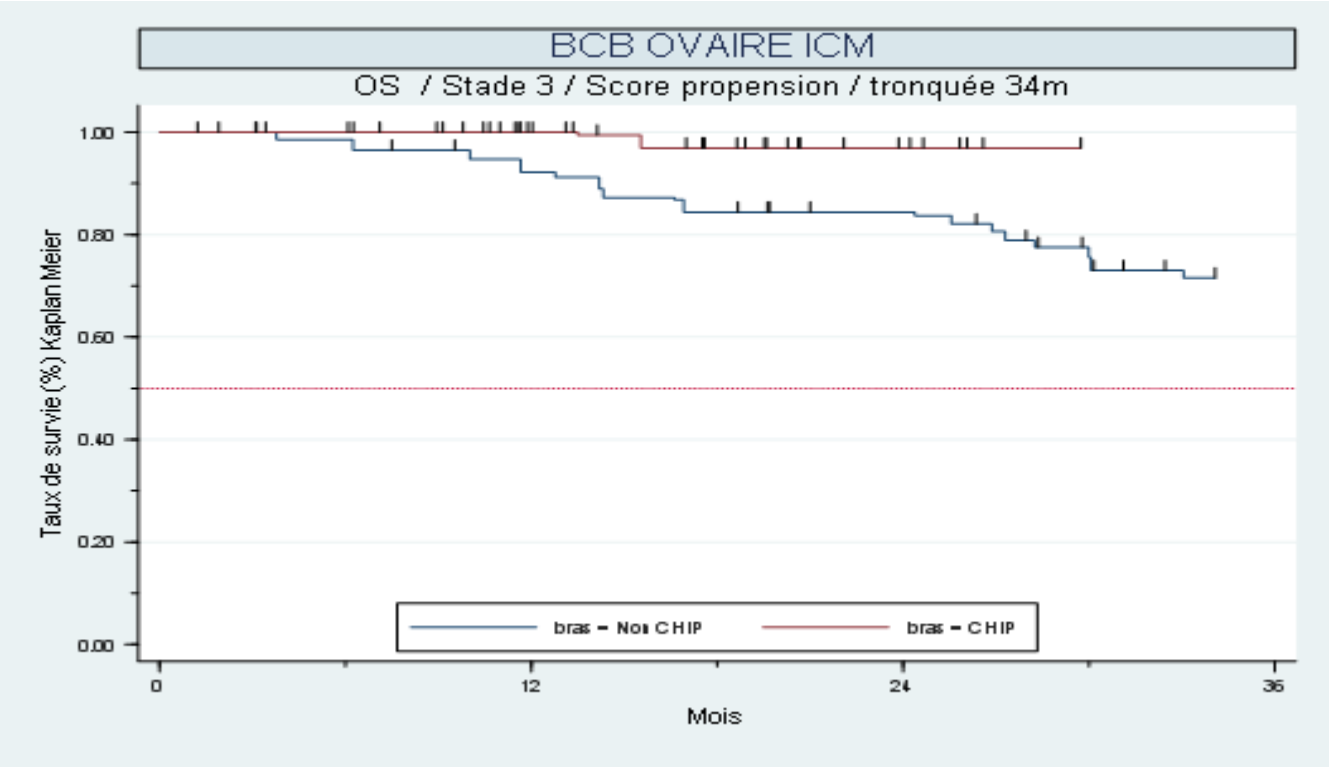
Nous avons pu construire un score de propension, respectant les propriétés d'équilibrage, en tenant compte des variables d'intérêt décrites dans la partie analyse statistique (l'âge, le stade OMS, le stade FIGO, le grade histologique, le nombre de cures de chimiothérapie néoadjuvante et le nombre de résections digestives). Nous n'avons pas intégré le score PCI en début de chirurgie d'intervalle en raison de la qualité des données (trop de données manquantes).

Le taux de survie globale pondéré par le score de propension a été calculé. Le Hazard Ratio (HR) était de 0.276 [IC95% 0.07-1.14] en faveur du bras CHIP sans effet pronostic du paramètre étudié (p=0.075)



Après exclusion des stades IV, en pondérant sur le score de propension, on peut mettre en évidence une réduction significative du risque de décès en faveur du traitement par CHIP chez les patientes de stade III (Hazard Ratio (HR) 0.14 [IC95% 0.23-0.86] p=0.034).

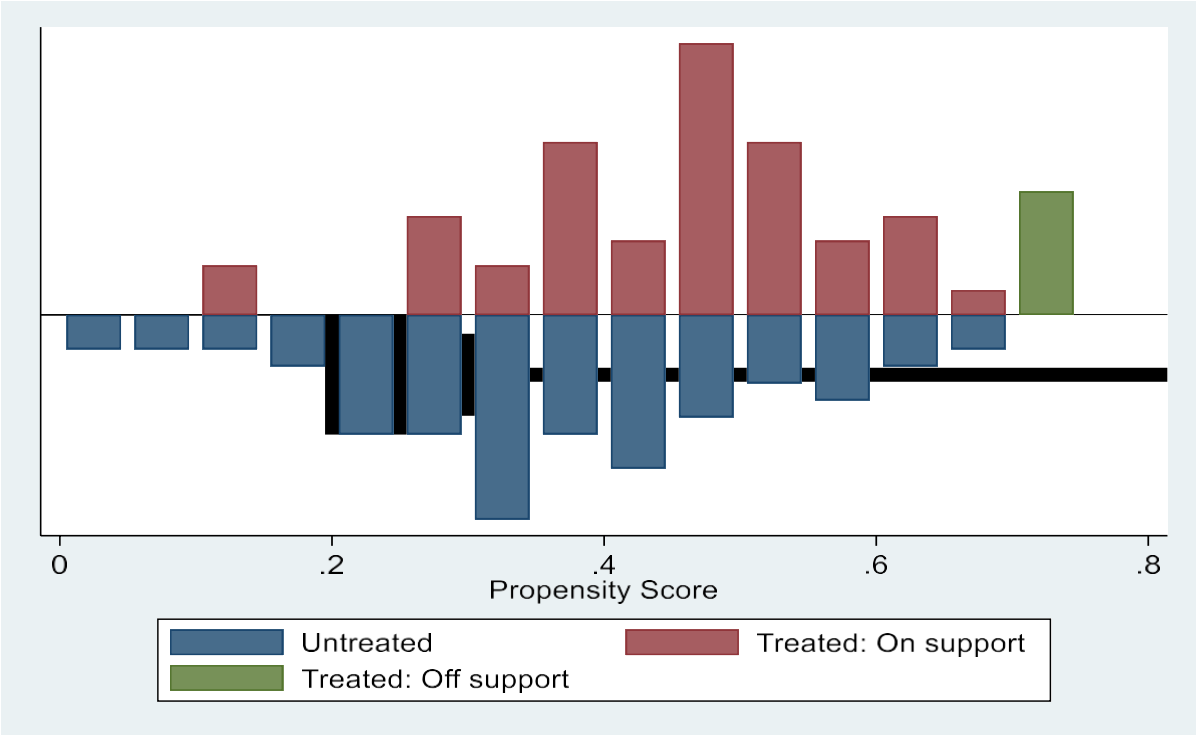
La courbe a été tronquée à 34 mois, qui correspond à la médiane de suivi des patientes.

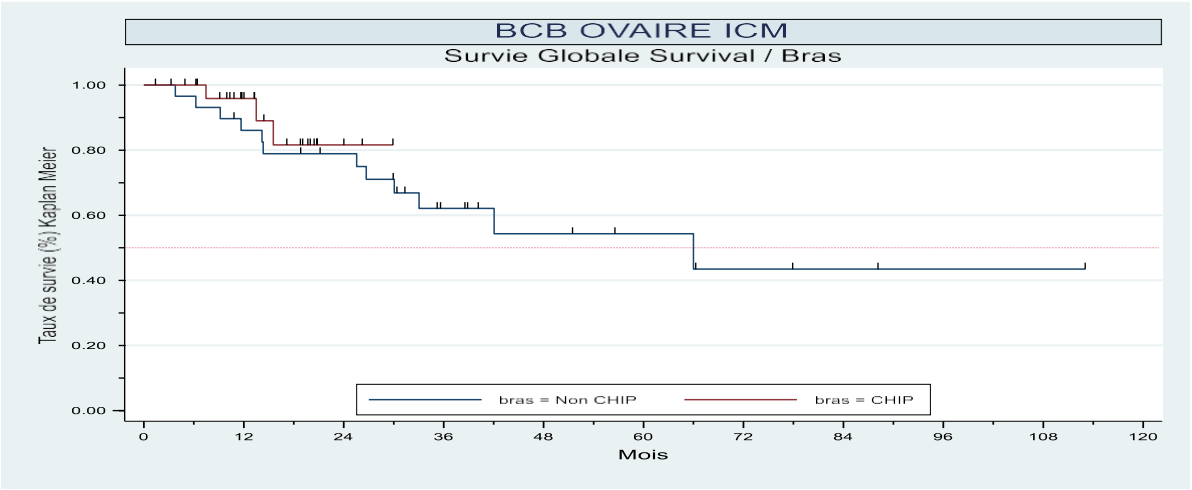


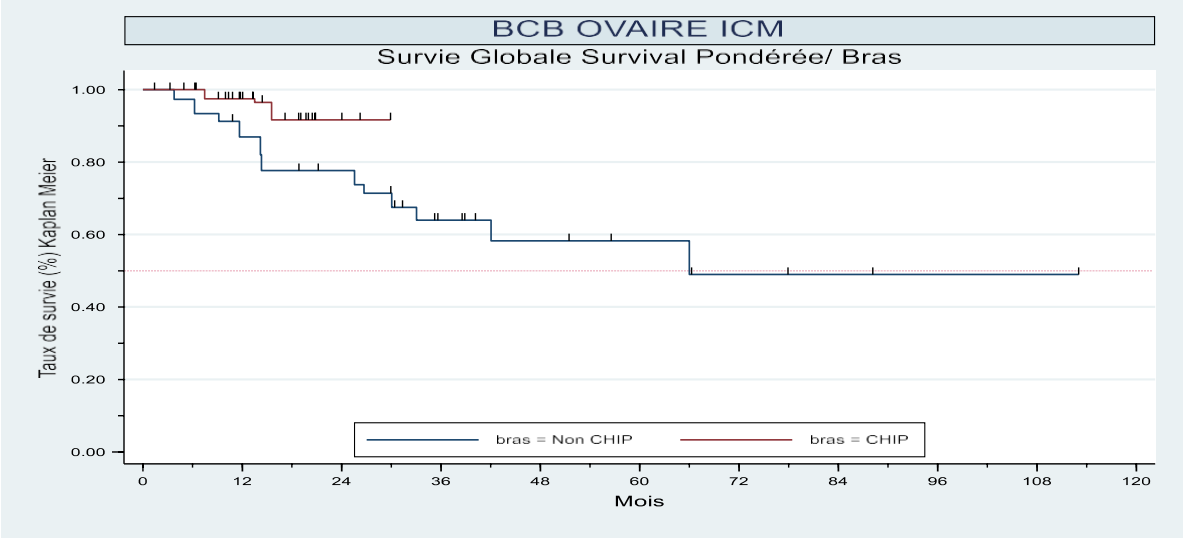
Le calcul du score de propension nous a également permis d'apparier les patientes ayant le même score de propension afin de ne tenir compte que de la différence de traitement et de simuler une randomisation.

Un échantillon de 58 patientes a été retenu, 29 dans le groupe CHIP et 29 dans le groupe non CHIP.

La survie globale a été recalculée ainsi que la survie globale pondérée par le score de propension; Le Hazard Ratio (HR) était de 0.68 [IC95% 0.17-2.69] en faveur du bras CHIP (p=0.581) pour la survie globale, et de 0.30 [IC95% 0.07-1.37] en faveur du bras CHIP (p=0.121) pour la survie globale pondérée.


0
.2
.4
.6
.8
Propensity Score
Untreated
Treated: On support
Treated: Off support


BCB OVAIRE ICM
Survie Globale Survival / Bras
Taux de survie (%) Kaplan Meier
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
bras = Non CHIP
bras = CHIP
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
Mois


BCB OVAIRE ICM
Survie Globale Survival Pondérée/ Bras
Taux de survie (%) Kaplan Meier
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
bras = Non CHIP
bras = CHIP
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
Mois

4. DISCUSSION

A l'heure actuelle, le pronostic des cancers de l'ovaire diagnostiqués à un stade avancé est sombre, avec une survie globale à 5ans entre 25 et 35% versus 80-90% dans les stades précoces (18)

Une solution serait la mise en place d'une stratégie de dépistage fiable et précoce mais les études les plus récentes utilisant notamment le CA 125 et l'échographie endo-vaginale n'ont pas permis à ce jour une telle prise en charge. (38)

Des progrès majeurs ont néanmoins été réalisés ces dernières années.

Les anti-angiogéniques comme le bevacizumab ont montré une amélioration du pronostic des cancers de l'ovaire en association à la chimiothérapie dans la prise en charge des récidives platino-sensibles (39) et platino-résistantes (40). En traitement de maintenance en première ligne, ils sont associés à une amélioration significative mais modeste de la survie sans récidive (41) et leur intérêt est plus net pour les malades de mauvais pronostic (stades IV et résidu postopératoires macroscopiques).

Plus récemment les inhibiteurs de PARP ont montré une amélioration majeure de la survie sans récidive des cancers de l'ovaire en récidive platino-sensible présentant une mutation constitutionnelle de BRCA1-2 (42) ou des tumeurs de haut grade avec défaut de la voie de recombinaison homologue (HRD+) (43).
Actuellement utilisés en première ligne en traitement de maintenance en cas de mutation BRCA1/2 (16), leur prescription pourrait être élargie dans les prochains mois aux tumeurs HRD+ (44,45). Néanmoins, ces traitements ne sont efficaces que dans ces situations (mutation BRCA1/2 ou tumeur HRD+, soit environ 50% des cancers séreux de haut grade).

Le pronostic des patientes non résécables au diagnostic traitées par chimiothérapie néoadjuvante reste donc sombre même en cas de chirurgie d'intervalle sans résidu macroscopique ; il est impératif d'améliorer ce pronostic et l'alliance d'un traitement chirurgical à un traitement par chimiothérapie hyperthermique intra- péritonéal reste d'actualité.

La CHIP a prouvé son efficacité dans la prise en charge d'autres cancers comme le pseudomyxome péritonéal et certaines tumeurs d'origine digestive avec atteinte péritonéale comme le cancer de l'estomac (46) ou le cancer colo-rectal (47–51)
En ce qui concerne le cancer de l'ovaire, de nombreuses études comme celle de Van Driel ont prouvé son efficacité. (52–56) et ce à différents stades de la pathologie. (57)

Notre étude est à ce jour la première et la plus large série monocentrique de cancers de l'ovaire avancés traités par CHIP en routine clinique lors de la chirurgie d'intervalle selon un protocole bien établi au sein d'une équipe spécialisée depuis la publication d'OVHIPEC-1 en février 2018. (31)

Dans cette étude publiée par Van Driel en février 2018, multicentrique, randomisée et réalisée en intention de traiter, des évènements de récidive de la maladie ou de décès sont survenus chez 110 des 123 patients (89%) qui ont subi une chirurgie cytoréductrice sans HIPEC et chez 99 des 122 patients (81%) qui ont subi une chirurgie cytoréductrice avec HIPEC (risque relatif de récidive de la maladie ou de décès, 0,66 ; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,50 à 0,87 ; P = 0,003)

La médiane de survie sans récidive et de survie globale était respectivement de 10,7 mois et 33.9 mois dans le groupe chirurgie et de 14,2 mois et 45.7 mois dans le groupe chirurgie plus-HIPEC. Ainsi la CHIP permettait une amélioration de près de 12 mois de la survie globale.

Cependant, la longue période d'inclusion (9 ans, avril 2007 à avril 2016), l'hétérogénéité des centres (8 centres experts), son faible effectif (245 patientes) et l'absence d'un second essai randomisé confirmant ces résultats n'ont pas permis de recommander la CHIP en systématique. (58)

La CHIP est reconnue comme une option valable dans les différents référentiels nationaux français (référentiel INCA (1) et recommandations de Saint Paul de Vence 2019 (20)).

Sur ces résultats, certains centres experts dans la prise en charge du cancer de l'ovaire (comme le nôtre) ont décidé de l'incorporer systématiquement lors des chirurgies d'intervalle alors que d'autres ont préféré attendre plus de résultats et réalisent leur chirurgie d'intervalle sans CHIP.

Un de points forts de notre étude est la comparaison de la morbidité postopératoire des chirurgies d'intervalle avec ou sans CHIP en condition de vie réelle avec une prise en charge chirurgicale standardisée.

En effet, la première inquiétude pour une généralisation de la CHIP en chirurgie d'intervalle est la morbidité potentielle de la procédure notamment sur la fonction rénale. Les données de l'étude OVHIPEC-1 sont rassurantes sur ce point mais peu de détails sont disponibles en particulier sur l'évolution de la fonction rénale en postopératoire.(58)

Plusieurs études ont rapporté des taux de morbidité élevés concernant la fonction rénale avec l'utilisation de la CHIP au cisplatine avant la naissance du concept de néphroprotection. (59,60)

Une étude de *Hakeam et al* publiée en 2014 (59) a montré un taux de complications rénales de 3.7% chez des patientes recevant une CHIP à base de cisplatine, selon la classification RIFLE, mais c'est une étude rétrospective portant sur 53 patientes ne recevant pas de thiosulfate de sodium.

Les études de pharmacodynamique et de pharmacocinétique concernant l'administration de la cisplatine dans des conditions de CHIP ont permis d'en comprendre le mécanisme (61,62) et de définir le protocole d'administration adapté (4,31,35,63-65); on sait désormais que l'association du thiosulfate de sodium dans le protocole de CHIP inactive la cisplatine circulante et prévient ainsi les effets toxiques rénaux. (31,66)

Notre étude montre à partir de la surveillance de la fonction rénale que l'ajout de thiosulfate de sodium permet de prévenir les complications rénales liées au cisplatine puisqu'il n'y a pas d'augmentation significative du taux de créatinine en post opératoire dans le groupe CHIP comparativement au groupe non CHIP, avec des chiffres comparables en pré-opératoire, et ce sur une période de 14 mois de suivi.

Ces résultats sont comparables à ceux récemment publiés par l'équipe lyonnaise compilant 70 CHIP avec ou sans thiosulfate de sodium pour des indications diverses, et qui a retrouvé des résultats significatifs avec 31.4% d'insuffisance rénale dans le groupe sans néphroprotection par le thiosulfate de sodium versus 0.0% dans le groupe recevant le protocole de néphroprotection, $p<0.005$ (67)

La deuxième préoccupation de morbidité concerne le risque de cicatrisation des organes abdominaux soumis à la CHIP notamment lors des résections digestives souvent nécessaires pour obtenir une chirurgie complète dans le cancer de l'ovaire avancé. Dans l'étude de Van Driel, le pourcentage de patientes avec résection digestive était comparable dans les deux groupes, mais le nombre de patientes ayant bénéficié d'une stomie était beaucoup plus élevé dans le bras CHIP (72% versus 43% dans le bras non CHIP).

Dans notre étude, les patientes avaient en moyenne une résection digestive dans les deux groupes, avec 48.1% de patientes dans le groupe CHIP versus 62.5% dans le groupe non CHIP qui ont bénéficié d'une pelvectomie postérieure, et seulement 5 patientes (9.6%) dans le bras CHIP versus 22 patientes (22.9%) dans le bras non CHIP ont bénéficié d'une iléostomie de protection, sans augmentation du nombre de complications et notamment du nombre de fistule digestive (0 patientes dans le groupe CHIP versus 2 patientes dans le groupe non CHIP).

Avec notre étude, nous démontrons que la CHIP n'est pas associée à une augmentation du taux de fistule digestive et qu'il n'est donc pas nécessaire d'associer de manière systématique une stomie à un geste de résection digestive et notamment de pelvectomie postérieure.

Le taux d'iléostomie de protection était plus important dans le groupe non CHIP comparativement au groupe CHIP (22.9% versus 9.6%) ce qui peut s'expliquer par le fait que le groupe non CHIP a été opéré en chirurgie d'intervalle en moyenne entre 2015 et 2017 alors que les patientes du groupe CHIP ont été opérées en chirurgie d'intervalle entre 2018 et 2019, et que la tendance était déjà à une diminution de l'acte.

En ce qui concerne les données de morbidité et de complications post-opératoires plus classiques, la durée moyenne d'hospitalisation était comparable dans les deux groupes (16.4 jours en dans le groupe CHIP versus 15.3 jours dans le groupe non CHIP (p=0.311) ainsi que le nombre de reprises chirurgicales (2 (3.8%) dans le groupe CHIP versus 5 (5.2%) p=1.0000 dans le groupe non CHIP).

Notre étude vient ainsi confirmer que malgré une augmentation du temps opératoire d'environ 2h due à la mise en place et à l'administration du protocole de CHIP, nous n'observons pas d'augmentation de la durée du temps d'hospitalisation ni du taux de reprise chirurgicale par la suite.

Le nombre d'infections, d'hémorragies, d'embolies pulmonaires en per-opératoire et en post-opératoire immédiat était faible et comparable dans les deux groupes.

Le délai de reprise de chimiothérapie (8.7 semaines dans le groupe CHIP versus 6.9 semaines dans le groupe non CHIP (p=0.096)) n'était pas allongé de manière significative du fait d'un traitement par CHIP.

Dans notre étude, nous avons relevé la survenue d'un seul décès dans le groupe CHIP en post-opératoire immédiat, (1.9%) dans un contexte d'accident vasculaire cérébral dont le lien n'a pas été établi avec l'administration per-opératoire de la CHIP.

Les données concernant les caractéristiques des patientes et tumorales étaient comparables dans les deux groupes, et toutes les patientes avaient bénéficié avant la chirurgie de cytoréduction maximale d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Dans l'étude de Van Driel, le bevacizumab n'a pas été utilisé alors qu'il fait partie intégrante de la stratégie de prise en charge des cancers de l'ovaire de stade avancé. De nombreuses études ont montré son efficacité en termes de survie sans récidive associé au carboplatine et au taxol puis en traitement de maintenance chez ces patientes. (8,9,18)

Dans notre centre, les patientes sont éligibles à un traitement par bévacizumab si elles sont N+ ou de stade IV. Le nombre de patientes ayant reçu un traitement par bévacizumab était comparable dans les deux groupes (75.0% dans le groupe CHIP versus 89.7% dans le groupe non CHIP (p=0.2254). Il apparait donc possible d'associer en pratique clinique quotidienne une chirurgie d'intervalle avec CHIP et un traitement de maintenance par bevacizumab après la chimiothérapie adjuvante si celui-ci s'avère nécessaire.

Notre étude comporte quelques limites.

Tout d'abord elle est monocentrique, rétrospective avec un effectif limité : elle ne porte que sur 148 patientes. Cependant, ces critères permettent une plus grande standardisation de la prise en charge des patientes, et donc une meilleure reproductibilité , en ce qui concerne les gestes de la chirurgie de cytoréduction effectués par un faible nombre de chirurgiens spécialisés. Le protocole de CHIP est également homogène pendant toute la durée de l'étude.

Pendant la période d'inclusion des patientes les protocoles de chimiothérapie standardisés n'ont pas été modifiés par les recommandations officielles ce qui nous assure là aussi une certaine homogénéité dans la prise en charge thérapeutique des patientes.

On constate une faible augmentation dans le groupe CHIP du pourcentage de traitement de maintenance par OLAPARIB dans les suites de la publication de l'étude SOLO-01 (7% vs 3%). (16). Néanmoins, cette augmentation ne concerne qu'un nombre limité de patientes.

On sait que le PCI pré-opératoire est un facteur décisif de la chirurgie de cytoréduction (68) et donc de l'efficacité de la CHIP puisqu'il conditionne les chances d'une chirurgie de cytoréduction complète dite R0. Il est également un reflet indirect de l'efficacité de la chimiothérapie

néoadjuvante et donc de la chimio-sensibilité, facteur pronostique majeur des cancers de l'ovaire. Dans notre étude, le PCI moyen pré-opératoire était de 13 dans les deux groupes mais la donnée était manquante pour 27 patientes (18%) dont 25 patientes dans le groupe non CHIP (26%) ce qui nous a obligé à exclure ce critère de l'analyse du score de propension, les deux groupes ne pouvant pas être considérés comme comparable concernant cette donnée. Il faut donc à l'avenir s'assurer que le PCI pré-opératoire sera une donnée rapportée de manière systématique afin de pouvoir le prendre en compte dans les études à venir (score de résécabilité annexé au compte rendu opératoire)

Dans notre étude, une patiente du groupe CHIP avait un résidu tumoral en fin d'intervention chirurgical de cytoréduction maximale décrit R1 (inférieur à 2.5mm) pour qui un traitement par CHIP a été administré. Toutes les autres patientes qui ont bénéficié d'une CHIP était R0.

Les patientes n'ont pas été randomisées mais toutes les données ont été enregistrées dans une base de données prospective exhaustive notamment en ce qui concerne les données de morbidité.

Une différence significative notable existe dans notre étude concernant les curages pelviens et lombo-aortiques dont le nombre est beaucoup plus important dans le groupe non CHIP (95.8% de curages pelviens et 95.8% de curages lombo-aortiques versus 28.8% et 46.2% dans le groupe CHIP). Cela s'explique par la publication de l'essai LION par Harter et al en 2019, (69) qui a montré que le curage pelvien et lombo-aortique n'a pas prouvé son efficacité en termes de survie globale et de survie sans récidive chez les patientes dont le statut ganglionnaire était considéré comme N0 en pré et per-opératoire, ce qui fait qu'il n'est plus pratiqué de manière systématique depuis.

Ces données initialement décrites pour les chirurgies primaires ont été extrapolées aux chirurgies d'intervalle expliquant le plus faible taux de curages réalisés dans le groupe CHIP regroupant plus de patientes opérées après la publication de l'étude LION.

La durée moyenne de suivi des patientes est seulement de 13.2 mois dans le groupe CHIP versus 46.9 mois dans le groupe non CHIP (34.4 mois en moyenne) ce qui s'explique par le fait que nous avons inclus les patientes ayant reçu un traitement par CHIP seulement après la publication du protocole par Van Driel en février2018.

Il est donc difficile à l'heure actuelle de publier des données de survie globale et de survie sans récidive à long terme à partir de notre base de données mais nous pourrons fournir ces résultats dans les mois à venir.

Dans notre étude, la survie globale à 9 mois des stades III était de 97.7% [IC95% : 84.9-99.7] et 97.2% [IC95% : 89.3%-99.3%] dans les bras CHIP et non CHIP respectivement. ((Hazard Ratio (HR) 0.709 [IC95% 0.20-2.51] en faveur du bras CHIP (p=0.594)). Le calcul du score de propension nous a permis d'affiner les résultats avec une réduction significative du risque de décès en faveur du traitement par CHIP chez les patientes de stade III (Hazard Ratio (HR) 0.14 [IC95% 0.23-0.86] p=0.034)..

D'autres études évaluant la CHIP dans le cancer de l'ovaire ont utilisé le score de propension, ce qui nous a permis de sélectionner les critères de confusion à prendre en compte. (70,71).

Bien que ces résultats soient encore préliminaires sur un recul trop faible dans le groupe CHIP, ils semblent confirmer le gain de survie globale observé dans l'étude OVHIPEC-1. S'ils étaient confirmés ils pourraient permettre de valider la CHIP comme traitement standard des cancers de l'ovaire de stade III opérés en chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante.

Nous avons constaté que la CHIP n'apportait aucune amélioration de la survie globale et de la survie sans récidive dans les stades IV, ce qui pourrait à l'avenir permettre d'exclure formellement ces patientes de mauvais pronostic des indications de traitement par CHIP.

Une étude publiée en 2018 par *Ceresoli et al* (71) a montré une diminution de 29% du taux de récidive péritonéale chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé traitées par chirurgie d'intervalle associée à la CHIP comparativement aux patientes traitées par chirurgie d'intervalle seule (14% versus 43%, p=0.03)

Dans notre étude, la survie sans récidive péritonéale a été calculée sans que l'on trouve une différence significative à mettre en évidence, ce qui s'explique probablement par le faible nombre de patientes étudiées dans chaque groupe ainsi que par une faible durée moyenne de suivi (34.4 mois en moyenne, 13.2 mois dans le groupe CHIP versus 46.9 mois dans le groupe non CHIP avec une moyenne de survie sans récidive de 18.8 mois). Il pourrait être intéressant dans une prochaine étude d'étudier la survie sans récidive et la survie sans récidive péritonéale avec calcul d'un score de propension.

5. CONCLUSION

L'incorporation de la CHIP en systématique lors de la chirurgie d'intervalle peut être une piste fiable dans la prise en charge des cancers de l'ovaire de stade avancé, non résécables au diagnostic et traités par chimiothérapie néoadjuvante. Nous avons démontré un profil de morbidité tout à fait acceptable avec un taux de complications postopératoire, de toxicité rénale, une durée d'hospitalisation, et un délai avant reprise de chimiothérapie adjuvante comparables à ceux des patientes recevant une chirurgie d'intervalle sans CHIP.

Concernant la survie à distance, nos résultats sont encore immatures pour confirmer définitivement les résultats de l'étude OVHIPEC-1 en termes de survie globale et de survie sans récidive. Notre étude a montré son intérêt dans les stades III en termes de survie globale confirmé par un score de propension tenant compte des principaux facteurs pronostiques de la population étudiée.

Une nouvelle analyse des résultats avec plus de recul et d'autres études prospectives seront nécessaires pour confirmer définitivement ces résultats. Une étude randomisée pourrait être intéressante et le calcul d'un score de propension a prouvé dans de nombreuses études dont la nôtre son intérêt dans les études de survie, tout en éliminant les facteurs de confusion potentiels.

Plusieurs études récentes dont une étude italienne publiée par *Montori et al*. en 2018 donnent encore des résultats encourageants en terme de survie globale, de survie sans récidive et de morbidité en ce qui concerne la CHIP en chirurgie d'intervalle.(72)

L'étude internationale OVHIPEC-2(73) en cours depuis janvier 2020 et coordonnées par notre centre pour sa partie française qui évalue la CHIP pour les chirurgies premières, changera peut être la stratégie de prise en charge des cancers de l'ovaire de stade avancé opérés de première intention.

On sait qu'entre 15 et 20 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial de haut grade sont porteuses d'une mutation BRCA1-2 (18) et que les inhibiteurs de PARP diminuent le risque de récidive chez ces patientes en traitement de maintenance (16).

D'autres mutations génétiques ont été découvertes ces dernières années et notamment des altérations de réparation de l'ADN ouvrant la voie des inhibiteurs de PARP faisant des médicaments un traitement compétitif de première ligne. Il sera donc nécessaire de déterminer les indications respectives de ces traitements et de la CHIP (combinaisons possibles ? effet potentialisateur ou au contraire délétère ?) dans le futur proche afin d'optimiser la prise en charge d'un cancer particulièrement grave et létal.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Incidence et mortalité nationale [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale
2. LedermannJA,RajaFA,FotopoulouC,Gonzalez-MartinA,ColomboN,SessaC,etal.;Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. oct 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
3. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, ClibyWA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 012016;34(28):3460-73.
4. Sugarbaker PH. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. Expert OpinPharmacother. août2009;10(12):1965-77.
5. Classe J-M, Muller M, Frenel J-S, Rigaud DB, Ferron G, Gladieff L. La chimiothérapie intrapéritonéale dans les cancers de l'ovaire.2009;5.
6. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. N Engl J Med. 9 déc2004;351(24):2519-29.
7. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, VermorkenJ, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2005;16 Suppl8:viii7-12.
8. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 29 déc 2011;365(26):2473-83.
9. Perren TJ, Swart AM, PfistererJ, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 29 déc2011;365(26):2484-96.

10. Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. GynecolOncol. janv2015;136(1):130-5.
11. Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. Int J Hyperthermia. 4 juill2017;33(5):548-53.
12. Vergote I, TropéCG, Amant F, Kristensen GB, EhlenT, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2 sept 2010;363(10):943-53.
13. BakrinN,GlehenO,GolfierF.CHIPetcancerdel'ovaire :enfiniraveclespréjugés. Gynécologie Obstétrique Fertil. janv 2012;40(1):1-3.
14. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med. 26 déc1996;335(26):1950-5.
15. HeintzAPM, OdicinoF, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, CreasmanWT, etal. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J GynaecolObstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. nov 2006;95 Suppl 1:S161 - 192.
16. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 27 2018;379(26):2495-505.
17. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mars2002;20(5):1248-59.
18. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. Lancet LondEngl. 23 mars 2019;393(10177):1240-53.
19. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? Ann SurgOncol. mai2016;23(5):1666-73.

20. ARCAGY [Internet]. [cité 21 juin 2019]. Disponible sur:http://arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/gineco/2396
21. van der Burg ME, van LentM, BuyseM, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med. 9 mars1995;332(10):629-34.
22. Kehoe S, Hook J, NankivellM,Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 18 juill2015;386(9990):249-57.
23. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. Eur J Cancer OxfEngl 1990.2016;64:22-31.
24. KangS.Neoadjuvantchemotherapyforovariancancer:dowehaveenoughevidence? Lancet LondEngl. 18 juill2015;386(9990):223-4.
25. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. Eur J Cancer OxfEngl 1990.2016;59:22-33.
26. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai2015;33(13):1460-6.

27. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 févr2001;19(4):1001-7.
28. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 5 janv2006;354(1):34-43.
29. Walker J, Brady MF, DiSilvestro PA, Fujiwara K, Alberts D, Zheng W, et al. A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy for ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma: An NRG Oncology Study. GynecolOncol. 1 juin2016;141:208.
30. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Brundage M, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol. févr2018;29(2):431-8.
31. van DrielWJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, HermansRHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 18 janv2018;378(3):230-40.
32. Ohno S, SiddikZH, Kido Y, Zwelling LA, Bull JM. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. Cancer ChemotherPharmacol.1994;34(4):302-6.
33. van de Vaart PJ, van derVange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten BokkelHuininkWW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. Eur J Cancer OxfEngl 1990. janv1998;34(1):148-54.
34. PanteixG,BeaujardA,GarbitF,Chaduiron-FayeC,GuillaumontM,GillyF,etal. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. Anticancer Res. avr 2002;22(2B):1329-36.
35. Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. Surg Oncol Clin N Am. oct 2001;10(4):915-33,xi.

36. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. Cancer ChemotherPharmacol. 1991;28(3):159-65.
37. Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia--a review. Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group. oct1997;13(5):439-57.
38. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. The Lancet. 5 mars2016;387(10022):945-56.
39. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS:arandomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapywith or withoutbevacizumab in patients withplatinum-sensitive recurrentepithelialovarian, primaryperitoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 10 juin 2012;30(17):2039-45.
40. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumabcombinedwithchemotherapy for platinum-resistantrecurrentovariancancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 1 mai 2014;32(13):1302-8.
41. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 29 déc2011;365(26):2484-96.
42. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparibtablets as maintenance therapy in patients withplatinum-sensitive, relapsedovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21):a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(9):1274-84.
43. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients WithRecurrentOvarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-BasedChemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. J Clin Oncol. 10 2019;37(32):2968-73.
44. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 19 2019;381(25):2416-28.
45. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al.

Niraparib in Patients withNewlyDiagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 19 2019;381(25):2391-402.

46. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. Lancet Oncol. avr2004;5(4):219-28.
47. Burnett A, Lecompte M-EA, Trabulsi N, Dubé P, Gervais M-K, Trilling B, et al. Peritoneal carcinomatosis index predicts survival in colorectal patients undergoing HIPEC using oxaliplatin: a retrospective single-arm cohort study. World J SurgOncol. 15 mai2019;17(1):83.
48. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. Ann SurgOncol. sept2008;15(9):2426-32.
49. Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. J SurgOncol. mai2013;107(6):566-73.
50. Esquivel J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: survival outcomes and patient selection. J GastrointestOncol. févr 2016;7(1):72-8.
51. Vanounou T, Garfinkle R. Evaluation of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin in the Era of Value-Based Medicine. Ann SurgOncol.2016;23(8):2556-61.
52. ang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermicIntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Eur J SurgOncol. mars 2019;45(3):301-9.
53. Wu Q, Wu Q, Xu J, Cheng X, Wang X, Lu W, et al. Efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Int J Hyperthermia. janv2019;36(1):562-72.
54. BakrinN, ClasseJM, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. J ViscSurg. oct2014;151(5):347-53.
55. Dovern E, de Hingh IHJT, Verwaal VJ, van DrielWJ, Nienhuijs SW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to the treatment of ovarian cancer. A review of achieved results and

complications. Eur J Gynaecol Oncol.2010;31(3):256-61.

56. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. J OvarianRes. déc2019;12(1):33.
57. Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. The Oncologist. juill 2009;14(7):683-94.
58. Vergote I, Harter P, Chiva L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not improve survival in advanced ovarian cancer. Cancer. 15 déc2019;125 Suppl24:4594-7.
59. Hakeam HA, BreakietM,Azzam A, Nadeem A, Amin T. The incidence of cisplatin nephrotoxicity post hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery. Ren Fail. nov2014;36(10):1486-91.
60. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, Nam B-H, Bristow R, Park S-Y. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. J Clin Oncol. 20 mai2017;35(15_suppl):5520-5520.
61. Cotte E, Colomban O, Guitton J, Tranchand B, BakrinN, Gilly F-N, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatinum during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using a closed abdominal procedure. J Clin Pharmacol. janv2011;51(1):9-18.
62. Launay-Vacher V, Rey J-B, Isnard-Bagnis C, Deray G, DaoupharsM. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Cancer ChemotherPharmacol. 1 mai 2008;61(6):903-9.
63. Gouy S, Ferron G, Glehen O, Bayar A, Marchal F, Pomel C, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. GynecolOncol. 1 août2016;142(2):237-42.
64. Sugarbaker PH, Averbach AM, Jacquet P, Stephens AD, Stuart OA. A simplified approach to hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) using a self retaining retractor. Cancer TreatRes.1996;82:415-21.
65. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and

intraperitoneal chemotherapy. Cancer. 1 juill2001;92(1):71-6.

66. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. Ann Intern Med. déc1982;97(6):845-51.
67. Laplace N, Kepenekian V, Friggeri A, Vassal O, Ranchon F, Rioufol C, et al. Sodium thiosulfate protectsfromrenal impairement followinghyperthermicintraperitonealchemotherapy (HIPEC) withCisplatin. Int J Hyperthermia. 2020;37(1):897-902.
68. BakrinN, BerederJM, Decullier E, ClasseJM, Msika S, Lorimier G, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentreretrospective
69. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. N Engl J Med. 28 2019;380(9):822-32.
70. BonnotP-E,PiessenG,KepenekianV,DecullierE,PocardM,MeunierB,etal. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 2019;37(23):2028-40.
71. CeresoliM, Verrengia A, Montori G, Busci L, Coccolini F, Ansaloni L, et al. Effect of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on relapse pattern in primary epithelial ovarian cancer: a propensity score based case-control study. J GynecolOncol.2018;29(3):e53 cohortstudy of 566 patients. Eur J SurgOncol J Eur Soc SurgOncol Br Assoc SurgOncol. déc 2013;39(12):1435-43.
72. MontoriG,CoccoliniF,FugazzolaP,CeresoliM,TomasoniM,RubicondoC,etal. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. J GastrointestOncol. avr 2018;9(2):241-53.
73. Koole S, van Stein R, Sikorska K, Barton D, Perrin L, Brennan D, et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. juin2020;30(6):888-92.

74. ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur :

https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system

Netgen. L'insuffisance rénale aiguë en 2008 [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/L-insuffisance-renale-aigue-en-200

7. ANNEXES

Classifications 2014 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives

T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade I A	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
T1b	N0	M0	Stade I 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
T1c	N0	M0	Stade I C*	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

T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade II A	extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade II B	extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade III A**	métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade III B	métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade III C	métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

- * : stadeIC
  - IC1 : ruptureperopératoire
  - IC2 : rupture préopératoire ou végétations ensurface
  - IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavagepéritonéal.
- ** : stadeIIIA
  - IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé parcytologie/histologie)
    - IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10mm
    - IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10mm.
  - IIIA2 : extension péritonéale microscopique extrapelvienne ±adénopathies.
- *** : stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases àdistance
  - IVA : plèvre (cytologiepositive)
  - IVB : autres métastases y compris adénopathiesinguinales.

L'Index de Carcinose Péritonéale (PCI) de Sugarbaker

- **Origine:**
  - Initialement conçu pour décrire l'extension de la carcinose des cancers digestifs lors de la laparotomie, ce score a ensuite été **validé dans l'ovaire**

- **En pratique:**

  Le score PCI est la somme des scores attribués à 13 régions abdomino-pelviennes

  - Mesurer l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région
  - Attribuer un score de 0 à 3 à chaque région selon la taille de l'implant tumoral
  - Additionner les scores des 13régions pour obtenir le score total, pouvant varier de 0 à 39

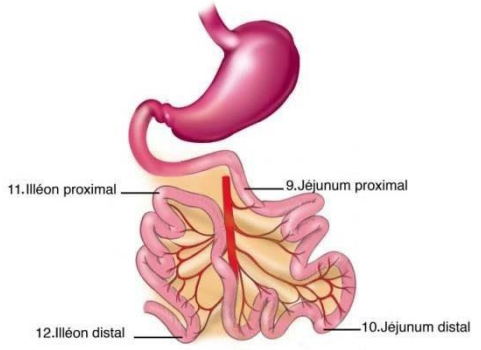
Taille de la tumeur [3]	Score
Tumeur absente ou non visible	0
Tumeur < 0,5 cm	1
0,5 cm ≤ tumeur ≤ 5,0 cm	2
Tumeur > 5,0 cm ou confluence	3

Régions abdomino-pelviennes prises en compte pour le calcul du score PCI

0 - Central	Incision médiane, grand épiploon, côlon transverse
1 - Hypochondre droit	Glisson du lobe droit, péritoine diaphragmatique de la coupole droite, espace rétro-hépatique droit
2 - Épigastre	Graisse épigastrique, lobe gauche du foie, petit épiploon, ligament falciforme
3 - Hypochondre gauche	Péritoine diaphragmatique de la coupole gauche, rate, queue du pancréas, faces antérieure et postérieure de l'estomac
4 -Flanc gauche	Côlon gauche, gouttière pariéto-colique gauche
5 -Fosse iliaque gauche	Côlon sigmoïde, paroi pelvienne gauche en dehors du sigmoïde
6 - Pelvis	Utérus, trompes, ovaires, vessie, cul de sac de Douglas, recto-sigmoïde
7 - Fosse iliaque droite	Paroi pelvienne droite, cæcum, appendice
8 - Flanc droit	Côlon ascendant, paroi pelvienne et abdominale droite

9 quadrants abdomino-pelviens

numérotés de 0 à 8 dans le sens des aiguilles d'une montre en partant de la zone contenant le nombril



4 segments de l'intestingrêle

Protocole détaillé de l'administration de la CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique Intra Péritonéale) selon la publication OVHIPEC-1 de Van Driel 2018 (31)

La CHIP est administrée à la fin de l'intervention chirurgicale de cytoréduction maximale considérée R0 cliniquement, selon la technique à ventre ouvert dite du « coliseum »

L'opérateur et son aide doivent ajouter à leur tenue de bloc habituelle une blouse renforcée un double gantage dont une paire de gants extra longs, un masque FFP3 et des lunettes de protection.

Un écarteur abdominal de type écarteur de Gray est installé et fixé à la paroi abdominale à l'aide de points séparés afin d'assurer l'étanchéité de la structure.

Le dispositif comporte : une sonde thermique, un aspirateur de fumées, 2 circuits CHIP, un localisé au niveau des coupoles diaphragmatiques et un autre au niveau du pelvis et en superficie.

Chaque circuit contient une ligne remplissage pour brancher la chimiothérapie, une ligne entrée des liquides vers le patient et une ligne sortie d'aspiration des liquides vers la machine. L'abdomen est rempli de solution saline qui circule en continu grâce à l'utilisation d'une pompe. La solution saline est chauffée, une température intra-abdominale entre 41 et 42° doit être maintenue.

La perfusion de cisplatine est administrée à une dose de 100 mg par mètre carré et à un débit de 1 litre par minute (avec 50% de la dose perfusée initialement, 25% à 30 minutes et 25% à 60 minutes) soit une période de perfusion de 90 minutes au total.

Le volume de perfusion est ajusté de telle sorte que l'abdomen entier est exposé au perfusat avec une température stable.

A la fin de la perfusion, la cavité abdominale est drainée en totalité et un lavage abondant est réalisé ainsi que les anastomoses digestives si elles sont indiquées. Les brèches pleurales doivent être suturées avant le début de la procédure.

Protocole de néphroprotection :

Un protocole d'hyperhydratation pré-opératoire est effectué à J-1 et J-2 par 2L de NaCl/jour en IV.

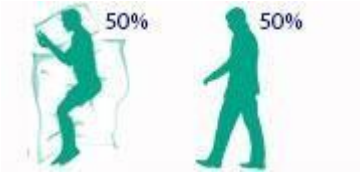
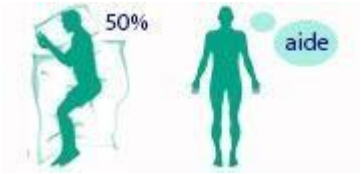
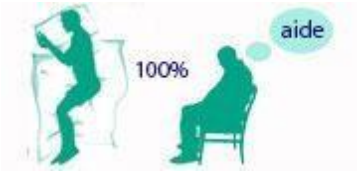
Le thiosulfate de sodium est administré avant le début du bain en IVL (9 g par mètre carré dans 200 ml sur 20 minutes), puis en per-opératoire et en post-opératoire immédiat en IVSE (12g par mètre carré dans 1000 ml) pendant 6 heures. (6 g pendant 3 heures puis à nouveau 6 g pendant 3 heures)

La production d'urine est maintenue à un minimum de 200ml/15min pendant la perfusion hyperthermique et pendant 3 heures après la chirurgie à l'aide d'une hyperhydratation.
Le thiosulfate de sodium contient des sulfites avec le risque de réaction hypersensible aigue, bronchospasme, acidose métabolique et perturbations ioniques.
Il est possible d'anticiper le risque d'hyperthermie en arrêtant le réchauffeur de perfusion et l'accélérateur, la couverture chauffante et en associant du paracétamol. Une surveillance étroite de la température corporelle de la patiente doit être faite.

Le produit se commande à l'avance à la pharmacie ; à la réception il est conservé dans un chauffe-sérum.

A la fin de la procédure le système d'administration de la CHIP est traité en tant que Déchets à Risque Chimique et Toxique entre 1000 et 1200°C
Les déchets souillés (gants, compresses…) sont éliminés suivant une filière DASRI incinération.

Performance status de l'OMS score

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

Score ASA : ASA Physical Status Classification System (74)

1 : Patient normal

2 : Patient avec anomalie systémique modérée

3 : Patient avec anomalie systémique sévère

4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante

5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention

6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Classification RIFLE (75)

Stades classification	Critères selon créatinine ou GFR basal	Critères selon diurèse horaire
RIFLE		
Risk Injury Failure Loss End stage renal failure	↑ créatinine 1,5 x *ou* ↓ GFR > 25% ↑ créatinine 2x *ou* ↓ GFR > 50% ↑ créatinine 3x *ou* ↓ GFR > 75% *Ou* ↑ créatinine > 44 µmol/l si créatinine ≥ 354 µmol/l Perte complète de la fonction rénale > 4 sem Dépendance de dialyse pendant 3 mois	Diurèse < 0,5 ml/kg/h x 6 heures Diurèse < 0,5 ml/kg/h x 12 heures Diurèse < 0,3 ml/kg/h x 24 heures *Ou* anurie x 12 heures
AKIN		
1 2 3	↑ créatinine ≥ 26,4 µmol/l *ou* ↑ créatinine ≥ 1,5-2 x ↑ créatinine > 2-3 x ↑ créatinine > 3 x *Ou* ↑ créatinine > 44 µmol/l si créatinine ≥ 354 µmol/l *Ou* nécessité de dialyse	cf. critères RIFLE

ABREVIATIONS

CIP : chimiothérapie intra-péritonéale

IP : intra-péritonéale

IV : intra-veineux

CHIP : chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale

CNA : chimiothérapie néo-adjuvante

CA : chimiothérapie adjuvante

CDI : chirurgie de débulking d'intervalle

OS : overallsurvival (survie globale)

SSR : survie sansrécidive

SSRP : survie sans récidive péritonéale

ICM : Institut Cancérologique de Montpellier

ADK : adénocarcinome

HR : Hazard Ratio

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

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

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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

RESUME

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est la première cause de décès par cancer gynécologique. Le diagnostic est fait dans 75% des cas à un stade avancé expliquant des taux de récidive et de décès élevés malgré une prise en charge optimale associant chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie.

Les patientes jugées non résécables au diagnostic sont traitées par 3-4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie d'intervalle. La CHIP ou *Chimiothérapie Hyperthermique Intra Péritonéale* réalisée lors de la chirurgie d'intervalle a montré son intérêt dans l'étude OVHIPEC-1 avec une amélioration de la médiane de survie globale de un an chez ces patientes. La généralisation de ce traitement reste néanmoins controversée.

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les résultats en termes de morbidité post-opératoire de l'incorporation systématique de la CHIP en chirurgie d'intervalle après chimiothérapie dans un centre spécialisé, sur une courte période, en situation de vie réelle. Les premiers résultats oncologiques ont aussi été analysés.

METHODES

De Janvier 2015 à Octobre 2019, les données des patientes prises en charge pour un cancer épithélial de l'ovaire de stade avancé par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie de cytoréduction d'intervalle à l'ICM ont été enregistrées de façon prospective dans la base clinique ovaire et analysées de façon rétrospective. Deux groupes ont été formés : groupe CHIP réalisée selon le protocole de l'étude OVHIPEC-1 et groupe non CHIP. La morbidité postopératoire, et en particulier le retentissement sur la fonction rénale, la survie globale et la survie sans récidive ont été analysées avec établissement d'un score de propension.

RESULTATS

148 patientes ont été incluses entre 2015 et 2019, 52 dans le groupe CHIP (de février 2018 à octobre 2019) versus 96 dans le groupe non CHIP (de janvier 2015 à janvier 2018). La morbidité per et postopératoire était comparable dans le groupe CHIP et le groupe non CHIP notamment en ce qui concerne l'évolution de la fonction rénale, le taux de fistule en présence ou non d'une iléostomie de protection, la durée d'hospitalisation ainsi que le délai de reprise de la chimiothérapie. Une réduction significative du risque de décès en faveur du traitement par CHIP chez les patientes de stade III a été retrouvée après calcul du score de propension (Hazard Ratio (HR) 0.14 [IC95% 0.23-0.86] p=0.034).

CONCLUSION

La CHIP administrée selon le protocole de l'étude OVHIPEC-1 en chirurgie d'intervalle chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé dans un centre spécialisé est associé à un profil de morbidité comparable à celui des chirurgies d'intervalle sans CHIP. Nos résultats par calcul d'un score de propension suggèrent une amélioration de la survie globale pour les stades III recevant une CHIP. Une analyse de nos données avec un suivi plus long et d'autre études prospectives actuellement en cours sont attendues pour confirmer de façon définitive ces résultats et recommander la CHIP comme standard dans la prise en charge des cancers de l'ovaire traités par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie d'intervalle.

MOTS CLES : cancer de l'ovaire ; stade avancé ; chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale ; morbidité ; survie globale ; survie sans récidive ; fonction rénale ; néphroprotection.