



HAL
open science

Caractérisation du profil immun des patientes longues-survivantes traitées pour carcinome séreux tubo-ovarien de haut-grade

Sophie Muxel

► **To cite this version:**

Sophie Muxel. Caractérisation du profil immun des patientes longues-survivantes traitées pour carcinome séreux tubo-ovarien de haut-grade. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03206908

HAL Id: dumas-03206908

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03206908>

Submitted on 23 Apr 2021

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

Sophie MUXEL

le 9 avril 2021

CARACTERISATION DU PROFIL IMMUN DES PATIENTES LONGUES-
SURVIVANTES TRAITEES POUR CARCINOME SEREUX TUBO-OVARIEN
DE HAUT GRADE.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michel Fabbro

JURY

Président : Monsieur le Professeur William Jacot

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel Colombo

Monsieur le Professeur Jérôme Solassol

Monsieur le Docteur Michel Fabbro

Membre invité : Madame Nathalie Bonnefoy

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Sophie MUXEL

le 9 avril 2021

CARACTERISATION DU PROFIL IMMUN DES PATIENTES LONGUES-
SURVIVANTES TRAITEES POUR CARCINOME SEREUX TUBO-OVARIEN
DE HAUT GRADE.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michel Fabbro

JURY

Président : Monsieur le Professeur William Jacot

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel Colombo

Monsieur le Professeur Jérôme Solassol

Monsieur le Docteur Michel Fabbro

Membre invité : Madame Nathalie Bonnefoy

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

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

Professeurs Emérites

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

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie 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
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
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
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
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
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
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénérologie
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

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

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

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

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
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
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
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

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
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
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
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
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
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
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
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
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
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
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

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc



PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

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)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

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	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<u>MCU-PH de 2^{ème} classe</u>	
BERGOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
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 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérômes

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI EI Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

A mon Président du Jury, Monsieur le Professeur William Jacot

Merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Je vous suis reconnaissante pour votre engagement dans notre enseignement de l'oncologie, toujours avec bienveillance et excellence. Et aussi un grand merci, j'ai hâte de découvrir cette fameuse barrière de röstis !

A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Docteur Michel Fabbro

Merci infiniment pour ton soutien, ton aide et ta disponibilité tout au long de ce travail de thèse, j'ai bénéficié du vrai compagnonnage de la médecine. Grâce à toi ce travail n'a absolument pas été pénible, c'était toujours des discussions intéressantes. Merci pour cet enthousiasme dans les résultats et les perspectives thérapeutiques qui est contagieux !

A mon Jury de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel Colombo,

Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail, veuillez bien trouver ici toute ma gratitude et le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jérôme Solassol,

Je vous remercie d'accepter de faire partie de mon jury, c'est un grand honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

Madame Nathalie Bonnefoy,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je suis reconnaissante pour votre aide bienveillante et votre collaboration à cette thèse.

A ma famille ,

A mes parents :

Maman, Papa, merci pour votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel. Je vous aime tellement.

A mes grands-parents :

A mon Grand-Père, quelle chance c'est d'être ta petite-fille, ce fut de grandes discussions de tout, ce ne sont que des moments importants pour moi, tu m'as encouragée, la vocation d'être médecin s'est confirmée en marchant dans tes pas sur des sentiers au bout du monde, et je ne regrette pas ! Merci !

Mamita, je te remercie d'être un modèle de femme, Simone de Beauvoir et Alexandra David Neel n'ont qu'à bien se tenir ! Entrain, littérature, rires et amour des animaux sont les mots auxquels je pense qui te représentent. Je te remercie.

Mamie, Pépé, merci pour votre amour et bienveillance, je sais la fierté que mon métier de médecin vous apporte.

Louis, mon grand-frère, que d'amusement, que de bonnes musiques, que l'on continue ainsi !
Merci.

Anaïs, chère sœur, tu es une perle, de joie, de rire, de jeux ! Vite vite les prochaines balades, à pied ou à cheval, les descentes à ski, sorties bateau, virée au SPA et bien sûr les batailles corses !

A mes tantes, Anne, Françoise, Paule, vous êtes rayonnantes, que j'apprécie nos moments ensembles.

A mes cousins, le temps du cavalier sans tête fut un temps mémorable d'enfance ! Vous êtes extraordinaires.

L'internat d'oncologie est une belle aventure.

Alexis, Charlotte, Marie et Quentin, on ne peut rêver meilleure promo ! Merci, vous êtes en or !

Constance, quelle merveilleuse amie tu es, je ne peux que te féliciter d'avoir choisi de rester à Montpellier. Hâte de partager de nouvelles aventures, découvertes et expéditions. On the road again and with music !

Soufyan, Sophie B, vous êtes juste supers tous les deux, entre Gargantua et jamais sans mes raquettes, toujours des moments de surprise, merci de m'avoir supportée pendant ces mois de B3 alors que le temps passait trop vite avant la thèse ! Laurianne, tu respires la sérénité et la douceur, tes jeunes patients en ont de la chance - et Soufyan aussi !

Ileana, Julien, que c'était bien cell fate, heureusement que vous étiez là !

Léticia, Ileana, le concept du bonheur et du tabouret, quelle poésie de vie ! Cela va avec le Yoga dans lequel vous excellez. Alice, maitre yogi aussi, que les virées ESMO sont mémorables grâce à toi, tu es formidable. Manon, tu es extra, je ne peux plus passer devant le Buddha-Bar sans me remémorer la Biennale de Cancéro de Monaco.

Marie V, Marie A, Elodie c'est un bonheur de vous avoir, vous êtes super. Léa, Aurélie, et les autres oncos merci pour cette bonne ambiance qu'il y a dans notre spé !

Aux escape-gameurs, zythologues et baby-footeux, jongleurs de mutations rares, Florian -notre clermontois-, Camille L -définitivement associée aux aliens et aux claviers cassés !- Valentin G-dermaddict-, Valentin R, Camille C, Flavien, merci !

Julie, tu es top, merci pour ces bons moments, belles balades et dégustations de vin, tu as trouvé un bel équilibre à St D.

Marie-Céline, mes débuts en tant qu'interne ont été bien plus sympas avec toi à mes côtés, tu es super.

Sandra, le grand ouest américain quel voyage, une bouffée d'air avant l'internat, tu es une vraie aventurière!

A l'équipe d'Immunov, Florence Boissière, Virginie Laffont, Cristina Leaha, sans qui rien n'aurait été possible, merci pour votre aide tout au long de ma thèse, je vous en suis très reconnaissante. A l'équipe de biostatistiques, Caroline Mollevi, Océane Masson merci pour votre travail de performance rigoureux.

Merci aux patients, pour leurs enseignements et leur confiance.

SOMMAIRE

1-INTRODUCTION.....	24
---------------------	----

ETUDE IMMUNOV

2-MATERIEL ET METHODES.....	32
-----------------------------	----

<u>2.1 Type d'étude et population</u>	32
---	----

<u>2.2 Objectifs</u>	32
----------------------------	----

<u>2.3 Données collectées</u>	33
-------------------------------------	----

<u>2.4 Méthodes statistiques</u>	33
--	----

<u>2.5 Méthodes immunohistochimiques</u>	34
--	----

3-RESULTATS.....	36
------------------	----

<u>3.1 Caractéristiques des patientes</u>	36
---	----

<u>3.2 Caractéristiques des traitements</u>	38
---	----

<u>3.3 Caractéristiques longs-survivants / courts-survivants</u>	40
--	----

<u>3.4 Probabilité d'appartenir au groupe long-survivant</u>	45
--	----

<u>3.5 Facteurs pronostiques</u>	48
--	----

<u>3.6 Profil immun et survie</u>	50
---	----

4-DISCUSSION.....	52
-------------------	----

5-CONCLUSION.....	56
-------------------	----

6-ANNEXES.....	57
----------------	----

7-BIBLIOGRAPHIE.....	74
----------------------	----

8-SERMENT D'HIPPOCRATE.....	83
-----------------------------	----

9-RESUME.....	84
---------------	----

1-INTRODUCTION

Les carcinomes épithéliaux de l'ovaire sont la 4^e cause de décès par cancer chez la femme et la première cause de décès par cancer gynécologique : environ 5 200 nouveaux cas de cancer de l'ovaire et des annexes utérines sont diagnostiqués chaque année en France, avec un taux d'incidence de 7,5 cas pour 100 000 personnes-années. Avec près de 3500 décès annuels, le taux de mortalité est de 3,9 pour 100 000 (1). L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans. En cas de prédisposition génétique, l'âge au diagnostic est inférieur de 10 ans (2). La survie à 5 ans du diagnostic est de 44%. La mortalité élevée des carcinomes épithéliaux de l'ovaire s'explique par leur diagnostic majoritairement (dans 75% des cas) à un stade avancé (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) stade III et IV). Pour les stades avancés, la survie à 5 ans du diagnostic est de 29% contre 92% au stade précoce (1,2).

Le carcinome séreux ovarien de haut grade (CSOHG) est le plus fréquent des carcinomes épithéliaux de l'ovaire, il représente 60-80% des carcinomes épithéliaux de l'ovaire. Les autres types sont le carcinome séreux de bas grade, le carcinome endométrioïde, le carcinome à cellule claire et le carcinome mucineux. La lésion précurseur du CSOHG est le carcinome séreux intraépithélial tubaire, la mutation TP53 est un événement moléculaire précoce de l'oncogenèse du CSOHG (3).

Le CSOHG est un cancer agressif. Après une réponse clinique complète à la fin du traitement initial dans 50% des cas, 75% des patientes vont récidiver à 12-18 mois. La récurrence est souvent incurable, avec une survie après le diagnostic qui est généralement de 36 à 50 mois. Cependant, pour 15-20% des patientes, la survie dépasse les 60 mois. Ces patientes sont considérées comme des longues-survivantes (LS) (4).

Les facteurs de risque de CSOHG sont : un nombre élevé d'ovulations (absence de grossesse, âge jeune des premières règles et ménopause tardive), le tabagisme, l'endométriose, le syndrome des ovaires polykystiques et une histoire familiale de cancer de sein-ovaire (5-7). Des prédispositions génétiques sont bien établies : 15-20% des patientes atteintes de CSOHG présentent une mutation constitutionnelle des gènes BRCA 1 ou BRCA 2 (8). BRCA est un gène suppresseur de tumeur. La réparation des dommages de l'ADN dépend de mécanismes impliquant BRCA. En cas de mutation constitutionnelle BRCA, la voie de la recombinaison homologue devient déficiente (Homologous Recombination Deficiency HRD) à l'issue d'une seule mutation inactivatrice du second allèle du gène BRCA, ce qui est une prédisposition

majeure de cancer du sein et de l'ovaire. Le risque cumulé de cancer de l'ovaire à 80 ans est de 1% dans la population générale contre 44% - 49% et 17% - 21% respectivement pour les mutations constitutionnelles BRCA 1 et BRCA 2 (9,10). Cela correspond à un facteur de risque fort qui justifie une prévention par annexectomie bilatérale prophylactique après réalisation du projet parental à partir de 40 ans (11). Plus fréquemment, des mutations tumorales des gènes de réparation de l'ADN sont retrouvées : dans l'étude PAOLA 1, parmi les 806 patientes dont 97% de CSOHG, 30% arboraient des mutations tumorales de BRCA. De plus, une mutation tumorale de gènes de la recombinaison homologue est présente dans 50% des CSOHG, soit 20% de HRD hors BRCA. La moitié des CSOHG ne peuvent pas réparer les lésions doubles brins. Le CSOHG est aussi fréquemment associé aux mutations tumorales de TP53, de CDK12 (cycline dépendante kinase), et des voies de signalisation PI3K, RAS, Notch, FoxM1 (3,6). Le CSOHG est génétiquement hautement instable (2,12,13).

Les résultats sont contradictoires en ce qui concerne les facteurs pronostiques du CSOHG, du fait de l'hétérogénéité de cette population (2). Les facteurs pronostiques cliniques retrouvés sont : l'âge, le Performans Status, le stade au diagnostic, la maladie résiduelle après chirurgie de cytoréduction et un intervalle libre sans progression supérieur à 18 mois après une chimiothérapie à base de sels de platine (8-10,17-19). En facteur pronostique biologique, la cinétique périopératoire du CA125 est associée à la survie globale (20). Des facteurs prédictifs de réponse aux traitements sont connus : la mutation de gènes de la recombinaison homologue, BRCA et non-BRCA, confère une meilleure chimiosensibilité et améliore la survie sans progression et la survie globale (21-23). D'autres facteurs prédictifs sont à l'étude comme la constante d'élimination cinétique du CA125 modélisée KELIM, indicateur de chimiosensibilité tumorale primaire (24).

Le traitement initial du CSOHG avancé repose sur une résection chirurgicale complète et une chimiothérapie adjuvante. Le principe de la chirurgie est une chirurgie d'exérèse complète avec pour objectif l'absence de maladie résiduelle (chirurgie R0) par une équipe de chirurgiens gynécologiques et digestifs entraînée. La chirurgie est standardisée et inclut une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, un debulking tumoral et une omentectomie. L'absence de maladie résiduelle est un facteur pronostic favorable fort. Pour une chirurgie complète R0, la médiane de survie est de 69 mois (survie à 5 ans de 55%) contre une médiane de survie de 31 mois et 15 mois respectivement pour les résidus tumoraux de 1-10mm (R1) et >1cm (R2) (survie à 5 ans de 16% et 13%) (17). La chirurgie première a longtemps été le standard sauf en cas d'impossibilité de résection complète ou d'inopérabilité d'emblée (PS \geq 2 ou envahissement mésentérique étendu) où une chirurgie intervallaire après 3 cycles de chimiothérapie

néoadjuvante (CTNA) puis une reprise de chimiothérapie adjuvante était réalisée. La chirurgie intervallaire est possible en cas de réponse à la CTNA (90% de taux de réponse) (18). Le choix entre chirurgie première ou chirurgie intervallaire est important. La chirurgie intervallaire n'est pas inférieure à la chirurgie première en survie globale et en survie sans progression (25-27). Le taux de chirurgie optimale (R0 et R1) après chirurgie première vs chirurgie intervallaire varie selon les études : 41-63% et 58-84% (18,25,26,28). La CTNA pourrait diminuer la morbidité opératoire (25,26) mais ces résultats ne sont pas constants avec une mortalité et une morbidité pouvant être similaire (18). Point important, des différences de survie ont été observées : avec une chirurgie optimale, la survie est supérieure après chirurgie première avec 50% contre 30% de survie à 5 ans (18). Une augmentation de survie avec chirurgie première a aussi été retrouvée en cas de stade IIIC et de moindre extension métastatique (≤ 45 mm), à l'inverse des stades IV avec une maladie métastatique >45 mm qui ont une augmentation de survie dans le groupe CTNA (25). Une sélection des patients entre chirurgie première et CTNA est proposée : chirurgie première pour les patients stade IIIC pour qui une chirurgie R0 est possible et CTNA pour les stades IV et les maladies considérées comme inopérables idéalement évaluées par coelioscopie. (29).

La Chimio-Hyperthermie IntraPéritonéale (CHIP), qui permet de fortes concentrations de chimiothérapie au contact tumoral et dont l'effet cytotoxique est accentué par l'hyperthermie, a démontré une augmentation de survie globale de 12 mois pour les patientes non éligibles à une résection macroscopique complète initiale et traitées par CTNA (30). Sa place réelle reste en cours d'investigation. La chimiothérapie intrapéritonéale est efficace, le cisplatine et paclitaxel intrapéritonéal a montré un bénéfice en survie globale important de près de 16 mois par rapport au cisplatine et paclitaxel systémique chez les patientes FIGO III opérées de façon optimale (survie globale de 65.6 mois contre 49.7 mois), mais avec des toxicités plus importantes et une qualité de vie initiale diminuée (31).

La référence pour la chimiothérapie adjuvante est l'association carboplatine et paclitaxel pour un minimum de 6 cycles (32). L'objectif est la rémission complète, qui est obtenue dans 80% des cas. Les essais avec d'autres chimiothérapies adjuvantes ont montré des résultats inférieurs à la combinaison carboplatine paclitaxel. Le bévacicumab, un anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor (VEGF-R), en association à la combinaison carboplatine paclitaxel améliore la prise en charge initiale en ciblant l'angiogenèse facteur de progression, avec un bénéfice en survie sans progression de 4-6 mois (33-37).

Au cours de ces dernières années les inhibiteurs de Poly-ADP-Ribose Polymérase (PARP inhibiteurs (PARPi)) ont été développés, conduisant à une amélioration significative des temps

sans récurrence. PARP est impliquée dans la réparation de l'ADN par excision de base. Dans les tumeurs BRCA mutées, les PARPi conduisent à l'accumulation de cassures simple brin qui aboutissent à des cassures double brins non réparées entraînant la mort des cellules tumorales. C'est le concept de létalité synthétique (38-40). L'olaparib, premier PARPi commercialisé est indiqué en maintenance après une chimiothérapie à base de platine en première ligne ou en rechute platine sensible chez les patientes mutées BRCA en somatique ou germinale. De plus, il a été démontré que l'efficacité des PARPi est majeure même en l'absence de mutation BRCA avec une amélioration de la survie sans progression d'environ 30% dans toute la population (12,41).

Le traitement de la rechute est axé sur la chimiothérapie. Le choix du traitement dépend des caractéristiques de la tumeur, du type de traitement antérieur et du délai de la rechute. La rechute est considérée comme platine sensible quand elle survient au-delà de 6 mois après la fin de la chimiothérapie initiale à base de platine et est très sensible quand elle survient au-delà de 12 mois (19). L'intervalle libre sans platine est un indicateur très important. En effet, un intervalle libre sans platine long est associé à une meilleure sensibilité à un retraitement par platine. La chimiothérapie de la rechute platine sensible est un doublet à base de platine, et peut consister en un traitement par carboplatine et doxorubicine liposomale pégylée qui est supérieure à l'association carboplatine et paclitaxel (42,43). Les PARPi ont permis une amélioration de la survie des patientes en rechute platine sensible (44,45), avec une efficacité majorée en cas de mutation BRCA ou d'HRD (45). Le niraparib (PARPi) est indiqué indépendamment du statut BRCA en entretien à partir de la 2e ligne chez les patientes sensibles au platine. En cas de rechute platine résistante sera proposée une monothérapie ou une combinaison sans platine (46).

L'ajout de bévacizumab a démontré un bénéfice dans le traitement de la rechute platine sensible et platine résistante (47-49).

La place de la chirurgie de la rechute est incertaine : la maladie résiduelle initiale est un facteur pronostique majeur et les récurrences sont principalement abdominales accessibles à une reprise chirurgicale mais il n'y a pas eu de preuve d'augmentation de survie (50-53). La place de la CHIP en situation de rechute est débattue, l'étude randomisée prospective française CHIPOR évaluant la place de la CHIP dans les récurrences de cancer de l'ovaire platine sensible est en cours pour répondre à cette question.

Le profil moléculaire tumoral est déterminant. L'activation de la motilité, de la survie cellulaire, la sensibilité ou l'apparition de résistance au traitement et probablement la résécabilité dépendent de la biologie tumorale (54). L'immunothérapie a démontré son efficacité dans certaines tumeurs solides ou dans le lymphome de Hodgkin. Des biomarqueurs prédictifs de réponse aux

traitements d'immunothérapie existent, comme PDL1 qui est un point de contrôle immunitaire. Dans l'ovaire, les études avec l'immunothérapie montrent une efficacité modeste. La combinaison anti-PDL1 Avelumab et chimiothérapie par Caelyx montre un bénéfice dans le sous-groupe PDL1+ avec des taux de réponse de 18.5% contre 3.4% en cas de PDL1 négatif (55). Il est nécessaire de mieux caractériser les biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie pour améliorer la prise en charge des cancers de l'ovaire (56).

Microenvironnement et cancer

Le contrôle immunitaire anti-tumoral est primordial car l'échappement immunitaire est un facteur clé de la tumorigénèse (57). L'analyse du microenvironnement immunitaire apporte des données précieuses : l'étude des lymphocytes a montré qu'un plus grand nombre de lymphocytes infiltrants la tumeur (Tumor-Infiltrating Lymphocytes TILs), surtout de lymphocytes T (LT) CD8+ cytotoxiques est associé à une meilleure survie. Les tumeurs HRD plus enrichies en TILs et les tumeurs BRCA mutées aux ratios élevés de TILs CD8+/CD4+ et de LT péri-tumoraux élevés ont des survies allongées avec 70.9 mois contre seulement 35.8 mois pour les tumeurs non HRD aux TILs plus rares (23,58-62). Ainsi, un infiltrat immunitaire lymphocytaire important en LT prédit la survie globale. Le microenvironnement immunitaire a donc des caractéristiques particulières pronostiques, qui pourraient avoir des implications thérapeutiques. Plusieurs cellules immunitaires sont présentes, en un système complexe, qui modulent l'immunosuppression des cellules tumorales : les Lymphocytes T $\gamma\delta$ (LT $\gamma\delta$) (composés de chaînes γ et δ) sont des LT régulateurs (LTreg) habituellement favorables au contrôle immunitaire anti-tumoral mais des données montrent que leur présence est associée à un moins bon pronostic (63). D'autres cellules sont régulatrices comme les LTreg FoxP3+ et les cellules myéloïdes immatures suppressives (Myeloid Derived Suppressive Cells (MDSC)). Des points de contrôle immunitaires, comme CTLA4 ou PD1/PDL1, sont une cible pour restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale.

Des études de phase I dans le cancer de l'ovaire en rechute ont montré des réponses faibles à l'immunothérapie en monothérapie de 11-15%, même pour les sous-groupes PDL1+ et BRCA mutés (64-66). Pourtant, la présence de nombreux TILs, l'expression de PDL1 et la charge mutationnelle élevée des CSOHG HRD en fait de bons candidats potentiels de réponse à l'immunothérapie. Une meilleure compréhension de la complexité des voies de régulation immunitaire est nécessaire pour de nouvelles approches thérapeutiques.

Des médiateurs inflammatoires ont aussi un rôle et altèrent le microenvironnement tumoral. La voie de signalisation de l'IL17B/IL17 récepteur B (IL17RB) est identifiée comme pro-tumorale dans différents types de cancer par une augmentation de la production de chimiokines

et cytokines qui favorisent le recrutement de macrophages dans le microenvironnement tumoral, stimulant ainsi la croissance tumorale et la résistance aux traitements (67).

Dans le cancer colorectal, les patients sont sélectionnés sur leur statut immunohistochimique (IHC) microsatellitaire instable (MSI) avec des tumeurs MSI immunogènes qui sont répondeuses à l'immunothérapie (68). De plus, des scores IHC se développent pour sélectionner des patients non MSI qui ont un contrôle immunitaire préexistant prédictif de réponse à l'immunothérapie. La même stratégie se développe dans le cancer de l'endomètre pour lequel un tiers des patientes présente une déficience du système mismatch-repair, tumeurs génétiquement instables immunogènes, qui ont des réponses aux anti PD1 et PDL1 favorables (69,70).

Le rationnel de notre étude est d'explorer les caractéristiques du profil immunitaire des patientes LS de CSOHG afin d'identifier des biomarqueurs spécifiques pronostiques et prédictifs favorables et ainsi cibler les patients pouvant bénéficier de traitements spécifiques.

Schéma 1: Microenvironnement tumoral immun

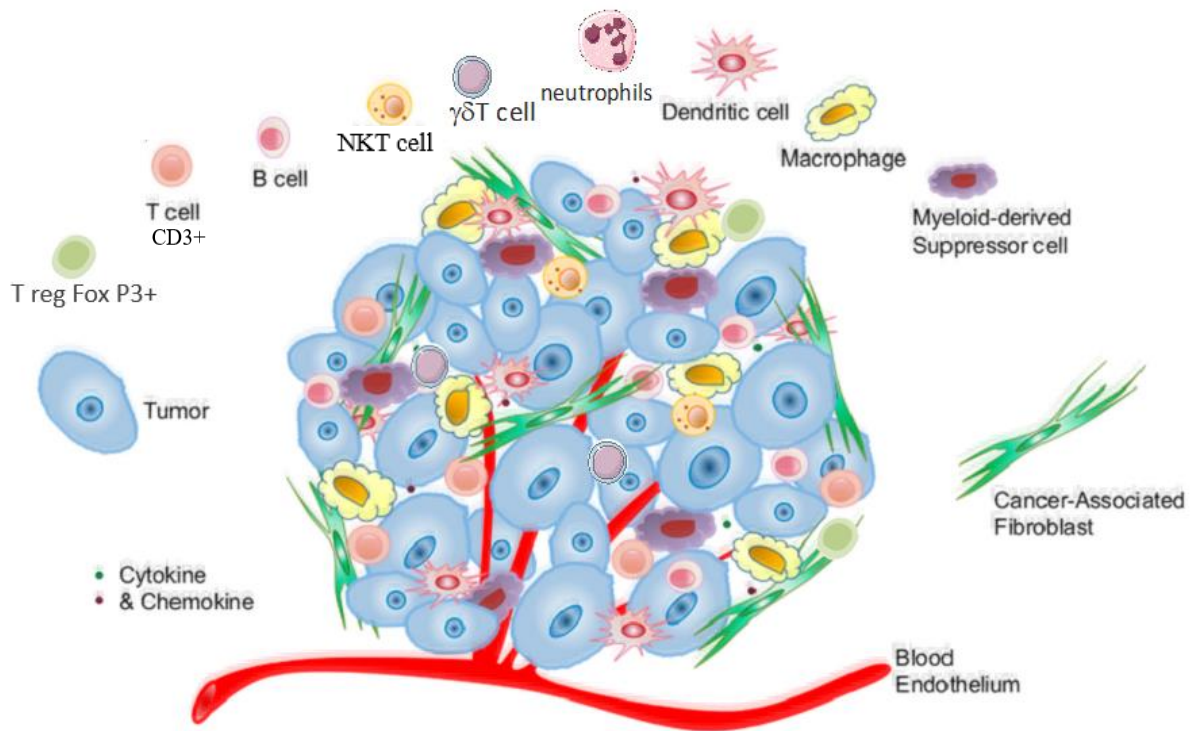
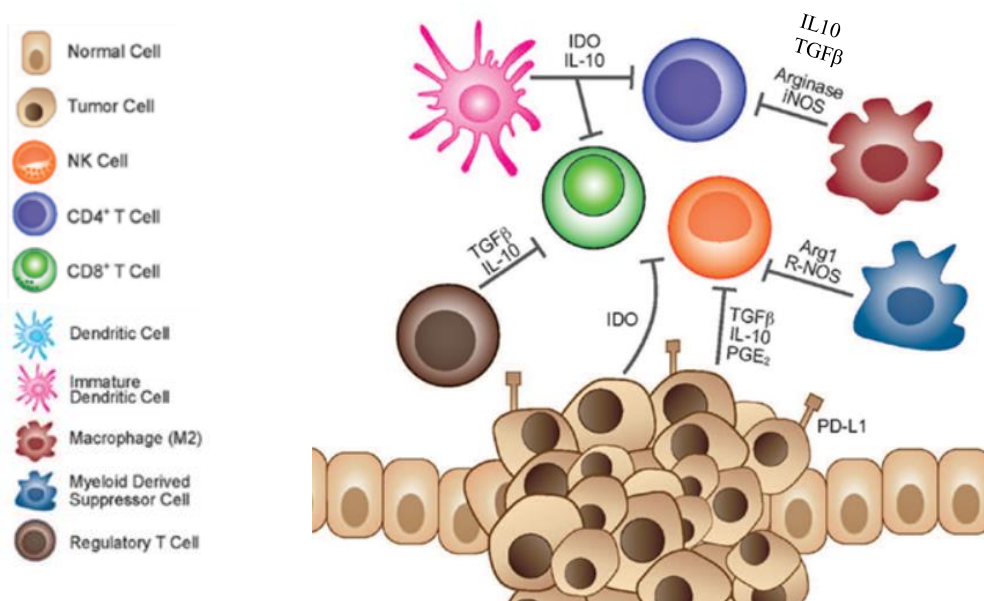


Schéma 2 : Interactions dynamiques microenvironnement - tumeur



ETUDE IMMUNOV

**CARACTERISATION DU PROFIL IMMUN DES PATIENTES LONGUES-
SURVIVANTES TRAITEES POUR CARCINOME SEREUX TUBO-OVARIEN DE
HAUT GRADE.**

2-MATERIEL ET METHODES

2.1 Type d'étude et population :

L'étude IMMUNOV est une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, à partir de la base de données des 698 patientes suivies pour cancers de l'ovaire à l'Institut du Cancer de Montpellier de 2000 à 2020. Parmi ces 698 patientes, 120 sont des longues-survivantes.

Les critères d'inclusion étaient les patientes atteintes de carcinome séreux ovarien de haut grade (CSOHG), tubaire ou péritonéal de stade FIGO III ou IV, âgées de plus de 18 ans et ayant exprimé leur non opposition à l'utilisation à des fins de recherche des prélèvements réalisés au cours de leur prise en charge. Etaient incluses les patientes qui n'avaient pas reçu de traitement avant prélèvement pour ne pas modifier la biologie tumorale.

Etaient exclues les patientes ayant un antécédent d'autre cancer dans les 5 années précédant le diagnostic de CSOHG, sauf pour les cancers sans impact pronostic (carcinomes in situ du sein ou du col de l'utérus, carcinome utérin de stade I ou autre cancer de même pronostic).

Devant une médiane de survie des patientes atteintes de CSOHG atteignant les 50 mois, une survie supérieure à 60 mois a été retenue pour définir les LS afin que la probabilité de décès secondaire à la maladie soit clairement diminuée chez les LS. Les patientes aux survies plus courtes, inférieures à 60 mois, étaient définies comme courtes-survivantes (CS).

Pour éviter les biais de confusion, les patientes LS ont été appariées avec les CS selon les principaux facteurs pronostiques connus : l'âge, la maladie résiduelle et la sensibilité à la première ligne de chimiothérapie.

2.2 Objectifs :

L'objectif principal était de caractériser le profil moléculaire et immunitaire de la population LS de CSOHG par immunohistochimie à la recherche de facteurs pronostiques de survie.

L'objectif secondaire était l'étude des mécanismes de contrôle immunitaire anti-tumoraux des LS.

2.3 Données collectées :

Les données de la database comportaient la date de diagnostic ; l'histologie tumorale ; le Performance Status (PS) selon l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ; le stade selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) ; le dosage du marqueur CA125 ; l'index de carcinose péritonéale (Peritoneal Cancer Index PCI) ; l'atteinte ganglionnaire ; les données détaillées du traitement (chirurgie première ou d'intervalles, maladie résiduelle, chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, type de chimiothérapie, et le nombre de lignes de chimiothérapie) ; le statut mutationnel constitutionnel et somatique BRCA 1 et 2 ; l'information sur la rechute ; la survie sans progression ; l'intervalle libre sans traitement ; la date du dernier suivi ou du décès.

L'étude a été réalisée en accord avec les recommandations de bonne pratique et a été approuvée par le Comité de Recherche Translationnelle de Montpellier (N°ICM-CORT-2019-15).

2.4 Méthodes statistiques

Un échantillonnage a été réalisé à partir de la base de donnée des cancers de l'ovaire. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé pour détecter une différence moléculaire de 30% chez les CS et 60% chez les LS. Pour une puissance de 80% et un risque alpha bilatéral de 5%, 42 patientes par groupe étaient nécessaires. Quarante-neuf patientes ont été incluses, soit 49 patientes par groupe.

Analyse descriptive

Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les catégories manquantes ont été dénombrées. Les pourcentages ont été calculés par rapport à la population totale hors données manquantes. Le test du Chi-2 a été utilisé pour la comparaison des proportions (ou test exact de Fisher si les fréquences attendues étaient inférieures à 5). Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés par la méthode exacte Binomiale. Les variables quantitatives ont été décrites par le nombre d'observations (N), la médiane, le minimum et le maximum. Les tests de Kruskal-Wallis ou Wilcoxon ont été utilisés pour la comparaison des distributions des variables quantitatives.

Régression logistique

Un modèle logistique a été utilisé pour étudier les facteurs prédictifs de l'appartenance au groupe LS. Toutes les variables dont la p-value était inférieure ou égale à 0,10 en univarié ont été

incluses dans la construction du modèle multivarié dans une procédure de sélection pas à pas descendante. A la fin, les variables significatives conservées dans le modèle multivarié final sont présentées.

Analyse de survie

Le suivi médian a été mesuré en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier. La durée du suivi est définie par l'intervalle de temps entre la date de chirurgie et la date de dernière nouvelle, le décès étant censuré.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médians de survie. Les distributions de survie ont été comparées par le test du Log-rank.

Les Hazard Ratios et leurs intervalles de confiance (IC95%) ont été estimés par un modèle à risque proportionnel de Cox. Toutes les variables dont la p-value $\leq 0,10$ en univarié ont été incluses dans la construction du modèle de Cox multivarié dans une procédure de sélection pas à pas descendante.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à $\alpha=5\%$ ($p < 0.05$).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA v16.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) par l'Unité de Biostatistiques de l'Institut du Cancer de Montpellier.

2.5 Méthodes immunohistochimiques :

Les lames de tissus tumoraux et de tissus sains inclus en blocs de paraffine ont été désarchivées du laboratoire de pathologie de l'Institut du Cancer de Montpellier et préparées.

Le microenvironnement tumoral a été caractérisé par immunohistochimie pour étudier les mécanismes de contrôle immun. Ainsi ont été caractérisés :

- L'infiltrat lymphocytaire (Tumor-Infiltrating Lymphocytes TILs) :
 - Par les lymphocytes T : exprimant CD3.
 - Par les sous populations de LT d'intérêt dans le contrôle immun : les LT CD8 cytotoxiques, les LT FoxP3+ régulateurs, les LT $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta$) effecteurs et régulateurs.

- Les macrophages (CD163) et granulocytes (CD66b).

- L'expression de PDL1 qui est un point de contrôle immun.
- Les voies pro-inflammatoires IL17RB/IL17B.

Nous avons utilisé un système, appelé PT-link (Dako), permettant de déparaffiner et réhydrater les lames simultanément et aussi de démasquer les antigènes.

En fonction de l'anticorps utilisé (Annexe 1), cette étape est réalisée soit dans un tampon à pH acide, soit dans un tampon à pH basique porté à température (15 minutes à 95°C puis redescende à 65°C). Ensuite, les peroxydases endogènes sont bloquées par l'application d'une solution contenant de l'eau oxygénée.

Après rinçage, les lames sont incubées avec l'anticorps primaire pendant, selon l'anticorps, 20 à 30 min à température ambiante. Après rinçage, la présence de la liaison de l'anticorps primaire à son antigène est révélée par l'utilisation d'un polymère couplé à des anticorps secondaires anti-souris et anti-lapin et à des enzymes HRP (Horseradish Peroxidase).

Ensuite, le substrat de l'HRP, la DAB (3,3'-Diaminobenzidine), est utilisé pour détecter la présence spécifique des antigènes reconnus par les anticorps primaires par la formation d'un précipité brun. Enfin, les lames sont contre-colorées avec de l'hématoxyline pour visualiser les cellules puis déshydratées et recouvertes d'une lamelle de verre pour analyse microscopique. Les conditions d'immunomarquage utilisées sont détaillées en Annexe 1.

Toutes les lames ont été évaluées par un anatomopathologiste spécialisé en onco-gynécologie.

3-RESULTATS

3.1 Caractéristiques des patientes :

Quatre-vingt-dix-huit patientes ont été incluses dans IMMUNOV. L'âge médian était de 61 ans dans le groupe LS [21-77] et 62 ans dans le groupe CS [32-78]. Trente-huit LS (77.6%) avaient un âge au diagnostic de moins de 65 ans contre 30 CS (61.2%). Une majorité présentait un stade FIGO III (87.8% chez les LS et 83.7% chez les CS).

Le statut BRCA était connu pour 35 des LS (71.4%) et 8 des CS (16.3%). Il y avait plus de mutation BRCA dans le groupe LS (42.9%) que dans le groupe CS (25%). La différence était non significative.

Un taux de CA125 au diagnostic était anormal pour 91.9% des LS et 89.5% des CS, et un envahissement ganglionnaire était histologiquement présent pour 81.3% des CS contre 73.3% des LS.

Une majorité des patientes avaient un PS à 0-1 (93.2% des LS et 91.7% des CS). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les caractéristiques cliniques des 2 groupes (Tableau 1).

La localisation du prélèvement tumoral était ovarienne pour 64 patientes (65.3%), tubaire pour 4 patientes (4.1%), ou au niveau de greffes péritonéales soit au péritoine pour 29 patientes (29.6%) soit colique pour 1 patiente (1%).

Les greffes péritonéales se font par dissémination de contiguïté, avec une biologie proche de celle de l'ovaire/trompe (Annexe 2).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques

Variable	Echantillon total (n=98) N (%)	LS (n=49) N (%)	CS (n=49) N (%)	p value
Médiane [min-max]				
Age au diagnostic	61 [21-78]	61 [21-77]	62 [32-78]	0.307
<65ans	68 (69.4)	38 (77.6)	30 (61.2)	0.080
≥65ans	30 (30.6)	11 (22.5)	19 (38.8)	
PS selon l'OMS				1
0-1	85 (92.4)	41 (93.2)	44 (91.7)	
2	7 (7.6)	3 (6.8)	4 (8.3)	
Manquants	6	5	1	
Stade FIGO				0.564
III	84 (85.7)	43 (87.8)	41 (83.7)	
IV	14 (14.3)	6 (12.2)	8 (16.3)	
CA 125				1
Normal	7 (9.3)	3 (8.1)	4 (10.5)	
Anormal	68 (90.7)	34 (91.9)	34 (89.5)	
Manquants	23	12	11	
Mutation BRCA tumoral /germinal				0.729
BRCA1 muté	13 (30.2)	11 (31.4)	2 (25)	
BRCA2 muté	4 (9.3)	4 (11.4)	0 (0)	
Non mutés	26 (60.5)	20 (57.1)	6 (75)	
Manquants	55	14	41	
Métastases				1
Pleural	8 (61.5)	3 (60)	5 (62.5)	
Viscéral	5 (38.5)	2 (40)	3 (37.5)	
Manquants	85	44	41	
Atteinte ganglionnaire				0.362
N-	21 (22.6)	12 (26.7)	9 (18.8)	
N+	72 (77.4)	33 (73.3)	39 (81.3)	
Manquants	5	4	1	

n= nombre de patientes ; BRCA tumoral/germinal = mutation somatique ou constitutionnelle de BRCA ; N+ =envahissement ganglionnaire histologique ; N- = pas d'envahissement ganglionnaire histologique

3.2 Caractéristiques des traitements :

Quatre-vingt-deux patientes (83.7%) (Tableau 2) ont eu une chirurgie première.

La maladie résiduelle était nulle pour 32 LS (65.3%) et 31 CS (63.3%).

L'Index de Carcinose Péritonéale (PCI) était inférieur à 17 pour 33 LS (70.2%) et 24 CS (51.1%). La différence n'était pas significative ($p = 0.057$).

Seize patientes (16,3%) ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

Une première ligne de chimiothérapie par sels de platine et taxanes a été réalisée pour 42 LS (87.5%) et 42 CS (89.3%).

La sensibilité à la première ligne de chimiothérapie était significativement plus importante chez les LS : 46 LS (93.9%) contre 34 CS (70.8%) ($p = 0.003$).

L'intervalle libre sans traitement supérieur à 18 mois était significativement augmenté parmi les LS : 23 LS (62.2%) contre seulement 5 CS (13.5%) ($p < 0.001$).

La survie sans progression supérieure à 18 mois était aussi significativement augmentée chez les LS, avec 39 LS (79.6%) contre 11 CS (22.9%).

Tableau 2 : Caractéristiques des traitements

Variable	Total (n=98) N(%)	LS (n=49) N (%)	CS (n=49) N (%)	p value
Type de chirurgie				1
Chirurgie première	82 (83.7)	41 (83.7)	41 (83.7)	
Chirurgie d'intervalle	16 (16.3)	8 (16.3)	8 (16.3)	
Maladie résiduelle				0.833
Nulle	63 (64.3)	32 (65.3)	31 (63.3)	
Non nulle	35 (35.7)	17 (34.7)	18 (36.7)	
PCI initial				0.057
<17	57 (60.6)	33 (70.2)	24 (51.1)	
≥17	37 (39.4)	14 (29.8)	23 (48.9)	
Manquants	4	2	2	
CTNA				1
Oui	16 (16.3)	8 (16.3)	8 (16.3)	
Non	82 (83.7)	41 (83.7)	41 (83.7)	
1^{ere} ligne de CT				0.321
Platine / Paclitaxel	84 (88.4)	42 (87.5)	42 (89.3)	
Platine / Endoxan	2 (2.1)	0 (0)	2 (4.3)	
Autres	9 (9.5)	6 (12.5)	3 (6.4)	
Manquants	3	1	2	
Nombre de lignes de CT				0.386
Médiane [rang]	3 [0, 10]	3 [1, 10]	2 [0, 7]	
Manquants	33	12	21	
Sensibilité à la 1^e ligne				0.003
Résistant	17 (17.5)	3 (6.1)	14 (29.2)	
Sensible	80 (82.5)	46 (93.9)	34 (70.8)	
Manquants	1	0	1	
ILST				<0.001
≤18 mois	46 (62.4)	14 (37.8)	32 (86.5)	
>18 mois	28 (37.8)	23 (62.2)	5 (13.5)	
Manquants / pas de L2	24	12	12	
Survie sans progression				<0.001
≤18 mois	47 (48.5)	10 (20.4)	37 (77.1)	
>18 mois	50 (51.6)	39 (79.6)	11 (22.9)	
Manquants	1	0	1	

n= nombre de patientes ; PCI =Peritoneal Cancer Index ; CT= chimiothérapie ; CTNA = chimiothérapie néoadjuvante, ILST= intervalle libre sans traitement

3.3 Caractéristiques des longs-survivants / courts-survivants :

L'analyse du profil immunohistochimique montre des différences d'expression de certains biomarqueurs en fonction du statut LS/CS (Tableau 3) :

- Pour les TILs :
 - Les LT CD8 cytotoxiques : ils sont en nombre inférieur chez les LS avec une médiane à 20 [5-60] contre 25 [10-60] chez les CS (p= 0.007).
 - Les LT : la différence n'est pas significative, seule une tendance à de plus nombreux CD3 chez les CS est observée. Médiane identique à 30 et rang [5-60] pour les CS et [1-60] pour les LS (p= 0.090).
 - Pour les lymphocytes T $\gamma\delta$: un plus grand nombre de TCR $\gamma\delta$ est identifié dans le groupe CS avec une significativité forte (p=0.003) , leur taux est supérieur à 5% des cellules inflammatoires pour 16 CS (32.7%) contre 4 LS (8.2%) . Les médianes respectives sont de 5 [0-15] et 5 [0.5-8] (p= 0.019).

- Pour la voie IL17 :
 - L'expression du récepteur IL17RB :
 - l'IL17RB des cellules inflammatoires du stroma est significativement augmenté, présent chez 7 des LS (14,3%) contre aucune des CS (p= 0.012)
 - l'IL17RB des cellules tumorales est à l'inverse significativement abaissé chez les LS. En effet, le taux de l'IL17RB est inférieur ou égal à 10% pour 31 LS (63.3%) et seulement 19 CS (38.8%) (p= 0.015), les médianes respectives sont de 5 [0-80] pour les LS contre 20 [0-70] pour les CS (p= 0.011).
 - L'expression de l'IL17B :
 - l'IL17B des cellules inflammatoires du stroma est exprimée différemment entre nos deux groupes, avec une présence chez 8 LS (16.3%) et aucune des CS (p= 0.006).
 - Par contre, il n'y a pas de différence pour l'expression de l'IL17B tumorale.

- Pour les macrophages :
 - Un nombre significativement plus élevé de CD163 des cellules inflammatoires du stroma est présent chez les LS ($p= 0.007$). Dix-huit LS (36.7%) ont un taux de CD163 des cellules inflammatoires supérieur à 30 contre seulement 9 CS (18.4%) ($p= 0.042$). Il n'y a pas de différence pour les CD163 tumoraux.

- Infiltrat inflammatoire du stroma :
 - Même sans significativité, il est intéressant de voir que l'infiltrat inflammatoire du stroma est supérieur pour les LS avec une médiane à 30 [10, 70] contre une médiane à 25 [5, 70] pour les CS ($p=0.446$), avec des taux supérieurs à 25% de cellules inflammatoires dans le stroma pour 26 LS (53.1%) et 22 CS (44.9%) ($p=0.419$).

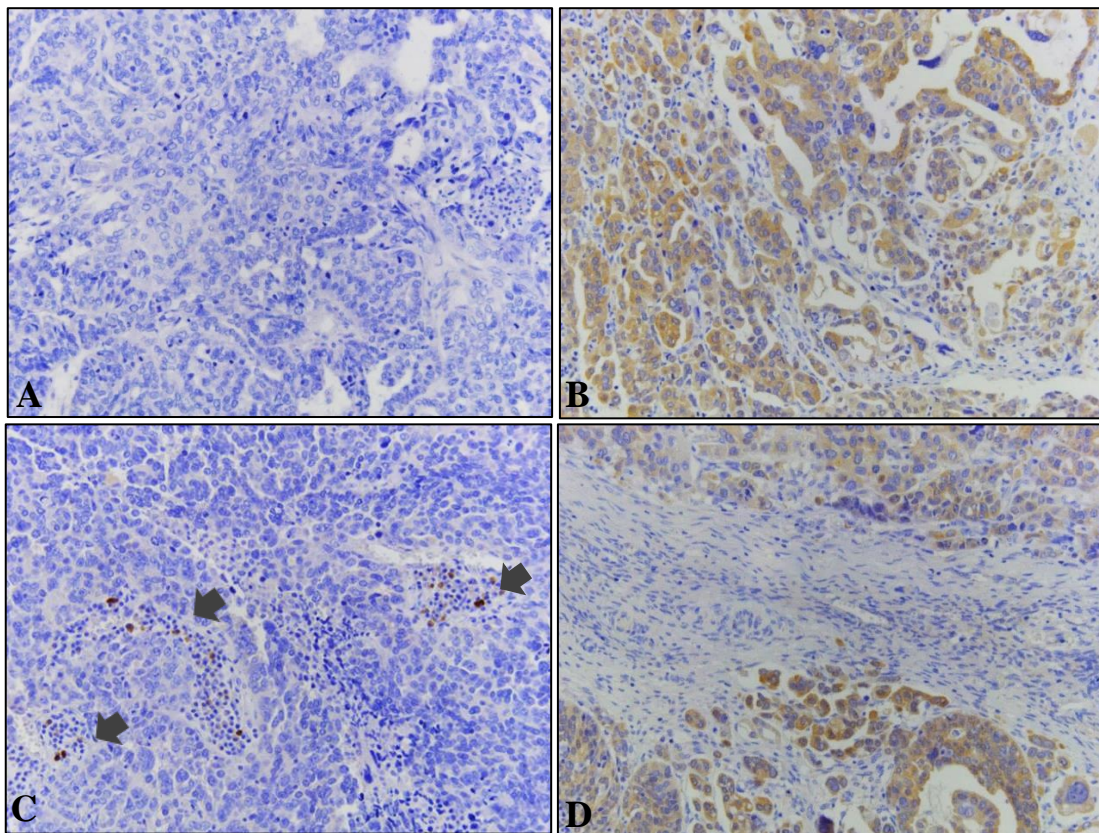
Aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne la présence des TILs LTreg Fox P3+, des granulocytes (CD66b) ni de l'expression tumorale ou lymphocytaire de PDL1 (Annexe 3).

Tableau 3 : Caractéristiques immunohistochimiques selon le statut LS/CS

Variable Médiane [min, max]	Total (n=98) N(%)	LS (n=49) N (%)	CS (n=49) N (%)	p value
CD3	30 [1, 60]	30 [1, 60]	30 [5, 60]	0.090
≤30	70 (71.4)	37 (75.5)	33 (67.4)	
>30	28 (28.6)	12 (24.5)	16 (32.7)	0.371
CD8	25 [5, 60]	20 [5, 60]	25 [10, 60]	0.007
≤25	74 (75.5)	39 (79.6)	35 (71.4)	
>25	24 (24.5)	10 (20.4)	14 (28.6)	0.347
IL17RB cell.inflam				0.012
Absence	91 (92.9)	42 (85.7)	49 (100)	
Présence	7 (7.1)	7 (14.3)	0 (0)	
IL17RB tumeur	10 [0, 80]	5 [0, 80]	20 [0, 70]	0.011
≤10	50 (51)	31 (63.3)	19 (38.8)	
>10	48 (49)	18 (36.7)	30 (61.2)	0.015
IL17B cell.inflam				0.006
Absence	90 (91.8)	41 (83.7)	49 (100)	
Présence	8 (8.2)	8 (16.3)	0 (0)	
TCRγδ	5 [0, 15]	5 [0.5, 8]	5 [0, 15]	0.019
≤5	78 (79.6)	45 (91.8)	33 (67.3)	
>5	20 (20.4)	4 (8.2)	16 (32.7)	0.003
CD163 cell.inflam	30 [0, 60]	30 [10, 60]	30 [0, 60]	0.007
≤30	71 (72.5)	31 (63.3)	40 (81.6)	
>30	27 (27.6)	18 (36.7)	9 (18.4)	0.042
% cell.inflam stroma	25 [5, 70]	30 [10, 70]	25 [5, 70]	0.446
	50 (51)	23 (46.9)	27 (55.1)	0.419
	48 (49)	26 (53.1)	22 (44.9)	

Les marquages représentatifs de l'expression différentielle de l'IL17RB et de LT $\gamma\delta$ selon le statut LS/CS sont présentés dans les figures 1 et 2 :

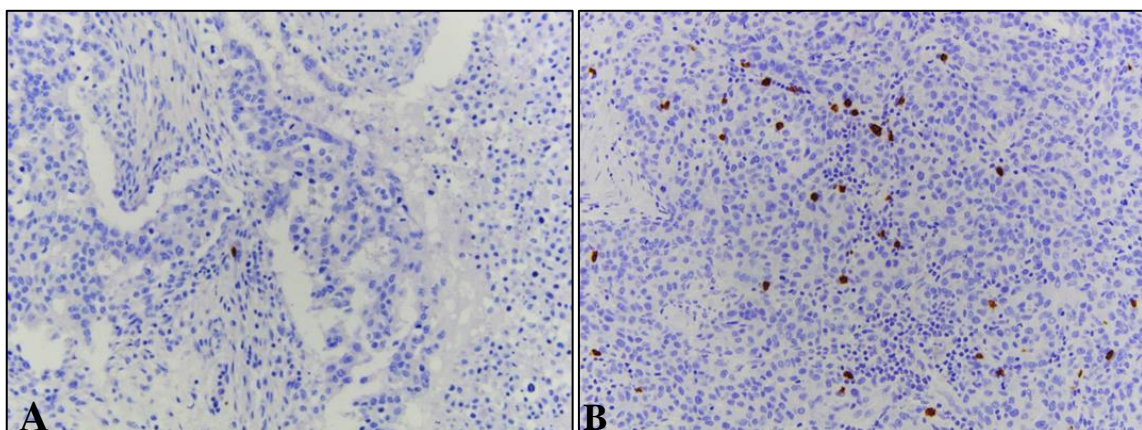
Figure 1 : Marquages de l'expression de l'IL17RB



L'IL17RB tumoral **A** : marquage négatif chez les LS, **B** : positif chez les CS

L'IL17RB des cellules inflammatoires du stroma : **C** marquage positif chez les LS, **D** marquage négatif chez les CS.

Figure 2 : Marquages de l'expression des Lymphocytes T $\gamma\delta$



A : marquage faible TCR $\gamma\delta$ chez une patiente LS

B : marquage positif TCR $\gamma\delta$ chez une patiente CS

Nous avons comparé l'expression des biomarqueurs dans la population de LS et CS dont l'origine est exclusivement l'ovaire et la trompe.

Les résultats principaux sont (Tableau 4) :

- Pour les TILs :
 - Les LT CD8 cytotoxiques : ils sont en nombre inférieur chez les LS avec une médiane à 20 [5-40] contre 25 [10-50] pour les CS ($p < 0.001$). Trente-trois LS (91.7%) ont un taux de LT CD8 inférieur ou égal à 25% des cellules inflammatoires contre 24 CS (75%) ($p = 0.062$).
 - Les LT CD3 : leur nombre est significativement plus élevé chez les CS, avec une médiane à 30 [5-60] contre une médiane à 25 [1-60] pour les LS ($p = 0.028$). Neuf CS (28.1%) ont un taux de LT CD3 supérieur à 30 contre seulement 3 LS (8.3%) ($p = 0.033$).

- Pour la voie de signalisation pro-inflammatoire IL17B/IL17RB :
 - L'expression de l'IL17RB tumoral : son expression est significativement plus faible chez les LS avec une médiane à 5 [0-70] contre une médiane à 30 [0-70] chez les CS ($p = 0.008$). Quatorze LS (38.9%) ont un taux d'IL17RB tumoral supérieur à 10 contre 22 CS (68.7%) ($p = 0.014$).

- Pour les macrophages :
 - Un nombre significativement plus élevé de CD163 des cellules inflammatoires du stroma était présent chez les LS. Médiane à 30 [10-60] contre une médiane à 25 [0-60] pour les CS ($p = 0.041$).

Quatre biomarqueurs sont exprimés différemment selon le statut LS/CS dans la localisation ovaire/trompe : les LT CD3, les macrophages dans le stroma, les LT CD8 et l'expression de l'IL17RB tumoral. Les résultats dans la localisation ovaire et trompe sont les mêmes que ceux de toute la cohorte, hormis une association significative de CD3 avec les CS et l'absence d'association significative pour l'expression de l'IL17B et des LT $\gamma\delta$. A noter toutefois une tendance à une augmentation de LT $\gamma\delta$ chez les CS avec leur taux qui est supérieur à 5% pour 6 CS (18.7%) contre seulement 2 LS (5.6%) ($p = 0.135$) comme dans notre analyse globale.

Tableau 4 : Caractéristiques moléculaires principales selon le statut LS/CS dans la localisation ovaire / trompe

Variable Médiane [min, max]	Total (n=68) N(%)	LS (n=36) N (%)	CS (n=32) N (%)	p value
CD3	30 [1, 60]	25 [1, 60]	30 [5, 60]	0.028
≤30	56 (82.4)	33 (91.7)	23 (71.9)	
>30	12 (17.6)	3 (8.3)	9 (28.1)	0.033
CD163 cell.inflam	30 [0, 60]	30 [10, 60]	25 [0, 60]	0.041
≤30	50 (73.5)	24 (66.7)	26 (81.3)	
>30	18 (26.5)	12 (33.3)	6 (18.8)	0.174
IL17RB tumeur	20 [0, 70]	5 [0, 70]	30 [0, 70]	0.008
≤10	32 (47.1)	22 (61.1)	10 (31.3)	
>10	36 (52.9)	14 (38.9)	22 (68.7)	0.014
CD8	20 [5, 50]	20 [5, 40]	25 [10, 50]	<0.001
≤25	57 (83.8)	33 (91.7)	24 (75)	
>25	11 (16.2)	3 (8.3)	8 (25)	0.062

3.4 Probabilité d'appartenir au groupe long-survivant :

Nous avons réalisé une analyse multivariée des caractéristiques des patientes afin de caractériser des facteurs indépendants de probabilité d'appartenir au groupe LS. Nous avons retrouvé trois facteurs indépendants : le taux d'IL17RB tumoral, le taux de LT $\gamma\delta$ et la survie sans progression.

En effet, parmi les biomarqueurs immunohistochimiques permettant de prédire la probabilité d'appartenance au groupe CS/LS (Tableau 5), deux variables sont significativement associées à une diminution de la probabilité d'appartenir au groupe LS après régression logistique multivariée :

- Le taux d'IL17RB tumoral supérieur à 10% : OR= 0.25 ; IC95% [0.08-0.73] (p=0.009).
- Le taux de LT $\gamma\delta$ supérieur à 5% : OR= 0.14 ; IC95% [0.03-0.61] (p=0.004).

Ainsi, après ajustement sur les autres paramètres, cliniques et immunohistochimiques, un taux par rapport aux cellules inflammatoires supérieur à 10% d'IL17RB tumoral et supérieur à 5% de LT $\gamma\delta$ sont indépendamment associés à une diminution de probabilité d'appartenir au groupe LS.

Tableau 5 : Analyse univariée et multivariée des caractéristiques moléculaires et de la probabilité d'appartenir au groupe LS

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
CD163 cell.inflam				
≤30%	1			
>30%	2.58	[1.02-6.52]		
		p= 0.040		
IL17RB tumeur				
≤10%	1		1	
>10%	0.37	[0.16-0.83]	0.25	[0.08-0.73]
		p =0.015		p =0.009
TCRγδ				
≤5%	1		1	
>5%	0.18	[0.06-0.60]	0.14	[0.03-0.61]
		p =0.002		p=0.004

Les caractéristiques immunohistochimiques complètes et leurs probabilités respectives d'appartenir au groupe LS en régression logistique sont présentées en Annexe 5.

Et, après ajustement sur les autres paramètres cliniques et immunohistochimiques, l'analyse en régression logistique des variables cliniques (Tableau 6) montre que la survie sans progression est associée à la probabilité d'appartenir au groupe LS en analyse multivariée :

- Survie sans progression supérieure à 18 mois : OR=14.55 ; IC95% [4.92-43.07] (p<0.001).

La survie sans progression est indépendamment associée à une augmentation de probabilité d'appartenir au groupe LS.

Par contre, la sensibilité à la première ligne de chimiothérapie n'est pas statistiquement associée à la probabilité d'appartenir au groupe LS en analyse multivariée.

L'intervalle libre sans traitement n'a pas été inclus dans l'analyse multivariée du fait de données manquantes.

Tableau 6 : Analyse univariée et multivariée des principales caractéristiques cliniques et de la probabilité d'appartenir au groupe LS

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Age au diagnostic				
<65 ans	1			
≥65 ans	0.46	[0.19-1.11]		
		p= 0.078		
PCI initial				
<17	1			
≥17	0.44	[0.19-1.03]		
		p= 0.057		
Sensibilité à la 1^e ligne de CT				
Résistant	1			
Sensible	6.31	[1.68-23.72]		
		p= 0.002		
Intervalle libre sans traitement				
≤18 mois	1			
>18 mois	10.51	[3.32-33.31]	NA	
		p < 0.001	NA	
Survie sans progression				
≤18 mois	1		1	
>18 mois	13.12	[4.99-34.51]	14.55	[4.92-43.07]
		p < 0.001		p < 0.001

PCI = Peritoneal Cancer Index ; CT = chimiothérapie ; NA= non applicable.

Les caractéristiques cliniques complètes et leurs probabilités respectives d'appartenir au groupe LS en analyse univariée et multivariée sont présentées en Annexe 6.

3.5 Facteurs pronostiques :

En analyse multivariée, nous avons retrouvé trois facteurs pronostiques indépendants : d'une part le taux d'IL17RB tumoral et l'âge au diagnostic de plus de 65 ans qui sont de mauvais pronostic, et d'autre part la survie sans progression qui est un facteur de bon pronostic.

En effet, notre analyse univariée montre des seuils significatifs pour les biomarqueurs de la voie pro-inflammatoire de l'IL17B/IL17RB et les LT $\gamma\delta$ (Tableau 7), et l'analyse multivariée révèle une association statistiquement significative pour le taux d'IL17RB tumoral : HR (>10%) = 1.89, IC95% [1.20-2.96], p= 0.006.

Tableau 7 : Facteurs pronostiques immunohistochimiques en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Cox

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
IL17RB tumeur				
≤10%	1		1	
>10%	1.94	[1.24-3.02]	1.89	[1.20-2.96]
	p =0.004		p =0.006	
IL17B cell.inflam				
Absence	1			
Présence	0.38	[0.15-0.93]		
	p =0.015			
TCR$\gamma\delta$				
≤5%	1			
>5%	1.98	[1.17-3.38]		
	p =0.018			

Et aussi , après régression logistique, certains facteurs cliniques ont été identifiés comme facteurs pronostiques (Tableau 8). En analyse multivariée, 2 facteurs cliniques restent pronostiques:

- La survie sans progression supérieure à 18 mois est significativement associée à une augmentation de survie : HR=0.14, IC95% [0.08-0.24], p<0.001.Ce qui confirme le fort impact pronostique connu dans le CSOHG de la survie sans progression.
- L'âge au diagnostic, avec un âge au diagnostic supérieur ou égal à 65 ans qui est un facteur pronostique négatif : HR (≥65 ans)=1.93, IC95% [1.21-3.08], p= 0.007.

Tableau 8 : Facteurs pronostiques cliniques significatifs en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Cox

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Age au diagnostic				
<65 ans	1		1	
≥65 ans	1.86	[1.18-2.94]	1.93	[1.21-3.08]
	p= 0.010		p= 0.007	
Atteinte ganglionnaire				
N-	1			
N+	1.71	[0.97-3.02]		
	p= 0.050			
Maladie résiduelle				
Nulle	1			
Non nulle	1.79	[1.15-2.81]		
	p= 0.012			
PCI initial				
<17	1			
≥17	1.92	[1.22-3.02]		
	p= 0.006			
Sensibilité L1				
Résistant	1			
Sensible	0.29	[0.17-0.51]		
	p <0.001			
Survie sans progression				
≤18 mois	1		1	
>18 mois	0.14	[0.08-0.24]	0.14	[0.08-0.24]
	p <0.001		p <0.001	

L1 = 1^e ligne de chimiothérapie

Au total, après ajustement sur tous les paramètres, les facteurs pronostiques négatifs sont l'âge au diagnostic supérieur à 65 ans et un taux d'IL17RB tumoral supérieur à 10% à l'inverse de la survie sans progression supérieure à 18 mois qui est un facteur pronostique positif.

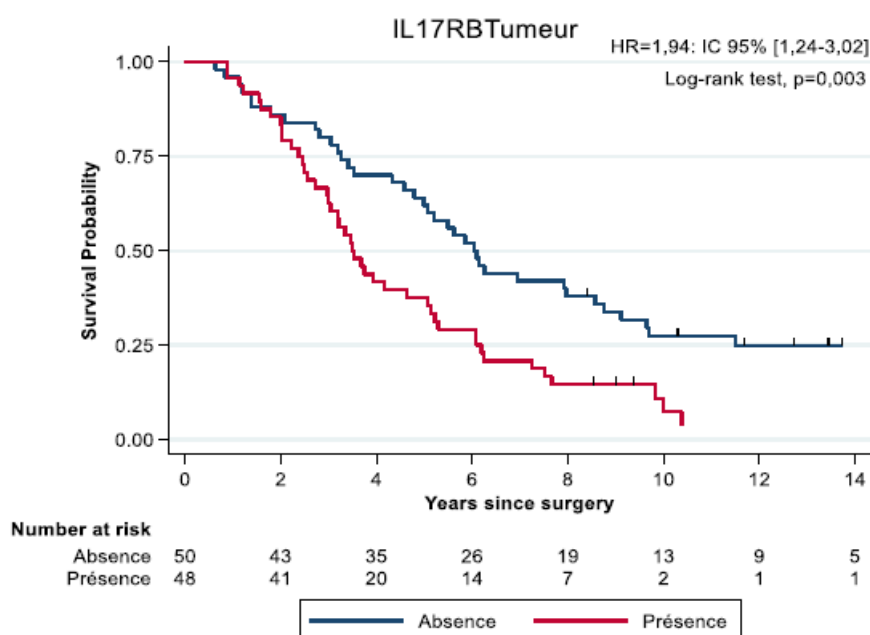
3.6 Profil immun et survie :

Parmi les 49 patientes LS, 33 étaient décédées à la date de dernière mise à jour de la database (décembre 2019) et 16 étaient encore vivantes. Le délai médian de survie des 33 patientes LS décédées était de 6.29 ans [5.07-14.18]. Le délai médian de survie des patientes encore en vie à la date des dernières nouvelles était de 13.07 ans [8.36-18.55]. Les 49 patientes CS étaient toutes décédées, leur délai médian de survie était de 2.72 ans [0.63-4.98].

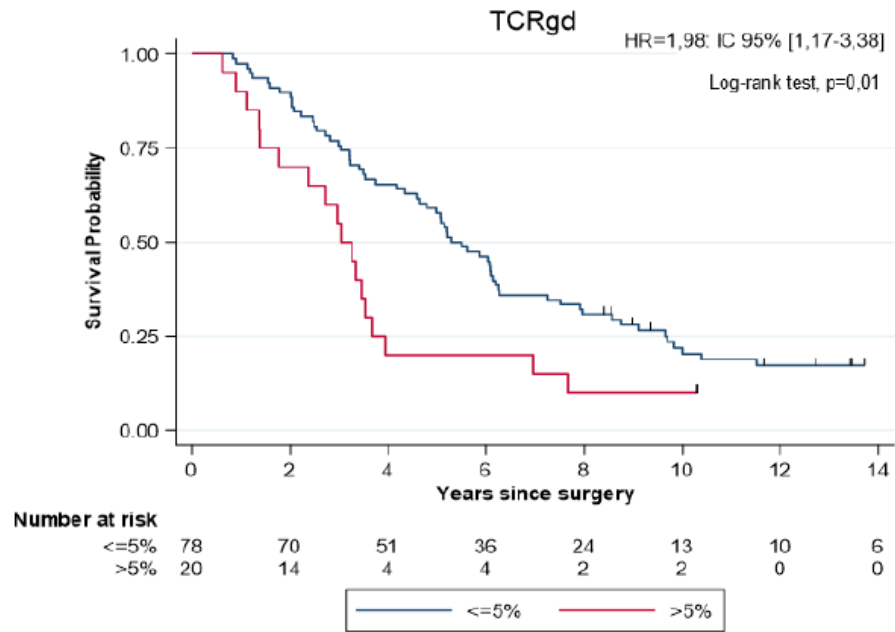
Dans notre cohorte, nous avons identifié des profils immunohistochimiques associés à des survies allongées.

L'absence de l'IL17RB tumoral et de faibles infiltrations de TCR $\gamma\delta$ < 5% au diagnostic sont corrélés à une augmentation de survie. Ces 2 variables sont associées à la survie.

Courbe 1 : Survie selon l'expression de l'IL17RB tumoral



Courbe 2 : Survie selon le taux de $LT\gamma\delta$



Les courbes de survie selon les facteurs pronostiques cliniques que sont l'âge et la survie sans progression sont présentées en annexe 9.

4-DISCUSSION

Avec un échantillon de 98 patientes LS et CS, IMMUNOV confirme des différences biologiques dans le microenvironnement tumoral caractéristiques des patientes LS atteintes de CSOHG. Surtout, une expression différentielle est montrée pour deux biomarqueurs et est corrélée à une diminution de la survie : un taux supérieur à 10% d'IL17RB tumoral et supérieur à 5% de LT $\gamma\delta$. Il est notable que l'analyse multivariée mette en exergue un facteur biologique, amoindrissant les facteurs pronostiques habituels cliniques dans les CSOHG.

Cytokine IL17B et son récepteur IL17RB

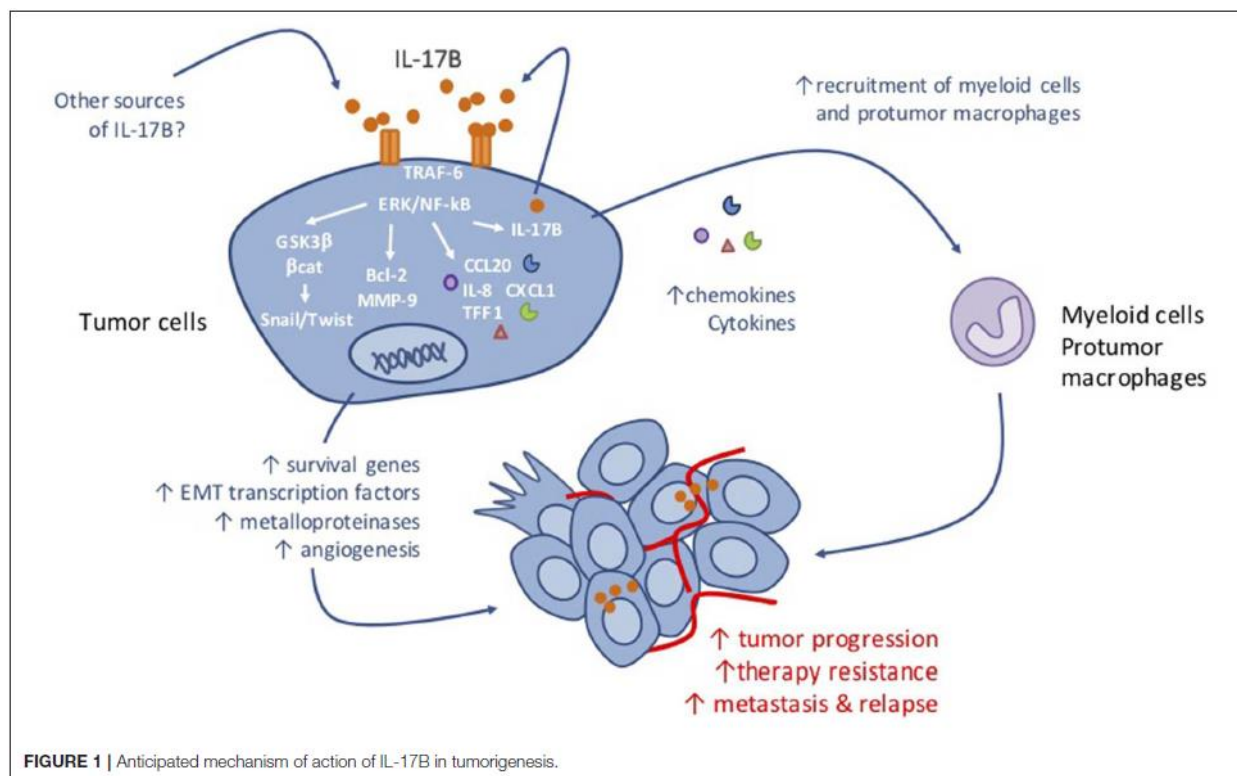
Dans notre étude, nous avons identifié que le taux d'IL17RB tumoral supérieur à 10% est un biomarqueur qui est un facteur pronostic négatif. Nos résultats concordent avec les résultats récents de la littérature démontrant que la voie de signalisation IL17B/IL17RB est pro-tumorale dans différents types de cancers (67), notamment en augmentant la production de chemokines et cytokines qui favorisent le recrutement de macrophages dans le microenvironnement tumoral (72), en stimulant la croissance tumorale et la résistance aux traitements.

L'IL17RB est exprimé par les cellules tumorales mais aussi certaines cellules immunes : les lymphocytes innés de type 2, les cellules T natural killers (NKT) et les lymphocytes T helper 2 (Th2) qui appartiennent aux cellules lymphoïdes innées et qui ont la capacité d'initier une réponse immune sans sensibilisation préalable. L'IL17RB active la voie de signalisation NK κ B, ERK, JNK et p38.

Quant à la cytokine IL17B, elle est produite par les cellules tumorales ou les neutrophiles et potentialise l'effet de TNF- α sur la production de cytokines inflammatoires notamment IL6, G-CSF et CCL20 (67).

D'autres études dans plusieurs localisations tumorales sein, pancréas, estomac et poumon ont démontré que l'expression de l'IL17RB est un facteur pronostic négatif (71-74). Ces données confirment le rôle pro-tumoral de la voie de signalisation de l'IL17B/IL17RB.

Figure 3 : Mécanismes d'action pro-tumoraux de l'IL17B/IL17RB. (selon Bastid et al.)



Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Dans notre étude, les LT $\gamma\delta$ sont associés de façon significative à une diminution de probabilité d'appartenir au groupe LS.

Les LT $\gamma\delta$ ont des fonctions effectrices impliquées dans la surveillance immunitaire anti-tumorale. Cependant des données récentes suggèrent qu'ils auraient aussi un rôle pro-tumoral (63). En effet, ils ont été associés à un mauvais pronostic dans plusieurs types de cancer (sein, colon, pancréas). Dans le cancer du côlon, les LT $\gamma\delta$ infiltrant la tumeur produisent de l'IL-17 et de l'IL-8 et sont impliqués dans le recrutement des MDSC, favorisant ainsi le développement d'un environnement suppresseur (75). Plus récemment une sous-population de LT $\gamma\delta$, les CD39+ V δ 1, est corrélée à un pronostic plus sévère par leur potentiel immunosuppresseur sur le microenvironnement en stimulant à la fois la voie de l'adénosine et le recrutement de MDSC (Myeloid-Derived Suppressive Cells) (76). Egalement une population de LT $\gamma\delta$ exprimant CD73 et présentant des fonctions suppressives via la production d'adénosine, d'IL-10 et d'IL-8 a été décrite et retrouvée dans le cancer du sein (77). Dans l'ovaire, les LT $\gamma\delta$ ont montré leur potentiel délétère (78), ce qui corrobore nos résultats.

Dans notre étude, les $LT\gamma\delta$ n'ont pas été identifiés comme facteur pronostic. Il est possible qu'une analyse des sous-populations de l'infiltrat de $LT\gamma\delta$ exprimant $CD73+$ ou $CD39+$, permettrait d'affiner notre étude et de déterminer le facteur pronostic des $LT\gamma\delta$ dans le cancer de l'ovaire. Des résultats préliminaires montrent que la présence de $LT\gamma\delta CD73+$ est associée de façon significative à l'appartenance au groupe CS. Dans ce contexte, l'intérêt d'étudier les $LT\gamma\delta$ est renforcé par l'émergence d'immunothérapie utilisant les $LT\gamma\delta$. Mieux comprendre leur potentiel anti-tumoral ou à l'inverse pro-tumoral est donc fondamental (79,80).

Les lymphocytes T $CD8+$ cytotoxiques

Les $LT CD8+$ sont des composants anti-tumoraux importants et sont largement associés à un bon pronostic (81). Nous ne trouvons pas d'association entre l'infiltrat de $CD8+$ et la survie, ce qui est un résultat inattendu. Une des hypothèses pour expliquer ces résultats discordants est la densité du stroma inflammatoire. En effet dans notre étude, l'infiltrat inflammatoire du stroma est supérieur pour les LS mais notre analyse de l'infiltrat de $LT CD8$ exprimé en pourcentage par rapport au total de cellules inflammatoires ne reflète pas la densité des $LT CD8$ et a pu limiter la possibilité de mise en évidence d'une différence en faveur des LS. Un comptage de la densité des $LT CD8$ serait donc nécessaire pour analyser l'impact de la présence des $LT CD8$ sur la survie des patientes.

Les lymphocytes T régulateurs $Fox P3+$

Il n'y a pas de différence dans notre étude en ce qui concerne les $LTreg FoxP3+$. Dans une étude, la présence de $LTreg FoxP3+$ a été corrélée avec un mauvais pronostic dans le cancer de l'ovaire (82). Néanmoins, d'autres études ont retrouvé des résultats discordants avec un effet neutre dans le cancer de l'ovaire concordant avec nos résultats (83). Une autre hypothèse sur l'absence de différence en ce qui concerne les $LTreg FoxP3+$ est que l'analyse du profil immun des patientes d'IMMUNOV est réalisée au diagnostic, avant tout traitement de chimiothérapie ; or, les LT régulateurs sont impliqués dans l'acquisition de la résistance thérapeutique. Ce serait l'augmentation de leur densité sous traitement qui pourrait être prédictif de la réponse. Il serait intéressant de regarder la modification de l'expression des biomarqueurs de $LTreg$ en cours de traitement, et puisque la majorité des patientes auront une chirurgie intervallaire après chimiothérapie néoadjuvante, cela serait applicable en pratique.

Perspectives :

Après avoir démontré la spécificité des signatures immunologiques chez les CS par rapport au LS, la suite du projet IMMUNOV est l'analyse génétique tumorale pour apporter de nouvelles données en ce qui concerne les facteurs pronostiques génétiques. En effet, des caractéristiques génétiques tumorales particulières ont été identifiées chez les longs et les courts survivants. Les longs-survivants ont une charge mutationnelle somatique plus élevée (1.62 vs 1.22) et une mutation BRCA1/2 plus fréquente, compatible avec une réponse immune plus marquée (23). Pour les courts-survivants, un gain CCNE1 et une fusion ESR1-CCDC10 sont plus fréquents et ils sont moins mutés HRD (62). L'ADN tumoral des 98 patientes d'IMMUNOV a été extrait, un séquençage sera fait par Next Génération Sequencing (NGS). Ainsi, des données fondamentales, dont le statut HRD ou l'expression des gènes immuns, seront obtenues qui permettront de compléter les données d'immunohistochimie dans la caractérisation de biomarqueurs pronostics et prédictifs. De plus, une expression des gènes codant pour les cytokines, dont IL17B pronostique dans notre étude, pourra être faite. Un enrichissement du gène codant pour IL17B a été identifié comme facteur prédictif négatif chez des patients atteints de glioblastomes (83), de même la surexpression de l'IL-17B dans le cancer du sein est associée à un mauvais pronostic (84).

La communication cellulaire et l'architecture spatiale ont un rôle pronostic (85). L'architecture cellulaire et la communication de l'infiltrat immun des patientes longues-survivantes pourra être plus précisément analysé par imagerie par cytométrie de masse permettant une analyse jusqu'à 50 marqueurs (Système Hyperion).

Il est bien établi que la chimiorésistance est secondaire aux tumeurs froides ; celles-ci présentent des expressions diminuées d'IFN de type 1 et moins de CD8+, avec un microenvironnement moins propice au recrutement de cellules immunes (86). Une analyse des cytokines pro-inflammatoires autres qu'IL17B serait intéressante.

5-CONCLUSION

En conclusion, l'environnement immunitaire influence le pronostic des CSOHG. La relation avec la charge mutationnelle est en cours d'analyse et pourra déboucher sur des traitements mieux personnalisés.

Dans notre étude, deux biomarqueurs émergent des facteurs pronostiques habituels et démontrent ainsi leur force : l'expression de l'IL17RB tumoral et de LT $\gamma\delta$ caractérise l'agressivité des CSOHG rencontrée chez les patientes CS. Le microenvironnement tumoral immunitaire, avec les TILs, est corrélé à la survie globale. Cependant, l'importance de l'infiltrat lymphocytaire T n'est pas suffisante, il est nécessaire de caractériser les cellules lymphocytaires T car certaines comme les LT $\gamma\delta$ sont pro-tumorales.

L'immunothérapie a montré une impressionnante efficacité dans certaines tumeurs solides ; les études sont encore en cours pour démontrer sa place exacte chez les patientes traitées pour un CSOHG. A l'instar des cancers colorectaux ou de l'endomètre, l'identification des candidates à l'immunothérapie par l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique reste un enjeu médical mais également économique.

Mieux caractériser les facteurs pronostiques cliniques, moléculaires et du microenvironnement est fondamental, mais aussi identifier les nouvelles cibles biologiques permettra le développement de combinaisons thérapeutiques efficaces chez les patientes atteintes de CSOHG.

6-ANNEXES

Annexe 1 : Conditions d'immunomarquage.

Cible	Cellules cibles
CD3	Lymphocytes T
CD8	Lymphocytes T CD8 cytotoxiques
FoxP3	Lymphocytes T FoxP3 régulateurs
CD66b	Granulocytes
CD163	Macrophages
PDL1	Cellules tumorales et/ou cellules immunes (Point de contrôle immun)
TCR $\gamma\delta$	Lymphocytes T $\gamma\delta$ effecteurs
IL17RB	Voies pro-inflammatoires IL17-Récepteur B/ cytokine IL17B
IL17B	

Cible	Type	Clone	Fournisseur	Démasquage	Blocage	AC primaire	Révélation
CD3	Souris monoclonal	LN10	Novocastra	Haut	-	1/200 20 min	Flex
CD8	Souris monoclonal	8/144B	Agilent	Haut	-	1/100 20 min	Flex
FoxP3	Souris monoclonal	236A/E7	Abcam	Bas	-	1/300 20 min	Linker souris / Flex+
CD66b	Souris monoclonal	80H3	BioRad	Bas	-	1/200 30 min	Flex
CD163	Souris monoclonal	MRQ-26	BioSB	Haut	-	1/100 20 min	Flex
PD-L1	Lapin monoclonal	QR1	BIOCYC	Haut	-	1/200 30 min	Linker lapin / Flex+
TCR $\gamma\delta$	Souris monoclonal	H41	Santa Cruz	Haut	-	1/150 30 min	Linker souris / Flex+
IL17RB	Souris monoclonal	HPA5482	Atlas	Bas	Protéine block 10 min	1/100 20 min	Linker lapin / Flex +
IL17B	Souris monoclonal	9H9B10	Orega Biotech	Bas	-	1/500 30 min	Linker souris / Flex+

Annexe 2 : Caractéristiques immunohistochimiques selon la localisation

Variable Médiane [min, max]	Echantillon total n=98 N(%)	Ovaire / Trompe n=68 N (%)	Colon / Péritoine n=30 N (%)	p value
CD3	30 [1, 60]	30 [1, 60]	40 [20, 60]	<0.001
≤30	70 (71.4)	56 (82.4)	14 (46.7)	
>30	28 (28.6)	12 (17.6)	16 (53.3)	<0.001
CD66b	5 [0, 60]	5 [0, 60]	5 [1, 30]	0.560
≤5	53 (54.1)	35 (51.5)	18 (60)	
>5	45 (45.9)	33 (48.5)	12 (40)	0.435
CD163 cell.inflam	30 [0, 60]	30 [0, 60]	30 [10, 50]	0.134
≤30	71 (72.5)	50 (73.5)	21 (70)	
>30	27 (27.6)	18 (26.5)	9 (30)	0.719
CD163 tumeur	5 [0, 25]	5 [0, 20]	5 [0, 25]	0.788
≤5	73 (75.3)	52 (77.6)	21 (70)	
>5	24 (24.7)	15 (22.4)	9 (30)	0.422
Manquants	1	1	0	
CD8	25 [5, 60]	20 [5, 50]	25 [15, 60]	<0.001
≤25	74 (75.5)	57 (83.8)	17 (56.7)	
>25	24 (24.5)	11 (16.2)	13 (43.3)	0.004
FoxP3 cell.inflam	1 [0, 13]	1 [0, 13]	2 [0, 10]	0.037
≤1	59 (60.2)	45 (66.2)	14 (46.7)	
>1	39 (39.8)	23 (33.8)	16 (53.3)	0.069
FoxP3 tumeur				0.521
Absence	96 (98)	67 (98.5)	29 (96.7)	
Présence	2 (2)	1 (1.5)	1 (3.3)	
IL17RB cell.inflam				1
Absence	91 (92.9)	63 (92.7)	28 (93.3)	
Présence	7 (7.1)	5 (7.3)	2 (6.7)	

IL17RB tumeur	10 [0, 80]	20 [0, 70]	7.5 [0, 80]	0.343
≤10	50 (51)	32 (47.1)	18 (60)	
>10	48 (49)	36 (52.9)	12 (40)	0.238
IL17B cell.inflam				0.006
Absence	90 (91.8)	63 (92.7)	27 (90)	
Présence	8 (8.2)	5 (7.3)	3 (10)	
IL17B tumeur				0.773
Absence	80 (81.6)	55 (80.9)	25 (83.3)	
Présence	18 (18.4)	13 (19.1)	5 (16.7)	
PDL1 Lymphocytes	20 [0, 60]	12.5 [0, 60]	20 [5, 40]	0.003
≤20	70 (71.4)	53 (77.9)	17 (56.7)	
>20	28 (28.6)	15 (22.1)	13 (43.3)	0.032
PDL1 Tumeur	5 [0, 30]	5 [0, 30]	5 [0, 25]	0.410
≤5	58 (59.2)	42 (61.8)	16 (53.3)	
>5	40 (40.8)	26 (38.2)	14 (46.7)	0.434
TCRγδ	5 [0, 15]	3 [0, 15]	5 [0.5, 10]	<0.001
≤5	78 (79.6)	60 (88.2)	18 (60)	
>5	20 (20.4)	8 (11.8)	12 (40)	0.001

Annexe 3 : Caractéristiques moléculaires selon le statut LS/CS

Variable Médiane [min, max]	Total (n=98) N(%)	LS (n=49) N (%)	CS (n=49) N (%)	p value
CD3	30 [1, 60]	30 [1, 60]	30 [5, 60]	0.090
≤30	70 (71.4)	37 (75.5)	33 (67.4)	
>30	28 (28.6)	12 (24.5)	16 (32.7)	0.371
CD66b	5 [0, 60]	5 [0, 60]	5 [0.5, 40]	0.458
≤5	53 (54.1)	27 (55.1)	26 (53.1)	
>5	45 (45.9)	22 (44.9)	23 (46.9)	0.931
CD163 cell.inflam	30 [0, 60]	30 [10, 60]	30 [0, 60]	0.007
≤30	71 (72.5)	31 (63.3)	40 (81.6)	
>30	27 (27.6)	18 (36.7)	9 (18.4)	0.042
CD163 tumeur	5 [0, 25]	5 [0, 20]	5 [0, 25]	0.525
≤5	73 (75.3)	36 (75)	37 (75.5)	
>5	24 (24.7)	12 (25)	12 (24.5)	0.954
Manquants	1	1	0	
CD8	25 [5, 60]	20 [5, 60]	25 [10, 60]	0.007
≤25	74 (75.5)	39 (79.6)	35 (71.4)	
>25	24 (24.5)	10 (20.4)	14 (28.6)	0.347
FoxP3 cell.inflam	1 [0, 13]	1 [0, 10]	1 [0, 13]	0.910
≤1	59 (60.2)	29 (59.2)	30 (61.2)	
>1	39 (39.8)	20 (40.8)	19 (38.8)	0.836
FoxP3 tumeur				1.000
Absence	96 (98)	48 (98)	48 (98)	
Présence	2 (2)	1 (2)	1 (2)	
IL17RB cell.inflam				0.012
Absence	91 (92.9)	42 (85.7)	49 (100)	
Présence	7 (7.1)	7 (14.3)	0 (0)	
IL17RB tumeur	10 [0, 80]	5 [0, 80]	20 [0, 70]	0.011
≤10	50 (51)	31 (63.3)	19 (38.8)	
>10	48 (49)	18 (36.7)	30 (61.2)	0.015
IL17B cell.inflam				0.006
Absence	90 (91.8)	41 (83.7)	49 (100)	
Présence	8 (8.2)	8 (16.3)	0 (0)	

IL17B tumeur				0.297
Absence	80 (81.6)	38 (77.5)	42 (85.7)	
Présence	18 (18.4)	11 (22.5)	7 (14.3)	
PDL1 Lymphocytes	20 [0, 60]	15 [0, 40]	20 [0, 60]	0.374
≤20	70 (71.4)	37 (75.5)	33 (67.3)	
>20	28 (28.6)	12 (24.5)	16 (32.7)	0.371
PDL1 Tumeur	5 [0, 30]	5 [0, 30]	5 [0, 30]	0.839
≤5	58 (59.2)	29 (59.2)	29 (59.2)	
>5	40 (40.8)	20 (40.8)	20 (40.8)	1
TCRγδ	5 [0, 15]	5 [0.5, 8]	5 [0, 15]	0.019
≤5	78 (79.6)	45 (91.8)	33 (67.3)	
>5	20 (20.4)	4 (8.2)	16 (32.7)	0.003
% cell.inflam stroma	25 [5, 70]	30 [10, 70]	25 [5, 70]	0.446
	50 (51)	23 (46.9)	27 (55.1)	0.419
	48 (49)	26 (53.1)	22 (44.9)	

Annexe 4 : Caractéristiques moléculaires selon le statut LS/CS dans la localisation ovaire / trompe

Variable Médiane [min, max]	Total (n=68) N(%)	LS (n=36) N (%)	CS (n=32) N (%)	p value
CD3	30 [1, 60]	25 [1, 60]	30 [5, 60]	0.028
≤30	56 (82.4)	33 (91.7)	23 (71.9)	
>30	12 (17.6)	3 (8.3)	9 (28.1)	0.033
CD66b	5 [0, 60]	5 [0, 60]	7.5 [0.5, 40]	0.502
≤5	35 (51.5)	19 (52.8)	16 (50)	
>5	33 (48.5)	17 (47.2)	16 (50)	0.819
CD163 cell.inflam	30 [0, 60]	30 [10, 60]	25 [0, 60]	0.041
≤30	50 (73.5)	24 (66.7)	26 (81.3)	
>30	18 (26.5)	12 (33.3)	6 (18.8)	0.174
CD163 tumeur	5 [0, 20]	5 [0, 20]	5 [0, 15]	0.854
≤5	52 (77.6)	28 (80)	24 (75)	
>5	15 (22.4)	7 (20)	8 (25)	0.624
Manquants	1	1	0	
CD8	25 [5, 50]	20 [5, 40]	25 [10, 50]	<0.001
≤25	57 (83.8)	33 (91.7)	24 (75)	
>25	11 (16.2)	3 (8.3)	8 (25)	0.062
FoxP3 cell.inflam	1 [0, 13]	1 [0, 10]	1 [0, 13]	0.940
≤1	45 (66.2)	23 (63.9)	22 (68.8)	
>1	23 (33.8)	13 (36.1)	10 (31.2)	0.672
FoxP3 tumeur				0.471
Absence	67 (98.5)	36 (100)	31 (96.9)	
Présence	1 (1.5)	0 (0)	1 (3.1)	
IL17RB cell.inflam				0.055
Absence	63 (92.7)	31 (86.1)	32 (100)	
Présence	5 (7.3)	5 (13.9)	0 (0)	
IL17RB tumeur	20 [0, 70]	5 [0, 70]	30 [0, 70]	0.008
≤10	32 (47.1)	22 (61.1)	10 (31.3)	
>10	36 (52.9)	14 (38.9)	22 (68.7)	0.014
IL17B cell.inflam				0.055
Absence	63 (92.7)	31 (86.1)	32 (100)	
Présence	5 (7.3)	5 (13.9)	0 (0)	

IL17B tumeur				0.490
Absence	55 (80.9)	28 (77.8)	27 (84.4)	
Présence	13 (19.1)	8 (22.2)	5 (15.6)	
PDL1 Lymphocytes	12.5 [0, 60]	10 [0, 40]	15 [0, 60]	0.274
≤20	53 (77.9)	28 (77.8)	25 (78.1)	
>20	15 (22.1)	8 (22.2)	7 (21.9)	0.973
PDL1 Tumeur	5 [0, 30]	5 [0, 30]	5 [0, 30]	0.935
≤5	42 (61.8)	22 (61.1)	20 (62.5)	
>5	26 (38.2)	14 (38.9)	12 (37.5)	0.906
TCRγδ	3 [0, 15]	2 [0.5, 8]	4 [0, 15]	0.104
≤5	60 (88.2)	34 (94.4)	26 (81.3)	
>5	8 (11.8)	2 (5.6)	6 (18.7)	0.135

Annexe 5 : Analyse univariée et multivariée des caractéristiques moléculaires et de la probabilité d'appartenir au groupe LS

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
CD3				
≤30%	1			
>30%	0.67	[0.28-1.62]		
		p= 0.371		
CD66b				
≤5%	1			
>5%	0.92	[0.42-2.04]		
		p= 0.839		
CD163 cell.inflam				
≤30%	1			
>30%	2.58	[1.02-6.52]		
		p= 0.040		
CD163 tumeur				
≤5%	1			
>5%	1.03	[0.41-2.59]		
		p= 0.954		
CD8				
≤25%	1			
>25%	0.64	[0.25-1.63]		
		p= 0.347		
FoxP3 cell.inflam				
≤1%	1			
>1%	1.09	[0.49-2.45]		
		p= 0.837		
FoxP3 tumeur				
Absence	1			
Présence	1	[0.061-16.45]		
		p= 1		
IL17RB cell.inflam				
Absence	1			
Présence	NA	[NA-NA]		
		p =NA		

IL17RB tumeur			
≤10%	1		1
>10%	0.37	[0.16-0.83]	0.25 [0.08-0.73]
		p =0.015	p =0.009
IL17B cell.inflam			
Absence	1		
Présence	NA	[NA-NA]	
		p =NA	
IL17B tumeur			
Absence	1		
Présence	1.74	[0.61-4.94]	
		p =0.295	
PDL1 Lymphocytes			
≤20%	1		
>20%	0.67	[0.28-1.62]	
		p =0.371	
PDL1 Tumeur			
≤5%	1		
>5%	1	[0.45-2.24]	
		p =1	
TCRγδ			
≤5%	1		1
>5%	0.18	[0.06-0.60]	0.14 [0.03-0.61]
		p =0.002	p=0.004
% cell.inflam Stroma			
≤25	1		
>25	1.39	[0.63-3.07]	
		p= 0.419	

Les variables en univarié dont les p-value sont en gras (p<0.10) sont celles incluses dans le modèle multivarié.

Annexe 6 : Analyse univariée et multivariée des caractéristiques cliniques et de la probabilité d'appartenir au groupe LS

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Age au diagnostic				
<65 ans	1			
≥65 ans	0.46	[0.19-1.11]		
		p= 0.078		
PS selon l'OMS				
0-1	1			
2	0.81	[0.17-3.82]		
		p= 0.784		
CA 125				
Normal	1			
Anormal	1.33	[0.28-6.41]		
		p= 0.718		
Stade FIGO				
III	1			
IV	0.72	[0.23-2.24]		
		p= 0.563		
Métastases				
Pleural	1			
Viscéral	1.11	[0.11-10.99]		
		p= 0.928		
Atteinte ganglionnaire				
N-	1			
N+	0.64	[0.24-1.69]		
		p= 0.361		
Mutation BRCA				
Non muté	1			
Muté	2.25	[0.40-12.75]		
		p= 0.340		
Localisation				
Péritonéal	1			
Trompe et ovaire	1.47	[0.62-3.49]		
		p= 0.380		

Annexe 6 (suite)

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Type de chirurgie				
Première	1			
Intervallaire	1	[0.34-2.92]		
		p= 1		
Maladie résiduelle				
Nulle	1			
Non nulle	0.92	[0.4-2.09]		
		p= 0.833		
PCI initial				
<17	1			
≥17	0.44	[0.19-1.03]		
		p= 0.057		
CT néoadjuvante				
Non	1			
Oui	1	[0.34-2.92]		
		p= 1		
Nombre total de lignes de chimiothérapie				
≤3	1			
>3	1.23	[0.44-3.38]		
		p= 0.692		
Sensibilité à la 1^e ligne				
Résistant	1			
Sensible	6.31	[1.68-23.72]		
		p =0.002		
Intervalle libre sans traitement				
≤18 mois	1			
>18 mois	10.51	[3.32-33.31]		
		p <0.001		
Survie sans progression				
≤18 mois	1		1	
>18 mois	13.12	[4.99-34.51]	14.55	[4.92-43.07]
		p <0.001		p <0.001

Les variables dont les p-value sont en gras (p<0.10) sont celles incluses dans le modèle multivarié. L'intervalle libre sans traitement n'a pas été inclus dans cette analyse malgré sa significativité car il y avait trop de données manquantes, ce qui aurait biaisé l'analyse.

Annexe 7 : Facteurs pronostiques immunohistochimiques en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Cox

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
CD3				
≤30%	1			
>30%	1.44	[0.9-2.32]		
		p= 0.140		
CD66b				
≤5%	1			
>5%	1.27	[0.82-1.96]		
		p= 0.284		
CD163 cell.inflam				
≤30%	1			
>30%	0.67	[0.41-1.12]		
		p= 0.115		
CD163 tumeur				
≤5%	1			
>5%	1.11	[0.67-1.83]		
		p= 0.684		
CD8				
≤25%	1			
>25%	1.37	[0.83-2.26]		
		p= 0.233		
FoxP3 cell.inflam				
≤1%	1			
>1%	1.21	[0.78-1.88]		
		p= 0.405		
FoxP3 tumeur				
Absence	1			
Présence	0.37	[0.05-2.65]		
		p= 0.237		
IL17RB cell.inflam				
Absence	1			
Présence	0.49	[0.2-1.20]		
		p =0.083		

IL17RB tumeur			
≤10%	1		1
>10%	1.94	[1.24-3.02]	1.89 [1.20-2.96]
		p =0.004	p =0.006
IL17B cell.inflam			
Absence	1		
Présence	0.38	[0.15-0.93]	
		p =0.015	
IL17B tumeur			
Absence	1		
Présence	0.91	[0.52-1.60]	
		p =0.744	
PDL1 Lymphocytes			
≤20%	1		
>20%	1.18	[0.73-1.90]	
		p =0.500	
PDL1 Tumeur			
≤5%	1		
>5%	0.98	[0.63-1.52]	
		p =0.917	
TCRγδ			
≤5%	1		
>5%	1.98	[1.17-3.38]	
		p =0.018	
% cell.inflam stroma			
≤25	1		
>25	0.83	[0.54-1.29]	
		p= 0.409	

Les variables dont les p-value sont en gras (p<0.10) sont celles incluses dans le modèle multivarié.

Annexe 8 : Facteurs pronostiques cliniques en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Cox

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Age au diagnostic				
<65 ans	1		1	
≥65 ans	1.86	[1.18-2.94]	1.93	[1.21-3.08]
		p= 0.010		p= 0.007
PS selon l'OMS				
0-1	1			
2	2.21	[1-4.87]		
		p= 0.076		
CA 125				
Normal	1			
Anormal	0.83	[0.38-1.83]		
		p= 0.658		
Stade FIGO				
III	1			
IV	1.27	[0.69-2.35]		
		p= 0.461		
Métastases				
Pleural	1			
Viscéral	1.24	[0.37-4.11]		
		p= 0.724		
Atteinte ganglionnaire				
N-	1			
N+	1.71	[0.97-3.02]		
		p= 0.050		
Mutation BRCA				
Non muté	1			
Muté	0.84	[0.39-1.77]		
		p= 0.636		
Localisation				
Péritonéal	1			
Trompe / ovaire	1.08	[0.67-1.75]		
		p= 0.757		

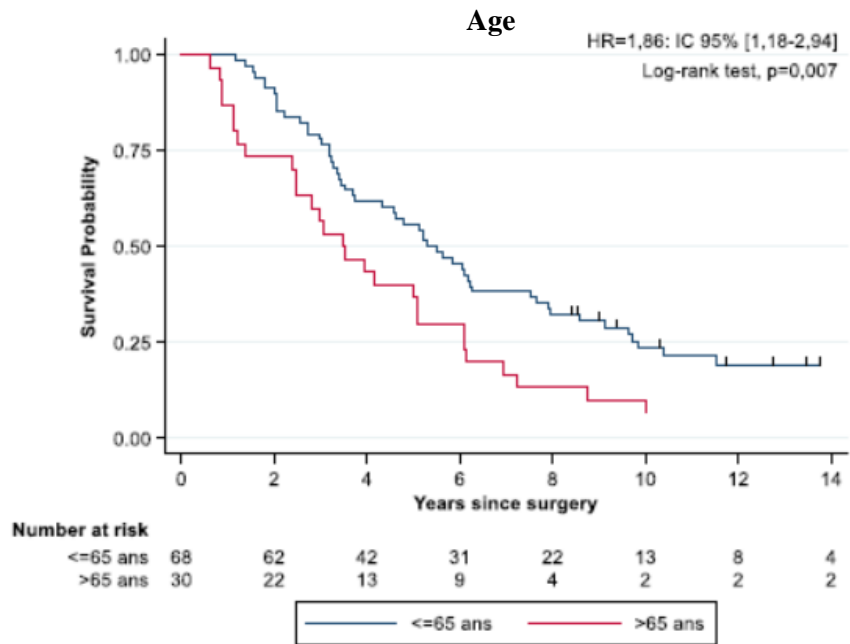
Annexe 8 (suite)

	Univarié (N=98)		Multivarié (N=97)	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Type de chirurgie				
Première	1			
Intervallaire	0.58	[0.3-1.13]		
		p= 0.090		
Maladie résiduelle				
Nulle	1			
Non nulle	1.79	[1.15-2.81]		
		p= 0.012		
PCI initial				
<17	1			
≥17	1.92	[1.22-3.02]		
		p= 0.006		
CT néoadjuvante				
Non	1			
Oui	0.58	[0.3-1.13]		
		p= 0.090		
Localisation métastases				
Pleural	1			
Viscéral	1.24	[0.37-4.11]		
		p= 0.724		
Nombre total de lignes de chimiothérapie				
≤3	1			
>3	1.55	[0.89-2.72]		
		p= 0.125		
Sensibilité à la 1^e ligne				
Réfractaire/ Résistant	1			
Sensible	0.29	[0.17-0.51]		
		p <0.001		
Intervalle libre sans traitement				
≤18 mois	1			
>18 mois	0.33	[0.2-0.56]		
		p <0.001		

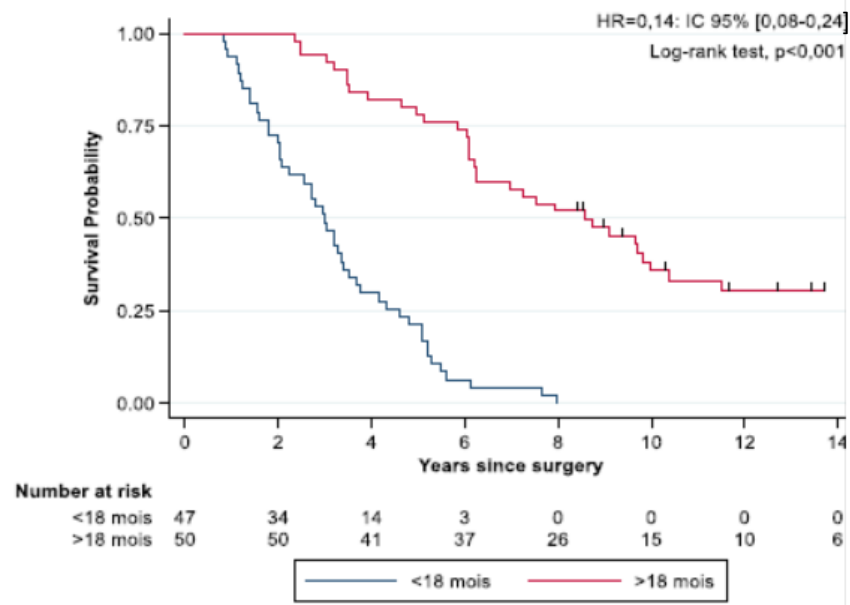
Survie sans progression			
≤18 mois	1		1
>18 mois	0.14	[0.08-0.24]	0.14 [0.08-0.24]
	p <0.001		p <0.001

Les variables dont les p-value sont en gras ($p < 0.10$) sont celles incluses dans le modèle multivarié. L'intervalle libre sans traitement n'a pas été inclus dans cette analyse malgré sa significativité car il y avait trop de données manquantes, ce qui aurait biaisé l'analyse.

Annexe 9 : Courbes de survie selon les facteurs pronostiques cliniques



Survie sans progression



7-BIBLIOGRAPHIE

1. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bulletin du Cancer*. 2019 Jul;106(7-8):617-34.
2. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *The Lancet*. 2014 Oct;384(9951):1376-88.
3. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New Insights Into the Pathogenesis of Serous Ovarian Cancer and Its Clinical Impact. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5284-93.
4. Kurta ML, Edwards RP, Moysich KB, McDonough K, Bertolet M, Weissfeld JL, et al. Prognosis and Conditional Disease-Free Survival Among Patients With Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:4102–12.
5. Doherty JA, Peres LC, Wang C, Way GP, Greene CS, Schildkraut JM. Challenges and Opportunities in Studying the Epidemiology of Ovarian Cancer Subtypes. *Curr Epidemiol Rep*. 2017 Sept;4(3):211-20.
6. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet*. 2019 Mar;393(10177):1240-53.
7. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017 Feb;14(1): 9–32.
8. Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology*. 2013 Jan;62(1):2–30.
9. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-16.
10. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, Rosen B, Huzarski T, Moller P, et al. Age-Specific Ovarian Cancer Risks among Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul;150(1):85-91.
11. Kauff ND, Satagopan JM, Bobson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002 May 23;346(21):1609-15.

12. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Eng J Med* 2019;381(25):2416-2428.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 Jun;474(7353):609–615.
14. Elzarkaa AA, Shaalan W, Elemam D, Mansour H, Melis M, Malik E, Soliman AA. Peritoneal cancer index as a predictor of survival in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J Gynecol Oncol*. 2018 Jul;29(4):e47.
15. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3621–7.
16. Fabbro M, Colombo PE, Leaha C, Rouanet P, Carrère S, Quenet F, et al. Conditional Probability of Survival and Prognostic Factors in Long-Term Survivors of High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers*. 2020 Aug; 12(8):2184.
17. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
18. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, Gutowski M, Saint-Aubert B, Quenet F, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: A monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Feb;35(2):135-43.
19. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2519-29.
20. Timmermans M, Zwakman N, Sonke GS, Van de Vijver KK, Duk MJ, Van der Aa MA, et al. Perioperative change in CA125 is an independent prognostic factor for improved clinical outcome in advanced ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Sep;240:364–369.
21. Vencken PMLH, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, Van der Burg MEL, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1346-52.
22. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218:

An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2018 Feb 15;24(4):777-83.

23. Morse CB, Toukatly MN, Kilgore MR, Agnew KJ, Bernardis SS, Norquist BM, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and homologous recombination deficiency are independently associated with improved survival in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019 May;153(2):217-22.

24. You B, Robelin P, Tod M, Louvet C, Lotz JP, Abadie-Lacourtoisie S, et al. CA-125 ELIMination rate constant K (KELIM) Is A Marker Of Chemosensitivity In Patients With Ovarian Cancer: Results from the Phase II CHIVA trial. *Clin Can Res.* 2020 Sep 1;26(17):4625-4632.

25. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer (EORTC55971). *New Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53.

26. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, 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.* 2015 Jul 18;386(9990):249-57.

27. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, 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. *Gynecol Oncol.* 2016 Oct;143(1):3-15.

28. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Nov;30(11):1657-64.

29. Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 10;34(32):3827-8.

30. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Van Leeuwen JHS, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):230–240.

31. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Copeland LJ, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *New Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):34-43.
32. Du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 3;95(17):1320-9.
33. 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*. 2011 Dec 29;365(26):2473-83.
34. 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*. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
35. Oza AM, Selle F, Davidenko I, Korach J, Mendiola C, Pautier P, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSiA single-arm phase 3B study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:50–58.
36. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al, and the ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928–36.
37. Li J, Zhou L, Chen X, Ba Y. Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol*. 2015 Sep;17(9):673–83.
38. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Eng J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505.
39. Pujade-Lauraine E, Combe P. Olaparib in ovarian cancer with BRCA mutation. *Bull Cancer*. 2015 Jun;102(6 Suppl 1):S82-4.
40. Schreiber V, Illuzi G, Héberlé E, Dantzer F. From poly(ADP-ribose) discovery to PARP inhibitors in cancer therapy. *Bull Cancer* 2015 Oct;102(10):863-73.
41. González-Martin A, Pothuri B, Vergote I, Depont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Eng J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402.

42. Gladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, Brown C, Vasey P, Reinthaller A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol*. 2012 May;23(5):1185-1189.
43. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3323-9.
44. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 Sep;18(9):1274-1284.
45. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo S, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.
46. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):624-31.
47. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039-45.
48. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):779-791.
49. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1302-8.
50. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112:265–74.

51. Harter P, Du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the arbeitgemeinschaftgynaekologische onkologie (AGO) DESKTOP OVARTrial. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13:1702-10.
52. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the DESKTOP II study. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21:289-95.
53. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1929-39.
54. Naora H, Montell DJ. Ovarian cancer metastasis : integrating insights from disparate model organisms. *Nat Rev Cancer*. 2005 May;5(5):355-66.
55. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS, Devgan G, Monk, BJ. Avelumab (anti-PD-L1) in platinum-resistant/refractory ovarian cancer: JAVELIN Ovarian 200 Phase III study design. *Future Oncol*. 2018 Sep;14(21):2103–2113
56. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019 Mar;19(3):133-150.
57. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4; 144(5):646–674.
58. Goode EL, Block MS, Kalli KR, Vierkant RA, Chen W, Fogarty ZC, et al. Dose-Response Relationship of CD8+ Tumor Infiltrating Lymphocytes and Survival Time in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12): e173290.
59. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor infiltrating CD8 T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci*. 2007 Feb 27;104(9):3360-5.
60. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:203-13.
61. Strickland K, Howitt BE, Rodig SJ, Ritterhouse L, D'Andrea AD, Matulonis U, et al. Tumor infiltrating and peritumoral T cells and expression of PD-L1 in BRCA1/2-mutated high grade serous ovarian cancers. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (suppl abstr 5512).

62. Yang SYC, Lheureux S, Karakasis K, Burnier JV, Bruce JP, Clouthier DL, et al. Landscape of genomic alterations in high-grade serous ovarian cancer from exceptional long- and short-term survivors. *Genome Medicine*. 2018 Oct 31;10(1):81.
63. Chabab G, Barjon C, Bonnefoy N and Lafont V. Pro-tumor $\gamma\delta$ T Cells in Human Cancer: Polarization, Mechanisms of Action, and Implications for Therapy. *Front Immunol*. 2020 Sep;11:2186.
64. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4015-22.
65. Disis ML, Taylor MH, Kelly K, Beck JT, Gordon M, Moore KM, et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Mar;5(3):393-401.
66. Varga A, Piha-Paul S, Ott PA, Mehnert JM, Berton-Rigaud D, Morosky A, et al. Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1–positive advanced ovarian cancer: Analysis of KEYNOTE-028. *Gynecologic Oncology*. 2019 Feb;152(2):243-50.
67. Bastid J, Dejou C, Docquier A, Bonnefoy N. The Emerging Role of the IL-17B/IL-17RB Pathway in Cancer. *Front Immunol*. 2020 Apr;11:718.
68. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-18.
69. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti–Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair–Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 1;6(11):1766.
70. Antill YC, Kok PS, Robledo K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol*. 2019;37(15)(suppl):5501.
71. Furuta S, Jeng YM, Zhou L, Huang L, Kuhn I, Bissell MJ, et al. IL-25 causes apoptosis of IL-25R-Expressing breast cancer cells without toxicity to nonmalignant cells. *Sci Transl Med*. 2011;3:78ra31–ra31.

72. Wu HH, Hwang-Verslues WW, Lee WH, Huang CK, Wei PC, Chen CL, et al. Targeting IL-17B–IL-17RB signaling with an anti–IL-17RB antibody blocks pancreatic cancer metastasis by silencing multiple chemokines. *J Exp Med*. 2015;212:333–49.
73. Bie Q, Sun C, Gong A, Li C, Su Z, Zheng D, et al. Non-tumor tissue derived interleukin-17B activates IL-17RB/AKT/ β -catenin pathway to enhance the stemness of gastric cancer. *Sci Rep*. 2016;6:25447.
74. Yang YF, Lee YC, Lo S, Chung YN, Hsieh YC, Chiu WC, et al. A positive feedback loop of IL-17B-IL-17RB activates ERK/ β -catenin to promote lung cancer metastasis. *Cancer Lett*. 2018;422:44–55.
75. Wu P, Wu D, Ni C, Ye J, Chen W, Hu G et al. $\gamma\delta$ T17 Cells Promote the Accumulation and Expansion of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Human Colorectal Cancer. *Immunity*. 2014 May 15;40(5):785-800.
76. Hu G, Wu P, Cheng P, Zhang Z, Wang Z, Yu X, et al. Tumor infiltrating CD39(+) $\gamma\delta$ Tregs are novel immunosuppressive T cells in human colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2017 ;6:e1277305.
77. Chabab G, Barjon C, Abdellaoui N, Salvador-Prince L, Dejou C, Michaud HA et al. Identification of a regulatory V δ 1 gamma delta T cell subpopulation expressing CD73 in human breast cancer. *J leukoc Biol*. 2020 Jun;107(6):1057-1067.
78. Chen X, Shang W, Xu R, Wu M, Zhang X, Huang P, et al. Distribution and functions of $\gamma\delta$ T cells infiltrated in the ovarian cancer microenvironment. *J Transl Med*. 2019;17:144.
79. Gomes AQ, Martins DS, Silva-Santos B. Targeting $\gamma\delta$ T lymphocytes for cancer immunotherapy: from novel mechanistic insight to clinical application. *Cancer Res*. 2010;70:10024–7.
80. Lo Presti E, Pizzolato G, Gulotta E, Cocorullo G, Gulotta G, Dieli F, et al. Current advances in $\gamma\delta$ T cell-based tumor immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1401.
81. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nature Rev Cancer*. 2020 Nov;20(11):662-680.
82. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med*. 2004 Sep;10(9):942–949.

83. Cai J, Zhang W, Yang P, Wang Y, Li M, Zhang C, et al. Identification of a 6-Cytokine prognostic signature in patients with primary glioblastoma harboring M2 microglia/macrophage phenotype relevance. *PLoS ONE*. 2015 ;10:e0126022.
84. Laprevotte E, Cochaud S, du Manoir S, Lapierre M, Dejous C, Philippe M et al. The IL-17B-IL-17 receptor B pathway promotes resistance to paclitaxel in breast tumors through activation of the ERK1/2 pathway. *Oncotarget*. 2017 Dec 6 ;8(69):113360-113372.
85. Posselt R, Erlenbach-Wunsch K, Haas M, Jebberger J, Buttner-Herold M, Haderlein M, et al. Spatial distribution of FoxP3+ and CD8+ tumour infiltrating T cells reflects their functional activity. *Oncotarget*. 2016 Sep 13;7(37):60383–60394.
86. Trujillo JA, Sweis RF, Bao R, Luke JJ. T Cell-Inflamed versus Non-T Cell-Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and combination Therapy Selection. *Cancer Immunol Res*. 2018;6, 990–1000.

8-SERMENT D'HIPPOCRATE

- 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'Être 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.

- Admise 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.

- Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

9-RESUME

Introduction :

La survie après le diagnostic des patientes atteintes de carcinome séreux ovarien de haut grade (CSOHG) est généralement de 36 à 50 mois. Cependant, chez 20% des patientes, la survie dépasse les 60 mois, ce sont des longues-survivantes. L'objectif de notre étude est d'identifier le profil immun et les caractéristiques moléculaires des longues-survivantes (LS) de CSOHG.

Matériel et méthodes :

Nous avons analysé par immunohistochimie l'environnement immun au diagnostic dans une cohorte de patientes atteintes de CSOHG LS appariées avec des patientes aux survies plus courtes et selon les principaux facteurs pronostiques connus. Ont été inclus les échantillons prélevés avant chimiothérapie pour ne pas modifier la biologie tumorale.

Résultats :

Quatre-vingt-dix-huit patientes ont été incluses. En analyse multivariée, 2 variables sont associées à une diminution forte d'appartenir au groupe LS : un taux supérieur à 10% d'IL17RB tumoral et un taux supérieur à 5% de LT $\gamma\delta$ (Odds Ratio (OR) = 0.25 ; IC95% [0.08-0.73] ; p=0.009 et OR = 0.14 ; IC95% [0.03-0.61] ; p=0.004 respectivement). Le taux d'IL17RB tumoral est un facteur pronostique négatif (Hazard Ratio = 1.89, IC95% [1.20-2.96], p= 0.006).

Conclusion :

L'environnement immun influence le pronostic des CSOHG. La relation avec la charge mutationnelle est en cours d'analyse et pourra déboucher sur des traitements mieux personnalisés.

Mots-clés :

Carcinome séreux ovarien de haut grade ; microenvironnement tumoral immun ; biomarqueurs ; facteurs pronostiques ; Lymphocytes T $\gamma\delta$; cytokine IL17B et récepteur IL17RB.