HAL open science

Données de survie et caractéristiques des patientes finistériennes traitées par inhibiteurs de PARP pour un cancer de l'ovaire entre 2014 et 2019 : étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance sur données du Finistère, en comparaison à celles de la littérature

Margaux Quentel

To cite this version:

Margaux Quentel. Données de survie et caractéristiques des patientes finistériennes traitées par inhibiteurs de PARP pour un cancer de l'ovaire entre 2014 et 2019 : étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance sur données du Finistère, en comparaison à celles de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03470690

HAL Id: dumas-03470690

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03470690

Submitted on 8 Dec 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 - NoDerivatives 4.0 International License

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2019 - 2020

Thèse présentée par : Madame **Margaux QUENTEL**,

née le 26 mars 1990 à Cherbourg (50)

Thèse soutenue publiquement le 09 octobre 2020

Titre de la thèse :

Données de survie et caractéristiques des patientes finistériennes traitées par inhibiteurs de PARP pour un cancer de l'ovaire entre 2014 et 2019 : étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance sur données du Finistère, en comparaison à celles de la littérature.

Président M. le Professeur Claude FEREC

Membres du jury Mme le Docteur Hélène SIMON, directrice de thèse

Mme le Docteur Séverine AUDEBERT-BELLANGER

M. le Professeur Cédric LE MARECHAL

M. le Professeur Philippe MERVIEL

Mme le Docteur Lucie MONCEAU-BAROUX

FACULTÉ
DE MÉDECINE &
SCIENCES DE LA SANTÉ

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

FLOCH Hervé (T)
LE MENN Gabriel
(T) **SENECAIL**
Bernard **BOLES**
Jean-Michel **BIZAIS**
Yves (T)
DE BRAEKELEER Marc (T)

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique

FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
TIMSIT Serge	Neurologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1ère Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MONCLA Anne	Génétique
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
VALERI Antoine	Urologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2ème Classe

ABGRAL Ronan	Biophysique et médecine nucléaire
ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
L'HER Erwan	Réanimation
LE GAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LIPPERT Éric	Hématologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérengère	Génétique

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard
LE RESTE Jean-Yves

Professeur des Universités Associé de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît

Professeur des Universités

BORDRON Anne	Biologie cellulaire

Professeur des Universités Associé (à mi-temps)

METGES Jean-Philippe	Cancérologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe	Immunologie
MOREL Frédéric	Biologie et médecine du développement et de la reproduction

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1ère Classe

BRENAUT Emilie	Dermato-vénéréologie
CORNEC-LE GALL Emilie	Néphrologie
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique

HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses
LE GAL Solène	Parasitologie et mycologie
LE VEN Florent	Cardiologie
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
MIALON Philippe	Physiologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et médecine nucléaire
SCHICK Ulrike	Cancérologie
TALAGAS Matthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
UGUEN Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques
VALLET Sophie	Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2ème Classe

BERROUIGUET Sofian	Psychiatrie d'adultes
GUILLOU Morgane	Addictologie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
ROUE Jean-Michel	Pédiatrie
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TROMEUR Cécile	Pneumologie

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie
BEURTON-COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre	Génie informatique, automatique et traitement du signal
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographie
LE CORNEC Anne-Hélène	Psychologie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita	Rhumatologie

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BEAURUELLE Clémence	Bactériologie virologie
CHAUVEAU Aurélie	Hématologie biologique
KERFANT Nathalie	Chirurgie plastique
THUILLIER Philippe	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie-Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

MONOT Alain	Français
RIOU Morgan	Anglais

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYEN BA Vinh	Anesthésie-réanimation
DULOU Renaud	Neurochirurgie

Maîtres de Stages Universitaires - Référents (Ministère des Armées)

LE COAT Anne	Médecine générale / Urgence
SCELLOS Olivia	Médecine générale

TABLE DES MATIERES

RESUME **10**

INTRODUCTION **12**

MATERIEL ET METHODES **14**

RESULTATS **17**

DISCUSSION **27**

CONCLUSION **32**

BIBLIOGRAPHIE **34**

ANNEXES **37**

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1. Caractéristiques de la population 19

Tableau 2. Profil de tolérance des PARPi 24

Tableau 3. Détail des mutations BRCA germinales et somatiques 25

Figure 1. Flow chart 18

Figure 2. Survie sans progression, population générale 21

Figure 3. Survie sans progression, par groupe de traitement 21

Figure 4. Survie globale, population générale 22

Figure 5. Survie globale, par groupe de traitement 23

Figure 6. Facteurs prédictifs de progression 26

Figure 7. Facteurs pronostiques 27

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Létalité synthétique 37

Annexe 2. Classification FIGO 38

Annexe 3. Classification CTCAE simplifiée 39

Annexe 4. Survie sans progression, variables significatives en analyse univariée 40

Annexe 5. Survie globale, variables significatives en analyse univariée 40

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ADN :** Acide DésoxyriboNucléique
- **AIC :** Akaike Information Criterion
- **AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- **ASCO :** American Society of Clinical Oncology
- **ATU :** Autorisation Temporaire d'Utilisation
- **BER :** Base Excision Repair
- ***BRCA* :** BReast CAncer
- **CA-125 :** Cancer Antigen 125
- **CH :** Centre Hospitalier
- **CHIC :** Centre Hospitalier Intercommunal de Cornouaille
- **CHRU :** Centre Hospitalier Régional et Universitaire
- **CIM :** Classification Internationale des Maladies
- **CTCAE :** Common Terminology Criteria for Adverse Events
- **DIM :** Département d'Information Médicale
- **ECOG :** Eastern Cooperative Oncology Group
- **ESMO :** European Society for Medical Oncology
- **FIGO :** Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
- **HNPCC :** Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
- **HR :** Hazard Ratio
- **HTA :** HyperTension Artérielle
- **IC95% :** Intervalle de Confiance à 95%
- **IMC :** Indice de Masse Corporelle
- **INCa :** Institut National du Cancer
- **IRM :** Imagerie par Résonnance Magnétique
- **MMR :** MisMatch Repair
- **NA :** Non Atteint
- **PARP :** Poly-ADP-Ribose-Polymérase
- **PS :** Performance Status
- **RCP :** Résumé des Caractéristiques des Produits
- **RECIST :** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
- **SG :** Survie Globale
- **SSP :** Survie Sans Progression
- **VSI :** Variant de Signification Inconnue

RESUME

Introduction : Le cancer de l'ovaire (CO) représente la 4ème cause de mortalité par cancer chez la femme en France (Institut National du Cancer 2019). L'utilisation des inhibiteurs de PARP (PARPi) a permis d'en améliorer le pronostic, comme en témoignent les résultats de l'étude SOLO2. Aucune étude de « vraie vie » n'avait été menée dans le Finistère sur les données de survie des patientes traitées pour un CO par PARPi.

Matériel et méthodes : Notre étude était rétrospective, multicentrique au sein du Finistère. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression (SSP) des patientes traitées pour un CO récidivant sensible au platine par PARPi (olaparib ou niraparib), entre janvier 2014 et décembre 2019. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale (SG), la tolérance, et les facteurs prédictifs de progression et pronostiques.

Résultats : 54 patientes ont été incluses : 23 dans le groupe olaparib et 31 dans le groupe niraparib. La SSP et la SG étaient respectivement de 16,8 et 37,8 mois dans le groupe olaparib et 5,4 et 20,4 mois dans le groupe niraparib. Les principaux effets secondaires rapportés dans les deux groupes étaient l'asthénie et les nausées sur le plan clinique ; l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie sur le plan biologique. En analyse multivariée, le fait d'être dans le groupe niraparib et l'âge constituaient des facteurs prédictifs de progression. Le fait d'avoir un antécédent personnel ou familial de cancer digestif était considéré comme un facteur pronostique défavorable. Au contraire, la présence d'une mutation du gène *BRCA* constituait un facteur protecteur contre la progression et la mortalité.

Conclusion : Les données de « vraie vie » de notre cohorte finistérienne sont cohérentes avec celles de la littérature. D'autres travaux devront être menés à plus grande échelle, afin d'obtenir le recul nécessaire et améliorer encore la prise en charge des patientes traitées pour un CO.

Mots-clefs : cancer de l'ovaire, inhibiteurs de PARP, olaparib, niraparib, étude de « vraie vie », Finistère.

ABSTRACT

Background: Ovarian cancer (OC) is the 4th leading cause of cancer death in women in France (National Cancer Institute 2019). The use of PARP inhibitors (PARPi) made it possible to improve the prognosis, as shown by the results of the SOLO2 study. No « real life » study had been carried out in Finistere on data from survival of patients treated for OC by PARPi.

Methods: Our study was retrospective, and multicentric, performed in the Finistere Area of Brittany in France. The primary endpoint was to assess the progression-free survival (PFS) of patients treated for relapsing platinum-sensitive OC by PARPi (olaparib or niraparib), between January 2014 and December 2019. Secondary endpoints were to assess overall survival (SG), safety, and predictive parameters of progression and prognosis.

Results: 54 patients were included: 23 in the olaparib group and 31 in the niraparib group. PFS and OS were 16.8 and 37.8 months in the olaparib group and 5.4 and 20.4 months in the niraparib group, respectively. Major side effects were clinically, asthenia and nausea ; and biologically, anemia, neutropenia and thrombocytopenia. In multivariate analysis, being in the niraparib group and higher age were predictors of progression. Having a personal or family history of digestive cancer was considered an unfavorable prognostic factor. On the contrary, the presence of a mutation in the *BRCA* gene was a protective factor against progression and mortality.

Conclusions: The « real life » data of our Finistere cohort are consistent with those of the literature. Other work will have to be carried out on a larger scale, in order to obtain the necessary hindsight and further improve the management of patients treated for OC.

Keywords: ovarian cancer, PARP inhibitors, olaparib, niraparib, « real life » study, Finistere.

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est une maladie relativement peu fréquente mais grave. Il affecte une femme sur 70 dans les pays industrialisés, et concerne majoritairement les femmes après la ménopause. Selon les données publiées par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2019, son incidence est d'environ 5193 nouveaux cas en France en 2018. Il est le 8ème cancer le plus fréquent chez la femme, et représente la 4ème cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 3479 décès par an (1,2). Le pronostic du cancer de l'ovaire reste sombre avec une survie globale à 5 ans de 43%, tous stades confondus et la majorité des décès interviennent dans les deux premières années après le diagnostic. Les trois quarts des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (stades IIIC et IV de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO)) (3,4). Ces patientes aux stades IIIC et IV de la maladie ont une survie globale à 5 ans inférieure à 20% (2).

Son origine est encore imparfaitement connue. Actuellement, les facteurs de risque de cancer ovarien les mieux établis sont des facteurs génétiques (mutations des gènes *BRCA* – entraînant une prédisposition héréditaire au cancer de l'ovaire, mais également au cancer du sein en cas de mutation germinale –, syndrome de Lynch), hormonaux et reproductifs (puberté précoce, ménopause tardive, nulliparité). La fréquence élevée des mutations *BRCA* dans les cancers de l'ovaire (19 à 31%), ainsi que le caractère germinal de la majorité d'entre elles (60 à 80%), confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques à mettre en œuvre. Pourtant dans 20 à 40% des cas, cette mutation n'est présente qu'au niveau somatique, et ne se transmet donc pas à la descendance (5). De plus, l'environnement et le mode de vie semblent aussi être impliqués dans le développement de ces cancers. En effet, le tabac, l'amiante, et les traitements oestrogéniques de la ménopause ont été classés comme des facteurs de risque avérés de cancer de l'ovaire.

Le traitement standard des cancers de l'ovaire consiste en une chirurgie abdominale qui se doit d'être complète (résidu tumoral macroscopiquement nul), ce qui a un impact pronostique pour la patiente. Cette chirurgie est pratiquement toujours complétée par une chimiothérapie adjuvante. En cas de maladie métastatique d'emblée, la chirurgie n'est pas proposée de façon systématique. Le traitement adjuvant ou de première ligne métastatique du cancer de l'ovaire repose sur un traitement systémique à base de paclitaxel et de carboplatine. Pour les stades avancés, IIIB, IIIC et IV, un anticorps anti-angiogénique comme le bevacizumab peut être administré toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel, et est ensuite poursuivi en maintenance en monothérapie pendant 15 mois (6,7). La prise en charge des récidives dépend de leur délai de survenue. Avant 6 mois, il

s'agit d'une résistance au platine, et une monochimiothérapie sans platine est alors indiquée, associée au bevacizumab, s'il n'a pas été donné initialement et en l'absence de contre-indication (8). Après 6 mois, la maladie est dite « platine sensible », et une polychimiothérapie à base de platine doit être administrée, possiblement associée au bevacizumab, encore une fois s'il n'a pas été donné initialement et en l'absence de contre-indication. Ce traitement est alors poursuivi après l'arrêt de la chimiothérapie, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (9).

L'arrivée des inhibiteurs de PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymérase), tels que l'olaparib, le niraparib, ou encore le rucaparib, a considérablement modifié le schéma thérapeutique des patientes atteintes de cancers ovariens à des stades avancés (IIIC et IV). Ils ont d'abord été approuvés en rechute dite « platine sensible » (10–12), et depuis le 16 janvier 2020 pour l'olaparib et le 14 août 2020 pour le niraparib, en première ligne au titre de post-Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Ces molécules agissent sur le système de réparation de l'ADN (différentes voies de réparation possibles : recombinaison homologue dont *BRCA* fait partie, « base excision repair » (BER)), en synergie avec la perte de la fonction *BRCA* par les cellules tumorales, provoquant une importante instabilité génomique aboutissant à la mort de la cellule. C'est le principe de létalité synthétique, exploité grâce aux inhibiteurs de PARP dans le traitement des cancers de l'ovaire et du sein, chez les patientes présentant une mutation germinale ou somatique du gène *BRCA* (**Annexe 1**). Dans les rechutes platine sensibles, l'étude SOLO2 publiée en 2017 a montré premièrement une amélioration de la survie sans progression de 13,6 mois chez des patientes présentant une mutation constitutionnelle ou somatique du gène *BRCA*, traitées par olaparib en maintenance après une première ligne par sels de platine (19,1 mois dans le bras olaparib versus 5,5 mois dans le bras placebo) (10) ; et deuxièmement une amélioration majeure de la survie globale de 12,9 mois (51,7 mois dans le bras olaparib versus 38,8 mois dans le bras placebo), selon les données communiquées au dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2020 (13). De même, les études NOVA et ARIEL3 publiées en 2016 et 2017 ont montré une amélioration de la survie sans progression chez les patientes traitées en maintenance par niraparib ou par rucaparib, indépendamment de leur statut mutationnel pour *BRCA*. Le mécanisme d'action repose sur une probable intervention des inhibiteurs de PARP sur d'autres voies de recombinaison homologue que *BRCA*, encore inconnues à ce jour (11,12). Toutes ces molécules font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique oncologique des patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire.

Dans ce contexte d'avancées majeures, nous avons décidé de mettre en place une étude de « vraie vie » au sein du Finistère. L'objectif était d'analyser les données de survie et les caractéristiques des patientes traitées par inhibiteurs de PARP pour un cancer de l'ovaire

récidivant, sensible au platine, ainsi que leur tolérance à ces traitements. Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique au sein du Finistère en comparaison aux données de la littérature. La population des essais cliniques étant sélectionnée, il peut exister une différence entre les données de « vraie vie » et celles des essais cliniques. Cette cohorte a pour objectif d'évaluer si l'efficacité (survie), et la tolérance (effets secondaires), des inhibiteurs de PARP, est la même chez les patientes finistériennes que dans la littérature scientifique.

MATERIEL ET METHODES

Design de l'étude et description de la population

Design de l'étude et mode de recrutement

Notre étude était rétrospective, multicentrique au sein du Finistère, (Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Brest ; Clinique Pasteur à Brest ; Centre Hospitalier (CH) des Pays de Morlaix ; Centre Hospitalier Intercommunal de Cornouaille (CHIC) de Quimper). La population étudiée comprenait des patientes ayant débuté un traitement par inhibiteurs de PARP en maintenance, entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2019, pour un cancer de l'ovaire récidivant, sensible au platine. La cohorte de patientes a été constituée grâce à une recherche par mots-clefs et/ou utilisation du codage des pathologies basé sur la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), par les Départements d'Information Médicale (DIM) de chaque établissement participant à l'étude. Les mots-clefs utilisés étaient les suivants : (i) « inhibiteurs de PARP » ; (ii) « olaparib / LYNPARZA® » ; (iii) « niraparib / ZEJULA® ». Le codage retenu selon la CIM-10 était le numéro C56 : « Tumeur maligne de l'ovaire ». Une lettre d'information sur l'étude avec une demande de non-opposition était envoyée à chaque patiente encore vivante dont les données étaient susceptibles d'être utilisées pour l'étude. L'accord de participation tacite de la patiente était validé en l'absence de réponse à ce courrier sous 15 jours.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : (i) patiente majeure ; (ii) diagnostic de cancer ovarien séreux ou endométrioïde de haut grade ou à cellules claires, incluant le cancer primitif péritonéal et des trompes de Fallope ; (iii) traitement par inhibiteurs de PARP (olaparib ou niraparib) en maintenance après rechute platine sensible ; (iiii) non-opposition formulée. Etait considérée comme rechute « platine sensible » toute rechute à plus de 6 mois de la dernière cure de platine reçue précédemment. Les cancers de primitif péritonéal ou des trompes de Fallope étaient autorisés car traités de la même façon selon les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (14).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (i) traitement par inhibiteurs de PARP en première ligne ; (ii) patientes sous protection juridique ; (iii) refus de participation.

Présentation des traitements à l'étude

L'olaparib et le niraparib sont des inhibiteurs de PARP utilisés dans la prise en charge des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire. La prescription des traitements à l'étude était laissée à la libre appréciation des cliniciens des différents centres, selon les recommandations en vigueur et les données de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'olaparib 50 mg en gélules dispose d'une AMM depuis le 16 décembre 2014 dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope, ou péritonéal primitif, récidivant, et sensible au platine, avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base platine ». L'olaparib 100 mg et 150 mg en comprimés disposent d'une AMM dans cette même indication depuis le 8 mai 2018.

Le niraparib 100 mg en gélules dispose d'une AMM depuis le 16 novembre 2017 dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope, ou péritonéal primitif, récidivant, et sensible au platine, sans mutation du gène *BRCA* (germinale ou somatique), qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base platine, et non éligibles au bevacizumab ».

Objectif principal et objectifs secondaires

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la Survie Sans Progression (SSP) des femmes finistériennes atteintes de cancer ovarien séreux ou endométrioïde de haut grade, traitées par inhibiteurs de PARP après rechute platine sensible.

Les objectifs secondaires étaient les suivants : (i) évaluer la Survie Globale (SG) ; (ii) étudier le profil de tolérance des inhibiteurs de PARP tels que l'olaparib et le niraparib ; (iii) rechercher des facteurs prédictifs de progression et pronostiques. Les paramètres sélectionnés pour évaluer la tolérance étaient les suivants : nausées ; vomissements ; diarrhées ; constipation ; asthénie ; douleurs abdominales ; céphalées ; arthralgies ; HyperTension Artérielle (HTA) ; insomnie ; anorexie ; anémie ; neutropénie ; thrombopénie ; toxicité rénale ; toxicité hépatique ; en accord avec les effets secondaires les plus fréquents rapportés dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP).

Classifications

La classification utilisée pour classer les cancers de l'ovaire était la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (3,4) (**Annexe 2**). Les critères utilisés pour apprécier la qualité de réponse à la chimiothérapie étaient les critères appelés « Response Evaluation Criteria in Solid Tumors » (RECIST) en imagerie (réponse morphologique) (15) ou une baisse significative voire une normalisation du Cancer Antigen 125 (CA-125) (réponse biologique). Les patientes étaient considérées comme en progression sous inhibiteurs de PARP en cas de progression avérée sur le plan morphologique et/ou biologique et/ou clinique. Le diagnostic de progression clinique reposait sur un faisceau d'arguments avec notamment l'apparition d'ascite, ou de douleurs abdominales dans un contexte de syndrome occlusif. Les grades de toxicité étaient évalués selon les critères établis par l'Institut National du Cancer (Common Terminology Criteria for Adverse Events / CTCAE) (16) (**Annexe 3**).

Analyses statistiques

Les variables qualitatives étaient présentées en termes de fréquences et pourcentages. Les groupes étaient comparés par un test de Chi2 ou de Fischer en fonction de leur distribution.

Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de moyennes ou de médianes. Les groupes étaient comparés par des tests de Student ou de Wilcoxon en fonction de leur distribution. Les tests étaient bilatéraux et le risque de première espèce était fixé à 5%.

La méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour estimer la probabilité de survenue d'événements (progression ou décès) au cours du temps. Si nécessaire, la comparaison entre les groupes était faite par un test du Log-Rank.

La recherche de facteurs influençant les probabilités de survenue d'événements (progression ou décès) était faite via l'utilisation d'un modèle de Cox univarié. Les variables significatives au seuil de 15% dans l'analyse univariée étaient intégrées dans un modèle de Cox multivarié, et les interactions entre les variables étaient recherchées et ajoutées au modèle en cas d'interaction significative.

La sélection finale des variables retenues était faite par méthode de sélection manuelle « backward », et de minimisation de l'AIC (Akaike Information Criterion). Les Hazard Ratio ajustés étaient calculés et présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les données manquantes n'étaient pas intégrées aux modèles statistiques.

Le recueil de données a été réalisé avec EXCEL et les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel RStudio version 4.0.2 - © 2009-2020.

Ethique

Le protocole a fait l'objet d'un examen par le Comité d'Ethique du CHRU de Brest, et a été validé le 18 juin 2020 (« BREIZH-PARPi – 29BRC20.0092 »). L'étude a été enregistrée sur le site « ClinicalTrials ».

RESULTATS

Description de la population

Recrutement de la population

Les recherches effectuées auprès des DIM des différents établissements participant à l'étude ont permis de recruter 392 patientes potentiellement éligibles : 98 pour le centre 0 (CHRU de Brest et CH des Pays de Morlaix) ; 23 pour le centre 1 (Clinique Pasteur à Brest) ; et 271 pour le centre 2 (CHIC de Quimper).

Pour le centre 0 : 78 patientes ont été exclues. 3 patientes étaient suivies principalement à la Clinique Pasteur. 63 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire n'avaient pas reçu de traitement par inhibiteurs de PARP en maintenance, ou étaient suivies pour un cancer d'une autre localisation (sein ou autre). 3 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire avaient reçu un traitement par inhibiteurs de PARP en ATU en première ligne. 7 patientes avaient débuté le traitement par inhibiteurs de PARP en dehors de la période d'étude (après le 1er janvier 2020 inclus). 1 patiente n'était pas Finistérienne. 1 patiente a refusé de participer à l'étude.

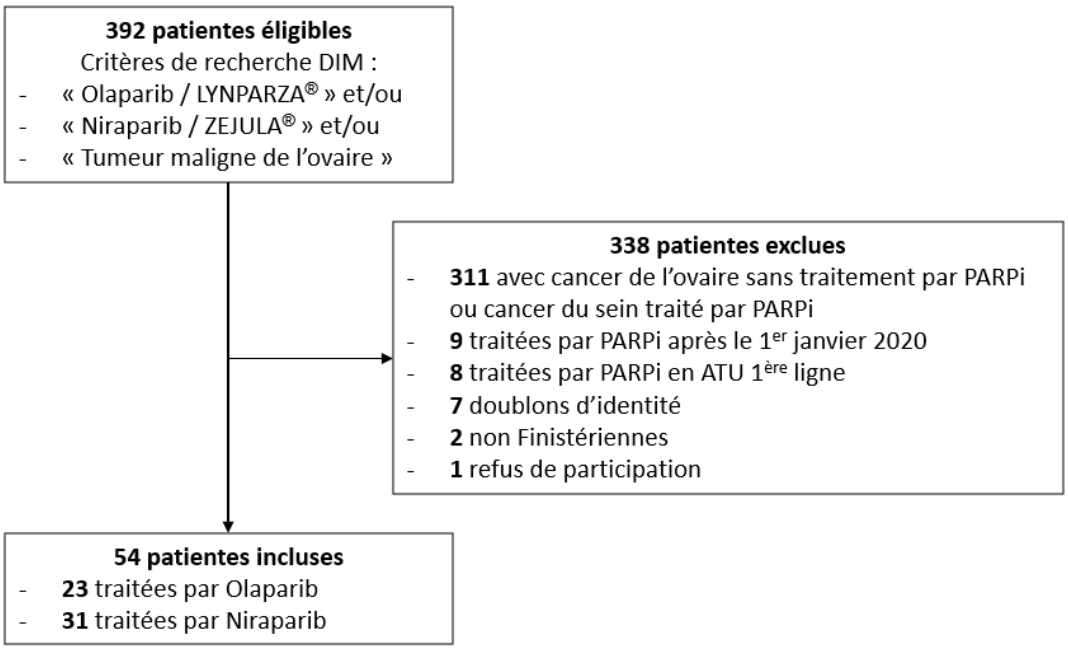
Pour le centre 1 : 5 patientes ont été exclues. 2 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire n'avaient pas reçu de traitement par inhibiteurs de PARP en maintenance, ou étaient suivies pour un cancer d'une autre localisation (sein ou autre). 3 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire avaient reçu un traitement par inhibiteurs de PARP en ATU en première ligne.

Pour le centre 2 : 255 patientes ont été exclues. 2 patientes étaient suivies principalement au CHRU de Brest, et 2 à la Clinique Pasteur. 246 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire n'avaient pas reçu de traitement par inhibiteurs de PARP en maintenance, ou étaient suivies pour un cancer d'une autre localisation (sein ou autre). 2 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire avaient reçu un traitement par inhibiteurs de PARP en ATU en

première ligne. 2 patientes avaient débuté le traitement par inhibiteurs de PARP en dehors de la période d'étude (après le 1er janvier 2020 inclus). 1 patiente n'était pas Finistérienne.

Un total de 54 patientes a été inclus sur la période d'étude entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2019 : 20 pour le centre 0 ; 18 pour le centre 1 ; et 16 pour le centre 2. Le détail de ces résultats est présenté sur la **Figure 1**.

Figure 1. Flow chart



Abréviations : DIM : Département d'Information Médicale ; PARPi : Poly-ADP-Ribose-Polymérase inhibiteur ; ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation.

Caractéristiques de la population étudiée

L'ensemble des caractéristiques des patientes est détaillé dans le **Tableau 1**. Sur les 54 patientes de la cohorte, 23 (46,6%) ont reçu comme traitement l'olaparib ; et 31 (57,4%) le niraparib. Toutes les patientes étaient suivies pour un carcinome ovarien séreux de haut grade, principalement de stade III (65,2%) ou IV (23,9%). La moyenne d'âge (écart-type) au diagnostic était de 61,5 (9,52) ans ; 55,77 (8,16) ans dans le groupe olaparib et 65,75 (8,22) ans dans le groupe niraparib. L'âge moyen au diagnostic était significativement plus élevé dans le groupe niraparib ($p<0,01$). L'IMC moyen (écart-type) était de 24,47 (4,34) kg/m^2 ; il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. 52,8% des patientes étaient ou avaient été fumeuses ; il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Total N=54	Olaparib N=23	Niraparib N=31	p-value
Caractéristiques cliniques				
Age, moy, (ET), années	61,5 (9,52)	55,8 (8,16)	65,8 (8,22)	**<0,001**
IMC, moy (ET), Kg/m²	24,5 (4,34)	23,9 (4,50)	24,9 (4,24)	0,374
Tabagisme, no. (%)	19 (52,8)	7 (63,6)	12 (48,0)	0,615
ECOG performance status, no. (%)				
0	18 (33,3)	8 (34,8)	10 (32,3)	0,886
1	30 (55,6)	13 (56,5)	17 (54,8)	
2	6 (11,1)	2 (8,70)	4 (12,9)	
Antécédent personnel de cancer, no. (%)				
Mammaire	9 (17,3)	6 (27,3)	3 (10,0)	0,209
Digestif	2 (3,80)	1 (4,50)	1 (3,30)	0,999
Antécédent familial de cancer, no. (%)				
Ovarien	5 (10,9)	3 (15,0)	2 (7,70)	0,755
Mammaire	13 (28,3)	10 (50,0)	3 (11,5)	**0,011**
Digestif	19 (40,4)	7 (35,0)	12 (44,4)	0,725
Caractéristiques tumorales				
Localisation primitive, no. (%)				
Ovaires	54 (100)	23 (100)	31 (100)	-
Trompes de Fallope	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
Péritoine ou ovaires	3 (5,56)	0 (0,00)	3 (9,68)	0,350
Histologie, no. (%)				
Séreux	54 (100,0)	23 (100,0)	31 (100,0)	-
Endométrioïde	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
Stade FIGO, no. (%)				
I	3 (6,50)	1 (5,00)	2 (7,70)	0,836
II	2 (4,30)	1 (5,00)	1 (3,80)	
III	30 (65,2)	12 (60,0)	18 (69,2)	
IV	11 (23,9)	6 (30,0)	5 (19,2)	
Mutation *BRCA* germinale, no. (%)				
BRCA1	8 (15,4)	8 (34,8)	0 (0,00)	**<0,001**
BRCA2	10 (19,2)	10 (43,5)	0 (0,00)	
BRCA2 VSI	1 (1,90)	0 (0,00)	1 (3,40)	
Mutation *BRCA* somatique, no. (%)				
BRCA1	4 (13,3)	4 (66,7)	0 (0,00)	**<0,001**
BRCA2	3 (10,0)	2 (33,3)	1 (4,20)	
BRCA2 VSI	1 (3,30)	0 (0,00)	1 (4,20)	
Caractéristiques du traitement avant PARPi				
Nombre de rechutes, moy, (ET), no.	2,00 (1,27)	2,26 (1,66)	1,81 (0,87)	0,198
Molécule associée aux platines, no. (%)				
Paclitaxel	5 (9,30)	2 (8,70)	3 (9,70)	0,999
Doxorubicine liposomale pégylée	20 (37,0)	7 (30,4)	13 (41,9)	0,562
Bevacizumab	4 (7,40)	1 (4,30)	3 (9,70)	0,831
Gemcitabine	17 (31,5)	10 (43,5)	7 (22,6)	0,181
Réponse avant PARPi, no. (%)				
Réponse clinique	6 (85,7)	0 (0,00)	6 (85,7)	-
Réponse biologique	47 (90,4)	21 (95,5)	26 (86,7)	0,381
Réponse morphologique				
Complète	18 (43,9)	10 (55,6)	8 (34,8)	0,219
Partielle	19 (46,3)	8 (44,4)	11 (47,8)	0,999
Stabilité	4 (9,76)	0 (0,00)	4 (17,4)	0,118
Progression	1 (2,44)	0 (0,00)	1 (4,35)	0,999

Abréviations : ET : Ecart-Type ; no. : nombre ; moy. : moyenne ; Kg/m² : kilogramme/m² ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique ; *BRCA* : BReast CAncer ; PARPi : Poly-ADP-Ribose-Polymerase Inhibitors ; VSI : Variant de Signification Inconnue.

9 (17,3%) patientes avaient un antécédent personnel de cancer du sein ; 6 (27,3%) dans le groupe olaparib et 3 (10%) dans le groupe niraparib. 13 (28,3%) patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein ; 10 (50%) dans le groupe olaparib et 3 (11,5%) dans le groupe niraparib. Il y avait significativement plus d'antécédents familiaux de cancers du sein dans le groupe olaparib (p=0,01). 8 (15,4%) patientes présentaient une mutation germinale dans le gène *BRCA1* et 10 (19,2%) patientes une mutation germinale dans le gène *BRCA2*, toutes dans le groupe olaparib. 33 (63,5%) patientes n'avaient pas de mutation germinale du gène *BRCA1* ou *BRCA2* ; 5 (21,7%) dans le groupe olaparib et 28 (96,6%) dans le groupe niraparib. 4 (13,3%) patientes présentaient une mutation somatique dans le gène *BRCA1* et 3 (10%) dans le gène *BRCA2* ; 22 patientes n'avaient pas de mutation somatique du gène *BRCA1* ou *BRCA2*. Le nombre moyen de rechutes (écart-type) avant la mise en place du traitement par inhibiteurs de PARP était de 2 (1,27) ; 2,26 (1,66) dans le groupe olaparib et 1,81 (0,87) dans le groupe niraparib. Le score Performance Status (PS) moyen (écart-type) à l'initiation du traitement par inhibiteurs de PARP était de 1,78 (0,63), sans différence significative entre les deux groupes. 98,1% des patientes avaient reçu une chimiothérapie par platine lors de la rechute avant l'initiation du traitement par inhibiteurs de PARP, en monothérapie ou en association avec : de la doxorubicine liposomale pégylée (37%) ; de la gemcitabine (31,5%) ; du paclitaxel (9,3%) ; ou du bevacizumab (7,4%).

Objectif principal : survie sans progression

La médiane de SSP était de 8,05 mois (IC95% ; 5,40 – 12,67) dans l'ensemble de notre cohorte. Elle était de 16,8 mois (IC95% ; 9,80 – NA) dans le groupe olaparib et 5,4 mois (IC95% ; 3,23 – 9,17) dans le groupe niraparib. La médiane de SSP était significativement plus élevée dans le groupe olaparib (p<0,01). La progression était morphologique dans 81,2% des cas ; et/ou biologique dans 74,5% des cas ; et/ou clinique dans 37,3% des cas. Une progression était mise en évidence chez 45 patientes sur 54 ; 9 patientes étaient encore en cours de traitement sans progression objectivée au moment du recueil de données. La SSP dans la population globale a été modélisée à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier (**Figure 2**). La comparaison de la SSP entre les deux groupes olaparib et niraparib a également été modélisée à l'aide de la même méthode statistique (**Figure 3**), retrouvant une différence significative (p<0,01).

Figure 2. Survie sans progression, population générale

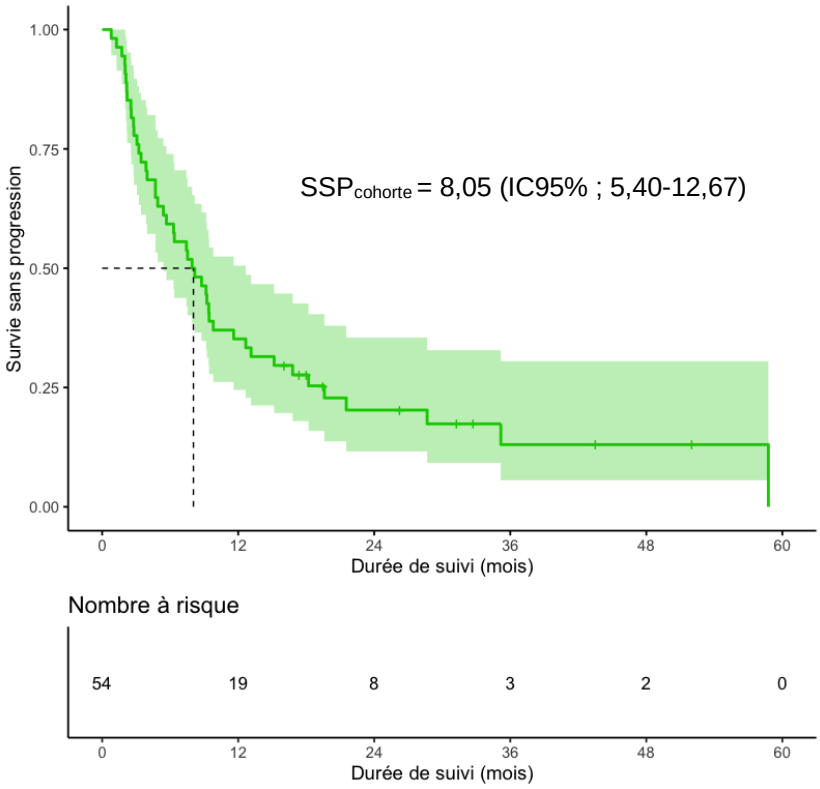
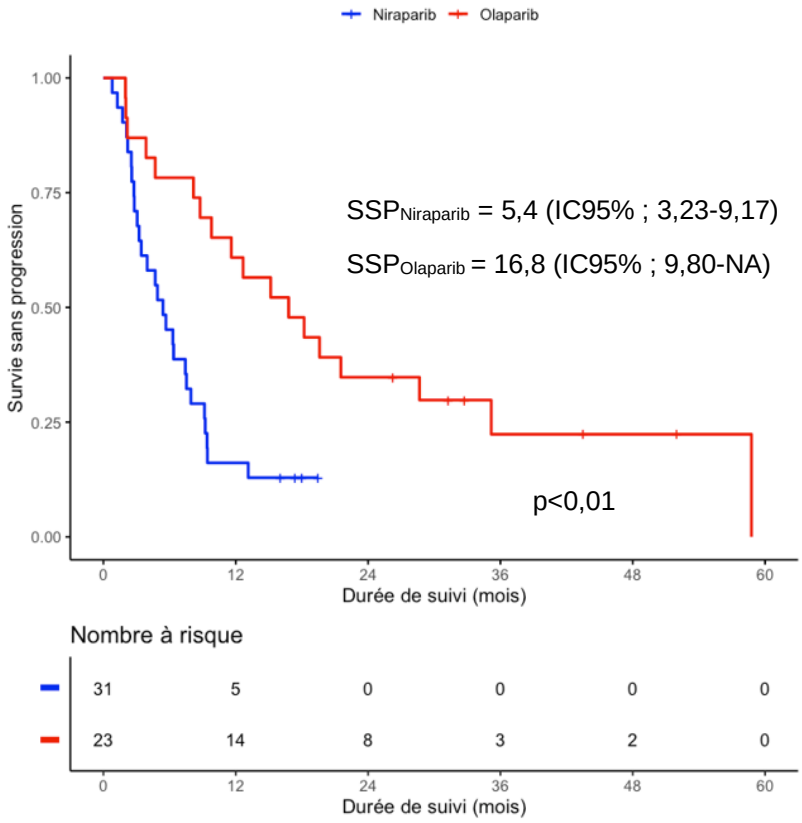


Figure 3. Survie sans progression, par groupe de traitement



Objectifs secondaires

Survie globale

La médiane de SG était de 32,9 mois (IC95% ; 20,40 – NA) dans l'ensemble de notre cohorte. Elle était de 37,8 mois (IC95% ; 22,90 – NA) dans le groupe olaparib et 20,4 mois (IC95% ; 13,40 – NA) dans le groupe niraparib. La médiane de SG était plus élevée dans le groupe olaparib, sans différence significative (p=0,15). 22 patientes sur 54 étaient décédées au moment du recueil de données. La SG dans la population globale a été modélisée à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier (**Figure 4**). La comparaison de la SG entre les deux groupes olaparib et niraparib a également été modélisée à l'aide de la même méthode statistique (**Figure 5**), retrouvant une tendance qui montrait une SG plus importante dans le groupe olaparib (p=0,15).

Figure 4. Survie globale, population générale

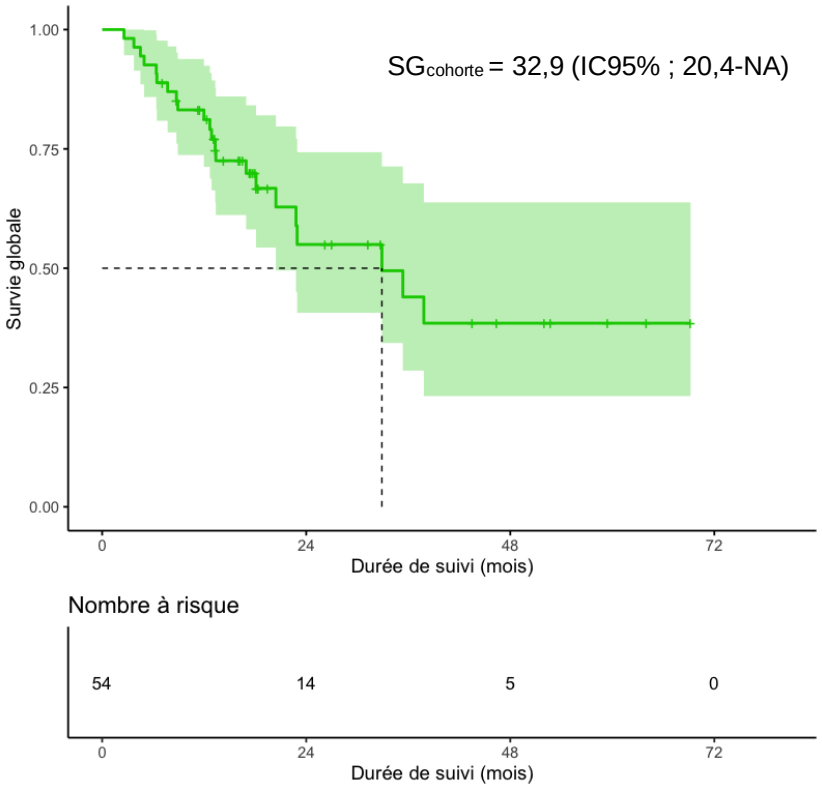
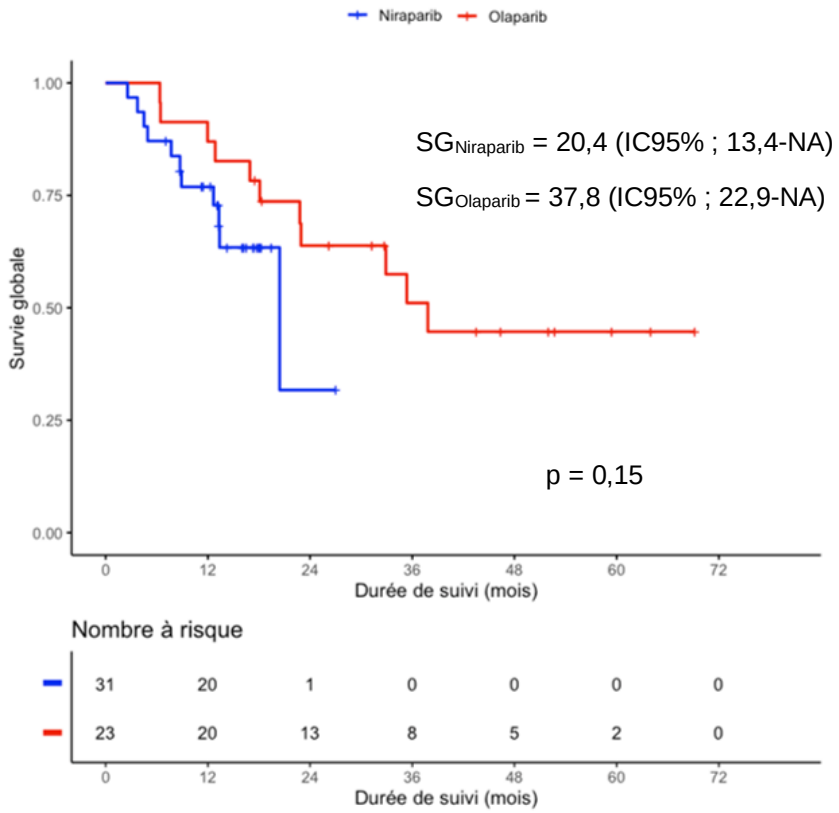


Figure 5. Survie globale, par groupe de traitement



Profil de tolérance

L'ensemble des données de tolérance pour les deux groupes olaparib et niraparib est détaillé dans le **Tableau 2**. Il existait une différence significative entre les deux groupes pour l'asthénie (73,9% pour l'olaparib et 38,7% pour le niraparib, avec p=0,02) ; et pour la thrombopénie (13% pour l'olaparib et 45,2% pour le niraparib, avec p=0,03). Il n'y avait pas de différence significative par ailleurs, mais des tendances. Il existait une tendance à plus de céphalées et de neutropénies dans le groupe olaparib ; et à plus de constipation, d'insomnie, d'HTA et d'anorexie dans le groupe niraparib. Les effets secondaires les plus notables étaient hématologiques : anémie (51,9%) ; neutropénie (33,3%) ; thrombopénie (31,5%). Une toxicité sur le plan rénal était objectivée dans 18,5% des cas ; et une toxicité sur le plan hépatique dans 13% des cas. Sur le plan clinique, les patientes rapportaient essentiellement : une asthénie (53,7%) ; des nausées (38,9%) ; des douleurs abdominales (38,9%) ; de la constipation (25,9%) ; une HTA (25,9%) ; une anorexie (22,2%) ; des vomissements (20,4%) ; des arthralgies (18,5%) ; des céphalées (13%) ; des diarrhées (11,1%) ; une insomnie (9,3%).

Tableau 2. Profil de tolérance des PARPi

Effets secondaires, no. (%)	Tous grades≥1				Grades 3 ou 4			
	Total N=54	Olaparib N=23	Niraparib N=31	p-value	Total N=54	Olaparib N=23	Niraparib N=31	p-value
Nausées	21 (38,9)	10 (43,5)	11 (35,5)	0,754	1 (1,85)	1 (4,3)	0 (0,0)	0,430
Vomissements	11 (20,4)	4 (17,4)	7 (22,6)	0,899	1 (1,85)	1 (4,3)	0 (0,0)	0,430
Diarrhées	6 (11,1)	3 (13,0)	3 (9,7)	0,999	0 (0,00)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Constipation	14 (25,9)	3 (13,0)	11 (35,5)	0,122	1 (1,85)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,999
Asthénie	**29 (53,7)**	**17 (73,9)**	**12 (38,7)**	**0,022**	2 (3,70)	1 (4,3)	1 (3,2)	0,999
Douleurs abdominales	21 (38,9)	10 (43,5)	11 (35,5)	0,754	1 (1,85)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,999
Céphalées	7 (13,0)	5 (21,7)	2 (6,5)	0,213	2 (3,70)	1 (4,3)	1 (3,2)	0,999
Arthralgies	10 (18,5)	4 (17,4)	6 (19,4)	0,999	1 (1,85)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,999
HTA	14 (25,9)	4 (17,4)	10 (32,3)	0,358	1 (1,85)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,999
Insomnies	5 (9,3)	0 (0,0)	5 (16,1)	0,122	1 (1,85)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,999
Anorexie	12 (22,2)	3 (13,0)	9 (29,0)	0,286	1 (1,85)	1 (4,3)	0 (0,0)	0,430
Anémie	28 (51,9)	11 (47,8)	17 (54,8)	0,815	8 (14,8)	3 (13,0)	5 (16,1)	0,999
Neutropénie	18 (33,3)	9 (39,1)	9 (29,0)	0,627	6 (11,1)	4 (17,4)	2 (6,5)	0,380
Thrombopénie	**17 (31,5)**	**3 (13,0)**	**14 (45,2)**	**0,027**	9 (16,7)	3 (13,0)	6 (19,4)	0,710
Toxicité rénale	10 (18,5)	5 (21,7)	5 (16,1)	0,865	0 (0,00)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Toxicité hépatique	7 (13,0)	3 (13,0)	4 (12,9)	0,999	2 (3,70)	1 (4,3)	1 (3,2)	0,999

Abréviations : PARPi : Poly-ADP-Ribose-Polymerase Inhibitors ; HTA : HyperTension Artérielle ; no. : nombre.

Facteurs prédictifs de progression

En analyse univariée, il existait une association significative entre la progression et l'âge au diagnostic ; et entre la progression et le fait d'être dans le groupe niraparib versus olaparib. Toutefois ces résultats comportent des biais de confusion du fait du caractère univarié de l'analyse. Il existait également une association significative entre la progression et certaines mutations germinales et/ou somatiques du gène *BRCA*. Le fait d'avoir une mutation germinale dans le gène *BRCA1* avait au contraire un effet protecteur contre la progression. Les principaux résultats sont détaillés dans le **Tableau 3** et l'**Annexe 4**.

Tableau 3. Détail des mutations *BRCA* germinales et somatiques

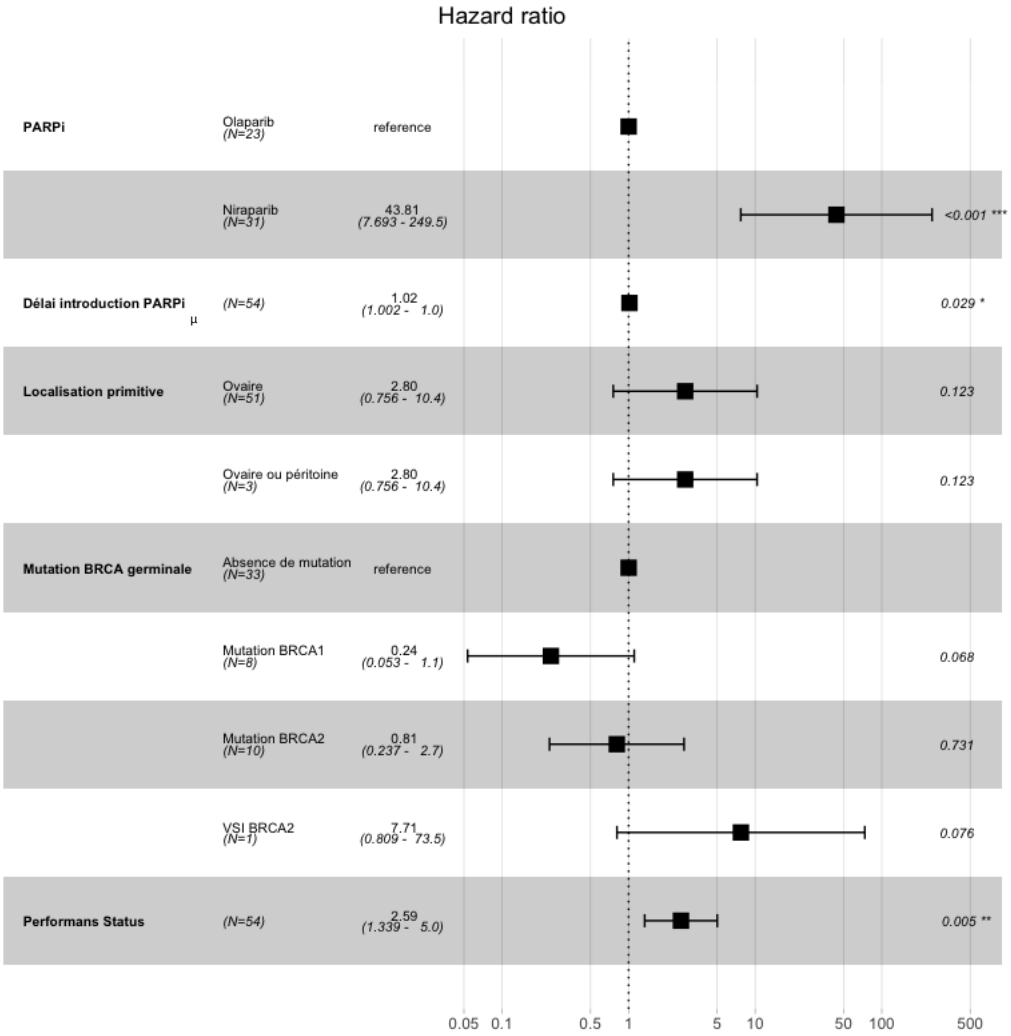
Gène	Exon	Variant génomique	Variant protéique	Freq.	Nature	SSP (mois)	ATCD de cancer du sein
					Somatique / Germinale		Personnel / Familial
BRCA1	11	c.2372_2375del	p.Leu791Argfs*11	1/12	Somatique	3	-
		c.3114del	p.Ala1039Prof*9	1/12	Somatique	*	-
		c.3266delT	p.Leu1089Cysfs*20	1/12	Germinale	16	-
		c.3331_3334delCAAG	p.Gln1111Asnfs*5	1/12	Germinale	57	Familial + Personnel
		c.3354_3364del	p.Gln1118Hisfs*11	1/12	Somatique	28	-
	13	c.4258C>T	p.Gln1420*	1/12	Germinale	1	Familial
		c.4327C>T	p.Arg1443*	3/12	Germinale	8	Familial
						*	Familial
						*	Personnel
	15	Délétion exon 15	-	2/12	Germinale	34	Familial
						14	Familial + Personnel
	16	c.4888G>T	p.Glu1630*	1/12	Somatique	9	-
BRCA2	8	c.658_659delGT	p.Val220Ilefs*4	1/11	Germinale	19	Personnel
	10	c.805delA	p.Thr269Hisfs*8	1/11	Germinale	2	**
		c.1796_1800delCTTAT	p.Ser599*	1/11	Germinale	11	Familial
	11	c.2388delC	p.Asp796Glufs*14	1/11	Somatique	8	-
		c.2612C>A	p.Ser871*	2/11	Germinale	2	-
						4	Familial + Personnel
		c.5217_5220del	p.Tyr1739*	2/11	Germinale	12	Personnel
						*	Familial
		c.5993_5994del	p.Gln1998Argfs*4	1/11	Germinale	*	-
		c.6405_6408del	p.Asn2135Lysfs*32	1/11	Germinale	21	-
	14	c.7069_7070delCT	p.Leu2357Valfs*2	1/11	Germinale	17	Familial

* : pas de progression au moment de l'étude ; ** : données manquantes ; - : aucun antécédent.

Abréviations : Freq. : Fréquence ; *BRCA* : BReast CAncer ; SSP : Survie Sans Progression ; ATCD : Antécédent.

Notre modèle d'analyse multivariée comportait : la prise d'olaparib ou de niraparib, le délai d'introduction du traitement par inhibiteurs de PARP (soit le délai entre le diagnostic et le début du traitement), la localisation primitive de la néoplasie, le fait de présenter ou non une mutation germinale dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2*, et le score PS. Certains paramètres restaient associés de manière significative à la progression. Le fait d'être dans le groupe niraparib était associé de manière significative à la progression avec un HR=43,81 (IC95% ; 7,69 – 249,51) p<0,01. De même, un score PS élevé avec un HR=2,59 (IC95% ; 1,34 – 5,01) p<0,01. A l'opposé, le fait de présenter une mutation germinale dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* restait un facteur protecteur (HR=0,24 (IC95% ; 0,05 – 1,11) p=0,07 pour *BRCA1* ; et HR=0,81 (IC95% ; 0,24 – 2,74) p=0,73 pour *BRCA2*). L'ensemble des résultats de l'analyse multivariée est présenté sur la **Figure 6**.

Figure 6. Facteurs prédictifs de progression



µ : délai entre le diagnostic de néoplasie ovarienne et l'introduction du PARPi.

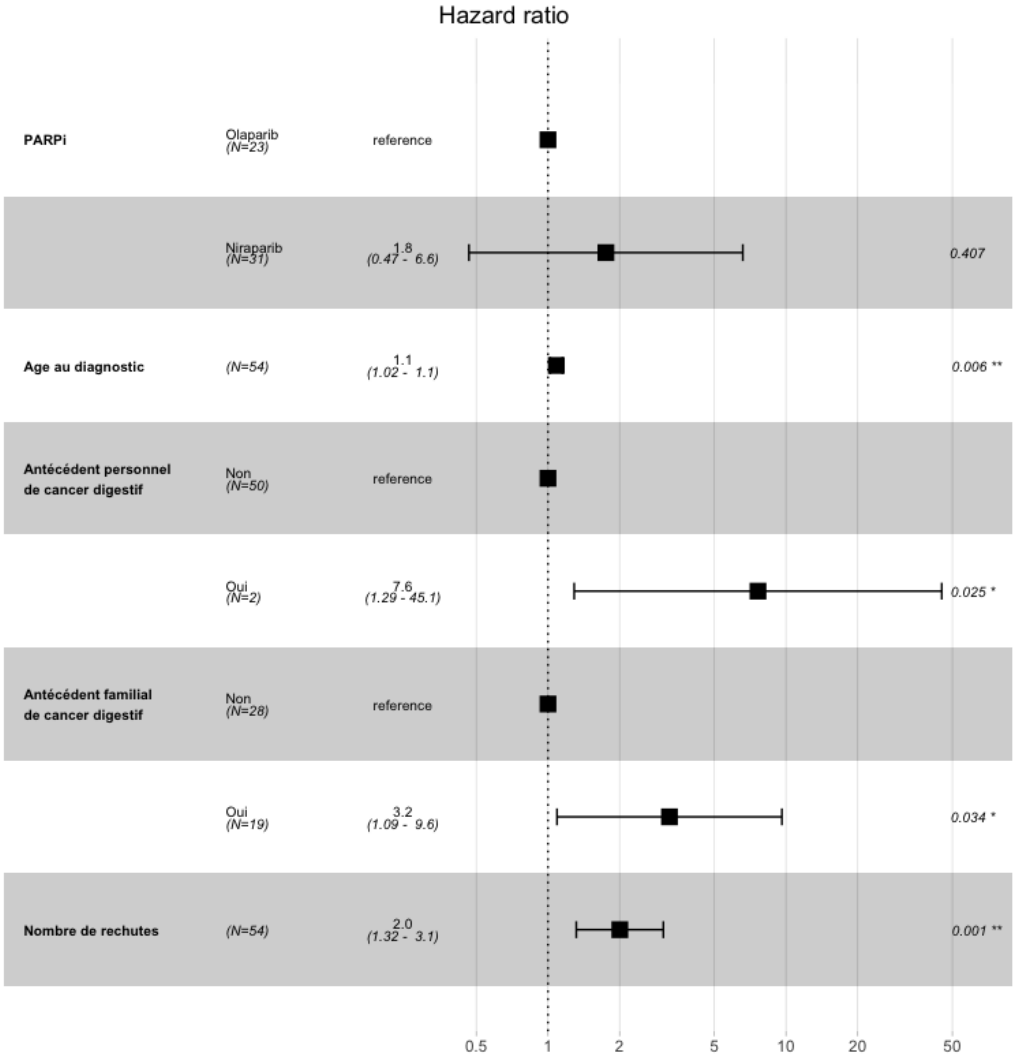
Abréviations : PARPi : Poly-ADP-Ribose-Polymerase Inhibitors ; *BRCA* : BReast CAncer ; VSI : Variant de Signification Inconnue.

Facteurs pronostiques

En analyse univariée, il existait une association significative entre la mortalité et l'âge au diagnostic ; et entre la mortalité et certaines mutations germinales et/ou somatiques du gène *BRCA*. Les principaux résultats sont détaillés dans le **Tableau 3** et l'**Annexe 5**.

Notre modèle d'analyse multivariée comportait : la prise de niraparib, l'âge au diagnostic, le fait d'avoir un antécédent personnel ou familial de cancers digestif, et le nombre de rechutes. Les antécédents personnels et familiaux de cancers digestif restaient associés de manière significative à la mortalité avec des HR=7,63 (IC95% ; 1,29 – 45,12) p<0,05 et HR=3,24 (IC95% ; 1,09 – 9,61) p<0,05, respectivement. L'ensemble des résultats de l'analyse multivariée est présenté sur la **Figure 7**.

Figure 7. Facteurs pronostiques



Abréviations : PARPi : Poly-ADP-Ribose-Polymerase Inhibitors.

DISCUSSION

Dans cette étude de « vraie vie », rétrospective, multicentrique au sein du Finistère, nous avons montré que la médiane de SSP des patientes traitées par olaparib pour une rechute platine sensible d'un cancer de l'ovaire était de 16,8 mois et celle des patientes traitées par niraparib était de 5,4 mois. Ces données étaient légèrement inférieures à celles retrouvées dans la littérature. Dans l'étude SOLO2, la médiane de SSP des patientes traitées par olaparib était de 19,1 mois (10). Dans l'étude NOVA, la médiane de SSP des patientes, sans mutation *BRCA* et traitées par niraparib, était de 9,3 mois (11). La médiane de SG dans notre cohorte était de 37,8 mois pour les patientes traitées par olaparib et de 20,4 mois pour celles traitées par niraparib. En comparaison aux données de la littérature, la SG de l'étude SOLO2 a été communiquée à l'ASCO en juin 2020. Cette survie était particulièrement longue

dans le bras olaparib avec une SG médiane de 51,7 mois versus 38,8 mois dans le bras placebo. La SG de notre cohorte sous olaparib était donc inférieure à celle des patientes du bras placebo de l'étude SOLO2. Nos résultats se rapprochent plus de l'étude STUDY19, où la SG était de 34 mois dans la population mutée traitée par olaparib (17). Pour le niraparib, les données de SG de l'étude NOVA, non matures, ne sont pas encore publiées. Ces différences entre notre étude et la littérature peuvent être expliquées par le fait que notre cohorte était constituée dans un contexte d'étude de « vraie vie », avec des patientes parfois traitées malgré un état général précaire, contrairement aux essais cliniques où les patientes sont sélectionnées en amont. En effet, l'âge médian des patientes de l'étude SOLO2 était de 56 ans (10), et dans l'étude NOVA de 59 ans (11), avec un score PS exclusivement compris entre 0 et 1 pour les deux études. Dans notre étude, l'âge moyen était légèrement plus élevé à 61,5 ans ; mais surtout notre cohorte comportait 11,1% de patientes avec un score PS à 2. Il existe d'ailleurs dans notre étude une association significative entre la progression et un score PS élevé. Nous observons également une différence significative de SSP et de SG entre les deux groupes. Cela peut s'expliquer notamment par le fait que les indications des deux médicaments sont différentes : l'olaparib est prescrit chez des patientes mutées pour le gène *BRCA*, dès que la mutation est connue, et donc le plus tôt possible dans leur parcours de soins. Au contraire, le niraparib est prescrit en l'absence de mutation, et souvent à des stades plus avancés de la maladie (18). Par ailleurs, il est bien établi aujourd'hui que les inhibiteurs de PARP – olaparib et niraparib, mais aussi rucaparib et veliparib – ont une efficacité plus importante chez les patientes présentant un déficit en recombinaison homologue dont les mutations du gène *BRCA* font partie, que ce soit après une rechute ou en entretien en première ligne, comme l'ont montré les études NOVA, ARIEL3, PAOLA, PRIMA, et VELIA (11,12,19–21). Les inhibiteurs de PARP sont particulièrement efficaces chez les patientes mutées, conséquence directe du double blocage des voies de réparation de l'ADN (PARP et *BRCA*). C'est le principe de létalité synthétique (**Annexe 1**) (22). Cette notion permet d'expliquer en partie la différence significative de SSP et de SG entre les deux groupes de notre cohorte, où les patientes traitées par olaparib étaient toutes mutées pour le gène *BRCA*, au niveau germinal ou somatique ; tandis que les patientes traitées par niraparib ne l'étaient pas. Une autre explication à cette différence est que les patientes mutées pour le gène *BRCA* ont un meilleur pronostic que les patientes non mutées, et sont particulièrement sensibles aux chimiothérapies à base de platine. Des études cliniques *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'une surexpression du gène *BRCA* était associée à une résistance au cisplatine, agent alkylant se fixant justement sur l'ADN, et inhibant ainsi la synthèse des ponts inter et intra-caténaires (23) ; tandis que la présence de mutations délétères du gène *BRCA* était associée à une augmentation de la sensibilité des cellules cancéreuses au platine (24). Ces données sont retrouvées à la fois dans le cancer ovarien, mais également dans le cancer du

sein, en particulier les cancers du sein dits « triple négatifs » qui sont souvent associés à des mutations du gène *BRCA* (25). Cela se traduit concrètement par une amélioration de la SG chez les patientes traitées pour un cancer ovarien avec un déficit en recombinaison homologue – dont les mutations germinales et somatiques du gène *BRCA* font partie – qui présentent une très bonne réponse au traitement par platine (26).

Sur le plan du profil de tolérance, comme attendu avec cette classe de médicaments, la toxicité hématologique était au premier plan et représentait la majorité des effets secondaires de grades 3 et 4 (**Tableau 2**). L'anémie était la toxicité la plus fréquente, et survenait tous grades confondus chez 47,8% des patientes qui recevaient de l'olaparib ; et chez 54,8% de celles qui recevaient du niraparib. Ces observations étaient conformes aux données de la littérature, où l'anémie était présente chez 44% des patientes de l'étude SOLO2 (10) et 50% de celles de l'étude NOVA (11). Les grades 3 et 4 étaient également un peu plus fréquents chez les patientes traitées par niraparib (16,1%), par rapport à celles traitées avec l'olaparib (13%), sans pour autant que la différence ne soit significative entre les deux groupes. Les thrombopénies tous grades confondus et de grades 3 et 4 étaient également plus fréquentes avec le niraparib (45,2% et 19,4%), qu'avec l'olaparib (13% des patientes traitées, avec exclusivement des grades 3 et 4). Ces chiffres sont, pour le niraparib, beaucoup plus bas que ceux rapportés dans l'étude NOVA, où les thrombopénies tous grades confondus étaient observées chez 61% des patientes, et celles de grades 3 et 4 chez 34% d'entre elles (11). Cette différence est probablement expliquée par le fait que depuis 2018, et suite à la publication de Berek (27), la posologie initiale de niraparib est adaptée au poids de la patiente et à son taux basal de plaquettes. Si son poids est inférieur à 77 kg, et/ou si son taux de plaquettes est inférieur à 150 000 G/L, le niraparib est débuté à la dose de 200 mg/j, au lieu de 300 mg/j dans l'étude NOVA (11). Comme dans la littérature, les neutropénies, étaient également un peu plus fréquentes avec l'olaparib qu'avec le niraparib. En ce qui concerne les toxicités non hématologiques, les nausées étaient rapportées de manière constante dans toutes les études avec les inhibiteurs de PARP, avec un taux de survenue autour de 75% tous grades confondus, et de 3 à 4% pour les grades 3 et 4 (10–12,19–21,28). Dans notre travail, les nausées apparaissaient moins fréquentes (dans la cohorte totale 38,9% tous grades confondus, et 1,85% de grades 3 et 4). Cela est vraisemblablement dû au caractère rétrospectif de notre étude, avec une absence de report systématique de cet effet secondaire quand il est de faible grade. L'asthénie est un effet de classe des inhibiteurs de PARP. Elle touche 59% des patientes de l'étude NOVA (11) et 66% de celles de l'étude SOLO2 (10), avec très majoritairement des grades 1 et 2. Dans notre cohorte, nous retrouvons une différence significative entre les deux groupes avec, comme dans la littérature, plus d'asthénie rapportée dans le groupe olaparib. Cependant, cette différence était plus marquée dans notre cohorte

(73,9% versus 38,7%). Pour expliquer ce point, nous pouvons émettre l'hypothèse que nos patientes traitées par olaparib étaient en meilleur état général que celles recevant du niraparib (2 fois moins de patientes avec un score PS à 2 ; et 10 ans de moins en moyenne), et pouvaient rapporter plus volontiers cet effet nouveau pour elles.

Un autre point mérite d'être discuté dans notre étude : le fait de présenter un antécédent personnel ou familial de cancer digestif était associé de manière significative à la mortalité. Ainsi, le cancer de l'ovaire fait partie du spectre du syndrome de Lynch, également connu sous le nom de « Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer » (HNPCC). Ce syndrome est dû à une perte d'expression des protéines MisMatch Repair (MMR), qui entraîne une instabilité génomique, et de fait un sur-risque de développer certains cancers, dont des cancers ovariens chez les femmes porteuses d'une mutation dans les gènes MLH1, PMS2, MSH2 ou MSH6. Compte tenu des résultats de notre étude, il est licite de se demander si les cancers ovariens dans un contexte de syndrome de Lynch sont de moins bon pronostic que les formes liées à une mutation dans le gène *BRCA* ou encore les formes sporadiques. Certaines données de la littérature suggèrent au contraire que les cancers ovariens liés à un syndrome de Lynch seraient de bon pronostic car détectés à des stades plus précoces, avec une survie à 5 ans de 80% (29). Par ailleurs, les cancers ovariens liés à un syndrome de Lynch seraient majoritairement de type endométrioïde (29), qui est une histologie au pronostic bien plus favorable que le type séreux de haut grade qui concernait toutes les patientes de notre cohorte locale finistérienne (selon les données de Saint-Paul de Vence 2019). De même, aucune des patientes de notre cohorte n'était *a priori* porteuse d'un syndrome de Lynch, et donc suivie en ce sens. Une recherche complémentaire sur ce sujet en particulier serait souhaitable.

De plus, il est important d'analyser les données relatives à la génétique, collectées au cours de notre étude. Il est aujourd'hui indispensable de connaître le statut mutationnel des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire. Des études ont d'ailleurs montré dès les années 1990, le lien entre la présence d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2*, et l'augmentation du risque de survenue d'un cancer du sein ou de l'ovaire (30,31). Nous avons noté que la plupart des mutations retrouvées dans le gène *BRCA* chez les patientes de notre cohorte, étaient localisées sur les exons 11 et 13 du gène, ce qui est cohérent avec les données de la littérature (32). En effet, certaines données suggèrent que la localisation de la mutation dans le gène *BRCA* pourrait influencer la survenue d'un cancer de l'ovaire en particulier plutôt qu'un cancer d'un autre organe (32). Certaines mutations étaient d'ailleurs associées de manière significative à la progression et la mortalité : la mutation c.4258C>T(p.Gln1420*) de l'exon 13 du gène *BRCA1* ; et la mutation c.2612C>A(p.Ser871*) de l'exon 11 du gène *BRCA2*. Elles étaient retrouvées chez 3 patientes de notre cohorte, dont

la SSP individuelle était particulièrement faible (1, 2, et 4 mois) (**Tableau 3** et **Annexes 4 et 5**). Ces deux mutations en particulier ne sont pas décrites comme telles dans la littérature, mais se situent sur les régions le plus souvent mutées (exons 11 et 13). La mutation c.4327C>T(p.Arg1443*) de l'exon 13 du gène *BRCA1* était retrouvée chez près de 6% de notre cohorte totale et 17% des patientes présentant une mutation *BRCA* germinale spécifiquement. Certaines études suggèrent qu'il existerait une corrélation entre le génotype et le phénotype des patients porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA* (32). Par exemple, une mutation dans la région allant de c.4328 à c.5563 du gène *BRCA1* serait associée à un sur-risque de cancer du sein en particulier (32). C'est la notion de Breast Cancer Cluster Region. Notre mutation majoritaire dans le gène *BRCA1* se situait justement à proximité directe de cette région, et les 3 patientes porteuses de cette mutation avaient toutes, en plus de leur cancer de l'ovaire, un antécédent personnel ou familial de cancer du sein (**Tableau 3**). Dans la mesure où des milliers de variants délétères ont été identifiés pour le gène *BRCA* (33), il est intéressant de souligner la fréquence plus importante à laquelle est retrouvée la mutation c.4327C>T(p.Arg1443*) de l'exon 13 du gène *BRCA1* par rapport aux autres mutations dans notre cohorte, où les patientes n'avaient pas, *a priori*, de lien de parenté (**Tableau 3**). Nous pouvons émettre l'hypothèse d'un possible effet fondateur de cette mutation en Bretagne. Cette mutation était déjà connue pour être fondatrice au Canada, et dans certaines populations hispaniques (34,35). La fréquence des mutations du gène *BRCA* (germinales ou somatiques) dans notre cohorte locale de patientes finistériennes traitées pour un cancer de l'ovaire était d'environ 43%, tandis que l'INCa rapporte une fréquence comprise entre 19 et 31% (5). Cela peut s'expliquer directement par les critères de sélection de notre étude : les patientes traitées par inhibiteurs de PARP ont forcément une analyse génétique en amont. La connaissance de leur statut mutationnel permet ensuite d'optimiser leur prise en charge thérapeutique sur le plan oncologique, mais aussi d'améliorer leur surveillance et celle de leurs apparentés. En effet, les recommandations de surveillance pour les patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2* sont adaptées par rapport à celles de la population générale, car considérées « à très haut risque » de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Selon les référentiels de l'INCa, la surveillance doit comporter notamment une IRM mammaire, une mammographie et une échographie mammaire sur un rythme annuel à partir de l'âge de 30 ans, en plus d'un examen clinique tous les 6 mois. Une chirurgie mammaire prophylactique peut également être discutée. Les examens de dépistage du cancer de l'ovaire n'étant pas satisfaisants, il est recommandé pour ces femmes de réaliser une annexectomie bilatérale à partir de l'âge de 40-45 ans, une fois le projet parental établi (36).

Cette étude comporte plusieurs limites. Notre cohorte locale finistérienne était constituée de 54 patientes, ce qui reste un effectif modeste, et ne permet pas d'obtenir une

grande puissance statistique. De plus, la période d'étude couvrait six années, de 2014 à 2019, soit une période assez courte et qui ne permet pas d'avoir le recul suffisant pour recueillir des données de survie globale satisfaisantes. Nous avons néanmoins exclu les patientes qui avaient débuté leur traitement par inhibiteurs de PARP en 2020, afin de réduire ce biais. D'autres études devront être menées à l'avenir pour obtenir plus de recul, et ce d'autant plus que l'utilisation des inhibiteurs de PARP a largement augmenté ces dernières années. L'étude contient en outre d'autres biais, liés au fait que la population traitée par olaparib n'était pas la même que celle traitée par niraparib, ce qui rend délicate la comparaison des données entre les deux groupes. Le principal biais de confusion dans les analyses pourrait être la présence même d'une mutation dans le gène *BRCA*. Enfin, notre étude nous a permis de mettre en évidence certains écueils inhérents à la pratique dans la « vraie vie ». Ainsi, nous avons noté dans notre cohorte qu'un traitement par inhibiteurs de PARP avait été prescrit chez certaines patientes en dehors de l'indication recommandée (stades FIGO I et II, progression morphologique après chimiothérapie). Ces éléments ont pu affecter les données de survie de l'ensemble de la cohorte.

Cependant, notre étude comporte également un certain nombre de points forts. Notre travail s'inscrit dans une dynamique d'avancées majeures dans la prise en charge des cancers de l'ovaire par inhibiteurs de PARP, ce qui en fait une étude d'actualité. Nous avons pu comparer les données de survie et les caractéristiques de deux populations différentes, traitées par olaparib ou niraparib, ce qui n'avait jamais été fait, à notre connaissance, dans la littérature. Nous avons également comparé ces données à celles de la littérature, et ainsi dressé un bilan des pratiques actuelles dans le Finistère, dans la prise en charge des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire, avec des données de « vraie vie ». Nos résultats ont une cohérence externe, étant conformes aux données de la littérature, en termes d'efficacité de tolérance. Par ailleurs, la collecte des données de génétique concernant les mutations du gène *BRCA* nous a permis de dépeindre une ébauche de panel de mutations finistériennes. En outre, notre étude ne comporte que très peu de données manquantes, avec un recueil de données presque exhaustif, ce qui lui donne un caractère robuste.

CONCLUSION

Pour conclure, notre étude nous a permis de montrer que les données de survie et les caractéristiques des patientes finistériennes traitées pour un cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine étaient cohérentes avec celles de la littérature scientifique. Elle nous a permis en outre de dresser un bilan des pratiques actuelles dans le Finistère, dans la prise en charge des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire par inhibiteurs de PARP, avec des

données de « vraie vie », en termes d'efficacité et de tolérance. D'autres études devront être menées, à plus grande échelle et sur une plus longue période, pour avoir plus de recul. Ces travaux devront s'inscrire dans une dynamique visant à perfectionner nos connaissances des mécanismes physiopathologiques du cancer, et à renforcer la transversalité entre l'oncologie et la génétique, désormais indissociables. Les inhibiteurs de PARP vont maintenant modifier la prise en charge des patientes atteintes de cancers de l'ovaire, dès la première ligne de traitement. L'olaparib, suite aux résultats de l'étude SOLO1 (28) peut, et doit, être administré en traitement d'entretien chez les patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué, mutées pour le gène *BRCA1* ou 2, et qui sont en réponse partielle ou complète après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. L'olaparib prolonge en effet la SSP des patientes traitées ; les données de SG sont en attente. Ce traitement bénéficie pour cela d'une ATU de cohorte. Les études PRIMA et VELIA, publiées en 2019, ont quant à elles montré l'efficacité respective du niraparib et du veliparib, prescrits en traitement d'entretien, indépendamment du statut *BRCA* des patientes (20,21). Le bénéfice du traitement était plus important dans le groupe des patientes présentant un défaut de recombinaison homologue. Le niraparib bénéficie depuis août 2020 d'une ATU nominative dans le cadre de la première ligne, indépendamment du statut mutationnel. Enfin, l'étude PAOLA publiée en 2019, a montré le bénéfice de l'olaparib versus placebo, en association avec le bevacizumab, en traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en réponse complète ou partielle après chimiothérapie par platine-paclitaxel-bevacizumab, indépendamment de leur statut *BRCA* (19). L'association des inhibiteurs de PARP et des anti-angiogéniques comme le bevacizumab auraient un effet synergique (37,38). Les résultats des études d'immunothérapie menées dans les cancers ovariens ne sont pas à la hauteur des espoirs attendus, avec en dernier lieu l'essai IMAGYN qui est négatif (39). Néanmoins une vaccination réalisée à partir des cellules dendritiques et des cellules tumorales des patientes pourrait constituer une piste intéressante dans la prise en charge des cancers de l'ovaire (40). A plus long terme, il faut espérer que ces recherches permettront de modifier encore nos pratiques et d'améliorer la prise en charge de ces patientes, dont le pronostic reste réservé, malgré les dernières avancées majeures récentes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p.

2. © Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire / Synthèse, novembre 2019.

3. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. American Journal of Roentgenology. juin 2016;206(6):1351-60.

4. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstet. oct 2018;143:59-78.

5. © Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.

6. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 29 déc 2011;365(26):2484-96.

7. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med. 29 déc 2011;365(26):2473-83.

8. 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. JCO. 1 mai 2014;32(13):1302-8.

9. 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. JCO. 10 juin 2012;30(17):2039-45.

10. 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. The Lancet Oncology. sept 2017;18(9):1274-84.

11. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. déc 2016;375(22):2154-64.

12. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. oct 2017;390(10106):1949-61.

13. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. JCO. 20 mai 2020;38(15_suppl):6002-6002.

14. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology,

early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Annals of Oncology. mai 2019;30(5):672-705.

15. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. European Journal of Cancer. juill 2016;62:132-7.

16. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. 2017.

17. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. Br J Cancer. oct 2018;119(9):1075-85.

18. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. JCO. 13 août 2020;JCO.20.01924.

19. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 19 déc 2019;381(25):2416-28.

20. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 19 déc 2019;381(25):2391-402.

21. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 19 déc 2019;381(25):2403-15.

22. Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. Cancers. 4 déc 2018;10(12):487.

23. Hsu M-H, Chu T-B, Yen J-C, Chiu W-T, Yeh G-C, Chen T-J, et al. Development and implementation of a national telehealth project for long-term care: A preliminary study. Computer Methods and Programs in Biomedicine. mars 2010;97(3):286-92.

24. Tassone P, Di Martino MT, Ventura M, Pietragalla A, Cucinotto I, Calimeri T, et al. Loss of BRCA1 function increases the antitumor activity of cisplatin against human breast cancer xenografts in vivo. Cancer Biology & Therapy. avr 2009;8(7):648-53.

25. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. mai 2018;24(5):628-37.

26. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 1 févr 2014;20(3):764-75.

27. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of Oncology. août 2018;29(8):1784-92.

28. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 27 déc 2018;379(26):2495-505.

29. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. Gynecologic Oncology. mars 2017;144(3):491-5.

30. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 7 oct 1994;266(5182):66-71.

31. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science. 30 sept 1994;265(5181):2088-90.

32. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of Type and Location of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. JAMA. 7 avr 2015;313(13):1347.

33. Béroud C, Letovsky SI, Braastad CD, Caputo SM, Beaudoux O, Bignon YJ, et al. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants: HUMAN MUTATION. Human Mutation. déc 2016;37(12):1318-28.

34. Vézina H, Durocher F, Dumont M, Houde L, Szabo C, Tranchant M, et al. Molecular and genealogical characterization of the R1443X BRCA1 mutation in high-risk French-Canadian breast/ovarian cancer families. Hum Genet. juill 2005;117(2-3):119-32.

35. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Human Mutation. mai 2018;39(5):593-620.

36. © Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

37. Chan N, Bristow RG. « Contextual » Synthetic Lethality and/or Loss of Heterozygosity: Tumor Hypoxia and Modification of DNA Repair. Clinical Cancer Research. 15 sept 2010;16(18):4553-60.

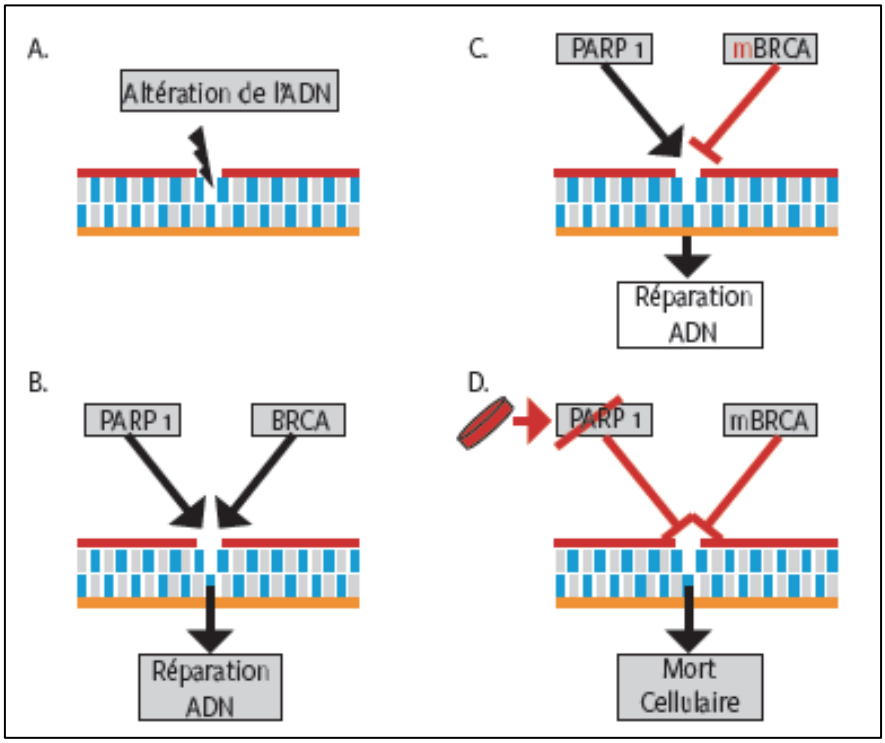
38. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee J-M, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. The Lancet Oncology. oct 2014;15(11):1207-14.

39. Moore KN, Pignata S. Trials in progress: IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39. A Phase III, multicenter, randomized study of atezolizumab versus placebo administered in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab to patients with newly-diagnosed stage III or stage IV ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. Int J Gynecol Cancer. févr 2019;29(2):430-3.

40. Rob L, Mallmann P, Knapp P, Melichar B, Klat J, Minar L, et al. Dendritic cell vaccine (DCVAC) with chemotherapy (ct) in patients (pts) with epithelial ovarian carcinoma (EOC) after primary debulking surgery (PDS): Interim analysis of a phase 2, open-label, randomized, multicenter trial. JCO. 20 mai 2018;36(15_suppl):5509-5509.

ANNEXES

Annexe 1. Létalité synthétique



A. Agression de l'ADN cellulaire ; B. Cellule normale, réparation de l'ADN normale ; C. Cellule *BRCA* mutée, le mécanisme PARP compense la perte du *BRCA* ; D. Cellule *BRCA* mutée après traitement par PARPi : ADN cellulaire non réparé provoquant la mort cellulaire.

Abréviations : ADN : Acide DésoxyriboNucléique ; *BRCA* : BReast CAncer ; PARP : Poly-ADP-Ribose-Polymérase ; PARPi : Poly-ADP-Ribose-Polymérase Inhibiteurs.

Annexe 2. Classification FIGO

Stades précoces	
Stade IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine.
Stade IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
Stade IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
Stade IC1	Rupture chirurgicale
Stade IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
Stade IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
Stades avancés	
Stade IIB	Extension aux autres organes pelviens
Stade III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglions
Stade IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
Stade IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIa1i <10mm ; IIIa1ii>10mm)
Stade IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
Stade IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
Stade IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
Stade IVA	Epanchement pleural avec une cytologie positive
Stade IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale

Abréviations : FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Annexe 3. Classification CTCAE simplifiée

Catégorie		Grades				
		1	2	3	4	5
Symptômes*		Légers[i]	Modérés[ii]	Sévères[iii]	Pronostic vital[iiii]	Décès
HTA (mmHg)	**TAs**	140-159	160-179	≥180	≥180	Décès
	TAd	90-99	100-109	≥110	≥110	Décès
Anémie (g/dL)		9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5	Décès
Neutropénie (G/L)		1500-1900	1000-1400	500-1000	<500	Décès
Thrombopénie (G/L)		75 000-99 000	50 000-74 000	25 000-50 000	<25 000	Décès
Toxicité rénale (créatininémie)		N-1,5N	1,5N-3N	3N-6N	>6N	Décès
Toxicité hépatique (enzymes hépatiques)		N-2,5N	2,5N-5N	5N-20N	>20N	Décès

[*] : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, asthénie, céphalées, arthralgies, insomnie, anorexie ;
[i] : asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement ;
[ii] : nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
[iii] : médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
[iiii] : nécessitant une prise en charge en urgence.

Abréviations : CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events ; HTA : HyperTension Artérielle ; TAs : Tension Artérielle systolique ; TAd : Tension Artérielle diastolique.

Annexe 4. Survie sans progression, variables significatives en analyse univariée

Caractéristiques	HR	IC95%	p
Age au diagnostic	1,06	1,02-1,09	<0,01
Traitement par niraparib	3,02	1,51-6,01	<0,01
Localisation primitive ovarienne	6,45	1,81-23,00	<0,01
Progression biologique	10,18	3,09-33,55	<0,01
Progression clinique	2,23	1,2-4,16	0,01
Toxicité hépatique (grade 2)	6,67	2,16-20,55	<0,01
Diarrhées (grade 2)	51,8	3,24-829,27	0,01
Constipation (grade 2)	3,26	1,11-9,60	0,03
Mutation *BRCA1* germinale	0,3	0,11-0,82	0,02
Mutation *BRCA1*			
Variant c.4258C>T (exon 13)	25,76	2,3-288,24	0,01
Mutation *BRCA2*			
Variant c.805delA (exon 10)	19,23	1,84-204,44	0,01
Variant c.2612C>A (exon 11)	11,41	1,21-107,08	0,03
VSI *BRCA2*	25,05	1,56-402,02	0,02

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; *BRCA* : BReast CAncer ; del : délétion ; VSI : Variant de Signification Inconnue.

Annexe 5. Survie globale, variables significatives en analyse univariée

Caractéristiques	HR	IC95%	p
Age au diagnostic	1,06	1,02-1,11	0,01
Localisation primitive ovarienne	6,56	1,35-31,81	0,02
Anémie (grade 2)	4	1,24-12,86	0,02
Diarrhées (grade 2)	16,59	1,72-159,76	0,02
Constipation (grade 2)	4,44	1,2-16,38	0,03
Mutation *BRCA1*			
Variant c.4258C>T (exon 13)	20,01	2,08-192,38	0,01
Mutation *BRCA2*			
Variant c.2612C>A (exon 11)	14,91	1,66-134,12	0,02
Variant c.7436-1G>A (intron 14)	29,15	1,82-466,28	0,02

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance.

SERMENT D’HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Margaux QUENTEL – Données de survie et caractéristiques des patientes finistériennes traitées par inhibiteurs de PARP pour un cancer de l'ovaire entre 2014 et 2019 : étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance sur données du Finistère, en comparaison à celles de la littérature.

RESUME :

Introduction : Le cancer de l'ovaire (CO) représente la 4ème cause de mortalité par cancer chez la femme en France (Institut National du Cancer 2019). L'utilisation des inhibiteurs de PARP (PARPi) a permis d'en améliorer le pronostic, comme en témoignent les résultats de l'étude SOLO2. Aucune étude de « vraie vie » n'avait été menée dans le Finistère sur les données de survie des patientes traitées pour un CO par PARPi.

Matériel et méthodes : Notre étude était rétrospective, multicentrique au sein du Finistère. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression (SSP) des patientes traitées pour un CO récidivant sensible au platine par PARPi (olaparib ou niraparib), entre janvier 2014 et décembre 2019. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale (SG), la tolérance, et les facteurs prédictifs de progression et pronostiques.

Résultats : 54 patientes ont été incluses : 23 dans le groupe olaparib et 31 dans le groupe niraparib. La SSP et la SG étaient respectivement de 16,8 et 37,8 mois dans le groupe olaparib et 5,4 et 20,4 mois dans le groupe niraparib. Les principaux effets secondaires rapportés dans les deux groupes étaient l'asthénie et les nausées sur le plan clinique ; l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie sur le plan biologique. En analyse multivariée, le fait d'être dans le groupe niraparib et l'âge constituaient des facteurs prédictifs de progression. Le fait d'avoir un antécédent personnel ou familial de cancer digestif était considéré comme un facteur pronostique défavorable. Au contraire, la présence d'une mutation du gène *BRCA* constituait un facteur protecteur contre la progression et la mortalité.

Conclusion : Les données de « vraie vie » de notre cohorte finistérienne sont cohérentes avec celles de la littérature. D'autres travaux devront être menés à plus grande échelle, afin d'obtenir le recul nécessaire et améliorer encore la prise en charge des patientes traitées pour un CO.

MOTS-CLEFS : cancer de l'ovaire, inhibiteurs de PARP, olaparib, niraparib, étude de « vraie vie », Finistère.

JURY :

Président	M. le Professeur Claude FEREC
Membres du jury	Mme le Docteur Hélène SIMON, directrice de thèse Mme le Docteur Séverine AUDEBERT-BELLANGER M. le Professeur Cédric LE MARECHAL M. le Professeur Philippe MERVIEL Mme le Docteur Lucie MONCEAU-BAROUX

DATE DE SOUTENANCE :
09 octobre 2020