Toxicité et qualité de vie des patientes âgées atteintes de cancer de l'ovaire avancé sous traitement de maintenance par olaparib-bevacizumab : analyse en sous-groupe de l'essai international de phase III PAOLA-1

Coline Montégut

▶ **To cite this version:**

Coline Montégut. Toxicité et qualité de vie des patientes âgées atteintes de cancer de l'ovaire avancé sous traitement de maintenance par olaparib-bevacizumab : analyse en sous-groupe de l'essai international de phase III PAOLA-1. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03636672

HAL Id: dumas-03636672

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03636672

Submitted on 11 Apr 2022

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.

Toxicité et qualité de vie des patientes âgées atteintes de cancer de l'ovaire avancé sous traitement de maintenance par olaparib-bevacizumab : Analyse en sous-groupe de l'essai international de phase III PAOLA-1

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 8 Avril 2022

Par Madame Coline MONTÉGUT

Née le 5 octobre 1991 à Poissy (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony	**Président**
Madame le Professeur PAILLAUD Elena	**Assesseur**
Monsieur le Professeur VILLANI Patrick	**Assesseur**
Madame le Docteur COUDERC Anne Laure	**Assesseur**
Madame le Docteur ROUSSEAU Frédérique	**Directeur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) SABATIER Renaud	**Directeur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

EMERITAT

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

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

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiqu
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

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

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

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

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

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

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

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

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

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

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

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PCYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480-*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

A mes patients d'hier, d'aujourd'hui et de demain

A mon doux, cher et tendre

A Pascale, Jacques et Léa, pour toujours

Remerciements

Au Professeur Gonçalves, pour votre investissement et engagement auprès des internes, pour votre charisme et sens de l'enseignement. Pour votre enthousiasme et soutien dans le projet d'un assistanat partagé.

Au Professeur Paillaud, pour votre présence et disponibilité à être dans mon jury de thèse, pour l'accueil et l'enseignement lors de ma venue dans votre service sur Paris, pour les nombreux projets communs à venir.

Au Professeur Villani, pour votre appui et investissement du début à la fin du projet d'assistanat partagé, pour l'ensemble des projets cliniques qui vous anime à chacune de mes venues sur Sainte-Marguerite, pour la confiance que vous m'avez accordée.

Au Docteur Couderc, pour ces six mois passés en hôpital de jour qui m'ont convaincue de continuer à tes côtés, pour les projets de recherche clinique que nous avons déjà effectués et pour ceux à venir, pour ta présence à chaque étape de mon internat, pour le plaisir que j'ai de continuer à travailler avec toi.

Au Docteur Rousseau, pour votre enseignement et dévouement auprès des patients, pour la transmission d'une passion commune : celle d'aider les plus fragiles. Pour votre encadrement sur des projets cliniques et sur ce travail de thèse, pour l'honneur de faire partie de votre équipe d'onco-gériatrie.

Au Docteur Sabatier, pour ta bienveillance et pédagogie durant tout mon internat, pour ton investissement sans faille auprès des plus jeunes, pour ta disponibilité et rigueur qui ont permis d'aboutir à cette thèse. Merci d'avoir encadré ce travail, j'espère partager dans l'avenir d'autres projets d'onco-gynéco-gériatrie avec toi.

A Laurent Balardy, Delphine Bremechier, Clément Gaudin, trois médecins sans lesquels je n'aurai jamais ni connu ni tant aimé l'Onco-gériatrie (Médecine Interne – Oncogériatrie, Hôpital Purpan Toulouse, année 2011)

A Pascale et Jacques, mes parents, qui sans connaitre le monde médical, ont suivi avec grand intérêt mon parcours, m'ont encouragée et soutenue à chaque étape. Merci d'être restés à mes côtés toutes ces années, merci pour l'univers protecteur dans lequel vous m'avez depuis toujours plongée, merci de faire que chaque jour soit facile, heureux et lumineux.

A Léa, ma sœur, qui a aussi fait de l'oncologie son travail et combat, malgré toutes les leçons (écrites à la craie blanche) que j'ai pu vouloir te faire apprendre petite, les rôles se sont rapidement inversés, merci pour tes éternels bon conseils, ta brillante intelligence et ton incroyable capacité à trouver pour chaque problème une solution.

A tous les trois, merci pour la relecture de cette thèse, vous êtes et resterez ce qui me rend le plus heureuse et fière, n'oubliez pas que vous êtes « au-dessus même des étoiles ».

A Thomas, mon acolyte de vie, merci d'assurer et rassurer mon quotidien, de Carcassonne à Toulouse, de Poitiers à Paris, de la Rochelle à Marseille. Parce ce que la distance ne t'a jamais fait peur, parce que tu es prêt à vaincre toutes les épreuves, y compris tôt les dimanche matin. Finis les faux-pas, après l'Etna, en route vers le « Pollo 3 ». Merci à toi de faire de chaque instant de ma vie, un moment d'attention et d'exception. Tulipes (pas de rose dans l'overdose).

A Laurie, ma sœur de cœur, avec qui j'avais pourtant initié une carrière de journaliste (d'investigation grenadine), de rappeuse, de professeur d'histoire, de gameuse de Sims. Merci pour ces innombrables parties de rire, merci de faire encore aujourd'hui partie de ma vie. Ravie que Manu rejoigne le grand cercle de la famille, le meilleur est à venir.

A Tonton Steph, Tata Lau, Marie et Nina, merci pour votre présence. Vous êtes exceptionnels, merci pour toutes ces moments d'amour et d'amitié, pourvu que cela dure, vous pouvez compter sur moi.

A Mathilde, François, Louane, Maël et Annabelle, parce que vous égayez notre quartier depuis des années, merci pour votre simplicité et votre sens du partage. Auprès de vous, on se sent toujours bien.

A Gégé, pour nos années folles de lycée, pour notre passion pour les voyages, pour notre quête initiatique outre-Atlantique-pré-pandémique, pour les baudriers et tyroliennes … Je te promets de t'accompagner encore de nombreuses années !

A Aurélie, Bubu, pour notre amitié qui commence à dater, pour nos rires et discussions lors des soirées mémés emmitouflées, pour l'admiration que je voue aux artistes dont tu fais partie.

A Maialen et Chloé, qui m'ont suivies depuis le lycée, je n'oublierai jamais ces premières années de médecine à vos côtés. Quelle joie de vous avoir dans ma vie.

A Claudia et Chacha mes fidèles amies de faculté, coéquipières de galères, merci pour Rangueil, les soirées au Ramier, l'Amérique Centrale et la perte de la 21 … Longue vie aux Bombas ! Merci à vos zouz Lulu et Roro qui veillent si bien sur vous.

A Alex, pour notre exode commun dans le Sud-Est, je suis toujours rassurée de te savoir près, il nous reste encore un peu de temps pour en profiter, merci pour ton sens de l'amitié (n'en doute jamais) et ton écoute.

A Roxane, pour avoir fait de ma vie sur Marseille une évidence. Merci pour ces moments d'intense joie, de rires et de confidences. Une chose est sûre, le prochain tour de Van ne se fera pas sans toi. Merci à Simon pour sa profonde sympathie, sa sagacité et son goût pour t'emmener d'une minute à l'autre au bout du monde.

A Etienne, pour son humour, sa maitrise des pâtes au pesto, sa sérénité et son optimiste constants.

A tous les trois, merci pour ces premières années d'internat, quelle rigolade (ou pas ?) d'être condamnés à vivre sous le même toit, une chose est sûre avec vous : on ne s'ennuie pas !

A Mathilde, pour la simplicité avec laquelle tu traces ton chemin, pour la stabilité que tu m'apportes, pour tous les futurs plans que j'ai envie de partager avec toi … Objectif bague-au-doigt, sois prête !

A Elsa, pour cette remarquable capacité à enflammer le dancefloor et pour, désormais, notre passion commune pour la brique rose et le cassoulet.

A Sophie, pour ton exemplarité et combativité face aux difficultés, pour le goût de vivre qui t'anime, pour toutes les paillettes que tu déposes chaque jour dans ma vie.

A Claire, pour nos discussions, nos footing et nul doute bientôt nos marathons.

A Laure, pour un premier semestre de rêve sur Avignon, parce que j'adore cette graine de folie et parce qu'il est rare d'avoir des yeux qui pétillent autant.

A Sylvain pour ta boussole naturelle, pour ta soif de nature, pour ton agoraphobie du randonneur qui nous pousse à aller toujours plus haut.

A Mathou, pour la découverte de Marseille avec une touche de Québec (et inversement), pour le rayon de soleil que tu ajoutes à chaque moment que l'on passe ensemble, j'attends impatiemment ta naturalisation Corse, reviens-moi vite.

A Flavia, pour une amitié qui a débuté sur le tard mais qui a depuis mûrie, pour nos futurs longs débrief et brainstorming quant à l'avenir.

A Delphine, pour l'extraordinaire force avec laquelle tu questionnes et choisis ton destin, en espérant que tu finisses par me livrer la recette de ton éternelle jeunesse.

A Hanane, Elise et Alice pour les six mois passés ensemble qui nous auront liés à jamais, pour les pique-nique sur la plage, hâte de partager encore de beaux moments à vos côtés.

A Thomas P., pour notre binôme de choc, parce que tu as su apporter beaucoup d'humour et de calme à la tornade de l'HDJ, ça va me manquer.

A Anaïs, pour ton sens de l'humain, ta patience et la passion avec laquelle tu aimes t'occuper des autres.

A Joséphine, pour les sessions mixtes courses à pied/bavardages aux aurores, parce que tu n'as « qu'une seule parole ».

A Emeline, pour ces moments où je me suis sentie si bien épaulée, pour l'intelligence de tes projets, pour à la fois ta sagesse et ta ténacité.

A Brice, parce que sans toi, l'expérience Marseillaise n'existerait pas. Merci de m'avoir convaincue de venir. Je peux aujourd'hui le dire, c'est un bon choix. Après avoir été un co - interne merveilleux, un chef lumineux, tu seras désormais un collègue somptueux.

A Cécile et Maud, pour le réconfort permanent que vous m'apportez. A Louis et Axel, pour votre bonne humeur. A Hélène que je vais découvrir. A tous, pour votre compétence, pour la précision et l'exhaustivité de vos prises en charge, je suis ravie de revenir travailler avec vous.

A Simon pour ton sens clinique appelé « flair », A Céline pour toutes tes bonnes intuitions, ton soutien tant physique (à poursuivre) que mental, A Elika pour nos discussions profondes de fin d'après-midi, A Nathalie pour le soleil que tu amènes chaque matin, A Johan alias Gros Jo' qui reçoit le titre de champion de MMA pour Meilleur Maitre-Assistant, A ma co-interne Angélique pour un semestre corsé avec un soutien hors du commun.

A Anne-Sophie, Violaine, Samira, Audrey, Tetsuro et Cornel pour les six mois de biologie moléculaire, tant lunaires que complexes et bienveillants.

A Romain, Soraya, Elisabeth pour l'heureux souvenir de ma virée parisienne, dans le royaume de l'OncoGeiss.

Et bien sûr, à toutes les infirmières, aides-soignants, secrétaires, agents de régulation, équipes paramédicales pour leur patience, dévouement et l'immense travail fourni au quotidien.

Table des matières

INTRODUCTION

I. CANCER DE L'OVAIRE : GENERALITES 5

A. Epidémiologie et pronostic : Une maladie de la femme âgée au pronostic sévère **5**

B. De l'histologie à la biologie moléculaire : Une maladie hétérogène **7**

C. Focus sur l'adénocarcinome séreux de haut-grade **9**

D. Mutation des gènes *BRCA* et déficit de la recombinaison homologue **10**
1. Cassure double-brin et mécanismes de réparation de l'ADN 10
2. Mutations germinale et somatique des gènes *BRCA* 12
3. Défaut de recombinaison homologue : Causes et conséquences 13

E. Recherche de mutation des gènes *BRCA* et du défaut de recombinaison homologue **14**

II. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE EN 1ERE LIGNE DES CARCINOMES OVARIENS AVANCES ET METASTATIQUES : SPECIFICITES CHEZ LES PERSONNES AGEES 16

A. La chirurgie **16**

B. La chimiothérapie **17**

C. Eviter la rechute : Le développement du concept de traitement de maintenance **19**
1. Le bevacizumab, en adjonction à la chimiothérapie première et en maintenance 19
2. Olaparib, une nouvelle « arme » de maintenance 23

III. PROBLEMATIQUE POSEE 28

PATIENTES ET METHODES

A. Design de l'étude et participantes **30**

B. Recueil des données et paramètres évalués **31**

C. Analyses statistiques **34**

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION AGEE TRAITEE PAR OLAPARIB-BEVACIZUMAB 36

A. Description des caractéristiques des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n=104) en comparaison à celles âgées < 70 ans (n=433) **36**

B. Paramètres gériatriques étudiés au sein de la population âgée (n=142) **38**

II. DESCRIPTION DE LA TOXICITE DES PATIENTES AGEES SOUS OLAPARIB-BEVACIZUMAB 39

A. Description de la toxicité des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n=104) en comparaison au bras placebo (n=38) **40**

B. Comparaison de la toxicité entre les patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n=104) et celles âgées < 70 ans (n=433) **42**

III. DESCRIPTION DE LA QUALITE DE VIE DES PATIENTES AGEES SOUS OLAPARIB-BEVACIZUMAB 44

A. Compliance au remplissage des questionnaires de qualité de vie **44**

B. Description de la qualité de vie des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n=104) en comparaison au bras placebo (n=36) **45**

1. Evolution globale des scores de qualité de vie au cours des 24 mois de traitement 45
2. Variation des scores de qualité de vie aux différents temps de traitement 47
3. Temps médian jusqu'à détérioration des scores de qualité de vie 48

IV. IMPACT DU GVS SUR LA TOXICITE ET LA QUALITE DE VIE DES PATIENTES AGEES 50

A. Impact de la vulnérabilité (GVS =0 versus GVS ≥ 1) sur la toxicité **50**

B. Impact de la vulnérabilité (GVS =0 versus GVS ≥ 1) sur la qualité de vie **50**

1. Comparaison des scores de qualité de vie à l'inclusion des patientes âgées 50
≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab en fonction du GVS 50
2. Variation globale des scores de qualité de vie des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab à l'issue de 24 mois de traitement en fonction du GVS 53
3. Temps médian jusqu'à détérioration des scores de qualité de vie des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab en fonction du GVS 53

DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES ET PRESENTATIONS

Résumé

Introduction : L'étude de phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 a démontré que l'ajout d'olaparib au bevacizumab en entretien, après un traitement de première ligne à base de platine, améliorait la survie sans progression des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé. Notre étude s'intéresse à la toxicité et la qualité de vie (QdV) des patientes ≥ 70 ans sous olaparib-bevacizumab.

Méthodes : La toxicité (gradée selon CTCAE v4.3) et la QdV (mesurée à l'aide du EORTC QLQ-C30 et QLQ-OV28) ont été rapportées. Nous avons comparé la toxicité selon l'âge (≥ 70 et < 70 ans) dans le bras olaparib-bevacizumab. Au sein des patientes ≥ 70 ans, nous avons étudié la QdV entre les deux bras de traitement. Le score de vulnérabilité gériatrique (GVS) a été collecté afin de déterminer son impact sur la toxicité et la QdV.

Résultats : Sur 806 patientes incluses, 142 (17.6 %) avaient ≥ 70 ans, 104 étaient dans le bras olaparib-bevacizumab. La majorité des patientes âgées présentait au moins un paramètre gériatrique altéré, 9 patientes avaient un GVS ≥ 3. En comparaison avec les patientes < 70 ans, les patientes âgées présentaient des taux modérément plus élevés d'effets secondaires de grade ≥ 3, de réduction et d'interruption temporaires et définitives de traitement. La lymphopénie (tous grades) et l'hypertension artérielle (grade ≥ 3) étaient plus fréquentes chez les patientes âgées. Aucune hémopathie maligne ou décès toxique n'a été signalé en population âgée. Après 24 mois de traitement, il n'existait pas de dégradation significative de la QdV chez les patientes âgées sous olaparib-bevacizumab. Les patientes avec un GVS altéré présentaient davantage de toxicité et rapportaient une moins bonne QdV que celles avec un GVS normal.

Conclusion : Dans l'étude PAOLA-1, les patientes âgées sous olaparib-bevacizumab présentent un profil de toxicité acceptable, sans impact négatif sur leur QdV. Des données de vie réelle, rapportant la pratique courante, doivent être apportées pour confirmer ces résultats.

Mots-clefs : Cancer ovarien, toxicité, qualité de vie, sujets âgés, GVS.

Abstract

Introduction: The Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 study (NCT02477644) demonstrated that the addition of olaparib to bevacizumab maintenance, following platinum-based therapy, improved progression-free survival in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer We aim to describe safety and quality of life (QoL) with olaparib plus bevacizumab in patients ≥ 70 years old.

Methods: Safety (adverse events [AEs] graded according to CTCAE v4.3) and QoL (measured using EORTC QLQ-C30 and QLQ-OV28) data were collected. We compared safety by age (≥ 70 and < 70 years) in the olaparib arm. QoL by treatment arm was assessed in older patients. Geriatric Vulnerability Score (GVS) was gathered to evaluate it impact on toxicity and QoL.

Results: Of 806 patients enrolled, 142 (17.6 %) were ≥ 70 years old; 104 of these were in the olaparib arm. Most of these patients had low vulnerability (9 with GVS ≥ 3) but a notable proportion had ≥ 1 altered GVS. Moderately increased rates of grade ≥ 3 treatment-related AEs (TRAEs), dose reductions, treatment interruptions and discontinuations were reported in older patients. Compared to their younger counterparts, older patients had higher rates of all grades lymphopenia and grade ≥ 3 hypertension (32 % versus 22 %, *p = 0.032 and* 27 % versus 17 %, *p = 0.019,* respectively). No acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndrome, or treatment-related death was reported among older patients. After the 2 years of treatment maintenance, QoL was similar between treatment arms. In the olaparib-bevacizumab arm, older patients with an impaired GVS had more toxicity and reported poorer QoL compared to those with a normal GVS.

Conclusion: Among older patients in PAOLA-1 study, olaparib plus bevacizumab maintenance had a manageable safety profile and had no adverse impact on QoL. Real world data must be collected to confirm these encouraging results.

Key Words: Ovarian cancer, safety, quality of life, elderly, GVS, geriatric assessment.

Introduction

I. Cancer de l'ovaire : Généralités

A. Epidémiologie et pronostic : Une maladie de la femme âgée au pronostic sévère

Si les tendances épidémiologiques observées jusqu'ici se maintiennent, la France comptabilisera plus de 76 millions d'habitants en 2070, contre 70 millions en 2019. La quasi-totalité de la hausse de la population d'ici 2070 concernera les personnes âgées de 65 ans ou plus. En 2020, les plus de 75 ans représentent 9 % de la population et leur nombre atteindra les 18 % en 2070 *(1).*

Cette inéluctable augmentation correspond d'une part à l'arrivée dans cette classe d'âge des générations issues du baby-boom et d'autre part à l'allongement de l'espérance de vie. Du fait de cet allongement, l'incidence du cancer chez les sujets âgés est elle aussi en augmentation : 50 % des nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués après 65 ans *(2).*

En France, le cancer de l'ovaire confirme ce constat avec un âge médian au diagnostic de 68 ans. L'incidence du cancer de l'ovaire est de 5323 cas/an en 2020. Tout âge confondu, cette incidence est en baisse mais augmente au cours de la vie. En 2020, les femmes âgées de 70 à 85 ans, représentent la majorité des cas incidents (54.1 % soit 2880 patientes/an) et deux tiers des décès (66.3 % soit 2612 décès/an). Cette pathologie représente la première cause de décès par cancer gynécologique (hors cancer du sein). Même si le pronostic des patientes âgées s'est amélioré au cours des périodes récentes, leur survie nette à 5 ans est seulement de 45 % après 70 ans et 27 % après 80ans, alors qu'elle varie de 57 % à 76 % entre 40 et 60 ans *(3,4).*

Le facteur pronostique majeur expliquant l'importante mortalité de cette pathologie est celui du stade tumoral initial. En l'absence de symptômes spécifiques et de stratégies de dépistage précoces validées, le cancer de l'ovaire est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé ou métastatique, correspondant respectivement aux stades III et IV de la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, **Table 1**). Dans ce cas, la survie à 5 ans est de 20-30 % (**Figure 1**) *(5).*

I : Tumeur limitée aux ovaires **IA :** un ovaire, capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire, cytologie péritonéale négative **IB :** deux ovaires, capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires, cytologie péritonéale négative **IC :** tumeur limitée à un ou aux deux ovaires, **IC1** : rupture per-opératoire, **IC2** : rupture préopératoire ou tumeur à la surface de l'ovaire, **IC3** : cellules malignes dans l'ascite ou cytologie péritonéale positive
II : Tumeur avec extension pelvienne **IIA :** extension et/ou greffe à l'utérus et/ou trompes, cytologie péritonéale négative **II B :** extension et/ou greffe à d'autres organes pelviens, cytologie péritonéale négative
III : Tumeur avec extension en dehors du pelvis et/ou N+ rétropéritonéal **IIIA1 :** atteinte ganglionnaire rétropéritonéale (i : ≤10 mm ; ii >10 mm) **IIIA2 :** extension péritonéale extra-pelvienne microscopique +/- atteinte ganglionnaire rétropéritonéale* **IIIB :** extension péritonéale extra-pelvienne macroscopique ≤ 2 cm +/- atteinte ganglionnaire rétropéritonéale* **IIIC :** extension péritonéale extra-pelvienne macroscopique > 2 cm +/- atteinte ganglionnaire rétropéritonéale* **Atteinte de la capsule hépatique et/ou splénique comprise*
IV : Métastases à distance **IVA :** Epanchement pleural avec cytologie positive **IVB :** Métastase à distance, incluant les ganglions inguinaux ou ceux situés en dehors de la cavité abdominale

Table 1. Classification FIGO par stades du cancer de l'ovaire, adaptée d'après le staging chirurgical de l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ème édition (2017).

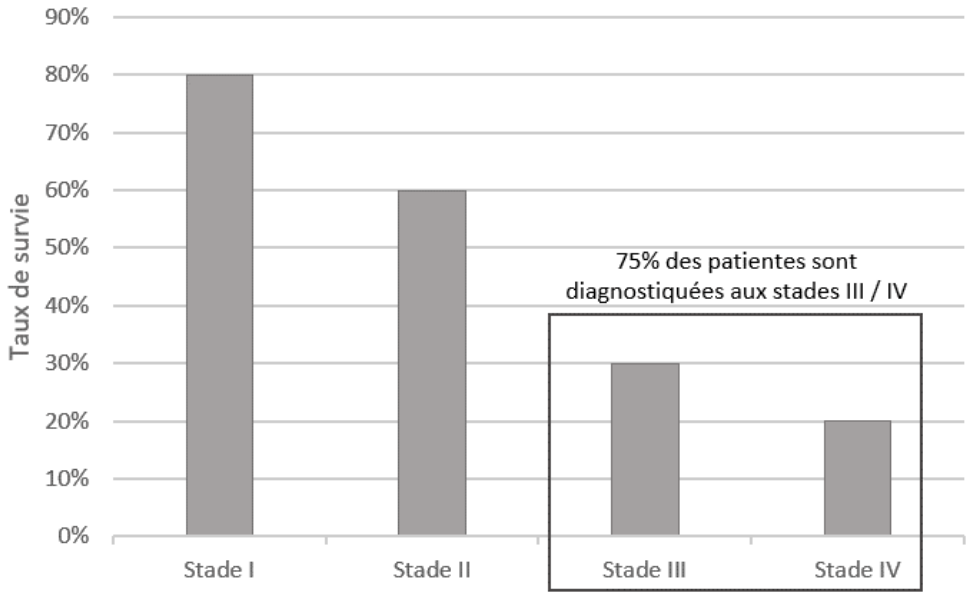


Figure 1. Survie des patientes à 5 ans selon le stade FIGO initial (d'après *Lheureux et al.,* 2019).

B. De l'histologie à la biologie moléculaire : Une maladie hétérogène

La plupart des tumeurs ovariennes se développent aux dépens des cellules épithéliales (95 % des cas) et sont appelées adénocarcinomes *(5).* Les adénocarcinomes constituent un groupe hétérogène de lésions, avec des spécificités thérapeutiques variant en fonction de leur sous-type histologique. Selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 2020, il existe 5 types d'adénocarcinomes : séreux de bas grade et séreux de haut grade, mucineux, endométrioïde et à cellules claires *(6)*. Chaque groupe d'adénocarcinome diffère par son épidémiologie, sa clinique, sa morphologie, son profil moléculaire et son pronostic. L'ensemble de ces caractéristiques est résumé dans la **Table 2.**

Les tumeurs développées aux dépens du stroma gonadique, des cordons sexuels ou des cellules germinales sont des tumeurs rares, faisant l'objet d'une prise en charge spécifique, elles ne seront pas abordées dans ce travail.

Carcinomes ovariens	**Séreux de haut grade**	**Séreux de bas garde**	**Mucineux**	**Endométrioïde**	**A cellules claires**
Fréquence	70 %	< 5 %	3-4 %	10 %	6-10 %
Prédisposition génétique	*BRCA 1-2* et autres gènes du syndrome d'HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer)	-	-	Syndrome de Lynch	Syndrome de Lynch
Précurseur	Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)	Borderline séreux micropapillaire	Borderline mucineux	Endométriose	Endométriose
Morphologie	- Papilles - Lumières en fente - Atypies cyto-nucléaires marquées - Index mitotique élevé (Ki67 élevé)	- Micropapilles - Papilles inversées - Atypies cyto-nucléaires légères à modérées - Faible index mitotique (Ki67 faible)	- Cellules caliciformes - Papillaire complexe - Glandes confluentes - Glandes infiltrantes	- Glandulaire - Cellules cylindriques stratifiées - Métaplasie malpighienne - Métaplasie mucineuse	- Tubulo-kystique - Papillaire - Cytoplasme clair ou éosinophile - Noyaux irréguliers (clous de tapissier) - Peu de mitoses
Grade	Haut grade	Bas grade	-	-	-
Immuno-histo-chimie	**PAX8** en général +++, CK7+++, CK20 - ou localement +				
	P53 +++ ou nulle (*anomalies de l'expression P53*) **P16 +++** **WT1+** (10%) RE/RP + ou -	P53 (*rare cellules +*) **P16 -, WT1 +** RE/RP +++	**CK7 +++ et CD20+** WT1 et RE/RP-	**WT1-** **RE/RP +**	WT1 -, RE/RP- **HNF1b+** **Napsine A+**
Biologie moléculaire	**TP53**, **BRCA**, **HRD** Instabilité chromosomique, Altérations nombre de copies	**KRAS, NRAS, BRAF**, HER2, PIK3CA	**KRAS**, c-MYC, TP53, **amplification HER2**, CDKN2A/B, PIK3CA	CTNNB1 (beta-caténine), PTEN PIK3CA, ARID1A, MSI, POLE, TP53, KRAS	PIK3CA, ARID1A PTEN, KRAS, MSI
Chimio sensibilité	Haute initiale avec acquisition rapide d'une résistance	Faible	Faible	Haute	Faible
Pronostic	Mauvais	Intermédiaire	Favorable si localisé	Favorable	Mauvais

Table 2. Caractéristiques cliniques, histologiques, moléculaires et chimiosensibilité des 5 principaux types de carcinomes ovariens.

C. Focus sur l'adénocarcinome séreux de haut-grade

L'adénocarcinome séreux de haut grade est le sous-type histologique le plus fréquent, il représente 70 % des tumeurs épithéliales.

Ces tumeurs se développent le plus souvent chez la femme âgée, à partir de lésions précancéreuses (appelées STIC pour *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*). Les stades III/IV FIGO représentent 80 % des cas au diagnostic. Ce sont des maladies agressives avec une extension péritonéale rapidement diffuse.

Microscopiquement, sont décrites des cellules glandulaires associées à des atypies nucléaires modérées à sévères et des mitoses nombreuses traduisant l'agressivité de la maladie (**Figure 2**).

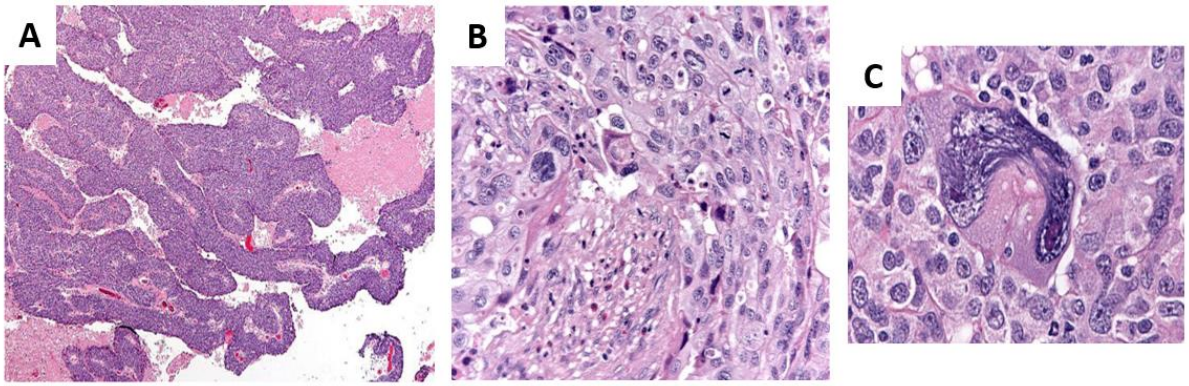


Figure 2. Aspect microscopique d'un adénocarcinome séreux de haut grade (coloration hémalun-éosine). Cellules glandulaires (A), d'aspect malin avec atypies nucléaires (variation en taille des noyaux et aspect multinuclée) et index mitotique important (B et C).
(d'après *Forgó E, Longacre T.* High grade serous carcinoma, PathologyOutlines.com)

Sur le plan génomique, les deux altérations les plus communes sont : la présence de mutation *TP53* (97 % des cas) et de mutation de *BRCA (BReast Cancer) 1 ou 2* (environ 20 à 25 % des cas). D'autres altérations moléculaires (mutations récurrentes et/ou altérations du nombre de copie des gènes *ESMY, RAD51, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, PALB2, RB1, NF1, CDKN2A, PTEN*) ont également été décrites *(7).*

L'ensemble de ces altérations se traduit par une instabilité génomique à l'origine du processus de cancérogenèse.

D. Mutation des gènes *BRCA* et déficit de la recombinaison homologue

1. Cassure double-brin et mécanismes de réparation de l'ADN

Les cassures double-brin de l'ADN sont fréquentes au cours du cycle cellulaire. La réparation de ces anomalies, permise par un large réseau de voies de réparation, est indispensable à la viabilité cellulaire. Lorsque le système de réparation est défectueux, il génère une instabilité génomique et entraîne une accumulation d'anomalies chromosomiques et de mutations qui participent à l'initiation du cancer.

A l'état physiologique, les protéines BRCA 1 et 2 sont impliquées dans le mécanisme de réparation par recombinaison homologue, mécanisme qui assure une réparation fidèle des cassures double-brin de l'ADN *(8).*

Pour rappel, il existe deux grandes voies de réparation des cassures double-brin de l'ADN (**Figure 3**) :

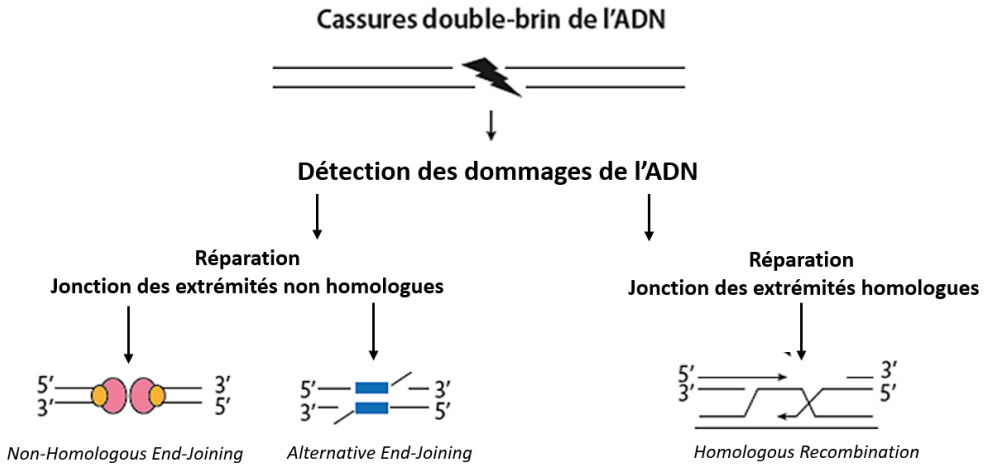


Figure 3. Mécanismes de réparation des cassures double-brin de l'ADN.

- La réparation par jonction des extrémités non homologues, soit par ligature des deux extrémités après les avoir apprêtées (*Non-Homologous End-Joining*), soit par la synthèse d'une variante de jonction des extrémités par micro-homologie (*Alternative*

End-Joining). L'inconvénient de cette voie est la création d'erreurs (mutations voire translocations) lors de la réparation.

- La réparation par jonction des extrémités homologues ou recombinaison homologue (*Homologous Recombination*). Cette voie, qui utilise, entre autres, les protéines BRCA 1 et 2, est cruciale car elle est la seule à permettre la réparation *ad integrum* d'une cassure double-brin. Elle utilise une séquence intacte, le plus souvent issue de la chromatide sœur (homologue), pour recopier la région perdue et ainsi permettre une réparation fidèle des cassures. La cassure double-brin, signalée par la protéine BRCA1, va d'abord être traitée par un complexe de résection permettant la mise à nu de l'ADN simple-brin. L'ADN simple brin « marqué » par la protéine RPA est reconnu par un complexe protéique (RAD51, PALB2 et BRCA2) qui remplace RPA sur l'ADN simple brin et forme un filament. RAD51 régulé par le complexe PALB2, BRCA2 et BRCA1 va scanner l'ADN pour chercher la séquence homologue sur la chromatide sœur, l'envahir, et poursuivre la réplication pour aboutir aux deux copies intactes de l'ADN (**Figure 4**).

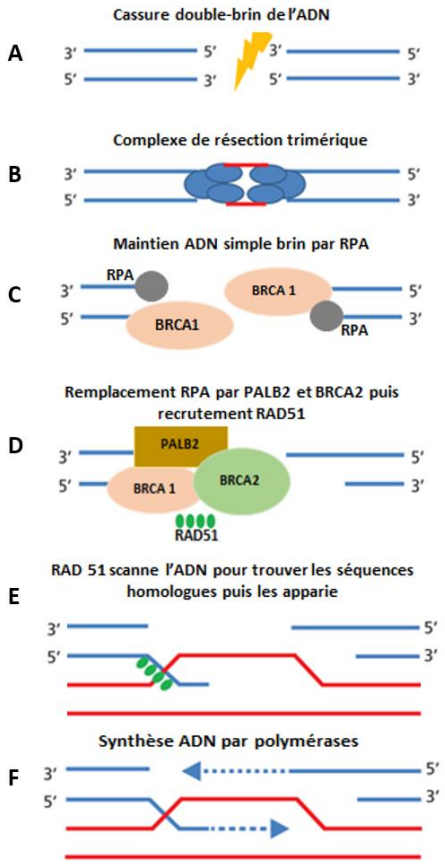


Figure 4. Différentes étapes de la recombinaison homologue (d'après *Ducy et al.*, 2018).

2. Mutations germinale et somatique des gènes *BRCA*

Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, découvertes au milieu des années 1990, sont les principales causes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Ces mutations, lorsqu'elles sont germinales, mono-alléliques, se retrouvent dans toutes les cellules de l'organisme et confèrent un risque accru de 30 % à 70 % de développer de cancer du sein au cours de la vie *(9)*. Pour le cancer de l'ovaire, le risque cumulatif après 70 ans est d'environ 40 % (31%-56%) pour le gène *BRCA1* et de 15 % (2.4 %-19 %) pour le gène *BRCA2 (10).*

En présence d'une mutation germinale (ou constitutionnelle) de *BRCA1/2*, lors du processus de cancérogenèse ovarien, l'inactivation du deuxième allèle est systématiquement retrouvée au niveau tumoral conduisant à l'inactivation complète du gène et à l'inactivation de la voie de la recombinaison homologue. Cette dernière favorise l'oncogenèse par inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN. Les mutations germinales de *BRCA1/2* sont impliquées dans 13-15 % des adénocarcinomes séreux de haut grade.
Lorsque l'inactivation des deux allèles de *BRCA* n'est retrouvée qu'au niveau tumoral, on parle de mutation somatique. L'inactivation tumorale de *BRCA* peut aussi être induite par un phénomène épigénétique de méthylation du promoteur de *BRCA1*. Ces deux phénomènes conduisent également à l'inactivation de la voie de la recombinaison homologue.
Les mutations somatiques de *BRCA1/2* sont impliquées dans 5-7 % des adénocarcinomes séreux de haut grade *(11).*

Concernant les patientes âgées atteintes d'adénocarcinomes séreux de haut grade, les principales données moléculaires disponibles sont issues des analyses du *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). Parmi 68 patientes, dont 30 âgées de 68 à 84 ans, il est rapporté un taux de mutations (germinales) *BRCA1* moins fréquent chez les femmes âgées en comparaison avec les femmes jeunes. À l'inverse, il n'existe pas de différence significative du taux de mutations *BRCA2* en fonction de l'âge. Les femmes âgées présentent également moins fréquemment de caractéristiques génomiques en lien avec un déficit de la recombinaison homologue *(12).*

Devant sa fréquence élevée dans les cancers de l'ovaire (20-25 % dont 2/3 d'origine germinale et 1/3 d'origine somatique), la recherche de mutation des gènes *BRCA 1/2* doit être réalisée

dès le diagnostic et de façon systématique à toutes les patientes présentant un adénocarcinome séreux de haut grade, indépendamment de leur âge et de leur histoire familiale.

3. Défaut de recombinaison homologue : Causes et conséquences

La voie de la recombinaison homologue fait intervenir de nombreux acteurs autres que BRCA1 et BRCA2, dont certains sont en cause dans de rares formes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire, ou de la même façon, sont inactivés de façon somatique dans les cancers. Le terme générique de « déficit en recombinaison homologue » (HRD pour *Homologous Recombination Deficiency*) a été proposé pour désigner au plan biologique l'inactivation de la voie de recombinaison homologue.

Le cancer de l'ovaire fait partie des deux pathologies (avec le cancer du sein triple négatif) ayant la plus grande incidence d'HRD. Près de 50 % des adénocarcinomes séreux de haut grade ont un profil HRD positif. Ce profil résulte de facteurs génétiques et épigénétiques.

Sur le plan génétique, on considère que 40 à 50 % du profil HRD est attribuable à une mutation des gènes *BRCA* (germinale ou somatique). Il existe également d'autres altérations génétiques responsables d'un profil HRD telles que les amplifications d'*ESMY*, perte de *PTEN*, mutation *ATM/ATR*, mutation des gènes de l'anémie de Fanconi, certaines sont encore inconnues.

Enfin, dans 10 % des cas, ce profil est lié à un phénomène épigénétique : celui de méthylation du promoteur de *BRCA1* (**Figure 5**) *(5,13).*

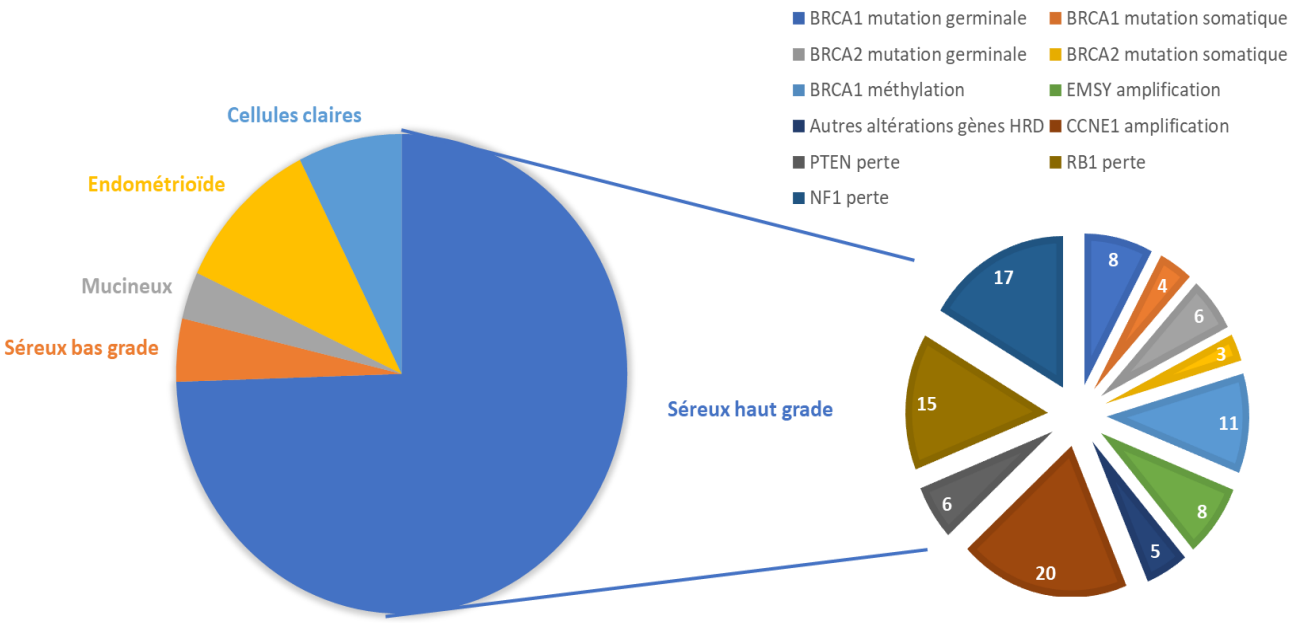


Figure 5. Principales altérations moléculaires des adénocarcinomes ovariens séreux de haut grade (d'après *Lheureux et al*, 2020).

Les cellules tumorales incompétentes pour la recombinaison homologue (de façon germinale ou somatique) réparent mal les cassures double-brins de l'ADN. *In vitro*, ces cellules se caractérisent par une grande instabilité génétique et sont très sensibles aux agents induisant des cassures double-brin de l'ADN *(14). In vivo*, cette particularité s'associe à une meilleure survie des patientes et à une plus grande sensibilité aux sels de platine *(15,16).* Dans ce contexte, la survie des cellules tumorales repose principalement sur des voies de réparation par recombinaison non homologue. Ce « point de faiblesse » est à l'origine du développement récent de nouvelles molécules appelées inhibiteurs de PARP (ou Poly [ADP-Ribose] Polymérases, détaillés dans la partie II de cette introduction), faisant du diagnostic de HRD un enjeu théranostique important.

E. Recherche de mutation des gènes *BRCA* et du défaut de recombinaison homologue

Une mutation de *BRCA* peut être identifiée soit sur tissu sanguin ou salive (lorsqu'il s'agit d'une mutation germinale ou constitutionnelle), soit uniquement sur tissu tumoral (lorsqu'il s'agit

d'une mutation somatique). Les recommandations actuelles sont en faveur d'une recherche tumorale première. La réalisation d'un test constitutionnel est préconisée si une mutation délétère des gènes *BRCA1/2* est retrouvée au niveau tumoral et/ou selon le contexte clinique. Une prédisposition génétique est suspectée si le diagnostic de cancer ovarien a lieu avant 70 ans, en présence d'un antécédent de carcinome mammaire, ou d'antécédents familiaux de cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas ou de la prostate.

Concernant le diagnostic d'HRD, le test utilisé dans ce travail est celui retenu par la FDA (Food and Drug Administration) en 2019 : Myriad MyChoice CDx PLUS. Ce test, réalisé sur tissu tumoral, utilise deux techniques.

- La première technique est celle du séquençage haut débit du génome ou NGS (*Next Generation Sequencing*), à la recherche de mutations de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (dont les gènes *BRCA1/2* et 13 autres gènes).
- La seconde est en lien avec le profil instable de la cellule (conséquence du déficit en recombinaison homologue). Incapable de réparer son ADN, la cellule présente de nombreuses variations du nombre de copies dans le génome. Cette instabilité est évaluée avec un score de d'instabilité génomique. Ce score est la résultante d'une mesure algorithmique additionnant la perte d'hétérozygotie, le déséquilibre télomérique et le changement d'état de grande taille de la totalité du génome.

Un statut *BRCA 1/2* positif de la tumeur et/ou un score d'instabilité génomique positif (défini par un score ≥ 42) entraine un résultat définitif positif.

Le développement de tests composites (Myriad MyChoice CDx PLUS et autres tests HRD) et leur implémentation aux différents essais de recherche clinique ont permis de démontrer que les cellules tumorales testées HRD positives (avec ou sans mutation des gènes *BRCA*) avaient une plus grande sensibilité aux inhibiteurs de PARP et conféraient aux patientes une survie prolongée (*11*). Ce test est désormais considéré comme un nouveau biomarqueur permettant la sélection des patients potentiellement sensibles aux inhibiteurs de PARP, qu'elles aient ou non une mutation *BRCA*. Actuellement réalisé aux Etats-Unis, il est disponible en routine en France dès la première ligne de traitement.

II. Stratégie de prise en charge en 1ère ligne des carcinomes ovariens avancés et métastatiques : Spécificités chez les personnes âgées.

Le traitement standard du cancer de l'ovaire est basé sur l'association d'une chirurgie d'exérèse et d'une chimiothérapie intraveineuse à base de platine.

A. La chirurgie

La chirurgie ovarienne consiste a minima en une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, une omentectomie infra-gastrique, une résection macroscopique de toutes les lésions de carcinose péritonéales. Dans certains cas, le geste peut devenir plus complexe avec la réalisation de curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques voire d'une chirurgie multi-viscérale. Dans tous les cas, la chirurgie complète sans résidu tumoral doit être la règle car c'est le facteur pronostique essentiel, quel que soit le type histologique diagnostiqué (*17*).

Le moment de la chirurgie d'exérèse doit être discuté en fonction de la résécabilité initiale des lésions. La chirurgie est soit première, si elle est réalisée avant la chimiothérapie adjuvante soit intervallaire, si elle s'effectue après trois à quatre cures de chimiothérapie néoadjuvante. Dans ce dernier cas, elle sera complétée par trois à quatre autres cures en postopératoire.

Actuellement, la chirurgie première est recommandée pour les cancers avancés de l'ovaire de stade III et IV, lorsqu'une résection complète péritonéale abdominale est possible. En présence de carcinose péritonéale étendue, de lésions intrahépatiques multiples, de métastases pulmonaires ou d'une ascite importante, le traitement premier est une chimiothérapie. En cas de bonne réponse à la chimiothérapie, le traitement sera complété par une chirurgie de cytoréduction *(18).*

Concernant la place de la chirurgie chez la femme âgée, la lourdeur de sa prise en charge chirurgicale a conduit à des publications d'analyses spécifiques. L'enjeu majeur est de contourner la problématique de la surmortalité post-opératoire, elle-même en lien avec l'âge, un score de comorbidités élevé, un stade FIGO élevé dans cette population *(19).* Les stratégies de prise en charge chirurgicales diffèrent de celles des femmes jeunes, avec un taux de patientes opérées diminuant avec l'âge, et parmi celles-ci, des résultats carcinologiques moins favorables *(20)*. Pour autant, des études ont confirmé que le bénéfice d'une chirurgie complète à long terme était identique à celui de la population jeune *(21)*. Ceci a conduit de

nombreuses équipes à adapter la séquence thérapeutique spécifiquement dans cette population, avec la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante. Cette dernière ayant démontré une diminution des complications post-opératoires et une augmentation des taux de chirurgies complètes chez les patientes de plus de 70 ans (*18*).

Ainsi actuellement, de la même façon que pour les femmes jeunes, il est recommandé tant que possible de réaliser une chirurgie de cytoréduction complète chez les femmes âgées. Le moment de la chirurgie doit être évalué en fonction des comorbidités et du stade de la maladie. Chez les patientes de 70 ans et plus, présentant des comorbidités et/ou en situation de carcinose péritonéale étendue, la réalisation d'une chirurgie d'intervalle est recommandée. Dans tous les cas, la chirurgie doit être effectuée dans un centre expert (> 20 chirurgies par an de cancers avancés de l'ovaire) et le geste doit être précédé d'une évaluation oncogériatrique. *(22)*

B. La chimiothérapie

Le traitement de chimiothérapie standard repose sur la réalisation d'une bichimiothérapie par carboplatine (AUC 5-6) à J1 et paclitaxel (175 mg/m^2) à J1, administré toutes les 3 semaines. D'autres schémas d'administration hebdomadaires de carboplatine et paclitaxel ont été expérimentés et considérés comme des alternatives au traitement standard.

- Le première repose sur un fractionnement hebdomadaire du paclitaxel avec augmentation de dose-intensité (paclitaxel à 80 mg/m^2 J1, J8, J15 soit 240mg/cycle) en association avec le carboplatine (AUC 5-6 à J1) toutes les 3 semaines. Ce fractionnement de dose n'est pas supérieur au traitement standard en population caucasienne, sauf chez les femmes n'ayant pas reçu de bevacizumab en association avec la chimiothérapie, et exposerait à davantage de toxicité hématologique (*23,24*).
- Le second repose sur le fractionnement hebdomadaire du paclitaxel et du carboplatine sans augmentation de la dose-intensité (paclitaxel 60 mg/m^2 à J1, J8, J15 et carboplatine AUC 2 à J1, J8, J15) toutes les 3 semaines. Ce fractionnement de dose n'est pas inférieur au schéma standard, avec l'avantage d'un meilleur profil de

tolérance et d'une amélioration de la qualité de vie, notamment en raison d'une diminution des neuropathies, des cytopénies et de l'alopécie *(25)*.

Concernant la place de la chimiothérapie chez la femme âgée, l'âge n'aurait pas d'impact négatif sur la sensibilité aux sels de platine, sur la survie sans progression et la survie globale *(26).* La question est orientée sur la faisabilité d'un traitement par carboplatine-paclitaxel dans cette population. En 2021, l'essai de phase II randomisé EWOC-1, réalisé sur une population sélectionnée de 120 femmes âgées vulnérables a démontré la faisabilité (réalisation de 6 cures complètes sans interruption précoce de traitement en raison de progression de la maladie, décès ou toxicité inacceptable) d'un traitement par carboplatine-paclitaxel. Cet essai a également montré un bénéfice en survie sans progression en faveur d'un traitement par carboplatine-paclitaxel, administré toutes les 3 semaines ou hebdomadaire 3 semaines sur 4 (ce dernier était associé à une moindre toxicité, notamment neurologique). À l'inverse, un effet délétère sur la survie a été observé chez les patientes fragiles sous monochimiothérapie par carboplatine. Ces résultats plaident en faveur d'un traitement standard chez les patientes de plus de 70 ans, y compris les plus vulnérables *(27).*

C. Eviter la rechute : Le développement du concept de traitement de maintenance

Malgré une chirurgie de cytoréduction optimale et la réalisation de 6 cycles de chimiothérapie, le risque de rechute pour les stades III (et IV opérables) reste majeur. En effet, 80% des patientes rechutent, le plus souvent sous forme de carcinose péritonéale, dans les 12 à 18 mois qui suivent le diagnostic *(28)*. Dans cette optique, pour améliorer la survie des patientes à l'issue de la séquence « chirurgie-chimiothérapie » (ou l'inverse), le concept de traitement de maintenance (ou d'entretien) a été développé. Depuis 2011, l'adjonction d'un anti-angiogénique poursuivi après chimiothérapie est possible en maintenance. En 2014, la maintenance par inhibiteur de PARP a démontré son efficacité chez les patientes *BRCA* mutées. Enfin, depuis 2019, la combinaison des deux est devenue une nouvelle alternative.

1. Le bevacizumab, en adjonction à la chimiothérapie première et poursuivi en maintenance

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire circulant appelé VEGF *(Vascular Endothelial Growth Factor*).

Ce médicament cible l'angiogenèse, processus de développement des vaisseaux, nécessaire à la survie et prolifération des cellules tumorales. Les néovaisseaux développés au niveau de la tumeur sont plus tortueux et de calibre irrégulier en comparaison avec les vaisseaux physiologiques. Par sa fonction anti-angiogénique, le bevacizumab « normalise » les vaisseaux et rétablit un bon débit sanguin, permettant une meilleure efficacité des traitements intraveineux. Son utilisation est donc associée à la chimiothérapie.

L'adjonction du bevacizumab à un doublet à base de sels de platine en phase initiale et de maintenance, en première ligne de traitement du cancer avancé de l'ovaire, repose sur les résultats études randomisées de phase III GOG 218, ICON 7 (**Table 3**). L'étude de phase II OCTAVIA s'est intéressée à la survie sans progression avec, dans le bras expérimental, un fractionnement hebdomadaire (**Table 3**). L'étude ROSiA est une étude de phase IIIB ayant pour objectif principal l'analyse de la toxicité du bevacizumab (posologie à 7.5mg/kg ou 15mg/kg) avec une maintenance pouvant aller jusqu'à 24 mois (**Table 4**).

Ces études démontrent que le bevacizumab à la dose de 7.5mg et 15 mg/kg toutes les 3 semaines en combinaison avec la chimiothérapie puis en maintenance améliore la survie sans

progression des patientes atteintes de cancers de l'ovaire avancés de stade III et IV (gain de survie entre 2 et 4 mois), sans amélioration de la survie globale. Il apporte un bénéfice supérieur pour les sous-groupes de patientes de moins bon pronostic (stade IV et les stades III avec résidu tumoral post-chirurgie et patiente non opérée). Les données concernant les sujets âgés dans ces études sont limitées à la vue du faible nombre de sujets âgés inclus. Le bénéfice semble conservé indépendamment de l'âge dans l'étude du GOG 218 *(29–32).*

	Population	Protocole	Efficacité SSP (obj. principal)		Efficacité SG (obj. secondaire)
GOG 218 Burger et al. NEJM 2011 Phase III Double aveugle n = 1873	III et IV III avec résidu > 1cm + IV ≈ 66 %	*-Carboplatine-Paclitaxel* **+ Placebo (C2-C6)** **→ Placebo (C7-C22)** *-Carboplatine-Paclitaxel* **+ Bevacizumab (C2-C6)** **→ Placebo (C7-C22)** *-Carboplatine-Paclitaxel* **+ Bevacizumab (C2-C6)** **→ Bevacizumab (C7-C22)** *<u>Posologies</u>* *Carboplatine: AUC 6* *Paclitaxel: 175 mg/m²* *Bevacizumab: 15mg/kg* *Tous les 21 jours* **x22 au total**	**10.3 mois** *Vs* **11.2 mois** *(HR = 0.908, p = 0.16)* *Vs* **14 .1 mois** *(HR = 0.717, p < 0.001)*	**Ss-groupe +70ans (n=210)** **HR=0.678**	**39.3 mois** *Vs* **38.7 mois** *(HR = 1.036, p = 0.76)* *Vs* **39.7 mois** *(HR = 0.915, p = 0.45)* Pas différence significative
ICON 7 Perren et al NEJM 2011 Phase III Ouvert n = 1528	I-IIA (cellules claires ou grade 3) : 9 % IIB-IIIB : 21 % Stade IIIC et IV : 70 %	*Carboplatine-Paclitaxel* + **Placebo** **→ Placebo** *-Carboplatine-Paclitaxel* **+ Bevacizumab** **→ Bevacizumab** *<u>Posologies</u>* *Carboplatine: AUC 5-6* *Paclitaxel: 175 mg/m²* *Bevacizumab: 7.5mg/kg* *Tous les 21 jours* ***x18 au total***	**17.3 mois** *Vs* **19 mois** *(HR = 0.81, P =* 0.004) **« Haut risque »** (III avec r>1 ou non opérable et IV) : **18.1 *vs* 14.5** mois *(HR = 0.73, p = 0.002*)		Pas de différence Significative Sauf sous-groupe haut risque 39.3 versus 34.5, *p = 0.003*
OCTAVIA Gonzalez Martin et al Eur J Cancer 2013 Phase II Ouvert n = 189	I-IIA (cellules claires ou grade 3) : 10 % IIB-IIIB : 15 % Stade IIIC et IV : 74 %	*-Carboplatine-Paclitaxel* ***+ Bevacizumab*** **→ Bevacizumab** *<u>Posologies</u>* *Carboplatine: AUC 6* *Paclitaxel :* ***80mg J1, J8, J15*** *Bevacizumab : 7.5mg/kg* *Tous les 21 jours* ***x18 au total***	**23.7 mois** **Sous-groupe haut risque : 18.1 mois**	**Ss-groupe +65ans (n = 37) 20.5 mois**	97.8 % à 1 an 92 % à 2 ans

Table 3. Etudes de phase III (GOG 218 et ICON 7) comparant l'efficacité du bevacizumab versus placebo en adjonction puis en maintenance après une chimiothérapie à base de sels de platine. Etude de phase II (OCTAVIA) évaluant l'efficacité du bevacizumab versus placebo en adjonction puis en maintenance après une chimiothérapie à base de sels de platine.

	GOG 218 **Burger et al.** Phase III		ICON 7 **Perren et al.** Phase III		OCTAVIA **Gonzalez-M et al.** Phase II	ROSiA **Oza et al.** Phase IIIB
	C-P **+ Placebo** **→Placebo**	**C-P** **+ Bev → Bev** Bev: 15mg/kg **x22 cycles**	**C-P** **+ Placebo** **→Placebo**	**-C-P** **+ Bev → Bev** Bev: 7.5mg/kg **x18 cycles**	**-C-P** **+ Bev → Bev** Bev: 7.5mg/kg **x18 cycles**	**-C-P** **+ Bev → Bev** Bev:7.5mg/kg ou 15mg/kg **x22 à 36 cycles**
	n = 601	**n = 608**	**n = 753**	**n = 745**	**n = 189**	**n = 1021**
Effets indésirables Grade ≥3 (%)						
HTA	2	**5.6**	0.3	**6.2**	**4.2**	**24.7**
Protéinurie	0.8	**0.7**	0.1	**0.5**	**0**	**3.8**
Perforation GI, fistules, abcès	1	**2.1**	0.4	**1.5**	**1**	**1.4**
Complication cicatrisation	1.3	**1.8**	0.1	**1.2**	**0.5**	**0.8**
Hémorragie (hors SNC)	1	**1.3**	0.4	**0.9**	**0.5**	**0.8**
Hémorragie cérébrales	0	**0**	0	**0.4**		
Thrombose veineuse	2.7	**2**	1.6	**4**	**4.8**	**2.9**
Thrombose artérielle	2.3	**3**	1.4	**2.7**	**1.6**	
Neutropénies	87.9	**87.6**	14.9	**16.5**	**59.3**	**29.3**
Neutropénies fébriles	3.5	**5.1**	1.8	**2.5**	**0.5**	**2.9**
Thrombopénie	15	**20**	2	**3**	**7.4**	**9.8**
Qualité de vie						
Questionnaires	Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovary **(FACT-O TOI)**		European Organization for Research and Treatment of Cancer **(EORTC) QLQ-C30** and **QLQ-OV28**		-	-
Différence entre les 2 bras de traitement	Aucune		Aucune			

Table 4. Profil de tolérance et qualité de vie des patientes sous bevacizumab dans les études GOG 218, ICON 7, OCTAVIA et ROSiA.

Le profil de tolérance entre ces différentes études est similaire (**Table 4**). Dans l'étude du GOG 218, les arrêts de traitement pour évènements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe traité par bevacizumab (15 %) que dans le groupe traité par chimiothérapie seule (11 %).

La fréquence des effets indésirables est plus élevée dans les groupes de traitement contenant du bevacizumab par rapport aux groupes contenant de la chimiothérapie seule. Les effets

indésirables de grade ≥ 3 notables (dont la fréquence est supérieure ou égale à 2 %) sont : l'hypertension artérielle, les accidents thrombo-emboliques, les hémorragies, les perforations gastro-intestinales, les neutropénies fébriles et les thrombopénies. Les principales causes d'arrêt de traitement pour toxicité sont la protéinurie, l'hypertension, la thrombopénie et la neutropénie.

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire de FACT-Trial Outcome Index (TOI) dans l'étude de *Burger et al*., et par les questionnaires de l'EORTC QLQ-C30 et QLQ-OV-28 dans l'étude de *Perren et al.* Aucune de ces deux études n'a permis de démontrer une différence significative, en termes de qualité de vie, à l'adjonction de bevacizumab au traitement de chimiothérapie.

Concernant la tolérance du bevacizumab chez les sujets âgés, seules des études rétrospectives ou portant sur des cohortes de faibles effectifs sont publiées. Néanmoins, ces données convergent en faveur de l'augmentation de la fréquence d'hypertension artérielle, de protéinurie et d'accident thromboembolique de grade ≥ 3 chez les femmes âgées traitées par bevacizumab, notamment en présence de comorbidités cardiovasculaires et rénales *(33–36).*

Actuellement, l'administration de bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) en association à du carboplatine et du paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement puis en maintenance en monothérapie 22 cycles au total (15 mois) est une option de traitement en première ligne du cancer de l'ovaire.
Les indications sont limitées aux stades III (avec résidu macroscopique post-opératoire après une chirurgie de cytoréduction initiale ou non opérable) et stade IV. Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation spécifique de son utilisation chez les sujets âgés.

2. Olaparib, une nouvelle « arme » de maintenance

L'olaparib est un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs des Poly (ADP-Ribose) Polymérases (PARP). Les protéines PARP sont une famille d'enzymes impliquées dans l'une des deux voies de réparation des cassures simple-brin de l'ADN, la Base Excision Repair (BER). Elles permettent l'excision de la base endommagée, son élimination et remplacement à l'identique.

Lors de l'inhibition de l'activité de PARP dans un tissu sain, on observe une accumulation des cassures simple-brin induisant la production de cassures double-brins lors de la réplication. Pour leur réparation, ces cassures double-brins nécessitent la mise en jeu de la recombinaison homologue.

Comme précédemment évoqué, dans les cellules tumorales HRD positives (et/ou *BRCA* mutées), les lésions double-brins de l'ADN ne sont plus réparées par recombinaison homologue mais par des voies alternatives. L'exposition des tumeurs HRD positives (et/ou *BRCA* mutées) à un inhibiteur de PARP conduit à l'addition des cassures double-brins et la déviation du processus de réparation vers la voie de recombinaison non homologue. Dès lors, de nombreuses erreurs sont générées, conduisant le plus souvent à la mort élective de ces cellules *(37,38).*

C'est sur ce « point de faiblesse » appelé létalité synthétique (deux mutations létales ensemble mais viables séparément) que s'est fondé le développement des inhibiteurs de PARP tel que l'olaparib (**Figure 6**).

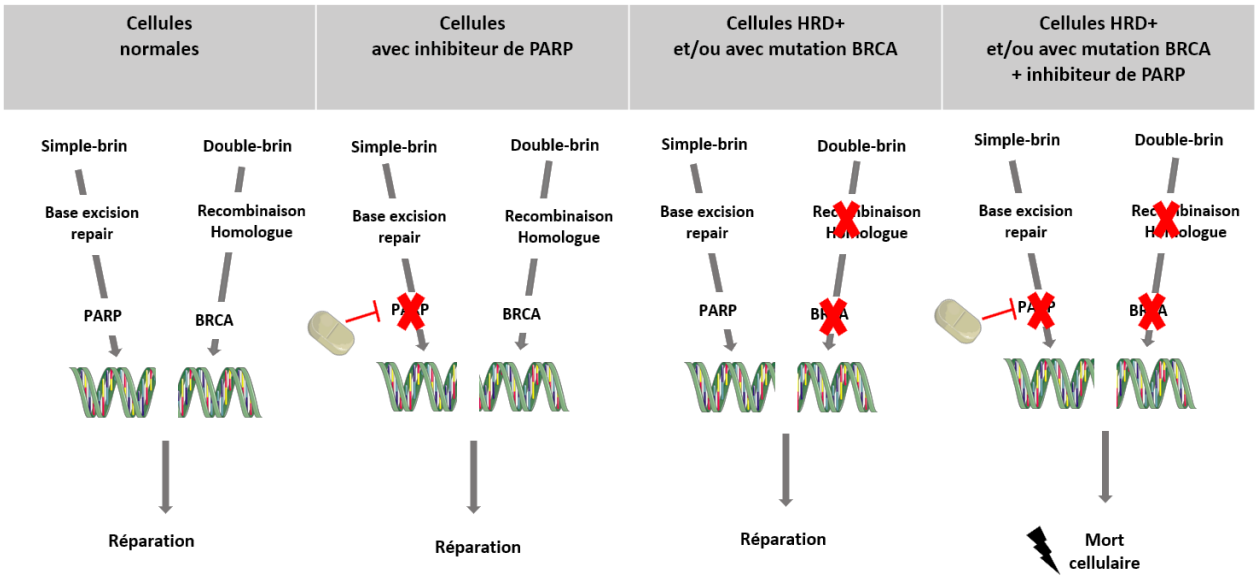


Figure 6. Principe de létalité synthétique des inhibiteurs de PARP (iPARP) dans un contexte cellulaire normal, dans un contexte cellulaire avec iPARP, contexte cellulaire HRD+ et/ou avec mutation *BRCA* et dans un contexte cellulaire HRD+ et/ou avec mutation *BRCA* avec iPARP.

L'olaparib a obtenu en 2014 une AMM (Autorisation Mise sur le Marché) dans le cadre d'un traitement de maintenance, en monothérapie, après une chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes de cancer de haut grade de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, présentant une mutation *BRCA1/2* germinale ou somatique. Il s'agit de la première thérapie ciblée dans le cancer ovarien associée à un biomarqueur pour sélectionner les patientes : la mutation *BRCA*.

Son positionnement en maintenance dès la première ligne, seul ou en association, repose sur les résultats de deux études de phase III : l'étude SOLO-1 et PAOLA-1.
Dans l'étude SOLO-1, l'olaparib est administré en première ligne, en entretien après la chimiothérapie par platine, chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* germinale ou somatique. Dans le bras olaparib, la médiane de survie sans progression est significativement plus longue que dans le bras placebo (réduction du risque de progression de 70 %, HR = 0.3, *p< 0.001*). Les données actualisées, après un suivi de 5 ans, retrouvent une survie sans progression de 56 mois dans le bras olaparib *versus* 14 mois dans le bras placebo (**Table 5**) *(39).*

Deux questions restaient non résolues en première ligne : celle de l'association de l'olaparib avec le bevacizumab, et celle de la place de l'olaparib chez les patientes sans mutation germinale ou somatique *BRCA*.

En 2019, l'étude PAOLA-1 a évalué l'efficacité de l'olaparib en première ligne d'entretien après chimiothérapie dans les cancers de l'ovaire de stade III et IV, quel que soit le statut *BRCA (40)*. L'olaparib est donné pendant deux ans après la fin de la chimiothérapie adjuvante, en association avec le bevacizumab (15 mois). Les résultats montrent un bénéfice en termes de survie sans progression en faveur de l'olaparib dans la population en intention de traiter (réduction du risque de progression de 40 %, HR = 0.59, p < 0.001), bénéfice limité aux sous-groupes de patientes présentant un statut HRD positif (qu'il s'agisse ou non d'une mutation *BRCA*). Le bénéfice est proche de celui de l'étude de SOLO-1, confirmant en caractère additionnel de l'efficacité l'olaparib à celle du bevacizumab (**Table 5**).

Dans ces deux études, seules des données de sous-groupes chez les patientes âgées de plus de 65 ans sont disponibles, avec une réduction du risque de rechute allant de 45 % (indépendamment du profil moléculaire, étude PAOLA-1) à 55 % (en population *BRCA* mutées, étude SOLO-1). Ces résultats sont en faveur d'un bénéfice de l'olaparib conservé quel que soit l'âge. Lors de la rédaction de ce manuscrit, les données concernant la survie globale ne sont pas matures.

	Type de population	**Protocole**	**Efficacité SSP (objectif principal)**		**Efficacité SG (objectif secondaire)**
SOLO-1 Moore et al. NEJM 2018 Phase III Double aveugle n=391	-Patiente mutée *BRCA* 1 ou 2 (germinal) -RP/RC après 1ère ligne de chimiothérapie par sels de platine -Stade III ou IV uniquement	*-Carboplatine-Paclitaxel* → **Olaparib** *-Carboplatine-Paclitaxel* → **Placebo** **Posologies** Olaparib : 300 mgx2/jour	*Non atteinte* *Vs* 13.8 mois **HR = 0.30,** ***p < 0.001***	**Sous-groupe +65 ans sous olaparib (n = 35) HR = 0.45 (0.22-0.92)**	*Données non matures*
PAOLA-1 Ray-Coquard et al. NEJM 2019 Phase III Double aveugle n=806	-Indépendamment du statut mutationnel *BRCA* -Test HRD selon Myriad My Choice CxPLUS -Patiente sans résidu tumoral post-chirurgie d'emblée -RP/RC après 1ère ligne de chimiothérapie par sels de platine et bev -HRD+ : 48 %	*-Carboplatine-Paclitaxel* ***+Bevacizumab*** → **Olaparib** *Carboplatine-Paclitaxel-* ***+ Bevacizumab*** → **Placebo** **Posologies** Olaparib : 300 mgx2/jour ***x24 mois*** au total après chimiothérapie *Bevacizumab :15mg/kg* *Tous les 21 jours* ***x15 mois* au total**	22.1 mois *Vs* 16.6 mois **HR = 0.59,** ***p < 0.001***	**Sous-groupe +65 ans sous olaparib (n = 205) HR = 0.55 (0.41-0.75)**	*Données non matures*
			Analyses de sous-groupes -*BRCA*m : 37.2 versus 21.7, **HR = 0.33** -HRD+ incluant *BRCA*m : 37.2 versus 17.7, **HR = 0.31** -HRD+ sans *BRCA*m : 28.1 versus 16.6, **HR = 0.43** -HRD neg/unk :16.9 versus 16, **HR = 0.92** -Haut risque R : 20.3 versus 14.7, **HR = 0.6** -Bas risque R : 39.3 versus 22.9, **HR = 0.46**		

Table 5. Etudes de phase III comparant l'efficacité de olaparib versus placebo (SOLO-1) et olaparib-bevacizumab versus le bevacizumab seul (PAOLA-1) en première ligne de maintenance dans les cancers de l'ovaire avancés. *RC : Réponse complète, RP : Réponse partielle.*

	SOLO-1 Moore et al. NEJM 2018		**PAOLA-1** Ray-Coquard et al NEJM 2019	
	Carboplatine-Paclitaxel →**Olaparib**	*Carboplatine-Paclitaxel* →**Placebo**	*Carboplatine-Paclitaxel* ***+ Bevacizumab*** →**Olaparib**	*Carboplatine Paclitaxel* ***+ Bevacizumab*** →**Placebo**
	n = 260	**n = 130**	**n = 535**	**n = 267**
Effets indésirables Grade ≥3 (%)				
Asthénie	**4**	2	**5**	**1**
Nausées	**1**	0	**2**	**1**
Vomissements	**<1**	1	**1**	**2**
Diarrhées	**3**	0	**2**	**2**
Arthralgies	**0**	0	**1**	**1**
HTA	**-**	-	**19**	**30**
Protéinurie	**-**	-	**1**	**1**
Anémie	**22**	2	**17**	**<1**
Neutropénie	**9**	5	**6**	**3**
Thrombopénie	**1**	2	**2**	**<1**
Lymphopénie	**-**	-	**7**	**1**
Leucémie aigüe/SMD	**1**	0	**1**	**<1**
Tumeurs primitives	2	**2**	**1**	**1**
Pneumo.interstitielles grade 1-2	2	**0**	**1**	**0**
Qualité de vie				
Questionnaires	Trial outcomes Index (**TOI**) Score Of Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer (**FACT-O**) et **EQ-5D-5L**		European Organization for Research and Treatment Cancer (**EORTC**) Quality of Life Questionnaire (**QLQC-30**) Et Quality of Life-Ovarian 28 (**QLQ-OV28**) et **EQ-5D-5L**	
Différence entre les 2 bras	Aucune		Aucune	

Table 6. Profil de tolérance et qualité de vie des patientes sous olaparib dans les études SOLO-1 et PAOLA-1.

Dans ces deux études, peu de toxicité de grade ≥ 3 est observée en dehors de l'anémie (**Table 6**). L'association olaparib et bevacizumab expose néanmoins les patientes à un surcroit de toxicité. Il est rapporté une toxicité de grade ≥ 3 chez 57 % des patientes, des réductions de dose chez 41 % des patientes et un arrêt définitif du traitement pour effet indésirable chez 20 % des patientes.

Une vigilance particulière doit être apportée quant à la survenue de leucémie aigüe et syndromes myélodysplasiques (constatées chez 6 patientes dans le bras olaparib plus bevacizumab versus 1 dans le bras contrôle).

Les principaux effets secondaires (le plus souvent modérés) conduisant à une réduction de dose, à des interruptions temporaires et définitives de traitement sont l'anémie, la nausée et la fatigue.

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire de FACT-Trial Outcome Index (TOI) dans l'étude de *Moore et al*. et par les questionnaires de l'EORTC QLQ-C30 et QLQ-OV-28 dans l'étude de *Ray-Coquard et al.* Aucune de ces deux études n'a permis de démontré une différence cliniquement significative à l'utilisation de l'olaparib en maintenance (**Table 6**).

Concernant la tolérance et la qualité de vie des patientes âgées sous olaparib, les données sont parcellaires. Seules des études rétrospectives ou de cohortes de faibles effectifs ont été publiées et ne montrent aucune différence significative entre le groupe des patientes âgées de plus de 65 ans et les celles de moins de 65 ans *(41–44).*

Depuis 2021, l'olaparib est recommandé en combinaison avec le bevacizumab, en 1ère ligne de traitement de maintenance, chez les patientes en réponse partielle ou complète après une chimiothérapie à base de sels de platine, présentant une mutation de *BRCA* (germinale ou somatique) et/ou un test HRD positif. Pour les patientes non candidates au bevacizumab, l'olaparib seul peut être proposé, chez les patientes présentant une mutation *BRCA* (germinale ou somatique). Il n'existe pas de recommandation spécifique ni d'adaptation de dose préconisée chez les patientes âgées.

III. Problématique posée

Comme nous venons de le voir, les inhibiteurs de PARP constituent une avancée majeure dans la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire, chez les patientes présentant un déficit en recombinaison homologue, qu'il s'agisse ou non d'une mutation des gènes de *BRCA*. En cas de réponse partielle ou complète à une chimiothérapie à base de sels de platines, ces patientes doivent recevoir un traitement de maintenance par inhibiteur de PARP.

Cette nouvelle classe thérapeutique, du fait de son administration orale et de la durée de son utilisation (24 mois pour l'olaparib), fait émerger le problème de la tolérance au long cours du médicament. Sous traitement, en complément de la toxicité évaluée par l'oncologue, connaitre la qualité de vie rapportée par le patient est un point crucial, qui conditionne certainement la bonne prise du médicament.

Cette problématique est centrale dans la prise en charge des patients âgés chez lesquels les données manquent, notamment en raison du faible effectif qu'ils représentent dans les essais d'enregistrement *(45,46)*. Par ailleurs, au sein des études disponibles, la population âgée est sélectionnée car elle doit correspondre aux critères d'inclusion imposés par l'étude. Dans l'ensemble de la littérature, l'hétérogénéité des sujets âgés atteints de cancer n'est pas prise en compte. À l'inverse, la pratique clinique nous confronte au fait que, pour un âge équivalent, certains sujets sont en très bonnes conditions alors que d'autres sont manifestement vulnérables. C'est pour cette raison qu'en 2013, le groupe français GINECO (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers de l'Ovaire et du sein) a validé de façon prospective un score de vulnérabilité gériatrique chez les patientes âgées atteintes de cancer de l'ovaire : le GVS ou *Geriatric Vulnerability Score*. Il permet de discriminer une sous-catégorie de patientes vulnérables (GVS ≥ 3) dont le risque de toxicité et de décès prématurés est majoré *(47,48).* Ce score repose sur 5 items : l'existence d'une dépendance pour les activités basales et instrumentales de la vie quotidienne, la présence de symptômes dépressifs, l'hypoalbuminémie et la lymphopénie. L'intérêt du GVS chez les patientes sous thérapie ciblée n'est à ce jour pas connu.

L'étude internationale de phase III PAOLA-1 précédemment mentionnée a inclus 806 patientes dont 142 âgées de 70 ans et plus. Nous nous proposons dans ce travail d'étudier spécifiquement cette fraction de la population de l'étude. Notre objectif est de décrire la toxicité et la qualité de vie de ces patientes sous traitement d'entretien par olaparib-bevacizumab, en y intégrant des données gériatriques issues du GVS.

Patientes et Méthodes

A. Design de l'étude et participantes

L'étude PAOLA-1 est une étude de phase 3 randomisée, menée en double aveugle et internationale (11 pays participants). Entre juillet 2015 et septembre 2017, 806 patientes nouvellement diagnostiquées d'un adénocarcinome ovarien (séreux ou endométrioïde de haut grade) et/ou d'un carcinome péritonéal primitif et/ou d'un carcinome des trompes de Fallope, de stade avancé (stade FIGO IIIB-IV) avec confirmation histologique ont été incluses. Les critères d'inclusion étaient l'absence de « signe visible » de la maladie avant la mise sous chimiothérapie (maladie non mesurable par TDM ou IRM à l'issue de la chirurgie), ou la réponse complète ou partielle après la fin de la chimiothérapie à base de sels de platine-taxane plus bevacizumab (maladie mesurable en post-opératoire ou patientes ayant eu un traitement néoadjuvant).

Les patientes ont été randomisées (ratio 2 : 1) soit dans le bras olaparib (300 mg, deux fois par jour, en continu) ou dans le bras placebo (deux fois par jour) pendant une durée maximale de 24 mois. Toutes les patientes ont reçu du bevacizumab (15 mg/kg toutes les trois semaines) pendant une durée maximale de 15 mois.

Le design de l'étude, les critères d'inclusion/exclusion, le critère d'évaluation primaire (survie sans progression, évaluée par un investigateur indépendant) et l'analyse des résultats (stratifiés en fonction de la mutation tumorale *BRCA* et/ou du statut le déficit de recombinaison homologue et la réponse à la première ligne de traitement) ont précédemment été publiés *(40).*

Notre étude est une analyse en sous-groupe définie a priori de l'étude. Nous avons retenu comme critères la toxicité et la qualité de vie qui étaient des critères d'évaluation secondaires de l'étude princeps. Les patientes analysées ont été réparties en fonction de leur âge et de leur bras de traitement. L'âge limite définissant les patientes âgées était de 70 ans ou plus au moment du diagnostic. Dans un premier temps, nous avons décrit le profil de toxicité sous olaparib-bevacizumab des patientes ≥ 70 ans et l'avons comparé à celui des patientes < 70 ans. Puis, au sein des patientes ≥ 70 ans, nous avons étudié la qualité de vie entre les deux

bras de traitement. Enfin, les paramètres du GVS ont été recueillis, afin de déterminer leur impact sur la toxicité et la qualité de vie des personnes âgées.

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique international. Les patientes incluses prospectivement dans l'essai PAOLA-1 ont donné leur consentement écrit pour la collecte des données cliniques et l'analyse génétique conformément aux dispositions de la Déclaration d'Helsinki, aux directives de bonne pratique clinique et à la politique bioéthique d'AstraZeneca.

B. Recueil des données et paramètres évalués

Pour toutes les patientes, avant leur randomisation, l'âge, l'état général (évalué par le score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group), le stade tumoral (évalué par le score de l'International Federation of Gynecology and Obstetrics), l'histologie (adénocarcinome endométrioïde, séreux de haut grade, autres), le type de chirurgie (première ou intervallaire) et le type de résection (avec ou sans résidu macroscopique) ont été recueillis de manière prospective. Les échantillons tumoraux (fixés en paraffine) étaient disponibles pour un test génétique visant à déterminer, au niveau tumoral, la mutation *BRCA* et le statut HRD. La recherche de mutation du gène *BRCA* a été réalisée de façon centralisée avant l'inclusion des patientes dans l'étude, en utilisant des méthodes de séquençage de nouvelle génération. Le statut HRD tumoral a été déterminé à l'aide du test compagnon Myriad myChoice Plus (Laboratoire Myriad Genetic) et recueilli rétrospectivement après inclusion des patientes dans l'étude. Un score HRD de 42 ou plus et/ou une mutation tumorale *BRCA* indiquait un test positif. Un score HRD inférieur à 42 indiquait un test négatif (*11*).

Pour les patientes âgées de 70 ans et plus, des paramètres gériatriques et marqueurs biologiques (hémoglobine, taux de plaquettes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, taux sériques d'albumine et de créatinine) ont été recueillis prospectivement lors de l'inclusion. Concernant les variables gériatriques, l'état nutritionnel a été évalué par l'indice de masse corporelle (IMC) et l'albuminémie. La définition de la dénutrition correspondait à celle d'un IMC < 21kg/m^2 et/ou un taux d'albumine < 35 g/l (*49*), celle de l'obésité correspondait à un IMC > 33 kg/m^2 (*50*). La polymédication était définie par la prise d'au moins 5 médicaments

par jour et les comorbidités étaient identifiées en utilisant l'index de comorbidités de Charlson modifié et ajusté à l'âge (score sévère si ≥ 5) (*51*). L'état fonctionnel était déterminé grâce aux échelles des activités de la vie quotidienne (ADL) (altérée si < 6) *(52)* et des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (altérée si < 25) *(53).* La dépression a été évaluée par l'échelle Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) avec un score considéré comme altéré si > 14 *(54).*

La vulnérabilité a été évaluée par le Geriatric Vulnerability Score (GVS). Ce score est constitué de la somme de cinq items : albuminémie < 35g/L, score ADL < 6, score IADL < 25, lymphopénie < 1G/L, et HADS > 14 et varie de 0 à 5 (un point pour chaque item). Comme précédemment démontré, un score GVS ≥ 3 est corrélé à un risque élevé de décès prématuré et de toxicité chez les patientes âgées atteintes de cancer de l'ovaire traitées par chimiothérapie *(47).*

Concernant la toxicité du traitement, la fréquence et la sévérité des événements indésirables, gradées à l'aide de l'échelle Common Toxicity Criteria scale for Adverse Events version 4.03 (CTCAE v4.03), ont été rapportés. Les réductions de dose, les interruptions de traitement et les arrêts pour cause de toxicité ont été collectés. Les évènements indésirables étaient considérés comme graves s'ils conduisaient au décès, à une menace vitale, à une intervention médicale, à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, à un handicap non réversible. Les événements indésirables graves présentant un intérêt particulier pour l'olaparib pendant le traitement étaient le syndrome myélodysplasique, la leucémie aiguë, le diagnostic d'un nouveau cancer et la pneumopathie interstitielle. Pour le bevacizumab, l'hypertension de grade ≥ 3, la protéinurie de grade ≥ 3, la perforation gastro-intestinale (tous grades), les abcès et fistules (tous grades), les difficultés de cicatrisation de grade ≥ 3, les événements thromboemboliques artériels et veineux, les saignements du système nerveux central et l'hémoptysie ont été considérés comme des événements indésirables graves d'intérêt.

Dans notre étude, les effets indésirables ont été relevés lors des visites à J1, J8, J15 et J22. Puis une fois toutes les trois semaines pendant six mois, et enfin une fois toutes les 6 semaines pendant 2 ans. Les résultats ont été analysés chez toutes les patientes randomisées qui ont reçu au moins une dose de traitement.

Concernant la qualité de vie, les résultats rapportés par les patientes (PRO pour *Patient-Reported Outcomes*) ont été évalués à l'aide de deux questionnaires européens rédigés au sein du groupe de l'EORTC *(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)*. Ces questionnaires visent à mesurer la qualité de vie de façon multi-dimensionnelle.

Le Quality of Life Questionnaire Core 30 de l'EORTC appelé EORTC QLQ-C30 (Annexe 1), est un questionnaire standardisé et validé pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancer participant à des essais cliniques internationaux (*55*). Ces 30 items évaluent 15 échelles : une échelle de qualité de vie/état de santé global(e) appelée GHS (*Global Health Status*), 5 échelles fonctionnelles (physique, activités quotidiennes, émotionnelle, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausées et/ou vomissements, douleur), 6 items symptomatiques seuls (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières).

Le Quality-of-Life Questionnaire-Ovarian 28 de l'EORTC appelé EORTC QLQ-OV28 (Annexe 2) est également un questionnaire standardisé et validé à l'échelle internationale. Il a été conçu pour évaluer la qualité de vie de patientes atteintes de cancer de l'ovaire avancé traitées par chirurgie et chimiothérapie, il est utilisé en complément du QLQ-C30 *(56,57)*. Ces 28 items évaluent 8 échelles : 3 échelles fonctionnelles (image corporelle, attitude à l'égard de la maladie et du traitement, sexualité) et 5 échelles symptomatiques (symptômes abdominaux, neuropathie périphérique, symptômes ménopausiques, effets secondaires chimio-induits, alopécie).

Dans ces deux questionnaires, pour chacun des items, la réponse est de type « pas du tout, un peu, assez, beaucoup ». Chaque réponse, ainsi pondérée, est convertie en valeur numérique permettant pour chaque échelle (ou item seul) d'établir un score entre 0 et 100. La méthode de calcul et l'interprétation de ces scores ont été établies selon des règles internationales précédemment décrites *(55,56)*. Plus les scores correspondant à l'état de santé global et aux domaines fonctionnels sont proches de 100, meilleure est la qualité de vie. A l'inverse, plus les valeurs correspondant aux domaines symptomatiques sont élevées, plus la sévérité des symptômes est importante et moins la qualité de vie est bonne. L'intérêt est de suivre l'évolution de ces scores dans le temps. L'interprétation des résultats de qualité de vie doit se faire au sens de la différence minimale importante (Minimal Important Difference, appelée MID), définie comme le plus petit changement perçu comme important pour le patient (*58*).

Cette différence minimale est nécessaire pour interpréter des différences de moyennes au sein d'un groupe au cours du temps, des différences de moyennes entre deux groupes à un temps donné, des différences individuelles de qualité de vie pour un individu donné au cours du temps. Un seuil de 10 points est communément appliqué comme différence minimale importante pour les questionnaires EORTC. Cette variation permet de classer les différentes échelles comme « améliorées » (gain de 10 points ou plus), « stables » ou « détériorées » (perte de 10 points ou plus). Ces seuils, initialement décrits dans les cohortes de patients atteints de cancers du poumon et du sein, ont été par la suite validés à l'ensemble des organes *(57,59)*. Récemment, de nouvelles données issues de méta-analyses suggèrent une révision de ce seuil en fonction de l'organe atteint. Concernant le cancer de l'ovaire, les données de qualité de vie regroupant plusieurs études suggèrent un abaissement de ce seuil, en considérant comme désormais cliniquement pertinente une variation minimale de score de 4 points *(60).*

Dans notre étude, ces questionnaires ont été remplis par les patientes et recueillis prospectivement. Le recueil s'est effectué à l'initiation du traitement d'entretien puis toutes les 12 semaines pendant 2 ans.

C. Analyses statistiques

Les caractéristiques démographiques des patientes et les données de la maladie au moment de la randomisation ont été décrites par bras de traitement et en fonction de la catégorie d'âge, en termes de nombre et fréquence. Tous les événements indésirables ont été codés selon le dictionnaire MEdDRA et gradés selon l'échelle des toxicités du NCI-CTCAE v4.03. Les effets indésirables ont été décrits en termes de nombre et fréquence de patients ayant présenté au moins une fois chaque type d'évènement. Les fréquences d'évènements ont été comparées entre les groupes d'âge en utilisant un test du Chi-2.

La compliance aux questionnaires de qualité de vie est définie comme le rapport du nombre de patientes ayant complété au moins un item des questionnaires QLQ-C30 et QLQ-OV28 sur le nombre de patientes encore présentes dans l'étude au moment du remplissage théorique des questionnaires. Elle a été reportée à l'inclusion et à chaque temps de suivi. Les scores des

questionnaires de qualité de vie ont été décrit à l'inclusion par la moyenne et écart-type par bras de traitement. Le changement moyen de la qualité de vie par rapport à l'inclusion a été reportés à chaque temps de mesure avec son intervalle de confiance à 95%.

L'analyse longitudinale des données a été réalisée selon un modèle linéaire à effets mixtes (Mixed Models for Repeated Measures, MMRM) et la mesure du temps médian jusqu'à détérioration de la qualité de vie. Le MMRM modélise le changement du score de qualité de vie au cours du temps par rapport au score à l'inclusion. Ce modèle inclut un effet fixe temps et est ajusté sur le score à l'inclusion. Un effet aléatoire sur le patient a également été inclus dans le modèle afin de refléter les variations individuelles. Les moyennes ajustées du changement par bras de traitement ainsi que la différence moyenne ajustées entre les deux bras au cours du temps ont été reportées avec leur intervalle de confiance à 95%. Le temps jusqu'à détérioration est défini comme le délai depuis l'inclusion dans l'étude et l'observation d'une première détérioration définitive d'au moins 10 points du score de qualité de vie par rapport au score à l'inclusion, ou le décès. L'estimation du temps jusqu'à détérioration a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier. La médiane de détérioration a été reportée par bras de traitement avec son intervalle de confiance à 95 %. Les analyses longitudinales ont également été répétées selon le score GVS à l'inclusion (0 versus ≥ 1).

Résultats

I. Description de la population âgée traitée par olaparib-bevacizumab

Parmi les 806 patientes incluses dans PAOLA-1, 142 avaient plus de 70 ans (17.6%) et 104 ont reçu la combinaison olaparib-bevacizumab (**Figure 7**).

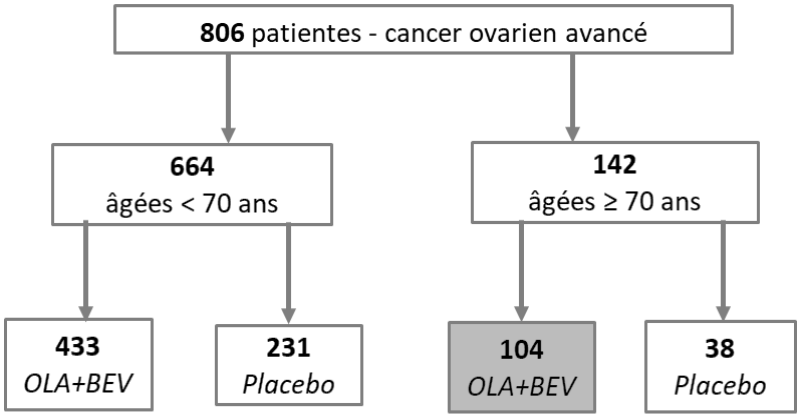


Figure 7. Distribution des patientes âgées ≥ 70 ans et < 70 ans dans l'étude PAOLA-1.

A. Description des caractéristiques des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n = 104) en comparaison à celles âgées < 70 ans (n = 433).

Pour les patientes âgées ≥ 70 ans, l'âge médian était de 73 ans (70-87 ans), la quasi-totalité (98 %) des patientes étaient atteintes d'un adénocarcinome ovarien de type séreux de haut grade, de stade FIGO III (72 %) et FIGO IV (28 %). L'état général était préservé (63 % des patientes avec ECOG à 0 et 35 % avec ECOG à 1). Plus de 16 % des patientes avaient une mutation somatique du gène *BRCA* (7 % de mutations du gène *BRCA1* et 9% du gène *BRCA2*), un tiers (34 %) d'entre elles avaient un statut HRD tumoral positif. Un peu moins de la moitié des patientes (47 %) a eu une chirurgie intervallaire, complète dans 69% des cas. Plus d'un tiers (37.5 %) a eu une chirurgie première, complète dans la moitié (51 %) des cas. Enfin, 15 % des patientes âgées n'ont pas été opérées (**Table 7**).

En comparaison avec les femmes < 70 ans, les patientes âgées ≥ 70 ans présentaient moins fréquemment une mutation tumorale de *BRCA* (15.4 % versus 32.3 %, *p=0.001*) et moins fréquemment un test tumoral HRD positif (34 % versus 50 %, *p < 0.001*). Par ailleurs, les

femmes âgées étaient moins fréquemment opérées et avaient moins de chirurgie première (37 % versus 54 %, *p=0.005*). De plus, dès lors qu'elles étaient opérées, elles avaient moins souvent de résection complète chirurgicale (49 % versus 61 %, *p = 0.024*).

Caractéristiques	Patientes âgées (≥70 ans), n=142		Patientes jeunes (<70 ans), n=664	
	Olaparib + bevacizumab (n=104)	Placebo + bevacizumab (n=38)	Olaparib + bevacizumab (n=433)	Placebo + bevacizumab (n=231)
Age médian (range)	73 (70–87)	73 (70–85)	59 (32–69)	58 (26–69)
Adénocarcinome				
Séreux	102 (98.1)	37 (97.4)	417 (96.3)	216 (93.5)
Endométrioide	1 (1)	1 (2.6)	11(2.5)	7 (3)
Cellules claires	0	0 (0)	2 (0.5)	0
Stade FIGO				
III	75 (72.1)	23 (60.5)	303 (70.0)	163 (70.6)
IV	29 (27.9)	15 (39.5)	130 (30.0)	68 (29.4)
ECOG performance status				
0	65 (62.5)	22 (57.9)	313 (72.3)	167 (72.3)
1	36 (34.6)	16 (42.1)	117 (27.0)	60 (26.0)
Non disponible	3 (2.9)	0	3 (<1)	4 (1.7)
Chirurgie première	39 (37.5)	11 (28.9)	232 (53.6)	127 (55.0)
Résection complète	20 (51.3)	4 (36.4)	140 (60.3)	81 (63.8)
Chirurgie intervallaire	49 (47.1)	15 (39.5)	179 (41.3)	95 (41.1)
Résection complète	34 (69.4)	9 (60.0)	129 (72.1)	66 (69.5)
Pas de chirurgie	16 (15.4)	12 (31.6)	22 (5.1)	9 (3.9)
Mutation tumorale BRCA*				
Oui	16 (15.4)	8 (21.1)	141 (32.6)	72 (31.2)
Non	88 (84.6)	30 (78.9)	292 (67.4)	159 (68.8)
Statut HRD tumoral				
Positif †	35 (33.7)	11 (28.9)	220 (50.8)	121 (52.4)
Négatif	54 (51.9)	18 (47.4)	138 (31.9)	67 (29.0)
Non connu ‡	15 (14.4)	9 (23.7)	75 (17.3)	43 (18.6)

Les données sont exprimées en n (%), sauf indication contraire. ECOG ou performance statut selon l'Eastern Cooperative Oncology Group.*Selon eCRF; †Défini comme un score d'instabilité génomique ≥42 (test Myriad myChoice HRD Plus); ‡Défini comme un test non concluant, manquant ou échec technique.

Table 7. Caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques et stratégies de prise en charge des personnes âgées ≥ 70 ans sous olaparib-bevacizumab en comparaison à celles des patientes < 70ans.

B. Paramètres gériatriques étudiés au sein de la population âgée (n = 142)

Entre 29 % et 37 % des patientes âgées présentaient des critères cliniques de dénutrition, avec une hypoalbuminémie seulement dans 5 % des cas. Entre 20 et 30 % des patientes présentaient une perte significative d'autonomie, prédominante sur les activités instrumentales de la vie quotidienne. Le pourcentage de patientes présentant plus de 5 comorbidités était inférieur à 10 %. Plus de 40 % des patientes étaient sous anti-hypertenseur. Sur le plan thymique, 15 à 18 % des femmes âgées présentaient des signes de dépression et/ou d'anxiété. Sur le plan biologique, les cytopénies les plus fréquentes étaient la lymphopénie et la thrombopénie. Conformément aux critères d'inclusion de l'étude, toutes les patientes avaient une clairance > 50mL/min. Concernant le GVS, 7 % des patientes étaient considérées comme vulnérables (GVS ≥ 3 pour 6 patientes dans le bras olaparib et 3 patientes dans le bras placebo), 60 % des patientes présentaient au moins une altération sur l'un des cinq items du GVS. Les caractéristiques gériatriques étaient correctement équilibrées entre les deux bras de traitement, à l'exception de la lymphopénie et thrombopénie, légèrement surreprésentées respectivement dans le bras olaparib (13.5 % versus 5 %) et placebo (21 % versus 9 %) (**Table 8**).

Paramètres gériatriques	Olaparib + bevacizumab (n=104)	Placebo + bevacizumab (n=38)
Indice de Masse Corporelle (kg/m²)		
< 21	30 (28.8)	14 (36.8)
21–33	72 (69.2)	22 (57.9)
> 33	1 (1.0)	2 (5.3)
Albumine <35 g/L	5 (4.8)	1 (2.6)
Autonomie		
ADL score <6	15 (14.4)	8 (21.1)
IADL score <25	23 (22.1)	12 (31.6)
Index de comorbidités de Charlson (CCI)		
3	39 (37.5)	15 (39.5)
4	61 (58.7)	20 (52.6)
5	4 (3.8)	3 (7.9)
Polymédication ≥ 5	1 (1)	0 (0)
Traitement anti-hypertenseur	44 (42.3)	18 (47.3)
Dépression (HADS) > 14	16 (15.4)	7 (18.4)
Score de vulnérabilité gériatrique (GVS)		
= 0	34 (41.5)	12 (40)
> 0	48 (58.5)	18 (60)
≥ 3	6 (6.8)	3 (10)
Cytopénies	24 (23.1)	9 (23.7)
Lymphocytes < 1 G/L	14 (13.5)	2 (5.3)
Polynucléaires neutrophiles < 1.5G/L	1 (1.0)	0
Plaquettes < 150 G/L	9 (8.7)	8 (21.1)
Fonction rénale		
Normale	32 (30.8)	13 (34.2)
Insuffisance rénale légère et modérée	71 (68.3)	25 (65.8)

ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; CCI: age-adjusted Charlson Comorbidity Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; GVS: Geriatric Vulnerability Score.

Table 8. Caractéristiques gériatriques dans le sous-groupe de patientes âgées ≥ 70 ans.

II. Description de la toxicité des patientes âgées sous olaparib-bevacizumab

Les analyses statistiques ont été réalisées sur un total de 142 femmes âgées dont 104 incluses dans le bras olaparib et 38 dans le bras placebo. Aucune des patientes randomisées n'a été exclue des analyses de toxicité. La durée médiane de traitement sous olaparib était de 14.9 mois (0-33 mois) et de 11.5 mois (1.9-24.6 mois) dans le bras placebo. La durée médiane de suivi était de 25.9 mois (20.0-30.9 mois) dans le bras olaparib et 27.6 mois (20.9-33.2 mois) dans le bras placebo.

A. Description de la toxicité des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n = 104) en comparaison au bras placebo (n = 38).

Fréquence des évènements indésirables

Seules 21 patientes âgées ≥ 70 ans (20%) ont reçu un traitement complet (soit 24 mois d'olaparib et 15 mois de bevacizumab), 25% des arrêts de traitements étant liés à une toxicité (26 patientes).

Dans le bras olaparib-bevacizumab, les patientes âgées ≥ 70 ans présentaient deux fois plus d'effets secondaires de grade ≥ 3 (40% versus 19%) et d'effets secondaires graves (19 % versus 11 %) que dans le bras placebo. Elles présentaient également entre deux et trois fois plus de réductions de doses (41 % versus 13 %), d'interruptions temporaires (49 % versus 18 %) et définitives de traitement (24 % versus 8 %) comparé au bras contrôle.

Profil de tolérance

Au plan hématologique, les patientes du bras olaparib-bevacizumab présentaient d'avantage de **cytopénies**, tous grades confondus : plus d'anémie (48 % versus 13 %), de neutropénie (22 % versus 16 %), de lymphopénie (32 % versus 13 %) et de thrombopénie (11 % versus 3 %). Elles présentaient également plus de grade ≥ 3 d'anémie (21% versus 0) et de lymphopénie (9% versus 3%), en revanche la fréquence de neutropénie grade ≥ 3 (10 %) était similaire dans les deux bras de traitement.

Au plan extra-hématologique, les femmes âgées traitées par la combinaison présentaient davantage **d'asthénie** (54 % versus 32 %), de **troubles digestifs** [nausées (47 % versus 18 %), vomissements (23 % versus 5 %), diarrhées (20 % versus 16 %), anorexie (12 % versus 5 %), douleur abdominale (19 % versus 13 %)] *tous grades* confondus (**Table 9**).

Les taux **d'hypertension artérielle** et de **protéinurie** (tous grades) étaient plus faibles dans le bras olaparib en comparaison au bras contrôle (54 % versus 79 % et 6 % versus 11 %, respectivement).

Concernant les effets indésirables de grade ≥ 3, **l'hypertension artérielle** était moins fréquente dans le bras olaparib (27 % versus 40 %), à l'inverse de **l'asthénie** (6 % versus 3 %).

Aucun effet indésirable grave de type syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë, diagnostic de nouveau cancer, d'abcès ou perforation gastro-intestinale n'a été rapporté durant la période de traitement. Seulement 2 patientes ont présenté une **pneumopathie interstitielle** (une de grade 1 et une de grade 2, non mortelles) dans le bras olaparib. Aucun décès toxique n'a été rapporté.

Effets secondaires	Patientes âgées (≥70 ans)			
	Tous grades		Grade ≥ 3	
	Olaparib + bevacizumab (n=104)	Placebo + bevacizumab (n=38)	Olaparib + bevacizumab (n=104)	Placebo + bevacizumab (n=38)
Tous	104 (100)	38 (100)	42 (40.4)	7 (18.7)
Anémie *	50 (48.1)	5 (13.2)	22 (21.2)	0
Leucopénie **	20 (19.2)	1 (2.6)	2 (1.9)	1 (2.6)
Neutropénie †	23 (22.1)	6 (15.8)	10 (9.7)	4 (10.5)
Lymphopénie ‡	33 (31.7)	5 (13.2)	9 (8.7)	1 (2.6)
Thrombopénie ∓	11 (10.6)	1 (2.6)	2 (1.9)	1 (2.6)
Asthénie/Fatigue	56 (53.8)	12 (31.6)	6 (5.8)	1 (2.6)
Nausées	49 (47.1)	7 (18.4)	0	1 (2.6)
Vomissements	24 (23.1)	2 (5.3)	1 (1)	0
Diarrhées	21 (20.2)	6 (15.8)	3 (2.9)	1 (2.6)
Anorexie	12 (11.5)	2 (5.3)	0	1 (2.6)
Douleur abdominale	20 (19.2)	5 (13.2)	1 (1)	1 (2.6)
Hypertension	56 (53.8)	30 (78.9)	28 (26.9)	15 (39.5)
Protéinurie	6 (5.8)	4 (10.5)	0	0
Myélodysplasie	0	0	0	0
Leucémie Aigue	0	0	0	0
Nouveau cancer	0	0	0	0
Induisant réduction de dose	43 (41.3)	5 (13.2)	NR	NR
Induisant arrêt temporaire	51 (49)	7(18.4)	NR	NR
Induisant arrêt définitif	25 (24)	3(7.9)	NR	NR

Les données sont exprimées en n (%), sauf indication contraire. Les effets secondaires ont été gradés selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. * diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, une diminution du nombre de globules rouges; ** diminution du nombre de globules blancs; † diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre granulocytes, agranulocytose, neutropénie non fébrile, neutropénie fébrile, septicémie/infection neutropénique; ‡ diminution du nombre de lymphocytes B ou T; ∓ diminution de la production de plaquettes, une diminution de la numération plaquettaire. NR : Non renseigné.

Table 9. Effets secondaires dans le sous-groupe de patientes âgées ≥ 70 ans.

B. Comparaison de la toxicité entre les patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n=104) et celles âgées < 70 ans (n=433).

Fréquence des évènements indésirables

Concernant les arrêts de traitement, chez les patientes < 70ans, les arrêts de traitement étaient plus fréquemment liés à une progression de la maladie qu'à la toxicité elle-même (34 % versus 17.6 %). Chez les patientes âgées ≥ 70 ans, les arrêts en raison d'une progression était similaire (33 %) et les arrêts pour toxicité était supérieur (25 %). Pour autant, la durée médiane d'exposition à l'olaparib était comparable entre les deux groupes d'âge (14.9 mois chez les patientes âgées versus 17.9 mois chez les patientes jeunes).

Comparées aux patientes < 70ans, les patientes de ≥ 70 ans avaient davantage de toxicité de grade ≥ 3 (40 % versus 32 %), d'effets indésirables graves (19 % versus 11 %), plus de réduction de doses (41 % versus 37 %), plus d'arrêts temporaires (49 % versus 42 %) et définitifs (24 % versus 16 %) de traitement.

Les principales causes de *réduction de dose* et *d'arrêt définitif* de traitement étaient, par ordre de fréquence, **l'anémie**, les **nausées** et la **fatigue**. Ces causes étaient similaires quel que soit l'âge. Concernant les *interruptions temporaires* de traitement, les femmes âgées ≥ 70 ans interrompaient plus souvent leur traitement en raison **d'anémie**, de **neutropénie** et de **nausées** alors que les femmes < 70ans l'interrompaient en raison d'anémie, de nausées et de fatigue.

Profil de tolérance

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, seules la **lymphopénie** (tous grades) et **l'hypertension artérielle** de grade ≥ 3 étaient significativement plus importantes chez les femmes âgées ≥ 70 ans en comparaison aux femmes < 70ans (respectivement, 32 % versus 22 %, *p = 0.032 et* 27 % versus 17 %, p = *0.019*). Une tendance, non significative, à la majoration des neutropénies de grade ≥ 3 était relevée chez les patientes âgées ≥ 70 ans (10 % versus 5 %, *p = 0.086*). Il n'y a pas eu de description de nouvel effet indésirable spécifiquement

en population âgée, le profil de tolérance était comparable dans les deux groupes d'âge (**Table 10**).

Effets secondaires	Tous grades		*p-value*	Grade ≥ 3		*p-value*
	Patientes ≥70 ans	Patientes <70 ans		Patientes ≥70 ans	Patientes <70 ans	
	Olaparib + bevacizumab (n=104)	Olaparib + bevacizumab (n=433)		Olaparib + bevacizumab (n=104)	Olaparib + bevacizumab (n=433)	
Tous	104 (100)	427 (99.1)		42 (40.4)	138 (32)	
Anémie *	50 (48.1)	169 (39.2)	*0.114*	22 (21.2)	71 (16.5)	*0.276*
Leucopénie **	20 (19.2)	75 (17.4)		2 (1.9)	8 (1.9)	
Neutropénie †	23 (22.1)	72 (16.7)	*0.210*	10 (9.7)	22 (5.1)	*0.086*
Lymphopénie ‡	33 (31.7)	93 (21.6)	*0.032*	9 (8.7)	29 (6.7)	*0.509*
Thrombopénie ∓	11 (10.6)	31 (7.2)		2 (1.9)	7 (1.6)	
Asthénie/Fatigue	56 (53.8)	227 (52.7)		6 (5.8)	22 (5.1)	
Arthralgie	14 (13.5)	102 (23.7)		1 (1)	2 (0.5)	
Nausées	49 (47.1)	236 (54.8)	*0.135*	0	13 (3)	*0.072*
Hypertension	56 (53.8)	189 (43.9)	*0.079*	28 (26.9)	72 (16.7)	*0.019*
Protéinurie	6 (5.8)	25 (5.8)		0	5 (1.2)	
Pneumopathie intersticielle	2 (1.9)	5 (1.2)		0	1 (0.2)	
Myélodysplasie	0	3 (0.7)		0	2 (0.5)	
Leucémie Aigue	0	1 (0.2)		0	1 (0.2)	
Nouveau cancer	0	1 (0.2)		0	1 (0.2)	
Induisant réduction de dose	43 (41.3)	159 (36.9)		NR	NR	
Induisant arrêt temporaire	51 (49)	181 (42)		NR	NR	
Induisant arrêt définitif	25 (24)	70 (16.2)		NR	NR	

Les données sont exprimées en n (%), sauf indication contraire. Les effets secondaires ont été gradés selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. * diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, une diminution du nombre de globules rouges; ** diminution du nombre de globules blancs; † diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre granulocytes, agranulocytose, neutropénie non fébrile, neutropénie fébrile, septicémie/infection neutropénique; ‡ diminution du nombre de lymphocytes B ou T; ∓ diminution de la production de plaquettes, une diminution de la numération plaquettaire. NR: Non renseigné

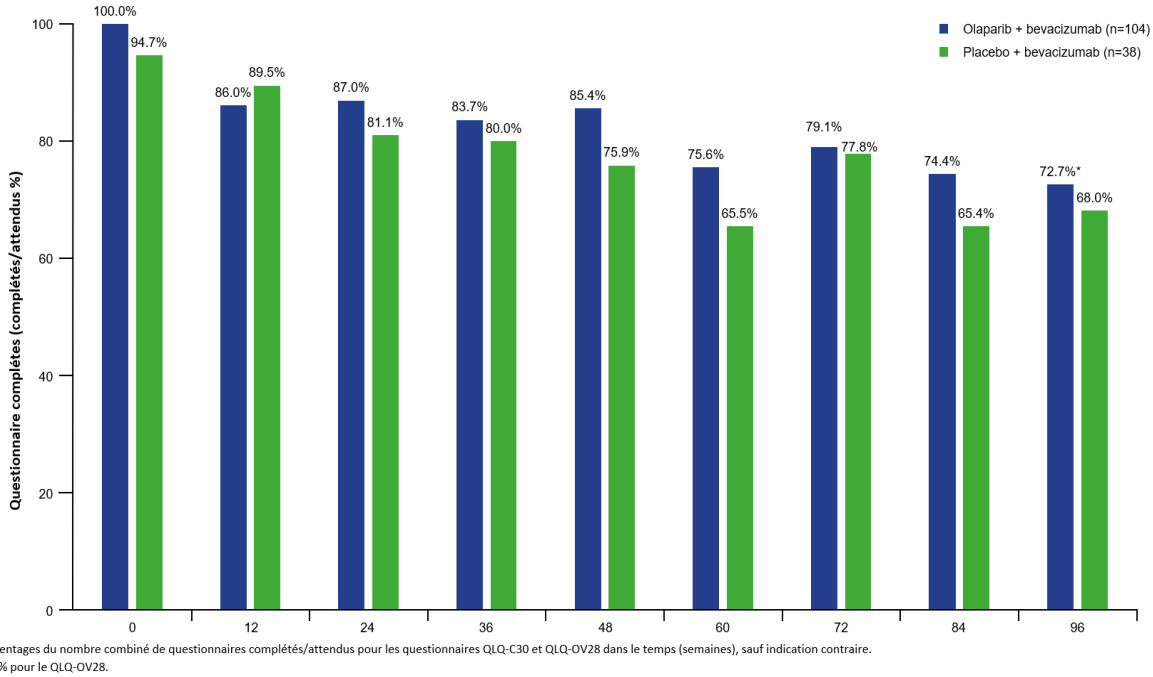
Table 10. Effets secondaires des patientes traitées par olaparib-bevacizumab en fonction de l'âge.

III. Description de la qualité de vie des patientes âgées sous olaparib-bevacizumab

L'étude de la qualité de vie portait sur 142 femmes âgées randomisées (104 incluses dans le bras olaparib et 38 dans le bras placebo). Dès l'inclusion deux patientes du bras placebo ont été exclues des analyses en raison du non-remplissage de questionnaire. Le recueil des données de qualité de vie était effectué à l'initiation du traitement d'entretien puis toutes les 12 semaines pendant 2 ans.

A. Compliance au remplissage des questionnaires de qualité de vie

A l'inclusion, le taux de remplissage des deux questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-OV28 était de 100 % dans le bras olaparib et de 95 % dans le bras placebo. A 12 mois, le taux était de 86 % dans le bras olaparib et de 89.5 % dans le bras placebo. A 24 mois, pour les patientes toujours sous traitement, le taux était de 73 % dans le bras olaparib et de 68 % dans le bras placebo (**Figure 8**).



Pourcentages du nombre combiné de questionnaires complétés/attendus pour les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-OV28 dans le temps (semaines), sauf indication contraire.
*71.4% pour le QLQ-OV28.

Figure 8. Compliance au remplissage des questionnaires de qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-OV 28) au cours du temps.

B. Description de la qualité de vie des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab (n=104) en comparaison au bras placebo (n=36).

A l'inclusion, le niveau de qualité de vie était similaire entre les deux bras de traitement.

1. Evolution globale des scores de qualité de vie au cours des 24 mois de traitement

Etat de santé/qualité de vie globale

L'analyse longitudinale utilisant un modèle mixte rapportait que l'**état de santé global** moyen (GHS du questionnaire QLQ-C30) à l'issue des 24 mois de traitement était en légère amélioration dans le bras olaparib (changement moyen de + 1.41 par rapport à l'inclusion IC 95% de -1.01 à +3.84) en comparaison au bras placebo (changement moyen de - 3.05 par rapport à l'inclusion IC 95% de -7.32 à +1.22) avec une différence de + 4.47 points (IC 95% de - 0.49 à +9.42) entre les deux bras de traitement. Ces résultats sont en faveur d'un **meilleur état de santé global** rapporté par les patientes âgées traitées par olaparib, avec un résultat proche de la significativité statistique (**Figure 9A**).

Echelles fonctionnelles

Concernant les échelles fonctionnelles du QLQ-C30, seule **l'échelle cognitive** atteignait une significativité clinique d'au moins 4 points. Entre le début et la fin du traitement, était constaté une dégradation de la dimension cognitive moins importante dans le bras olaparib (changement moyen : - 0.27 par rapport à l'inclusion avec IC 95% - 2.95 à + 2.40) en comparaison au bras placebo (changement moyen : - 5.10 par rapport à l'inclusion avec IC 95% - 9.77 à - 0.42), avec une différence de + 4.82 points entre les deux bras de traitement (IC 95% - 0.57 à + 10.21). Ces résultats indiquent une **moindre dégradation des fonctions cognitives** rapportées par les patientes âgées dans le bras olaparib, avec un résultat proche de la significativité statistique (**Figure 9A**). Les autres échelles fonctionnelles du QLQ-C30 (physique, d'activités quotidiennes, émotionnelle, sociale) rapportaient des résultats similaires entre les deux bras de traitement (**Figure 9A**). Concernant les échelles fonctionnelles du QLQ-OV28, entre le début et la fin du traitement, **l'attitude à l'égard de la maladie et son traitement** était en amélioration dans les deux bras de traitement (changement moyen dans

le bras olaparib : + 10.36 par rapport à l'inclusion IC 95% - 7.23 à + 13.49 et dans le bras placebo : + 3.53 par rapport à l'inclusion IC 95% - 2.21 à + 9.28), avec une différence de + 6.82 (IC 95% 0.25 à + 13.40) entre les deux bras de traitement. Ces résultats indiquent une tendance à l'**amélioration de l'attitude à l'égard de la maladie** rapportée par les patientes âgées dans le bras olaparib avec un résultat proche de la significativité statistique. En revanche, les échelles d'image corporelle et de sexualité étaient similaires entre les deux bras de traitement (**Figure 9C**).

Echelles symptomatiques

Concernant les échelles symptomatiques du QLQ-C30, entre le début et la fin du traitement, aucune différence de symptômes (fatigue, nausées, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhées) n'était rapportée entre les deux bras de traitement **(Figure 9B)**.

Concernant les échelles symptomatiques du QLQ-OV28, entre le début et la fin du traitement, aucune différence de symptômes (symptômes abdominaux, neuropathie, symptômes ménopausiques, effets chimio-induits, alopécie) n'était rapportée entre les deux bras de traitement **(Figure 9D)**.

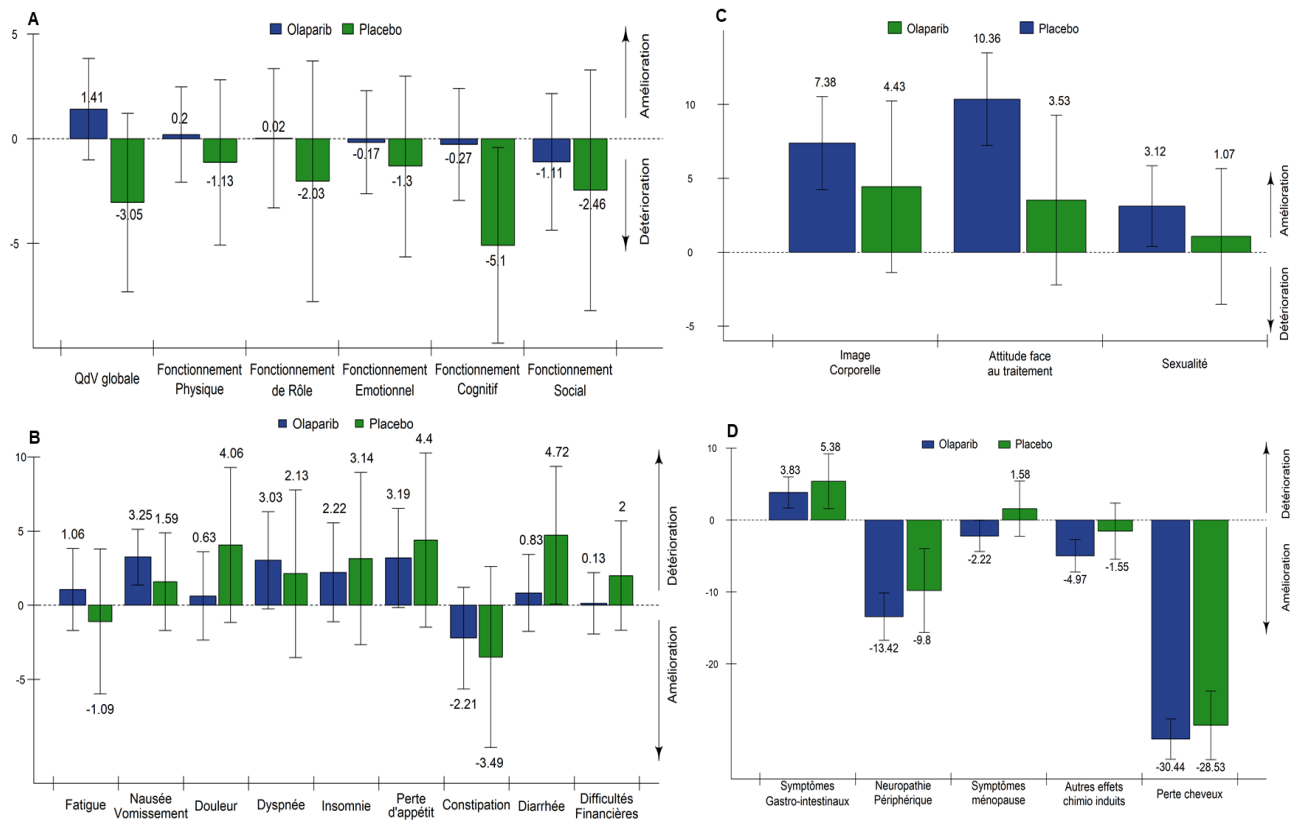


Figure 9. Variations moyennes (IC à 95%), à l'issue de 24 mois, entre les scores de qualité de vie évaluées par le questionnaire QLQ-C30 (A : fonctionnel et B : symptomatique) et par le QLQ-OV28 (C : fonctionnel et D : symptomatique) en fonction du bras de traitement.

2. Variation des scores de qualité de vie aux différents temps de traitement

En raison d'une étude dédiée aux personnes âgées, nous avons spécifiquement étudié les variations des 4 dimensions de qualité de vie jugées pertinentes pour cette population : l'état de santé global, les fonctions cognitives, et deux des causes les plus fréquentes d'interruption de traitement (fatigue et nausées).

Au cours des deux années de traitement, il n'existait pas de détérioration significative du score **GHS** quel que soit le bras de traitement. L'échelle fonctionnelle évaluant la **dimension cognitive** des patientes âgées s'aggravait dans le bras placebo après 18 mois de traitement, sans différence significative avec le bras olaparib (**Figure 10 A et B**). Concernant la **dimension de fatigue** évaluée dans le QLQ-C30, il existait un pic d'aggravation précoce (à trois mois) dans le bras olaparib, avec une tendance à l'amélioration lors de l'avancée du traitement, sans différence significative au-delà de trois mois (**Figure 10 C**). De façon similaire, la **Figure 10 D**

rapporte une aggravation de la **dimension nausées et vomissements** avec un pic précoce à trois mois dans le bras olaparib, qui de nouveau avait tendance à s'améliorer avec l'avancée du traitement, sans différence significative au-delà de trois mois.

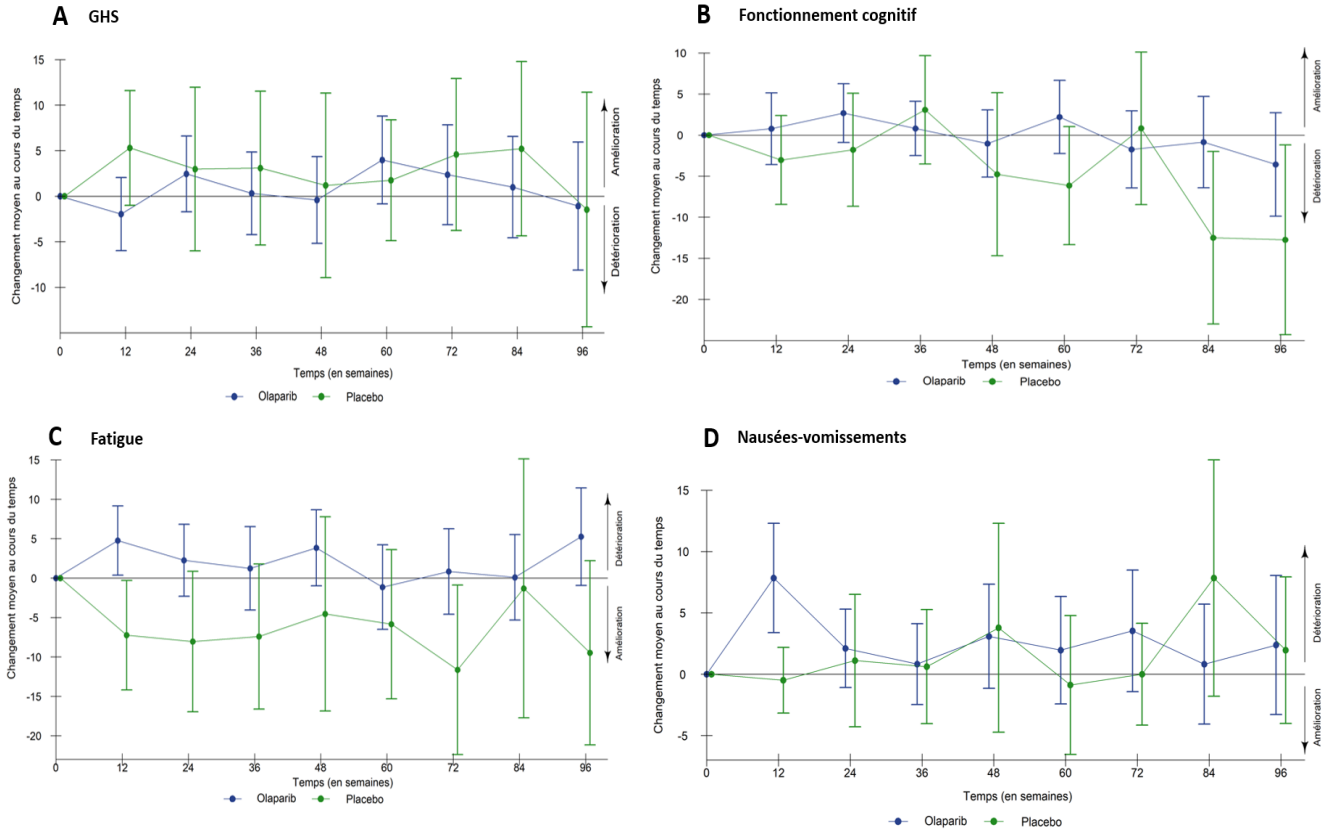


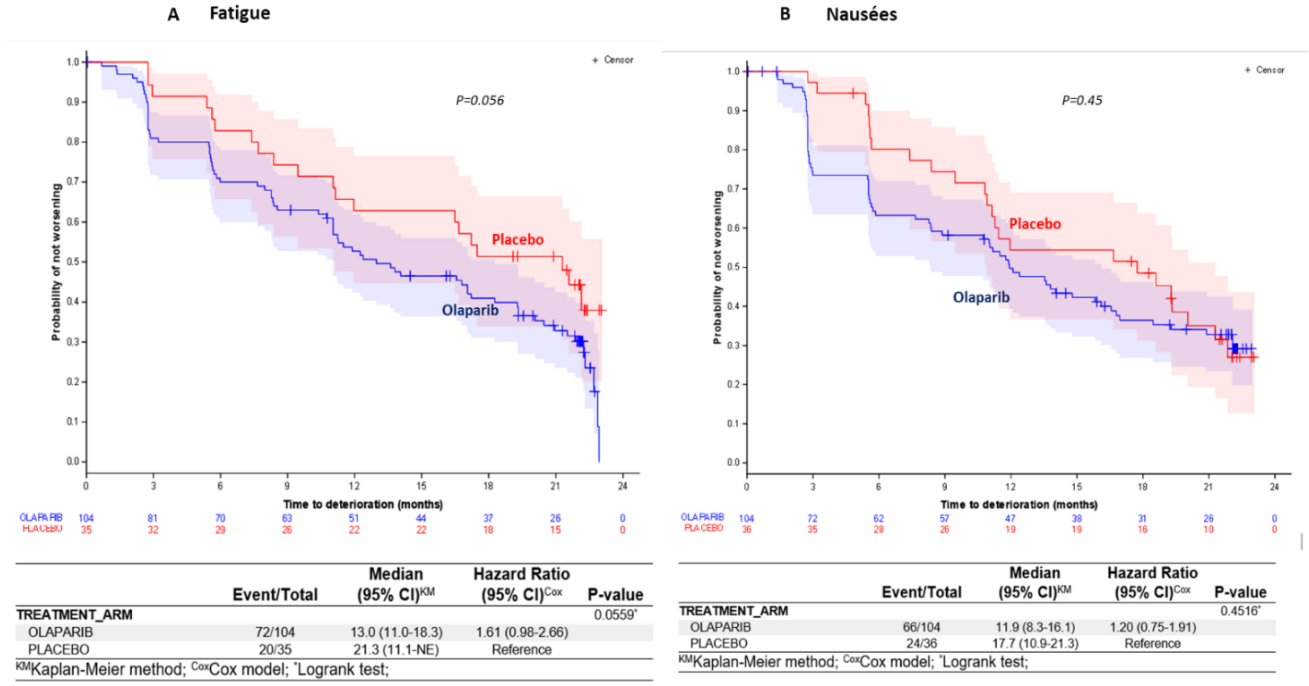
Figure 10. Variations moyennes (IC à 95%) des scores du GHS (A), du fonctionnement cognitif (B), de fatigue (C), des nausées-vomissements (D) évaluées par le questionnaire QLQ-C30 au cours du temps.

3. Temps médian jusqu'à détérioration des scores de qualité de vie

Pour ces deux symptômes (fatigue et nausées-vomissements), nous avons déterminé à partir de la méthode de Kaplan Meier, le temps médian jusqu'à détérioration significative du score (+10 points). Concernant la fatigue, était rapporté un temps médian de dégradation du score plus court dans le bras olaparib en comparaison au placebo, sans différence statistiquement significative (13 versus 21.3 mois, HR = 1.61, *p = 0.06*) (**Figure 11**). La majorité des patientes sous olaparib semblait présenter une aggravation de leur fatigue au cours de la première

année de traitement. Cette différence entre les deux bras de traitement tendait à diminuer avec le temps car celles sous placebo finissaient également par rapporter (plus tardivement) une fatigue.

Concernant les nausées et vomissements, le temps médian de dégradation du score semblait plus court dans le bras olaparib en comparaison au placebo, sans différence statistiquement significative (12.4 versus 20.0 mois, HR = 1.54, *p= 0.118*) (**Figure 11**).



	Event/Total	Median (95% CI)[KM]	Hazard Ratio (95% CI)[Cox]	P-value
TREATMENT_ARM				0.0559*
OLAPARIB	72/104	13.0 (11.0-18.3)	1.61 (0.98-2.66)	
PLACEBO	20/35	21.3 (11.1-NE)	Reference	

[KM]Kaplan-Meier method; [Cox]Cox model; *Logrank test;

	Event/Total	Median (95% CI)[KM]	Hazard Ratio (95% CI)[Cox]	P-value
TREATMENT_ARM				0.4516*
OLAPARIB	66/104	11.9 (8.3-16.1)	1.20 (0.75-1.91)	
PLACEBO	24/36	17.7 (10.9-21.3)	Reference	

[KM]Kaplan-Meier method; [Cox]Cox model; *Logrank test;

Figure 11. Temps médian jusqu'à dégradation des scores de fatigue et des nausées-vomissements des patientes âgées ≥ 70 ans en fonction du bras de traitement.

IV. Impact du GVS sur la toxicité et la qualité de vie des patientes âgées

A. Impact de la vulnérabilité (GVS =0 versus GVS ≥ 1) sur la toxicité

Les patientes présentant l'altération d'un des paramètres du GVS (GVS ≥ 1) avaient d'avantage de toxicité de grade ≥ 3, d'évènements indésirables graves, de réduction de dose et d'interruption temporaire de traitement que les patientes n'ayant pas d'altération des paramètres gériatriques (**Table 11**). Cependant, le nombre d'arrêt définitif de traitement pour toxicité demeure similaire entre les deux groupes de GVS.

Effets secondaires (Fréquence %)	GVS 0		GVS ≥1	
	Olaparib (n=34)	Placebo (n=12)	Olaparib (n=48)	Placebo (n=18)
Grade ≥3	13 (38.2)	1 (8.3)	22 (45.8)	4 (22.2)
Effets secondaires sévères	6 (17.6)	0	12 (25.0)	3 (16.7)
Induisant arrêt temporaire	14 (41.2)	4 (33.3)	28 (58.3)	3 (16.7)
Induisant réduction de dose	10 (29.4)	1 (8.3)	25 (52.1)	4 (22.2)
Induisant arrêt définitif	10 (29.4)	1 (8.3)	11 (22.9)	1 (5.6)
Induisant décès	0	0	0	0

Les données sont exprimées en n (%), sauf indication contraire. *Les effets secondaires ont été grades selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. ** Les effets secondaires graves étaient définis comme induisant une menace vitale, une intervention médicale, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, à un handicap non réversible.

Table 11. Impact de la vulnérabilité (GVS = 0 et GVS ≥ 1) sur la toxicité des patientes âgées sous olaparib.

B. Impact de la vulnérabilité (GVS =0 versus GVS ≥ 1) sur la qualité de vie

1. Comparaison des scores de qualité de vie à l'inclusion des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab en fonction du GVS.

Concernant les domaines fonctionnels du QLQ-C30, les patientes avec une GVS normal présentaient à l'inclusion un meilleur état de santé global (GHS). Les échelles d'activités quotidiennes, émotionnelle, cognitive étaient également meilleures en comparaison avec les patientes ayant un GVS altéré **(Table 12).** Concernant les domaines symptomatiques, les patientes avec un GVS normal présentaient moins de douleur, moins d'insomnie et moins de constipation. Concernant les items du QLQ-OV28, l'attitude à l'égard de la maladie et l'image corporelle étaient meilleures chez les patientes ayant un GVS normal **(Table 13).**

Questionnaire QLQ-C30	Olaparib	
	GVS	
	0 (N=34)	≥1 (N=40)
Etat global de santé (GHS)		
N	33	39
Moyenne (DS†)	75.8 (16.3)	63.9 (18.1)
Physique		
N	34	40
Moyenne (DS†)	80.4 (16.3)	76.9 (18.7)
Activités quotidiennes		
N	34	40
Moyenne (DS†)	84.8 (20.3)	71.7 (32.3)
Emotionnelle		
N	34	40
Moyenne (DS†)	83.8 (13.9)	75.2 (23.5)
Cognitive		
N	34	40
Moyenne (DS†)	87.7 (16.1)	77.9 (25.4)
Sociale		
N	34	40
Moyenne (DS†)	80.9 (19.7)	78.8 (27.0)
Fatigue*		
N	34	40
Moyenne (DS)	28.3 (17.6)	38.6 (25.3)
Nausées et vomissements*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	4.4 (13.2)	7.1 (14.6)
Douleur*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	17.6 (22.1)	16.7 (17.7)
Dyspnée*		
N	34	39
Moyenne (DS†)	17.6 (22.1)	18.8 (22.7)
Insomnie*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	15.7 (24.9)	27.5 (31.0)
Perte d'appétit*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	4.9 (14.5)	10.8 (23.1)
Constipation*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	21.6 (30.6)	22.5 (24.3)
Diarrhées*		
N	34	39
Moyenne (DS†)	10.8 (21.3)	10.3 (20.5)
Difficultés financières*		
N	33	40
Moyenne (DS†)	2.0 (8.1)	2.5 (8.9)

*Échelle symptomatique : un score élevé représente un niveau symptomatique élevé. Pour toutes les autres échelles, un score élevé représente un niveau élevé de qualité de vie. † Déviation standard

Table 12. Impact du GVS (GVS = 0 et GVS ≥ 1) sur la qualité de vie (questionnaire QLQ-C30) des patientes âgées du bras olaparib-bevacizumab.

Questionnaire QLQ-OV28	Olaparib	
	GVS	
	0 (N=34)	≥1 (N=40)
Image corporelle		
N	34	40
Moyenne (DS†)	77.7 (23.0)	61.0 (30.1)
Sexualité		
N	33	36
Moyenne (DS†)	6.6 (17.9)	3.7 (11.0)
Attitude maladie/traitement		
N	34	40
Moyenne (DS†)	52.1 (24.9)	40.8 (31.8)
Symptômes GI*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	18.1 (18.9)	17.5 (14.7)
Neuropathie périph.*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	48.4 (33.6)	53.5 (30.6)
Symptômes ménopause*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	6.8 (12.6)	11.0 (17.6)
Autres effets chimio-induits*		
N	34	40
Moyenne (DS†)	25.0 (16.8)	30.2 (20.6)
Perte cheveux*		
N	32	39
Moyenne (DS†)	39.7 (40.0)	40.1 (40.2)

*Échelle symptomatique : un score élevé représente un niveau symptomatique élevé. Pour toutes les autres échelles, un score élevé représente un niveau élevé de qualité de vie. † Déviation standard

Table 13. Impact du GVS (GVS = 0 et GVS ≥ 1) sur la qualité de vie (questionnaire QLQ-OV28) des patientes âgées du bras olaparib-bevacizumab.

2. Variation globale des scores de qualité de vie des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab à l'issue de 24 mois de traitement en fonction du GVS.

D'après la **Figure 12**, à l'issue de deux années de traitement, pour les patientes ayant un GVS normal à l'inclusion, en comparaison aux patientes vulnérables (GVS≥ 1), on note une tendance à l'amélioration de **l'état de santé global** et de la **vie sociale** des patientes, avec un résultat proche de la significativité statistique. Il n'existe pas de détérioration significative des autres scores de qualité de vie (physique, cognitive, sociale, fatigue et nausées-vomissements).

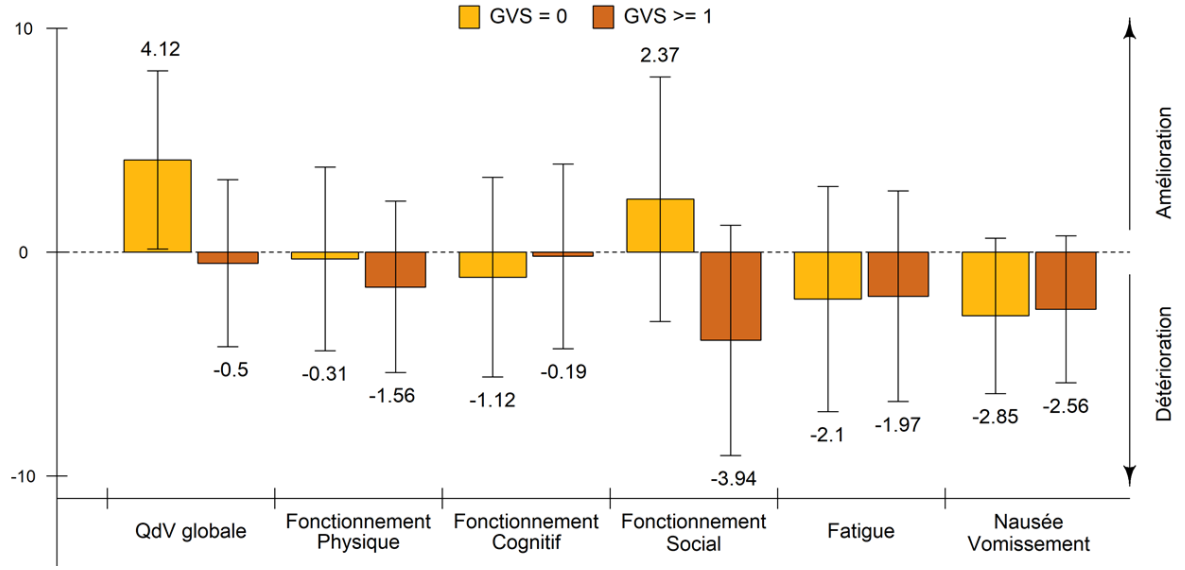


Figure 12. Variations moyennes (IC à 95%) des scores de qualité de vie à l'issue de 24 mois de traitement en fonction du GVS (GVS = 0 et GVS ≥ 1).

3. Temps médian jusqu'à détérioration des scores de qualité de vie des patientes âgées ≥ 70 ans du bras olaparib-bevacizumab en fonction du GVS.

La seule dimension montrant une différence significative entre les deux groupes de GVS est celle de **l'état de santé global** (GHS). Paradoxalement, il a été rapporté un temps médian de détérioration du score significativement plus court chez les patientes ayant un GVS = 0 en comparaison à celles ayant un GVS ≥ 1 (11.5 versus 21.5 mois, HR = 0.58, *p = 0.039*). Cette différence peut être expliquée par le fait que dès l'inclusion, les patientes ayant des critères de vulnérabilité rapportaient un état global de santé moins bon que celles avec un GVS

normal. Par conséquent une dégradation du score du GHS semble plus difficile à percevoir chez ces patientes. À l'inverse celles ayant rapporté un bon état de santé global dès le départ allaient davantage ressentir une baisse de leur qualité de vie à l'apparition du moindre symptôme (**Figure 13**).

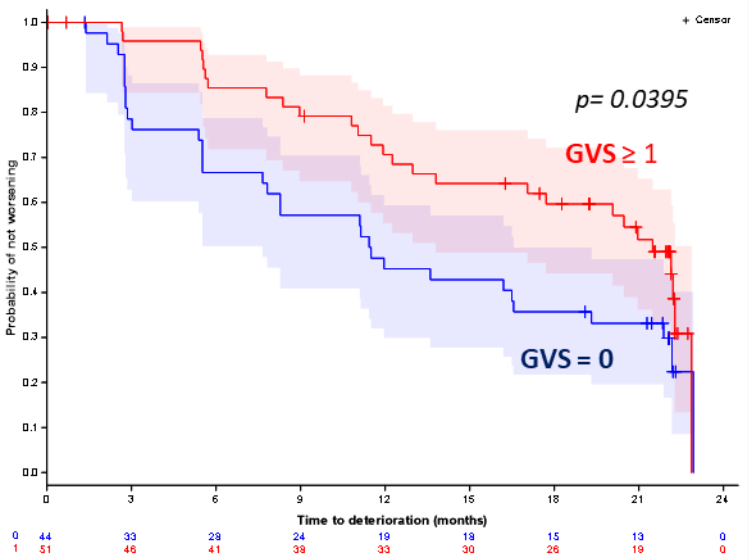


Figure 13. Temps médian jusqu'à détérioration du GHS des patientes âgées ≥ 70 ans en fonction du GVS.

Discussion

Cette étude, issue d'une analyse en sous-groupe de l'essai PAOLA-1, s'est intéressée d'une part à la description de la toxicité et de la qualité de vie des patientes âgées de plus de 70 ans traitées en maintenance par olaparib-bevacizumab, puis à l'impact du GVS sur chacun de ces critères. Les patientes âgées traitées par la combinaison olaparib-bevacizumab présentaient un profil de tolérance classiquement décrit avec l'olaparib (cytopénies, asthénie et effets secondaires digestifs). Par comparaison avec les femmes jeunes, la lymphopénie tous grades et l'hypertension artérielle de grade ≥ 3 étaient significativement plus fréquentes chez les femmes âgées. Il n'existait pas de dégradation significative de la qualité de vie rapportées par les patientes âgées sous olaparib. Les patientes traitées par la combinaison avec un GVS altéré présentaient d'avantage de toxicité et rapportaient dès l'inclusion une moins bonne qualité de vie en comparaison à celles avec un GVS normal.

Notre étude s'est intéressée aux patientes âgées, au moment de la phase d'entretien du traitement. En amont, toutes les patientes ont donc reçu et répondu à un doublet de chimiothérapie, 85 % d'entre elles ont eu une chirurgie lourde. Ce prétraitement explique sûrement les taux élevés de thrombopénie et lymphopénie observés à l'inclusion dans les deux bras de traitement. Malgré cette séquence, les patientes répondaient à des critères stricts d'inclusion, avec un âge médian peu élevé (73 ans) et un état général conservé (ECOG inférieur ou égal à 1). Cependant, l'impact de l'état général sur la toxicité des traitements oncologiques reste débattu dans la littérature. Dans son étude rétrospective menée sur 250 patients âgés (≥ 65 ans), *Hurria et al.*, ont démontré qu'il n'existait pas de corrélation entre l'état général (KPS) altéré et majoration de la toxicité chimio-induite (p = 0.25) *(61).* À l'inverse, dans son étude prospective de 562 patients âgés (≥ 70 ans), *Extermann et al,* ont rapporté que le PS ≥ 2 était associé à un risque majoré de toxicité chimio-induite (*62*).
Par ailleurs, face à l'hétérogénéité que représente la population âgée, il a déjà été prouvé que l'état général à lui seul n'était pas une variable suffisante pour définir l'état de santé dans sa globalité (*63*). Seule la prise en compte d'une combinaison de paramètres gériatriques au sein d'une évaluation multidimensionnelle a démontré un impact sur la réduction du risque toxique chez les sujets âgés atteints de cancer *(64–67*).

Notre étude est une des premières études internationales de phase III à avoir collecté des variables gériatriques. Bien qu'à priori « hypersélectionnée » sur l'ECOG, notre population âgée présentait des critères de fragilité avec 29 % de patientes dénutries, 15 % ayant un score ADL altéré et 22 % un score IADL anormal, 15 % présentant des symptômes d'anxiété et/ou dépression, 23 % ayant des cytopénies. La majorité des patientes (59 %) présentait un score GVS altéré (> 0) et 9 avaient un GVS ≥ 3. Dans le cancer de l'ovaire, les paramètres ayant démontré un risque majoré de toxicité sont l'hypoalbuminémie, la lymphopénie, la dépression et la perte d'autonomie *(47,68).* Ces critères étaient correctement équilibrés entre les deux bras de traitement de notre étude.

Concernant la mutation *BRCA*, seulement 15 % des patientes âgées présentaient une mutation *BRCA* (contre 32 % des patientes jeunes). Ces chiffres correspondent aux données épidémiologiques publiées par *Filippova et al.*, série rétrospective (n = 15) au sein de laquelle les patientes âgées présentaient moins de mutations germinales que les sujets jeunes (p = 0.042) *(12).* Bien qu'il existe un déséquilibre mutationnel entre les deux groupes d'âge, en l'absence de données prospectives, le lien entre *BRCA* et toxicité n'est à ce jour pas démontré *(69).* De la même façon, il existait un déséquilibre notable dans la prise en charge initiale au sein des deux groupes d'âge, avec une tendance significative au sous-traitement chirurgical chez les patientes âgées. Ces données soutiennent celles rapportées dans les recommandations du FRANCOGYN, confirmant le fait que l'âge reste un critère de prise en charge hétérogène du cancer de l'ovaire et notamment de sous-traitement chirurgical (*22*). Néanmoins, l'impact de la prise en charge chirurgicale initiale sur la toxicité des patientes âgée n'est jusqu'à ce jour pas décrit.

Concernant la toxicité, notre étude a démontré que chez les patientes âgées sous olaparib-bevacizumab, les toxicités tous grades les plus fréquentes (> 40%) étaient l'anémie, l'asthénie, les nausées et l'hypertension artérielle. Les toxicités plus fréquentes de grade 3 (> 10%) était l'hypertension artérielle et l'anémie.

L'anémie est la toxicité hématologique la plus fréquente provoquée par les inhibiteurs de PARP. D'après les travaux de *Farres et al*. menés sur des modèles murins, elle serait la conséquence de l'inhibition de PARP2, protéine impliquée dans différenciation des progéniteurs érythroïdes en cellules matures *(70).* Les données cliniques issues d'essais

randomisés ayant conduit à la validation de l'olaparib en traitement d'entretien, confirment la présence d'une anémie tous grades chez 17 à 44 % des patientes et de grade ≥ 3 chez 5 à 22 % des patientes *(39,40,71,72)*. La fréquence de l'anémie dans notre étude semble donc légèrement augmentée (48 % anémie tous grades, 21 % d'anémie de grade 3). *Selle et al*. ont démontré dans leur étude rétrospective menée chez des patientes de plus de 70 ans (n = 121) une augmentation de la fréquence des anémies (toutes grades) sous bevacizumab. Cette augmentation pourrait donc être attribuable à la combinaison de l'olaparib au bevacizumab *(34).* Néanmoins, dans notre étude, cette fréquence n'était pas significativement différente entre les groupes d'âges. Nos données soutiennent les résultats de la seule étude comparative menée par *Dockery et al.* dédiée aux sujets âgés sous olaparib (n=398) où il est retrouvé un taux similaire d'anémie (tous grade et de grade 3) avant et après 65 ans *(41)*. D'apparition précoce, il est primordial de la prendre en charge en chez la population âgée puisqu'il s'agit dans notre étude de la principale cause de réduction de dose, d'arrêt temporaire et définitif de traitement.

L'asthénie peut être une des conséquences de l'anémie et représente un effet secondaire fréquemment rapporté lors de l'utilisation d'inhibiteurs de PARP. Elle ne doit pas être négligée car il s'agit de la troisième cause de réduction de dose et d'arrêt définitif de traitement. Dans la littérature, jusqu'à 67 % des patientes traitées par olaparib ressentent une fatigue tous grades et 7 % d'entre elles de grade 3 *(39,40,71,72).* Les chiffres de l'asthénie dans notre population âgée sont comparables (54 % d'asthénie tous grades, 6 % d'asthénie de grade 3).

Les nausées font parties des effets secondaires les plus courants associés à l'administration d'olaparib. Elles sont la deuxième cause de réduction de dose, d'arrêt transitoire et définitif de traitement dans notre étude. Dans la littérature, les données issues d'essais randomisés rapportent des nausées tous grades chez 53 à 77 % des patientes sous olaparib et de grade 3 dans 1 à 3 % des cas *(39,40,71,72).* Ces chiffres semblent être légèrement inférieurs dans notre population âgée (47 % nausées tous grade, absence de nausées de grade 3). Toutefois, les données rétrospectives dédiées aux sujets âgés semblent être en faveur d'un taux similaire de nausées quel que soit l'âge, suggérant un probable manque de puissance de notre étude (*41,42)*.

Aucun décès toxique, aucune **leucémie aigüe** ni **syndrome myélodysplasique** n'a été rapporté chez les patientes âgées alors qu'un cas de leucémie aigüe et trois cas de syndromes ont été

diagnostiqués chez les patientes plus jeunes de notre étude. Les données antérieures issues des essais d'enregistrement évaluent entre 1 à 2% le risque de développer une hémopathie maligne, plaidant en faveur d'une augmentation du nombre de patientes nécessaires à l'étude de ces complications *(39,40,71,72)*. Dans sa méta-analyse, la Young International Society of Geriatric Oncology présente les données de sous-groupes des patients âgés de plus de 65 ans sous olaparib (n=38) et conclut à l'absence d'augmentation du risque d'hémopathies myéloïdes avec l'avancée en âge (*44*). Ces données semblent confirmées par les études rétrospectives et les données de vie réelle (*41–43)*. Nos résultats, bien que rassurants, sont à mettre en regard du nombre de lignes de traitement systémique reçu par les patientes. Il est démontré que plus le nombre de lignes est important, plus la probabilité de développer une leucémie aigüe est grande, et notre étude est menée en première ligne de traitement. Par ailleurs, les données issues de méta-analyses récentes suggèrent un délai médian entre la première exposition à un inhibiteur de PARP et l'apparition de complication hématologique de 18 mois (8.4-29.2) à 2 ans (0.4-4.8 ans) *(73,74)*. La durée médiane de suivi d'environ 25 mois dans notre étude peut être jugée trop courte pour déceler l'apparition d'une hémopathie maligne. Enfin, dans la mesure où l'ensemble des patientes de notre étude ont reçu des sels de platines, également pourvoyeurs d'hémopathies malignes, il est difficile d'imputer spécifiquement l'olaparib dans l'émergence de ces maladies.

L'incidence de **l'hypertension artérielle** de grade 3 était plus élevée en population âgée ≥ 70 ans que chez les sujets < 70 ans. Cet effet secondaire, non décrit chez les patientes sous olaparib, serait en lien avec la prescription concomitante de bevacizumab. Cette majoration de risque est rapportée au sein d'études rétrospectives dédiées aux sujets âgés sous bevacizumab *(34,36)*. Par ailleurs, dans leur étude rétrospective de vie réelle conduite chez 86 patientes sous bevacizumab, *Beinse et al.* ont démontré que le risque d'hypertension de grade 3 était majoré chez les patientes âgées ayant une hypertension artérielle au préalable (*33*). Ces données sont confirmées par notre étude puisque parmi les 28 patientes âgées ayant développé une hypertension de grade 3, plus de la moitié (15 patientes) avaient un traitement anti-hypertenseur à l'inclusion. Bien qu'importante, l'incidence de l'hypertension artérielle était plus faible chez les patientes sous olaparib que chez les patientes sous bevacizumab seul. Cet effet « anti-hypertenseur » de l'olaparib pourrait être expliqué par son rôle démontré en condition *in vivo* sur la transcription de facteurs agissant au niveau de l'angiogenèse et son

effet inhibiteur du système rénine-angiotensive-aldostérone *(75,76)*. L'association de l'olaparib au bevacizumab serait à l'origine de moins d'hypertension artérielle que celle décrite avec un autre anti-VEGF étudié dans l'ovaire, le cediranib *(77).* A notre connaissance, il s'agirait de la première association entre un inhibiteur de PARP et un inhibiteur de VEGF induisant une réduction du taux d'hypertension.

La **lymphopénie** (tous grades) était également plus fréquente en population âgée**.** En plus d'être la conséquence de l'immuno-sénescence, elle pourrait avoir d'autres causes : la dénutrition, l'infection, la dépression, pouvant expliquer l'augmentation de sa fréquence en population âgée *(78).*

Concernant la qualité de vie, dans notre étude, le taux de remplissage des questionnaires variait de 100 % à 65 % au cours du temps. Dans une méta-analyse portant sur 36 essais randomisés s'intéressant à la qualité de vie des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, *Mercieca-Bebber* et al., a rapporté un taux de compliance variable de 83% à 59% selon les études. Ces données suggèrent une légère supériorité de nos résultats et soutiennent la bonne qualité du recueil de nos données (*79*).

Dans le bras olaparib, on observe un bénéfice clinique minimal sur les dimensions de **l'état de santé global**, le **fonctionnement cognitif** et l'**attitude à l'égard de la maladie**. Ce résultat a une pertinence clinique puisqu'il conditionne la compréhension, l'acceptation du plan de soins et l'observance des patientes tout au long du traitement.

Concernant les symptômes, la majorité des patientes âgées sous olaparib présentaient précocement une fatigue et des nausées, ce ressenti étant atténué durant l'avancée du traitement, probablement en lien avec les adaptations posologiques. Aucune des échelles symptomatiques du QLQ-C30 ni du QLQ-OV28 n'a été dégradée de façon significative par l'ajout de l'olaparib. Ces résultats confirment les résultats décrits précédemment dans la littérature *(80,81)*. Bien que difficilement comparables en raison de la diversité des scores utilisés et de la révision récente du seuil d'interprétation des scores de qualité de vie (*60*), aucune des études menées sur l'olaparib en situation de maintenance n'a démontré de dégradation de la qualité de vie (*39,40,80–82)*. Nos résultats suggèrent le maintien de la qualité de vie indépendamment de l'âge.

À notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à l'impact de variables gériatriques (GVS) sur la qualité de vie. Le GVS, initialement mis au point dans une population âgée atteinte de cancer de l'ovaire sous chimiothérapie, est ici pour la première fois utilisé chez des patientes sous thérapie ciblée. Le seuil de 3 habituellement retenu pour considérer les patientes comme vulnérables n'a pas pu être retenu en raison du faible effectif de notre étude. En effet seules 6 patientes sous olaparib avaient un GVS ≥ 3. Néanmoins, notre étude suggère que les patientes âgées avec GVS altéré (≥ 1) présentaient davantage de toxicité et une moins bonne qualité de vie en comparaison avec celles ayant un GVS normal. Par ailleurs, dans notre étude, les patientes ayant un GVS altéré présentaient un taux d'arrêt définitif de traitement similaire à celles ayant un GVS normal. Chez des patientes vulnérables, la toxicité restait acceptable malgré davantage de réductions de dose ou d'arrêts temporaires du traitement. Ces données sont d'autant plus importantes que les données pharmaco-cliniques à notre disposition concluent à l'absence de corrélation entre des paramètres clinico-biologique habituels (âge, ECOG, BMI, albuminémie, l'insuffisance rénale, anémie) et l'apparition d'une toxicité induite par l'olaparib, soulignant la nécessité de poursuivre le développement d'outils spécifiques en population âgée *(83)*.

Notre étude comporte des forces et des limites. Parmi ses forces, il s'agit d'une des premières études internationales de phase III au sein de laquelle est prise en compte la problématique gériatrique. Sur le plan méthodologique, il s'agit d'une analyse de sous-groupe définie à priori dont le recueil des données a été effectué de façon prospective. L'ensemble des critères de toxicité et de qualité de vie ont été recueillis grâce à des méthodes standardisées. Pour autant, notre étude se trouve limitée par le faible nombre de patientes âgées incluses dans l'étude, impactant sur le manque de significativité statistique des résultats. Par ailleurs, s'il n'existait pas de limite supérieure d'âge à l'inclusion, le fait que la randomisation ait eu lieu à l'issue d'une séquence thérapeutique lourde (chirurgie et chimiothérapie, ou l'inverse) a conduit à un biais de sélection, ce qui explique le faible nombre de patientes vulnérables. Il n'a pas été pris en compte l'ensemble des comorbidités et co-médications, en dehors de l'hypertension artérielle et des traitements anti-hypertenseurs, pouvant interférer sur l'apparition de toxicité. Enfin, la durée du suivi médian est à considérer comme trop courte notamment pour juger du risque d'hémopathie maligne et nécessitera une mise à jour des données de survie à plus long terme.

Conclusion

Dans l'étude PAOLA-1, les personnes âgées traitées par olaparib-bevacizumab présentaient un profil de tolérance acceptable et équivalent à celui des patientes plus jeunes. Aucune détérioration significative de la qualité de vie des patientes âgées sous olaparib n'a été rapportée. Les patientes avec un GVS altéré traitées par cette combinaison présentaient davantage de toxicité et rapportaient une moins bonne qualité de vie en comparaison à celles avec un GVS normal. Il n'existait pas de différence en termes d'arrêts définitifs de traitement entre les patientes présentant des critères de vulnérabilité et les patientes non vulnérables. Ajoutés au bénéfice en survie, ces résultats sont en faveur de l'utilisation de la combinaison l'olaparib-bevacizumab en traitement de maintenance chez les patientes âgées atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé. Des données de vie réelle, rapportant la pratique courante, doivent être apportées pour confirmer ces résultats.

Références

1. Population par âge − Tableaux de l'économie française | Insee [Internet].Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676587?sommaire=3696937

2. Tew WP. Ovarian cancer in the older woman. J Geriatr Oncol. sept 2016;7(5):354-61.

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.

4. DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(6):452-67.

5. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. The Lancet. 23 mars 2019;393(10177):1240-53.

6. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Histopathology. janv 2020;76(1):151-6.

7. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin. 2019;69(4):280-304.

8. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. Nature. oct 2009;461(7267):1071-8.

9. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Arch. mars 2012;460(3):237-49.

10. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. mai 2003;72(5):1117-30.

11. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Ann Oncol. déc 2020;31(12):1606-22.

12. Filippova OT, Selenica P, Pareja F, Vahdatinia M, Zhu Y, Pei X, et al. Molecular characterization of high-grade serous ovarian cancers occurring in younger and older women. Gynecol Oncol. mai 2021;161(2):545-52.

13. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. Nature. 29 juin 2011;474(7353):609-15.

14. Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, Hodgson SV, Mathew CG, Joenje H, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. Nat Med. mai 2003;9(5):568-74.

15. Kim SI, Lee M, Kim HS, Chung HH, Kim J-W, Park NH, et al. Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer. J Ovarian Res. déc 2019;12(1):40.

16. 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.

17. Bois A du, 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. Wright JD, Ananth CV, Tsui J, Glied SA, Burke WM, Lu Y-S, et al. Comparative effectiveness of upfront treatment strategies in elderly women with ovarian cancer. Cancer. 2014;120(8):1246-54.

19. Díaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Gordon TA, Armstrong DK, et al. Surgical care of elderly women with ovarian cancer: A population-based perspective. Gynecol Oncol. 1 nov 2005;99(2):352-7.

20. Sabatier R, Calderon B, Lambaudie E, Chereau E, Provansal M, Cappiello M-A, et al. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. juin 2015;25(5):815-22.

21. Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, Bendifallah S, Bricou A, Collinet P, et al. Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis—A Study from the FRANCOGYN Group. J Clin Med. 4 mai 2020;9(5):1339.

22. Falandry C, Gouy S. [Epithelial ovarian cancer and elderly patients. Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled « Initial management of patients with epithelial ovarian cancer » developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2019;47(2):238-49.

23. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. N Engl J Med. 25 févr 2016;374(8):738-48.

24. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim J-W, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 7 déc 2019;394(10214):2084-95.

25. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, Placido SD, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 1 avr 2014;15(4):396-405.

26. Eisenhauer EL, Tew WP, Levine DA, Lichtman SM, Brown CL, Aghajanian C, et al. Response and outcomes in elderly patients with stages IIIC–IV ovarian cancer receiving platinum–taxane chemotherapy. Gynecol Oncol. 1 août 2007;106(2):381-7.

27. Falandry C, Savoye AM, Stefani L, Tinquaut F, Lorusso D, Herrstedt J, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. J Clin Oncol. 20 mai 2019;37(15_suppl):5508-5508.

28. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. oct 2013;24:vi24-32.

29. Burger RA, Fleming GF, Mannel RS, Greer BE, Liang SX. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;11.

30. 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.

31. Gonzalez-Martin A. Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. Eur J Cancer. 2013;8.

32. 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. janv 2017;27(1):50-8.

33. Beinse G, Emile G, Cessot A, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Saidu NEB, et al. A Real-Life Experience of Bevacizumab in Elderly Women With Advanced Ovarian Carcinoma. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2016;26(7):1196-200.

34. Selle F, Colombo N, Korach J, Mendiola C, Cardona A, Ghazi Y, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (≥70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2018;28(4):729-37.

35. Shintani D, Yoshida H, Yabuno A, Fujiwara K. Tolerability and Efficacy of Bevacizumab Monotherapy in Older Patients With Recurrent Ovarian Cancer. In Vivo. 2020;34(3):1451-7.

36. Sorio R, Roemer-Becuwe C, Hilpert F, Gibbs E, García Y, Kaern J, et al. Safety and efficacy of single-agent bevacizumab-containing therapy in elderly patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Subgroup analysis of the randomised phase III AURELIA trial. Gynecol Oncol. janv 2017;144(1):65-71.

37. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. avr 2005;434(7035):917-21.

38. Robbe J, Moretta J, Vicier C, Sabatier R, Noguès C, Gonçalves A. Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein : développement clinique actuel et perspectives. Bull Cancer (Paris). 1 oct 2020;107(10):1024-41.

39. 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. 2018;11.

40. 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.

41. Dockery LE, Tew WP, Ding K, Moore KN. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. déc 2017;147(3):509-13.

42. Trillsch F, Mahner S, Ataseven B, Asher R, Dubot C, Clamp AR, et al. Efficacy and safety of olaparib according to age in BRCA-1/2 mutated patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: Analysis of the phase III SOLO2 (AGO-OVAR 2.23/ENGOT-Ov21) study. J Clin Oncol. 20 mai 2020;38(15_suppl):6068-6068.

43. Liposits G, Wulff CN, Otland A, Fokdal LU. Olaparib treatment in older patients with ovarian cancer: need for « real-world » data beyond clinical trials. Ecancermedicalscience. 2020;14:1104.

44. Liposits G, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Dumas L, Battisti NML, Kadambi S, et al. PARP inhibitors in older patients with ovarian and breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. J Geriatr Oncol. mars 2019;10(2):337-45.

45. Scher KS, Hurria A. Under-Representation of Older Adults in Cancer Registration Trials: Known Problem, Little Progress. J Clin Oncol [Internet]. 30 avr 2012 [cité 24 nov 2020]; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.41.6727

46. Singh H, Kanapuru B, Smith C, Fashoyin-Aje LA, Myers A, Kim G, et al. FDA analysis of enrollment of older adults in clinical trials for cancer drug registration: A 10-year experience by the U.S. Food and Drug Administration. J Clin Oncol. 20 mai 2017;35(15_suppl):10009-10009.

47. Falandry C, Weber B, Savoye A-M, Tinquaut F, Tredan O, Sevin E, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Ann Oncol. nov 2013;24(11):2808-13.

48. Falandry C, Pommeret F, Gladieff L, Tinquaut F, Lorusso D, Mouret-Reynier M-A, et al. Validation of the geriatric vulnerability score in older patients with ovarian cancer: an analysis from the GCIG-ENGOT-GINECO EWOC-1 study. Lancet Healthy Longev [Internet]. 4 févr 2022 [cité 27 févr 2022];0(0). Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(22)00002-2/fulltext

49. Cederholm T, Jensen G l., Correia M i. t. d., Gonzalez M c., Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10(1):207-17.

50. Tojek K, Wustrau B, Czerniak B, Korzycka-Wilińska W, Winiarski P, Banaszkiewicz Z, et al. Body mass index as a biomarker for the evaluation of the « Obesity Paradox » among inpatients. Clin Nutr Edinb Scotl. févr 2019;38(1):412-21.

51. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. nov 1994;47(11):1245-51.

52. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA. 21 sept 1963;185(12):914-9.

53. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist. 1969;9(3):179-86.

54. Zola P, Ferrero A. Is carboplatin–paclitaxel combination the standard treatment of elderly ovarian cancer patients? Ann Oncol. févr 2007;18(2):213-4.

55. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. JNCI J Natl Cancer Inst. 3 mars 1993;85(5):365-76.

56. Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstrom A-C, Arraras J, Chauvenet L, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juill 2003;39(10):1402-8.

57. Friedlander ML, King MT. Patient-reported outcomes in ovarian cancer clinical trials. Ann Oncol. déc 2013;24:x64-8.

58. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: Ascertaining the minimal clinically important difference. Control Clin Trials. 1 déc 1989;10(4):407-15.

59. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. janv 1998;16(1):139-44.

60. Musoro JZ, Coens C, Greimel E, King MT, Sprangers MAG, Nordin A, et al. Minimally important differences for interpreting European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of life Questionnaire core 30 scores in patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol. nov 2020;159(2):515-21.

61. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juill 2016;34(20):2366-71.

62. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 1 juill 2012;118(13):3377-86.

63. Jolly TA, Deal AM, Nyrop KA, Williams GR, Pergolotti M, Wood WA, et al. Geriatric Assessment-Identified Deficits in Older Cancer Patients With Normal Performance Status. The Oncologist. 1 avr 2015;20(4):379-85.

64. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. J Geriatr Oncol. sept 2018;9(5):430-40.

65. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, Rooij SE, Munster BC. The Value of Geriatric Assessments in Predicting Treatment Tolerance and All-Cause Mortality in Older Patients With Cancer. The Oncologist. 1 nov 2012;17(11):1439-49.

66. Mohile SG, Magnuson A. Comprehensive Geriatric Assessment in Oncology. Cancer Aging. 2013;38:85-103.

67. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 août 2018;36(22):2326-47.

68. Freyer G, Geay J-F, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin J-P, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. Ann Oncol. nov 2005;16(11):1795-800.

69. Kotsopoulos J, Willows K, Trat S, Kim RH, Volenik A, Sun P, et al. BRCA Mutation Status Is Not Associated With Increased Hematologic Toxicity Among Patients Undergoing Platinum-Based Chemotherapy for Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. janv 2018;28(1):69-76.

70. Farrés J, Llacuna L, Martin-Caballero J, Martínez C, Lozano JJ, Ampurdanés C, et al. PARP-2 sustains erythropoiesis in mice by limiting replicative stress in erythroid progenitors. Cell Death Differ. juill 2015;22(7):1144-57.

71. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of olaparib tablets as maintenance therapy in platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer. :33.

72. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med. 12 avr 2012;366(15):1382-92.

73. Morice P-M, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. Lancet Haematol. févr 2021;8(2):e122-34.

74. Martin JE, Khalife-Hachem S, Grinda T, Kfoury M, Garciaz S, Pasquier F, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with PARP inhibitors: new molecular insights. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2021;32(8):1046-8.

75. Fernández-Cortés M, Andrés-León E, Oliver FJ. The PARP Inhibitor Olaparib Modulates the Transcriptional Regulatory Networks of Long Non-Coding RNAs during Vasculogenic Mimicry. Cells. 15 déc 2020;9(12):E2690.

76. Wang H, Xu T, Zheng L, Li G. Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Int J Gynecol Cancer. juin 2018;28(5):903-14.

77. 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. Lancet Oncol. oct 2014;15(11):1207-14.

78. Zacharski LR, Linman JW. Lymphocytopenia: its causes and significance. Mayo Clin Proc. mars 1971;46(3):168-73.

79. Mercieca-Bebber R, Friedlander M, Calvert M, Stockler M, Kyte D, Kok P-S, et al. A systematic evaluation of compliance and reporting of patient-reported outcome endpoints in ovarian cancer randomised controlled trials: implications for generalisability and clinical practice. J Patient-Rep Outcomes. déc 2017;1(1):5.

80. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. Br J Cancer. nov 2016;115(11):1313-20.

81. Friedlander M, Gebski V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. août 2018;19(8):1126-34.

82. Hammel P, Kindler HL, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Ann Oncol. déc 2019;30(12):1959-68.

83. Velev M, Puszkiel A, Blanchet B, de Percin S, Delanoy N, Medioni J, et al. Association between Olaparib Exposure and Early Toxicity in BRCA-Mutated Ovarian Cancer Patients: Results from a Retrospective Multicenter Study. Pharm Basel Switz. 16 août 2021;14(8):804.

Table des figures

Figure 1. Survie des patientes à 5 ans selon le stade FIGO initial. 6

Figure 2. Aspect microscopique d'un adénocarcinome séreux de haut grade (coloration hémalun-éosine). Cellules glandulaires (A), d'aspect malin avec atypies nucléaires (variation en taille des noyaux, aspect multinuclée, hyperéosinophilie nucléaire) et index mitotique important (B et C). 9

Figure 3. Mécanismes de réparation des cassures double-brin de l'ADN. 10

Figure 4. Différentes étapes de la recombinaison homologue. 11

Figure 5. Principales altérations moléculaires des adénocarcinomes ovariens séreux de haut grade 14

Figure 6. Principe de létalité synthétique des inhibiteurs de PARP (iPARP) dans un contexte cellulaire normal, dans un contexte cellulaire avec iPARP, contexte cellulaire HRD+ et/ou avec mutation *BRCA* et dans un contexte cellulaire HRD+ et/ou avec mutation *BRCA* avec iPARP. 24

Figure 7. Distribution des patientes âgées ≥ 70 ans et < 70 ans dans l'étude PAOLA-1. 36

Figure 8. Compliance au remplissage des questionnaires de qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-OV 28) au cours du temps. 44

Figure 9. Variations moyennes (IC à 95%), à l'issue de 24 mois, entre les scores de qualité de vie évaluées par le questionnaire QLQ-C30 (A : fonctionnel et B : symptomatique) et par le QLQ-OV28 47
(C : fonctionnel et D : symptomatique) en fonction du bras de traitement. 47

Figure 10. Variations moyennes (IC à 95%) des scores du GHS (A), fonctionnement cognitif (B), fatigue (C), nausées-vomissements (D) évaluées par le questionnaire QLQ-C30 au cours du temps. 48

Figure 11. Temps médian jusqu'à dégradation des scores de fatigue et des nausées-vomissements des patientes âgées ≥ 70 ans en fonction du bras de traitement. 49

Figure 12. Variations moyennes (IC à 95%) des scores de qualité de vie à l'issue de 24 mois de traitement en fonction du GVS (GVS = 0 et GVS ≥ 1). 53

Figure 13. Temps médian jusqu'à détérioration du GHS des patientes âgées ≥ 70 ans 54
en fonction du GVS. 54

Table des tableaux

Table 1. Classification FIGO par stades du cancer de l'ovaire, adaptée d'après le staging chirurgical de l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ème édition (2017). 6

Table 2. Caractéristiques cliniques, histologiques, moléculaires et chimiosensibilité des 5 principaux types de carcinomes ovariens. 8

Table 3. Etudes de phase III (GOG 218 et ICON 7) comparant l'efficacité du bevacizumab versus placebo en adjonction puis en maintenance après une chimiothérapie à base de sels de platine. Etude de phase II (OCTAVIA) évaluant l'efficacité du bevacizumab versus placebo en adjonction puis en maintenance après une chimiothérapie à base de sels de platine (fractionnement hebdomadaire du paclitaxel). 21

Table 4. Profil de tolérance et qualité de vie des patientes sous bevacizumab dans les études GOG 218, ICON 7, OCTAVIA et ROSiA. 22

Table 5. Etudes de phase III comparant l'efficacité de olaparib versus placebo (SOLO-1) et olaparib-bevacizumab versus le bevacizumab seul (PAOLA-1) en première ligne de maintenance dans les cancers de l'ovaire avancés. *RC : Réponse complète, RP : Réponse partielle.* 26

Table 6. Profil de tolérance et qualité de vie des patientes sous olaparib dans les études SOLO-1 et PAOLA-1. 27

Table 7. Caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques et stratégies de prise en charge des personnes âgées ≥ 70 ans sous olaparib-bevacizumab en comparaison à celles < 70ans. 37

Table 8. Caractéristiques gériatriques dans le sous-groupe de patientes âgées ≥ 70 ans. 39

Table 9. Effets secondaires dans le sous-groupe de patientes âgées ≥ 70 ans. 41

Table 10. Effets secondaires des patientes traitées par olaparib-bevacizumab en fonction de l'âge. 43

Table 11. Impact de la vulnérabilité (GVS = 0 et GVS ≥ 1) sur la toxicité des patientes âgées sous olaparib. 50

Table 12. Impact du GVS (GVS = 0 et GVS ≥ 1) sur la qualité de vie (questionnaire QLQ-C30) 51
des patientes âgées du bras olaparib-bevacizumab. 51

Table 13. Impact du GVS (GVS = 0 et GVS ≥ 1) sur la qualité de vie (questionnaire QLQ-OV28) des patientes âgées du bras olaparib-bevacizumab. 52

Annexes 1 et 2

FRENCH (EUROPE)

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales : _____

Date de naissance (jour/mois/année) : __ __ / __ __ / __ __ __ __

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année) : 31 / __ __ / __ __ __ __

		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1.	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2.	Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4
3.	Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?	1	2	3	4
4.	Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5.	Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :		**Pas du tout**	**Un peu**	**Assez**	**Beaucoup**
6.	Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7.	Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8.	Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9.	Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10.	Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11.	Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12.	Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13.	Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14.	Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15.	Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Étiez-vous fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvaise						Excellente

© QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Tous droits réservés. Version 3.0

EORTC QLQ – OV28

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez vous eu mal au ventre?	1	2	3	4
32. Vous êtes-vous sentie ballonnée?	1	2	3	4
33. Avez-vous eu le sentiment gênant que vos vêtements vous serraient?	1	2	3	4
34. Avez-vous été gênée par des modifications du transit intestinal secondaires à votre maladie ou à votre traitement?	1	2	3	4
35. Avez-vous été gênée par des gaz?	1	2	3	4
36. Vous êtes vous sentie rassasiée trop vite?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu des acidités ou des brûlures d'estomac?	1	2	3	4
38. Avez-vous perdu des cheveux?	1	2	3	4
39. Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée?	1	2	3	4
40. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel?	1	2	3	4
41. Avez-vous eu des picotements aux mains ou aux pieds?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu les doigts ou les orteils engourdis?	1	2	3	4
43. Avez-vous ressenti une faiblesse des bras ou des jambes?	1	2	3	4
44. Avez-vous eu mal dans les muscles ou les articulations?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu des problèmes d'audition?	1	2	3	4
46. Avez-vous uriné fréquemment?	1	2	3	4
47. Avez-vous eu des problèmes de peau? (peau sèche, démangeaisons, peau qui pèle)	1	2	3	4
48. Avez-vous eu des bouffées de chaleur?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu des sueurs nocturnes?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
50. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
51. Votre corps vous a-t-il déplu?	1	2	3	4
52. Dans quelle mesure votre maladie a-t-elle été un poids pour vous?	1	2	3	4
53. Dans quelle mesure votre traitement a-t-il été un poids pour vous?	1	2	3	4
54. Vous faisiez vous du souci pour votre santé dans l'avenir?	1	2	3	4

Au cours des quatre dernières semaines:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
55. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité?	1	2	3	4
56. Avez-vous eu des relations sexuelles?	1	2	3	4

Répondez à ces questions uniquement si vous avez eu une activité sexuelle:

57. Dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir?	1	2	3	4
58. Avez-vous été gênée par une sécheresse vaginale durant vos rapports?	1	2	3	4

© Copyright 1997 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés. (phase III module)

Présentations et publications

Ce travail a fait l'objet de deux présentations en congrès :

- ***Poster Session au congrès européen de l'ESGO en octobre 2021***

« Safety and quality of life of first-line maintenance olaparib plus bevacizumab in older patients with advanced ovarian cancer in the PAOLA-1 trial ».

- ***Poster Session au congrès francophone de la SoFOG en décembre 2021***

« Toxicité et qualité de vie chez les patientes âgées de plus de 70 ans traitées par olaparib-bevacizumab en première ligne de maintenance d'un adénocarcinome ovarien avancé : Analyse en sous-groupe de l'essai de phase III PAOLA-1 ».

L'article scientifique réalisé au décours est en cours de soumission dans la revue *The Oncologist.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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