



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2024

N°

**ÉVALUATION DES PRATIQUES SUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'OVAIRE DE HAUT
GRADE DE STADES AVANCÉS AU CENTRE GEORGES-FRANÇOIS LECLERC ENTRE 2021 ET 2022**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 avril 2024

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Solène, Anne, Marie GROSSE

Née le 23.06.1996

A THIONVILLE (Moselle)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2024

N°

**ÉVALUATION DES PRATIQUES SUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'OVAIRE DE HAUT
GRADE DE STADES AVANCÉS AU CENTRE GEORGES-FRANÇOIS LECLERC ENTRE 2021 ET 2022**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 avril 2024

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Solène, Anne, Marie GROSSE

Née le 23.06.1996

A THIONVILLE (Moselle)

Année Universitaire 2023-2024
au 1^{er} **Septembre 2023**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique (Disponibilité du 01/06/2023 au 31/05/2024)
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	(Mission temporaire à Londres du 01/09/2023 au 31/08/2025)
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
Mme	Monique	DUMAS	(01/06/2022 au 31/05/2025)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2022 au 31/08/2025)
M.	Paul	SAGOT	(02/11/2022 au 31/10/2025)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

Discipline Universitaire

Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie (Disponibilité du 17/04/2023 au 16/04/2024)
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGER	Histologie
M.	Jean-David	FUMET	Cancérologie radiothérapie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Maxime	NGUYEN	Anesthésie réanimation
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie (Disponibilité pour convenances personnelles)
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEAURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX-WALDNER	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Charles COUTANT

Membres : Monsieur le Docteur Jean-David FUMET
Monsieur le Docteur Laurent ARNOULD
Madame le Docteur Camille BOUIT
Madame le Docteur Hélène COSTAZ

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au Président du jury, **Monsieur le Professeur Charles COUTANT**. Tout d'abord je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie également pour votre encadrement, votre enseignement tout au long de mon internat et de me permettre d'aller compléter ma formation en chirurgie gynécologique. Vous nous avez transmis la passion du travail à travers votre dynamisme et votre culture médicale. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A ma Directrice de thèse, **Madame le Docteur Hélène COSTAZ**. Merci infiniment d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce travail. C'est toujours un plaisir d'opérer et d'apprendre de la meilleure des façons à tes côtés. Tu es un exemple d'humilité et de bienveillance tant envers tes patientes que tes collègues. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites. Et une petite dédicace pour Alice : merci d'avoir été si calme dans ta poussette lors de nos après-midis statistiques.

A **Madame le Docteur Camille BOUIT**. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Si je suis aujourd'hui interne à Dijon c'est en grande partie grâce à toi. Merci d'avoir réussi à trouver les mots et surtout de m'avoir si bien vendu la belle ville de Dijon au téléphone au moment du choix de ma spécialité et de ma ville. C'est toujours un plaisir d'apprendre à tes côtés, tu es un exemple pour moi tant sur le plan obstétrical que chirurgical. Merci de toujours prendre le temps de nous écouter autour d'un petit thé dans ton bureau quand on a besoin de parler, ou de « ragoter » bien sûr ...

A **Monsieur le Docteur Jean-David FUMET**. Je suis extrêmement honorée de ta présence dans mon jury. Je voulais te remercier infiniment pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta pédagogie au quotidien. Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

A **Monsieur le Docteur Laurent ARNOULD**, pour avoir accepté de juger mon travail de thèse et pour apporter votre expertise d'anatomopathologiste, indispensable à notre pratique.

Professeur Paul SAGOT : Pour m'avoir enseigné la rigueur que l'on se doit d'avoir dans notre spécialité. Merci pour votre écoute, vos précieux conseils et votre bienveillance lors des moments difficiles. Recevez tout mon profond respect et l'expression de ma sincère gratitude.

Professeur Emmanuel SIMON : Merci pour votre implication dans notre formation et de partager si bien votre amour de la littérature scientifique. Merci de m'avoir ouvert la porte de votre bureau dès que j'en ai ressenti le besoin. Je n'oublierai surtout pas votre bienveillance et votre patience envers chacun d'entre nous, que ce soit sur le plan professionnel que personnel. Je vous prie de croire en mon profond respect.

Professeur Philippe KADHEL : Merci pour les gardes que nous avons partagées et pour vos précieux enseignements.

Docteur Marie-Martine PADEANO : Merci d'être si exigeante avec nous et de nous transmettre avec passion ta connaissance et ton savoir-faire. Je n'oublierai jamais tes petites phrases « Soso tu penseras à moi quand tu seras grande ». C'est un immense plaisir d'apprendre la chirurgie à tes côtés et je mesure la chance que j'ai (encore plus quand on met notre chanson préférée « la petite culotte » à fond dans le bloc). Merci pour tout.

Docteur Laura VINCENT : Merci de nous encadrer si bien et surtout avec la rigueur qui te caractérise. Je suis toujours tellement impressionnée par tout ce que tu arrives à entreprendre. Merci d'avoir toujours la porte de ton bureau ouverte quand on en a besoin et de nous donner de si précieux conseils. C'est un immense plaisir d'apprendre la chirurgie à tes côtés tout en blablatant de tout et de rien.

Docteur Clémentine JANKOWSKI : Merci pour ta bienveillance et l'excellente formation que tu nous apportes. La chirurgie semble toujours si simple quand on te regarde faire. Merci pour tes playlists endiablées qui contrastent avec ton calme au bloc opératoire.

Docteur Alix AMET : Merci d'être toujours présente pour nous les internes et d'avoir toujours un petit mot pour nous reconforter. Tu es une chirurgienne exceptionnelle et c'est toujours un plaisir d'opérer et d'apprendre à tes côtés. Merci de me faire confiance.

Docteur Sarah JACINTO : « Oh jajaaaa » cette petite phrase veut tout dire. Merci d'être la personne si bienveillante que tu es. Merci de m'avoir soutenue pendant ces longues soirées d'été durant lesquelles je faisais le recueil de ma thèse et d'avoir toujours eu un petit mot ou sourire réconfortant. J'espère que mes petits post-it sont toujours accrochés sur ton écran d'ordinateur et qu'ils t'accompagnent au quotidien, n'oublie jamais ce qu'il y a écrit dessus. Merci pour tout.

Docteur Éloïse MICHEL : Par où commencer... De mon premier jour à Dijon pendant le Covid où le canapé de notre bureau au 4^{ème} étage avait pris la forme de nos fesses il s'en est passé des choses !!! Tu vois j'ai tenu et je suis même arrivée au bout !!! Merci d'être cette personne si franche, bienveillante et gentille que tu es. C'est toujours un plaisir d'être à tes côtés, toi qui m'a tant appris que ce soit en obstétrique ou en chirurgie. Merci également pour tous tes précieux conseils (surtout dans le vin !!!) et tes petits câlins réconfortants.

Docteur Julie SELLIER : Merci pour ta gentillesse et tes petits mots toujours si réconfortants. Merci également pour toutes tes petites adresses au Canada qui nous ont fait passer de magnifiques vacances.

Docteur Pierre BURNIER : Tu es toujours disponible quand on a besoin de toi. Un grand merci pour ces excellents moments au bloc opératoire où les blagues fusent dans tous les sens mais où la précision chirurgicale reste de mise. Tu m'impressionnes toujours. Merci de m'avoir fait recommencer un grand nombre de fois mes sutures alors que je venais de les finir.... (je te l'avais promise celle-là). Je te remercie profondément pour ta bienveillance, ta gentillesse, ta rigueur et les précieux conseils que tu nous fournis au quotidien.

Docteur Thomas RABEL : Merci pour ta patience au bloc opératoire et ta pédagogie. Merci d'être toujours présent et de nous accompagner dans la prise en charge des patients du service même quand tu n'es pas d'astreinte, et ce toujours dans la bonne humeur. PS : j'espère que la plante magnifique qui orne ton bureau va bien.

Docteur David ORRY : Merci pour l'aide et la disponibilité dont tu fais preuve même si tu es toujours très occupé, pour ton calme au bloc opératoire et l'ambiance apaisante ponctuée par quelques petites blagues que tu apportes. Merci pour la playlist « musique d'ascenseur » que l'on peut parfois écouter pendant des heures ...

Docteur Sylvain CAUSERET : Merci pour ton calme, ta sérénité que ce soit au bloc opératoire ou dans le service. Merci également pour ta grande disponibilité.

Docteur Olivia MARTZ : Merci de m'avoir appris la rigueur en obstétrique. Merci également de ton investissement sans relâche dans notre formation. Nous avons beaucoup de chance d'apprendre et de progresser à tes côtés. Tu m'as appris à rester calme et à ne pas paniquer dès mon premier semestre.

Docteur Mathilde CAVALIERI : Merci pour ta gentillesse, ton écoute et ta bienveillance. C'est toujours un grand plaisir de travailler à tes côtés, pour ma part principalement durant les gardes. Les V-D passent beaucoup plus facilement à tes côtés.

Docteur Manon RAVEL-CHAPUIS : Merci d'être la personne que tu es. Je pourrais déjà m'arrêter là mais je vais quand même en écrire un peu plus sinon tu vas râler... Non plus sérieusement, merci d'être aussi présente pour nous tous, que ce soit dans notre vie professionnelle ou personnelle, d'avoir toujours un mot réconfortant pour chacun d'entre nous, et de nous accompagner au quotidien que ce soit en obstétrique ou en chirurgie. Nous mesurons la chance que nous avons d'avoir une cheffe comme toi, alors un grand MERCI pour tout ce que tu fais. PS : Scaramouche a de la chance d'avoir une maman comme toi. (Allez petite dédicace)

Docteur Coralie MICHEL : Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. J'ai adoré travailler à tes côtés, toujours dans la bonne humeur et parce qu'avec toi on se sent en sécurité.

Docteur Clémence MARCELIN : Merci pour ton entièreté et ta spontanéité qui te caractérisent tant. Merci de m'avoir tant appris que ce soit en obstétrique ou en chirurgie depuis mon premier semestre où nous étions co-internes. (Petite Dédicace pour Jojo, la plus belle également).

Docteur Vinciane ELUARD : Merci pour ta douceur, ta gentillesse et ton enseignement en obstétrique, parce qu'à tes côtés tout semble plus facile et notamment l'échographie. C'est toujours un plaisir de travailler ensemble.

Docteur Noémie JARILLOT : Merci pour ce semestre à tes côtés, j'ai adoré travailler avec toi, même si tu n'as pas réussi à me faire changer d'avis Tu ne peux pas être là aujourd'hui, mais je te pardonne car tu vas me rapporter du sirop d'érable ...

Docteur Marie DELNAUD : Quel plaisir et quelle chance j'ai eu de travailler à tes côtés, ta voix douce et apaisante me réconfortait toujours. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir tant appris en obstétrique.

Merci également à **Maéva, Perrine, Lou, Claire, Marie, Célia, Thierry** pour leur accompagnement et leur bienveillance tout au long de ces semestres.

Aux chefs de la maternité de Chalon-sur-Saône, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Mention spéciale pour notre maman le **Docteur Anne CARRÉ**, une personne au grand cœur et au sourire contagieux. Merci pour ta bienveillance et ton aide sur ce semestre qui n'a pas toujours été facile. Merci de m'avoir autant appris en obstétrique. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Aux chefs de la maternité de Mâcon, et tout particulièrement au **Docteur Myriam NADI**, au **Docteur Cécile CHARVOLIN**, au **Docteur Mina SCHENUDA**, au **Docteur Moufida AZOUZ**, au **Docteur Bernard MOREL**, au **Docteur Guillaume MACE** et au **Docteur Marc LAVILLE** pour leur gentillesse et leur enseignement dans cette magnifique maternité. J'ai passé un excellent semestre à vos côtés et j'en garderai de merveilleux souvenirs.

A toutes les sage-femmes que j'ai croisées, avec qui j'ai partagé tant d'heures de gardes, de galères, et qui m'ont tant appris. Aux auxiliaires de puéricultures, infirmières (big up à ma **Jojo**), aides-soignantes et secrétaires.

A toute l'équipe du bloc opératoire du CGFL et en particulier à **Anaïs, Cécilia, Justine, Caroline, Myriam, Pierrick, Agnès et Damien**. Merci d'être si bienveillants et d'avoir toujours eu un mot réconfortant. Vous êtes une équipe formidable et c'est un réel plaisir de travailler à vos côtés. En espérant vous avoir le plus longtemps possible auprès de moi. Merci pour tout.

A l'équipe d'anesthésie du CGFL, **Laure, Irène, Nathalie, Florian, Kevin, Henry, Thierry et Dr MINELLO**. Merci pour votre disponibilité et votre aide au quotidien.

A ma famille,

A mes Parents, au grand cœur et au soutien indéfectible. Merci de m'avoir permis de réaliser mon rêve de devenir médecin et de m'avoir soutenue autant durant toutes ces années. Vous êtes les parents que tout le monde rêverait d'avoir : jeunes, drôles et surtout d'une gentillesse et d'une générosité inégalées. Depuis notre enfance à tous les trois, vous nous avez ouvert au monde extérieur en nous permettant d'énormément voyager, vous nous avez appris que le travail était nécessaire pour réussir dans la vie et que la réussite n'arrivait pas sans efforts. Aujourd'hui si j'en suis là c'est en grande partie grâce à vous. Merci de nous permettre de nous épanouir chacun dans nos domaines et dans nos villes respectives. J'espère que vous êtes fiers de moi aujourd'hui, cette thèse vous est en grande partie dédiée. Je vous aime très fort.

A ma sœur Capucine et mon frère Timothée, ma fratrie adorée.

Capucine toi la médecin, décoratrice d'intérieur et organisatrice de voyage (oui tu as beaucoup de métiers ...) Toujours à vouloir nous faire plaisir en transformant la maison de papi et mamie en fabrique d'objets décoratifs en tout genre. Ta gentillesse et ta générosité font de toi une petite sœur exceptionnelle. Je suis très fière de toi. Je te remercie par avance pour tout ce que tu as prévu pour faire de ma soirée de thèse une soirée inoubliable.

Timothée, toi l'intrus si l'on peut dire de la fratrie, Capu et moi on n'a toujours pas compris ce que tu faisais comme métier.... mais ce n'est pas grave tu as l'air de bien te plaire. Le casse-cou de la famille qui nous a souvent fait des frayeurs... On peut dire que tu as eu « l'honneur » d'arriver à être hospitalisé dans un « hôpital-hôtel » à l'autre bout du monde mais comme tu nous le disais si bien « ne vous inquiétez pas tout va bien, je peux cocher mon menu tous les jours et je prends des pizzas ». Ce qui te caractérise si bien est ta gentillesse et ta bienveillance envers toute la famille. Essaie de nous appeler plus souvent quand même stp. Je suis également très fière d'avoir un petit frère si brillant et exceptionnel. PS : n'oublie pas mon rêve d'avoir des sacs à main de luxe gratuits ... je compte sur toi !!!!

A ma mamie et mon papi. J'étonne toujours tout le monde quand je raconte que je vous ai au téléphone tous les jours. Mamie, toi qui garde ton téléphone sur toi tous les matins (même aux toilettes) pour être sûre de ne pas louper mon appel que je passe de ma voiture en allant travailler. Toi papi qui essaye quelquefois de décrocher mais qui n'y arrive pas souvent... ce n'est pas grave l'iPhone ce n'est pas fait pour toi. Merci d'écouter chaque jour le récit de ma journée. Vous êtes également un exemple de gentillesse et de bienveillance pour moi. Merci de nous permettre de nous réunir chaque année chez vous, même si la famille ne cesse de s'agrandir et que bientôt on ne pourra plus pousser les murs. Merci de nous avoir permis de passer notre enfance avec les cousins dans notre dortoir préféré les uns à côté des autres, à discuter et rigoler jusqu'à pas d'heure, et de nous avoir emmenés en vacances tous ensemble ... je me doute que ce n'était pas de tout repos pour vous. Je vous aime très fort

A Bertrand, Michèle, Colin et Juliette, ma famille voyageuse. Des USA à Clermont, et maintenant à l'Italie pour toi ma Juju, c'est toujours un plaisir de vous retrouver à chaque réunion de famille. Nos voyages en famille resteront à jamais gravés dans ma mémoire. J'espère secrètement qu'un nouveau se profilera peut-être bientôt ... (mamie lit bien cette petite phrase). Je vous remercie d'avoir fait le déplacement pour venir à ma thèse. PS : Michèle je te promets qu'on n'en a pas marre de recevoir des pots de confiture.

A Marraine Suzy, tu ne peux malheureusement pas être là aujourd'hui mais je sais que tu penses bien fort à moi comme tous les autres jours d'ailleurs. Tu es un exemple de force et de combativité. Je pense bien fort à toi et je te remercie pour toutes tes pensées positives qui vont m'accompagner pour ce grand jour.

A ma gigantesque Famille Mosellane et aux expatriés dans les différentes régions. On dit toujours que plus une famille est grande et éparpillée et plus c'est difficile de se retrouver et d'être unis. Et ben moi j'ai l'honneur de dire que cette phrase est fautive pour notre cas. C'est toujours un immense plaisir de tous se retrouver que ce soit à Cattenom dans notre maison de famille ou ailleurs en France à l'occasion d'un évènement. Ce sont toujours des moments que l'on attend avec impatience.

A Chantal et Paul, les piliers de notre famille. Merci de nous permettre de tous nous réunir que ce soit pour Noël, pour les noces d'or ou pour les anniversaires. Tout prétexte est toujours bon pour faire la fête et vous avez bien raison !!! Je ne sais toujours pas comment vous faites pour réussir à cuisiner pour autant de personnes pendant aussi longtemps !!! Reposez-vous quand même !!! Pour tous les internes dijonnais qui ont goûté aux fameux spritz que je ramène après chaque fête de fin d'année et qui nous permettent de tenir nos bien longues journées, sachez que ça vient d'eux !!! Un grand merci à vous également pour les merveilleuses vacances à Royan que vous m'avez offertes : Paul et ses gigantesques glaces et Chantal et ses soirées dansantes resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Enfin, merci d'avoir joué le rôle des grands-parents qu'on n'a malheureusement pas eu la chance de connaître. Merci d'être présents ce jour, je vous aime très fort.

A Marcelle et Frédéric, mes parents d'adoption. Je suis votre 2ème fille comme vous me le dites si souvent. Merci de m'avoir permis de démarrer mon internat de la meilleure des façons, en m'accueillant tous les week-ends chez vous que ce soit à Lons ou à Megève. Ma chambre me manque d'ailleurs !!! Ce sont toujours des supers moments à vos côtés, merci pour votre énorme générosité. Tata Marcelle, je sais que tu aurais rêvé qu'il y ait un chirurgien cardiaque dans la famille ... mais je te promets que la chirurgie oncologique c'est très bien aussi !!! Tonton Fred, j'espère que tu profites bien de la retraite et de ton magnifique vélo ... promis dès que ma thèse est passée, je reviendrai faire du vélo avec toi en espérant cette fois-ci ne pas croiser de sanglier !!! Merci d'être présents ce jour.

A Céline. Merci de m'avoir permis de jouer à la vendeuse dans ton magasin pendant ma jeunesse, j'en garde de merveilleux souvenirs. Merci également de nous avoir nourris à chaque épreuve importante de nos études, on avait toujours la chance de traverser la route et d'avoir un restaurant hors norme à notre disposition. Merci d'être présente ce jour.

A Françoise et Pierre. Merci d'avoir égayé notre enfance en nous permettant de profiter de votre piscine au « château ». C'était toujours une de nos sorties préférées, du goûter avec les fameux cookies aux parties de jeu de société « hôtel » où on perdait toujours malheureusement ... (merci Nico). Merci d'être présents ce jour.

Aux cousins, cousines, **Xavier et Catherine, Véronique et Nicolas, Aurélie et Bruno, François et Katherine, Pierre-Marie et Audrey, Nicolas, Anne et Nicolas, Sophie et Michael, Jean-Alexandre et Lavinia, Virginie et Thomas, Antoine et Laure, Émilie et Bao.** Aux belles fêtes de famille que l'on passe à chaque fois. C'est toujours un plaisir de tous se retrouver. En espérant que cette tradition perdure le plus longtemps possible.

Un petit mot pour ma marraine **Véronique**, merci d'être la personne si bienveillante et rigolote que tu es. Toujours prête pour une sortie improvisée. Je suis fière d'avoir une marraine comme toi. Merci de m'avoir emmenée partout avec Nicolas et les enfants. Je me rappellerai toujours nos soirées girls à Royan (coucou Auré) au marché nocturne le long de la plage ou de nos soirées « violon dans le sable ». Merci d'être toujours présente pour chaque événement important.

A Virginie et Antoine, ma sœur et mon frère d'adoption. On en a fait des choses ensemble ... de nos vacances en Provence, à celles en Corse, en passant par celles à Megève, quand on part ensemble on sait toujours qu'on passera de bonnes vacances. Vous nous avez appris à aimer les tartines beurre nesquik et ça c'est vraiment quelque chose !!! J'espère que je ne parlais pas trop quand je dormais sur votre mezzanine On a toujours passé de supers moments tous ensemble et j'espère que beaucoup d'autres suivront !!!!

A Émilie et Bao, merci de m'avoir accueillie et nourrie à de multiples reprises. A Apolline Manon et Lise, merci d'être si pleines de vie et d'énergie, Soleil sera toujours là pour venir chasser le lion dans votre jardin...

Aux petits cousins et petites cousines, **Domitien** (courage pour les concours, on pense fort à toi !!!), **Aurélien, Enogate, Mathis, Théophile, Théodore, Charlotte, Pénélope, Paul-Camille, Adèle, Camille, Estelle, Charles, Grégoire, Victor.**

A ma belle-famille,

A mes beaux-parents, Hélène et Olivier, merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille. C'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous. Hélène, merci pour tous les petits cadeaux que tu me fais toujours et pour toutes tes pensées et sms qui m'accompagnent souvent. Olivier, merci de nous accueillir si bien pour nos fêtes avec nos amis et d'avoir aménagé la cave qui va servir pour cette soirée et pour bien d'autres !!! Revenez vite à Dijon dormir à la maison, on aime tellement quand vous êtes là !!! Merci d'être présents pour ce jour si important.

A Sarah, ma belle-sœur créatrice de bijoux préférée !!! Tes boucles d'oreille m'accompagnent au quotidien et accompagnent également un bon nombre de mes copines / collègues. N'oublie pas que je rêve de faire un salon avec toi et de tenir un stand le temps d'une journée, on trouvera bien un moment pour le faire !! Merci d'être la personne si douce et bienveillante que tu es. Merci d'être présente pour ce jour si important.

A Thomas et Éloïse, même si on se connaît peu, j'ai adoré passer ces quelques moments avec vous à Dijon. En espérant vous rencontrer plus longuement lors des prochaines réunions de famille.

Aux amis de longue date,

A Marion, Clément, Michèle et François. Notre début d'amitié n'était pas gagné Marion ça c'est clair Mais j'ai vite compris qu'on pouvait bien s'entendre donc je t'ai récupérée et bien heureusement !!! On a passé des années magnifiques ensemble, à rigoler, étudier parfois mais surtout à forger une très belle amitié. Je suis tellement heureuse que tu aies trouvé ta moitié et qu'un magnifique mariage se profile pour bientôt. On ne se voit malheureusement pas souvent mais rien ne change entre nous. Que notre amitié dure éternellement. Michèle et François, merci de nous avoir permis de vivre de très beau moment dans votre foyer que ce soit entre amis de lycée ou en famille, avec cette générosité et cette convivialité qui vous caractérisent tant. Merci pour les petits plats (miam les lasagnes), j'en salive encore !!!! Je suis très touchée que vous ayez fait le déplacement pour ma thèse. Clément on pensera fort à toi !

A la Team Pharmacie, **Bertrand Frédérique Victor et Valentine, Alexandre Sophie Alice et Zoé, Grégoire Claire Albéric et Thomas, Edgar Catherine Oscar et Augustin, Jean-Christophe Sophie Clara et Léopold, Marc-Antoine Florence Alexandre Clémence et Jules.** Je vous appelle comme ça même si vous n'êtes pas tous pharmaciens, mais c'est plus simple. Merci pour toutes ces vacances que ce soit à Fontvieille, au ski aux Saisies ou à Dubaï. Nos journées piscine, mini-golf, échec géant ou cache-cache dans la Perieiro restent de merveilleux souvenirs. Petite dédicace au bus magique, aux pizzas au nutella de Saint Remy, à la claque de papa sur les fesses d'une inconnue et au moulin d'Alfonse Daudet bien sûr... C'est toujours un plaisir de tous se retrouver. Merci d'être présents ce jour.

A Laurent Claudia et Julia, de nos vacances au ski au Club Med en passant par nos soirées pyjama à Yutz et nos vacances à Sainte Maxime, on en aura fait des choses ensemble. A nos sorties bateau, à la team Winx et à nos soirées endiablées dans la Blue box. Chaque fois qu'on nous dit « on voit les Probst ce week-end » il n'en faut pas plus pour que chacun d'entre nous revienne à Thionville. On se demandera toujours si Julia n'est pas ma sœur et Capucine la sœur de Claudia mais ça c'est un détail. J'espère secrètement que des prochaines vacances auront lieu très bientôt ... que notre amitié ne s'arrête jamais.

Une pensée toute particulière pour **Christine**, tu étais toujours présente pour m'encourager dans mes études par tes petits sms avant chaque grande étape. Tu n'es malheureusement plus là aujourd'hui mais j'espère que tu es fière de moi.

A Marie-Pierre et Jean-Michel, merci d'avoir toujours répondu présent et d'être à mes côtés pour chaque grande étape de ma vie.

A Cathy et Alain, Merci d'avoir fait le déplacement aujourd'hui pour assister à ma thèse. Je suis très heureuse de vous avoir à mes côtés.

Aux Amis Dijonnais,

A Lea P. et Julie, je vais commencer par vous parce que c'est quand même par vous qu'à commencer mon histoire à Dijon. Notre histoire a commencé par un week-end « co interne » dans un magnifique airbnb où rigolade et sourire ont été de mise. C'était comme si on se connaissait déjà depuis longtemps. Les choix de stage ont fait qu'on s'est retrouvées toutes les 3 ensemble au CHU guidées par toi Léa, alors que Julie et moi ne connaissions rien ni personne dans cette ville. Les débuts ont été durs pour moi : aller-retour à Thionville pour retrouver ma famille et découverte d'une spécialité que je ne connaissais pas du tout, mais malgré tout cela est née une magnifique amitié. Vous m'avez énormément soutenue et apporté par votre gentillesse et votre générosité. Si aujourd'hui je devais recommencer je referai tout pareil. Les semestres ont défilé et on en a passé un bon nombre ensemble, merci pour tous ces moments de rigolades, de pleurs (oui la garde de Noël et le covid nous auront fait pleurer ...), mais surtout pour ces moments de vie qui resteront à jamais graver dans ma mémoire. Et puis comme on n'en a pas marre de se voir au travail, on a décidé de se voir en dehors et quelle bonne décision ... Big up à mon **Jeannot** alias « va chier au lac » et à **Julien** alias « la chiquette ». Nos vacances ensemble sont toujours riches en beaux moments, j'espère qu'on en passera encore beaucoup d'autres et qu'à 50 ans on sera encore cette belle bande de potes réunie dans un magnifique chalet, mais cette fois-ci à côté d'une route svp ... Je suis fière d'avoir des amis aussi exceptionnels que vous et je vous aime très fort.

A **Lea M et Claire**, ces 2 personnes qui ont pris énormément de place dans mon cœur en si peu de temps. **Léa** toi mon petit bébé devenu grand maintenant, je prends un énorme coup de vieux du coup ... je repense encore au premier soir de l'internat où tu m'as aidée à récurer ma salle de bain ... c'était sûr qu'une belle amitié allait naître. Tu as pris ton envol dans notre belle spécialité et je suis tellement fière de toi. Je suis contente que **Coco le roi de l'anesthésie** soit arrivé à Dijon pour te garder quelques temps de plus auprès de moi avant que vous repartiez dans vos contrées lointaines. Garde ta franchise et ton sourire qui te caractérisent tant. **Claire**, notre maman, mais ne t'inquiète pas tu n'as aucune ride. Tu es un exemple pour moi tant sur le plan professionnel que personnel. Ta générosité, ta gentillesse et ton sourire communicateur sont des traits qui te caractérisent tant. Je suis tellement heureuse de te voir si épanouie aujourd'hui aux cotés de **Mehdi le frérot** et de bientôt célébrer votre union. Que notre amitié dure encore de longues années, je vous aime très fort.

A la Team Marseillaise, à cette magnifique bande de potes que j'ai eu la chance de croiser. Du canapé de la chambre du 1^{er} étage de l'internat de Chalon en passant par l'internat de Mâcon, aux soirées dijonnaises et aux quelques week-ends marseillais il s'en est passé des choses. Action se souvient encore de nous à Chalon.

Raphi, merci de m'avoir écoutée des heures tous les dimanches soirs quand je roulais. J'espère que la gynécologie n'a plus de secret pour toi depuis que tu te perds souvent dans la Bourgogne profonde.

Jean-Loup et Léna, vous êtes magnifiques. Je pourrais m'arrêter là. Merci d'être toujours partants pour une petite partie de pétanque aux beaux jours (ou une soirée techno) et désolée de ne pas aimer jouer aux jeux de société avec vous

Christo et Marie, merci de m'avoir accueillie sur votre canapé pour regarder la télé mais souvent je vous regardais jouer à la console quand même ... Marie ma petite révélation de l'internat de Mâcon, nos petits câlins quotidiens me manquent beaucoup. Garde toujours ton sourire et ta gentillesse qui te caractérisent tant. A nos sorties crossfit où on passait plus de temps à rigoler qu'à faire du sport. (PS : on sait cependant presque marcher sur les mains !!!)

A Paul et Rebecca, vous me manquez beaucoup. Toi mon **Polo** avec qui j'ai eu la chance de passer 6 mois de plus. Toujours partant pour faire la fête dès qu'il y a du Captain. Merci d'avoir essayé de me faire aimer la pétanque (c'est vrai qu'au Red Lion c'est plus agréable que dans le jardin de l'internat de Chalon) et surtout d'avoir toujours été présent pour moi. Toi ma **Rebi** d'amour, que dire ... tu sais déjà beaucoup de choses. Même si des kilomètres nous séparent maintenant et que ta vie est à Marseille, je pense très souvent à toi. Tu es une de mes plus belles rencontres de l'internat. Je me remémore souvent tous nos moments passés ensemble, de l'internat à Chalon, à nos soirées canapé film burger dans votre appartement à Dijon et à nos weekends marseillais. Garde toujours ton si beau sourire et ta générosité qui te caractérisent tant. Je sais que cette année n'est pas la plus facile pour toi mais je te souhaite tout le bonheur que tu mérites pour la suite avec Polo et je serai très heureuse d'être présente pour célébrer votre amour dans de meilleures conditions. Je vous aime très très fort.

A Iman, ma mimi d'amour. On en a passé des moments ensemble. Quelle magnifique rencontre. Merci d'être cette personne si généreuse et bienveillante. Tu m'as énormément apporté que ce soit à Chalon ou à Mâcon. Tu es maintenant repartie dans ta ville de cœur et tu me manques beaucoup. Encore désolée de t'avoir fait honte quand je demandais où était les olives au supermarché....

A Clémentine, mon urologue préférée. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Toujours prête pour faire la fête. Garde toujours ton magnifique sourire et ta bonne humeur constante. PS : J'espère que les vestes de « bozo le clown » vont bien.

A la Team Chalon, **Hortense, Astrid B, Astrid S, Sophie Florian** et tous les autres, merci pour ce magnifique semestre à vos côtés.

A Elie, mon chaton chir ortho préféré, qu'est-ce qu'on aura rigolé ensemble !!! Toujours présent quand il s'agit de faire des conneries (mais aussi de les réparer !!! merci pour le plafond de l'internat). Tu es une de mes plus belles rencontres de ce merveilleux semestre à Mâcon. Garde toujours ton sourire et ta bonne humeur constante. (PS : j'espère que tu connais ta droite et ta gauche maintenant)

A la Team Mâconne, **Béré alias Dark Béré, Clara, Lauranne x 2, Emeline, Antonin, Louis, Dadou, Benjamin, Jessim** et tous les autres pour ce magnifique semestre et pour toutes ces fêtes endiablées. Petite pensée à Jojo et Fred, nos mamans de l'internat.

Aux co-internes

Maxou, le frerot, merci de m'avoir tout appris depuis le premier jour de l'internat. Merci d'être toujours là pour amuser la galerie (on sait que tu adores ça) et pour nous aider quand on en a besoin, même si tu râles un peu. PS : le liquide amniotique c'est un gout unique, tu ne peux pas comprendre.

Fanny alias Nounouche, la marseillaise au grand cœur. Franchement le premier jour de l'internat si on m'avait dit que je serai invitée à ton mariage je n'y aurai pas cru ... Quelques blagues et quelques moments gênants (pour toi bien sûr) sont passés par là et puis tout s'est débloqué. Merci de m'avoir tellement appris et de m'avoir toujours soutenue. Notre semestre à Chalon avec notre partage de salle de bain (oui là où tu me voyais tous les matins éternuer) et de toilettes resteront de merveilleux souvenirs. Je te souhaite le meilleure pour ta future vie à Avignon avec Alexou. (Je réserve la chambre d'amis)

A Cloé et Andréa, le trio de chalon. Heureusement qu'on était toutes les 3... Merci pour tous ces merveilleux moments de rigolade, j'en garde un très bon souvenir et cela en grande partie grâce à vous. Cloclo n'oublie pas que je mettrai mon plus beau justaucorps pour danser à ton mariage. Ma mimi merci d'être toujours présente pour me remonter le moral dès que j'en ai besoin, que ce soit par tes petits mots ou par tes massages divins.

A Katia, ce dieu de la médecine (oui je te considère comme ça). Merci de m'avoir guidée dans la voie de la chirurgie oncologique et de m'avoir tout appris. Tu es un exemple pour moi. Merci d'être toujours disponible pour m'aider dès que j'en ai besoin. Je te souhaite le meilleure dans ta vie professionnelle et personnelle. Je compte profiter de mon semestre à Paris pour passer du temps avec toi vu que tu nous as quittés pour la grande ville !!!

A **Paupau Charpentier**, (même si tu n'es pas vraiment une interne puisque tu as ton nom sur une porte au 4^{ème} étage, et ouais la classe) merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et ta bienveillance. Merci également de m'accueillir à tes consultations IVG quand je me perds dans la mat...

A **Marion** alias Bettina, quelle belle rencontre, merci d'être venue faire ton interCHU dans cette magnifique ville de Dijon. Un poil râleuse mais d'un humour hors norme... (prends le comme tu veux). J'espère qu'on trouvera un week-end sur le prochain semestre et les suivants pour faire un come-back de la team CGFL.

A **Jean-Frédéric** alias Foufoune, mon frérot. Merci pour ton soutien sans faille. Merci de m'avoir aidée comme tu pouvais pour les statistiques de cette thèse et de m'avoir rassurée quand j'en avais besoin. PS : ta « grande sœur » sera toujours là pour te remettre dans le droit chemin et sera toujours là pour toi. (et pour dire des conneries bien sûr). Que notre magnifique amitié dure le plus longtemps possible

A **Philou**, notre Lilloise préférée, merci d'être ce petit être si doux, gentil et bienveillant qui contraste bien sûr avec ton sport favori !!! Fais attention quand même on a besoin de toi et on tient beaucoup à toi !!! Merci pour ton aide, que ce soit en tant que co-interne ou chef.

A **Hadizou**, ma petite maman. Merci d'être toujours présente quand on en a besoin, mes migraines se souviennent de toi et te remercient. Merci de nous partager ton expérience d'obstétricienne et cela toujours dans la sérénité.

A **Perrine, Amélie A** (merci à toutes les 2 pour votre gentillesse et votre bienveillance) **Estelle** et **Amélie G** (quel plaisir de vous voir évoluer et devenir de grand médecin après vous avoir eu tout bébé au CHU, je suis très fière de vous) **Justine** (ma petite juju d'amour rugby-women au grand cœur, promis à ton prochain tournoi je viens te voir !!!), **Kenza** (la kenz, je pense que la dame avec son chien qui t'a fait chuter en trottinette se souvient encore de toi), **Caroline, Constance** (n'oublie pas que si tu ouvres un salon de massage je serai ta première cliente !!! Merci d'être cette personne si douce et bienveillante), **Faustine**. Merci pour ces semestres à vos côtés, c'était un plaisir de travailler avec vous.

A nos 3 petits piou-piou qui sont en train de prendre leur envol, **Clarisse, Léa A et Jean-Come** (alias Jean-Claude). Vous êtes géniaux tous les 3, gardez votre énergie, votre sourire et votre gentillesse surtout. Vous ferez d'excellents obstétriciens et on est super fiers de vous.

A la famille des pompiers,

A Jess et Flo, Aurel, José, Gouj, Lucas et Charlotte, Max et Blandine. Merci de m'avoir si bien accueillie dans cette grande famille. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble. Comme quoi l'amitié entre médecins et pompiers peut bien exister !!! Merci d'avoir répondu présents pour m'accompagner en ce jour si important. Je compte sur vous pour mettre l'ambiance comme vous savez si bien le faire.

A Manon et Kevin, merci d'avoir fait le déplacement pour venir assister à ma thèse. Je repense souvent aux très belles vacances que nous avons passées ensemble. En espérant vous voir plus régulièrement et partager d'autres bons moments.

A Laure et Quentin, merci pour ces merveilleuses vacances au ski à vos côtés et pour tous ces moments de rigolade. (Mon nez brille encore dans la nuit au moment où j'écris ces quelques mots). N'oublions jamais que le chocolat et les chips donnent des viandes très persillées ...

Et enfin à toi,

Léo, mon meilleur ami, mon amour. Cette personne au grand cœur qui ferait tout pour me rendre heureuse. Merci pour ton soutien infaillible depuis le début de notre relation et encore plus depuis quelques mois ... (merci la thèse). Je n'aurai pu rêver mieux comme vie à tes côtés. Aux merveilleux moments du quotidien, à ceux à l'autre bout du monde et à tous les futurs que l'on passera ensemble. Merci de prendre aussi bien soin de moi et de me rendre meilleure. Je t'aime très fort. Merci pour tout.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	29
Prise en charge chirurgicale	30
Biologie moléculaire et traitement d'entretien	31
Rationnel de l'étude	33
MATÉRIELS ET METHODES	34
Design de l'étude et caractéristiques cliniques et pathologiques de la population	34
Séquence thérapeutique	35
Biologie moléculaire	36
Définition de récurrences	37
Survie sans récurrence	37
Méthodes statistiques	37
RÉSULTATS	39
Caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes.	39
Prise en charge thérapeutique et récurrence	42
Prise en charge chirurgicale des patientes	44
Facteurs prédictifs d'une chirurgie de cytoréduction CC-0	48
Profil moléculaire des patientes selon le résultat du test HRD	50
Survie sans récurrence (SSR) en fonction du résultat du test HRD	51
DISCUSSION	52
Prise en charge thérapeutique en centre experts	53
Chirurgie première versus chirurgie d'intervalle	56
La résection macroscopiquement complète (CC-0) : facteur pronostic majeur dans le cancer de l'ovaire	58
Test HRD	59
Thérapies ciblées et PARPi	61
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE	64
ANNEXES	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	40
Tableau 2	43
Tableau 3	46
Tableau 4	49

LISTE DES FIGURES

Figure 1	50
Figure 2	51

ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BRCA1	Breast cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
CC-0	Chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète
CC-1	Chirurgie de cytoréduction macroscopiquement incomplète
CGFL	Centre Georges-Francois Leclerc
CNGOF	Collège National de Gynécologie Obstétrique
DM	Données manquantes
ESMO	Société Européenne d'Oncologie Médicale
FIGO	Fédération internationale de Gynécologie Obstétrique
GIS	Génomeric instability score
HRD	Homologous recombination deficiency
HRP	Homologous recombinaison proficient
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
INCa	Institut national du cancer
LOH	Loss of heterozygosity
LST	Large-scale state transition
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
NA	Non applicable
PARPi	Inhibiteur de la Poly (ADP-ribose) polymerase
PCI	Index de carcinose péritonéale
PFS	Progression free survival
RAAC	Réhabilitation améliorée après chirurgie
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
SSR	Survie sans récurrence
SG	Survie globale
TAI	Telomeric allelic imbalance
THM	Traitement hormonal substitutif de la ménopause

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est la 9^{ème} cause de cancer chez la femme avec un nombre de cas diagnostiqués en 2023 estimé à 5348 cas (Institut National du Cancer (INCa)) (1). Concernant la mortalité, celui-ci se place au 5^{ème} rang des cancers survenant chez la femme et au 1^{er} rang des cancers gynécologiques avec un nombre de décès estimé en 2023 à 3500. Une diminution du taux de mortalité d'environ 1.7% par an est constatée depuis 2010 probablement en lien avec les avancées majeures concernant la prise en charge de ce cancer qui reste de mauvais pronostic.

Il existe plusieurs facteurs de risques avérés des cancers l'ovaire, parmi lesquels des facteurs de risques individuels, comportementaux et enfin professionnels.

Le cancer de l'ovaire provoque peu de symptômes et est dans la grande majorité des cas (75%) diagnostiqués à un stade avancé (2), avec une atteinte péritonéale à type de carcinose péritonéale et/ou métastatique viscérale (FIGO III et IV) (Annexe 1) pour lequel la survie globale (SG) à 5 ans est de 36% pour le stade III et de 27% pour le stade IV (3).

Ceci est en rapport avec les spécificités biologiques de ces tumeurs : une cinétique tumorale rapide, une extension péritonéale occulte rapide et les difficultés du diagnostic précoce. Néanmoins, certains symptômes peuvent être révélateurs comme une sensation de gêne abdominale, une augmentation du périmètre abdominal, des troubles urinaires ou des douleurs pelviennes et dorsales.

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), distingue trois grands types de tumeurs selon le type histologique des cellules à partir desquelles le cancer s'est développé. Les tumeurs épithéliales sont de loin les plus fréquentes et représentent 90% des cancers ovariens, on parle alors d'adénocarcinome. Sont ensuite retrouvées les tumeurs issues des cellules germinales (5%) puis celles du stroma gonadique et des cordons sexuels. (5%) (4)

On retrouve dans les tumeurs épithéliales de l'ovaire différents sous-types de cancer : les séreux, les mucineux, les endométrioïdes, à cellules claires et à cellules transitionnelles.

Les carcinomes séreux de l'ovaire représentent 90% des cancers de stades avancés (FIGO III ou IV) et sont séparés en deux sous types distincts : (5)

- Les tumeurs séreuses de haut grade : de fréquence élevée, caractérisées par une instabilité chromosomique, à l'évolution rapide et présentant une chimio-sensibilité.
- Les tumeurs séreuses de bas grade : bien moins fréquente, d'évolution lente et de profil chimio-résistant.

Prise en charge chirurgicale

Le traitement standard du cancer de l'ovaire repose sur la chirurgie de cytoréduction associée à une chimiothérapie à base de sels de platine. L'objectif de la chirurgie de cytoréduction est une résection macroscopiquement complète de la maladie (appelé CC-0) pour un résidu tumoral nul, facteur pronostic le plus important en termes d'impact sur la SG et la survie sans progression (PFS) (6). Afin d'y parvenir le geste chirurgical peut être relativement morbide dans les cas de carcinose péritonéale étendue et altérer la qualité de vie de la patiente. De ce fait, il est nécessaire d'évaluer l'étendue de la maladie initiale de façon systématique et reproductible avec d'une part des examens d'imagerie (IRM pelvienne (extension locale), scanner thoraco abdominopelvien (extension loco-régionale et à distance)) et d'autre part par la réalisation d'une coelioscopie exploratrice et l'utilisation de scores de résécabilité : score de Fagotti (Annexe 2), le Peritoneal Cancer Index de Sugarbaker (PCI) (Annexe 3) et plus récemment les catégories de Makar (Annexe 4) (7). La coelioscopie exploratrice permet la réalisation de biopsies afin d'obtenir un diagnostic anatomopathologique précis, avec analyse de la biologie moléculaire (statut BRCA (BRCA1/2) et score HRD) mais également une exploration complète de la cavité abdominale permettant d'évaluer la résécabilité chirurgicale en vue de déterminer une prise en charge thérapeutique optimale. (8)

Au terme de cette évaluation, soit la maladie est résécable d'emblée (Score de Fagotti < 8, catégories de Makar 1,2,3 ou 4) c'est-à-dire avec une forte probabilité d'obtenir un résidu tumoral nul en fin d'intervention. Dans ce cas, une chirurgie première est réalisée suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Si une chirurgie complète d'emblée n'est pas envisageable à la suite du bilan initial (score de Fagotti ≥ 8 , catégorie de Makar 4 avec vulnérabilité ou 5 : lésions non résécables de façon macroscopiquement complète, ascite de trop grande abondance, altération de l'état général ou état de dénutrition) on débute par une chimiothérapie première (3 ou 4 cycles), puis une chirurgie d'intervalle de cytoréduction est réalisée si la réponse à la chimiothérapie a permis de rendre résécable la maladie, puis la chimiothérapie est reprise quatre à six semaines maximum après la chirurgie.

Biologie moléculaire et traitement d'entretien

Les cancers de l'ovaire ont bénéficié au cours des dernières années d'une profonde transformation de leur prise en charge et de leur pronostic via l'avènement des inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) en première ligne de maintenance.

L'efficacité de ces molécules repose sur la présence d'un déficit de la recombinaison homologue (Homologous Recombination Deficiency = HRD) (environ 50% des patientes) causé principalement par des altérations touchant les gènes BRCA 1 et BRCA 2 (23% des cas) (9) mais d'autres gènes peuvent également être impliqués. On parle alors de tumeur BRCAness ou HRD.

Ces mutations touchant les gènes BRCA peuvent être constitutionnelles (détectées par une prise de sang et héréditaires avec une transmission possible à la descendance) ou somatiques (détectées par analyse de la tumeur, acquises et non transmissibles à la descendance) (10). La recherche de mutation affectant ces gènes est systématiquement recommandée lors de la prise en charge d'un cancer de l'ovaire.

La voie de la recombinaison homologue est un mécanisme de réparation de l'ADN lorsque celui-ci présente des cassures double-brin dont les causes peuvent être multifactorielles (accidents de la réplication, radiations ionisantes, chimiothérapies ...). Lorsque cette voie de réparation est défaillante (mutation BRCA ou autres : BRIP1, FANCI, PALB2, FANCD1, RAD51...), les cellules ne peuvent réparer leur ADN de façon efficiente et vont donc présenter de nombreuses mutations, potentiellement oncogènes. Un déficit de la voie de la recombinaison homologue est donc un mécanisme puissant d'oncogenèse mais est également un point de faiblesse de la tumeur, sur lequel des thérapeutiques ont été développés : les inhibiteurs de PARP (PARPi). (11)

Tout comme la recherche d'une mutation BRCA, la connaissance du statut de la voie de recombinaison homologue (HRD ou Homologous Recombination Proficient = HRP) dès la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire de haut grade de stade avancé est donc essentielle, depuis la publication de l'essai PAOLA 1. (12)

Le score Myriad myChoice® CDx Plus, Myriad Genetics, États-Unis d'Amérique (EU) est un score combiné évaluant les cicatrices génomiques. Il représente le standard actuellement pour la détermination du score HRD et l'éligibilité des patientes à certains traitements par inhibiteurs de PARP en fonction de leur statut génétique. Il combine en un score le score de GIS (Génomique Instability Score) et la recherche des mutations somatiques BRCA1 et BRCA2. Le score de GIS repose sur l'évaluation des LST (cassures séparant de grandes régions chromosomiques de plus de 10 Mb), du déséquilibre allélique dans les régions subtélomériques (TAI) et de la présence de LOH (Loss Of Heterozygosity). (13)

Le statut HRD est considéré comme :

- Positif si présence d'une mutation tumorale BRCA et/ou un score GIS ≥ 42 ce qui confirme la présence d'une instabilité génomique forte (tumeur dite HRD).
- Un score GIS < 42 et l'absence de mutation tumorale BRCA définit un score négatif donc avec une absence d'instabilité génomique forte (tumeur dite HRP).

Rationnel de l'étude

Le traitement du cancer de l'ovaire de stade avancé est multidisciplinaire faisant intervenir des équipes d'oncologie chirurgicale, d'oncologie médicale, d'anatomopathologie et de biologie moléculaire expérimentées dans la prise en charge de cette maladie, en suivant des critères de qualité publiés par les sociétés savantes. La stratégie doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant tout traitement. En effet le suivi des recommandations émises par les différentes sociétés savantes permet d'améliorer la prise en charge des patients et représente un facteur pronostic majeur (14).

Nous avons réalisé une étude rétrospective épidémiologique et observationnelle reprenant les dossiers des patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé (stade FIGO III et IV) entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2022 au centre de lutte contre le cancer de Dijon, le Centre Georges-François Leclerc (CGFL).

L'objectif de cette étude était d'évaluer nos pratiques sur la prise en charge des cancers de l'ovaire de stade avancé de haut grade en nous confrontant aux différentes recommandations internationales.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement

- Aux critères clinico-biologiques ayant un impact sur la qualité d'exérèse de la chirurgie (CC-0 *versus* CC-1),
- A l'impact que la biologie moléculaire pouvait avoir sur la survie des patientes.

MATÉRIELS ET METHODES

Design de l'étude et caractéristiques cliniques et pathologiques de la population

Il s'agit d'une étude rétrospective épidémiologique et observationnelle reprenant l'ensemble des patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé (FIGO III et IV) au CGFL entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2022.

Les patientes éligibles étaient celles présentant un diagnostic confirmé de cancer de l'ovaire de haut grade (séreux et/ou endométrioïdes), de stade avancé (stade FIGO III ou IV).

Les données cliniques, anatomopathologiques, chirurgicales et les traitements adjuvants ont été collectées de manière rétrospective sur dossiers médicaux informatiques de la plateforme CLINICOM. Les critères d'exclusion comprenaient : les patientes mineures, les tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité, les cancers *in situ* de l'ovaire, les tumeurs de bas grade, les tumeurs à cellules claires, les carcinosarcomes ovariens et les patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire de stade FIGO I ou II.

Les données recueillies concernant les patientes étaient : l'âge au diagnostic, l'indice de masse corporelle (IMC), la parité, le statut ménopausique, la prise ou non d'un traitement hormonal de la ménopause et la durée, le score OMS (le score de performance de l'OMS est un système de classification qui évalue le bien-être général et les activités quotidiennes d'un patient atteint d'un cancer, le score OMS 0 représentant un patient capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction), les antécédents personnels de cancer du sein, les antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire, la réalisation ou non d'une consultation d'oncogénétique avec recherche d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA 1 ou 2, le taux de Ca125 lors de la prise en charge initiale et le taux d'albumine lors de la prise en charge initiale (la dénutrition se caractérise par un taux d'albumine < 35 g/L).

Les données recueillies concernant les caractéristiques tumorales étaient : le stade FIGO au diagnostic, la présence d'ascite, la présence d'une mutation somatique BRCA 1 ou 2, le statut HRD.

La prise en charge thérapeutique portait sur : le type de chirurgie réalisée (chirurgie de cytoréduction première ou intervallaire), les complications post-opératoires, la réalisation d'une chimiothérapie première ou adjuvante, les traitements d'entretien.

Séquence thérapeutique

La prise en charge thérapeutique était définie par la séquence thérapeutique réalisée et la qualité d'exérèse (exérèse macroscopiquement complète classée CC-0, exérèse macroscopiquement incomplète classée CC-1). (15) L'effort chirurgical réalisé conditionne à la fois le pronostic oncologique de la patiente par sa capacité à rendre ou non un résidu tumoral nul et les morbi-mortalités péri-opératoires. Lorsque la chirurgie de cytoréduction est réalisée avant la chimiothérapie on parle alors de chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Si la chirurgie fait suite à une chimiothérapie il s'agit d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle et la chimiothérapie est dite première. (16,17)

Concernant les caractéristiques chirurgicales, nous avons recueillis : la réalisation ou non d'une coelioscopie première avec détermination de scores d'évaluation de la résécabilité (PCI index et score de FAGOTTI), la réalisation d'un score HRD avec rendu du résultat, la réalisation ou non d'une pré-habilitation en vue d'une chirurgie de cytoréduction maximale. Il a également été recueillis les caractéristiques lors de la chirurgie de cytoréduction : détermination du PCI index et du score de FAGOTTI, la réalisation ou non lors de la chirurgie : d'une résection digestive, d'une stomie, d'un curage ganglionnaire et d'une splénectomie.

Les complications post opératoires étaient reportées en utilisant la Classification de Clavien et Dindo. (Annexe 5)

Les traitements systémiques ont été relevés (chimiothérapie première ou adjuvante et traitement d'entretien). Concernant la chimiothérapie adjuvante, elle comprend habituellement 6 cures à base de sels de platine (carboplatine) et de taxanes (paclitaxel). (18)

La chimiothérapie première comprend également 6 cures avec des sels de platine (carboplatine) et un taxane (paclitaxel), 3 ou 4 cures sont réalisées avant la chirurgie d'intervalle puis 2 ou 3 cures sont réalisées après la chirurgie.

Les patientes prises en charge par chirurgie première ou intervallaire doivent bénéficier d'une chimiothérapie dont l'initiation doit être réalisée dans un délai de 4 à 6 semaines maximum après la date de la chirurgie. Nous avons donc recueilli pour chaque patiente le délai moyen en jours de reprise de chimiothérapie adjuvante.

Biologie moléculaire

La détermination du statut HRD a été réalisée par le score Myriad myChoice® CDx Plus, Myriad Genetics, (EU).

Le statut HRD est considéré comme :

- Positif si présence d'une mutation tumorale BRCA et/ou un score GIS ≥ 42 ce qui confirme la présence d'une instabilité génomique forte (tumeur HRD).
- Un score GIS < 42 et l'absence de mutation tumorale BRCA définit un score négatif donc avec une absence d'instabilité génomique forte (tumeur HRP).

Le score HRD était réalisé initialement par le premier test commercial développé à Salt Lake City (EU), par le laboratoire Myriad Genetics et financé par AstraZaneca. Les prélèvements tumoraux étaient donc envoyés aux EU après information et accord des patientes. Depuis le 15 juillet 2022, le test Myriad myChoice® CDx Plus, Myriad Genetics, (EU) peut être réalisé au CGFL qui est la seule plateforme nationale habilitée pour la réalisation de ce test.

Définition de récives

La récive était constatée lors du suivie par un examen clinique, l'élévation du CA125 et avec une confirmation d'évolution lors d'un bilan d'imagerie de contrôle (TDM TAP et/ou PET TDM).

Survie sans récive

La survie sans récive était définie par le temps entre la date de la prise en charge initiale (soit la date de la coelioscopie diagnostique, soit la date de la première chimiothérapie) et la date de diagnostic de récive. Les censures étaient la date du dernier suivi ou la date du décès sans récive.

Méthodes statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites par des effectifs et des pourcentages et les variables quantitatives par des médianes (étendue) et des moyennes (écart-type).

Pour comparer des variables catégorielles, nous avons utilisé le test du Chi² ou le test exact de Fisher lorsque les conditions de validité du Chi² n'étaient pas requises. Pour comparer une variable continue avec une variable catégorielle, nous avons utilisé le test de Student. Les résultats des tests ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Les courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées pour estimer la distribution des évènements dans le temps et le test du log-rank a été utilisé pour comparer la survie sans récive des patientes en fonction du statut HRD. Les résultats des tests ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05. Le Hazard Ratio a été calculé avec un intervalle de confiance (IC) de 95%.

Une analyse multivariée a été réalisée selon un modèle de Cox, avec les variables significatives en analyse univariée. Pour l'éligibilité dans la régression logistique des variables après analyse univariée, nous avons considéré comme significatifs les résultats des tests dont la valeur de p était inférieure à 0,05. Les résultats des tests ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R Pack-age® et Rstudio disponible en ligne ([\(18\)](#)), version [R-4.3.2-arm64.pkg](#)

RÉSULTATS

Caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes.

Dans notre période d'étude du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2022, 70 patientes ont été diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé (FIGO III ou IV).

Les données démographiques et les critères anatomocliniques sont reportés dans le tableau 1.

Concernant les caractéristiques cliniques des patientes incluses, l'âge moyen au diagnostic des patientes incluses était de 66 ans (22-88). L'IMC moyen de 24,6 (15,8-43,8). Dans notre étude, 91% des patientes étaient en bon état général (50 patientes (71%) classées OMS 0, 14 patientes (20%) classées OMS 1 et 6 patientes (9%) étaient classées OMS 2). Soixante et une patientes (87%) incluses étaient ménopausées lors du diagnostic initial et parmi elles, 5 ont bénéficié d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause pour une durée inférieure à 5 ans dans la majorité des cas (60%). Concernant les antécédents, 8 patientes incluses (11%) présentaient un antécédent personnel de cancer du sein au moment du diagnostic et 26 patientes incluses (37%) présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Dans notre population, 44 patientes (63%) ont bénéficié d'une consultation oncogénétique avec mise en évidence d'une mutation constitutionnelle du gène BRCA 1 chez 3 (4%) d'entre elles et du gène BRCA 2 chez 10 (14%) d'entre elles. Les biopsies chirurgicales réalisées ont permis la mise en évidence de mutations somatiques du gène BRCA 1 chez 5 patientes (7%) et du gène BRCA 2 chez 11 patientes (16%).

Concernant les caractéristiques tumorales des patientes incluses, 70 patientes ont été traitées pour un cancer de l'ovaire de haut grade à un stade avancé dont 57 (81,5%) à un stade FIGO III et 13 (18,5%) à un stade FIGO IV (dont 5 (7%) à un stade FIGO IVa et 8 (11,5%) à un stade FIGO IVb). Le taux de Ca125 moyen relevé lors de la prise en charge initiale est de 1197 U/ml (41-11185). Le taux d'albumine moyen relevé lors de la prise en charge initiale est de 33 g/L (19-44). A savoir qu'un taux d'albumine inférieure à 35 g/L est en faveur d'une dénutrition. L'ascite était présente au diagnostic chez 61 patientes (87 %).

Tableau 1: Démographie et caractéristiques clinico-pathologiques des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé

	n	%
	n=70	
Age au diagnostic (années), moyenne (min-max)	66 (22-88)	-
Poids (kilogramme), moyenne (min-max)	64 (42-122)	-
Taille (centimètres), moyenne (min-max)	160 (150-175)	-
IMC (kg/m²), moyenne (min-max)	24,6 (15,8-43,8)	-
Parité, moyenne (min-max)	2 (0-6)	-
Ménopause		
Oui	61	87
Non	8	11,5
DM	1	1,5
THM		
Oui	5	8
Non	56	92
Score OMS		
0	50	71
1	14	20
2	6	9
Antécédent personnel cancer du sein		
Oui	8	11
Non	61	89
Antécédents familiaux cancer du sein ou de l'ovaire		
Oui	26	37
Non	43	61,5
DM	1	1,5
Consultation oncogénétique		
Oui	44	63
Non	26	37
Mutation constitutionnelle BRCA 1/2		
Oui	13	18,5
Non	57	81,5
Mutation somatique BRCA 1/2		
Oui	16	23
Non	54	77
Test HRD		
Oui	60	86
Non	10	14
Statut HRD		
Positif	18	30
Négatif	35	58
Inconclusive	7	12

Ascite au diagnostic

Présence	61	87
Absence	7	10
DM	2	3
Taux Ca125 initial (U/ml), moyenne (min-max)	1197 (41-11185)	-
Taux albumine initial (g/L) moyenne (min-max)	33 (19-44)	-
Stade FIGO		
Stade III	57	81,5
Stade IVa	5	7
Stade IVb	8	11,5

IMC = indice de masse corporelle, THM = traitement hormonal de la ménopause, , Score OMS = indice de performance status de l'Organisation Mondiale de la Santé, BRCA = mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, HRD = *homologous recombination deficiency*, FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, DM : données manquantes.

Prise en charge thérapeutique initiale et de la première récurrence

Les données concernant la prise en charge thérapeutique et la récurrence sont présentées dans le Tableau 2.

Lors du bilan initial, la coelioscopie peut être utilisée à des fins diagnostiques : confirmation du diagnostic de cancer de l'ovaire et à l'évaluation de l'étendue de la maladie permettant de choisir la stratégie thérapeutique (chirurgie première ou intervalaire, chimiothérapie seule). Dans notre étude 8 patientes sur les 70 (11%) n'ont pas bénéficié de ce bilan initial. Lors de la coelioscopie première réalisée chez 62 patientes (89%), l'évaluation de l'étendue de la maladie peut être réalisée à partir du PCI index ou du Score de Fagotti (évaluation objective de la charge tumorale). Le PCI index moyen lors de la coelioscopie initiale était de 21 (0-39) et le score de Fagotti moyen était de 8 (0-14).

Dans notre population, 32 patientes (46%) ont présenté une récurrence, parmi celles-ci, 23 (72%) ont bénéficié d'une reprise de chimiothérapie et 5 (16%) ont bénéficié d'une chirurgie de la récurrence.

Tableau 2 : Prise en charge thérapeutique et récurrence des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé

	n	%
	n=70	
Prise en charge thérapeutique		
Coelioscopie première		
Oui	62	89
Non	8	11
PCI coelioscopie première, moyenne (min-max)	21 (0-39)	-
Fagotti coelioscopie première, moyenne (min-max)	8 (0-14)	-
Séquence thérapeutique		
Chirurgie première	12	17
Chirurgie d'intervalle	39	56
Chimiothérapie seule	19	27
Traitement d'entretien		
Oui	57	81
Non	13	19
Récurrence		
Oui	32	46
Non	38	54
Reprise chimiothérapie		
Oui	23	72
Non	8	25
Chirurgie de la récurrence		
Oui	5	16
Non	25	78

PCI = index de carcinose péritonéale (*Peritoneal Carcinosis Index*)

Prise en charge chirurgicale des patientes

Les données concernant la prise en charge chirurgicale des patientes présentant un cancer de haut grade de stade avancé incluses dans notre étude sont reportées dans le Tableau 3.

Dix-neuf patientes (27%) ont été exclues de cette analyse devant une prise en charge thérapeutique par chimiothérapie exclusive.

Sur les 51 patientes (73%) qui ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, 12 patientes (24%) ont été opérées en chirurgie première et 39 patientes (76%) ont bénéficiés d'une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie d'intervalle. Les 2 groupes sont comparables en tout point mis à part sur le taux de Ca125 initial moyen qui est significativement plus élevé dans le groupe chirurgie d'intervalle (1206 U/mL) que dans le groupe chirurgie première (335 U/mL) ($p=0,002$).

Concernant les scores de résécabilité réalisées lors de la coelioscopie initiale, une différence statistiquement significative est constatée entre les 2 groupes, le PCI index moyen est plus élevé dans le groupe chirurgie d'intervalle (21,2) que dans le groupe chirurgie première (8,75) ($p<0,0001$) et le score de Fagotti moyen est également plus élevée dans le groupe chirurgie d'intervalle (8) que dans le groupe chirurgie première (2,28) ($p<0,0001$).

La pré-habilitation, étape importante à réaliser avant une chirurgie, permet de limiter les complications postopératoires et d'améliorer la vitesse de récupération. Elle a été réalisée chez 42 patientes (82%). Les patientes ont bénéficié d'une prescription de kinésithérapie motrice, respiratoire et d'une immunopréparation (supplémentation par ORAL IMPACT) dans la majorité des cas.

Dans le groupe chirurgie première ($n=12$), la chirurgie est classée macroscopiquement complète (CC-0) à la fin de l'intervention dans 100% des cas. Quatre patientes (33%) ont bénéficié d'un geste de résection digestive avec nécessité de réalisation d'une stomie pour 1 patiente. Cinq patientes (42%) ont bénéficié d'un geste de curage ganglionnaire et 2 patientes (17%) ont bénéficié d'une splénectomie.

Dans le groupe chirurgie d'intervalle (n=39), la chirurgie est classée macroscopiquement complète (CC-0) à la fin de l'intervention dans 87% des cas et macroscopiquement incomplète (CC-1) dans 13% des cas. Quatorze patientes (36%) ont bénéficié d'un geste de résection digestive avec nécessité de réalisation d'une stomie pour 2 patientes. Sept patientes (18%) ont bénéficié d'un geste de curage ganglionnaire et 10 patientes (26%) ont bénéficié d'une splénectomie.

Concernant les complications postopératoires évaluées selon le score de Clavien et Dindo, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Deux patientes (17%) ont été reprises chirurgicalement dans le groupe chirurgie première et 4 patientes (10%) dans le groupe chirurgie d'intervalle ($p=0,85$).

Le délai moyen en jours de reprise de la chimiothérapie après la chirurgie est de 28 (19-45) dans le groupe chirurgie première et de 32,5 (18-73) dans le groupe chirurgie d'intervalle ($p=0,19$).

Tableau 3 : Prise en charge chirurgicale des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé

	Chirurgie première (n=12) N (%)	Chirurgie d'intervalle (n=39) N (%)	<i>p value</i>
Age au diagnostic (années), moyenne (min-max)	57 (32-81)	66 (36-84)	0,06
Taux albumine initial (g/L), moyenne (min-max)	35 (21-40)	34 (22-44)	0,85
Taux Ca125 initial (U/mL), moyenne (min-max)	335 (41-912)	1206 (56-8986)	0,002
Mutation constitutionnelle BRCA1/2			
Oui	3 (25)	8 (21)	1
Non	9 (75)	31 (79)	
Mutation somatique BRCA1/2			
Oui	3 (25)	11 (28)	0,95
Non	9 (75)	28 (72)	
Ascite au diagnostic			
Présence	7 (58)	36 (92)	0,16
Absence	3 (25)	3 (8)	
Stade FIGO			
III	12 (100)	31 (79)	0,23
IV	0	8 (21)	
Coelioscopie première			
Oui	10 (83)	39 (100)	0,08
Non	2 (17)	0	
PCI coelioscopie première, moyenne (min-max)	8,75 (0-17)	21,2 (8-35)	< 0,001
Fagotti coelioscopie première, moyenne (min-max)	2,28 (0-6)	8 (4-12)	< 0,001
Pré habilitation			
Oui	8 (67)	34 (87)	0,23
Non	4 (33)	5 (13)	
PCI chirurgie, moyenne (min-max)	10 (0-17)	12 (2-24)	0,36
Fagotti chirurgie, moyenne (min-max)	2,75 (0-6)	4 (0-12)	0,32
Résidu tumoral			
CC-0	12 (100)	34 (87)	0,45
CC-1	0	5 (13)	
Résection digestive			
Oui	4 (33)	14 (36)	1
Non	8 (67)	25 (64)	

Stomie			
Oui	1 (8)	2 (5)	1
Non	11 (92)	37 (95)	
Curage ganglionnaire			
Oui	5 (42)	7 (18)	0,2
Non	7 (58)	32 (82)	
Splénectomie			
Oui	2 (17)	10 (26)	0,8
Non	10 (83)	29 (74)	
Complications post-opératoires			
Oui	5 (42)	16 (41)	1
Non	6 (50)	23 (59)	
Score de Clavien			
1	0	2 (5)	
2	3 (25)	7 (18)	
3a	0	2 (5)	
3b	2 (17)	4 (10)	0,72
4	0	0	
5	0	1 (3)	
Reprise chirurgicale			
Oui	2 (17)	4 (10)	0,85
Non	9 (75)	35 (90)	
Délai reprise chimiothérapie (jours), moyenne(min-max)	28 (19-45)	32,5 (18-73)	0,19
Récidive			
Oui	2 (17)	17 (44)	
Non	10 (83)	22 (56)	0,17

BRCA = mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, PCI = index de carcinose péritonéale (*Peritoneal Carcinosis Index*), CC-0 = chirurgie de cytoréduction complète, CC-1 = chirurgie de cytoréduction incomplète.

Facteurs prédictifs d'une chirurgie de cytoréduction CC-0

Nous nous sommes intéressés aux critères clinico-biologique ayant un impact sur la qualité d'exérèse CC-0 de la chirurgie de cytoréduction (Tableau 4).

En analyse univariée l'âge de la patiente, le taux de CA125 à la prise en charge initiale, le taux d'albumine lors de la chirurgie, l'exploration initiale par une coelioscopie première, la stratégie thérapeutique chirurgicale (chirurgie première *versus* chirurgie intervallaire), le score PCI lors de la chirurgie, le score de Fagotti lors de la chirurgie et la réalisation d'une pré-habilitation en pré opératoire sont des facteurs ayant un impact sur la qualité d'exérèse CC-0, $p < 0,001$.

En analyse multivariée le taux d'albumine lors de la chirurgie et le score PCI lors de la chirurgie, sont des facteurs indépendants ayant un impact sur la qualité d'exérèse chirurgicale CC-0, $p = 0,05$, $p = 0,02$ respectivement.

Les patientes ayant une dénutrition avec un taux d'albumine inférieur à 35g/L ont plus de risque d'avoir une chirurgie incomplète de même que les patientes qui ont un score de PCI de résécabilité > 20 . Cela s'explique probablement par des maladies plus avancées avec une charge tumorale plus importante.

Tableau 4 : Facteurs prédictifs d'une chirurgie de cytoréduction CC-0

	CC-0 (n=46) N (%)	Non CC-0 (n=5) N (%)	Analyse univariée <i>p</i>	Analyse multivariée <i>p</i>
Age au diagnostic (années), moyenne	63,4	69,8	<0,001	0,7
IMC (kg/m²), moyenne	23,2	25,9	<0,001	0,8
Ca125 initial (U/mL), moyenne	759	1633	<0,001	0,8
OMS				
0	35 (76)	5 (100)	0,46	-
>0	11 (24)	0		
Albumine (g/L)				
<35	1 (8)	3 (8)	<0,001	0,05
≥35	18 (40)	2 (40)		
Ascite au diagnostic				
Présence	38 (83)	5 (100)	0,6	-
Absence	6 (13)	0		
Score HRD				
HRD +	14 (30,5)	2 (40)	0,44	-
HRP	20 (43,5)	2 (40)		
Inc	4 (9)	1 (20)		
Mutation BRCA 1/2 somatique et/ou germinale				
Oui	33 (72)	4 (80)	0,3	-
Non	13 (28)	1 (20)		
Coelioscopie première				
Oui	44 (96)	5 (100)	<0,001	0,5
Non	2 (4)	0		
Chirurgie				
PDS	12 (26)	0	<0,001	0,12
IDS	34 (74)	5 (100)		
PCI lors de la chirurgie				
<20	26 (56)	2 (40)	<0,001	0,02
≥20	18 (40)	3 (60)		
Score de Fagotti lors de la chirurgie				
<8	18 (40)	1 (20)	<0,001	0,76
≥8	18 (40)	3 (60)		
Préhabilitation				
Oui	39 (85)	3 (60)	<0,001	0,15
Non	7 (15)	2 (40)		

IMC : Indice de Masse Corporelle, Score OMS = indice de performance status de l'Organisation Mondiale de la Santé, BRCA = mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, HRD = *homologous recombination deficiency*, HRP = *homologous recombination proficient*, Inc : inconclusive, PDS : *primary debulking surgery*, IDS : *interval debulking surgery*, PCI : Index de carcinose péritonéale.

Profil moléculaire des patientes selon le résultat du test HRD

L'évaluation du statut HRD a une importance capitale dans la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé. En effet il permet d'accéder à des options de traitements différents personnalisés en fonction du résultat du test mais surtout de révéler le groupe HRD négatif qui ne tire pas de bénéfice des inhibiteurs de PARP en maintenance.

Sur les 70 patientes incluses dans notre étude, 60 (86%) ont bénéficié d'un test HRD. Sur les 10 patientes n'ayant pas eu de test HRD, 5 d'entre elles présentent une mutation BRCA1/2 sur l'analyse somatique.

Le résultat du score HRD est revenu positif pour 18 patientes (30%), négatif pour 35 patientes (58%) et inconclusive pour 7 patientes (12%).

Le délai médian de rendu d'examen du score HRD était de 16 jours (8 – 27 jours).

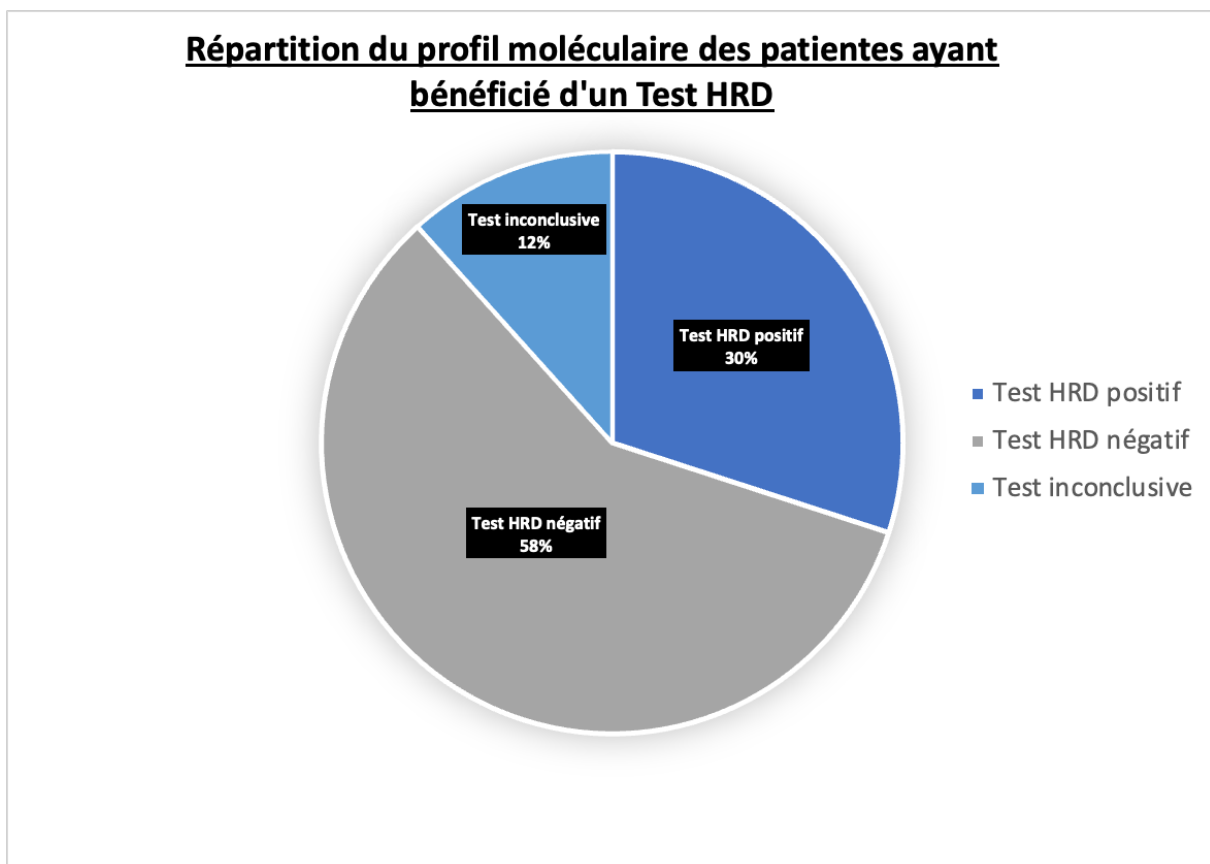


Figure 1 : Répartition du profil moléculaire des patientes ayant bénéficié d'un test HRD

Survie sans récurrence (SSR) en fonction du résultat du test HRD

Sur la période de suivi, 46% des patientes (32/70) ont présenté une récurrence tous stades et toutes séquences thérapeutiques confondus.

Concernant la SSR, il existe une différence statistiquement significative en fonction du résultat du test HRD quel que soit la séquence thérapeutique réalisée en faveur des patientes HRD.

Les patientes présentant un test HRD positif ont une meilleure SSR que les patientes présentant un test HRD négatif ou inconclusive : HR : 0,16 (IC95% : 0,04-0,62), $p = 0,006$.

Les patientes ayant un test HRP semble avoir une meilleure survie également que les patientes ayant un test inconclusive : HR : 0,2 (IC95% : 0,07-0,6), $p = 0,007$.

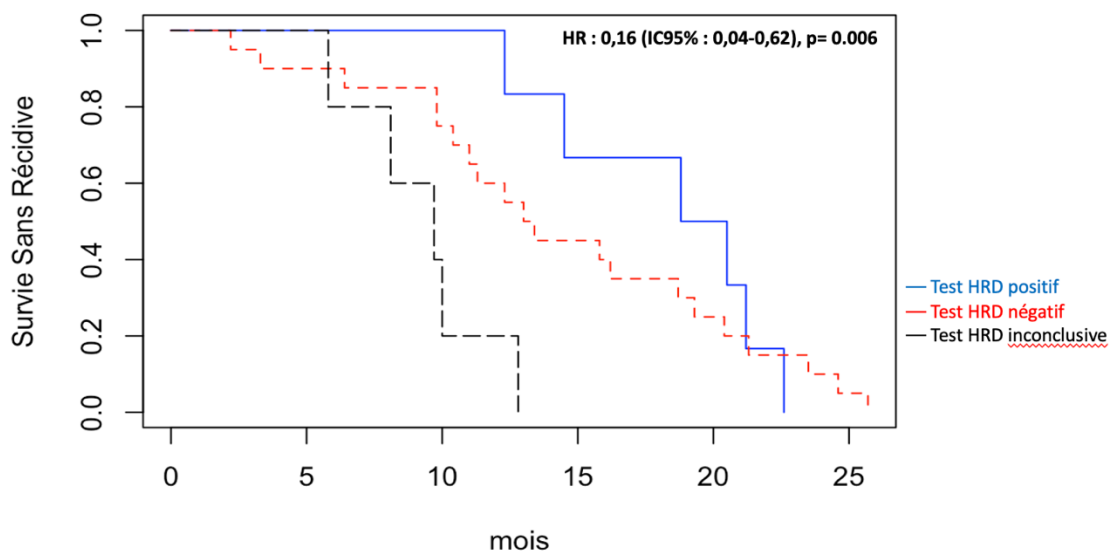


Figure 2 : Impact de la biologie moléculaire sur la survie sans récurrence

DISCUSSION

Notre étude a démontré l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire et systématisée pour les patientes ayant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé. La réalisation d'une coelioscopie première permet de déterminer la prise en charge thérapeutique optimale qui aura un impact sur la qualité d'exérèse chirurgicale CC-0 et donc sur la survie de nos patientes. En analyse univariée l'âge de la patiente, le taux de CA125 à la prise en charge initiale, le taux d'albumine lors de la chirurgie, l'exploration initiale par une coelioscopie première, la stratégie thérapeutique chirurgicale (chirurgie première *versus* chirurgie intervallaire), le score PCI lors de la chirurgie, le score de Fagotti lors de la chirurgie et la réalisation d'une pré-habilitation en pré opératoire sont des facteurs ayant un impact sur la qualité d'exérèse CC-0, $p < 0,001$. En analyse multivariée le taux d'albumine lors de la chirurgie et le score PCI lors de la chirurgie, sont des facteurs indépendants ayant un impact sur la qualité d'exérèse chirurgicale CC-0, $p = 0,05$, $p = 0,02$ respectivement.

Ce travail montre que la population prise en charge au CGFL pour un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé entre le 1^{er} janvier 2021 et le 21 décembre 2022 est cohérente avec les données retrouvées dans la littérature. L'âge moyen des patientes incluses dans notre étude est de 66 ans (22-88), 91% de notre population est en bon état général selon la classification de l'OMS (OMS 0 ou 1) ce qui est concordant avec les données retrouvées dans la littérature. L'âge moyen national au diagnostic est de 68 ans. (19)

La chirurgie de cytoréduction est effectuée pour 75% des patientes en situation intervallaire après avoir bénéficié d'une chimiothérapie première dont le but est de rendre la maladie résécable, ce qui est conforme à la pratique nationale puisque le cancer de l'ovaire est dans la majorité des cas diagnostiqué à un stade avancé. Le PCI moyen retrouvé dans notre étude est de 21 et le score de Fagotti moyen de 8.

Concernant les limites de notre étude, le recueil rétrospectif et la faible durée de suivi des patientes ; avec un maximum de 2 ans de suivi pour les premières patientes incluses, ce qui est faible pour des malades atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé, constituent un biais et engendrent donc un manque de puissance statistique dans notre étude.

Prise en charge thérapeutique en centres experts

La prise en charge d'un cancer de l'ovaire de stade avancée doit être réalisée dans un centre expert avec des équipes médicales et chirurgicales habituées et formées à la prise en charge de ce type de pathologie. Les recommandations françaises de l'INCa, celles du CNGOF (Collège National de Gynécologie Obstétrique) et de Saint Paul de Vence préconisent que la prise en charge soit réalisée dans un centre expert comportant une équipe d'au moins 2 chirurgiens entraînés à la chirurgie abdominale et pelvienne qui réalise au minimum chacun 10 interventions par an soit un minimum de 20 interventions (stade III ou IV) par équipe. Une collaboration forte entre équipe médicale et chirurgicale est nécessaire (20–22).

La chirurgie extensive du cancer de l'ovaire est grevée d'une morbi-mortalité non négligeable nécessitant une prise en charge multidisciplinaire par des médecins ayant l'expérience de cette pathologie dans un centre bénéficiant d'un plateau technique adapté. Bristow *et al.* ont mis en évidence une réduction de 69% du taux de mortalité hospitalière lorsque les patientes sont prises en charge dans des centres experts. (23) La centralisation des équipes prenant en charge ces patientes permet d'améliorer leurs survies. Luyckx *et al.* a montré dernièrement, que la centralisation des centres a permis d'augmenter le nombre de cytoréduction (40,8/an *versus* 7,5/an), de diminuer le taux de chirurgie incomplète (18,8% *versus* 8,8%, $p=0,041$) et d'augmenter la SSR de 27,1 mois *versus* 16,5 mois ($p=0,0004$). (24)

La coelioscopie diagnostique première représente une étape importante dans l'évaluation de la résécabilité de la maladie initiale. Dans l'essai prospectif randomisé de Rutten *et al.*, la coelioscopie diagnostique a été approuvée permettant ainsi d'éviter les laparotomies inutiles qui sont définies par la présence de résidus tumoraux en fin d'intervention ($>1\text{cm}$). (25) L'évaluation de la résécabilité de la maladie doit se faire de façon systématisée et objective par une équipe entraînée à l'aide de score de résécabilité. La description précise et exhaustive de l'entendue de la maladie doit figurer dans le compte rendu opératoire standardisé de la coelioscopie. Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) de 2018 ont validé le score de Fagotti qui permet d'évaluer la résécabilité de la tumeur lors de la coelioscopie d'évaluation et le PCI index, décrit initialement pour la carcinose péritonéale des cancers digestifs par Sugarbaker en 1995. (26,27)

Plus récemment, Makar *et al.* ont publié en 2016 une méta-analyse qui classait les cancers avancés de l'ovaire en 5 catégories selon l'extension tumorale (7), pour les cancers classés dans les catégories 4 et 5 une chimiothérapie première était recommandée. Cette classification prend en compte également l'état général de la patiente, ainsi que les comorbidités.

Durant la coelioscopie diagnostique, une cytologie péritonéale ainsi que des biopsies péritonéales au nombre de 5 à 8 et mesurant chacune $> 5 \text{ mm}^3$ doivent être réalisées. Elles ont pour but de rendre un diagnostic histologique précis, de rechercher une mutation somatique et de pouvoir déterminer le score HRD de la patiente. (21) Dans notre étude, 8 patientes (11%) n'ont pas bénéficié d'une coelioscopie diagnostique initiale, étape pourtant incontournable de la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire de stade avancé. Dans l'analyse univarié de notre étude, la réalisation d'une coelioscopie exploratrice première a un impact sur la qualité d'exérèse CC-0 lors de la cytoréduction, $p < 0,001$. La coelioscopie exploratrice est indispensable pour statuer sur la prise en charge thérapeutique ultérieure.

La chirurgie est un pilier majeur de la prise en charge thérapeutique du cancer de l'ovaire. A la suite de la coelioscopie initiale, 2 stratégies optimales peuvent être entreprises : résection complète de la maladie par chirurgie première ou chimiothérapie première dans un but de réduction de la masse tumorale puis chirurgie d'intervalles. Dans notre étude, 12 patientes (17%) ont bénéficié d'une chirurgie première et 39 patientes (56%) d'une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie d'intervalles. Dix-neuf patientes (27%) ont bénéficié d'une prise en charge par chimiothérapie exclusive, cela peut être expliqué par des patientes beaucoup trop fragiles qui ne peuvent bénéficier d'un traitement optimal, 9 patientes (47%) avaient un statut OMS 1 ou 2. Dans les patientes qui n'ont pas eu de prise en charge chirurgicale 5 patientes (26%) avaient un cancer de l'ovaire de stade IVB lors de la réévaluation pour la chirurgie. Onze des patientes (58%) ont eu une réévaluation par coelioscopie et toutes avaient un score de Fagotti > 8 , ne permettant probablement donc pas d'avoir une résection chirurgicale optimale.

La chimiothérapie première est critiquée par certains points. La chimiothérapie première rend la chirurgie de cytoréduction parfois plus complexe avec un risque de laisser des résidus tumoraux plus importants dus à la fibrose cicatricielle induite par la chimiothérapie et rendant l'évaluation visuelle de la maladie par le chirurgien plus complexe. Enfin dans certains cas et notamment lorsque le type histologique est peu chimio-sensible, la maladie peut progresser rendant le geste chirurgical impossible. La chirurgie première doit donc être réalisée en priorité dans tous les cas où celle-ci semble réalisable à la suite du bilan initial.

La chirurgie de cytoréduction est une intervention de chirurgie viscérale majeure. A ce titre de nombreuses études ont étudiés les effets d'une préhabilitation sur la réduction du taux de complication post opératoires et sur l'amélioration de la vitesse de récupération. Elle s'articule autour de 3 principes : préparation physique, nutritionnelle et psychologique. La préhabilitation permet de diminuer le risque et les conséquences des complications post opératoires, de permettre un retour plus précoce aux activités de la vie quotidienne, d'améliorer la qualité de vie et le vécu de l'intervention et de permettre une reprise plus précoce et une meilleure tolérance des traitements adjuvants, la chimiothérapie devant être reprise dans un délai de 4 à 6 semaines maximum après la chirurgie (28).

Le dépistage de la dénutrition par un dosage de l'albumine lors du bilan pré opératoire est essentiel, un taux < 35 g/L définit l'état de dénutrition qu'il s'agit de corriger avec l'administration de compléments nutritionnels oraux hyperprotidiques ayant fait leur preuve en chirurgie digestive. Plusieurs études ont mis en évidence la corrélation entre un faible taux d'albumine pré opératoire et les complications digestives. (29)

Dans notre population, le taux moyen d'albumine évalué en pré opératoire était de 33 g/L (19-44). Quarante-deux patientes (82%) ont bénéficié d'une préhabilitation majoritairement par kinésithérapie motrice, respiratoire et immunopréparation orale. Le taux de complications post opératoire est de 41%, taux semblable aux données retrouvées dans la littérature (30). Dans notre étude on retrouve un impact sur la qualité d'exérèse chirurgicale CC-0 quand les patientes ont une préhabilitation en analyse univariée $p < 0,001$.

Durant notre période d'étude les patientes bénéficiaient d'une préhabilitation avec un protocole de kinésithérapie motrice et pulmonaire en pré opératoire. Les patientes étaient

également suivies par une équipe infirmières dédiée à la préhabilitation ainsi qu'à la récupération améliorée après chirurgie (RAAC). Les patientes étaient parfois adressées à un centre de rééducation en pré opératoire. Désormais au CGFL un moniteur d'activité physique adapté est également disponible pour accompagner les patientes que ce soit avant, pendant ou après les traitements.

Dans notre étude, le délai moyen en jours de reprise de la chimiothérapie après la chirurgie est de 28 (19-45) jours dans le groupe chirurgie première et de 32 (18-73) jours dans le groupe chirurgie d'intervalle ce qui est conforme aux recommandations émises. Dans la littérature il est décrit un délai moyen de 44 jours à ne pas dépasser entre la date de chirurgie et la reprise de chimiothérapie pour ne pas grever le pronostic des patientes. On sait également qu'il ne faut pas dépasser idéalement un délai de 10 semaines entre deux cures de chimiothérapie (avec une chirurgie intervallaire entre les deux cures). Ce qui nécessite une organisation et une préparation des patientes dès la prise en charge initiale.

Chirurgie première versus chirurgie d'intervalle

De nombreuses études ont comparées la chirurgie première et la chirurgie d'intervalle avec des résultats contradictoires. Vergote *et al.* (EORTC) (17) et Kehoe *et al.* (CHORUS) (16) ont montré au travers de leurs 2 études que la chirurgie d'intervalle était non inférieure à la chirurgie première sur la SG et la SSR et que les complications post opératoires étaient significativement moins importantes. Dans l'essai de Vergote *et al.* publié en 2011, pour un taux de résection CC-0 de 39% dans le groupe chirurgie d'intervalle contre 17% dans le groupe chirurgie première, la SG et la SSR étaient similaires dans les deux groupes. Une des principales limites de ces études était le faible taux de chirurgie CC-0, marqueur pronostic pourtant important. (6) Cela peut être expliqué par l'absence d'évaluation systématique préopératoire de la résécabilité par coelioscopie et par la réalisation de chirurgie de cytoréduction maximale dans des centres non experts. L'étude SCORPION (31) conduit dans un centre expert italien et publiée par Fagotti *et al.* n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant la SSR avec une morbidité augmentée dans le groupe chirurgie première. La population incluse dans cet essai était une population ayant un volume tumoral important (Score de Fagotti >8).

Aux vues des données divergentes de la littérature, une étude européenne randomisée comparant la chirurgie de cytoréduction première à la chirurgie d'intervalle est en cours d'analyse, l'étude TRUST (32) dont les résultats sont prévus pour 2024 comparant les 2 prises en charge et incluant des patientes résécables d'emblée et prises en charge dans des centres experts qui ont des taux de résection complète élevées permettra d'évaluer au mieux l'effet de la chirurgie.

L'objectif de la chimiothérapie première est d'administrer un nombre suffisant de cures pour obtenir une réponse tumorale et permettre une chirurgie complète. Stoeckle *et al.* (33) a évalué d'intérêt de la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction après 6 cures de chimiothérapie première par rapport à une chirurgie de cytoréduction après 3 à 4 cures de chimiothérapie première. Les résultats retrouvent une SG similaire entre les 2 groupes mais avec un taux de résection macroscopiquement complète CC-0 significativement augmenté dans le groupe chirurgie de cytoréduction tardive. Colombo *et al.* (34) a comparé dans son étude la chirurgie première à la chirurgie d'intervalle après ≤ 4 ou > 4 cycles de chimiothérapie première. Le taux de résection macroscopique complète (CC-0) était plus important dans le groupe chirurgie d'intervalle après > 4 cycles de chimiothérapie première mais la survie était inférieure. Une des principales limites de ces études est le fait qu'elles étaient toutes rétrospectives et qu'elles présentaient donc de nombreux biais. L'essai CHRONO comparant la SSP après 3 *versus* 6 cycles de chimiothérapie néo adjuvante chez des patientes de stade IIIb à IV inopérable d'emblée mais considéré résécable après 3 cycles permettra d'apporter une réponse au timing recommandé de la chirurgie d'intervalle.

La résection macroscopiquement complète (CC-0) : facteur pronostic majeur dans le cancer de l'ovaire

Dans notre étude, 12 patientes (100%) ont bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction complète dans le groupe chirurgie première et 34 patientes (87%) dans le groupe chirurgie d'intervalle. Actuellement, pour augmenter l'objectivité de la résécabilité, de nouvelles méthodes ont été abordées, notamment la présence de 2 chirurgiens en fin d'intervention pour valider la qualité d'exérèse chirurgicale, la réalisation de photos permettant de vérifier l'absence de résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention ou encore la réalisation d'un scanner à un mois post opératoire mais avec un risque d'image difficilement interprétable après ce type de chirurgie.

Concernant les facteurs prédictifs d'une chirurgie de cytoréduction CC-0, nous avons montré que l'âge et l'IMC de la patiente, le taux de Ca125 et le taux d'albumine initial, la réalisation d'une coelioscopie première, le type de chirurgie réalisé (PDS *versus* IDS), le PCI et le score de Fagotti réalisés lors de la chirurgie sont des facteurs associés significativement à la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction complète.

Dès 1934, Meiggs *et al.* ont montré l'intérêt de la chirurgie de cytoréduction dans la prise en charge chirurgicale du cancer de l'ovaire, cela a été confirmé par Griffiths *et al.* en 1975 qui retrouvaient une relation entre le résidu tumoral après chirurgie et la SG : plus le résidu tumoral laissé était important moins bonne étaient la SG et la SSR. La méta-analyse de Du Bois *et al.* en 2009 (6) reprenait 3 essais prospectifs randomisés réalisés entre 1995 et 2002 avec le protocole de chimiothérapie actuel, et montrait un temps médian à la récurrence de 15,5 mois lorsque le résidu était macroscopiquement nul ; 10,1 mois pour un résidu tumoral entre 1 et 10 mm ; et 7,8 mois pour un résidu supérieur à 10 mm. Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse de la Cochrane en 2011 (35). Dans l'étude rétrospective de Luyckx *et al.* en 2012, la SG était améliorée de 35,7 mois en cas de résidu tumoral nul en fin d'intervention.(36) Le critère primordial dans la prise en charge chirurgicale du cancer de l'ovaire est la résection complète (CC-0) quel que soit le moment de la chirurgie.

Test HRD

A l'ère de la médecine personnalisée avec la possibilité de dispenser des traitements précisément adaptés à la tumeur et aux caractéristiques génétique de la personne le score HRD réalisé dans la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé a toute sa place.

Le test Myriad myChoice® CDx Plus développé par la société américaine Myriad Genetics a été le premier test commercial développé par un laboratoire dans le but de rendre le statut HRD des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé. Les prélèvements tumoraux étaient donc envoyés aux États Unis après information et accord des patientes. Ce test est celui qui a été utilisé et validé dans l'étude PAOLA 1 présenté à l'ESMO en 2019 et qui a révolutionné la prise en charge des cancers de l'ovaire en validant l'utilisation de l'association Olaparib et Bévacicumab en maintenance chez les patientes présentant un score HRD positif. (12) Depuis 2022, Myriad Genetics a développé un partenariat avec l'Institut für Hätopathologie Hamburg (HPH) et avec le CGFL à Dijon, qui devient donc la seule plateforme nationale habilitée pour la réalisation du test Myriad myChoice® CDx Plus. Ce partenariat a pour but de soutenir l'accès équitable des patients aux test génétiques sur les principaux marchés européens. Le cout du test Myriad myChoice® CDx Plus était pris en charge par le laboratoire Astrazeneca jusqu'au 31 décembre 2021. Depuis l'avènement de partenariat avec des laboratoires européens, le remboursement du test est maintenant pris en charge par le Référentiel des tests innovants hors nomenclature (RIHN), enveloppe budgétaire fermée destinée à financer des actes de diagnostic innovants ce qui permet aux patients d'y accéder rapidement.

Pour la réalisation du test Myriad MyChoice® CDx Plus, le laboratoire a émis des consignes très précises : la cellularité tumorale doit être strictement supérieure à 30% sur une surface d'au moins 20 à 25mm² de tumeur. Le non-respect de ces consignes peut amener à un résultat dit inconclusive. Le taux de résultat rendu inconclusive par le test Myriad MyChoice® CDx Plus se situe aux alentours de 15 à 20%, ce résultat peut être expliqué par un manque de matériel tumoral dans 71,9% des cas.

Dans notre étude, nous retrouvons un taux de résultat inconclusive de 12%, ce taux inférieur au taux avancé par le laboratoire Myriad Genetics pourrait être expliqué par la sensibilité de nos équipes à la réalisation de biopsies de qualité avec une surface correcte et une cellularité tumorale suffisante.

Le délai de rendu des résultats à partir du moment où le prélèvement arrive dans le laboratoire qui réalisera le test est en moyenne de 2 à 3 semaines ; le délai moyen à ce jour au CGFL est de 13 jours.

Dans notre étude, le test HRD est revenu positif pour 30% des patientes, négatif pour 58% des patientes et inconclusive pour 12% des patientes ce qui est plutôt concordant avec les taux retrouvés dans l'étude PAOLA 1. Il était annoncé un taux de test HRD positif d'environ 50% suite à l'étude PAOLA. Dans la littérature on retrouve plusieurs séries qui décrivent un taux de score HRD positif un peu plus faible. C'est ce que l'on retrouve également dans notre série avec un taux de test HRD positif à 30%.

A l'heure actuelle, d'autres tests développés par des laboratoires pharmaceutiques (tests qualifiés de commerciaux) ou par des équipes académiques sont utilisés en routine pour déterminer le statut HRD des patientes dans de nombreux laboratoires en France. Ils ont tous été validés sur la cohorte de l'étude PAOLA 1 mais de manière rétrospective et ont des performances équivalentes au test Myriad myChoice® CDx. La principale différence réside dans le taux de tests dits « inconclusive » qui est moindre de l'ordre de 2 à 5%, ce chiffre est dû en grande partie au contrôle qualité bio-informatique qui est moindre. Le taux de tests rendu inconclusive est donc nettement inférieur mais nous faisons face à un taux de faux négatif nettement supérieur.

Thérapies ciblées et PARPi

Depuis 2010, nous assistons à de formidable avancée dans le cancer de l'ovaire avec l'entrée de cette pathologie dans l'ère de la médecine personnalisée grâce aux inhibiteurs de PARP.

Des évolutions majeures sont encore à attendre dans les mois et années à venir, notamment grâce à une meilleure connaissance des mécanismes intrinsèques des voies de réparations de l'ADN.

Après avoir démontré l'efficacité de l'olaparib (inhibiteurs de PARP) dans la prise en charge des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade sensible au platine sur la SSR (SOLO2, Lederman *et al.*)(37), en 2018 l'essai SOLO 1 (Moore *et al.*) a comparé l'efficacité d'un traitement d'entretien par olaparib chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade FIGO III ou IV récemment diagnostiqué et présentant une mutation (germinale ou somatique) BRCA 1 et/ou 2 dont la réponse clinique à la chimiothérapie était partielle ou complète. Celui-ci a montré un taux d'absence de progression de la maladie et de décès à 3 ans de 60% des cas pour le groupe olaparib d'entretien versus 27% pour le groupe placebo (HR : 0,3 ; IC95% : 0,23 - 0,41 ; $p < 0,001$) (38).

L'étude SOLO1 a également évalué l'efficacité de l'olaparib en fonction de la place de la chirurgie, de la présence d'un résidu tumoral résiduel après la chirurgie et de la réponse tumorale après la fin de la chimiothérapie. Le sous-groupe qui bénéficiait le plus de l'efficacité de l'olaparib était les patientes diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire stade III ayant une chirurgie première en CC-0.

L'essai PAOLA-1 présenté à l'ESMO en 2019 démontrait qu'un traitement de maintenance combinant le bévacizumab et l'olaparib augmentait la SSR en comparaison au bévacizumab seul : 22,1 mois *versus* 16,6 mois, HR : 0,59 (IC95% : 0,49-0,72), $p < 0,0001$. Cette amélioration de la SSR est surtout constatée pour les patientes ayant une anomalie de la réparation de la voie de la recombinaison homologue.(12)

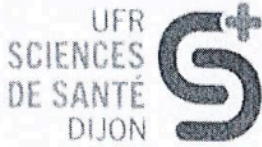
Ces études ont révolutionné la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé avec un score HRD positif (mutation tumorale BRCA 1 ou 2 et/ou Score de GIS \geq 42). L'olaparib est le premier PARPi à avoir obtenu son AMM dans cette indication.

Concernant les patientes présentant une tumeur qualifiée d'HRP, l'étude PRIMA a montré un bénéfice moindre en SSR du niraparib versus placebo 8,4 et 5,4 mois (HR 0,65 : IC95% 0,49-0,87) en première ligne de traitement chez les patientes présentant un carcinome ovarien de haut grade de stade avancé, en réponse après une chimiothérapie à base de sels de platine. La question du choix des traitements adjuvants pour améliorer la survie dans ce groupe de patiente reste entière. Un bénéfice du niraparib plus important a également été constaté pour les patientes présentant un score HRD positif et/ou des tumeurs BRCAm (SSP médiane de 13,8 mois versus 8,2 mois ; $p < 0,0001$). (39)

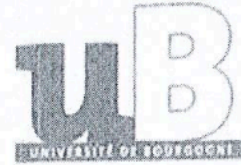
À la suite de la réalisation de ces différentes études, le groupe de travail de Saint Paul de Vence 2023 a élaboré un algorithme de choix thérapeutique permettant de guider les cliniciens dans la prescription d'un traitement de maintenance en 1^{ère} ligne des patientes présentant un carcinome ovarien de haut grade de stade avancé. (20).

Dans notre étude une différence statistiquement significative sur la SSR a été constaté selon le résultat du score HRD. Les patientes ayant un score HRD négatif, les patientes dites HRP, ont une moins bonne SSR. De même que les patientes présentant un score HRD inconclusive (12%) ont une moins bonne SSR que les autres patientes. La prise en charge de ces deux populations reste en question à l'heure actuelle. La mauvaise survie constatée dans le groupe de patiente ayant un test inconclusive est peut-être liée à une mauvaise prise en charge de ces patientes. Des études consacrées à ces deux groupes de patiente sont nécessaires pour améliorer leur prise en charge et augmenter leur survie dans l'avenir.

CONCLUSIONS



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



THESE SOUTENUE PAR MME. SOLÈNE GROSSE

CONCLUSIONS

Au Centre Georges-François Leclerc, centre expert, la prise en charge des patientes est conforme aux différentes recommandations émises par les sociétés savantes.

La prise en charge des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé est multidisciplinaire, faisant intervenir des équipes de chirurgie, d'oncologie médicale, d'anatomopathologie et de biologie moléculaire expérimentées dans la prise en charge de cette maladie. Des études ont montré que la prise en charge de cette pathologie dans un centre expert permettait de diminuer la morbi mortalité et de permettre aux patientes d'accéder à des thérapeutiques innovantes. La chirurgie complète de cytoréduction qu'elle soit première ou intervalaire reste une priorité dans le but d'améliorer la survie des patientes. La résection macroscopiquement complète (CC-0) représente le facteur pronostic le plus important en termes d'impact sur la survie globale et sur la survie sans progression. La détermination du statut HRD fait aujourd'hui partie des standards de prise en charge avec la possibilité de prescription de PARPi en traitement de maintenance. Depuis 2022, Le Centre Georges-François Leclerc est le seul centre français à avoir la plateforme labélisée par Myriad pour la réalisation du test MyChoice®, test commercial de référence initialement réalisé à Salt Lake City (USA) et validé cliniquement pour la détection d'une instabilité génomique dans le cancer de l'ovaire. Il présente pour principal inconvénient un taux élevé de test rendu « inconclusive », de l'ordre de 15%.

Sur l'ensemble du territoire français de nombreuses équipes et laboratoires ont développé des scores HRD qualifiés d'académiques ou de commerciaux en analysant rétrospectivement la cohorte de patientes de l'étude PAOLA 1 et PRIMA. Certains de ces tests retrouvent un taux de résultats dit « inconclusive » plus bas de 2 à 5%. Dans l'avenir des évolutions majeures sont encore à réaliser pour améliorer la survie des patientes ayant un score HRD négatif et également pour celles présentant un score HRD « inconclusive » qui ont une survie sans récidence qui semble significativement inférieure aux patientes présentant un score HRD positif ou négatif.

Le Président du jury,

Pr. C. COUIANT

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 26 Mars 2021
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer de l'ovaire : les points clés - Cancer de l'ovaire [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-points-cles>
2. les_cancers_de_lovaire.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/media/downloadable-files/2023-09/les_cancers_de_lovaire.pdf
3. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* sept 2012;120(3):612-8.
4. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* août 2003;17(4):909-25, vii.
5. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology (Phila).* août 2011;43(5):420-32.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
7. Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *The Oncologist.* juin 2016;21(6):745-54.
8. Heudel PE, Devouassoux-Shisheboran M, Taieb S, Genestie C, Selle F, Morice P, et al. Multidisciplinary management of advanced ovarian cancer for an optimal therapeutic strategy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2017;38(2):175-80.
9. Quesada S, Solassol J, Ray-Coquard I, Fabbro M. Déficit de la recombinaison homologue dans les cancers épithéliaux de l'ovaire : de la caractérisation moléculaire au parcours des patientes. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2023;110(4):371-81.
10. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature.* 29 juin 2011;474(7353):609-15.
11. Salaün H, Saint-Ghislain M, Bellesoeur A, Beuzeboc P, Neuzillet C, Diéras V, et al. Défauts de la recombinaison homologue et inhibiteurs de PARP en thérapeutique. *Bull Cancer (Paris).* 1 janv 2022;109(1):76-82.

12. 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.
13. Ray-Coquard PI, Hardy-Bessard DAC. 1/ L'édition des retrouvailles ! 2022;14.
14. Ray-Coquard I, Philip T, de Laroche G, Froger X, Suchaud JP, Voloch A, et al. A controlled « before-after » study: impact of a clinical guidelines programme and regional cancer network organization on medical practice. *Br J Cancer*. 1 févr 2002;86(3):313-21.
15. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2002;20(5):1248-59.
16. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 18 juill 2015;386(9990):249-57.
17. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2 sept 2010;363(10):943-53.
18. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 3 sept 2003;95(17):1320-9.
19. Infocancer [Internet]. 2024 [cité 23 févr 2024]. Cancer de l'ovaire et de la trompe - L'épidémiologie. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/avant-propos.html/>
20. Recommandation Saint Paul de Vence 2023 [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://arcagy.org/gineco/2659>
21. Cancer de l'ovaire : les points clés - Cancer de l'ovaire [Internet]. [cité 23 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-points-cles>
22. Querleu D, Ray-Coquard I. Critères qualité pour la chirurgie des cancers de l'ovaire. La mesure 21-3 du plan cancer.
23. Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol*. déc 2009;115(3):334-8.
24. Luyckx M, Jouret M, Sawadogo K, Waterkeyn M, Grandjean F, Van Gossum JP, et al. Centralizing surgery for ovarian cancer in a « non-centralizing » country (Belgium): the UNGO (UCLouvain Network of Gynaecological Oncology) experience. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 16 oct 2023;34(1):106-12.

25. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 20 févr 2017;35(6):613-21.
26. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. janv 1995;221(1):29-42.
27. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2008;199(6):642.e1-6.
28. Freynet A, Grandet P, Joannes-Boyau O, Ouattara A. Pré-habilitation, réhabilitation ? *Anesth Réanimation*. 1 mars 2018;4(2):169-74.
29. Richardson DL, Mariani A, Cliby WA. Risk factors for anastomotic leak after recto-sigmoid resection for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. nov 2006;103(2):667-72.
30. Chéreau E, Ballester M, Lesieur B, Selle F, Coutant C, Rouzier R, et al. Complications de la chirurgie radicale des cancers de l'ovaire de stade avancé. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 janv 2011;39(1):21-7.
31. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1 nov 2020 [cité 6 févr 2024];30(11). Disponible sur: <https://ijgc.bmj.com/content/30/11/1657>
32. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2019;29(8):1327-31.
33. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol*. févr 2014;21(2):629-36.
34. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, Gutowski M, Saint-Aubert B, Quenet F, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2009;35(2):135-43.
35. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 août 2011;2011(8):CD007565.
36. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe JM, et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2012;22(8):1337-43.

37. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2021;22(5):620-31.
38. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 27 déc 2018;379(26):2495-505.
39. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 déc 2019;381(25):2391-402.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification internationale FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique)

CLASSIFICATION FIGO (FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE) 2014^a ET CORRESPONDANCES AVEC LA CLASSIFICATION TNM/AJCC DU CANCER DE L'OVAIRE, DE LA TROMPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF, 2017 (8^e ÉDITION)		
STADES FIGO	TNM	DESCRIPTION
Stade I	T1	■ Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope
Stade IA	T1a	■ Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade IB	T1b	■ Tumeur limitée aux 2 ovaires ou aux 2 trompes de Fallope ; capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires ou des trompes ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade IC	T1c	■ Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec au moins l'un des éléments suivants :
Stade IC1	T1c1	■ Rupture chirurgicale
Stade IC2	T1c2	■ Rupture capsulaire préopératoire ou tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade IC3	T1c3	■ Cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade II	T2	■ Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif
Stade IIA	T2a	■ Extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire et/ou ovarienne
Stade IIB	T2b	■ Extension à d'autres organes pelviens, incluant le côlon sigmoïde et le rectum
Stade III^a	T3 et/ou N1	■ Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope ou cancer péritonéal primitif avec diffusion cytologiquement ou histologiquement confirmée au péritoine en dehors du pelvis et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales
Stade IIIA1	N1	■ Adénopathies métastatiques rétropéritonéales uniquement
Stade IIIA1i	N1a	■ Adénopathies métastatiques ≤ 10 mm dans leur plus grande dimension
Stade IIIA1ii	N1b	■ Adénopathies métastatiques > 10 mm dans leur plus grande dimension
Stade IIIA2	T3a N0/N1	■ Envahissement péritonéal extrapelvien (au-dessus du pelvis) microscopique avec ou sans adénopathies rétropéritonéales, incluant l'envahissement des intestins
Stade IIIB	T3b N0/N1	■ Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis ≤ 2 cm dans leur plus grande dimension, incluant l'envahissement des intestins en dehors du pelvis avec ou sans adénopathies rétropéritonéales
Stade IIIC	T3c N0/N1	■ Métastases péritonéales au-delà du pelvis > 2 cm dans leur plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales (incluant l'extension de la tumeur à la capsule du foie et de la rate sans envahissement parenchymateux d'autres organes)
Stade IV	M1	■ Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)
Stade IVA	M1a	■ Epanchement pleural avec cytologie positive
Stade IVB	M1b ^b	■ Métastases parenchymateuses et métastases aux organes extra-abdominaux (incluant les adénopathies inguinales et les adénopathies en dehors de la cavité abdominale)

a Métastase à la capsule du foie : T3 / stade III ; b Métastase au parenchyme du foie : M1 / stade IV

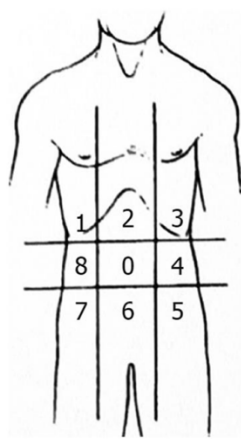
Source : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

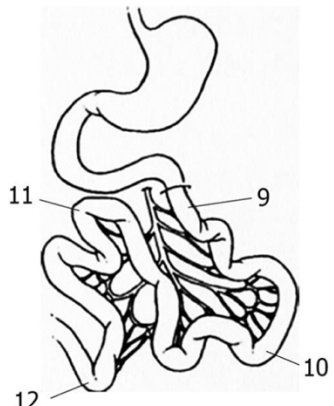
Annexe 2 : Score de FAGOTTI

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 : localisation isolée ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière paracolique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSECABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface > 2 cm

Source : Recommandations professionnelles – CNGOF, FRANCOGYN

Annexe 3 : Peritoneal Cancer index de Sugarbaker (PCI)

	Regions	Lesion size	Lesion size score
	0 Central	—	LS 0 No tumor seen
	1 Right upper	—	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
	2 Epigastrium	—	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
	3 Left upper	—	LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence
	4 Left flank	—	
	5 Left lower	—	
	6 Pelvis	—	
	7 Right lower	—	
	8 Right flank	—	
	9 Upper jejunum	—	
	10 Lower jejunum	—	
	11 Upper ileum	—	
12 Lower ileum	—		



PCI: Peritoneal carcinomatosis index

Source : Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 8 févr 2005;2(1):3.

Annexe 4 : Categories de Makar

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliare sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

Source : *Recommandations professionnelles – CNGOF, FRANCOGYN*

Annexe 5 : Classification de Clavien et Dindo

Grade 1 Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade
Grade 2 Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale
Grade 3 a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale
Grade 4 Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse) b) Dysfonction multiorganique
Grade 5 Décès du patient

Source : *Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications : A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205-13*

TITRE DE LA THESE : Évaluation des pratiques sur la prise en charge des cancers de l’ovaire de haut grade de stades avancés au Centre Georges-François Leclerc entre 2021 et 2022

AUTEUR : SOLENE GROSSE

RESUME :

INTRODUCTION : Le cancer de l’ovaire est diagnostiqué dans la majorité des cas (75%) à un stade avancé avec une atteinte péritonéale à type de carcinose péritonéale et/ou métastatique viscérale. Le traitement standard repose sur une chirurgie de cytoréduction associée à une chimiothérapie à base de sels de platine. L’objectif de la chirurgie est une résection macroscopiquement complète de la maladie (CC-0). La prise en charge du cancer de l’ovaire est multidisciplinaire faisant intervenir des équipes expérimentées, en suivant des critères de qualité et des recommandations publiés par les sociétés savantes. La détermination du statut BRCA et HRD est essentielle pour permettre la prescription d’inhibiteurs de PARP en maintenance, molécules ayant prouvé leur impact majeur sur le pronostic.

METHODE : Les données de 70 patientes présentant un cancer de l’ovaire de haut grade de stade avancé entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2022 ont été recueillies de manière rétrospective au Centre Georges-François Leclerc à Dijon. L’objectif de notre étude était d’évaluer nos pratiques sur la prise en charge du cancer de l’ovaire de haut grade de stade avancé en nous confrontant aux différentes recommandations internationales. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux critères clinico-biologiques pouvant avoir un impact sur la qualité d’exérèse de la chirurgie et à l’impact que la biologie moléculaire pouvait avoir sur la survie des patientes.

RESULTATS : Une prise en charge chirurgicale a été réalisée chez 51 patientes (73%), 12 patientes (24%) ont été opérées en chirurgie première et 39 patientes (76%) en chirurgie d’intervalle. Les 2 groupes sont comparables en tout point mis à part sur le taux de Ca125 initial ($p=0,0021$), le PCI index ($p<0,0001$) et le score de Fagotti ($p<0,0001$) qui sont plus élevés dans le groupe chirurgie d’intervalle. En analyse univariée l’âge de la patiente, le taux de Ca125 et le taux d’albumine initial, la réalisation d’une coelioscopie première, la stratégie thérapeutique chirurgicale, le score de PCI, le score de Fagotti et la réalisation d’une pré-habilitation en pré opératoire sont des facteurs ayant un impact sur la qualité d’exérèse CC-0 ($p<0,001$). En analyse multivariée, le taux d’albumine ($p=0,05$) et le score de PCI lors de la chirurgie ($p=0,02$) sont des facteurs indépendants ayant un impact sur la qualité d’exérèse CC-0. Concernant la survie sans récurrence, il existe une différence statistiquement significative en fonction du résultat du score HRD quelle que soit la séquence thérapeutique réalisée en faveur des patientes présentant un score HRD positif, (HR : 0,006 (IC95% : 0,04-0,62)), ($p = 0,006$).

CONCLUSION : Au Centre Georges-François Leclerc, centre expert, la prise en charge des patientes est conforme aux différentes recommandations émises par les sociétés savantes. La chirurgie qu’elle soit première ou intervallaire reste une priorité dans le but d’améliorer la survie des patientes. La résection macroscopiquement complète (CC-0) représente le facteur pronostic le plus important en termes d’impact sur la survie globale et sur la survie sans progression. De nouvelles études et avancées sont encore attendues pour optimiser la prise en charge et augmenter la survie des patientes présentant un score HRD négatif ou « inconclusive ».

MOTS-CLES : Cancer de l’ovaire – Chirurgie – Chimiothérapie – Statut BRCA – Test HRD – Inhibiteurs de PARP -