



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre:

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Cancer de l'ovaire et Poly(ADP-ribose)polymérases

Présenté par EHRET Anaïs

Soutenu le 19 juin 2025 devant le jury constitué de

ZENIOU-MEYER Maria, Président(e)

ETIENNE-SELLOUM, Nelly Directeur/trice de thèse

SUEUR Charlène, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Pharmacie clinique
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX.....	9
INTRODUCTION.....	10
PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DE L'OVAIRE	11
1.1. Physiologie des ovaires.....	11
1.1.1. Anatomie.....	11
1.1.2. Fonctions.....	12
1.1.3. Cycle ovarien	13
1.2. Les cancers de l'ovaire.....	14
1.2.1. Classification histologique	14
1.2.1.1. Carcinomes de l'ovaire	15
a. Carcinome de l'ovaire séreux de haut grade.....	17
b. Carcinome de l'ovaire séreux de bas grade	18
c. Carcinome endométrioïde	19
d. Carcinome à cellules claires.....	20
e. Carcinome mucineux.....	21
1.2.1.2. Cancers non-épithéliaux de l'ovaire	21
a. Tumeurs germinales ovariennes malignes	22
b. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels.....	23
1.2.2. Classification FIGO	24
1.3. Épidémiologie	25
1.4. Facteurs de risques.....	27
1.4.1. Facteurs de risques non modifiables	27
a. Âge	27
b. Facteurs génétiques	27
c. Exposition prolongée aux estrogènes	28
d. Endométriose	29
1.4.2. Facteurs de risques modifiables	30
a. Tabagisme	30
b. Traitement hormonal substitutif.....	30
1.5. Diagnostic.....	30
1.5.1. Symptômes.....	30
1.5.2. Examen clinique et interrogatoire	31

1.5.3. Imagerie	31
1.5.4. Dosage des marqueurs tumoraux	31
1.5.6. Diagnostic moléculaire	32
1.5.7. Diagnostic oncogénétique	32
1.5.8. Évaluation gériatrique	33
1.5.9. Bilan d'extension	33
PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE	34
2.1. Evaluation pré-chirurgicale	35
2.2. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire opérables	36
2.2.1. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire de stades FIGO I et II	38
a. Protocole de chimiothérapie	38
b. Effet indésirables du protocole de chimiothérapie et soins de support associés	40
2.2.2. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire de stade FIGO III à IV	41
a. Traitement adjuvant par chimiothérapie	41
b. Thérapies ciblées	42
2.3. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire non opérables	43
2.4. Prise en charge des rechutes	44
2.4.1. Prise en charge des rechutes précoces	44
2.4.2. Prise en charge des rechutes tardives	45
a. Rechutes tardives de tumeur BRCA1/2 non mutées	45
b. Rechutes tardives de tumeur BRCA1/2 mutées	46
PARTIE 3 : MECANISMES DE REPARATION DE L'ADN DANS LE CANCER DE L'OVAIRE ET ROLE DES POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASES	48
3.1. La réparation des dommages à l'ADN	48
3.1.1. Un processus physiologique clé dans le maintien de l'intégrité génomique	48
3.1.2. La réparation des dommages à l'ADN dans le cancer de l'ovaire	49
3.1.3. Principales voies de réparation de l'ADN dans le cancer de l'ovaire	50
a. Recombinaison homologue	50
b. Jonction d'extrémités non homologue (NHEJ)	52
c. Réparation des mésappariements de l'ADN (<i>Mismatch repair</i>)	53
d. Réparation par excision de bases (BER)	54
3.2. Les Poly(ADP-ribose)polymérases, des enzymes clés de la réparation de l'ADN	56
3.2.1. PARP1, membre fondateur de la famille des PARP	56
a. Structure et activité catalytique	56
b. Rôle dans la réparation de l'ADN	57
3.2.2. PARP2	58
a. Structure et activité catalytique	58
b. Rôle dans la réparation de l'ADN	59

PARTIE 4 : DEVELOPPEMENT ET ENJEUX DES INHIBITEURS DE POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASES	60
4.1. Pertinence clinique des inhibiteurs de PARP dans la prise en charge du cancer de l’ovaire.....	60
4.1.1. Mécanisme d’action	60
4.1.2. Histoire du développement des inhibiteurs de PARP	62
4.1.3. Inhibiteurs de PARP actuellement sur le marché français	63
a. Olaparib	64
b. Rucaparib	71
c. Niraparib.....	75
d. Talazoparib.....	78
4.2. Limites et évolutions des inhibiteurs de PARP dans le traitement du cancer de l’ovaire.....	79
4.2.1. Principaux mécanismes de résistances aux inhibiteurs de PARP	79
a. Restauration de la recombinaison homologue	79
b. Mécanismes indépendants d’une restauration de la recombinaison homologue	81
4.2.2. Perspectives dans le cancer de l’ovaire.....	83
a. Combinaison avec des inhibiteurs d’ATR	84
b. Combinaison avec des inhibiteurs de checkpoints.....	85
CONCLUSION.....	89
BIBLIOGRAPHIE	90

Liste des abréviations

53PB1	Protéine 1 de liaison à la protéine p53
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADN-PKC	Protéine kinase dépendante de l'ADN
ADPr	ADP-ribose
AKT	Protéine Kinase B
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AP	Apurinique/apyrimidinique
APC	Cellule présentatrice d'antigène
APE1	Endonucléase apurinique/apyrimidinique 1
ARID1A	Protéine A1 contenant un domaine d'interaction riche en AT
ART	ADP-ribosyltransférase
ATR	<i>Ataxia Telangiectasia and Rad3 related</i>
AUC	Aire sous la courbe
BER	<i>Base excision repair</i>
BMP	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
BRAF	<i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
BRCA	<i>Breast Cancer</i>
BRCT	<i>BRCA1 C terminus domain</i>
CA125	Antigène tumoral 125
CCC	Carcinome à cellules claires
CCL5	<i>C-C motif chemokine ligand 5</i>
CCNE1	Cycline E1
CDKN2A	<i>Cyclin dependent kinase inhibitor 2A</i>
CE	Carcinome endométrioïde
cGAS	<i>Cyclic GMP-AMP synthase</i>
CHK1	<i>Checkpoint kinase 1</i>
CM	Carcinome mucineux
CSBG	Carcinome de l'ovaire séreux de bas grade
CSHG	Carcinome de l'ovaire séreux de haut grade
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4</i>
CTNNB1	β -caténine
CXCL10	<i>C-X-C motif chemokine ligand 10</i>
DNA2	<i>Nuclease/helicase DNA replication protein 2</i>

DSBR	<i>DNA double-strand break repair</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ErbB2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
Exo1	Exonucléase 1
FEN-1	<i>Flap Endonuclease 1</i>
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FOXL2	<i>Forkhead Box L2</i>
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GNAS	<i>Guanine nucleotide-binding protein alpha stimulating</i>
GnRH	<i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i>
GPÉR	Récepteur à l'œstrogène couplé aux protéines G
HD	Domaine hélicoïdal
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HR	Hazard Ratio
HRD	Déficiénece de la recombinaison homologue
IC	Intervalle de confiance
IDH	Isocitrate Déhydrogénase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JAK	<i>Janus Kinase</i>
Kb	Kilobase
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene</i>
LH	Hormone lutéinisante
LH-RH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
LOH	<i>Loss of Heterozygosity</i>
LT	Lymphocyte T
mAb	Anticorps monoclonal
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MEK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase</i>
MHC	Complexe majeur d'histocompatibilité
MLH1	Homologue 1 MutL
MLS2	Homologue 2 MutS
MLS6	Homologue 6 MutS
MMR	<i>Mismatch repair</i>

Mre11	<i>Meiotic Recombination 11</i>
MSI	Instabilité des microsatellites
mTOR	<i>Mammalian Target Of Rapamycin</i>
MUC16	Mucine 16
MUS81	<i>Mutagen-sensitive 81</i>
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
NFS	Numération formule sanguine
NHEJ	Jonction d'extrémité non homologues
NLS	Signal de localisation nucléaire
PARG	Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase
PARP	Poly(ADP-ribose)polymérase
PCNA	<i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i>
PD-1	<i>Programmed Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PMS2	<i>Postmeiotic Segregation Increased 2</i>
PNPK	<i>Polynucleotide kinase 3'-phosphatase</i>
Pol β	ADN polymérase β
Pol μ	ADN polymérase μ
Pol λ	ADN polymérase λ
Pol δ	ADN polymérase δ
Pol ϵ	ADN polymérase ϵ
PSR	Récidivant et sensible au platine
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
PUA	Aldéhydes polyinsaturés
RAD	<i>Radiation sensitive</i>
RC	Réponse complète
RECQ1	<i>RecQ-like helicase 1</i>
RFC	<i>Replication Factor C</i>
RH	Recombinaison homologue
RP	Réponse partielle
RPA	<i>Replication Protein A</i>
SDSA	<i>Synthesis-dependent strand annealing</i>
SET	<i>Solid, Endometrioid-like, Transitional-like</i>
SG	Survie globale

SNF	<i>Sucrose Non-Fermenting</i>
SSBR	<i>Single-Strand Break Repair</i>
SSP	Survie sans progression
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
STIC	Carcinome tubaire intraépithélial séreux
STING	<i>Stimulator of Interferon Genes</i>
SWI	<i>Switch</i>
TCR	Récepteur des lymphocytes T
TERT	Transcriptase inverse de la télomérase
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TGM	Tumeur germinale maligne
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TP53	<i>Tumor Protein 53</i>
TSCS	Tumeur du stroma et des cordons sexuels
WGR	Tryptophane-Glycine-Arginine
Wnt	<i>Wingless</i>
XRCC	<i>X-Ray Repair Cross-Complementing protein</i>
Zn	Zinc

Liste des figures

Figure 1 | Anatomie de l’ovaire

Figure 2 | Régulation de la synthèse des hormones sexuelles par l’axe gonadotrope

Figure 3 | Classification histologique des tumeurs ovariennes et fréquence des différents sous-types

Figure 4 | Classification des altérations moléculaires en fonction du sous-type histologique de carcinome de l’ovaire

Figure 5 | Incidence et mortalité du cancer de l’ovaire en France et dans le monde en 2022

Figure 6 | Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l’année de diagnostic du cancer de l’ovaire pour différents âges

Figure 7 | Implication des estrogènes dans des voies de signalisation stimulant le processus de tumorigénèse dans les cellules des trompes de Fallope et des ovaires

Figure 8 | Protocole de chirurgie initiale en fonction de l’extension de la carcinose pour la prise en charge des tumeurs épithéliales de l’ovaire

Figure 9 | Structure chimique du carboplatine

Figure 10 | Structure chimique du paclitaxel

Figure 11 | Prise en charge des tumeurs épithéliales de l’ovaire non opérables d’emblée

Figure 12 | Prise en charge des rechutes tardives de tumeur de l’ovaire non mutées BRCA

Figure 13 | Prise en charge des rechutes tardives de tumeur de l’ovaire mutées BRCA

Figure 14 | Voie de réparation des cassures d’ADN double brin par recombinaison homologue

Figure 15 | Voie de réparation des cassures d’ADN double brin par jonction d’extrémité non homologues (NHEJ)

Figure 16 | Voie de réparation des mésappariements par *Mismatch Repair*

Figure 17 | Voie de réparation des cassures d’ADN simple brin par excision de base

Figure 18 | Structure enzymatique de PARP1

Figure 19 | Structure enzymatique de PARP2

Figure 20 | Structure chimique des inhibiteurs de PARP actuellement disponibles sur le marché français

Figure 21 | Concept de létalité synthétique médié par l’inhibition conjointe de PARP et de BRCA1/2

Figure 22 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire avancé muté BRCA1/2 nouvellement diagnostiqué et traitées par Olaparib ou Placebo au cours de l’étude SOLO-1

Figure 23 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire muté BRCA1/2 (mutations germinales), récurrent et sensible aux platines et traitées par Olaparib ou Placebo au cours de l’étude SOLO-2

Figure 24 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé avec un statut HRD positif et traitées par Olaparib + Bevacizumab ou Placebo + Bevacizumab au cours de l'étude PAOLA-1

Figure 25 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif avancé en réponse à un traitement de première ligne par sels de platine et traitées par Rucaparib ou Placebo au cours de l'étude ATHENA

Figure 26 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse à une chimiothérapie à base de platine et traitées par Rucaparib ou Placebo au cours de l'étude ARIEL-3

Figure 27 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif récidivant en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et traitées par Niraparib ou Placebo au cours de l'étude NOVA

Figure 28 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif avancé en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et traitées par Niraparib ou Placebo au cours de l'étude PRIMA

Figure 29 | Processus de stabilisation de la fourche de réplication médié par BRCA1/2 et RAD51

Figure 30 | Mécanisme d'action des inhibiteurs de checkpoint immunitaires

Liste des tableaux

Tableau 1 | Classification histologique et caractéristiques des tumeurs épithéliales de l'ovaire

Tableau 2 | Classification histologique et caractéristiques génétiques des tumeurs non-épithéliales de l'ovaire

Tableau 3 | Classification FIGO de la stadification du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine

Tableau 4 | Score de Fagotti permettant d'évaluer l'extension de la carcinose

Tableau 5 | Catégories de Makar permettant d'évaluer l'extension de la carcinose

Tableau 6 | Inhibiteurs de PARP approuvés par l'Agence Européenne du Médicament dans la prise en charge du cancer de l'ovaire

Introduction

Le cancer de l’ovaire fait partie des cancers gynécologiques les plus meurtriers en raison d’un diagnostic tardif dû à des manifestations cliniques discrètes, et de potentielles rechutes malgré les stratégies thérapeutiques employées. Ce cancer est également associé à une mortalité importante en raison de son hétérogénéité sur le plan moléculaire, avec des anomalies récurrentes dans les voies de réparation de l’ADN. Dans ce contexte, les Poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), des enzymes largement impliquées dans la réparation des lésions de l’ADN, sont devenues des cibles thérapeutiques majeures. Les inhibiteurs de PARP actuellement disponibles sur le marché ont révolutionné la prise en charge de certains cancers, majoritairement du cancer de l’ovaire, en exploitant le concept de létalité synthétique. Toutefois, l’émergence de mécanismes de résistance, tels que la restauration de voies de réparation de l’ADN, limite leur efficacité à long terme. L’identification de ces mécanismes ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, visant à améliorer la réponse au traitement et à prolonger la survie des patientes.

Partie 1 : Physiopathologie du cancer de l'ovaire

Le cancer est une pathologie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et incontrôlée, résultant de l'accumulation de mutations génétiques affectant des processus cellulaires indispensables au bon fonctionnement de l'organisme tels que la croissance, la division et la mort cellulaire. Ces cellules cancéreuses développent alors des caractéristiques qui leur sont propres, à savoir une capacité à se diviser de manière autonome et de manière illimitée, une insensibilité aux signaux d'inhibition ayant pour but d'arrêter la division cellulaire, une résistance à la mort cellulaire par apoptose ainsi qu'une capacité à former de nouveaux vaisseaux sanguins. Ces cellules sont également caractérisées par une évvasion du système immunitaire, un métabolisme énergétique perturbé et une instabilité génomique. Du fait de ces propriétés qui les différencient des cellules normales, les cellules cancéreuses sont capables d'échapper aux signaux de contrôle physiologique et d'envahir les organes avoisinants en formant de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce mécanisme peut provoquer une défaillance multiviscérale et par conséquent, un décès, ce qui fait du cancer un enjeu majeur de santé public. Le cancer de l'ovaire est l'une des principales causes de mortalité dans le monde par cancer gynécologique. En raison de manifestations cliniques discrètes et non spécifiques, le cancer de l'ovaire est fréquemment diagnostiqué à un stade avancé, ce qui en fait un défi majeur tant sur le plan diagnostique que thérapeutique [1].

1.1. Physiologie des ovaires

1.1.1. Anatomie

Les ovaires sont des organes pairs situés dans la cavité pelvienne et en partie dans la cavité péritonéale. Anatomiquement, ils sont constitués de deux faces : une face latérale et une face médiale. Ils sont également constitués de deux bords : un bord dorsal, également appelé bord libre, et un bord ventral qui correspond au hile de l'ovaire. Enfin, les ovaires sont constitués de deux pôles dont le pôle supérieur correspondant à l'extrémité tubaire, et le bord inférieur correspondant à l'extrémité utérine de l'ovaire. Bien qu'ils soient libres dans la cavité péritonéale, les ovaires sont maintenus en place dans l'abdomen par divers éléments de fixation dont le mésovarium ainsi que 3 ligaments : le ligament propre, le ligament suspenseur et le ligament tubo-ovarien. Ce sont des organes de forme ovoïde d'environ 4 cm de long et d'1,5 cm d'épaisseur. Leur poids varie au cours de la vie : il est d'environ 2 à 3 g chez l'enfant et atteint un maximum de 6 à 8 g chez la femme adulte. Après la ménopause, l'ovaire subit des changements morphologiques : il devient dur et lisse, s'atrophie, et atteint un poids de 1 à 2 g.

Les ovaires sont constitués de deux régions : une région périphérique, appelée zone corticale, constituée de follicules ovariens, et une région centrale, appelée zone médullaire, constituée d'un tissu conjonctif richement vascularisé (Figure 1). Leur vascularisation est assurée par les artères ovariennes qui sont issues de l'aorte abdominale, ainsi que par les artères utérines. Ils sont drainés par les veines ovariennes,

la veine ovarienne droite rejoignant directement la veine cave inférieure, et la veine ovarienne gauche rejoignant la veine rénale gauche. Ils sont aussi drainés par les veines utérines qui rejoignent la veine iliaque interne. Les vaisseaux lymphatiques sont satellites de l'artère ovarique et rejoignent, sans relais intermédiaire, les ganglions latéro-aortiques et pré-aortiques. L'innervation des ovaires est quant à elle médiée par des nerfs qui proviennent essentiellement du plexus ovarique qui dérive du ganglion aortico-rénal, et du plexus rénal [2].

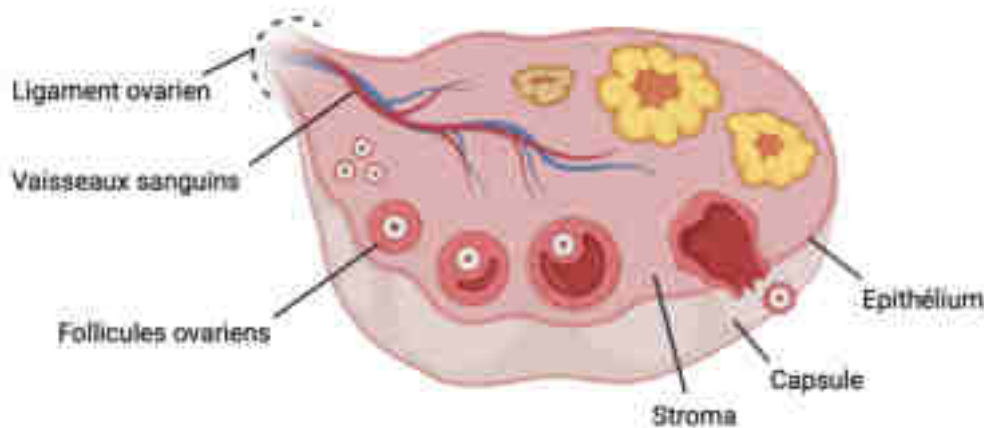


Figure 1 | Anatomie de l'ovaire, reproduit de [2]

1.1.2. Fonctions

Les ovaires assurent deux fonctions principales qui sont essentielles à la reproduction humaine, à savoir une fonction exocrine, et une fonction endocrine. La fonction exocrine consiste en la libération d'un ovocyte à chaque cycle, et ce dès la puberté. La maturation de l'ovocyte est médiée au sein du follicule ovarien par l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Suite à la maturation de l'ovocyte, l'hormone lutéinisante (LH) déclenche l'ovulation, processus au cours duquel l'ovocyte est expulsé du follicule ovarien et rejoint l'utérus où il pourra être fécondé par un gamète masculin.

La fonction endocrine de l'ovaire consiste quant à elle en la biosynthèse d'hormones sexuelles, processus qu'on appelle stéroïdogénèse. On distingue 3 familles d'hormones sexuelles : les estrogènes dont le chef de file est l'estradiol, les progestagènes dont le chef de file est la progestérone, ainsi que les androgènes dont le chef de file est la testostérone. La synthèse de ces hormones se fait à partir du cholestérol et fait intervenir diverses enzymes telles que des cytochromes, des hydroxylases ou encore des réductases, également appelées aromatasés. La stéroïdogénèse n'est pas exclusive aux ovaires, elle a également lieu dans les glandes surrénales, le tissu adipeux ou encore le placenta. Ce processus de synthèse est caractérisé par des variations tissu spécifique étant donné qu'un certain nombre d'enzymes intervenant dans la stéroïdogénèse sont exprimées uniquement au sein de certains tissus. Les hormones sécrétées vont ensuite diffuser aisément au travers des membranes biologiques du fait de leur structure lipophile constituée d'un noyau stérane, puis interagir avec un certain nombre de récepteurs intracellulaires afin

d'exercer leur action, c'est-à-dire l'activation ou la répression de certains gènes cibles. Si les estrogènes ont un rôle d'expression et de maintien des caractères sexuels féminins, les progestagènes interviennent quant à eux dans la préparation de l'utérus à la grossesse. Enfin, les androgènes ont un rôle d'expression et de maintien des caractères sexuels masculins. Chez la femme, les androgènes interviennent dans le développement sexuel, dans le maintien de la masse osseuse et musculaire, dans la régulation du métabolisme ou encore dans le bien être psychologique [3].

La fonction endocrine de l'ovaire est finement régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, également appelé axe gonadique ou gonadotrope. L'hypothalamus, structure du système nerveux central, permet une sécrétion pulsatile de GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*) qu'on appelle aussi LH-RH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). La GnRH stimule la synthèse et la libération de deux gonadotrophines, la FSH et la LH au niveau de l'adénohypophyse (Figure 2). Ce processus est contrôlé par la fréquence et l'amplitude des oscillations de GnRH qui sont elles-mêmes contrôlées par la quantité d'hormones sexuelles dans le sang. Des rétrocontrôles positifs et négatifs permettent en effet de réguler l'activité de la GnRH à partir, entre autres, des taux sanguins d'hormones sexuelles [2, 4].

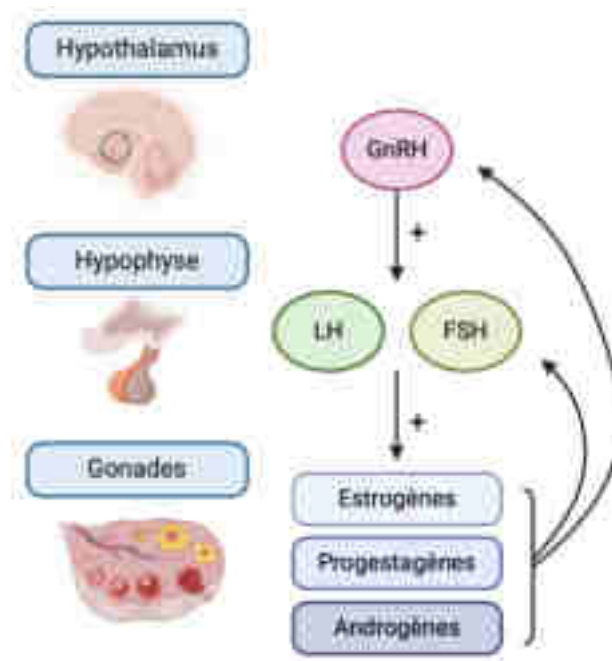


Figure 2 | Régulation de la synthèse des hormones sexuelles par l'axe gonadotrope, reproduit de [4]

FSH : Hormone folliculo-stimulante ; GnRH : *Gonadotrophin Releasing Hormone* ; LH : Hormone lutéinisante

1.1.3. Cycle ovarien

Le cycle ovarien dure 28 jours et se compose de deux phases principales entre lesquelles intervient le phénomène d'ovulation. Le cycle débute par la phase folliculaire, phase d'environ 14 jours qui est marquée par le développement des follicules dont une réserve est déjà présente chez le nouveau-né de sexe féminin. Le développement des follicules est médié par l'action de la FSH. La sécrétion de FSH va

ensuite diminuer, aboutissant au processus de sélection selon lequel un seul follicule mûr continue de se développer, provoquant ainsi l'atrésie des autres follicules. Ce follicule va sécréter des estrogènes par action de la FSH, et ces estrogènes vont induire un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse afin de déclencher un pic de LH. C'est ce pic qui va déclencher le processus d'ovulation. Suite à l'expulsion de l'ovocyte, processus qui intervient aux alentours du 14^e jour du cycle, une nouvelle phase démarre : la phase lutéale. Lors de cette phase, le follicule ayant expulsé l'ovocyte subit des changements morphologiques : il devient alors un corps jaune. Ce corps jaune va, sous l'effet de la LH, sécréter de la progestérone et des estrogènes. Lors de cette phase, la progestérone synthétisée par le corps jaune va permettre d'assurer différentes fonctions indispensables au maintien et à la survie de l'ovule au sein de l'utérus. Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune va involuer au bout des 14 jours. Les taux d'œstrogènes et de progestérone vont alors diminuer et un nouveau cycle démarrera [4].

1.2. Les cancers de l'ovaire

Les cancers sont caractérisés par une prolifération incontrôlée de cellules anormales dites cancéreuses, leur apparition étant favorisée par des facteurs génétiques et/ou environnementaux. La transformation de cellules saines en cellules cancéreuses peut se produire dans divers organes, formant ainsi une masse appelée tumeur. Dans certains cancers de stade avancé, les cellules cancéreuses peuvent se disséminer dans la circulation sanguine et atteindre d'autres organes, phénomène susceptible de provoquer une défaillance multiviscérale pouvant mener au décès [1]. Les cancers de l'ovaire peuvent être classés en différents sous-types en fonction de la pathogenèse, du profil histologique et moléculaire ou encore du pronostic qui y sont associés.

1.2.1. Classification histologique

La classification histologique des cancers ovariens fait intervenir les 3 constituants principaux de l'ovaire, à savoir les cellules épithéliales qui forment la couche externe de l'ovaire, les cellules germinales qui sont à l'intérieur de l'ovaire et qui se développent en ovocytes, et les cellules stromales qui forment le tissu conjonctif de l'ovaire. Si 90% des cancers de l'ovaire sont des carcinomes, tumeurs se développant à partir des cellules épithéliales, il existe également des cancers de l'ovaire non-épithéliaux tels que les tumeurs malignes germinales ou encore les tumeurs du stroma et des cordons sexuels (Figure 3) [5].

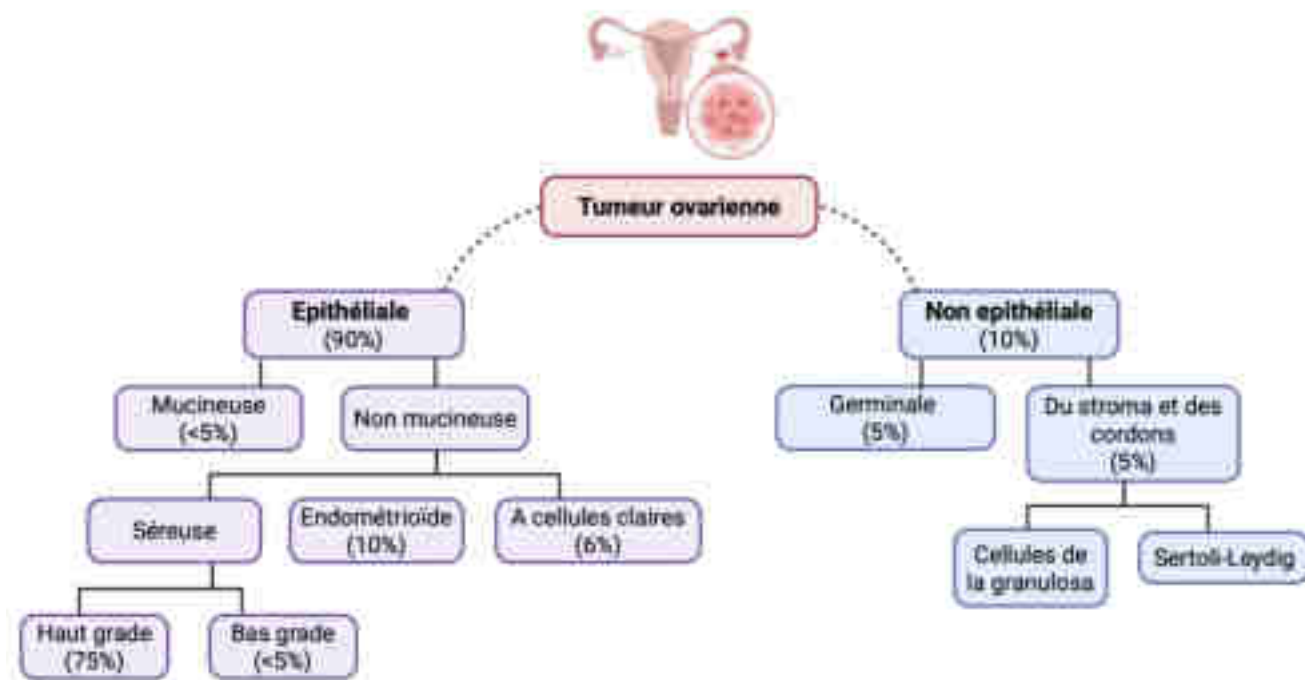


Figure 3 | Classification histologique des tumeurs ovariennes et fréquence des différents sous-types, reproduit de [6-8]

1.2.1.1. Carcinomes de l’ovaire

Selon la classification des tumeurs génitales de la femme établie par l’Organisation Mondiale de la Santé, les cancers épithéliaux de l’ovaire sont divisés en 5 sous-types histologiques majeurs : les carcinomes séreux de haut grade, les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes endométrioïdes, les carcinomes à cellules claires et les carcinomes mucineux (Tableau 1).

Tableau 1 | Classification histologique et caractéristiques des tumeurs épithéliales de l’ovaire, tiré de [9]

	High-Grade Serous Carcinoma	Low-Grade Serous Carcinoma	Endometrioid Carcinoma	Clear Cell Carcinoma	Mucinous Carcinoma
Percentage of all ovarian carcinomas	70%	5%	10%	6-10%	3-4%
Site of origin	Fallopian tube	Endosalpingiosis/ Fallopian tube	Endometrium	Endometrium	Teratoma/ Unknown
Precursor lesion	Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)	Serous borderline tumor	Atypical endometrioid/ endometrioid borderline tumor	Atypical endometrioid/ clear cell borderline tumor	Mucinous borderline tumor
Hereditary cancer syndrome	BRCA1/2- associated hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)	-	Lynch syndrome	Lynch syndrome	-
Molecular alterations	TP53 BRCA1/2 HRD Chromosomal instability Copy-number alterations	KRAS NRAS BRAF HER2	CTNNB1 PIKCA PTEN KRAS ARID1A MSI POLE TP53	ARID1A PIKCA PTEN MSI	CDKN2A copy-number loss KRAS HER2 amplification TP53

ARID1A : Protéine A1 contenant un domaine d'interaction riche en AT ; BRAF : *v-ras murine sarcoma viral oncogene homolog B1* ; BRCA : Breast Cancer ; CDKN2A : *Cyclin dependent kinase inhibitor 2A* ; CTNNB1 : β -caténine ; HRD : Déficience de la recombinaison homologue ; HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* ; KRAS : *Kirsten rat sarcoma viral oncogene* ; MSI : Instabilité des microsatellites ; NRAS : *Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog* ; PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase ; POLE : ADN polymérase ϵ ; PTEN : *Phosphatase and tensin homolog* ; TP53 : *Tumor Protein 53*

En 2010, Kurman et Shih ont classé ces sous-types de carcinomes en 2 groupes distincts, dont les carcinomes de type 1 comprenant les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes endométrioides de bas grade, les carcinomes à cellules claires et les carcinomes mucineux. Les carcinomes de type 2 sont quant à eux composés des carcinomes séreux de haut grade, des carcinomes endométrioides de haut grade et des carcinosarcomes. L'une des principales caractéristiques qui a conduit à diviser les cancers épithéliaux de l'ovaire en 2 groupes distincts est la relation entre les différents sous-types histologiques et les lésions dont ils proviennent. En effet, les carcinomes de type 1 se développent à partir de lésions précurseurs bénignes bien établies, notamment des tumeurs prolifératives. En revanche, on pense que les tumeurs de type 2 se développent *de novo* à partir de l'épithélium de surface de l'ovaire car aucune lésion précurseur apparente n'a été identifiée. Récemment, des études ont montré que de nombreux carcinomes de type 2 se développent à partir d'un carcinome intraépithélial de la trompe de Fallope, généralement situé dans la fimbria [10]. Ces deux types de carcinomes se distinguent également par d'autres caractéristiques telles que leur pronostic, leur progression, ou encore leur réponse à la chimiothérapie. Si les carcinomes de type 1 sont associés à un bon pronostic, ceux de type 2 sont des

formes particulièrement agressives associées à un mauvais pronostic due à une progression rapide de la tumeur.

Les altérations moléculaires à l'origine de la tumorigenèse diffèrent en fonction des sous-types de carcinomes (Figure 4). Si les carcinomes de type 2 sont associés à des mutations de TP53 de l'ordre de 95% et à des anomalies de la recombinaison homologe assez fréquentes, ceux de types 1 sont plutôt caractérisés par une faible instabilité génomique et des mutations TP53 assez rares. Les différences observées dans les profils moléculaires de ces sous-types constituent donc une variabilité dans la réponse aux traitements qu'il est nécessaire de prendre en compte.

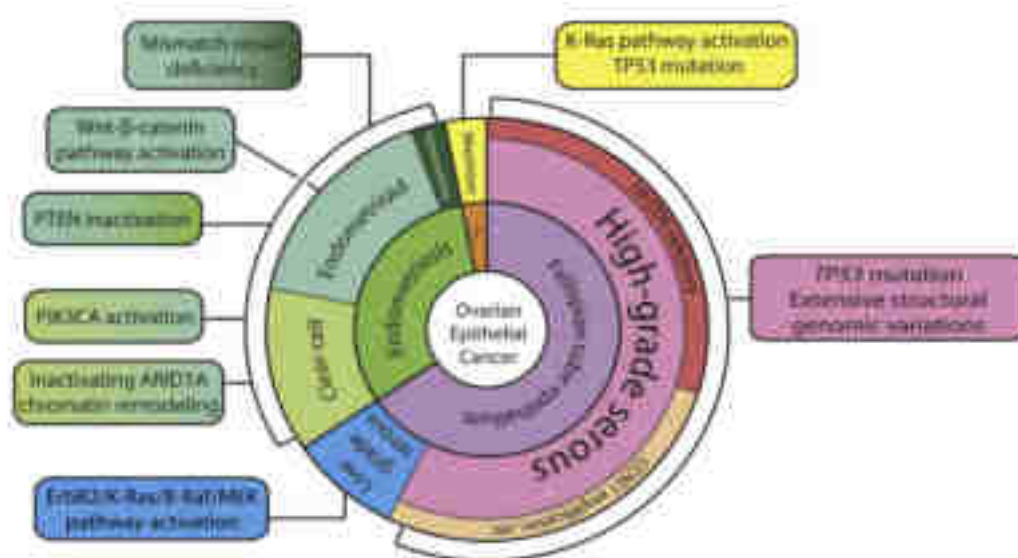


Figure 4 | Classification des altérations moléculaires en fonction du sous-type histologique de carcinome de l'ovaire, tiré de [11]

ARID1A : Protéine A1 contenant un domaine d'interaction riche en AT ; BRAF : *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1* ; ErbB2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* ; KRAS : *Kirsten rat sarcoma viral oncogene* ; MEK : *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase* ; PI3K : *Phosphoinositide 3-Kinase* ; PTEN : *Phosphatase and tensin homolog* ; TP53 : *Tumor Protein 53*

a. Carcinome de l'ovaire séreux de haut grade

Le carcinome de l'ovaire séreux de haut grade (CSHG) est le carcinome de l'ovaire le plus fréquent, avec une prévalence de l'ordre de 75% [12]. C'est un carcinome plus souvent diagnostiqué à un stade avancé, à un âge médian de 63 ans et qui est associé à un taux de survie globale à 5 ans assez faible, allant de 10 à 40%. Ce type de carcinome se développe dans 80% des cas à l'extrémité distale de la trompe de Fallope, à partir d'une lésion précurseur connue sous le nom de carcinome tubaire intraépithélial séreux (STIC) [9].

Il existe deux types histologiques de CSHG, dont l'histotype classique qui est associée à des caractéristiques architecturales variables, y compris des modèles de croissance papillaire, micro

papillaire et solide. Cet histotype classique est également associé à un pléomorphisme nucléaire marqué, c'est-à-dire à une variation importante de la forme et de la taille des noyaux cellulaires, ainsi qu'à un index mitotique élevé témoin d'une agressivité tumorale importante. Le second histotype de CSHG est le variant SET (*Solid, Endometrioid-like, Transitional-like*), un variant associé à un carcinome solide, pseudo-endométrioidé et transitoire. Ce type de CSHG est plus agressif et est caractérisé par des nappes solides de cellules simulant des carcinomes endométrioides et/ou des carcinomes à cellules transitionnelles. Le variant SET est également caractérisé par un index mitotique encore plus élevé que dans l'histotype classique, ainsi qu'à un nombre élevé de lymphocytes d'infiltration tumorale.

Ces deux histotypes de CSHG sont associés à des altérations moléculaires bien particulières. En effet, ce type de carcinome est associé à des mutations du gène suppresseur de tumeur TP53, un facteur de transcription qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire [13]. L'analyse mutationnelle effectuée par l'atlas du génome du cancer sur plusieurs centaines de CSHG a en effet démontré que 96% de ces carcinomes présentaient des mutations de TP53 (*Tumor Protein 53*). Des mutations germinales et somatiques des gènes *Breast Cancer 1* et *2* (BRCA), des gènes impliqués dans la recombinaison homologue (RH), ont également été détectées dans 22 % des cas. D'autres caractéristiques moléculaires ont été identifiées telles que des altérations somatiques du nombre de copies qui sont corrélées à une instabilité génomique, à l'amplification de la cycline E1 (CCNE1), un oncogène associé à un mauvais pronostic et à une résistance aux sels de platine [14]. Plusieurs études moléculaires suggèrent que la carcinogenèse séreuse de haut grade est initiée par une perte précoce de TP53, suivie d'une perte de BRCA qui entraîne une perturbation de la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Suite à cela, une instabilité chromosomique et des altérations du nombre de copies se manifestent et représentent ainsi le principal déterminant de la progression du CSHG.

b. Carcinome de l'ovaire séreux de bas grade

Le carcinome de l'ovaire séreux de bas grade (CSBG) représente environ 3% des carcinomes de l'ovaire. L'âge médian lors du diagnostic de ce carcinome est de 43 ans. Tout comme le CSHG, ce type de carcinome prend son origine dans la trompe de Fallope, mais se développe en revanche à partir de tumeurs séreuses borderline. Les tumeurs séreuses borderline de l'ovaire sont des lésions qui se trouvent à la frontière entre les tumeurs bénignes, appelés cystadénomes, et les tumeurs malignes. Elles sont d'aspect papillaire et sont caractérisées par des atypies nucléaires qui restent limitées à l'épithélium de surface. Si ces lésions viennent à infiltrer le stroma ovarien, on parlera alors de carcinome de l'ovaire séreux de bas grade. Le CSBG est composé d'une population homogène de petites cellules au cytoplasme peu abondant, disposées en petites papilles. Contrairement au CSHG, les cellules tumorales présentent une atypie nucléaire légère à modérée sans pléomorphisme.

Sur le plan moléculaire, le CSBG est associé à des mutations des gènes KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*), NRAS (*Neuroblastoma RAS*), BRAF (*V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B*) et HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*). Ces altérations semblent être précoces puisqu'elles ont notamment été identifiées dans des cas de cystadénomes bénins ou encore de tumeurs séreuses borderline. La mutation KRAS a été particulièrement associée à un pronostic sombre et à un taux de récurrences plus élevé, tandis que la mutation BRAF a démontré une corrélation statistiquement significative à un meilleur pronostic. Les mutations des oncogènes KRAS, NRAS, BRAF, et HER2 observées dans le CSBG entraînent une activation constitutive de la voie de transduction du signal MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), une voie de signalisation intracellulaire qui régule un certain nombre d'activités cellulaires essentielles telles que la prolifération, la survie, la migration ou encore l'angiogenèse. Ainsi, l'activation constitutive de la voie MAPK est susceptible de provoquer une prolifération incontrôlée des cellules tumorales [15].

c. Carcinome endométriöde

Le carcinome endométriöde (CE) représente environ 10% des carcinomes ovariens ce qui en fait le deuxième histotype le plus commun après le CSHG. L'âge médian lors du diagnostic de ce carcinome est de 51 ans. Les CE sont associés dans 15 à 20 % des cas à un carcinome endométrial. La plupart des CE sont fréquemment associées à une endométriose ou contiennent des zones d'adénofibrome endométriöde et de tumeur endométriöde dite borderline. Les CE présentent une architecture cribriforme, labyrinthique ou glandulaire avec une différenciation squameuse fréquente.

L'analyse des CE effectuée par l'atlas du génome du cancer a permis de mettre en évidence 4 types moléculaires de CE bien distincts : le premier profil dit "ultramuté", caractérisé par des mutations du domaine exonucléase de l'ADN polymérase ϵ (POLE), une enzyme impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN. Le second profil est dit "hypermuté" et est caractérisé par une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN, dit "*mismatch repair*" (MMR) [16]. Le troisième profil moléculaire est caractérisé par des mutations de TP53, comme c'est le cas dans le CSHG. Le quatrième profil moléculaire, qui est le plus fréquent, n'est pas un profil moléculaire spécifique puisqu'il n'est pas associé à des altérations moléculaires spécifiques, contrairement aux 3 profils décrits précédemment.

Outre les 4 profils moléculaires décrits, le CE est associé à un certain nombre d'altérations moléculaires dont la plus fréquente est la mutation de CTNNB1, le gène qui code pour la β -caténine. La β -caténine est une protéine impliquée dans la voie de signalisation du Wnt (*Wingless*) et a un rôle dans l'adhésion cellulaire, la signalisation cellulaire ou encore la transcription des gènes. Les mutations du gène CTNNB1 sont associées à des tumeurs de bas grade et à un bon pronostic, à l'inverse des CE mutés TP53 qui sont associés à des tumeurs de haut grade et à un pronostic plus sombre.

Dans ce type de carcinome, on peut également trouver des mutations qui interviennent dans la voie de signalisation du PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase), notamment des mutations activatrices de PIK3CA. Une hyperactivité de la voie PI3K / AKT (Protéine Kinase B) / mTOR (*Mammalian Target Of Rapamycin*) aura pour conséquences une diminution de l'apoptose et une exacerbation de la prolifération des cellules tumorales. Le gène PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*) est un gène suppresseur de tumeur qui est également impliqué dans la voie de signalisation du PI3K. Il a notamment été démontré que ce gène est muté dans environ 20 % des cancers de l'ovaire, ce type de mutation étant responsable d'une hyperactivation de la voie du PI3K, tout comme les mutations affectant PIK3CA.

Des mutations dans le gène ARID1A (Protéine A1 contenant un domaine d'interaction riche en AT) et la perte d'expression de la protéine codée par ce gène, BAF250a, ont également été démontrées dans 30 % des CE. ARID1A est un composant d'un complexe multiprotéique de remodelage de la chromatine, connu sous le nom de SWI / SNF (*Switch / Sucrose Non-Fermenting*) et est décrit dans la littérature comme un gène suppresseur de tumeur [9].

d. Carcinome à cellules claires

Les carcinomes ovariens à cellules claires (CCC) représentent environ 6% des carcinomes ovariens et sont, le plus souvent, diagnostiqués à des stades précoces. Histologiquement, les CCC ovariens se présentent principalement comme de grosses masses unilatérales, d'aspect kystique et solide, contenant souvent des foyers d'endométriose et présentant une combinaison d'une variété de modèles et de types de cellules. Trois modèles architecturaux classiques sont décrits : papillaire, tubulocystique et solide. Les cellules tumorales présentent un index mitotique relativement faible et sans pléomorphisme significatif. La présence d'un cytoplasme clair ne permet pas à elle seule d'établir le diagnostic de CCC étant donné que d'autres histotypes de tumeurs ovariennes (CE et CSHG) peuvent présenter des cellules à cytoplasme clair. En revanche, trois éléments microscopiques caractéristiques peuvent aider à diagnostiquer un CCC : la présence de papilles complexes multiples, une membrane basale hyaline dense ou un stroma mucoïde qui s'étend au cœur des papilles ainsi que des corps hyalins. Les CCC sont typiquement associés à l'endométriose et à des composants à cellules claires borderline et/ou des adénofibromes.

Sur le plan moléculaire, ce type de carcinome est caractérisé par des mutations du gène ARID1A observées dans la moitié des cas. Les mutations PIK3CA sont également présentes dans 30 à 40 % des cas de CCC et coexistent souvent avec des altérations du gène ARID1A. Parmi les autres altérations trouvées dans les CCC, des mutations de PTEN et/ou une perte d'hétérozygotie ont été décrites dans 5 à 20 % des tumeurs. Certaines études ont montré qu'une proportion de CCC de moins de 10 % présente des mutations germinales dans les gènes codant pour les protéines du système MMR et sont associés au syndrome de Lynch, un syndrome génétique qui sera décrit plus tardivement. Certains CCC sont donc,

comme c'est le cas pour les CE, caractérisés par une instabilité des microsatellites en raison d'une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN [5-6].

e. Carcinome mucineux

Les carcinomes mucineux de l'ovaire (CM) représentent une proportion de 3 à 4% des carcinomes de l'ovaire. Si certains cas de CM dérivent de tératomes ovariens, leur origine est méconnue dans la plupart des cas. Les CM sont généralement des masses kystiques de grande taille, unilatérales, et contenant un liquide mucineux. Elles présentent souvent des zones papillaires et solides qui peuvent être molles et mucoïdes ou fermes. Les CM sont typiquement hétérogènes sur le plan morphologique et peuvent présenter un mélange de composants bénins, borderline et carcinomateux. Les CM peuvent présenter deux types de croissance : soit un type expansif sans invasion stromale évidente mais avec des glandes malignes dos à dos ou complexes avec un stroma minimal ou absent, soit un type infiltrant caractérisé par une invasion stromale et fréquemment associé à une réaction stromale desmoplastique. Le modèle de croissance expansif est associé à un pronostic plus favorable que le modèle infiltrant.

Les altérations moléculaires les plus fréquentes dans ce type de carcinome sont diverses et incluent notamment la perte du nombre de copies du gène *CDKN2A* (*Cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) (76%). *CDKN2A* est un gène qui code pour p16 et p14ARF, deux protéines qualifiées de "gène suppresseur de tumeurs" dont la régulation négative a pour conséquence de favoriser la prolifération tumorale. Le MC est également caractérisé par des mutations de *KRAS* et de *TP53* (64%). L'amplification de *HER2* (26%) et les mutations de *BRAF*, *PIK3CA* et *ARID1A* (8-12%) font également partie des altérations moléculaires les plus fréquentes. Les altérations de *KRAS* ou de *CDKN2A* ont été identifiées dans les lésions précurseurs et sont donc considérées comme des altérations qui surviennent précocement [9, 17].

1.2.1.2. Cancers non-épithéliaux de l'ovaire

Les tumeurs ovariennes non épithéliales constituent un groupe rare de tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules germinales, des cellules des cordons sexuels, ou encore des cellules stromales de l'ovaire (Tableau 2). Les tumeurs ovariennes non épithéliales représentent environ 10 % des cas de tumeurs ovariennes et incluent les tumeurs germinales ovariennes malignes (TGM), les tumeurs du stroma et des cordons sexuels (TSCS). Ces catégories sont elles-mêmes subdivisées en une multitude de groupes histologiquement différents. La rareté et l'hétérogénéité des tumeurs ovariennes non épithéliales constituent une problématique de santé puisqu'elles se traduisent notamment par une pénurie de données pour guider les soins des patientes atteintes de ces tumeurs. Généralement, les tumeurs ovariennes non épithéliales atteignent des patientes plus jeunes que celles qui sont atteintes de

cancers épithéliaux, certaines de ces tumeurs apparaissant principalement chez les enfants, les adolescents ou les jeunes adultes. Ainsi, la préservation de la fertilité et la prévention de la toxicité à long terme de la chimiothérapie constituent un réel enjeu chez les jeunes patientes touchées par ce type de tumeurs. Généralement, les tumeurs ovariennes non épithéliales sont détectées à un stade précoce et sont associées à un pronostic favorable [18].

Tableau 2 | Classification histologique et caractéristiques génétiques des tumeurs non-épithéliales de l’ovaire, tiré de [18]

Histological Subtypes	Common Genetic Alterations
<i>Malignant germ cell tumors</i>	<i>Low mutational burden, marked aneuploidy</i>
Dysgerminoma	KIT mutations (30–50%) Chromosome 12p gain (contains KRAS) (up to 80%)
Immature teratoma	Copy-neutral LOH* (100%)
Yolk sac tumor	PI3K/AKT/mTOR amplifications (~40%) KIT mutations (~55%) Chromosome 12p gain (contains KRAS) (~60%) TGF-β/BMP and Wnt/β-catenin signaling
Embryonal carcinoma	CD30 expression (~80%)
Mixed germ cell tumor	Chromosome 12p gain (contains KRAS) (~40%)
Choriocarcinoma	Wnt/β-catenin signaling
<i>Sex cord-stromal tumors</i>	
Adult granulosa cell tumor	FOXL2 C134W mutation (> 95% of tumors) TERT mutations (~40%) AKT1 amplification (~60%) Trisomy 8, 9, 12, or 14 Monosomy 22, 16
Juvenile granulosa cell tumor	AKT1 duplication/activation (~60%) GNAS mutations (gsp) (~30%) Germline IDH1/2 (Ollier disease, Maffucci syndrome) (rare)
Sertoli–Leydig cell tumor	Germline and somatic DICER1 mutations (60%)

AKT : Protéine kinase B ; BMP : *Bone Morphogenetic Protein* ; FOXL2 : *Forkhead Box L2* ; GNAS : *Guanine nucleotide-binding protein alpha stimulating* ; IDH : Isocitrate Déhydrogénase ; LOH : *Loss of Heterozygosity* ; mTOR : *Mammalian Target Of Rapamycin* ; PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase ; TERT : Transcriptase inverse de la télomérase ; TGF-β : *Transforming Growth Factor Beta* ; Wnt : *Wingless*

a. Tumeurs germinales ovariennes malignes

Les TGM représentent le groupe le plus courant de tumeurs ovariennes non épithéliales. Chez les enfants, elles représentent la majorité (75%) des tumeurs ovariennes malignes et surviennent principalement chez les adolescents et les jeunes adultes. Les types les plus courants de TGM sont le dysgerminome et le tératome immature qui représentent 65 à 70% des TGM, suivis par les tumeurs du sac vitellin et les tumeurs germinales mixtes. Ces tumeurs reflètent le potentiel pluripotent des cellules germinales primordiales à se différencier en tous les tissus somatiques (endoderme, mésoderme, ectoderme) et extra-embryonnaires. Les données disponibles sur le profil moléculaires des TGM

suggèrent qu'elles sont caractérisées par une faible charge mutationnelle avec une aneuploïdie marquée. On suppose que ce schéma résulte d'une ségrégation anormale des chromosomes au cours de la méiose et/ou de la mitose. Parmi les TGM, on retrouve plusieurs sous-types associés à des altérations génétiques spécifiques, bien que les données génomiques sur ce type de tumeurs soient peu nombreuses.

La TGM la plus fréquente est le dysgerminome, représentant entre 65 à 70% des cas de TGM. Dans le dysgerminome, des mutations et des amplifications du gène KIT ont été retrouvées dans 30 à 50% des cas, KIT étant un récepteur à activité tyrosine kinase qui peut entraîner l'activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaires, notamment les voies MAPK, PI3K-AKT-mTOR et JAK/STAT (*Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription*). Ce type de TGM est également caractérisé par des gains chromosomiques du bras 12p contenant KRAS dans environ 80% des cas.

Le second sous-type le plus fréquent est le tératome immature, représentant environ 30 à 35% des TGM. Contrairement aux autres TGM, le tératome immature est typiquement diploïde, et le gain de chromosome 12p et les mutations KIT/KRAS sont plutôt rares. Il est en effet caractérisé par une perte d'hétérozygotie dans la majorité des cas.

Les tumeurs du sac vitellin représentent quant à elles 15% des TGM. Elles sont généralement aneuploïdes et présentent des altérations caractéristiques du nombre de copies, notamment un gain du chromosome 12p dans environ 60% des tumeurs. Dans ce type de tumeurs, on peut trouver des altérations de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (72%). Les études d'expression génétique suggèrent aussi que les voies de signalisation TGF- β /BMP (*Transforming Growth Factor Beta / Bone Morphogenetic Proteins*) et Wnt/ β -caténine sont activées dans ce type de tumeurs. Tout comme le dysgerminome, ces tumeurs sont également caractérisées par des mutations du gène KIT dans environ 55% des cas.

Il existe d'autres sous-types de TGM plus rares, comme les carcinomes embryonnaires, les tumeurs à cellules germinales mixtes et les choriocarcinomes [18].

b. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels

Les tumeurs malignes du cordon sexuel et du stroma (TSCS) proviennent du cordon sexuel primitif et/ou des cellules stromales des gonades, y compris les cellules de la granulosa, de la thèque, de Sertoli ou de Leydig, ainsi que les fibroblastes. Les TSCS sont assez rares et touchent principalement les femmes d'âge moyen. Contrairement aux TGM, les TSCS ne se caractérisent pas par une instabilité génomique généralisée avec des variations du nombre de copies, bien que des anomalies chromosomiques récurrentes aient également été décrites.

Les sous-types les plus courants de TSCS sont les tumeurs des cellules de la granulosa, qui représentent plus de 70% des TSCS. Les études génomiques démontrent qu'une unique mutation somatique de FOXL2 (*Forkhead Box L2*) est quasiment omniprésente dans les tumeurs des cellules de la granulosa

adultes, se produisant dans 97% des cas. Comme certaines tumeurs de la granulosa adultes peuvent être difficiles à diagnostiquer sur la base de l'histologie et de l'immunohistochimie seules, FOXL2 a été suggéré pour le diagnostic moléculaire de ces tumeurs. FOXL2 est un facteur de transcription qui intervient dans la régulation de la production d'hormones, du cycle cellulaire et de l'apoptose. Des mutations de la transcriptase inverse de la télomérase (TERT), la sous-unité catalytique centrale de la télomérase, sont également fréquentes dans les tumeurs des cellules de la granulosa adulte. Une mutation spécifique dans le promoteur du gène TERT a notamment été trouvée dans 40% des cas et est associée à des tumeurs de la granulosa plus agressives. La plupart des tumeurs des cellules de la granulosa sont diploïdes, mais des altérations récurrentes du nombre de copies chromosomiques, y compris la trisomie 12, 14 et la monosomie 22, ont été décrites.

Les tumeurs des cellules de Sertoli-Leydig sont les seconds types de TSCS les plus fréquents et sont généralement détectées à un stade précoce. Des mutations de DICER1 ont été décrites dans environ 60 % des tumeurs de Sertoli-Leydig, DICER1 étant un membre de la famille des ribonucléases III impliqué dans la régulation transcriptionnelle via la modulation des microARNs. Des mutations de FOXL2 ont également été décrites dans 10 à 20 % des tumeurs de Sertoli-Leydig [18].

1.2.2. Classification FIGO

Les cancers de l'ovaire peuvent être classés en différents stades en fonction de l'étendue des lésions cancéreuses au moment du diagnostic. Pour cela, le comité d'oncologie gynécologique de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) a émis en 2014 une classification pour le cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope et du péritoine (Tableau 3).

Cette classification est caractérisée par 4 stades principaux, le stade 1 étant associé à une tumeur confinée aux ovaires ou aux trompes de Fallope, le stade 2 étant caractérisé par une extension pelvienne ou par un cancer péritonéal, le stade 3 étant associé à des métastases au sein du péritoine et le stade 4 étant associé à des métastases à l'extérieur du péritoine. En parallèle de la stadification proposée par le comité de la FIGO, on trouve également la classification TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) qui permet de caractériser les tumeurs en fonction de 3 éléments : T, la taille et/ou les caractéristiques de la tumeur primitive, N, la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques qui entourent l'organe et M, le développement de métastases dans d'autres parties du corps. La connaissance du stade du cancer de l'ovaire, en plus du sous-type histologique, est indispensable pour élaborer un traitement adapté et ainsi prévoir la réponse à ce traitement [19].

Tableau 3 | Classification FIGO de la stadification du cancer de l’ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine, tiré de [19]

Stage I: Tumor confined to ovaries or fallopian tubes	T1-N0-M0
IA: Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a-N0-M0
IB: Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b-N0-M0
IC: Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:	
IC1: Surgical spill	T1c1-N0-M0
IC2: Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface	T1c2-N0-M0
IC3: Malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1c3-N0-M0
Stage II: Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer	T2-N0-M0
IIA: Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries	T2a-N0-M0
IIB: Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b-N0-M0
Stage III: Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes, or peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3-N0-N1-M0
IIIA1: Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):	T1/T2-N1-M0
IIIA1(i) Metastasis up to 10 mm in greatest dimension	
IIIA1(ii) Metastasis more than 10 mm in greatest dimension	
IIIA2: Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a2-N0/N1-M0
IIIB: Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b-N0/N1-M0
IIIC: Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)	T3c-N0/N1-M0
Stage IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastases	Any T, any N, M1
Stage IVA: Pleural effusion with positive cytology	
Stage IVB: Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)	

1.3. Épidémiologie

En France, 433 136 nouveaux cas de cancers ont été recensés en 2023 dont 245 610 cas de cancers chez l’homme et 187 526 cas de cancers chez la femme. Parmi 187 526 nouveaux cas de cancer chez la femme, 5348 sont des cas de cancer de l’ovaire ce qui en fait le dixième cancer le plus fréquent en France. Une réduction du nombre de nouveaux cas de 1,2% a été observée entre 2010 et 2023. Le cancer de l’ovaire a provoqué 3400 décès en 2021 et représente la cinquième cause de mortalité par cancer. Entre 2011 et 2021, une réduction du nombre de décès dû au cancer de l’ovaire de 2,3% par an a été constatée.

A l’échelle mondiale, le cancer de l’ovaire est le huitième néoplasme malin le plus fréquent avec une incidence de 324 603 nouveaux cas en 2022, et est la huitième cause de décès par cancer chez la femme. En 2022, le cancer de l’ovaire a provoqué 206 956 décès dans le monde (Figure 5).

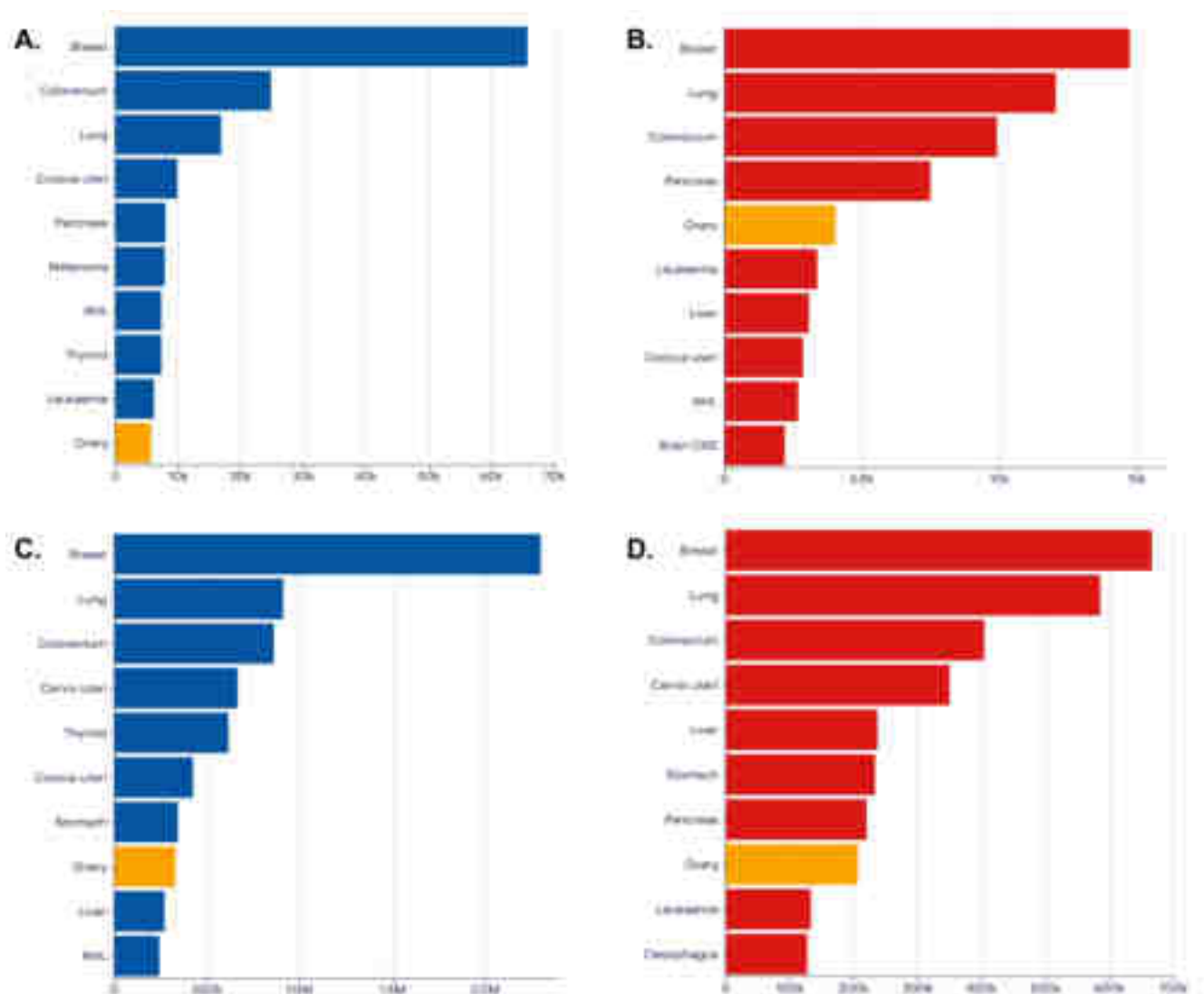


Figure 5 | Incidence et mortalité du cancer de l’ovaire en France et dans le monde en 2022, tiré de [20]
A : nombre de nouveaux cas de cancer de l’ovaire en France ; **B** : nombre de décès dus au cancer de l’ovaire en France ; **C** : nombre de nouveaux cas de cancer de l’ovaire dans le monde ; **D** : nombre de décès dus au cancer de l’ovaire dans le monde

L'âge médian au moment du diagnostic du cancer de l’ovaire est de 70 ans [21]. Le cancer de l’ovaire est un cancer associé à un pronostic intermédiaire caractérisé par une survie nette à 5 ans comprise entre 20% et 80%. Même si elle reste basse du fait de la fréquence des stades évolués au diagnostic, la survie nette standardisée à 1 an et à 5 ans s’est améliorée entre 1990 et 2015, passant de 67% à 81% à 1 an et de 33% à 47% à 5 ans, probablement en raison d’un diagnostic plus précoce et d’une amélioration du traitement au cours des deux dernières décennies (Figure 6) [22].

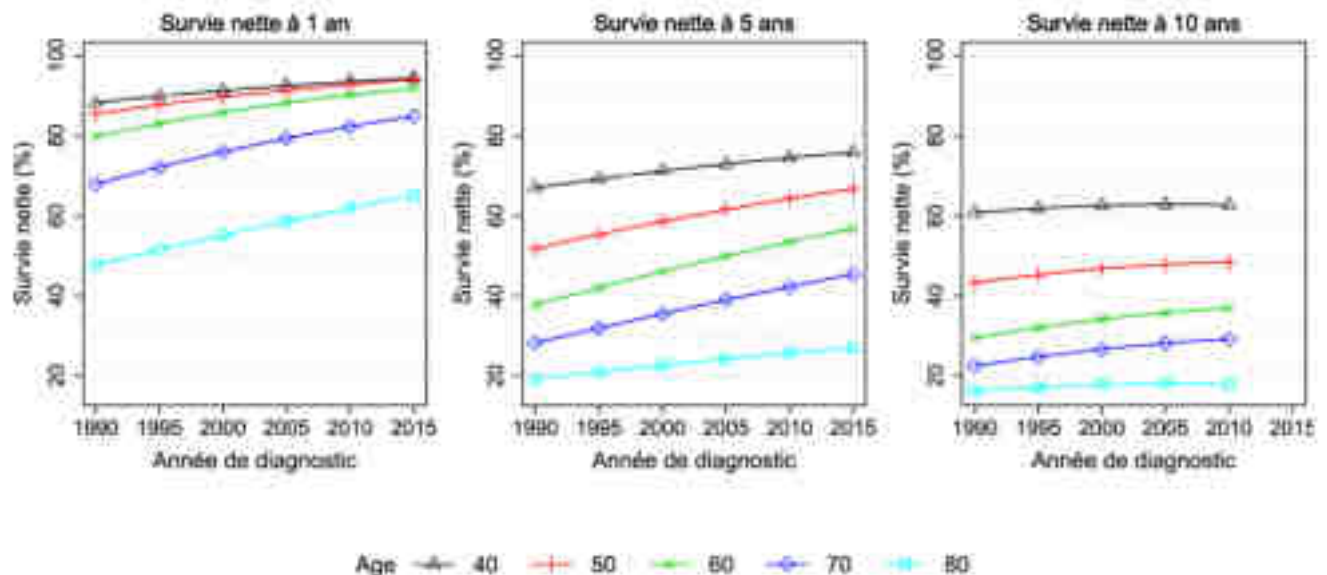


Figure 6 | Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic du cancer de l'ovaire pour différents âges, tiré de [22]

1.4. Facteurs de risques

1.4.1. Facteurs de risques non modifiables

a. Âge

L'âge est l'un des principaux facteurs de risque du cancer de l'ovaire, l'incidence de ce cancer étant plus importante chez les femmes de plus de 65 ans. Si la relation entre l'âge et le pronostic associé au cancer de l'ovaire varie en fonction des femmes, il a été démontré que le pronostic est meilleur chez les femmes jeunes. Un âge avancé au moment du diagnostic est associé à un cancer plus agressif et à un taux de survie plus faible. Un âge supérieur à 64 ans est en effet considéré comme un facteur prédictif de mortalité chez les personnes atteintes d'un cancer de l'ovaire [23].

b. Facteurs génétiques

Les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire ou de cancer du sein constituent un facteur de risque majeur de cancer de l'ovaire. Des études ont en effet démontré que les femmes ayant une mère et/ou une sœur atteinte d'un cancer de l'ovaire, du sein ou de l'utérus avaient un risque plus important de développer un cancer de l'ovaire.

Outre les antécédents familiaux, d'autres facteurs génétiques ont un impact sur le développement des cancers de l'ovaire. Parmi ces facteurs, on trouve les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, deux gènes impliqués dans diverses voies de signalisation cellulaire dont la principale étant la réponse aux dommages causés à l'ADN. Or, certains cancers du sein ou de l'ovaire dits familiaux sont caractérisés

par des mutations germinales des gènes BRCA1 et/ou BRCA2, se traduisant ainsi par une déficience de la recombinaison homologe, un système de réparation des lésions d'ADN double brin [24].

Le syndrome de Lynch est également une anomalie génétique qui expose à une prédisposition génétique dans le contexte du cancer de l'ovaire. C'est un syndrome autosomal dominant caractérisé par des mutations héréditaires sur l'un des quatre gènes de réparation des mésappariements, une voie de réparation de l'ADN [23].

c. Exposition prolongée aux estrogènes

Plusieurs études montrent qu'une exposition prolongée aux estrogènes au cours de la vie peut favoriser le développement du cancer de l'ovaire. En effet, les estrogènes synthétisés au cours de la stéroïdogenèse sont capables d'activer diverses voies de signalisation, notamment la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires aux estrogènes. Lorsque les estrogènes se lient aux récepteurs nucléaires, ces récepteurs forment des dimères qui vont se fixer sur des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse aux œstrogènes, provoquant ainsi la transcription de gènes cibles. Ils sont également capables d'activer le récepteur à l'œstrogène couplé aux protéines G (GPER) qui va lui-même activer la signalisation de protéines dont PI3K, ERK (*Extracellular signal-regulated kinases*) et EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Ces protéines font partie de voies de signalisation impliquées dans la prolifération, l'apoptose, la différenciation ou encore la néoangiogenèse. Enfin, le métabolisme des estrogènes concourt également au développement de tumeurs puisqu'il induit la formation de métabolites réactifs capables de générer des adduits mutagènes de l'ADN. Les radicaux libres issus du métabolisme des œstrogènes peuvent induire des mutations dont l'accumulation peut provoquer une transformation néoplasique des cellules (Figure 7) [25].

Une exposition prolongée aux estrogènes peut se traduire par des premières menstruations précoces, avant l'âge de 12 ans, ou encore par une ménopause tardive, après l'âge de 52 ans. Elle peut également se traduire par une absence de grossesse chez la femme, étant donné que le taux d'estrogènes diminue fortement au cours de la grossesse. L'obésité et/ou le diabète sont également des facteurs à prendre en compte dans ce contexte étant donné qu'ils sont fréquemment associés à une augmentation de la synthèse des précurseurs de la stéroïdogenèse, dont le cholestérol. Ainsi, ils peuvent provoquer une augmentation de la synthèse d'estrogènes. L'obésité est également susceptible de provoquer une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, un déséquilibre des adipokines ou encore une hyperinsulinémie qui contribuent à un risque élevé de malignité [26].

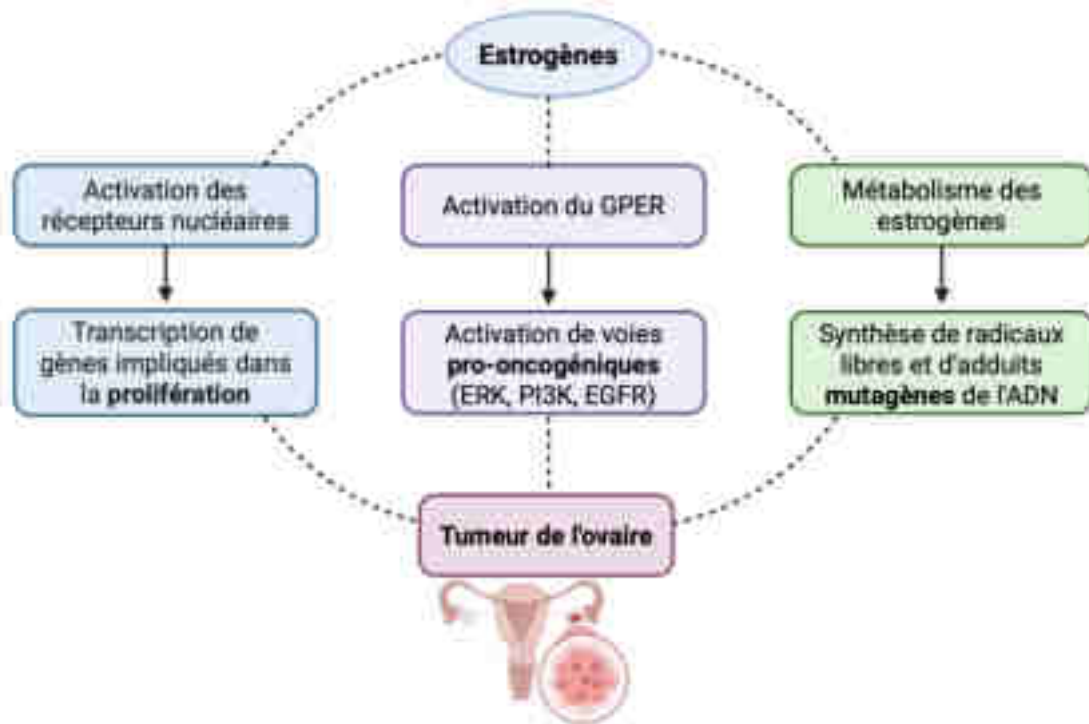


Figure 7 | Implication des estrogènes dans des voies de signalisation stimulant le processus de tumorigénèse dans les cellules des trompes de Fallope et des ovaires, tiré de [25]

ADN : Acide désoxyribonucléique ; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique ; ERK : Kinase régulée par un signal extracellulaire ; GPER : Récepteur à l'œstrogène couplé aux protéines G ; PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

d. Endométriose

L'endométriose est caractérisée par la présence et la croissance d'un épithélium et d'un stroma glandulaire de type endométrial en dehors de l'utérus. C'est une pathologie gynécologique chronique et dépendante des estrogènes. Bien que l'endométriose soit une affection bénigne, elle présente des caractéristiques souvent rencontrées dans les tumeurs malignes telles que la dissémination locale et à distance, l'invasion cellulaire et l'endommagement des tissus adjacents [28]. En 1925, Sampson a évoqué un potentiel lien entre l'endométriose et le cancer de l'ovaire sur la base de la théorie des changements malins de l'endométriose. Divers facteurs semblent impliqués dans l'apparition du cancer de l'ovaire associé à l'endométriose, notamment une inflammation, une mutation des gènes PTEN, CTNNB1, KRAS ou encore ARID1A, ainsi qu'une instabilité des microsatellites. Dans ce contexte, de nombreuses études ont montré une corrélation positive entre l'endométriose et l'apparition de cancers de l'ovaire, notamment de carcinomes endométrioïdes et à cellules claires [23].

1.4.2. Facteurs de risques modifiables

a. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque qui peut entrer en compte dans le développement des cancers de l’ovaire. En effet, des études ont démontré que la consommation de tabac provoquerait un risque plus élevé de développer des cancers de l’ovaire mucineux. Ce risque est proportionnel aux nombres de paquets années. En revanche, aucune corrélation n’a été observée pour les autres types histologiques de cancer de l’ovaire [23].

b. Traitement hormonal substitutif

Le traitement hormonal substitutif est un traitement qui permet de traiter les symptômes liés à la ménopause tels que les bouffées de chaleur, les suées nocturnes ou encore la sécheresse vaginale, et de prévenir l’ostéoporose chez les femmes à risque de fracture. Ils sont composés d’hormones de synthèse, notamment des œstrogènes et des progestatifs qui remplacent les hormones naturelles dont la production diminue fortement après la ménopause. Or, plusieurs études ont évoqué une potentielle corrélation entre la prise de ce type de traitement et le risque de développer un cancer du sein, de l’endomètre, ou encore de l’ovaire, notamment un carcinome épithélial de l’ovaire [27]. De plus, ce risque semble augmenté de manière proportionnelle à la durée de prise du traitement hormonal substitutif. Il convient ainsi de réévaluer la balance bénéfice-risque du traitement chaque année afin d’éviter les risques potentiels provoqués par une utilisation prolongée.

1.5. Diagnostic

1.5.1. Symptômes

Le cancer de l’ovaire est une pathologie qui induit peu de symptômes et qui est donc diagnostiquée de manière tardive le plus souvent, lorsque les cellules cancéreuses ont déjà atteint le péritoine. Or, certains signes peuvent être évocateurs d’un cancer de l’ovaire tels que des douleurs abdominales ou pelviennes, des saignements ou des pertes vaginales anormales, des troubles du transit, une envie fréquente et persistante d’uriner, etc. Une altération de l’état général peut également se manifester avec une forte fatigue, une perte d'appétit et une diminution de la prise alimentaire. Lorsque ces symptômes persistent depuis plusieurs semaines, un cancer de l’ovaire peut être suspecté et nécessite la réalisation d’examens afin d’établir un diagnostic. A l’inverse du cancer du sein, il n'existe pas de dépistage organisé pour le cancer de l’ovaire. Ce cancer est donc, le plus souvent, découvert de manière fortuite [29].

1.5.2. Examen clinique et interrogatoire

La démarche diagnostique débute par un entretien avec la patiente lors duquel un interrogatoire est réalisé. L'interrogatoire permet en effet d'orienter le diagnostic et se concentre principalement sur les antécédents de la patiente, notamment les antécédents personnels et familiaux, les antécédents gynécologiques, et les antécédents obstétricaux. L'interrogatoire permet également de faire un bilan sur les potentiels facteurs de risques tels que la consommation de tabac, la surcharge pondérale, ainsi que sur l'état général de la patiente.

Un examen clinique est systématiquement réalisé lors du diagnostic d'un cancer de l'ovaire. Il s'agit d'un examen gynécologique et de l'abdomen, ainsi qu'une palpation des aires ganglionnaires, le but étant de déceler la présence d'une masse anormale et une éventuelle extension aux organes voisins tels que l'utérus et le rectum, ou aux ganglions [30].

1.5.3. Imagerie

L'imagerie permet la visualisation de la tumeur et est ainsi systématiquement réalisée. Dans un premier temps, on doit réaliser une échographie pelvienne qui est un examen permettant de visualiser l'intérieur de la cavité pelvienne à l'aide d'une sonde échographique. Cet examen a pour but de donner des informations sur la nature, la taille, la localisation exacte de la tumeur ou encore sur son extension aux organes proches.

Si une masse anormale est observée au cours de l'échographie, et en cas de doute sur la malignité, une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pelvienne peut être réalisée afin de caractériser la lésion à la recherche de critères de malignité. Cet examen permet d'obtenir des images en coupe de la région pelvienne grâce à l'utilisation d'ondes radios [31].

1.5.4. Dosage des marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux est un examen réalisé de manière systématique à partir d'une prise de sang. Le marqueur le plus fréquemment dosé est l'antigène tumoral 125 (CA125), une glycoprotéine codée par le gène de la Mucine 16 (MUC16). Cette protéine est fréquemment surexprimée dans certains cancers, notamment le cancer de l'ovaire, et joue un rôle important dans la tumorigénicité. Ainsi, cette protéine peut être trouvée dans la circulation sanguine et est corrélée à la taille de la tumeur. Le dosage de CA125 permet donc d'orienter sur la présence d'une tumeur de l'ovaire. En revanche, ce dosage n'est pas spécifique car d'autres pathologies non cancéreuses peuvent être à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique de CA125 tel qu'un kyste ovarien ou encore un fibrome. Le dosage de ce marqueur constitue également un indicateur de l'efficacité des traitements administrés [31].

1.5.5. Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic anatomopathologique est réalisé de manière systématique. Dans un premier temps, une biopsie est effectuée, c'est-à-dire un prélèvement d'échantillon de tissu qui semble anormal. Ce prélèvement est effectué sous anesthésie générale par cœlioscopie exploratrice, un geste qui consiste à réaliser plusieurs petites incisions sur la paroi abdominale et qu'on appelle également laparoscopie. Ce prélèvement de tissu est ensuite analysé lors de l'examen anatomopathologique dans le but de déterminer le caractère bénin ou malin de celui-ci. En effet, cet examen est indispensable pour diagnostiquer de façon certaine un cancer et permet d'étudier les caractéristiques des cellules de la tumeur, notamment les caractéristiques histologiques. Pour cela, le prélèvement est dans un premier temps observé à l'œil nu, puis au microscope. A partir de ce prélèvement, une analyse des altérations génétiques peut également être effectuée, notamment des mutations des gènes BRCA1/2 [31].

1.5.6. Diagnostic moléculaire

La recherche d'une mutation somatique de BRCA1/2 doit être réalisée dans certains cas de tumeur de l'ovaire qui seront décrits dans la prise en charge. Cette recherche s'accompagne également d'une recherche d'instabilité génomique appelée communément test HRD (Déficience de la recombinaison homologue). Ce test permet d'identifier les patientes dont les tumeurs présentent une déficience en recombinaison homologue, et consiste en un séquençage d'un échantillon tumoral permettant de détecter des altérations caractéristiques de cette déficience. Le diagnostic des mutations génétiques doit être rapide afin d'adapter la prise en charge thérapeutique, c'est-à-dire moins de 6 semaines après le diagnostic en cas de chirurgie d'emblée ou moins de 3 mois en cas de chimiothérapie néoadjuvante. En cas d'antécédent familial ou personnel de cancer de l'endomètre ou du côlon, une recherche d'un syndrome de Lynch doit également être envisagée [31].

1.5.7. Diagnostic oncogénétique

En plus de la recherche de mutations somatiques de BRCA1/2, il convient également d'identifier une prédisposition héréditaire au cancer par la recherche de mutations germinales de BRCA1/2 et potentiellement d'autres gènes moins fréquemment mutés. Le diagnostic oncogénétique est d'autant plus important chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer, et se fait par une prise de sang.

1.5.8. Évaluation gériatrique

L'évaluation gériatrique est systématiquement réalisée chez les patientes de plus de 75 ans. Elle consiste en différents tests, notamment les tests G8, VES 13, FOG, afin d'évaluer la fragilité du patient à partir de différents critères dont l'autonomie motrice, l'évaluation nutritionnelle, le nombre de traitements pris ainsi que leur indication, ou encore l'auto-évaluation de l'état de santé de la patiente. L'objectif de cette évaluation est de mettre en évidence les spécificités des patientes âgées afin d'adapter les traitements anticancéreux qui seront mis en place [29].

1.5.9. Bilan d'extension

Le bilan d'extension a pour but d'évaluer l'extension de la tumeur aux organes environnant dans le cas d'un cancer métastatique. Pour cela, un scanner thoraco-abdomino-pelvien est systématiquement réalisé et permet de réaliser des images en trois dimensions du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne. Cet examen permet notamment de déterminer la taille et la localisation des métastases. Cette technique d'imagerie nécessite l'injection préalable d'un produit de contraste. En cas de contre-indication aux produits de contraste, une IRM et un scanner thoracique peuvent être indiqués. Un bilan biologique peut également être réalisé [31].

Partie 2 : Prise en charge du cancer de l'ovaire

La prise en charge thérapeutique du cancer de l'ovaire dépend de plusieurs caractéristiques. Dans un premier temps, il est nécessaire d'évaluer l'extension de la carcinose à l'aide de scores d'évaluation qui peuvent notamment être déterminés lors d'une cœlioscopie. En fonction du score obtenu, une exérèse de la tumeur peut être effectuée par chirurgie. Lors de cette chirurgie initiale, la stadification FIGO est réalisée et déterminera la stratégie thérapeutique future. Si les tumeurs de l'ovaire de stade 1 et 2 sont généralement traitées par chimiothérapie cytotoxique, les tumeurs plus agressives (stades 3 et 4) sont, en plus de la chimiothérapie cytotoxique, traitées par des thérapies ciblées afin d'allier plusieurs mécanismes anti-tumoraux. Sur le plan génétique, lorsqu'une patiente présente un adénocarcinome de l'ovaire de haut grade ou bien des antécédents personnels ou familiaux de tumeur de l'ovaire/du sein ou de syndrome de Lynch, des potentielles mutations des gènes BRCA1/2 doivent être recherchées afin d'adapter la prise en charge thérapeutique. Le choix des traitements est discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui, comme son nom l'indique, réunit des professionnels de santé provenant de disciplines diverses dont des chirurgiens gynécologues, des oncologues médicaux, des pathologistes, etc. L'état général de la patiente est également pris en compte lors des RCP incluant l'état nutritionnel, psychologique ou encore le contexte social, afin de proposer une stratégie thérapeutique adaptée. Des soins de support peuvent être mis en place en parallèle des traitements anticancéreux et ont pour but d'assurer une qualité de vie optimale pour les patientes sur le plan physique, psychologique et social. Les soins de support peuvent notamment traiter les effets indésirables des traitements anticancéreux et de la maladie, notamment la fatigue, un éventuel état dépressif ou encore des troubles de la nutrition. Ils peuvent faire intervenir plusieurs professionnels de santé comme un kinésithérapeute, une diététicienne, une assistante sociale, le médecin, etc. En cas de tumeur métastatique, la prise en charge initiale est dite palliative, avec pour objectif d'allonger l'espérance de vie en maintenant une qualité de vie optimale. Lorsque toutes les options thérapeutiques ont été explorées et ne permettent pas la rémission, des traitements palliatifs terminaux sont mis en place, leur objectif n'étant pas curatif, mais plutôt de soulager les douleurs physiques et autres symptômes et de maintenir une qualité de vie satisfaisante jusqu'au décès. La stratégie thérapeutique proposée en RCP est ensuite discutée avec la patiente lors d'une consultation d'annonce durant laquelle celle-ci donne son accord. Ces éléments sont ensuite répertoriés dans le programme personnalisé de soins qui est remis à la patiente [30].

Seule la prise en charge thérapeutique des tumeurs épithéliales de l'ovaire (qui représentent environ 90% des tumeurs ovariennes) sera détaillée ci-dessous.

2.1. Evaluation pré-chirurgicale

La chirurgie constitue l'un des aspects majeurs de la prise en charge des tumeurs de l'ovaire mais n'est, dans certains cas particuliers, pas réalisable. C'est notamment le cas des patientes atteintes d'une tumeur de l'ovaire métastatique, ou encore des patientes ayant une contre-indication médicale et/ou anesthésique à la chirurgie. Afin d'évaluer l'extension de la carcinose, divers scores d'évaluations ont été mis en place et permettent de prendre une décision concernant l'opérabilité de la tumeur.

Parmi ces scores, on trouve notamment le score de Fagotti qui peut être déterminé lors d'une cœlioscopie d'évaluation et qui permet d'évaluer l'extension de la tumeur en fonction d'un certain nombre d'atteintes incluant la présence d'une carcinose au niveau péritonéal, d'une infiltration du tube digestif ou encore de métastases hépatiques. Pour chacune de ces atteintes, le score est coté de 0 à 2 en fonction de l'absence ou de la présence de l'atteinte, résultant en un score total pouvant varier de 0 à 14 (Tableau 4).

Tableau 4 | Score de Fagotti permettant d'évaluer l'extension de la carcinose, tiré de [30]

Score de Fagotti	
Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 : localisations isolées 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (poches péritonéales ou plicatures péritonéales) (non résectables) 2 : infiltration péritonéale massive NON RESECABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas 2 : infiltration large ou nodules confluent infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas 2 : toute lésion de surface >2 cm

→ Chaque item est coté de 0 à 2. Le score total, pouvant varier de 0 à 14, est obtenu en additionnant le score pour chaque atteinte prise en compte (score=0 si atteinte absente, score=2 si atteinte présente).

→ La chirurgie d'ovérisse est incomplète chez 100 % des patientes dont le score est ≥ 8.

La stratégie de résécabilité peut également être évaluée par les catégories de Makar lorsque le diagnostic histologique est connu. En fonction de la localisation de la tumeur et de la présence d'une éventuelle ascite, à savoir la présence de liquide dans la cavité abdominale, la tumeur est incluse au sein d'une des 5 catégories du score de Makar (Tableau 5).

Tableau 5 | Catégories de Makar permettant d'évaluer l'extension de la carcinose, tiré de [30]

Catégories de Makar	
Chirurgie initiale	
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 miliaire sur le mésentère • nécessité de plusieurs résections digestives

Pour une tumeur de l'ovaire associée à un score de Fagotti inférieur à 8 ou bien à une catégorie de Makar inférieure à 5, une chirurgie initiale visant à effectuer une exérèse de la tumeur est recommandée. Dans le cas contraire, une chirurgie initiale n'est pas indiquée en raison d'une extension tumorale trop importante. Dans ce cas, il convient de réaliser une chimiothérapie néoadjuvante, à savoir une chimiothérapie dont le but est de réduire la taille de la tumeur en vue d'une résection d'ultérieure, appelée chirurgie d'intervalles. Outre l'évaluation de l'extension de la carcinose, l'état général de la patiente est également un facteur à prendre en compte lors de l'évaluation pré-chirurgicale. En effet, en présence de facteurs de vulnérabilité, une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalles peut également être envisagée [30].

2.2. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire opérables

Pour la prise en charge des tumeurs de l'ovaire dont l'exérèse est réalisable d'emblée, à savoir chez des patientes ayant un score de Fagotti inférieur à 8 ou bien une catégorie de Makar inférieure à 5, la chirurgie initiale constitue le traitement de première intention. Dans le cas d'une tumeur limitée aux ovaires, la chirurgie initiale consiste en une annexectomie bilatérale avec une hystérectomie totale, une omentectomie infragastrique, une appendicectomie ainsi qu'une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique. Pour ce type de tumeur, un abord chirurgical peu invasif est généralement privilégié. Un protocole de préservation de la fertilité peut être envisagé chez les jeunes femmes désirant une grossesse lorsque la tumeur est unilatérale. A la différence du protocole de chirurgie initiale classique, l'annexectomie, à savoir l'exérèse des trompes de Fallope et des ovaires, est réalisée de manière

unilatérale. Également, une évaluation endométriale peut être envisagée ainsi qu'une éventuelle biopsie de l'ovaire controlatéral afin d'évaluer la possibilité d'une grossesse.

Lorsque la tumeur est associée à une extension au-delà des ovaires, la chirurgie initiale consiste en une annexectomie bilatérale avec une hystérectomie totale, une omentectomie infragastrique et une appendicectomie, comme c'est le cas pour la chirurgie des tumeurs limitées aux ovaires. En plus, il convient également de réaliser une chirurgie ganglionnaire. Pour ce type de tumeurs, il est nécessaire d'effectuer une réduction tumorale maximale en raison d'une agressivité tumorale plus importante que pour les formes limitées aux ovaires (Figure 8).

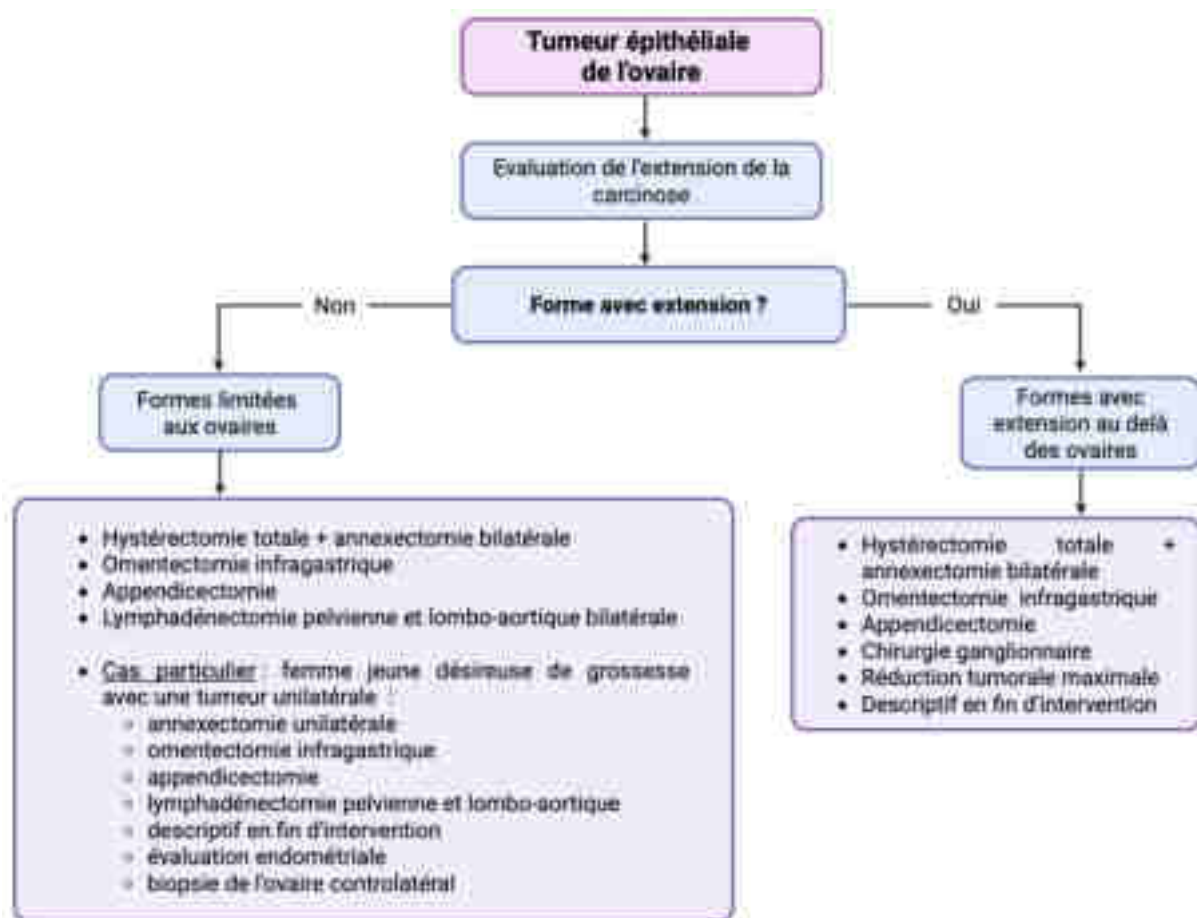


Figure 8 | Protocole de chirurgie initiale en fonction de l'extension de la carcinose pour la prise en charge des tumeurs épithéliales de l'ovaire, reproduit de [30]

Suite aux gestes chirurgicaux, un compte-rendu opératoire est effectué et comporte une description macroscopique des lésions découvertes lors de l'intervention et une description détaillée des gestes réalisés et de la qualité complète ou non de l'exérèse. Le compte-rendu histologique contient quant à lui une description macroscopique de tous les prélèvements ainsi que les éléments nécessaires à la stadification FIGO et à la détermination du pronostic dont le type histologique et le grade, le degré de différenciation et une description de l'étendue histologique des lésions en précisant leur taille. Le stade

FIGO et la classification histologique attribués à la tumeur sont des facteurs clés qui vont permettre d'orienter le choix de la stratégie thérapeutique [30].

2.2.1. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire de stades FIGO I et II

Une chimiothérapie adjuvante, c'est à dire secondaire à la chirurgie initiale, est indiquée pour les stades FIGO IC et II, excepté en cas de carcinome endométriode de bas grade (grade 1 et 2). La chimiothérapie adjuvante consiste en l'administration d'un sel de platine, le carboplatine, en association avec le paclitaxel, un poison du fuseau, afin de combiner deux mécanismes antitumoraux. Le protocole standard associant carboplatine (aire sous la courbe cible égale à 5 ou 6) et paclitaxel (175 mg/m²) est administré toutes les 3 semaines pour un total de 6 cycles [30].

a. Protocole de chimiothérapie

Carboplatine

Le carboplatine est un anticancéreux cytotoxique alkylant dont la cible est l'ADN. Il fait partie des organoplatines dont la structure contient un atome de platine (Figure 9), structure capable de se fixer sur la double hélice d'ADN en produisant des liaisons covalentes responsables de la formation d'adduits mono-fonctionnels ou d'adduits bi-fonctionnels interbrins. Les lésions de l'ADN induites par le carboplatine vont provoquer une altération de diverses fonctions cellulaires indispensables telles que la croissance, la division ou encore la différenciation cellulaire. Ainsi, cet alkylant est capable de provoquer une mort cellulaire par apoptose des cellules tumorales.

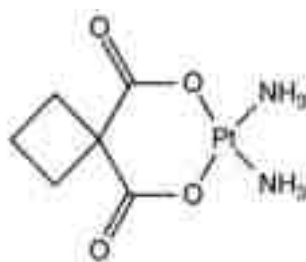


Figure 9 | Structure chimique du carboplatine, tiré de [32]

Le carboplatine est administré par voie intraveineuse uniquement. La posologie du carboplatine s'exprime en aire sous la courbe (AUC), à savoir l'aire sous la courbe de la concentration de la molécule dans le sang en fonction du temps. Cette posologie est calculée à l'aide de la formule de Calvert et prend en compte la clairance de la créatinine du patient, une valeur corrélée à la fonction rénale de la patiente. Cette formule permet de personnaliser la dose de carboplatine dont l'élimination est exclusivement rénale afin d'optimiser l'efficacité et de minimiser la toxicité.

La posologie recommandée chez les patientes adultes non pré-traitées antérieurement par une chimiothérapie cytotoxique et dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine > 60 ml/min) se situe entre une AUC 5 et 6. Ce type de traitement est administré en hôpital de jour et ne nécessite pas une hospitalisation conventionnelle de la patiente. Il est recommandé d'effectuer des numérations formule sanguine (NFS) régulières étant donné que les doses ultérieures doivent être ajustées en fonction de la tolérance au traitement par le patient et afin de garantir un niveau acceptable d'immunodépression. Le carboplatine est contre-indiqué dans plusieurs cas, notamment en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un autre composé contenant du platine, d'allaitement, de myélosuppression sévère, de tumeur hémorragique et d'administration concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune [32].

Paclitaxel

Le paclitaxel est un anticancéreux cytotoxique de la famille des taxanes et cible les microtubules, des structures du cytosquelette qui sont indispensables à la division cellulaire. C'est un poison du fuseau mitotique qui induit l'assemblage des microtubules à partir de dimères de tubuline, et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilisation a pour effet d'inhiber la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules qui est essentielle pour l'interphase et la mitose. En outre, le paclitaxel induit la formation de fuseaux ou de faisceaux anormaux de microtubules pendant tout le cycle cellulaire et d'asters multiples de microtubules pendant la mitose, perturbant ainsi les fonctions cellulaires vitales. Le paclitaxel est un anticancéreux d'origine naturelle (Figure 10). Il provient en effet du genre *Taxus*, un genre de conifères de la famille des Taxacées qui comprend une dizaine d'espèces également connues sous le nom d'ifs. Plus précisément, le paclitaxel est une molécule native présente en faible teneur dans l'écorce de l'if du Pacifique.

Le paclitaxel est administré par voie intraveineuse uniquement, sous forme de solution pour perfusion à diluer. Tous les patients doivent recevoir un traitement préalable par des corticostéroïdes et des antihistaminiques avant de recevoir le traitement par paclitaxel en raison du risque de réactions d'hypersensibilité. La dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² dans le cadre d'une association avec le carboplatine, à raison d'une administration toutes les 3 semaines.

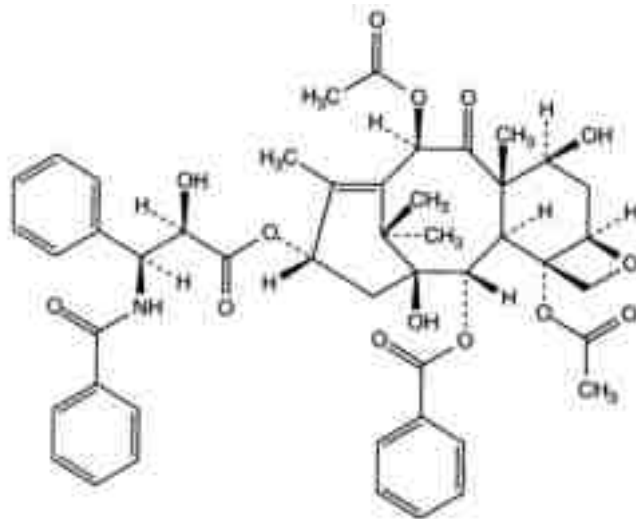


Figure 10 | Structure chimique du paclitaxel, tiré de [33]

Le paclitaxel est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, chez les patients ayant un nombre initial de neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$ au début du traitement ou encore pendant l'allaitement. La myélosuppression induite par l'administration de paclitaxel est une toxicité dose-limitante. Une surveillance fréquente des NFS doit être instaurée et les patients ne doivent pas recevoir un nouveau cycle de traitement tant que le nombre de neutrophiles n'est pas $\geq 1000/\text{mm}^3$ et que le nombre de plaquettes n'est pas $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ [33].

b. Effet indésirables du protocole de chimiothérapie et soins de support associés

En raison de leur mécanisme d'action cytotoxique, le carboplatine et le paclitaxel en association sont responsables de nombreux effets indésirables. Ce protocole de chimiothérapie est notamment associé à une toxicité hématologique et peut donc provoquer une anémie, une thrombopénie et une neutropénie nécessitant la réalisation de NFS de manière régulière. La neutropénie expose la patiente à un risque d'infection considérable et nécessite donc une bonne hygiène corporelle ainsi que de limiter le contact avec les personnes malades et potentiellement contagieuses. L'ajout de facteurs de croissance de type G-CSF, peut être nécessaire en prévention primaire ou secondaire de la neutropénie. L'anémie très fréquente peut-être corrigée par des facteurs de croissance de type dérivés de l'érythropoïétine ou par des transfusions sanguines. En cas de thrombopénie sévère, il est parfois nécessaire de reporter le traitement. La transfusion de plaquettes est également possible dans les cas les plus sévères.

Le protocole est aussi associé à une toxicité digestive puisqu'il induit des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales de manière très fréquente. Afin de traiter ces symptômes, des soins de support sont généralement indiqués, notamment une tri-thérapie anti-émétique à base d'un sétron, d'un pitant et d'un corticoïde. Ces trois traitements symptomatiques ont une action complémentaire étant donné que le sétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, il va agir sur les vomissements aigus qui surviennent

dans les 24 heures après le début de la chimiothérapie et qui font intervenir la sérotonine. Les vomissements dits retardés interviennent quant à eux 24h à 48h après le début de la chimiothérapie et font intervenir la substance P. Cette substance est notamment ciblée par les pitants qui sont des antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 et empêchent ainsi la liaison de la substance P à ces récepteurs, ce qui induit par conséquent une inhibition des nausées et vomissements. Les corticoïdes permettent quant à eux de potentialiser l'effet des autres antiémétiques. Bien que leur mécanisme d'action soit encore mal compris, de nombreuses études ont démontré leur efficacité dans cette indication. Il peut également y avoir une toxicité cutanée et des phanères qui peut se traduire par une sécheresse cutanée nécessitant d'utiliser des produits de toilette sans savon ainsi que des shampoings doux, ainsi qu'une alopécie et des anomalies au niveau des ongles. Une toxicité gonadique peut être induite par ce protocole en raison d'une inhibition des gonades. La fertilité féminine peut notamment être affectée par le traitement par carboplatine étant donné que le traitement a été associé à une embryotoxicité et à une tératogénécité chez le rat pendant l'organogenèse. Le protocole de chimiothérapie ne doit donc être administré pendant une grossesse que dans des situations mettant en danger la vie de la patiente ou en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Ainsi, les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse en amont du traitement et doivent éviter une grossesse. En cas de désir d'une grossesse, un protocole de préservation de la fertilité peut être mis en place et nécessite une consultation particulière. Enfin, cette association médicamenteuse peut provoquer une toxicité neurologique se manifestant notamment par des douleurs neuropathiques. La neuropathie périphérique est un trouble neurologique qui affecte les nerfs périphériques sensoriels, moteurs et autonomes, provoquant ainsi des douleurs [32-33].

2.2.2. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire de stade FIGO III à IV

La prise en charge des tumeurs de l'ovaire de stade FIGO III à IV consiste en un protocole de chimiothérapie associant le carboplatine et le paclitaxel, et se distingue des stades I et II par l'ajout de thérapies ciblées. Ces thérapies permettent notamment de cibler le processus d'angiogenèse au cours duquel les cellules tumorales se disséminent dans les organes avoisinants en créant de nouveaux vaisseaux sanguins, mais ciblent également les systèmes de réparation de l'ADN afin de provoquer une accumulation de lésions de l'ADN et par conséquent une mort cellulaire par apoptose [30].

a. Traitement adjuvant par chimiothérapie

Après une chirurgie de résection tumorale complète, la chimiothérapie adjuvante doit commencer le plus tôt possible, idéalement entre 3 et 6 semaines après l'intervention. Le protocole de chimiothérapie est le

même que pour les tumeurs de stade FIGO I et II, à savoir une association de carboplatine (AUC 5 ou 6) et paclitaxel (175 mg/m²) toutes les 3 semaines pour un total de 6 cycles [30].

b. Thérapies ciblées

Les tumeurs de l'ovaire de stade III à IV sont des tumeurs de haut grade sur le plan histologique et sont donc caractérisées par une agressivité tumorale plus importante, notamment en raison de mutations de gènes de la recombinaison homologue, une voie de réparation des lésions de l'ADN, et d'une instabilité génomique accrue. Dans ce contexte, la prise en charge des stades III et IV inclut, en plus de la chimiothérapie, des thérapies ciblées. Ce type de traitement est dit ciblé en raison de sa capacité à viser une cible moléculaire spécifique qui est impliquée dans la croissance, la dissémination ou encore la survie des cellules tumorales. L'avantage des thérapies ciblées est de limiter la cytotoxicité sur les cellules saine et par conséquent, les effets indésirables.

En amont de l'instauration de thérapies ciblées dans la prise en charge des stades III et IV, il est nécessaire de rechercher des mutations BRCA1/2 qui sont associées à une déficience de la recombinaison homologue, et de calculer un score d'instabilité génomique appelé score HRD [30]. Ces deux éléments vont conditionner la prescription d'inhibiteurs de Poly(ADP-ribose)polymérases (PARP), un type de traitement inhibant les enzymes PARP1 et PARP2 qui sont impliquées dans la réparation de l'ADN. Ainsi, la défaillance des systèmes de réparation de l'ADN provoquée par l'inhibition des PARP permet une accumulation de lésions et donc une mort cellulaire par apoptose. Il existe actuellement plusieurs inhibiteurs de PARP sur le marché, le choix de l'un d'entre eux dans la prise en charge étant en partie conditionné par le statut BRCA et le score d'instabilité génomique. Chaque inhibiteur de PARP est associé à une posologie spécifique. Les principaux effets indésirables attribués à cette classe thérapeutique sont une toxicité hématologique, des troubles gastro-intestinaux ou encore une asthénie [34].

Parmi les thérapies ciblées indiquées dans la prise en charge des tumeurs de l'ovaire de stade III et IV, on trouve également le bevacizumab, un anticorps monoclonal capable de cibler le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), un acteur clé de l'angiogenèse, et ainsi d'inhiber sa liaison à ses récepteurs endothéliaux. Ce mécanisme d'action permet donc d'inhiber la croissance tumorale en limitant la capacité des cellules tumorales à former de nouveaux vaisseaux sanguins et lymphatiques (moins d'apports en oxygène et nutriments) et aussi de se disséminer aux autres organes via ces nouveaux vaisseaux. Le bevacizumab peut être administré en association au carboplatine et au paclitaxel, jusqu'à 6 cycles de traitement à raison de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. Le bevacizumab est associé à des effets indésirables incluant une hypertension artérielle, une protéinurie, un risque hémorragique et/ou thromboembolique, une asthénie, des diarrhées ou encore des douleurs abdominales.

2.3. Prise en charge des tumeurs de l'ovaire non opérables

Certaines tumeurs de l'ovaire de haut grade, notamment les formes métastatiques, sont associées à une extension de la carcinose trop importante, ce qui ne permet pas d'assurer une exérèse efficace de la tumeur par chirurgie. Devant un cas de tumeur de l'ovaire inopérable, il convient dans un premier temps d'évaluer le statut BRCA1/2 et le score HRD étant donné que ces deux paramètres sont évalués de manière systématique dans les tumeurs de haut grade en vue d'un traitement par inhibiteurs de PARP. Ensuite, une chimiothérapie néoadjuvante est indiquée, le but étant de réduire la taille de la masse tumorale en vue d'une exérèse par chirurgie. Le protocole de chimiothérapie néoadjuvante est le même que le protocole de chimiothérapie adjuvante pour le traitement des tumeurs de l'ovaire opérables d'emblée, à savoir une association de carboplatine (AUC 5 ou 6) et de paclitaxel (175 mg/m²). Ce protocole est administré toutes les 3 semaines mais à la différence du protocole de chimiothérapie adjuvante, seuls 3 cycles sont réalisés.

Après un traitement préalable par chimiothérapie néoadjuvante, un bilan d'évaluation est réalisé afin d'apprécier à nouveau l'opérabilité de la patiente, et consiste en un examen clinique, un scanner ainsi qu'un dosage des marqueurs tumoraux. Dans le cas où la patiente peut être opérée, une chirurgie de résection complète de la tumeur est effectuée dans un délai de 4 semaines maximum, suivie d'une reprise du protocole de chimiothérapie à raison de 3 à 4 cycles. La suite de la prise en charge est la même que pour les tumeurs opérables d'emblée de stade III et IV, à savoir une association de bevacizumab avec, en fonction du statut BRCA1/2 et du score HRD évalués précédemment, des inhibiteurs de PARP.

Si la patiente n'est toujours pas opérable malgré la chimiothérapie néoadjuvante, il convient de surveiller la progression de la tumeur. Si celle-ci est stable, une reprise de la chimiothérapie doit être indiquée et la chirurgie doit à nouveau être discutée après 6 cures de chimiothérapie. En revanche, si la tumeur continue de progresser, il convient de réaliser une chimiothérapie de seconde ligne en association avec le Bevacizumab (Figure 11) [30].

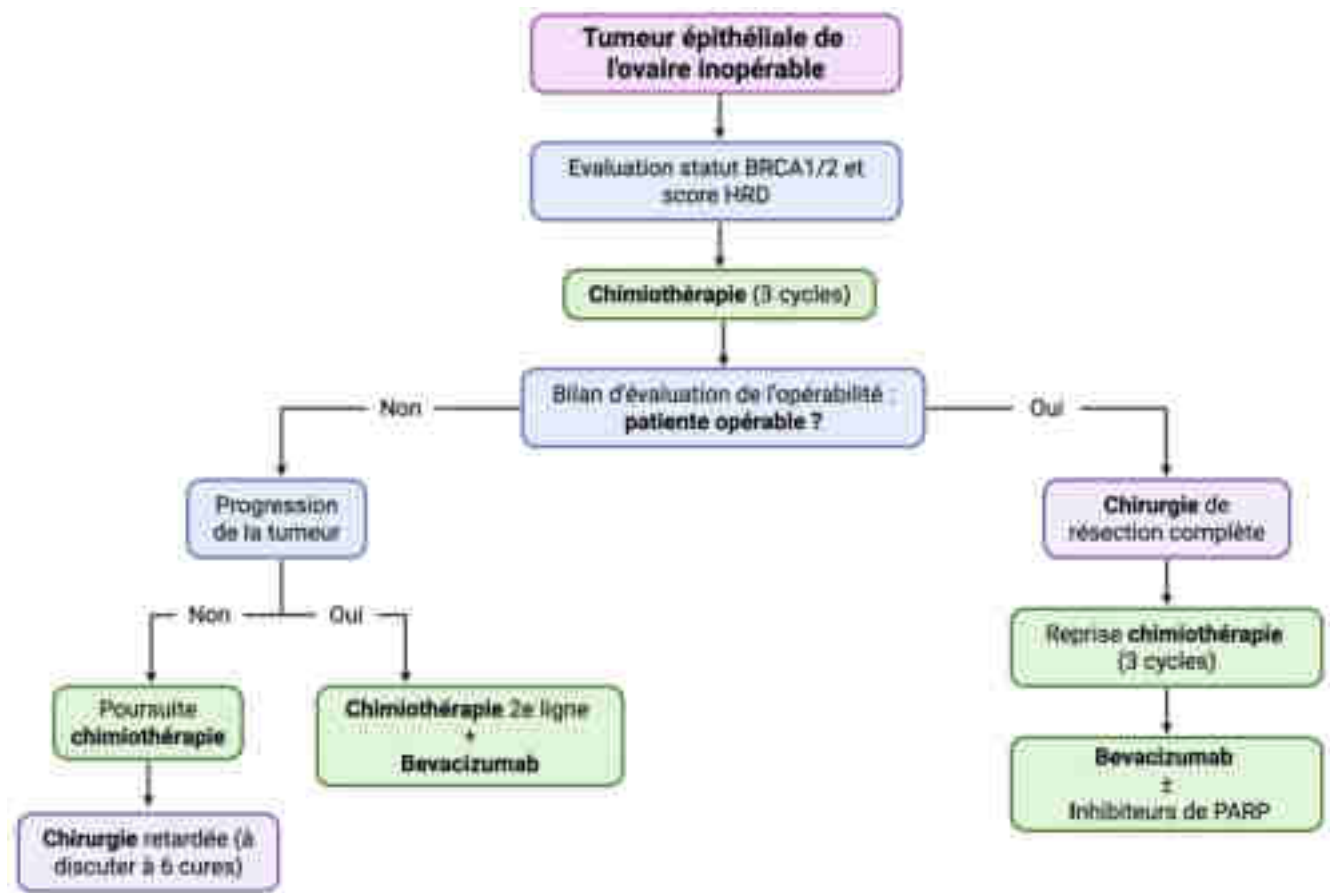


Figure 11 | Prise en charge des tumeurs épithéliales de l’ovaire non opérables d’emblée, reproduit de [30]

2.4. Prise en charge des rechutes

Malgré une prise en charge visant à rendre la tumeur indétectable, des cellules tumorales peuvent persister et provoquer une rechute de la tumeur en reprenant une prolifération active. Par conséquent, ces cellules sont capables de former à nouveau une masse tumorale nécessitant une prise en charge qui diffère de la prise en charge des tumeurs primitives. Il existe deux types de rechutes, à savoir les rechutes précoces qui sont caractérisées par une progression de la tumeur dans les 6 mois après la dernière dose de platine, et les rechutes tardives qui sont caractérisées par une progression de la tumeur plus de 6 mois après la dernière dose de platine [30].

2.4.1. Prise en charge des rechutes précoces

Les rechutes précoces des tumeurs de l’ovaire se définissent par une progression de la maladie dans les 6 mois après la dernière dose de carboplatine. Dans ce contexte, il existe deux sous-types de tumeurs, à savoir les tumeurs réfractaires aux sels de platine qui sont associées à une progression de la maladie survenue au cours de la dernière ligne de traitement ou bien dans un délai de 4 semaines après la dernière

dose de platine, et les tumeurs résistantes aux sels de platine qui sont associées à une progression de la maladie dans un délai de 1 à 6 mois après la dernière dose de platine. Quel que soit le sous-type de tumeur, la prise en charge des rechutes précoces consiste en un traitement par monochimiothérapie, à savoir une seule molécule cytotoxique comme le paclitaxel, en association avec le bevacizumab si la patiente n'a encore jamais été traitée par celui-ci. Outre le paclitaxel, d'autres possibilités de monochimiothérapie sont envisageables telles que la doxorubicine liposomale pégylée, un agent intercalant de l'ADN et inhibiteur de topo-isomérase II appartenant à la famille des anthracyclines. En s'intercalant entre les bases de l'ADN et en bloquant l'action de la topo-isomérase II, elle empêche la réplication et la transcription de l'ADN et inhibe ainsi la division cellulaire, ce qui provoque par conséquent une mort cellulaire par apoptose. [35] Parmi les autres possibilités, on trouve également le topotécan qui est un inhibiteur de topo-isomérase I, une enzyme impliquée dans la régulation de la structure de l'ADN au cours de la réplication. Ainsi, le topotécan inhibe la réplication de l'ADN et entraîne ainsi une mort cellulaire par apoptose en raison de lésions de l'ADN non réparées. [36] Le choix de l'une de ces thérapies doit être discuté en RCP au préalable. Il convient également d'inclure la patiente dans un essai clinique dès que possible afin d'évaluer d'autres options thérapeutiques susceptibles de traiter la rechute [30].

2.4.2. Prise en charge des rechutes tardives

Les rechutes tardives surviennent plus de 6 mois après la dernière dose de platine et nécessitent une prise en charge spécifique. Au cours d'une RCP, une éventuelle chirurgie doit être discutée, au même titre qu'une inclusion dans un essai clinique en vue d'élargir les options thérapeutiques. Il convient ensuite d'évaluer la présence de mutations BRCA1/2 afin d'orienter le traitement.

a. Rechutes tardives de tumeur BRCA1/2 non mutées

Pour les rechutes tardives des tumeurs qui ne sont pas associées à des mutations BRCA1/2, il convient d'effectuer une ligne de traitement par chimiothérapie à base de carboplatine en association avec le paclitaxel ou avec d'autres molécules tels que la doxorubicine liposomale pégylée ou encore la gemcitabine, un analogue nucléosidique qui interfère avec la synthèse de l'ADN et inhibe par conséquent la réplication. Ce protocole de chimiothérapie peut être associé au bevacizumab si la patiente n'a pas encore été traitée par celui-ci, ou bien par un inhibiteur de PARP en monothérapie dans le cas contraire et si le bilan d'évaluation réalisé après le traitement par chimiothérapie montre une réponse de la tumeur (Figure 12) [30].

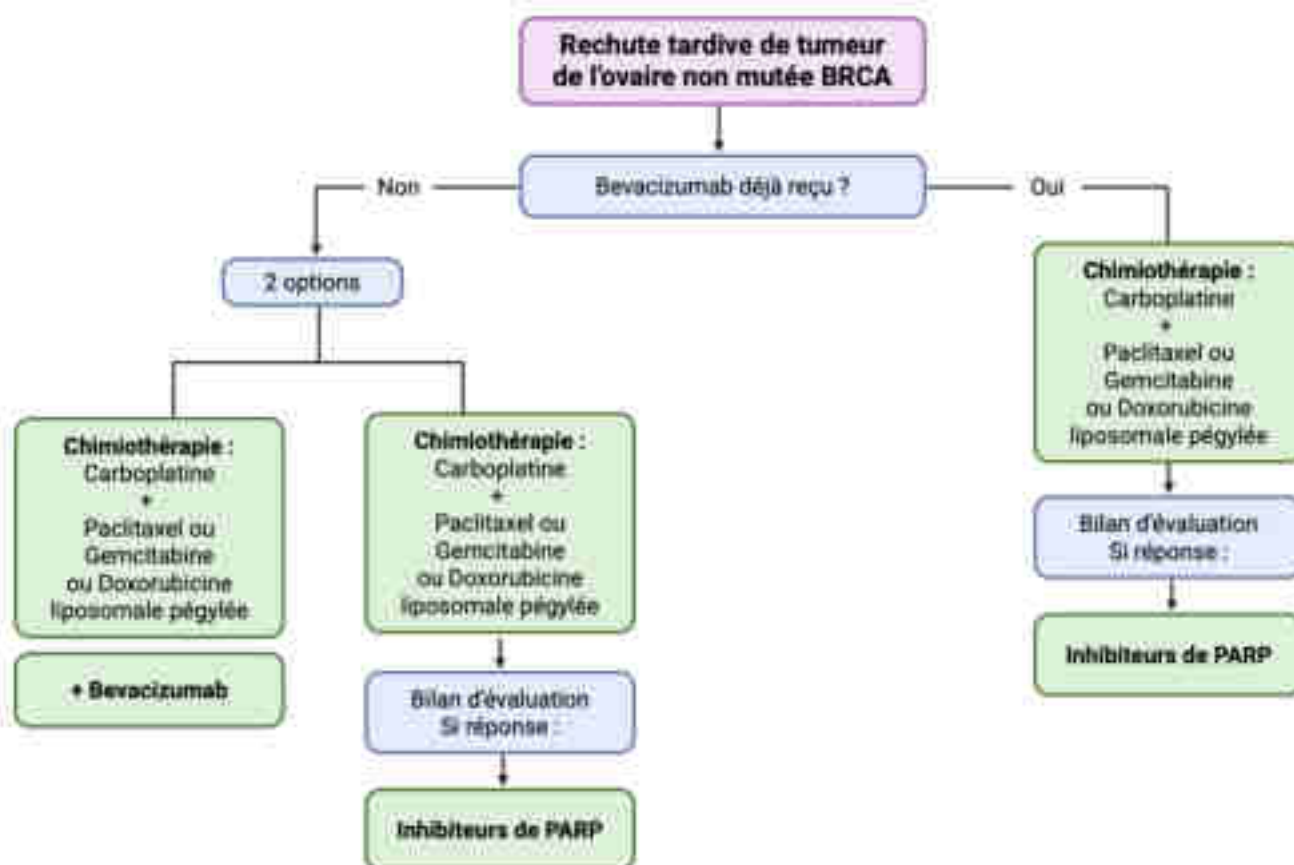


Figure 12 | Prise en charge des rechutes tardives de tumeur de l’ovaire non mutées BRCA, reproduit de [30]

b. Rechutes tardives de tumeur BRCA1/2 mutées

Dans le cas d’une rechute tardive de tumeur de l’ovaire mutée BRCA1/2, le choix de la stratégie thérapeutique dépend d’un éventuel traitement de première ligne préalable par des inhibiteurs de PARP. Si ce n’est pas le cas, il convient de traiter la rechute par un protocole de chimiothérapie incluant une association de carboplatine avec le paclitaxel, ou un autre cytotoxique tel que la doxorubicine liposomale pégylée ou la gemcitabine. Si le bilan d’évaluation indique que la tumeur est sensible à la chimiothérapie, un traitement de maintenance par inhibiteur de PARP en monothérapie est indiqué.

Dans le cas où la patiente a déjà été traitée par des inhibiteurs de PARP en première ligne, il convient de réaliser un traitement par chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel, doxorubicine liposomale pégylée ou gemcitabine) en association avec le bevacizumab si la patiente n’a jamais été traitée par celui-ci (Figure 13) [30].

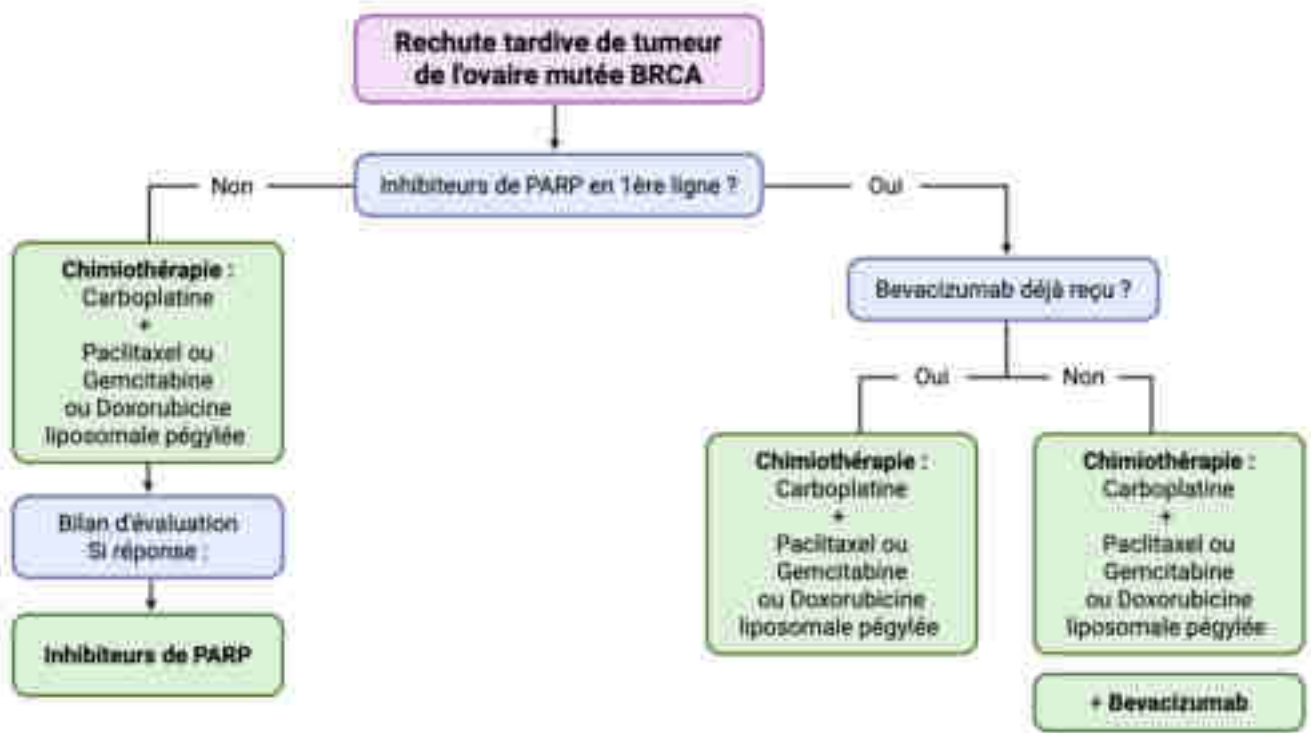


Figure 13 | Prise en charge des rechutes tardives de tumeur de l’ovaire mutées BRCA, reproduit de [30]

Partie 3 : Mécanismes de réparation de l'ADN dans le cancer de l'ovaire et rôle des Poly(ADP-ribose)polymérases

Dans le cancer, de nombreux processus physiologiques indispensables au bon fonctionnement des cellules sont altérés, notamment la division, la prolifération ou encore la mort cellulaire. Parmi les mécanismes dérégulés dans les tumeurs, on trouve notamment la réparation des dommages à l'ADN, un processus indispensable étant donné que des lésions non réparées peuvent conduire à une instabilité génomique susceptible de promouvoir la survenue ou la progression d'un cancer. Il existe divers systèmes de réparation impliquant des enzymes spécifiques pour corriger les lésions, les Poly(ADP-ribose)polymérases étant une famille d'enzymes particulièrement impliquées au sein de diverses voies de réparation de l'ADN.

3.1. La réparation des dommages à l'ADN

3.1.1. Un processus physiologique clé dans le maintien de l'intégrité génomique

L'ADN, macromolécule contenant l'information génomique, est fortement exposé à des modifications chimiques susceptibles de provoquer ce qu'on appelle des dommages à l'ADN. Ces dommages sont susceptibles de provenir de diverses origines et peuvent notamment être classés en deux types en fonction de celles-ci : les dommages à l'ADN endogènes et exogènes.

Les dommages à l'ADN endogènes peuvent notamment provenir d'erreurs de réplication. La réplication est le mécanisme par lequel le matériel génétique d'une cellule est répliqué afin d'obtenir deux copies d'ADN à partir d'une molécule d'ADN initiale. Ce mécanisme fait intervenir les ADN polymérases δ et ϵ , des enzymes bien spécifiques de ce processus, mais d'autres ADN polymérases moins spécifiques sont également susceptibles d'intervenir. Lors de la synthèse d'ADN, ces enzymes ont pour rôle d'assurer l'insertion de paires de bases complémentaires afin de constituer la double hélice d'ADN. Or, des erreurs de réplication telles que des insertions, substitutions ou délétions de bases peuvent se produire, causant ainsi des mutations spontanées. Parmi les autres sources de dommages endogènes, on trouve notamment les désaminations spontanées ou encore les effets des espèces réactives de l'oxygène. Les dommages à l'ADN exogènes proviennent quant à eux de sources externes, comme par exemple des radiations ionisantes, des rayons ultraviolets, des agents chimiques tels que les agents alkylants, des toxines ou encore un stress environnemental.

Quelle que soit l'origine des lésions d'ADN, celles-ci nécessitent d'être réparées afin de maintenir l'intégrité du génome et par conséquent la survie cellulaire. Ainsi, les cellules sont capables de répondre aux dommages que subissent leur ADN par un système complexe de réparation des dommages à l'ADN [37].

3.1.2. La réparation des dommages à l'ADN dans le cancer de l'ovaire

Dans la plupart des cancers, il existe une altération des systèmes de réparation de l'ADN qui peut notamment se manifester par des mutations des gènes impliqués dans ce processus. Dans un contexte physiologique, la cellule ayant subi des dommages à l'ADN et n'étant pas en mesure de réparer ces lésions est orientée vers un processus de mort cellulaire. Or, dans un contexte tumoral, les cellules cancéreuses sont associées à une résistance à l'apoptose et continuent donc de proliférer même si les potentiels dommages à l'ADN n'ont pas été corrigés par le système de réparation. Ce phénomène est associé à un mauvais pronostic puisqu'il est susceptible de provoquer une accumulation de mutations génétiques, compromettant ainsi la stabilité génomique [38].

Dans le cancer de l'ovaire, plusieurs altérations des systèmes de réparation de l'ADN sont bien documentées. En effet, environ 50 % des cancers de l'ovaire séreux de haut grade présentent des altérations génétiques ou épigénétiques des acteurs de la recombinaison homologue, une voie de réparation des lésions d'ADN double brin [39]. La principale de ces altérations est la mutation des gènes BRCA1 et/ou BRCA2 codant pour des protéines du même nom, 2 protéines impliquées dans la recombinaison homologue [40]. Des mutations germinales de BRCA1/2 ont en effet été identifiées dans 18% des cancers épithéliaux de l'ovaires, et des mutations somatiques de BRCA1/2 ont été identifiées dans 7% de ces cancers. En interagissant avec diverses protéines, BRCA1 et BRCA2 vont localiser les cassures d'ADN double brin et assurer leur réparation par recombinaison homologue, notamment en activant RAD51 (*Radiation sensitive 51*), un acteur clé de ce processus. Or, certains cancers du sein ou de l'ovaire, dits familiaux, sont caractérisés par des mutations germinales des gènes BRCA1 et/ou BRCA2. Dans la plupart des cas, ces mutations provoquent une perte des 2 allèles du gène. Il existe également des mutations d'autres gènes impliqués directement ou indirectement dans la recombinaison homologue, celles-ci étant moins fréquentes. Les mutations des acteurs clés de cette voie de réparation se traduisent ainsi par une déficience de la recombinaison homologue (HRD) et donc à une potentielle instabilité génomique, un facteur susceptible d'exacerber l'agressivité des tumeurs ovariennes. La déficience de la recombinaison homologue est en revanche associée à une bonne réponse vis-à-vis de certains traitements cytotoxiques comme les alkylants, dont les sels de platine, étant donné que les mécanismes de réparation mis en place pour contrer cette action cytotoxique seront moins efficaces.

Des altérations affectant d'autres voies de réparation de l'ADN ont été identifiées dans le cancer de l'ovaire, notamment une déficience de la voie de réparation MMR. Comme décrit dans les facteurs de risques génétiques du cancer de l'ovaire, le syndrome de Lynch est une anomalie génétique caractérisée par une/des mutation(s) sur l'un des quatre gènes de la voie MMR. La fréquence du syndrome de Lynch est d'environ 5% dans les cancers de l'ovaire. Parmi les gènes dont l'expression est altérée dans le syndrome de Lynch, on trouve MLH1 (MutL Homologue 1), MSH2 (MutS Homologue 2), MSH6 (MutS Homologue 6) et PMS2 (*Postmeiotic Segregation Increased 2*), la majorité des mutations affectant les

gènes MSH2 et MHL1 [23]. Le système MMR intervient dans la réparation des mésappariements de l'ADN dus à des erreurs de réplication. Ainsi, lorsque des mutations interviennent sur les gènes de ce système, on parle de déficience du système MMR. Due à l'incapacité des protéines de réparation des mésappariements à corriger une erreur de réplication de l'ADN, des séquences répétées d'ADN, appelées microsatellites, peuvent se former. On parle alors d'instabilité des microsatellites, les séquences générées étant fréquemment associés à des mutations de gènes ayant un rôle dans l'oncogenèse [41].

3.1.3. Principales voies de réparation de l'ADN dans le cancer de l'ovaire

Il existe plusieurs voies de réparation des dommages à l'ADN, l'activation de l'une de ces voies étant dépendante du type de lésion. Si les lésions simples brins sont facilement réparables par des systèmes tels que la voie MMR ou encore la voie BER (*base excision repair*), les lésions doubles brins constituent quant à elles des dommages plus sévères étant donné qu'elles sont susceptibles de provoquer des réarrangements chromosomiques, une instabilité génomique et par conséquent une mort cellulaire si elles ne sont pas réparées. Ce type de lésion fait intervenir des systèmes complexes tel que la réparation par jonction d'extrémités non homologue, ou par recombinaison homologue. En outre, la réparation des dommages à l'ADN par l'un de ces systèmes est indispensable à l'homéostasie cellulaire.

a. Recombinaison homologue

La recombinaison homologue est un système de réparation complexe des cassures d'ADN double brin à partir d'une molécule d'ADN homologue, ce qui est notamment réalisable à partir des chromatides sœurs. Lorsqu'une cassure double brin se produit, le complexe MRN (Mre11- Rad50-NSB1) intervient au niveau de la cassure et l'une des protéines de ce complexe, la nucléase Mre11 (*Meiotic Recombination 11*), va effectuer une excision de l'extrémité 3' à l'extrémité 5', générant ainsi de courts fragments d'ADN simple brin. Les autres protéines du complexe, Rad50 et NSB1 (*Nijmegen breakage syndrome 1*), ont un rôle de contrôle de l'activité nucléase de Mre11 et de régulation de la liaison à l'ADN. BRCA1 est recruté au site de la cassure en interagissant avec le complexe MRN, et favorise la résection de l'ADN par Mre11. Ensuite, c'est l'exonucléase Exo1 qui est recrutée afin de poursuivre la résection des fragments d'ADN simple brin formés par le complexe MRN. L'activité exonucléase d'Exo1 permet d'effectuer une résection susceptible de s'étendre à plusieurs kilobases (kb), générant ainsi des fragments plus longs. A la fin de la résection, c'est le complexe RPA (*Replication Protein A*), constitué de RPA1, RPA2 et RPA3, qui va intervenir et permettre d'interrompre l'activité exonucléase d'Exo1, mais également d'empêcher l'appariement des fragments d'ADN entre eux. De plus, ce complexe va permettre le recrutement d'acteurs clés de la recombinaison homologue tels que Rad51, une recombinase appartenant à la superfamille des RAD. Le remplacement du complexe RPA par Rad51 est un processus

indispensable au déroulement des prochaines étapes de la recombinaison homologue et est médié entre autres par BRCA1 et BRCA2. En effet, BRCA1 est capable de recruter PALB2 (*Partner and Localizer of BRCA2*) au site de la cassure, une protéine qui agit en tant que pont moléculaire entre BRCA1 et BRCA2. Ainsi, le recrutement de BRCA2 via PALB2 permet le chargement de Rad51 au niveau de la cassure. La liaison de Rad51 à l'ADN réséqué permet ensuite la formation d'un filament nucléoprotéique, dit filament présynaptique, dont l'affinité avec Rad51 est régulée par son activité ATPase, mais également par d'autres acteurs. Une fois l'ADN réséqué en fragments simple brin et assemblé au filament Rad51, celui-ci doit trouver un donneur à partir duquel il est possible d'initier la synthèse d'ADN. Cette identification d'homologie démarre par une liaison du filament présynaptique avec une séquence complémentaire située sur le chromatide sœur, liaison stabilisée par BRCA1 et des protéines paralogues de Rad51, formant ainsi un complexe synaptique constitué de 3 brins d'ADN. Une fois l'appariement entre le brin d'ADN lésé et les deux brins d'ADN homologues établi, le brin non complémentaire au brin lésé est déplacé, formant ainsi une boucle appelée « *D-loop* ». Lorsque la boucle est formée, Rad51 se désassemble du filament, initiant ainsi la synthèse d'ADN à l'extrémité 3' du brin. La synthèse est assurée par une ADN polymérase en prenant l'ADN de la chromatide sœur comme modèle et résulte ainsi en une extension de la *D-loop*. Il existe ensuite deux sous-voies de recombinaison homologue permettant de prendre en charge la *D-loop* étendue : la voie DSBR (*DNA double-strand break repair*) ou la voie SDSA (*synthesis-dependent strand annealing*). Ces deux sous-voies aboutissent à une dissociation de la *D-loop*, formant ainsi des produits de réparation de l'ADN (Figure 14) [42-43].

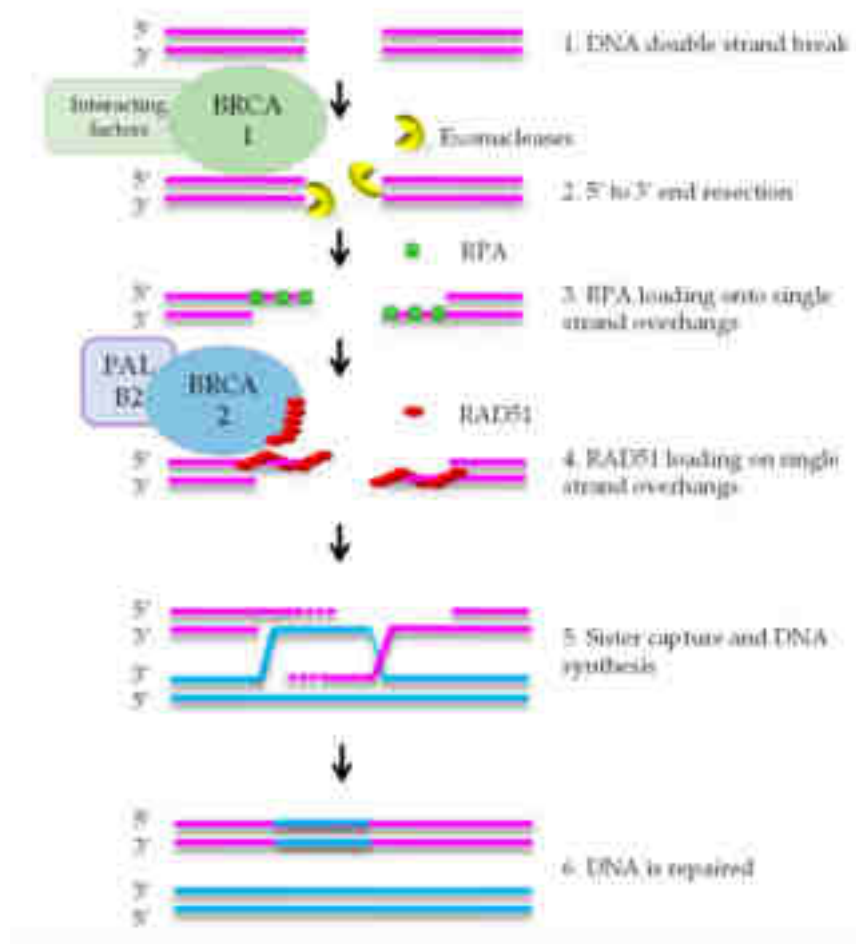


Figure 14 | Voie de réparation des cassures d'ADN double brin par recombinaison homologue, tiré de [44]

BRCA : *Breast cancer* ; PALB2 : *Partner and Localizer of BRCA2* ; RAD51 : *Radiation sensitive 51* ; RPA : *Replication Protein A*

b. Jonction d'extrémités non homologue (NHEJ)

Lorsque les cassures d'ADN double brin se produisent en phase S ou G1 du cycle cellulaire, la cellule ne dispose pas de molécule d'ADN complémentaire comme modèle et la réparation de ces lésions par recombinaison homologue n'est donc pas possible. Il existe donc une autre voie de réparation des lésions d'ADN double brin qui est la voie majoritaire de réparation de ce type de lésions : la jonction d'extrémité non homologues (NHEJ).

Ce processus démarre par la liaison de l'hétérodimère Ku70-80 au niveau de la cassure double brin, 2 protéines qui sont capables d'éliminer les nucléotides endommagés par la lésion et qui sont incompatibles avec la ligature des extrémités et ce, de par son activité nucléase. Les protéines de cet hétérodimère sont également capables de recruter des acteurs clés de la voie NHEJ, notamment XRCC4 (*X-Ray Repair Cross-Complementing protein 4*) appelé également ADN ligase IV, une enzyme assurant la ligation des extrémités des deux brins d'ADN. Or, la ligation nécessite la plupart du temps un traitement préalable des extrémités afin d'assurer une parfaite complémentarité de celles-ci, ce qui est

réalisable par divers acteurs. Parmi ces acteurs, on trouve les protéines kinases dépendantes de l'ADN (ADN-PKCs), la nucléase Artemis ou encore les ADN polymérases μ (Pol μ) et λ (Pol λ) qui sont capables d'ajouter des nucléotides (Figure 15) [45].

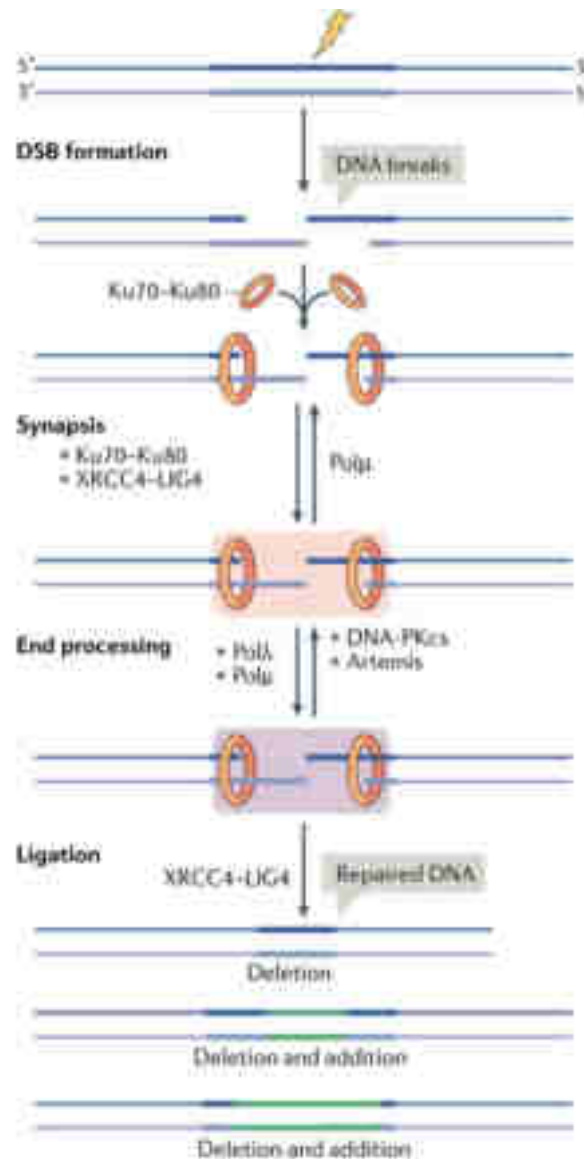


Figure 15 | Voie de réparation des cassures d'ADN double brin par jonction d'extrémité non homologues (NHEJ), tiré de [46]

DNA : Acide désoxyribonucléique ; DNA-PKC : Protéine kinase dépendante de l'ADN ; DSB : Cassure d'ADN double brin ; Pol : ADN polymérase ; XRCC4 / LIG4 : *X-Ray Repair Cross-Complementing protein 4* / ADN ligase 4

c. Réparation des mésappariements de l'ADN (*Mismatch repair*)

Au cours de la réplication, des mésappariements peuvent se produire et consistent en l'insertion de nucléotides non complémentaires dans la double hélice d'ADN. Un système de réparation appelé *mismatch repair* permet de corriger ces erreurs d'appariement et est initié par une étape de reconnaissance des mésappariements. L'hétérodimère MSH2-MSH6 (MutS α) est capable de reconnaître

de petites insertions/délétions, tandis que l'hétérodimère MSH2-MSH3 (MutS β) est capable de reconnaître des insertions/délétions de plus grande taille. Ensuite, une coupure est induite en amont du mésappariement et fait intervenir la protéine PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*), une protéine qui joue un rôle majeur dans la réplication de l'ADN et qui est chargé sur l'ADN par la protéine RFC (*Replication Factor C*). Cette protéine va avoir pour rôle de coordonner le système de réparation avec la réplication de l'ADN étant donné que le système de réparation MMR est dépendant de ce processus physiologique. Le complexe MLH1-PMS2 est ensuite recruté au niveau du mésappariement par l'hétérodimère MutS α/β et va, de par son activité endonucléase, créer des coupures dans le brin nouvellement synthétisé. L'Exonucléase 1 est à son tour recrutée afin d'éliminer la section du brin nouvellement synthétisé contenant l'erreur, puis, l'ADN polymérase δ (Pol δ) va synthétiser les nucléotides complémentaires. Pour finir, l'ADN ligase I va créer une liaison covalente entre les deux morceaux du brin nouvellement synthétisé (Figure 16) [47].

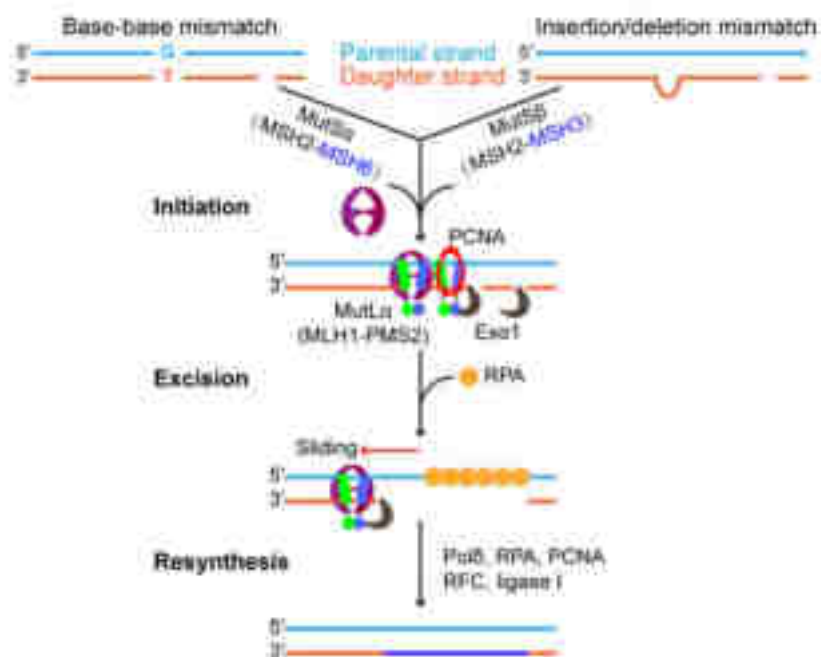


Figure 16 | Voie de réparation des mésappariements par *Mismatch Repair*, tiré de [48]

Exo 1 : Exonucléase 1 ; MLH : Homologue MutL ; MSH : Homologue MutS ; PCNA : *Proliférante Cellulaire Nucléaire Antigène* ; PMS2 : *Postmeiotic Segregation Increased 2* ; Pol : and polymérase ; RFC : *Replication Factor C* ; RPA : *Replication Protein A*

d. Réparation par excision de bases (BER)

La réparation par excision de bases est un système de réparation des cassures d'ADN simple brin et permet notamment de corriger les désaminations, les alkylations, les sites abasiques ou encore les oxydations de base. Ce processus fait intervenir des glycosylases, capables d'exciser la base concernée en hydrolysant la liaison N-glycosidique entre la base et le désoxyribose. Il existe onze glycosylases,

chacune étant capable de reconnaître une lésion spécifique. Les glycosylases peuvent être classées au sein de deux catégories : les glycosylases monofonctionnelles qui ne possèdent qu'une activité glycosylase et génèrent ainsi un site apurinique/apyrimidinique non codant hydrolytique (site AP), et les glycosylases bifonctionnelles qui possèdent en plus une activité lyase-3'-AP, générant un site aldéhyde β -insaturé appelé site PUA (aldéhydes polyinsaturés). Les sites AP ou 3'-PUA formés par les glycosylases peuvent ensuite être excisés par un endonucléase apurinique/apyrimidinique 1 (APE1), générant ainsi un site 5'-désoxyribose phosphate. Une fois le site AP excisé, il est nécessaire d'incorporer le nucléotide manquant. Pour cela, il existe deux voies de synthèse : une synthèse courte, limitée à un ou deux nucléotides, effectuée par l'ADN polymérase β (Pol β), et une synthèse longue effectuée par l'ADN polymérase δ ou ϵ . Dans la voie de synthèse courte, la Pol β excise le site 5'-désoxyribose phosphate généré par APE1 et insère une nouvelle base. Le cassure est ensuite scellée par l'ADN ligase 3 dont le recrutement est permis par la protéine XRCC1 (*X-ray Repair Cross Complementing 1*). Lorsque le site 5'-désoxyribose phosphate ne peut être clivé par la Pol β en raison d'un encombrement stérique ou d'une modification chimique du site, l'ADN polymérase δ ou ϵ intervient et insère 2 à 8 nucléotides, formant un site appelé 5'-flap. Ce site est ensuite excisé par l'endonucléase FEN-1 (*Flap Endonuclease 1*) avec l'aide de PCNA, puis la cassure est scellée par l'ADN ligase 1 (Figure 17) [49].

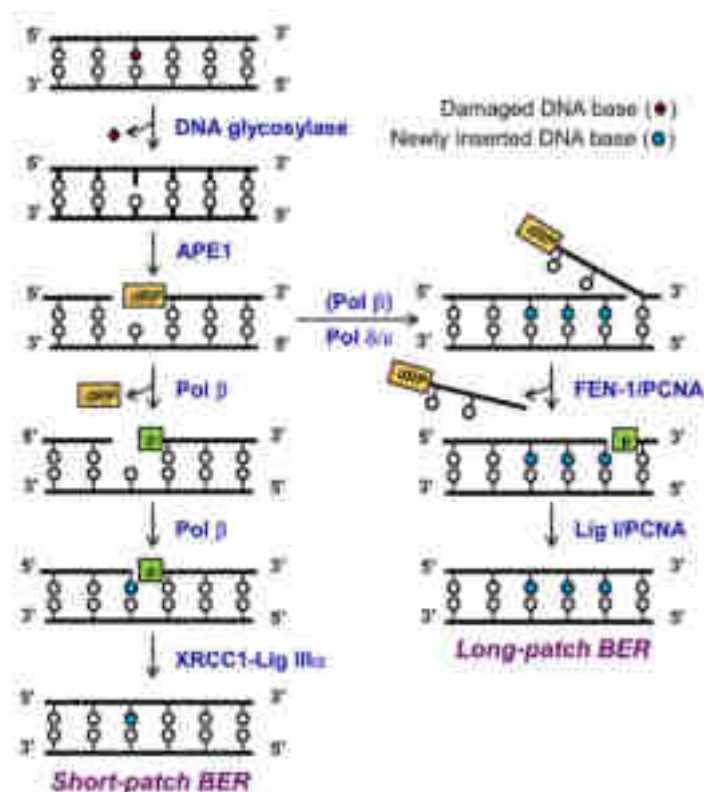


Figure 17 | Voie de réparation des cassures d'ADN simple brin par excision de base, tiré de [49]

APE1 : Endonucléase apurinique/apyrimidinique 1 ; DNA : Acide désoxyribonucléique ; FEN-1 : *Flap Endonuclease 1* ; Lig I : ADN Ligase 1 ; PCNA : *Proliferating Cell Nuclear Antigen* ; Pol : ADN polymérase ; XRCC1 – Lig III α : *X-Ray Repair Cross-Complementing protein* – ADN Ligase 3a

3.2. Les Poly(ADP-ribose)polymérase, des enzymes clés de la réparation de l'ADN

Parmi les nombreuses enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN, il existe une famille de protéines très étudiées en raison de leur rôle majeur au sein de diverses voies de réparation, les Poly(ADP-ribose)polymérase. Les PARP sont une famille de 17 membres capables de catalyser l'ajout d'unités (ADP-ribose) sur un certain nombre de protéines cibles, mais aussi sur l'ADN. Au sein de la famille des PARP, PARP1 constitue le premier membre décrit dans la littérature en 1963, mais aussi le plus largement étudié. PARP2 est quant à lui le second membre le plus étudié, bien que moins bien documenté. Seules ces deux protéines seront présentées dans ce travail. Elles diffèrent par leur structure moléculaire, mais les processus cellulaires dans lesquelles elles sont impliquées sont similaires, incluant la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN. Du fait de l'implication de PARP1 et PARP2 dans la réparation de l'ADN, ces deux enzymes constituent depuis plusieurs années une cible thérapeutique majeure dans le cancer.

3.2.1. PARP1, membre fondateur de la famille des PARP

a. Structure et activité catalytique

La poly(ADP-ribose) polymérase 1 (PARP1) est une enzyme de localisation nucléaire catalysant des réactions de poly(ADP-ribos)ylation, à savoir l'ajout d'unités ADP-ribose (ADPr) sous forme de polymères linéaires ou branchés sur une protéine acceptrice. En effet, PARP1 utilise le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^+) comme substrat, un donneur d'ADPr, afin de catalyser ce type de réaction. A la fin de la PARylation, une unité nicotinamide est libérée. Parmi les protéines cibles de la PARylation, on trouve notamment les histones, des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN ou encore PARP1 elle-même puisque l'enzyme est capable de s'auto-PARYler. De par son activité enzymatique, PARP1 est impliquée dans de nombreux processus moléculaires, y compris la réparation et la réplication de l'ADN, la régulation transcriptionnelle, la mort cellulaire programmée, etc.

Structurellement, PARP1 est constituée de 3 domaines principaux : un domaine de liaison à l'ADN localisé à l'extrémité N-terminale, un domaine d'automodification et le domaine catalytique situé à l'extrémité C-terminale.

Le domaine de liaison à l'ADN est constitué de 2 motifs homologues en doigts de zinc, Zn1 et Zn2, capables de reconnaître et de se lier aux cassures d'ADN. Il existe au sein de la structure de PARP1 un troisième domaine en doigts de zinc, Zn3, qui contribue également à la liaison de la protéine à l'ADN. Entre les domaines Zn2 et Zn3, on trouve un signal de localisation nucléaire (NLS), une courte séquence permettant l'importation de la protéine au niveau du noyau cellulaire. En effet, PARP1 est largement impliquée dans la réparation et la réplication de l'ADN, nécessitant ainsi une translocation nucléaire de

l'enzyme. Le domaine WGR (Tryptophane-Glycine-Arginine) localisé en amont du site catalytique est également impliqué dans la liaison de la protéine à l'ADN.

Le domaine d'automodification est quant à lui constitué d'un motif BRCT (*BRCA1 C terminus domain*), un site d'interaction avec l'extrémité C-terminale de la protéine BRCA1 et étant donc doté d'un rôle dans la réparation de l'ADN par la recombinaison homologue. De plus, le domaine d'automodification permet aussi la PARylation de PARP1. L'ajout d'unités ADPr au niveau de PARP1 va permettre le détachement de celle-ci au niveau de l'ADN étant donné que les polymères d'ADPr sont chargés négativement. Ce mécanisme permet notamment la régulation de l'activité de PARP1.

Enfin, le domaine catalytique de la protéine est constitué de deux sous domaines, dont un domaine hélicoïdal (HD) et un domaine ADP-ribosyltransférase (ART) contenant le site actif (Figure 18). Le domaine HD est capable de réguler l'activité de l'enzyme puisqu'en fonction de sa conformation, il va favoriser ou bien empêcher la liaison du substrat, le NAD⁺, au niveau du site actif [50-51].

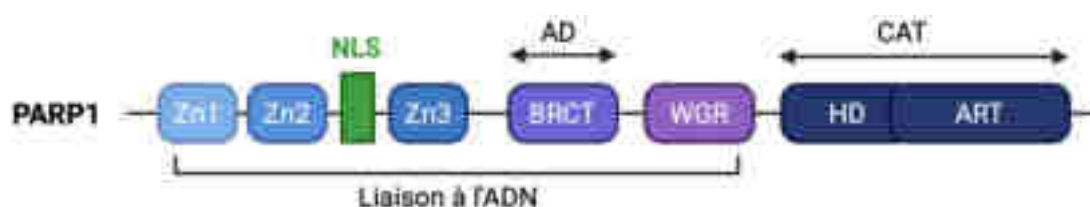


Figure 18 | Structure enzymatique de PARP1, reproduit de [51]

AD : Domaine d'automodification ; ART : ADP-ribosyltransférase ; BRCT : *BRCA1 C terminus domain* ; CAT : Domaine catalytique ; HD : Domaine hélicoïdal ; NLS : Signal de localisation nucléaire ; WGR : Tryptophane-Glycine-Arginine ; Zn : Domaine en doigt de zinc

b. Rôle dans la réparation de l'ADN

De par l'activité enzymatique de PARP1, celle-ci est largement impliquée dans la réparation des dommages à l'ADN.

Elle joue notamment un rôle dans la réparation des cassures d'ADN simple brin en s'y liant directement et en y ajoutant des polymères d'ADPr. L'enzyme XRCC1 est capable de reconnaître les chaînes formées par PARP1 au niveau des cassures, et par la suite de recruter des enzymes impliquées dans la réparation de ces cassures. Parmi ces enzymes, on trouve notamment PNPK (*polynucleotide kinase 3'-phosphatase*), l'ADN polymérase β et l'ADN ligase 3, trois enzymes impliquées dans la voie de réparation BER.

PARP1 est également impliquée dans la réparation des cassures d'ADN double brin. Elle est notamment impliquée dans la voie NHEJ puisqu'elle est capable d'interagir avec les DNA-PKCs, des acteurs clés de cette voie de réparation, et ainsi de stimuler leur activité kinase. PARP1 permet aussi le recrutement

de CHD2 (*chromodomain helicase DNA binding protein 2*), un acteur impliqué dans le remodelage de la chromatine permettant ainsi la formation du complexe c-NHEJ.

Enfin, PARP1 joue un rôle dans la recombinaison homologue en recrutant Mre11 et NBS1, 2 protéines du complexe MRN qui jouent un rôle clé dans les premières étapes de la RH. PARP1 permet également le recrutement de BRCA1, une protéine qui joue également un rôle primordial dans les étapes initiales de la RH mais qui permet également le recrutement de RAD51 au niveau des cassures doubles brins d'ADN, un mécanisme essentiel pour l'échange de brins [50].

PARP1 constitue donc une cible thérapeutique dans le cancer, étant donné que son inhibition pourrait permettre une accumulation de lésions de l'ADN non réparées, un mécanisme qui peut être létal pour la cellule.

3.2.2. PARP2

a. Structure et activité catalytique

Tout comme PARP1, PARP2 est une enzyme capable de catalyser des réactions de poly(ADP-ribos)ylation. Sa localisation est également nucléaire, mais les deux enzymes se distinguent par leur structure. PARP1 et PARP2 présentent une homologie structurale au sein de leur domaine catalytique, puisque PARP2 est également subdivisée en deux sous-domaines HD et ART. PARP2 présente aussi un domaine WGR, mais pas de domaine BRCT. La différence majeure entre les deux enzymes est l'absence de motifs en doigts de zinc dans le domaine de liaison à l'ADN de PARP2, la liaison à l'ADN se faisant par l'intermédiaire du domaine WGR et de la région N-terminale de l'enzyme, et non par auto-PARylation (Figure 19). Les deux enzymes diffèrent également quant aux protéines qu'elles ciblent, et ainsi dans leurs rôles biologiques. PARP2 cible majoritairement des protéines impliquées dans le cycle cellulaire, la réplication, la transcription, etc. Tout comme PARP1, elle cible des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN [52].

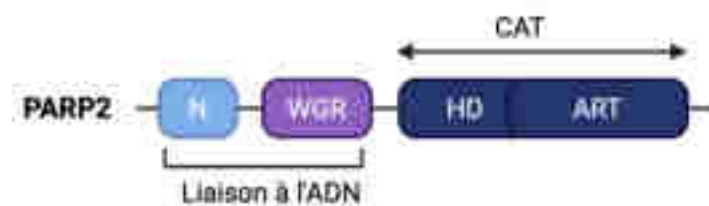


Figure 19 | Structure enzymatique de PARP2, reproduit de [52]

ART : ADP-ribosyltransférase ; CAT : Domaine catalytique ; HD : Domaine hélicoïdal ; N : Extrémité N-terminale ; WGR : Tryptophane-Glycine-Arginine

b. Rôle dans la réparation de l'ADN

Les premières études menées sur le rôle de PARP2 dans la réparation de l'ADN démontrent son implication dans la réparation des cassures simple brin, puisque la protéine est capable d'interagir avec les intermédiaires nucléotidiques formés dans la voie de réparation BER. De plus, PARP2 est capable d'interagir avec un certain nombre de protéines impliquées dans cette voie, notamment XRCC1, PARP1, l'ADN polymérase β et l'ADN ligase 3. PARP2 est nécessaire au recrutement de l'ADN polymérase β et de XRCC1, mais son absence n'inhibe pas totalement leur recrutement. En revanche, l'absence simultanée de PARP1 et de PARP2 inhibe le recrutement de Pol β et XRCC1.

PARP2 est également impliquée dans la réparation des cassures d'ADN double brin. Des études ont en effet démontré son implication dans la voie de réparation NHEJ par le recrutement des protéines Ku70 et Ku80, mais également dans la recombinaison homologue [52].

Tout comme PARP1, PARP2 constitue une cible thérapeutique pour la prise en charge des cancers en raison de son implication dans divers systèmes de réparation.

Partie 4 : Développement et enjeux des inhibiteurs de Poly(ADP-ribose)polymérases

Depuis plusieurs années, les inhibiteurs de PARP font partie des recommandations de prise en charge de plusieurs types de tumeurs, principalement le cancer de l'ovaire. Du fait de l'implication de ces enzymes dans les systèmes de réparation de l'ADN, leur inhibition permet de limiter la réparation des lésions d'ADN au sein des cellules tumorales, compromettant leur prolifération et ainsi la progression de la tumeur. Leur action est d'autant plus intéressante dans les tumeurs sensibles aux sels de platine et/ou déficientes en recombinaison homologue. Il existe actuellement quatre molécules sur le marché, utilisées le plus fréquemment en monothérapie, et ayant démontré leur efficacité au cours d'essais cliniques. En revanche, les cellules cancéreuses sont capables de développer des mécanismes de résistances à ces inhibiteurs, un phénomène susceptible d'être à l'origine d'une efficacité limitée. Pour contrer ces résistances, des combinaisons d'inhibiteurs de PARP avec des molécules innovantes sont en cours d'évaluation et semblent prometteuses.

4.1. Pertinence clinique des inhibiteurs de PARP dans la prise en charge du cancer de l'ovaire

4.1.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de PARP sont des inhibiteurs compétitifs et non sélectifs de PARP1, PARP2 et PARP3, signifiant qu'ils ciblent principalement PARP1 et PARP2 mais peuvent également avoir une action sur d'autres membres de la famille des PARP. Doté d'une structure analogue au NAD⁺ en raison de leur motif benzamide (Figure 20), ils sont capables de bloquer sa liaison au niveau du site actif de l'enzyme et par conséquent, la synthèse de chaînes de PAR. Ce mécanisme permet d'inhiber leur action, incluant notamment le recrutement d'enzymes clés de la réparation de l'ADN ce qui favorise par conséquent l'accumulation de lésions non réparées qui sont susceptibles de provoquer une mort cellulaire par apoptose.

Outre leur capacité d'inhibition enzymatique, les inhibiteurs de PARP sont également en mesure de piéger la PARP au niveau des lésions d'ADN sur lesquelles elle est fixée, empêchant ainsi l'accès aux enzymes impliquées dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN. Ce mécanisme qualifié d'effet *trapping* confère aux inhibiteurs de PARP une cytotoxicité accrue en raison de leur capacité de stabilisation du complexe PARP-ADN, aptitude qui découle de leur structure moléculaire et leur position dans le site actif de la protéine. Ainsi, les inhibiteurs de PARP actuellement sur le marché sont associés à des cytotoxicités distinctes en raison de variations d'effet trapping dus à des structures moléculaires différentes [54].

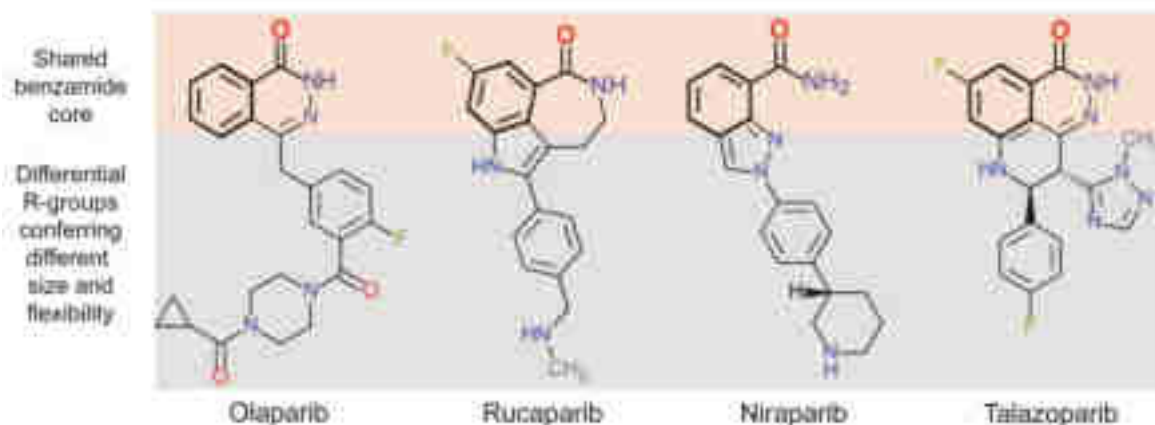


Figure 20 | Structure chimique des inhibiteurs de PARP actuellement disponibles sur le marché français, tiré de [53]

Récemment, des études ont démontré que les cellules tumorales déficientes en BRCA1/2, un gène codant pour des protéines clés de la réparation des lésions de l'ADN par recombinaison homologue, étaient particulièrement sensibles aux inhibiteurs de PARP. Ces données ont permis de mettre en lumière le concept de létalité synthétique, un mécanisme qui consiste en une combinaison létale de deux effets qui, séparément, ne sont pas fatals. En effet, l'inhibition de PARP1 et PARP2 qui sont majoritairement impliquées dans la réparation des lésions simple brin entraîne une accumulation de ce type de dommage. Étant donné que ces lésions ne sont pas réparées, elles sont amenées à évoluer en lésions double brin au cours de la réplication de l'ADN. Or, les cellules tumorales dans lesquelles BRCA1/2 sont exprimés sont en mesure de réparer ces lésions, ce qui aboutit donc à une survie cellulaire. En revanche, dans les tumeurs présentant des mutations de BRCA1/2, il existe une déficience de la recombinaison homologue qui ne permet pas de réparer les lésions provoquées par l'inhibition des PARP et qui induit par conséquent une mort cellulaire par apoptose.

Ainsi, l'inhibition conjointe de PARP et de BRCA1/2 permet de provoquer la mort des cellules tumorales (Figure 21) [34].

Outre le statut BRCA, le concept de létalité synthétique implique la sensibilité des cellules tumorales aux sels de platines, étant donné que la sensibilité aux platines est caractérisée par des systèmes de réparation de l'ADN d'emblée déficients. L'ajout d'un inhibiteur de PARP permet donc de maintenir une pression sur cette population cellulaire en l'empêchant de progresser. A l'inverse, une résistance aux platines se traduit par une activité accrue des voies de réparation et par conséquent, à une résistance aux inhibiteurs de PARP qui ciblent ces voies de réparation. Ainsi, la sensibilité des sels aux platines constitue un aspect majeur de la cytotoxicité médiée par les inhibiteurs de PARP, mais également un critère pour la prise en charge des tumeurs de l'ovaire. En effet, l'ensemble des autorisations de mise sur le marché d'inhibiteurs de PARP dans ce type de cancer exige une sensibilité de la tumeur aux sels de platine, indépendamment de l'expression de BRCA1/2.

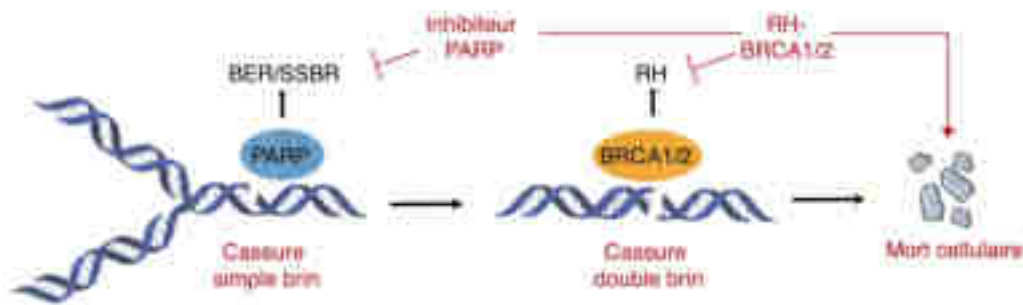


Figure 21 | Concept de létalité synthétique médié par l'inhibition conjointe de PARP et de BRCA1/2, tiré de [34]

BER : Réparation par excision de base ; BRCA : *Breast Cancer* ; PARP : Poly(ADP-ribose)polymérase ; RH : Recombinaison homologue ; SSBR : *Single-Strand Break Repair*

4.1.2. Histoire du développement des inhibiteurs de PARP

La PARylation, à savoir l'ajout d'une unité ADPr sur une protéine cible à partir du NAD⁺ a été décrite pour la première fois en 1963 et a entraîné la découverte de PARP1, membre fondateur de la famille des PARP. En 1980, des études ont démontré que l'inhibition de la PARylation était associée à une réparation de cassures simple brin par le système BER diminuée, et à une augmentation de l'effet cytotoxique d'agents alkylants. Ainsi, ces données ont permis de découvrir le rôle de la PARylation dans la réparation des lésions de l'ADN, mais également de mettre en lumière sa capacité à potentialiser l'effet cytotoxique de molécules antitumorales. C'est en 1998 que des chercheurs ont démontré qu'il existait d'autres enzymes capables de catalyser la PARylation, ces enzymes constituant ainsi la famille des PARP. C'est à ce moment que PARP2, le second membre de la famille le plus étudié au sein de la littérature, a été découvert. Les études ont permis de démontrer que PARP2 était moins active que PARP1 au sein de la cellule, et était associée à une structure différente de celle de PARP1. En revanche, elles ont permis de démontrer que PARP2 était, tout comme PARP1, impliquée dans la réparation de l'ADN, constituant ainsi une cible prometteuse dans le traitement des cancers. C'est en 2003 que s'est déroulé le premier essai clinique évaluant un inhibiteur de PARP, l'AG014699 (Rucaparib), en combinaison avec le témozolomide, un agent cytotoxique alkylant. Cet essai clinique de phase I avait pour but de déterminer le profil de tolérance ainsi que la dose inhibitrice, à savoir la dose provoquant une réduction d'au moins 50 % de l'activité de la PARP dans les lymphocytes périphériques 24 heures après l'administration. Les résultats de l'étude ont démontré une inhibition moyenne de 92 % de l'activité de la PARP, ainsi qu'une augmentation des cassures simple brin de l'ADN chez les patients traités par l'inhibiteur à la dose inhibitrice. Cet essai clinique a su démontrer un bénéfice des inhibiteurs de PARP pour la première fois, validant ainsi cette nouvelle stratégie thérapeutique. En 2005, deux études ont démontré que les cellules déficientes en BRCA1/2 étaient particulièrement sensibles aux inhibiteurs de PARP. On parle alors du concept de létalité synthétique pour la première fois, à savoir une combinaison

létale de deux effets qui, séparément, ne sont pas fatals. La découverte de la létalité synthétique entre PARP et BRCA1/2 a entraîné le démarrage de nombreux essais cliniques évaluant des inhibiteurs de PARP dans des cancers associés à des mutations BRCA1/2. Plus récemment, en 2013, les premiers essais cliniques de phase 3 évaluant des inhibiteurs de PARP ont eu lieu et ont conduit à une approbation de l'Olaparib dans le traitement des cancers avancés de l'ovaire mutés BRCA1/2 en 2014. Si l'Olaparib est le premier inhibiteur de PARP à avoir reçu une approbation, 3 autres inhibiteurs, le Rucaparib, le Niraparib et le Talazoparib ont également été approuvés au cours des dernières années pour des indications distinctes [34].

4.1.3. Inhibiteurs de PARP actuellement sur le marché français

À ce jour, quatre inhibiteurs de PARP ont été approuvés par l'EMA (*European Medicines Agency*) et trois d'entre eux font partie de la prise en charge du cancer de l'ovaire (Tableau 6). Ces inhibiteurs diffèrent en termes de sélectivité enzymatique, de pharmacocinétique ou encore de toxicité en raison de leurs structures moléculaires distinctes. Le choix de l'un de ces inhibiteurs est discuté au cours d'une RCP et dépend de plusieurs facteurs dont la ligne de traitement, le statut BRCA1/2 et/ou HRD, la sensibilité aux sels de platine, le profil de tolérance ou encore les comorbidités de la patiente. Pour la prise en charge, il convient donc de se référer aux autorisations de mise sur le marché de chacun d'entre eux étant donné que celles-ci mentionnent les indications pour lesquelles chaque inhibiteur est recommandé.

Tableau 6 | Inhibiteurs de PARP approuvés par l'Agence Européenne du Médicament dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, reproduit de [55-57]

Inhibiteur de PARP	Approbation	Indication	Protocole de traitement	Étude clinique pivot
Olaparib	2014	Carcinome ovarien avancé de haut grade BRCA1/2 muté et sensible au platine	Monothérapie – traitement d'entretien	SOLO-1
	2017	Carcinome ovarien de haut grade récidivant et sensible au platine (remboursement uniquement en cas de mutation BRCA1/2)		SOLO-2 Étude 19
	2020	Carcinome ovarien avancé de haut grade, sensible au platine et HRD positif (BRCA1/2 muté ou instabilité génomique)	Bithérapie avec le Bevacizumab – traitement d'entretien	PAOLA-1
Rucaparib	2018	Carcinome ovarien avancé de haut grade sensible au platine	Monothérapie – traitement d'entretien	ATHENA
	2019	Carcinome ovarien récidivant sensible au platine		ARIEL-3
Niraparib	2017	Carcinome ovarien récidivant de haut grade sensible au platine		NOVA
	2020	Carcinome ovarien avancé de haut grade sensible au platine		PRIMA

a. Olaparib

L'Olaparib est un inhibiteur de PARP indiqué dans plusieurs cancers, notamment dans le cancer du pancréas, du sein et de l'ovaire.

Il est indiqué en traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. La réponse à un traitement anticancéreux est définie comme la réduction de la tumeur en réponse à un traitement selon des critères standardisés. Ainsi, une réponse complète signifie l'absence complète de lésion cancéreuse détectable à l'imagerie, tandis qu'une réponse partielle correspond à une réduction significative de la taille de la tumeur.

L'Olaparib a été approuvé par l'EMA pour cette indication suite aux résultats de l'étude SOLO-1 ayant démontré un bénéfice thérapeutique de la molécule. Dans cette étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, la sécurité et l'efficacité de l'Olaparib en traitement d'entretien ont été étudiées chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué (stades FIGO III-IV) endométrioïde ou séreux de haut grade présentant une mutation des gènes BRCA1/2 suite à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Au total,

391 patientes ont été randomisées dans cette étude et recevaient soit Olaparib à raison de 2 comprimés de 150 mg deux fois par jour, soit le placebo. Les patientes ont été stratifiées selon leur réponse à la première ligne de chimiothérapie à base de platine, à savoir une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP). Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie, et des critères secondaires ont également été évalués tels que la survie globale (SG) définie comme le temps entre la randomisation et la seconde progression ou le décès (SSP2).

L'analyse statistique indique un *Hazard Ratio* (HR) de 0,3 (IC à 95 % : 0,23-0,41). Le hazard ratio est une mesure statistique couramment utilisée et permet de comparer le risque d'un événement entre deux groupes dans le temps. Ainsi, un HR de 0,3 signifie que le risque de progression de la maladie est réduit de 70% dans le groupe de patientes traité par Olaparib. La SSP médiane, à savoir le temps au bout duquel 50 % des patients ont présenté une progression de leur maladie, n'a pas été atteinte avec l'Olaparib, contre 13,8 mois avec le placebo. En se basant sur des estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patientes sans progression à 24 et 36 mois était de 74 % et 60 % respectivement pour l'Olaparib contre 35 % et 27 % pour le placebo (Figure 22).

Les patientes ayant eu une RC présentaient un HR de 0,34 (IC à 95 % : 0,24-0,47). La SSP médiane n'a pas été atteinte avec l'Olaparib contre 15,3 mois avec le placebo. Après 24 et 36 mois, respectivement, 68 % et 45 % des patientes sont restées en RC dans le groupe traité par l'Olaparib, et 34% et 22 % des patientes dans le groupe placebo.

Les patientes présentant une RP au début de l'étude avaient une SSP avec un HR de 0,31 (IC à 95 % : 0,18, 0,52 ; SSP médiane de 30,9 mois sous Olaparib vs 8,4 mois sous placebo). Les patientes présentant une RP au début de l'étude ont obtenu une RC (15 % dans le bras olaparib et 4 % dans le bras placebo à 24 mois, sont restées en RC à 36 mois) ou avaient une autre RP/stabilité de la maladie (43 % dans le groupe Olaparib et 15 % dans le groupe placebo à 24 mois ; 17 % dans le groupe Olaparib et 15 % dans le groupe placebo à 36 mois)

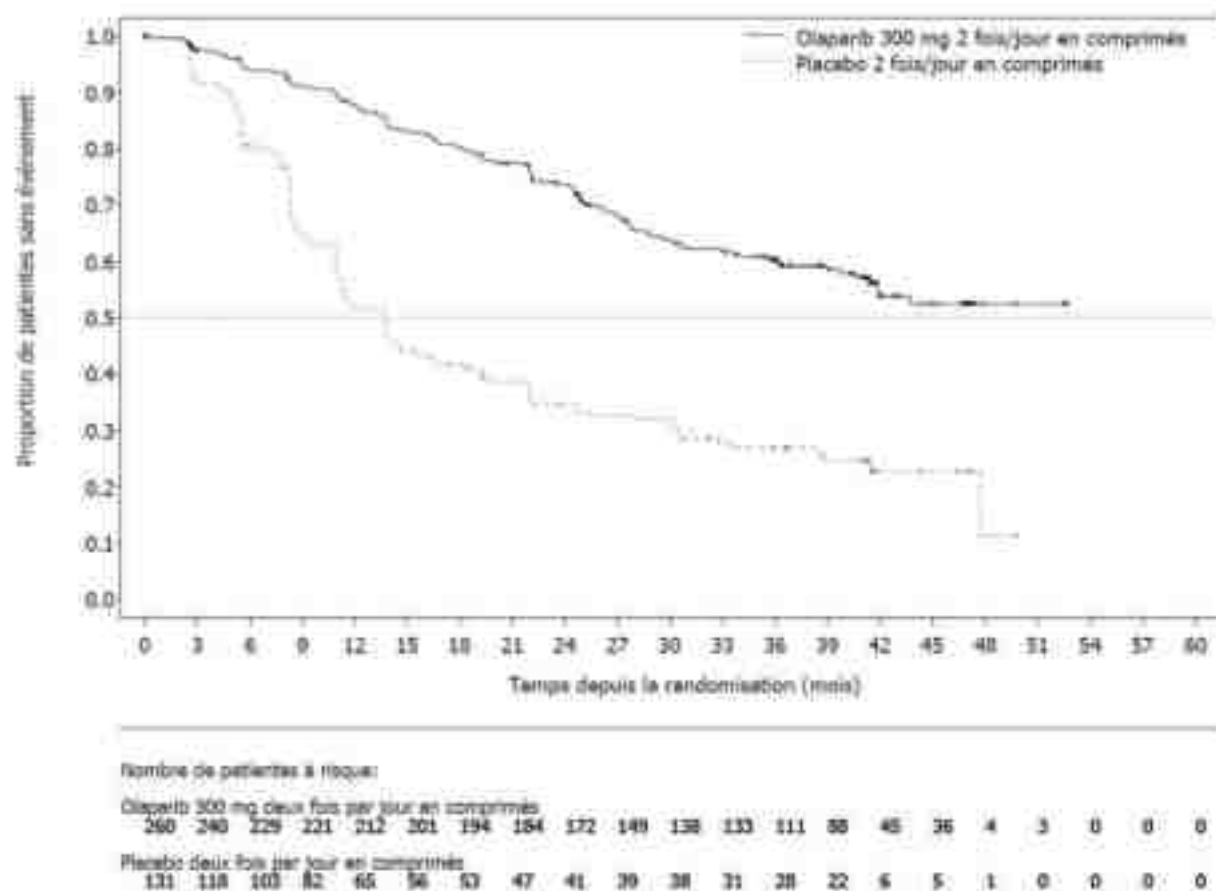


Figure 22 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé muté BRCA1/2 nouvellement diagnostiqué et traitées par Olaparib ou placebo au cours de l'étude SOLO-1, tiré de [55]

L'EMA a donc approuvé en 2014 l'Olaparib en tant que traitement d'entretien de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé ayant une mutation du gène BRCA.

La posologie recommandée est de deux comprimés de 150 mg deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne de 600 mg [55]. La concentration inhibitrice 50 (CI₅₀) de l'Olaparib est de 1,4 nM pour PARP1, et de 12,3 nM pour PARP2 [58]. La CI₅₀ est un paramètre pharmacodynamique qui correspond à la concentration d'un inhibiteur nécessaire pour réduire de 50 % l'activité biologique d'une cible, à savoir PARP. Ce paramètre donne une indication sur la puissance d'un inhibiteur, mais également sur sa sélectivité. En effet, l'Olaparib cible davantage PARP1 étant donné qu'il est associé à une concentration inhibitrice 10 fois plus faible pour PARP1 en comparaison à PARP2. La CI₅₀ permet notamment de déterminer la posologie d'un traitement, en prenant également en compte les paramètres pharmacocinétiques. En fonction de ces données, la dose d'inhibiteur est déterminée et le schéma posologique choisi est ensuite confirmé au cours des études précliniques et cliniques. Si la posologie initialement choisie est associée à une toxicité trop importante, des ajustements de dose peuvent être effectués au cours des essais.

Concernant la durée de traitement, les patientes peuvent poursuivre le traitement par Olaparib jusqu'à progression radiologique de la maladie, jusqu'à toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans [55].

L'Olaparib est également indiqué dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (PSR) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. L'Olaparib a été approuvé par l'EMA pour cette indication suite aux résultats de l'étude SOLO-2, un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et conduit chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible aux platines avec mutation germinale des gènes BRCA1/2. Cette étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien par Olaparib (2 comprimés de 150 mg deux fois par jour) administré jusqu'à la progression de la maladie, avec un traitement par placebo chez 295 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire endométrioïde ou séreux de haut grade et PSR (n = 196 Olaparib et n = 99 placebo), en réponse (RC ou RP) à une chimiothérapie à base de platine. Le critère principal d'évaluation était la SSP évaluée par l'investigateur, et des critères secondaires d'efficacité ont été évalués tels que le SSP2 et la SG. L'étude a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration cliniquement significative de la SSP, avec un HR de 0,30 (IC à 95 % 0,22-0,41) à savoir un risque de progression de la maladie réduit de 70% dans le groupe de patientes traité par Olaparib. La SSP médiane était de 19,1 mois pour l'Olaparib contre 5,5 mois pour le placebo (Figure 23). À 2 ans, 43 % des patientes traitées par Olaparib étaient exemptes de progression contre seulement 15 % des patientes traitées par placebo.

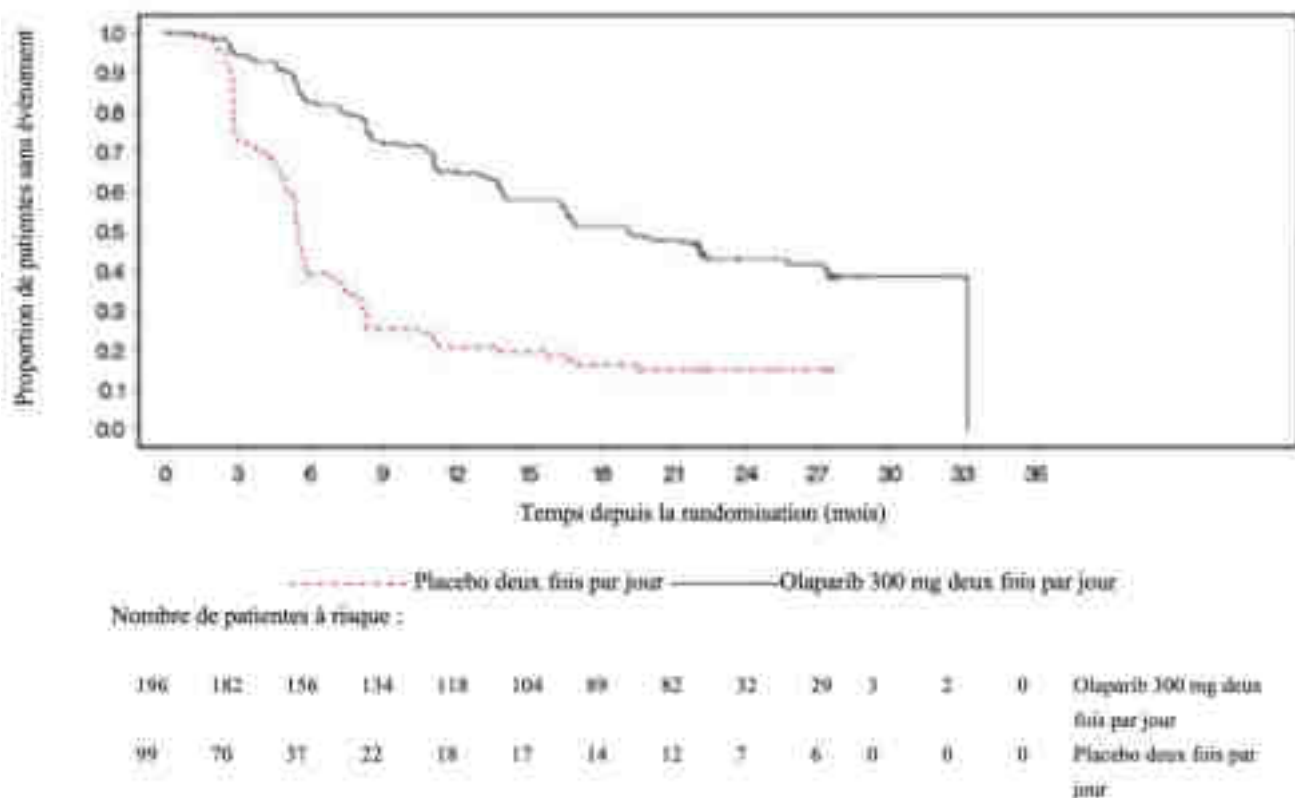


Figure 23 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire muté BRCA1/2 (mutations germinales), récurrent et sensible aux platines et traitées par Olaparib ou Placebo au cours de l'étude SOLO-2, tiré de [55]

Suite à ces résultats, c'est l'étude *Study 19* qui a été menée afin d'évaluer l'efficacité clinique de l'Olaparib pour cette même indication mais cette fois ci, indépendamment du statut BRCA1/2. Cet essai de phase 2, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo a comparé l'efficacité du traitement d'entretien par l'Olaparib administré jusqu'à la progression de la maladie *versus* l'absence de traitement d'entretien chez 265 patientes atteintes d'un cancer séreux de l'ovaire PSR (n = 136 olaparib et n = 129 placebo) en réponse suite à deux lignes de chimiothérapie par sels de platine ou plus. L'étude a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP avec l'Olaparib en comparaison au placebo dans l'ensemble de la population, indépendamment du statut BRCA, avec un HR de 0,35 (IC à 95 % 0,25-0,49) et une SSP médiane de 8,4 mois dans le groupe Olaparib contre 4,8 mois dans le groupe placebo. L'étude 19 est donc la première étude ayant permis de démontrer une efficacité d'un inhibiteur de PARP en l'absence de mutations BRCA1/2. En revanche, l'efficacité de ce type de molécule est conditionnée par une sensibilité aux sels de platines.

L'EMA a donc approuvé en 2017 l'Olaparib en tant que traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux platines. La posologie recommandée est de deux comprimés de 150 mg deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne de 600 mg. Pour les patientes atteintes d'un cancer

épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif récidivant sensible au platine, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à toxicité inacceptable. En revanche, en France, le remboursement n'est autorisé qu'en cas de mutations BRCA1/2 pour cette indication [55].

Enfin, l'Olaparib est aussi indiqué en association avec le bevacizumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bevacizumab et dont le cancer est associé à un statut HRD positif, défini par une mutation BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique. L'Olaparib a été approuvé pour cette indication par l'EMA suite aux résultats de l'étude PAOLA-1, une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, comparant l'efficacité et la sécurité de l'Olaparib (2 comprimés de 150 mg deux fois par jour) en association au bevacizumab (15 mg/kg de poids corporel une fois toutes les 3 semaines) au placebo associé au bevacizumab. L'étude a randomisé 806 patientes (n = 537 Olaparib + bevacizumab et n = 269 placebo + bevacizumab) qui n'avaient aucun signe de maladie suite à une résection chirurgicale complète, ou qui étaient en réponse complète ou partielle suite à un traitement de première ligne associant une chimiothérapie à base de platine et bevacizumab. Le critère principal d'évaluation était la SSP évaluée par l'investigateur, et des critères secondaires d'efficacité ont été évalués tels que le SSP2 et la SG. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP avec un HR de 0,59 (IC à 95% 0,49 - 0,72), ainsi qu'une SSP médiane de 22,1 mois pour l'Olaparib + bevacizumab contre 16,6 mois pour le placebo + bevacizumab (Figure 24). La proportion de patientes sans progression à 12 et 24 mois était respectivement de 89 % et 66 % pour le bras Olaparib + bevacizumab vs 71 % et 29 % pour le bras placebo + bevacizumab.

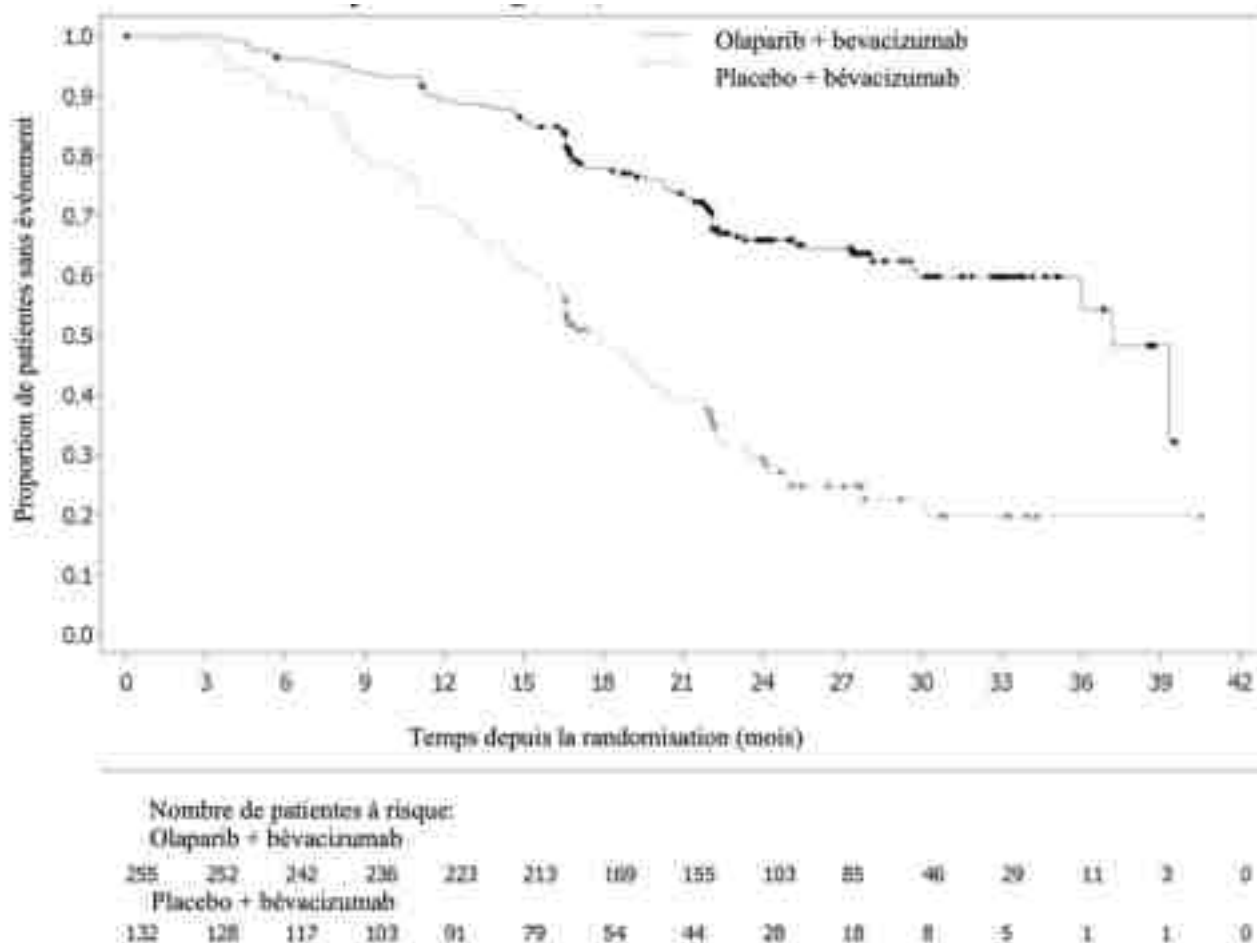


Figure 24 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé avec un statut HRD positif et traitées par Olaparib + bevacizumab ou placebo + bevacizumab au cours de l'étude PAOLA-1, tiré de [55]

L'EMA a donc approuvé en 2020 l'Olaparib en bithérapie avec le bevacizumab en tant que traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé et HRD positif. La posologie recommandée est de deux comprimés de 150 mg deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne de 600 mg. Concernant la durée de traitement, les patientes peuvent continuer leur traitement par Olaparib jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe de progression après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans, qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement par Olaparib, peuvent être traitées au-delà des 2 ans [55].

Au cours des essais cliniques, des effets indésirables dus à l'Olaparib ont été observés. En effet, l'Olaparib est fréquemment associé à une toxicité hématologique, à savoir une neutropénie, une anémie, une lymphopénie et une thrombocytopénie légère à modérée. Dans des cas plus rares, un traitement par Olaparib peut induire un syndrome myélodysplasique, à savoir une pathologie du sang associée à une production anormalement faible de cellules souches hématopoïétiques et par conséquent, de cellules

sanguines matures. Ce syndrome est susceptible d'évoluer en leucémie aiguë myéloïde, un cancer du sang associé à une prolifération de cellules myéloïdes immatures ce qui a pour conséquence d'empêcher la production normale des autres cellules sanguines. Ainsi, les patientes ne doivent pas débiter le traitement par Olaparib tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anticancéreuse antérieure n'est pas résolue. L'Olaparib est associé à d'autres effets indésirables tels qu'une asthénie ou encore des troubles digestifs tels que des diarrhées, des nausées et des vomissements. Ces effets indésirables sont communs à tous les inhibiteurs de PARP actuellement utilisés en clinique et ont par conséquent été observés dans l'ensemble des essais cliniques pivots [55].

b. Rucaparib

Le Rucaparib est un inhibiteur de PARP indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire.

Le Rucaparib a notamment reçu une approbation de l'EMA en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade (stades FIGO III et IV), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne. Cette approbation fait suite aux résultats de l'étude ATHENA ayant démontré un bénéfice thérapeutique de la molécule pour cette indication. ATHENA est une étude multicentrique de phase 3, en double aveugle, dans laquelle 538 patientes atteintes de cancer ovarien épithélial, cancer de la trompe de Fallope ou cancer péritonéal primitif avancé, qui étaient en réponse au traitement de première ligne par chimiothérapie à base de platine et chirurgie, ont été incluses. Les patientes ont été randomisées en vue de recevoir des comprimés de Rucaparib à raison de 600 mg deux fois par jour par (n = 427) ou un placebo (n = 111). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou pendant un maximum de 2 ans. La randomisation a été effectuée en fonction du statut de la maladie après la chimiothérapie (maladie résiduelle ou pas de maladie résiduelle), du délai de réalisation de la chirurgie (chirurgie primaire ou réduction tumorale d'intervalle) et du statut HRD et/ou BRCA1/2. Le principal critère d'efficacité était la survie sans progression, tandis que les critères d'efficacité secondaires comprenaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO), à savoir le pourcentage de patientes chez qui le traitement entraîne une réduction significative de la taille de la tumeur. L'étude a démontré une amélioration cliniquement significative de la SSP, avec un HR de 0,52 (IC à 95 % 0,4-0,68) à savoir un risque de progression de la maladie réduit de 48% dans le groupe de patientes traité par Rucaparib. La SSP médiane était de 20,2 mois pour le Rucaparib, contre 9,2 mois pour le placebo (Figure 25).

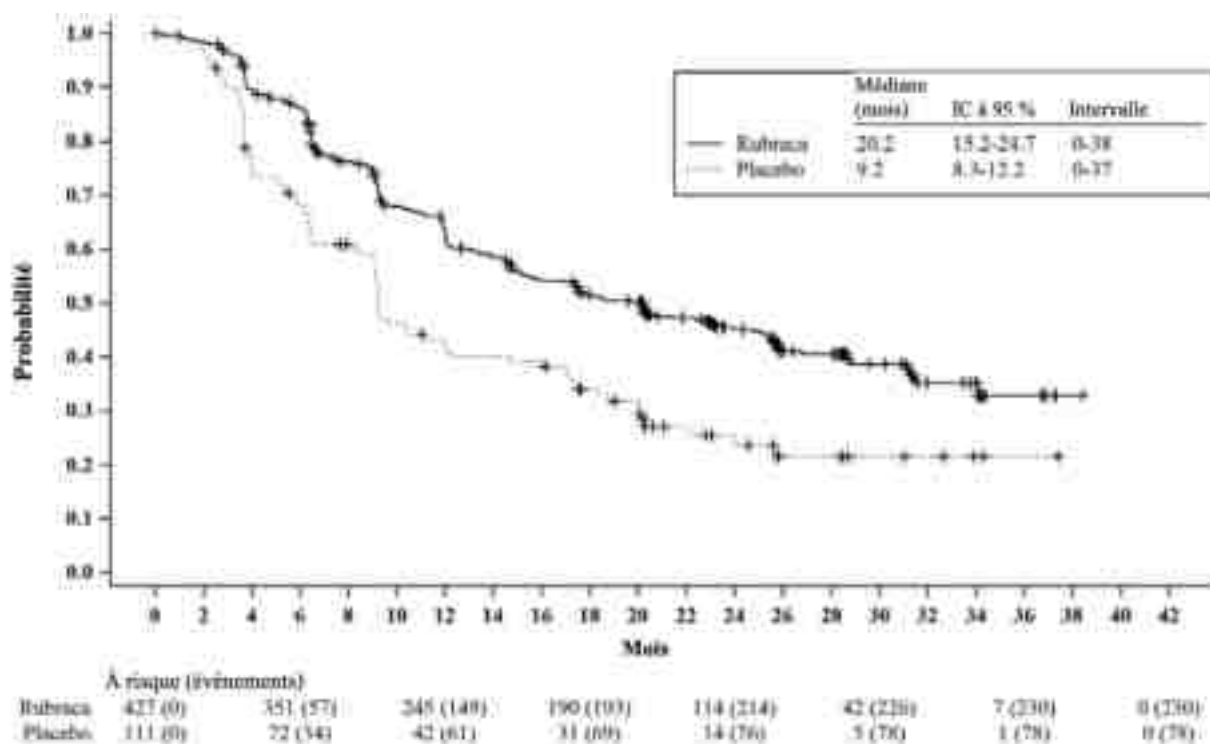


Figure 25 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif avancé en réponse à un traitement de première ligne par sels de platine et traitées par Rucaparib ou placebo au cours de l'étude ATHENA, tiré de [56]

Les résultats de l'étude ATHENA ont démontré une variation de la survie sans progression en fonction du statut HRD, avec une légère augmentation de la survie sans progression chez les patientes HRD+. Cette différence n'étant pas statistiquement significative, elle ne permet pas d'affirmer que le statut BRCA1/2 impacte l'efficacité du Rucaparib pour cette indication.

Suite à ces résultats, le Rucaparib a été approuvé en 2018 par l'EMA dans le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade (stades FIGO III et IV), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne. La dose recommandée de Rucaparib est de 600 mg deux fois par jour, équivalent à une dose quotidienne de 1200 mg et le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou à la fin des 2 années de traitement [56]. La CI_{50} du Rucaparib est de 3,2 nM pour PARP1, et de 28,2 nM pour PARP2, soit des concentrations inhibitrices deux fois plus importantes que celles observées pour l'Olaparib [58].

Le rucaparib est également indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. L'approbation du Rucaparib dans cette indication fait suite aux résultats

positifs de l'étude ARIEL-3, une étude clinique de phase 3 multicentrique en double aveugle, dans laquelle 564 patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif récidivant et qui étaient en réponse à une chimiothérapie à base de platine, ont été randomisées. Les patientes ont été assignées au traitement par Rucaparib à raison de comprimés de 600 mg deux fois par jour (n = 375) ou par placebo (n = 189). La randomisation a été stratifiée en fonction de la réponse (complète ou partielle) à la dernière chimiothérapie à base de platine, du délai jusqu'à la progression après l'avant-dernier traitement à base de platine et du statut HRD et/ou BRCA1/2. Le principal critère d'efficacité était la SSP, et la SG constituait un critère d'efficacité secondaire. L'étude ARIEL-3 a atteint son critère d'évaluation principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP pour les patientes randomisées dans le groupe traité par rucaparib en comparaison au placebo. En effet, l'étude a démontré une amélioration cliniquement significative de la SSP, avec un HR de 0,36 (IC à 95 % 0,30-0,45) à savoir un risque de progression de la maladie réduit de 64% dans le groupe de patientes traité par Rucaparib. La SSP médiane était de 10,8 mois pour le Rucaparib contre 5,4 mois pour le placebo (Figure 26).

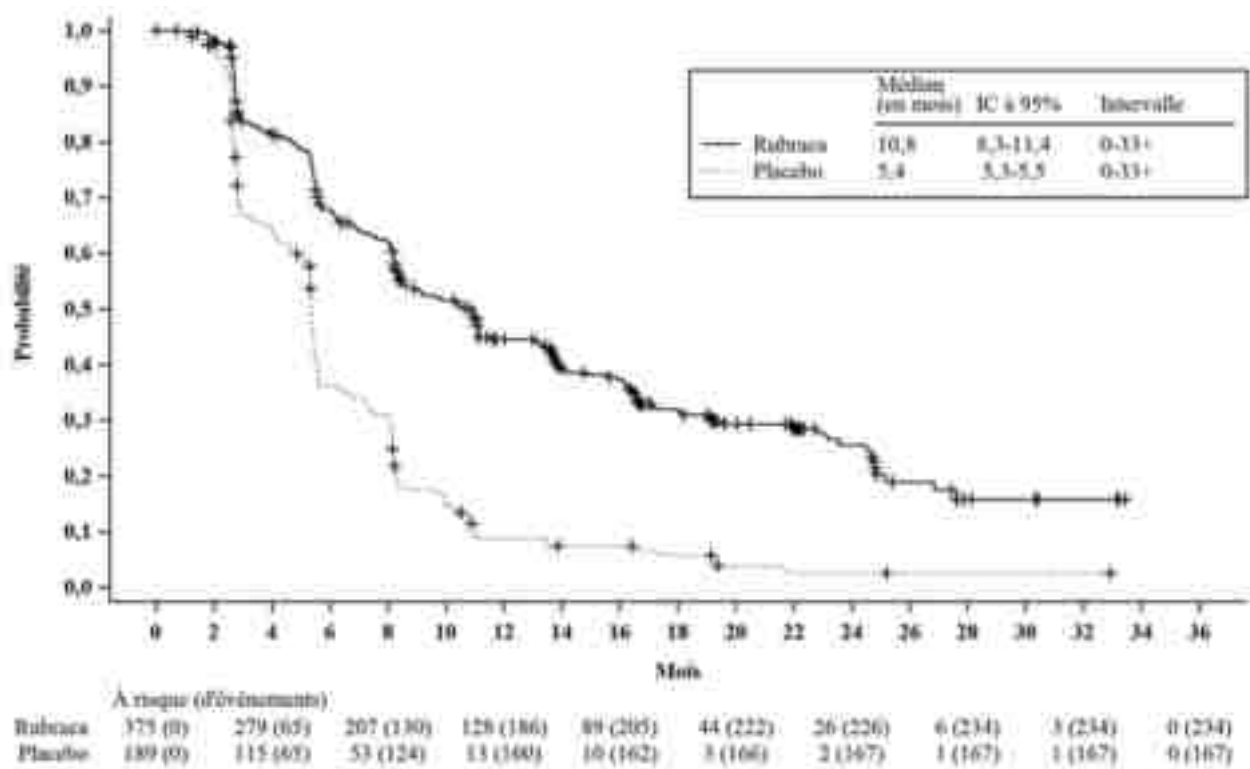


Figure 26 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse à une chimiothérapie à base de platine et traitées par Rucaparib ou Placebo au cours de l'étude ARIEL-3, tiré de [56]

Suite aux résultats de l'étude ARIEL-3, le Rucaparib a été approuvé en 2019 par l'EMA en monothérapie dans le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la

trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. La dose recommandée de Rucaparib est de 600 mg deux fois par jour, équivalant à une dose quotidienne totale de 1 200 mg et le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable [56].

Le Rucaparib avait également obtenu en 2018 une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle par l'EMA, à savoir une autorisation de médicament répondant à un besoin médical non satisfait avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles pour le traitement. Cette autorisation concernait l'indication du Rucaparib comme traitement en monothérapie de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade, avec mutation BRCA1/2, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie à base de platine et ne pouvant plus recevoir ce type de traitement. Le Rucaparib a reçu une AMM conditionnelle pour cette indication suite à des résultats positifs d'études de phase 2. L'étude de phase 3 ARIEL-4 a été menée afin de confirmer les résultats obtenus en phase 2 et d'apporter davantage de données quant à l'efficacité et la potentielle toxicité du rucaparib pour cette même indication. Dans cette étude de phase 3 multicentrique, ouverte et randomisée, 349 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primaire de haut grade, en rechute, mutant BRCA, et ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie antérieures ont été incluses. Parmi ces patientes, 233 ont été traitées par le Rucaparib et 116 par chimiothérapie. Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression, et les résultats ont démontré une survie médiane sans progression de 7,4 mois dans le groupe traité par le Rucaparib contre 5,7 mois dans le groupe traité par chimiothérapie. Or, l'analyse du critère de jugement secondaire n'a pas confirmé ces résultats en faveur du Rucaparib étant donné que la survie globale était de 19,4 mois dans le groupe traité par le rucaparib contre 25,4 mois dans le groupe traité par chimiothérapie [59]. Au vu de ces données, l'EMA a jugé que le rapport bénéfice/risque du rucaparib ne pouvait plus être considéré comme favorable pour cette indication, résultant ainsi en une suppression de l'AMM.

Ces données soulignent les limites des approbations précoces et la nécessité d'une réévaluation continue des indications de la molécule. Les autorisations de mise sur le marché précoces sont motivées par un besoin urgent de stratégies thérapeutiques innovantes, comme c'est le cas des inhibiteurs de PARP pour le traitement du cancer de l'ovaire. Ces autorisations reposent généralement sur des critères de substitution, tels que la survie sans progression ou encore la réponse tumorale, critères permettant d'accélérer l'accès à ce type de traitement. Or, ces critères ne permettent pas d'apprécier la survie globale, un critère majeur permettant une évaluation du rapport bénéfice/risque de la molécule. Par conséquent, une réévaluation régulière des indications après une AMM accélérée est primordiale afin de s'assurer que ce rapport reste favorable.

c. Niraparib

Le Niraparib est un inhibiteur de PARP indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire.

Il a notamment été approuvé en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Cette approbation fait suite aux résultats de l'étude NOVA, une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Les patientes éligibles ont été réparties dans une des deux cohortes en fonction de la présence ou l'absence de mutations germinales BRCA1/2, et ont reçu le Niraparib à raison de 300 mg soit 3 gélules de 100 mg par jour, ou le placebo correspondant. Or, durant l'étude NOVA, 48 % des patientes ont nécessité une interruption du traitement en raison d'effets indésirables durant le Cycle 1, et environ 47 % des patientes ont redémarré le traitement à dose réduite durant le Cycle 2. Ainsi, la dose plus couramment utilisée chez les patientes traitées par niraparib dans l'étude NOVA était de 200 mg. Le critère d'évaluation primaire était la SSP, tandis que les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont inclus l'intervalle sans chimiothérapie, la SSP après le premier traitement suivant ou encore la SG. L'étude a répondu à son objectif primaire avec une amélioration statistiquement significative de la SSP pour le Niraparib en monothérapie par rapport au placebo. Dans la cohorte de patientes présentant des mutations germinales de BRCA1/2, le HR était de 0,27 (IC à 95 % 0,17-0,41), à savoir un risque de progression de la maladie réduit de 73% dans le groupe de patientes traité par Niraparib. La SSP médiane était de 21 mois pour le Niraparib, contre 5,5 mois pour le placebo (Figure 27A). Dans la cohorte de patientes ne présentant pas de mutations BRCA, le HR était de 0,45 (IC à 95 % 0,34-0,61), à savoir un risque de progression de la maladie réduit de 55% dans le groupe de patientes traité par Niraparib. La SSP médiane était de 9,3 mois pour le Niraparib, contre 3,9 mois pour le placebo (Figure 27B).

Ainsi, le Niraparib a été approuvé pour cette indication par l'EMA en 2017. La dose est de trois gélules de 100 mg une fois par jour, soit l'équivalent d'une dose quotidienne totale de 300 mg [57]. La CI_{50} du Niraparib est de 16,7 nM pour PARP1, et de 15,3 nM pour PARP2 [58]. Ces concentrations sont plus élevées que pour l'Olaparib, mais le Niraparib est associée à une bonne disponibilité par voie orale, de l'ordre de 73%, et d'un temps de demi-vie d'élimination d'environ 50h contre seulement 15h pour l'Olaparib. De ce fait, la fréquence d'administration du Niraparib est d'une seule prise par jour contre 2 prises par jour pour l'Olaparib.

Concernant la durée de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité. [57]

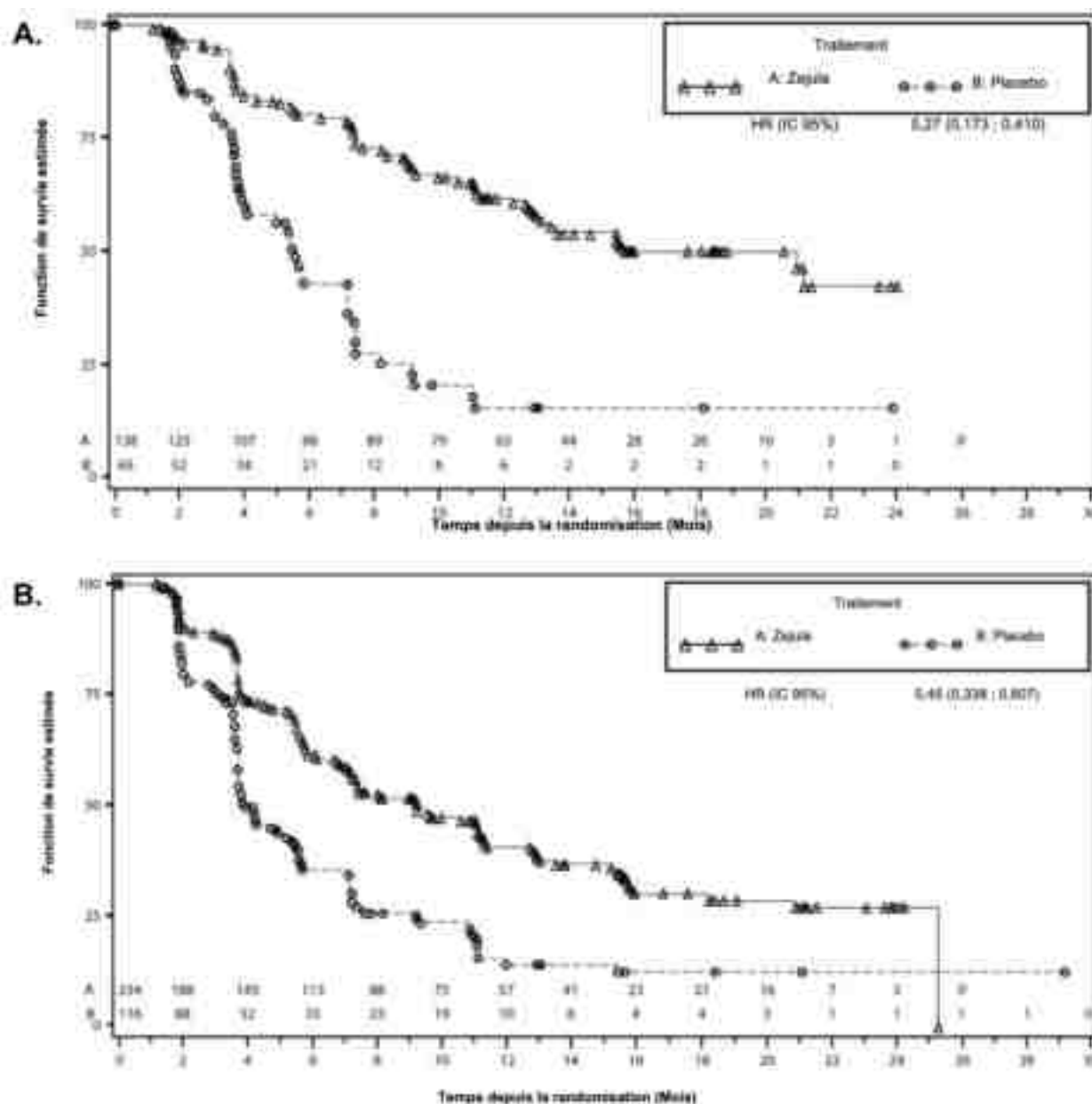


Figure 27 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif récidivant en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et traitées par Niraparib ou Placebo au cours de l'étude NOVA, tiré de [57]

A : cohorte de patientes présentant des mutations BRCA1/2 ; **B :** cohorte de patientes ne présentant pas de mutations BRCA1/2

Le Niraparib est également indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Cette approbation fait suite aux résultats de l'étude PRIMA, une étude de phase 3 en double aveugle contrôlée par placebo. Dans cette étude, les patientes (n = 733) présentant une réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine ont été randomisées en 2 bras pour recevoir le Niraparib en comprimés à raison de 300 mg par

jour, ou un placebo. Suite à un amendement, la posologie a été revue à la baisse (200 mg) pour certaines patientes selon leur poids (< 77 kg) et la numération plaquettaire (< 150 G/L). Les patientes ont été randomisées à l'issue d'une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine plus ou moins une chirurgie dans les 12 semaines suivant le premier jour du dernier cycle de chimiothérapie. La randomisation a été stratifiée en fonction de la réponse au traitement standard à base de sels de platine (réponse complète ou partielle), d'une éventuelle chimiothérapie néoadjuvante et du statut HRD. Le critère d'évaluation principal était la SSP, et la SG constituait un critère d'efficacité secondaire. L'étude PRIMA a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patientes randomisées dans le groupe Niraparib par rapport aux patientes du groupe placebo, avec un HR de 0,62 (IC à 95 % 0,30-0,45), à savoir un risque de progression de la maladie réduit de 38% dans le groupe de patientes traité par Niraparib. La SSP médiane était de 13,8 mois pour le Niraparib contre 8,2 mois pour le placebo (Figure 28). Dans la population HRD, un HR de 0,40 (IC à 95 % 0,27-0,62) a été observé dans le sous-groupe de patientes présentant une mutation BRCA1/2 (N = 223). Dans le sous-groupe de patientes HRD sans mutation BRCA (N = 150), un HR de 0,50 (IC à 95 % 0,31-0,83) a été observé. Dans la population HR proficiente, un HR de 0,68 (IC à 95 % 0,49-0,94) a été observé. Comme c'est le cas pour les autres inhibiteurs de PARP, l'efficacité du Niraparib semble plus importante lorsque la tumeur est associée à une déficience de la recombinaison homologue et/ou à des mutations BRCA1/2.

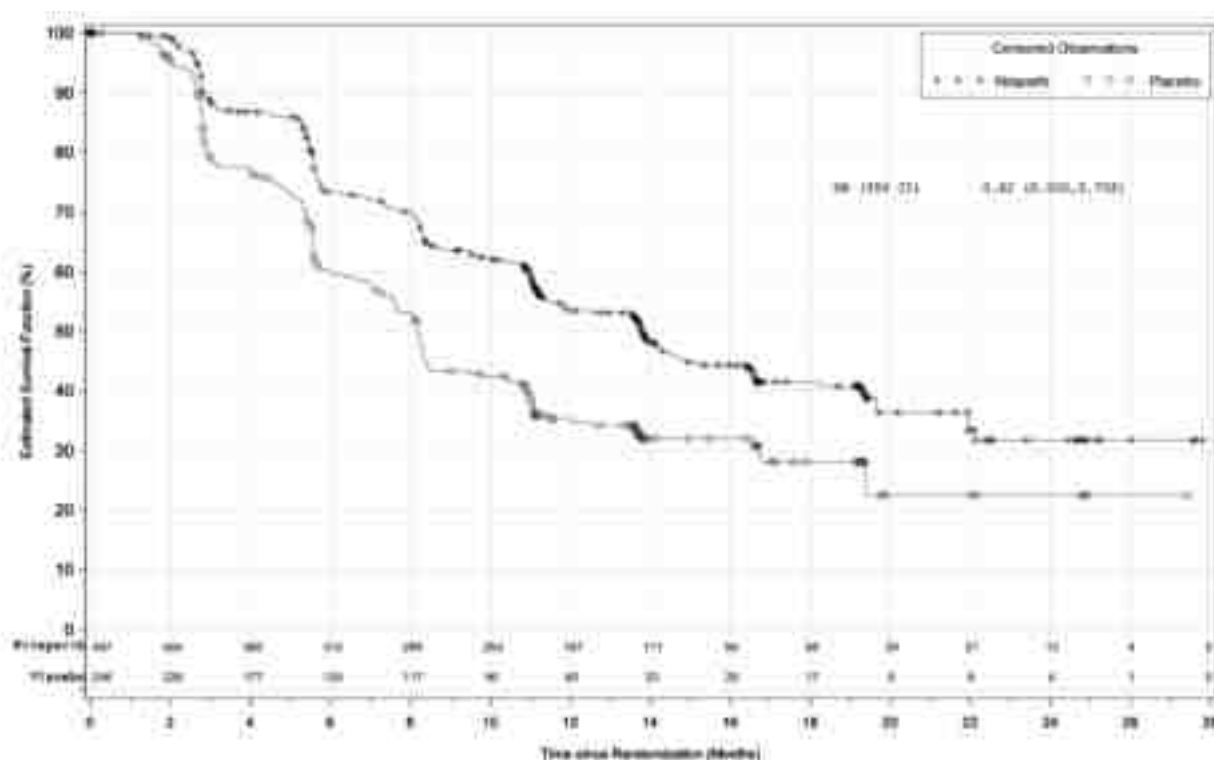


Figure 28 | Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primitif avancé en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et traitées par Niraparib ou Placebo au cours de l'étude PRIMA, tiré de [57]

Suite aux résultats prometteurs de l'étude PRIMA, le Niraparib a été approuvé en 2020 par l'EMA en traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. La dose initiale recommandée est de 200 mg, à raison de deux gélules de 100 mg en une prise par jour. Pour les patientes dont le poids est supérieur à 77 kg et dont la numération plaquettaire de est $\geq 150.000/\mu\text{L}$, la dose initiale recommandée de Niraparib est de 300 mg à raison de 3 gélules de 100 mg en une prise par jour. Concernant la durée de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité [57].

d. Talazoparib

Le Talazoparib est un inhibiteur de PARP indiqué pour le traitement du cancer du sein et de la prostate.

Il est commercialisé sous forme de gélules de 1 mg, la posologie recommandée étant de 1 gélule par jour [60]. La CI_{50} du Talazoparib est de 1,1 nM pour PARP1, et de 4,1 nM pour PARP2 [58]. Le temps de demi-vie d'élimination du Talazoparib est d'environ 90h. En comparaison aux autres inhibiteurs de PARP utilisés en clinique, la CI_{50} du Talazoparib est particulièrement faible et le temps de demi-vie

d'élimination est particulièrement important, ce qui peut expliquer un schéma posologique de seulement 1 mg par jour.

Le Talazoparib est l'inhibiteur de PARP le plus récemment approuvé par l'EMA, et a notamment été approuvé en 2019 en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Le bénéfice thérapeutique de la molécule a notamment pu être démontré dans l'étude de phase 3 EMBRACA.

En 2024, Le Talazoparib a également été approuvé en association avec l'Enzalutamide pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. Cette approbation fait suite aux résultats de l'étude de phase 3 TALAPRO-2 [60].

4.2. Limites et évolutions des inhibiteurs de PARP dans le traitement du cancer de l'ovaire

4.2.1. Principaux mécanismes de résistances aux inhibiteurs de PARP

Bien que les inhibiteurs de PARP aient démontré leur efficacité au sein de diverses études cliniques, il demeure des mécanismes de résistance qui sont susceptibles de limiter leur efficacité. En effet, les cellules tumorales sont capables de développer des mécanismes de résistances aux traitements anticancéreux. C'est notamment le cas pour les inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire, le mécanisme de résistance le mieux documenté dans ce type de cancer étant une restauration de la recombinaison homologue. Dans ce contexte, les mutations de réversion des gènes BRCA1/2 constituent le mécanisme le plus fréquent. Or, les cellules tumorales peuvent développer d'autres mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP, indépendamment de la RH, tels qu'une modification de l'activité des PARP, ou encore une surexpression de transporteurs d'efflux chargés d'assurer le transport de molécules anticancéreuses hors des cellules.

a. Restauration de la recombinaison homologue

Les inhibiteurs de PARP actuellement utilisés en clinique sont associés au concept de létalité synthétique, à savoir une induction de la mort cellulaire par apoptose due à une accumulation de lésions double brin qui ne sont pas réparables en raison d'une déficience de la recombinaison homologue.

Or, il existe actuellement plusieurs mécanisme de résistance aux inhibiteurs de PARP utilisés en clinique, le plus courant d'entre eux étant la restauration de la recombinaison homologue. Ce mécanisme de résistance peut notamment s'expliquer par la restauration de l'expression de BRCA1/2 dans les cellules tumorales qui étaient à l'origine mutées pour ce gène. En effet, des mutations secondaires sur le gène peuvent induire une restauration du cadre de lecture et ainsi une séquence fonctionnelle du gène,

rétablissant l'expression de cette protéine qui joue un rôle majeur dans la recombinaison homologue. Les cassures doubles brins formés sont alors à nouveau en mesure d'être corrigées par ce système de réparation, compromettant la létalité synthétique médiée par les inhibiteurs de PARP [61].

L'étude de Sakai et *al.* sur des lignées cellulaires de cancer de l'ovaire BRCA2 muté montre en effet que la restauration de l'expression de BRCA2 par des mutations secondaires entraîne une résistance aux sels de platine et aux inhibiteurs de PARP. La lignée cellulaire qui était à l'origine sensible aux sels de platine et aux inhibiteurs de PARP, devient résistante à ces traitements après sélection au cisplatine, avec une ré-expression de BRCA2. Une activité accrue de recombinaison homologue (RH) est observée dans ces clones qui étaient à l'origine associés à des mutations de BRCA2. Inversement, la déplétion de BRCA2 dans ces clones restaure la sensibilité des cellules aux sels de platine et aux inhibiteurs de PARP. Ces résultats soulignent l'importance de la restauration de BRCA2 dans la résistance aux inhibiteurs de PARP avec des implications cliniques majeures. Ces résultats expliquent aussi pourquoi la sensibilité aux sels de platine est un biomarqueur prédictif de la réponse aux inhibiteurs de PARP. Ce mécanisme de résistance constitue en effet un facteur à prendre en compte dans le diagnostic et ainsi la prise en charge du cancer de l'ovaire muté BRCA [62].

Plus récemment, Lin et *al.* ont étudié ce processus en séquençant l'ADN tumoral de patientes atteintes de cancer de l'ovaire avec des mutations germinales BRCA et traitées par sels de platine. Les échantillons de plasma contenant l'ADN tumoral ont été prélevés avant traitement et après progression sous Rucaparib. Les résultats de l'étude démontrent des mutations de réversion de BRCA dans 18% des cas de cancers réfractaires aux platines, dans 13% des cas de cancers résistants aux platines et dans seulement 2% des cas de cancers sensibles aux platines. Ces données coïncident avec les résultats de l'étude de Sakai et *al.*, à savoir une résistance aux sels de platine corrélée à la présence de mutations de réversion de BRCA. De plus, les auteurs de l'étude ont démontré un impact sur la survie sans progression avec une SSP médiane de 9 mois chez les patientes ne présentant pas de mutations de réversion, contre 1,8 mois chez les patientes présentant des mutations de réversion de BRCA. Le HR était de 0,12, indiquant un risque de progression réduit de presque 90% chez les patientes traitées par le Rucaparib et ne présentant pas de mutations de réversion du BRCA. Ces données démontrent une efficacité très limitée du Rucaparib lors d'une restauration de la recombinaison homologue par une réexpression de BRCA1/2, et vont ainsi dans le même sens que les résultats obtenus dans l'étude précédente sur des lignées cellulaires de cancer de l'ovaire [63].

Outre la restauration de l'expression de BRCA1/2, d'autres mécanismes peuvent rétablir l'activité de la recombinaison homologue, notamment la réexpression de Rad51, acteur clé de la recombinaison homologue. Kondrashova et *al.* ont notamment étudié ce mécanisme en analysant des biopsies de patientes issues de l'essai clinique de phase 2 ARIEL-2 (évaluant le Rucaparib dans les cancers de l'ovaire sensibles au platine). Sur 12 biopsies, des mutations tronquantes de BRCA1, Rad51C et Rad51D ont été identifiées dans 6 cas. Parmi celles-ci, 5 ont acquis des mutations secondaires après un traitement

par inhibiteur de PARP, permettant une réexpression de la protéine mutée et une restauration de la recombinaison homologue. Plus spécifiquement, les auteurs ont étudié l'effet des mutations secondaires sur Rad51C. Dans une biopsie portant une mutation germinale de Rad51, quatre mutations secondaires distinctes ont été détectées après un traitement par Rucaparib, ces mutations étant associées à un décalage du cadre de lecture et ainsi à une réexpression de la protéine. Les auteurs de l'étude ont également mené des expériences *in vitro*, et ont notamment démontré que l'inactivation de Rad51C par CRISPR/Cas9 dans une lignée cellulaire de cancer de l'ovaire était associée à une augmentation de la sensibilité au cisplatine et au Rucaparib. L'expression d'un ADNc Rad51C portant des mutations secondaires a rétabli une résistance au Rucaparib et aux autres inhibiteurs de PARP utilisés en clinique, (Olaparib, Niraparib, Talazoparib) ainsi qu'aux sels de platine [64].

Ces résultats démontrent que les mutations secondaires peuvent annuler la sensibilité induite par les mutations délétères initiales, comme c'est le cas dans les études menées par Sakai et *al.* et Lin et *al.* Ainsi, la restauration de l'expression de Rad51C par mutation de réversion constitue un mécanisme de résistance aux inhibiteurs de PARP via la réactivation de la recombinaison homologue.

D'autres mécanismes sont décrits dans la littérature, notamment le niveau d'expression de 53PB1 (protéine 1 de liaison à la protéine p53). Cette protéine joue un rôle clé dans le choix du système de réparation des cassures d'ADN étant donné qu'elle est un antagoniste de BRCA1 et est donc capable d'inhiber la résection terminale des cassures doubles brins d'ADN, favorisant ainsi la voie de réparation NHEJ au détriment de la RH. Or, la perte d'expression de 53PB1 dans les tumeurs favorise la RH en l'absence de BRCA en favorisant la résection terminale des cassures d'ADN double brin et le recrutement de Rad51. Ainsi, la perte d'expression de 53PB1 est associée à une résistance aux inhibiteurs de PARP [61].

b. Mécanismes indépendants d'une restauration de la recombinaison homologue

D'autres mécanismes indépendants d'une restauration de la RH peuvent être responsables d'une résistance des cellules tumorales aux inhibiteurs de PARP. Parmi ces mécanismes, on trouve notamment une stabilisation de la fourche de réplication.

PARP1, en plus de son rôle majeur dans la réparation de l'ADN, intervient dans le processus de réplication qui consiste à produire deux copies d'ADN identiques à partir d'une seule molécule d'ADN, permettant à une cellule mère de transmettre son information génétique au cours de la division cellulaire. Ainsi, la double hélice d'ADN est déroulée afin d'être répliquée, formant une structure appelée « fourche de réplication ». Or, dans un contexte de stress réplcatif, la fourche de réplication est susceptible d'être bloquée, provoquant ainsi un repliement temporaire de celle-ci et un appariement des brins néo-synthétisés. Ce processus catalysé par des enzymes du remodelage de la chromatine et stabilisé par Rad51 permet à la cellule de préserver son intégrité génomique en évitant l'apparition de cassures double

brin. Un contexte de stress réplcatif est ainsi susceptible de conduire à une dégradation des extrémités d'ADN nouvellement synthétisés par des nucléases, et donc à une instabilité génomique. Dans un contexte physiologique, PARP1 est capable de limiter le redémarrage prématuré des fourches inversées en inhibant l'hélicase RECQ1 (*RecQ-like helicase 1*) ce qui empêche une cassure de la fourche, un phénomène qui est susceptible d'être létal pour la cellule. PARP1 intervient également de par son activité de PARylation dans la protection de la fourche de réplication en s'y liant et en recrutant des acteurs du remodelage et de la réparation de la fourche. En effet, l'enzyme intervient dans le recrutement des protéines BRCA1 et BRCA2 qui contribuent à la stabilisation de la fourche de réplication en recrutant Rad51, dont le rôle est de protéger les extrémités d'ADN néo synthétisées de la dégradation par des nucléases telles que Mre11, DNA2 (*Nuclease/helicase DNA replication protein 2*) et MUS81 (*Mutagen-sensitive 81*) (Figure 29).

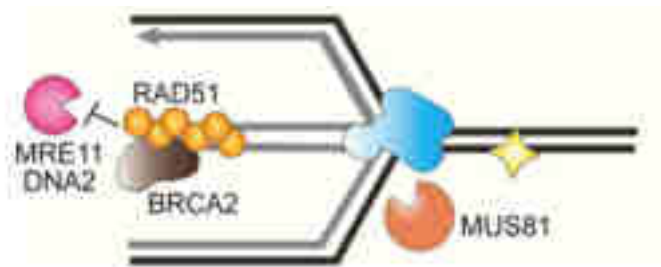


Figure 29 | Processus de stabilisation de la fourche de réplication médié par BRCA1/2 et RAD51, tiré de [65]

BRCA : *Breast Cancer* ; DNA2 : *Nuclease/helicase DNA replication protein 2* ; Mre11 : *Meiotic recombination 11* ; MUS81 : *Mutagen-sensitive 8* ; RAD51 : *Radiation sensitive 51*

Les inhibiteurs de PARP agissent sur ce mécanisme en inhibant la stabilisation de la fourche de réplication, favorisant ainsi la formation de cassures d'ADN double brin. Ce phénomène est d'autant plus marqué dans les cellules tumorales mutées BRCA1/2 étant donné que ces deux protéines, lorsqu'elles sont exprimées, interviennent dans la protection de la fourche de réplication. Or, certaines cellules tumorales sont capables de développer des mécanismes de résistance en inhibant le recrutement des nucléases Mre11, DNA2 et MUS81 au niveau de la fourche de réplication en raison d'un faible niveau d'expression de protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine. Par conséquent, les extrémités néo synthétisées formées au cours de la réplication sont moins sujettes à la dégradation par des nucléases, limitant ainsi la cytotoxicité causée par les inhibiteurs de PARP [66].

Le niveau d'activité des PARP est également un facteur susceptible d'influencer la sensibilité des cellules tumorales aux inhibiteurs de PARP. En effet, des données précliniques suggèrent que certaines mutations de PARP1 modifiant son effet trapping pourraient induire une résistance aux inhibiteurs de PARP. Des études *in vitro* ont notamment permis d'identifier des mutations dans le domaine en doigt de

zinc de liaison à l'ADN de PARP1 qui peuvent compromettre sa capacité à reconnaître les dommages à l'ADN et mener à une résistance aux inhibiteurs de PARP. Une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire épithélial présentant une résistance à l'Olaparib a été retrouvée porteuse d'une mutation de PARP1 affectant une région nécessaire à la communication entre les domaines de liaison à l'ADN et le domaine catalytique, ce qui permet notamment d'appuyer cette hypothèse. Or, cette supposition reste à confirmer sur une cohorte de patientes plus importante [67].

Un faible niveau d'expression de PARG (Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase), enzyme responsable de la dégradation des chaînes de PAR, a également été associé à une résistance aux inhibiteurs de PARP. En effet, l'inactivation de PARG permet une restauration partielle de la PARylation dans des cellules traitées par des inhibiteurs de PARP, réduisant ainsi le piégeage de PARP1 sur l'ADN et rétablissant partiellement la signalisation des dommages à l'ADN dépendante de PARP1. Le maintien de l'activité catalytique de PARP1 évite la progression incontrôlée des fourches de réplication et permet le recrutement de facteurs de réparation en aval, contribuant ainsi à la résistance aux inhibiteurs de PARP. Ce mécanisme a notamment été observé dans des lignées cellulaires murines déficientes en BRCA2 dans lesquelles la perte de PARG était associée à une résistance aux inhibiteurs de PARP [68].

Enfin, une surexpression des transporteurs d'efflux peut provoquer une résistance des cellules tumorales aux traitements anticancéreux dont les inhibiteurs de PARP. Les transporteurs d'efflux sont des protéines transmembranaires impliquées dans le transport de substances endogènes ou exogènes hors de la cellule. Ils ont un rôle crucial dans l'homéostasie cellulaire et, dans un contexte tumoral, sont susceptibles de favoriser le transport des molécules anticancéreuses hors de la cellule afin de limiter leur activité pharmacologique. Ce mécanisme de résistance a notamment été observé dans des modèles murins de tumeurs mammaires déficientes en BRCA1 dans lesquels la résistance aux inhibiteurs de PARP est fréquemment associée à une surexpression des gènes de transporteurs d'efflux, notamment *Abcb1a*, *Abcb1b* (codant pour MDR1/P-gp) et *Abcg2*. Chez l'humain, une surexpression d'*Abcb1* a été observée dans des lignées de cancers de l'ovaire résistantes aux inhibiteurs de PARP et est potentiellement induite par des translocations chromosomiques post-chimiothérapie [68].

4.2.2. Perspectives dans le cancer de l'ovaire

En raison des différents mécanismes de résistance mis en place par les cellules tumorales pour limiter l'efficacité des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire, il existe un besoin important de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour contrer ces résistances. Ainsi, diverses études cliniques sont en cours afin d'évaluer la combinaison des inhibiteurs de PARP avec des molécules innovantes dont les mécanismes d'action variés permettraient de limiter l'émergence de résistances associées à ces inhibiteurs. Parmi ces molécules, on retrouve des molécules dont le mécanisme d'action

porte sur la réparation des dommages à l'ADN comme c'est le cas des inhibiteurs d'ATR, mais également des molécules ciblant la réponse immunitaire tels que les inhibiteurs de checkpoint.

a. Combinaison avec des inhibiteurs d'ATR

ATR (*Ataxia Telangiectasia and Rad3 related*) est une protéine clé dans la stabilisation de la fourche de réplication. Dans un contexte de stress réplcatif, la protéine est capable de reconnaître une accumulation d'ADN simple brin et est ainsi recrutée au niveau de la fourche de réplication. ATR est ensuite en mesure d'activer un certain nombre d'effecteurs tels que CHK1 (*Checkpoint kinase 1*), une kinase capable de provoquer un arrêt du cycle cellulaire afin de prévenir l'effondrement des fourches de réplication inversées, mais également d'assurer la réparation de la fourche de réplication. Pour cela, ATR interagit avec BRCA1 et d'autres protéines impliquées dans la réponse aux dommages [69].

Ainsi, la protéine joue un rôle clé dans le maintien de l'intégrité génomique en stabilisant les fourches de réplication et en activant les points de contrôle S et G2-M pour permettre la réparation de l'ADN endommagé, et constitue donc une cible dans le développement de molécules anticancéreuses. En effet, son inhibition permettrait d'exercer une cytotoxicité lors d'un stress réplcatif, un contexte qui est fréquemment observé dans les tumeurs, se manifestant par un effondrement de la fourche de réplication ainsi qu'une perte du point de contrôle G2-M. Ce mécanisme permettrait aux cellules dont l'ADN est endommagé de progresser de façon prématurée vers la phase M, les conduisant à une catastrophe mitotique et ainsi à une mort cellulaire par apoptose. Actuellement, des inhibiteurs puissants et sélectifs d'ATR tels que le Ceralasertib (AZD6738) et le Berzosertib (M6620) font l'objet d'essais cliniques de phase 3 pour le traitement du cancer du poumon, et de phase 2 pour le traitement du cancer du sein ou encore de l'ovaire. La combinaison de ce type de molécule avec des inhibiteurs de PARP pourrait ainsi exercer un effet synergique en assurant une augmentation des cassures double-brin de l'ADN et une augmentation de la mort des cellules tumorales et ce, indépendamment du statut RH [70].

Kim *et al.* ont notamment étudié cette combinaison *in vitro* dans des modèles cellulaires de lignées de cancer l'ovaire résistantes aux sels de platine et aux inhibiteurs de PARP. Initialement, les auteurs de l'étude disposaient des lignées de cancer de l'ovaire qui étaient déjà résistantes aux sels de platine et aux inhibiteurs de PARP, et de lignées qui y étaient à l'origine sensibles mais dans lesquelles une résistance a été induite *de novo* par une exposition prolongée à ces traitements. Dans ces lignées cellulaires résistantes, une amplification de la kinase CCNE1 associée à des niveaux élevés de stress de réplication a été observée et s'accompagne d'une activation accrue d'ATR/CHK1, un mécanisme de résistance potentiellement mis en place par les cellules pour compenser l'effondrement de la fourche de réplication médié par les inhibiteurs de PARP. Dans ces cellules, la monothérapie par un inhibiteur d'ATR, le Ceralasertib, s'est révélée moins efficace qu'une combinaison inhibiteur de PARP et d'ATR qui a réduit de manière synergique la viabilité cellulaire et la formation de colonies, que la résistance de ces cellules

soit acquise ou induite *de novo*. La combinaison inhibiteur de PARP et d'ATR a également été associée à une augmentation significative des dommages à l'ADN, à un ralentissement de la réplication, à une perte du contrôle du cycle cellulaire et à une induction accrue de l'apoptose se traduisant par une régression tumorale durable et une amélioration marquée de la survie dans les modèles de xénogreffes. Les données de cette étude suggèrent donc que l'inhibition synergique de PARP et d'ATR est une stratégie efficace pour contourner la résistance aux traitements standards dans le cancer de l'ovaire, et ce quel que soit le statut BRCA. En effet, ces résultats ont été observés dans le cas de lignées associées à une mutation de BRCA1/2, mais également dans des lignées présentant une mutation secondaire sur le gène, mutation responsable d'une restauration de la recombinaison homologe. Les données de l'étude ont également démontré une bonne tolérance du traitement sur le long terme, à savoir une durée de traitement de plus de 50 semaines [71].

Ces résultats ont conduit à la conception de l'essai clinique de phase 2 CAPRI, visant à évaluer l'association de Ceralasertib et Olaparib chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant. L'objectif principal de l'étude est de déterminer la tolérance et la sécurité de cette association thérapeutique et d'évaluer son efficacité clinique par des paramètres incluant le taux de réponse objective et la survie sans progression dans des cohortes distinctes selon la sensibilité au platine. Les patientes incluses dans l'étude étaient atteintes de cancer de l'ovaire récurrent de haut grade, sensible au platine, muté BRCA1/2 ou HRD et ayant bénéficié d'un traitement par inhibiteur de PARP. L'un des critères d'inclusion de l'étude était une résistance aux inhibiteurs de PARP se traduisant par une progression de la maladie pendant ou après le traitement par inhibiteur de PARP. Sur les 13 patientes incluses, 6 patientes ont démontré une réponse partielle à la bithérapie avec un taux de réponse objective de 50%. Les effets principaux effets indésirables observés au cours de l'étude étaient une anémie, thrombopénie et une neutropénie mais aucune patiente n'a arrêté le traitement en raison d'une toxicité de celui-ci [72].

Ainsi, ces données suggèrent que le Ceralasertib pourrait sensibiliser à nouveau les cellules tumorales à l'Olaparib dans les cancers de l'ovaire résistants aux inhibiteurs de PARP, mais cette hypothèse nécessite des études sur une plus large cohorte et incluant des critères de jugement portant sur la survie globale des patientes.

b. Combinaison avec des inhibiteurs de checkpoints

Depuis plusieurs années, les immunothérapies occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du cancer. Ce type de thérapie a pour but de stimuler le système immunitaire du patient afin de lutter contre les cellules cancéreuses, étant donné que celles-ci sont capables de mettre en place des mécanismes leur permettant d'échapper au système immunitaire.

Les cellules cancéreuses sont notamment capables d'activer des voies de régulation négative du système immunitaire, appelées checkpoints immunitaires, qui jouent en temps normal un rôle dans la prévention

des réactions auto immunes. Ces checkpoints immunitaires consistent en des récepteurs localisés à la surface des lymphocytes T (LT), cellules ayant une action cytotoxique sur les cellules cancéreuses, dont l'activation par une liaison de leurs ligands respectifs provoque une inhibition de la prolifération, de la survie et de la fonction effectrice des lymphocytes T. Ce mécanisme inhibiteur intervient ainsi après une activation des LT afin de rétablir une homéostasie du système immunitaire et d'empêcher une activation constante de ce type cellulaire. Or, les cellules tumorales sont capables d'exploiter ce mécanisme en exprimant à leur surface des ligands qui peuvent se lier aux récepteurs inhibiteurs exprimés par les LT et donc inhiber leur action [73].

Cette capacité des cellules cancéreuses à échapper au système immunitaire par l'activation de checkpoints immunitaires a été exploitée en recherche et a notamment conduit au développement d'inhibiteurs de checkpoints, des molécules capables d'inhiber l'interaction entre les récepteurs inhibiteurs situés à la surface des LT et les ligands de ces récepteurs exprimés par les cellules cancéreuses. Ce mécanisme permet donc une restauration de l'activité cytotoxique des LT et par conséquent, une élimination des cellules tumorales. Les inhibiteurs de checkpoint consistent ainsi en des anticorps monoclonaux capables de cibler les récepteurs inhibiteurs exprimés par les LT, les plus décrits dans la littérature étant PD-1 (*Programmed Death 1*) et CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*), ou alors les ligands exprimés par les cellules tumorales tels que PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*). A ce jour, de nombreux anticorps inhibant PD-1, PD-L1 et CTLA-4 sont utilisés en cliniques dans de nombreuses indications dont le mélanome, le cancer du poumon, le cancer urothélial, le cancer du sein, les cancers digestifs, gynécologiques, ORL, ou encore le cancer du sein (Figure 30) [73].

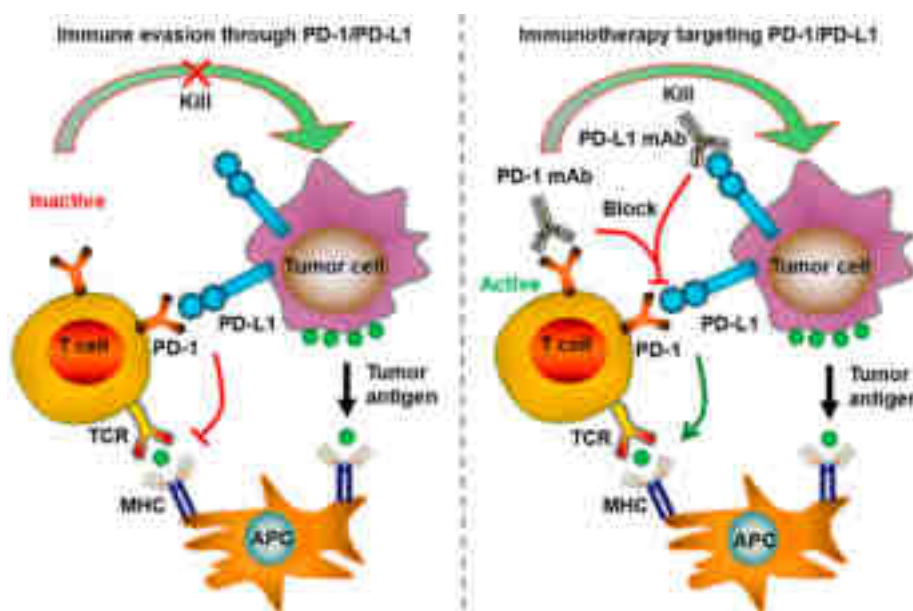


Figure 30 | Mécanisme d'action des inhibiteurs de checkpoint immunitaires, tiré de [73]

APC : Cellule présentatrice d'antigène ; mAb : Anticorps monoclonal ; MHC : Complexe majeur d'histocompatibilité ; PD-1 : *Programmed Death 1* ; PD-L1 : *Programmed death-ligand 1* ; TCR : Récepteur des lymphocytes T

Si les inhibiteurs de checkpoint font partie de la prise en charge de plusieurs cancers, ceux-ci n'ont en revanche pas su démontrer une efficacité significative dans la prise en charge du cancer de l'ovaire en raison d'une faible infiltration des LT et d'une expression modérée de PD-L1 dans ce type de tumeur, l'un des majeurs checkpoint immunitaire dont l'expression est généralement prédictive de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint. Or, la combinaison d'inhibiteurs de checkpoint avec des inhibiteurs de PARP pour la prise en charge du cancer de l'ovaire est de plus en plus étudiée étant donné qu'un traitement anticancéreux par inhibiteur de PARP est associé à une instabilité génétique conduisant à une mort cellulaire par apoptose, et par conséquent à une libération d'antigènes tumoraux susceptible de rendre la tumeur plus immunogène. Meng et *al.* ont notamment étudié ce mécanisme sur des modèles de cancer de l'ovaire *in vitro* et *in vivo*. Ils ont observé une augmentation de l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales lorsque celles-ci sont traitées par le Niraparib en raison d'une activation de la voie cGAS/STING (*cyclic GMP-AMP synthase / Stimulator of Interferon Genes*). En effet, le Niraparib et les autres inhibiteurs de PARP induisent des dommages non réparés à l'ADN menant à l'accumulation d'ADN double brin dans le cytoplasme. Cet ADN est ensuite détecté par cGAS qui va activer la protéine STING, une protéine du réticulum endoplasmique impliquée dans la réponse immunitaire adaptative qui va à son tour provoquer la libération de chimiokines telles que CCL5 (*C-C motif chemokine ligand 5*) et CXCL10 (*C-X-C motif chemokine ligand 10*). L'activation de ces cytokines pro inflammatoires va avoir pour conséquence une augmentation de l'infiltration des LT au niveau de la tumeur et de leur activation. L'activation de STING va également permettre la production d'interférons de type 1 qui sont connus pour induire l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales. Ainsi, le traitement des cellules tumorales par le Niraparib était associé à une augmentation de l'expression de PD-L1 susceptible d'inhiber l'activité cytotoxique des LT [74].

Des résultats similaires ont été observés dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de cancer du sein. En effet, Jiao et *al.* ont démontré dans ces modèles une augmentation de l'expression de PD-L1 associée à une résistance des cellules tumorales à la destruction par les lymphocytes T, induisant ainsi une forme d'immunosuppression tumorale. Or, l'ajout d'un inhibiteur de PD-L1 a permis de restaurer la sensibilité des cellules tumorales à l'inhibiteur de PARP se traduisant par une augmentation significative du nombre de LT cytotoxiques dans les cellules traitées par la combinaison des deux traitements, en comparaison aux cellules traitées seulement par l'inhibiteur de PARP. L'ensemble de ces données précliniques suggère que les inhibiteurs de PARP renforcent l'immunosuppression tumorale par l'augmentation de l'expression de PD-L1, et que le blocage de PD-L1 par des inhibiteurs de checkpoint potentialise l'inhibition de PARP [75].

Cette stratégie thérapeutique prometteuse a fait l'objet de diverses études cliniques chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire. C'est le cas de l'étude clinique de phase 1/2 TOPACIO qui a évalué la combinaison Niraparib et Pembrolizumab (un anticorps monoclonal anti PD-1) dans une cohorte de 60 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récurrent. Les résultats de l'étude ont démontré une bonne

tolérance chez les patientes, avec des effets indésirables les plus fréquents comprenant une fatigue, des nausées, une anémie et une thrombocytopénie, des effets indésirables fréquemment observés lors d'un traitement par un inhibiteur de PARP. La combinaison de ces deux traitements semble également prometteuse en termes d'efficacité avec un taux de réponse de 18%, soit 5% de réponses complètes et 13% de réponses partielles, et un taux de contrôle de la maladie de 65%, à savoir la proportion de patientes chez qui la maladie ne progresse pas pendant une période donnée [76]. Cette association médicamenteuse prometteuse n'a en revanche pas fait l'objet d'un essai clinique de phase 3. La validation de cette association en tant que stratégie thérapeutique nécessite donc l'évaluation de critère de survie sur une plus large cohorte.

Actuellement, diverses études cliniques de phase 3 évaluant des combinaisons d'inhibiteurs de PARP avec des inhibiteurs de checkpoint sont en cours afin d'évaluer des critères telles que la survie sans progression permettant d'établir le profil d'efficacité de la combinaison. Parmi ces études, on trouve notamment l'étude DUO-O évaluant la combinaison Bevacizumab, Durvalumab (anticorps monoclonal anti PD-L1) et Olaparib en tant que traitement de maintenance du cancer avancé de haut grade de l'ovaire, ou encore l'étude ATHENA évaluant la combinaison Rucaparib et Nivolumab (anticorps monoclonal anti PD-1) en tant que traitement de maintenance du cancer nouvellement diagnostiqué. Ainsi, d'avantages de données sont nécessaires pour conclure quant aux bénéfices thérapeutiques de cette stratégie thérapeutique innovante [77-78].

Conclusion

Les tumeurs de l’ovaire constituent un enjeu majeur en cancérologie en raison de leur diagnostic tardif et d’un taux de mortalité élevé. De plus, ce type de cancer est associé à de nombreuses altérations moléculaires, notamment dans les systèmes de réparation de l’ADN, qui constituent un facteur à prendre en compte pour le choix des traitements. Les inhibiteurs de PARP, des enzymes largement impliquées dans la réparation des lésions de l’ADN, exploitent la vulnérabilité des cellules tumorales déficientes en réparation de l’ADN et ont révolutionné le traitement du cancer de l’ovaire, démontrant une survie prolongée pour une majorité de patientes. Or, malgré ces avancées prometteuses, des défis persistent, notamment en matière de résistance aux traitements. Il est donc impératif de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et optimiser les stratégies thérapeutiques, notamment en combinant ces traitements avec des molécules innovantes.

Bibliographie

- [1] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « Hallmarks of Cancer: The Next Generation », *Cell*, vol. 144, n° 5, p. 646-674, mars 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [2] M. Bazot, J. Nassar, S. Jonard, N. Rocourt, et Y. Robert, « Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire », *EMC - Radiologie*, vol. 1, n° 6, p. 647-664, déc. 2004, doi: 10.1016/j.emcrad.2004.08.002.
- [3] S. L. Davison et S. R. Davis, « Androgens in women », *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 85, n° 2, p. 363-366, juin 2003, doi: 10.1016/S0960-0760(03)00204-8.
- [4] J. Young, A. Gougeon, et G. Schaison, « Le cycle ovarien », *Medecine sciences: M/S*, vol. 25, n° 2, p. 183-190, févr. 1999.
- [5] R. Brett M., P. Jennifer B., S. Thomas A., R. Brett M., P. Jennifer B., et S. Thomas A., « Epidemiology of ovarian cancer: a review », *Cancer Biology & Medicine*, vol. 14, n° 1, p. 9-32, 2017, doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
- [6] P. Gaona-Luviano, L. A. Medina-Gaona, et K. Magaña-Pérez, « Epidemiology of ovarian cancer », *Chin Clin Oncol*, vol. 9, n° 4, p. 47-47, août 2020, doi: 10.21037/cco-20-34.
- [7] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Les tumeurs épithéliales », Infocancer. Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/formes-de-la-maladie/les-formes-habituellenes.html/?utm_source=chatgpt.com
- [8] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Qu'appelle-t-on tumeurs rares de l'ovaire ? InfoCancer », Infocancer. Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/formes-de-la-maladie/les-tumeurs-rares-de-lovaire.html/>
- [9] A. De Leo *et al.*, « What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors », *Diagnostics*, vol. 11, n° 4, p. 697, avr. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11040697.
- [10] R. J. Kurman et I.-M. Shih, « The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis », *The American Journal of Pathology*, vol. 186, n° 4, p. 733-747, avr. 2016, doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.
- [11] I.-M. Shih, Y. Wang, et T.-L. Wang, « The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape », *The American Journal of Pathology*, vol. 191, n° 1, p. 26-39, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ajpath.2020.09.006.
- [12] B. M. Barnes *et al.*, « Distinct transcriptional programs stratify ovarian cancer cell lines into the five major histological subtypes », *Genome Med*, vol. 13, n° 1, p. 140, déc. 2021, doi: 10.1186/s13073-021-00952-5.
- [13] « Comprehensive Bioinformatic Investigation of TP53 Dysregulation in Diverse Cancer Landscapes ». Consulté le: 12 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.mdpi.com/2073-4425/15/5/577?utm_source=chatgpt.com
- [14] H. Xu *et al.*, « CCNE1 copy number is a biomarker for response to combination WEE1-ATR inhibition in ovarian and endometrial cancer models », *Cell Reports Medicine*, vol. 2, n° 9, p. 100394, sept. 2021, doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100394.
- [15] A. Babaier, H. Mal, W. Alselwi, et P. Ghatage, « Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary: The Current Status », *Diagnostics*, vol. 12, n° 2, p. 458, févr. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12020458.
- [16] A. Collura, J. H. Lefevre, M. Svrcek, D. Tougeron, A. Zaanani, et A. Duval, « Instabilité des microsatellites et cancer: De l'instabilité du génome à la médecine personnalisée », *Med Sci (Paris)*, vol. 35, n° 6-7, p. 535-543, juin 2019, doi: 10.1051/medsci/2019093.
- [17] G. Santandrea *et al.*, « Immunohistochemical Biomarkers as a Surrogate of Molecular Analysis in Ovarian Carcinomas: A Review of the Literature », *Diagnostics*, vol. 11, n° 2, p. 199, janv. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11020199.
- [18] A. Maoz *et al.*, « Molecular Pathways and Targeted Therapies for Malignant Ovarian Germ Cell Tumors and Sex Cord-Stromal Tumors: A Contemporary Review », *Cancers*, vol. 12, n° 6, p. 1398, mai 2020, doi: 10.3390/cancers12061398.
- [19] J. S. Berek, M. Renz, S. Kehoe, L. Kumar, et M. Friedlander, « Cancer of the ovary, fallopian

- tube, and peritoneum: 2021 update », *Intl J Gynecology & Obste*, vol. 155, n° S1, p. 61-85, oct. 2021, doi: 10.1002/ijgo.13878.
- [20] T. I. A. for R. on Cancer (IARC), « Global Cancer Observatory ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
- [21] Institut National du Cancer, « Panorama des cancers en France – Édition 2024 ». Consulté le: 12 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/panorama-des-cancers-en-france-edition-2024>
- [22] B. Trétarre, M. Mounier, P. Arveux, C. Lecoffre, L. Lafay, et G. Coureau, « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Ovaire ». Institut national du cancer, Santé publique France, septembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-ovaire#:~:text=AccueilDocs-,Survie%20des%20personnes%20atteintes%20de,France%20métropolitaine%201989%2D2018%20%2D%20Ovaire&text=En%20France%2C%20pour%20l%27année,l%27ovaire%20de%203%20479.>
- [23] Z. Momenimovahed, A. Tiznobaik, S. Taheri, et H. Salehiniya, « Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors », *IJWH*, vol. Volume 11, p. 287-299, avr. 2019, doi: 10.2147/IJWH.S197604.
- [24] Y. M. Hawsawi *et al.*, « The role of *BRCA1/2* in hereditary and familial breast and ovarian cancers », *Molec Gen & Gen Med*, vol. 7, n° 9, p. e879, sept. 2019, doi: 10.1002/mgg3.879.
- [25] F. Mungenast et T. Thallhammer, « Estrogen Biosynthesis and Action in Ovarian Cancer », *Front. Endocrinol.*, vol. 5, nov. 2014, doi: 10.3389/fendo.2014.00192.
- [26] N. Khanlarkhani *et al.*, « Metabolic risk factors of ovarian cancer: a review », *JBRA Assisted Reproduction*, 2021, doi: 10.5935/1518-0557.20210067.
- [27] M. D'Alonzo, V. E. Bounous, M. Villa, et N. Biglia, « Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy », *Medicina*, vol. 55, n° 9, p. 573, sept. 2019, doi: 10.3390/medicina55090573.
- [28] M. Zafrakas, G. Grimbizis, A. Timologou, et B. C. Tarlatzis, « Endometriosis and Ovarian Cancer Risk: A Systematic Review of Epidemiological Studies », *Front. Surg.*, vol. 1, mai 2014, doi: 10.3389/fsurg.2014.00014.
- [29] E. Dubois, C. Charra, B. Freche, F. Gladieff, P. Grali, et F. Guyon, « Cancers de l'ovaire - du diagnostic au suivi ». Institut national du cancer, Santé publique France, juillet 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-de-l-ovaire-Du-diagnostic-au-suivi>
- [30] Oncologik, « Référence Ovaire ». Consulté le: 12 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://oncologik.fr/referentiels/interregion/ovaire>
- [31] P. Barjot *et al.*, « Cancers épithéliaux invasifs de l'ovaire, de la trompe et du péritoine - Prise en charge diagnostique et thérapeutique ». Réseau Régional de Cancérologie – OncoNormandie, 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2022/06/Referentiel_ovaire_2022_1.1.pdf
- [32] « Résumé des Caractéristiques du Produit - Carboplatine », Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69671343&typedoc=R&ref=R0399364.htm>
- [33] Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - PACLITAXEL ». Consulté le: 24 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64711759&typedoc=R>
- [34] V. Schreiber, G. Illuzzi, E. Héberlé, et F. Dantzer, « De la découverte du poly(ADP-ribose) aux inhibiteurs PARP en thérapie du cancer », *Bulletin du Cancer*, vol. 102, n° 10, p. 863-873, oct. 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2015.07.012.
- [35] « Résumé des caractéristiques du produit - DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 24 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62783375&typedoc=R>

- [36] « Résumé des caractéristiques du produit - TOPOTECANE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 24 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65945665&typedoc=R>
- [37] N. Chatterjee et G. C. Walker, « Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis », *Environ Mol Mutagen*, vol. 58, n° 5, p. 235-263, juin 2017, doi: 10.1002/em.22087.
- [38] J. L. Hopkins, L. Lan, et L. Zou, « DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities », *Genes Dev*, vol. 36, n° 5-6, p. 278-293, mars 2022, doi: 10.1101/gad.349431.122.
- [39] P. A. Konstantinopoulos et U. A. Matulonis, « Targeting DNA Damage Response and Repair as a Therapeutic Strategy for Ovarian Cancer », *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 32, n° 6, p. 997-1010, déc. 2018, doi: 10.1016/j.hoc.2018.07.006.
- [40] A. Farolfi *et al.*, « Immune System and DNA Repair Defects in Ovarian Cancer: Implications for Locoregional Approaches », *Int J Mol Sci*, vol. 20, n° 10, p. 2569, mai 2019, doi: 10.3390/ijms20102569.
- [41] R. Hodan *et al.*, « Prevalence of Lynch syndrome in women with mismatch repair-deficient ovarian cancer », *Cancer Med*, vol. 10, n° 3, p. 1012-1017, févr. 2021, doi: 10.1002/cam4.3688.
- [42] S. Yan, S. Gao, et P. Zhou, « Multi-functions of exonuclease 1 in DNA damage response and cancer susceptibility », *Radiation Medicine and Protection*, vol. 2, n° 4, p. 146-154, déc. 2021, doi: 10.1016/j.radmp.2021.08.004.
- [43] J. Spies, H. Polasek-Sedlackova, J. Lukas, et K. Somyajit, « Homologous Recombination as a Fundamental Genome Surveillance Mechanism during DNA Replication », *Genes (Basel)*, vol. 12, n° 12, p. 1960, déc. 2021, doi: 10.3390/genes12121960.
- [44] M. M. Ladan, D. C. Van Gent, et A. Jager, « Homologous Recombination Deficiency Testing for BRCA-Like Tumors: The Road to Clinical Validation », *Cancers*, vol. 13, n° 5, p. 1004, févr. 2021, doi: 10.3390/cancers13051004.
- [45] D. A. Erie et K. R. Weninger, « Combining single-molecule and structural studies reveals protein and DNA conformations and assemblies that govern DNA mismatch repair », *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 89, p. 102917, déc. 2024, doi: 10.1016/j.sbi.2024.102917.
- [46] B. Zhao, E. Rothenberg, D. A. Ramsden, et M. R. Lieber, « The molecular basis and disease relevance of non-homologous DNA end joining », *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 21, n° 12, p. 765-781, déc. 2020, doi: 10.1038/s41580-020-00297-8.
- [47] G.-M. Li, « Mechanisms and functions of DNA mismatch repair », *Cell Research*, vol. 18, n° 1, 2008.
- [48] J. Guan et G.-M. Li, « DNA mismatch repair in cancer immunotherapy », *NAR Cancer*, vol. 5, n° 3, p. zcad031, juin 2023, doi: 10.1093/narcan/zcad031.
- [49] R. J. Carter et J. L. Parsons, « Base Excision Repair, a Pathway Regulated by Posttranslational Modifications », *Mol Cell Biol*, vol. 36, n° 10, p. 1426-1437, mai 2016, doi: 10.1128/MCB.00030-16.
- [50] A. Ray Chaudhuri et A. Nussenzweig, « The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling », *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 18, n° 10, p. 610-621, oct. 2017, doi: 10.1038/nrm.2017.53.
- [51] P.-B. Kanev, A. Ategin, S. Stoyanov, et R. Aleksandrov, « PARP1 roles in DNA repair and DNA replication: The basi(c)s of PARP inhibitor efficacy and resistance », *Seminars in Oncology*, vol. 51, n° 1, p. 2-18, févr. 2024, doi: 10.1053/j.seminoncol.2023.08.001.
- [52] M. Szántó, J. Yélamos, et P. Bai, « Specific and shared biological functions of PARP2 – is PARP2 really a lil' brother of PARP1? », *Expert Reviews in Molecular Medicine*, vol. 26, p. e13, janv. 2024, doi: 10.1017/erm.2024.14.
- [53] A. A. Antolin, M. Ameratunga, U. Banerji, P. A. Clarke, P. Workman, et B. Al-Lazikani, « The kinase polypharmacology landscape of clinical PARP inhibitors », *Sci Rep*, vol. 10, n° 1, p. 2585, févr. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-59074-4.
- [54] H. Xie, W. Wang, B. Xia, W. Jin, et G. Lou, « Therapeutic applications of PARP inhibitors in ovarian cancer », *Biomed Pharmacother*, vol. 127, p. 110204, juill. 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110204.
- [55] Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - Olaparib ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_fr.pdf

[56] Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - Rucaparib ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_fr.pdf

[57] Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - Niraparib ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/zejula-epar-product-information_fr.pdf

[58] A.-G. Thorsell *et al.*, « Structural Basis for Potency and Promiscuity in Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) and Tankyrase Inhibitors », *J Med Chem*, vol. 60, n° 4, p. 1262-1271, févr. 2017, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00990.

[59] R. Kristeleit *et al.*, « Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial », *Lancet Oncol*, vol. 23, n° 4, p. 465-478, avr. 2022, doi: 10.1016/S1470-2045(22)00122-X.

[60] Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - Talazoparib ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_fr.pdf

[61] D. M. Klotz et P. Wimberger, « Overcoming PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: what are the most promising strategies? », *Arch Gynecol Obstet*, vol. 302, n° 5, p. 1087-1102, 2020, doi: 10.1007/s00404-020-05677-1.

[62] W. Sakai *et al.*, « Functional restoration of BRCA2 protein by secondary BRCA2 mutations in BRCA2-mutated ovarian carcinoma », *Cancer Res*, vol. 69, n° 16, p. 6381-6386, août 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1178.

[63] K. K. Lin *et al.*, « BRCA Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Primary and Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma », *Cancer Discov*, vol. 9, n° 2, p. 210-219, févr. 2019, doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0715.

[64] O. Kondrashova *et al.*, « Secondary Somatic Mutations Restoring RAD51C and RAD51D Associated with Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma », *Cancer Discov*, vol. 7, n° 9, p. 984-998, sept. 2017, doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0419.

[65] M. B. Adolph et D. Cortez, « Mechanisms and regulation of replication fork reversal », *DNA Repair*, vol. 141, p. 103731, sept. 2024, doi: 10.1016/j.dnarep.2024.103731.

[66] H. Li, Z.-Y. Liu, N. Wu, Y.-C. Chen, Q. Cheng, et J. Wang, « PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications », *Molecular Cancer*, vol. 19, n° 1, p. 107, juin 2020, doi: 10.1186/s12943-020-01227-0.

[67] R. E. Miller, K. H. El-Shakankery, et J.-Y. Lee, « PARP inhibitors in ovarian cancer: overcoming resistance with combination strategies », *Journal of Gynecologic Oncology*, vol. 33, n° 3, janv. 2022, doi: 10.3802/jgo.2022.33.e44.

[68] S. M. Noordermeer et H. Van Attikum, « PARP Inhibitor Resistance: A Tug-of-War in BRCA-Mutated Cells », *Trends in Cell Biology*, vol. 29, n° 10, p. 820-834, oct. 2019, doi: 10.1016/j.tcb.2019.07.008.

[69] K. A. Cimprich et D. Cortez, « ATR: an essential regulator of genome integrity », *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 9, n° 8, p. 616-627, août 2008, doi: 10.1038/nrm2450.

[70] M. McMullen, K. Karakasis, A. Madariaga, et A. M. Oza, « Overcoming Platinum and PARP-Inhibitor Resistance in Ovarian Cancer », *Cancers (Basel)*, vol. 12, n° 6, p. 1607, juin 2020, doi: 10.3390/cancers12061607.

[71] H. Kim *et al.*, « Combining PARP with ATR inhibition overcomes PARP inhibitor and platinum resistance in ovarian cancer models », *Nat Commun*, vol. 11, p. 3726, juill. 2020, doi: 10.1038/s41467-020-17127-2.

[72] S. L. Wethington *et al.*, « Combination ATR (ceralasertib) and PARP (olaparib) Inhibitor (CAPRI) Trial in Acquired PARP Inhibitor-Resistant Homologous Recombination-Deficient Ovarian

Cancer », *Clin Cancer Res*, vol. 29, n° 15, p. 2800-2807, août 2023, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2444.

[73] L. Meng *et al.*, « Mechanisms of immune checkpoint inhibitors: insights into the regulation of circular RNAs involved in cancer hallmarks », *Cell Death Dis*, vol. 15, n° 1, p. 1-26, janv. 2024, doi: 10.1038/s41419-023-06389-5.

[74] J. Meng *et al.*, « Niraparib exhibits a synergistic anti-tumor effect with PD-L1 blockade by inducing an immune response in ovarian cancer », *Journal of Translational Medicine*, vol. 19, n° 1, p. 415, oct. 2021, doi: 10.1186/s12967-021-03073-0.

[75] S. Jiao *et al.*, « PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression », *Clin Cancer Res*, vol. 23, n° 14, p. 3711-3720, juill. 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215.

[76] P. A. Konstantinopoulos *et al.*, « Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma », *JAMA Oncol*, vol. 5, n° 8, p. 1141-1149, août 2019, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.

[77] M. Bailey *et al.*, « Targeted Combination of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors Lacking Evidence of Benefit: Focus in Ovarian Cancer », *Int J Mol Sci*, vol. 25, n° 6, p. 3173, mars 2024, doi: 10.3390/ijms25063173.

[78] « Beyond monotherapy: An era ushering in combinations of PARP inhibitors with immune checkpoint inhibitors for solid tumors - ScienceDirect ». Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224006176?via%3Dihub>

Titre : Cancer de l'ovaire et Poly(ADP-ribose)polymérases

Résumé en français :

Le cancer de l'ovaire fait partie des cancers gynécologiques les plus meurtriers en raison d'un diagnostic tardif dû à des manifestations cliniques discrètes, et de potentielles rechutes malgré les stratégies thérapeutiques employées. Ce cancer est également associé à une mortalité importante en raison de son hétérogénéité sur le plan moléculaire, avec des anomalies récurrentes dans les voies de réparation de l'ADN. Dans ce contexte, les Poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), des enzymes largement impliquées dans la réparation des lésions de l'ADN, sont devenues des cibles thérapeutiques majeures. Les inhibiteurs de PARP actuellement disponibles sur le marché ont révolutionné la prise en charge de certains cancers, majoritairement du cancer de l'ovaire, en exploitant le concept de létalité synthétique. Toutefois, l'émergence de mécanismes de résistance, tels que la restauration de voies de réparation de l'ADN, limite leur efficacité à long terme. L'identification de ces mécanismes ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, visant à améliorer la réponse au traitement et à prolonger la survie des patientes.

Mots-clés :

- Cancer
- Ovaires
- Poly(ADP-ribose)polymérases