

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



Année 2002

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089907 9

Thèse n° 321 /

CINETIQUE DU CA 125 :
INTERET DANS LE SUIVI DES
TUMEURS EPITHELIALES OVARIENNES
EN COURS DE CHIMIOOTHERAPIE ADJUVANTE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance du

MEMOIRE
du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale

présenté et soutenu publiquement
le 03 juillet 2002 à Bordeaux
par

Guillaume CARCENAC
né le 30 octobre 1974 à Bordeaux

JURY

Monsieur Jean-Paul POMETAN, Professeur
Madame Laurence BORDENAVE, Professeur
Monsieur Jean-Luc BRUN, Docteur
Madame Agnès GEORGES, Docteur
Madame Annick ROUSSEAU, Docteur

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

A toute ma famille,

toutes ces années, votre soutien et votre réconfort m'ont permis de mener à bien mes études et d'atteindre mes buts. J'espère que dans l'avenir nous serons toujours aussi proches.

A Laurence,

tu es un soutien formidable ; sans toi, jamais je ne serai parvenu à atteindre mes objectifs.

L'unité de notre couple est chaque jour un réconfort certain.

J'espère qu'il en sera toujours ainsi.

Je dédie ce travail à toutes les personnes qui ont pris de leur temps pour me transmettre leurs connaissances.

Je remercie l'ensemble des membres du service de Médecine Nucléaire pour leur disponibilité et leur gentillesse et de façon plus générale l'ensemble des membres des services dans lesquels j'ai travaillé.

Je remercie Monsieur le Professeur Ducassou de m'avoir accueilli dans son service et de m'avoir permis de mener à bien ce travail.

Je remercie Monsieur le Docteur Benoît Corcuff qui m'a grandement aidé dans la conception et l'élaboration de ma Thèse.

Je remercie Madame le Docteur Anne Floquet pour ses conseils.

Je remercie Monsieur le Docteur Philippe Tribondeau d'avoir pris sur son temps pour me donner son avis sur ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur Caudry de m'avoir permis d'accéder aux archives de son service.

Je remercie Monsieur le Professeur Dallay de m'avoir permis d'accéder aux archives de son service.

Je remercie Monsieur le Professeur Hocké de m'avoir permis d'accéder aux archives de son service.

Je remercie Monsieur le Professeur Leng de m'avoir permis d'accéder aux archives de son service.

Je remercie Madame le Docteur Floquet de m'avoir permis d'accéder aux archives de son service.

A nos juges

Madame le Professeur Laurence BORDENAVE,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU De Bordeaux

Laboratoire de Biophysique et INSERM U443, Université de Bordeaux II

Nous vous remercions d'accepter de juger cette Thèse. Votre disponibilité a toujours été une aide précieuse et réconfortante.

Que ce travail soit la preuve de notre profonde estime et de tout notre respect.

Monsieur le Docteur Jean-Luc BRUN,

Docteur en Médecine

Praticien Hospitalier

Maternité, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A nos juges

Madame le Docteur Agnès GEORGES,

Docteur en Pharmacie

Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail et de nous avoir conseillé tant dans l'élaboration que dans la conception de cette Thèse. Vous nous avez guidé quotidiennement dans le Service de Médecine Nucléaire, nous vous en sommes gré.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de participer à ce jury.

Madame le Docteur Annick ROUSSEAU,

Docteur ès Sciences

Maître de Conférences Universitaire

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges

Laboratoire de Physique Informatique, Université de Limoges

Je vous suis reconnaissant d'accepter de juger ce travail.

C'est pour nous un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Nous vous témoignons notre grande considération.

A notre président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Paul POMETAN,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de Service

Pharmacie , Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Laboratoire de Chimie Organique, Université de Bordeaux II

Vous nous faites un très grand honneur en présidant ce jury de Thèse.

Nous vous en remercions et nous vous témoignons notre vive reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez prodigué durant ces années et notre profond respect.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

PHARMACOGNOSIE

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

CARDI Patrice

PHYSIOLOGIE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE

COMBY Francis

CHIMIE THERAPEUTIQUE

DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE

MARION Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Claude

ANGLAIS

ATER

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE

MARFAK Abdelghafour

BIOPHYSIQUE

RIHI DEHKORDI Homayoun

PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE

TALLET Dominique

PHARMACOLOGIE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	17
CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE	20
1 LES CANCERS OVARIENS.....	21
2 LE CA 125.....	35
NOTRE ETUDE	50
1 BUT DE L'ÉTUDE.....	51
2 PATIENTES, MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	51
3 RÉSULTATS.....	59
DISCUSSION	72
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE	83
ANNEXES	98
TABLE DES MATIERES	114
SERMENT DE GALIEN	119

INTRODUCTION

La notion de marqueur est assez répandue en biologie médicale : c'est le témoin d'une maladie. En oncologie biologique, le concept de « marqueur tumoral » s'est vulgarisé au point que cette association de mots soit aujourd'hui consacrée même si en cancérologie, la notion de « témoin » de la maladie serait plus rigoureuse. La classification des marqueurs tumoraux s'appuie sur le milieu dont ils sont issus. On distingue ainsi les marqueurs génomiques, les marqueurs tissulaires, les marqueurs urinaires et les marqueurs sériques ou plasmatiques. Les marqueurs sériques ou plasmatiques sont classés en marqueurs sécrétés par la tumeur (protéines d'origine embryonnaire, protéines d'origine placentaire, marqueurs provenant de cellules matures), marqueurs témoins de l'invasion tumorale, marqueurs de prolifération et marqueurs provenant du métabolisme. Selon les cas, ils sont utilisés pour le diagnostic, la surveillance thérapeutique, le suivi de l'évolution de la maladie et le pronostic. En fait, ils manquent souvent de spécificité et/ou de sensibilité (cas des tumeurs sécrétant peu ou pas de marqueur tumoral) et rares sont les marqueurs tumoraux qui ont un intérêt dans le diagnostic des cancers ; un des rares exemples est l'utilisation du taux sérique de calcitonine dans le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde [1]. Toutefois, les marqueurs tumoraux peuvent jouer un rôle primordial dans le suivi des patients. Les cliniciens ont besoin de méthodes efficaces pour évaluer rapidement la réponse aux traitements mis en œuvre et le cas échéant offrir une alternative thérapeutique (dans cette optique, la détermination de paramètres cinétiques associés à des variations de concentration du marqueur tumoral telle la demi-vie est particulièrement indiquée), mais également pour diagnostiquer le plus précocement possible une récurrence locale ou métastatique du cancer (ainsi, une augmentation significative du taux de marqueur par rapport au nadir est fortement suspecte) [2].

Les tumeurs épithéliales ovariennes sont des tumeurs associées à des signes cliniques peu marqués ; elles sont souvent diagnostiquées à un stade avancé de la maladie et sont alors corrélées à un pronostic très sombre [3, 4]. Leur prise en charge associe classiquement chirurgie, chimiothérapie et éventuellement radiothérapie [3]. Le suivi des patientes consiste alors en la recherche d'une persistance tumorale après le traitement puis en la recherche d'une récurrence locale ou métastatique. A court terme - après la fin de la chimiothérapie - un bilan qui associe examen clinique et paraclinique (imagerie, dosage du marqueur tumoral) est effectué et, pour certaines équipes un second regard chirurgical (« second look ») peut être réalisé. A long terme, un suivi clinico-biologique régulier de la patiente (examen clinique, imagerie, dosage du marqueur tumoral...) est préconisé.

Lorsque la tumeur est à un stade avancé, le CA 125, un marqueur des tumeurs épithéliales ovariennes non-mucineuses, est souvent élevé, mais du fait de son manque de spécificité et de sensibilité, il ne peut être utilisé pour le diagnostic [5]. Par contre, le CA 125 trouve tout son intérêt dans le suivi des patientes voire dans la recherche de récurrences [6]. L'efficacité à court terme des traitements mis en œuvre peut être appréciée en évaluant la diminution du CA 125 à partir du taux de base par le calcul de paramètres cinétiques, alors qu'une augmentation du taux de CA 125 par rapport au nadir fera suspecter une récurrence à long terme [7].

Le but de notre étude est de vérifier si un paramètre cinétique de variation du CA 125 (pente de décroissance ou demi-vie) mesuré lors de la chimiothérapie adjuvante peut être utilisé comme facteur prédictif de persistance ou de disparition tumorale, évaluées par un second regard chirurgical ou un scanner thoraco-ado-mo-pelvien effectués lors du bilan post-chimiothérapeutique.

CONTEXTE

BIBLIOGRAPHIQUE

1 Les cancers ovariens

1-1 Epidémiologie des tumeurs épithéliales ovariennes

1-1-a Epidémiologie descriptive

Les tumeurs épithéliales ovariennes sont des pathologies rares. En 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé a recensé environ 120 000 cancers de l'ovaire dans le monde qui sont responsables de 0,5 % des décès chez les femmes. Les cancers ovariens sont plus fréquents en Amérique du Nord, en Europe et en Océanie. En France, environ 3150 nouveaux cas apparaissent en moyenne chaque année, correspondant à 3 % des cancers féminins. En terme de prévalence, les tumeurs ovariennes sont au 7^{ème} rang des cancers chez la femme mais au 2^{ème} rang en terme de mortalité [8]. La fréquence des tumeurs ovariennes augmente avec l'âge : 2 cas pour 100 000 femmes à l'âge de 20 ans mais 55 cas pour 100 000 femmes à l'âge de 70 ans [9]. Il s'agit plutôt d'une pathologie post-ménopausique ; ainsi, la moyenne d'âge au diagnostic de tumeur ovarienne est de 56 à 60 ans selon les auteurs et 40 % des patientes ont plus de 65 ans [4].

1-1-b Epidémiologie séculaire

Le nombre de cancers diagnostiqués est en augmentation : 137 600 en 1980, 161 500 en 1985 et 165 000 en 1990. La mortalité des cancers ovariens, après s'être accrue de 1952 à 1977, puis s'être stabilisée, est en diminution depuis 1980 [10].

1-1-c Survie

Malgré l'introduction de nouveaux traitements anticancéreux dans les années 1990 qui ont permis l'augmentation de la survie des patientes, les cancers de l'ovaire ont un pronostic très sombre : la survie globale est de 73% à 1 an, elle n'est que de 37% à 5 ans [10].

1-1-d Epidémiologie étiologique

La vie reproductive, hormonale et gynécologique a une influence sur la fréquence des cancers ovariens. Le nombre d'années d'ovulation serait corrélé avec le risque de cancer ovarien : si l'âge des premières règles et l'âge des grossesses n'ont pas d'influence, le risque diminue avec la parité, avec la prise de contraceptifs oraux (d'autant plus que le traitement a été long et a débuté précocement) et avec certaines interventions gynécologiques mais il augmente chez les patientes avec des antécédents de kystes ovariens (le risque est multiplié par 3,3) [11], en cas d'infertilité et de traitement de l'infertilité [10]. Des antécédents familiaux sont retrouvés chez certaines patientes : 10 % des cancers ovariens sont des formes familiales : dans ces cas, le risque de cancer est multiplié par 30 à 40 et l'âge de survenue des cancers est plus précoce. Les principaux syndromes, au cours desquels des tumeurs ovariennes ont été observées, sont [10] :

- a) le syndrome de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire qui est lié à une mutation des gènes suppresseurs BRCA1 et BRCA2,
- b) le syndrome de prédisposition au cancer de l'ovaire,

- c) certaines formes du syndrome de prédisposition au cancer du colon non polyposique (Syndrome de Lynch) avec un risque de cancer colo-rectal et de cancer de l'endomètre (lié à une altération du gène MisMatchRepair),
- d) certaines formes du syndrome de Li-Fraumeni (lié à une mutation du gène p53).

Des antécédents de cancers du sein ou du colon, l'exposition aux radiations ou à des substances chimiques sont considérés comme des facteurs de risque de cancer ovarien. L'obésité, les régimes alimentaires riches en graisse animale, le diabète, l'hypertension artérielle mais aussi l'utilisation de talc dans les aires génitales (*via* certains contraceptifs locaux), ont été aussi décrits comme étant des facteurs de risque de cancer [10].

1-2 Classification des tumeurs ovariennes

Une classification des tumeurs ovariennes a été proposée par l'OMS. Elle différencie les tumeurs épithéliales communes, les tumeurs des cordons sexuels, les tumeurs à cellules lipidiques, les tumeurs des cellules germinales, les gonadoblastomes, les tumeurs des tissus mous aspécifiques, les tumeurs non classées, les tumeurs métastatiques et les lésions pseudo-tumorales (voir Tableau 1) [9].

Les tumeurs peuvent aussi être classées selon la malignité des cellules : on retrouvera alors des tumeurs bénignes, des tumeurs à la limite de la malignité (ou tumeurs « borderline ») et des tumeurs malignes.

Notre travail se limitera aux tumeurs épithéliales ovariennes malignes qui concernent la très grande majorité des cancers ovariens [9].

Les tumeurs épithéliales ont pour origine l'épithélium de surface de l'ovaire et du stroma adjacent. Il existe différents types histologiques [11]. Les tumeurs séreuses représentent 20 à 50 % des tumeurs ovariennes. Outre les formes malignes, il existe aussi des tumeurs bénignes et des tumeurs à malignité atténuée. Les tumeurs mucineuses sont caractérisées par la présence de cellules tumorales contenant de la mucine intracytoplasmique ; en dehors des tumeurs malignes, on peut retrouver des tumeurs bénignes (kystes volumineux en général) et des tumeurs à malignité atténuée (avec des atypies cellulaires importantes pouvant rendre délicate la différenciation avec les tumeurs malignes). Les tumeurs endométrioïdes sont composées de cellules épithéliales et/ou stromales ; il existe aussi des tumeurs bénignes et des tumeurs à malignité atténuée (de diagnostic délicat). Les tumeurs de Brenner sont des tumeurs solides, le plus souvent bénignes ; elles peuvent s'accompagner d'un syndrome endocrinien fonctionnel. Les tumeurs à cellules claires sont aussi appelées mésonéphromes. Les tumeurs épithéliales mixtes réalisent l'association d'une ou plusieurs formes précédemment décrites. On trouve aussi des carcinomes indifférenciés, des carcinomes solides et des tumeurs épithéliales inclassables [11].

1-3 Présentation clinique des tumeurs épithéliales ovariennes

1-3-a Circonstances de découverte

La symptomatologie provoquée par le développement d'une tumeur ovarienne est variable d'un individu à l'autre, souvent frustrante et trompeuse. Les circonstances de découverte d'une tumeur ovarienne ne préjugent pas de la bénignité ou de la malignité de la tumeur. Qu'elles soient bénignes, malignes ou « borderline », uni ou bilatérales, les tumeurs ovariennes se

caractérisent par une latence clinique importante si bien que les circonstances de découverte relèvent le plus souvent de l'étendue des lésions, de leur dissémination et de leurs complications : ainsi, le diagnostic est le plus souvent porté alors que la tumeur est à un stade avancé (stade III ou IV) [4].

Une tumeur épithéliale ovarienne peut débiter par des douleurs : ce signe précoce est fréquent ; il s'agit de sensations de pesanteur ou plus rarement de névralgies crurales, sciatiques ou inguinales ou de douleurs abdomino-pelviennes (complications mécaniques). L'augmentation du volume abdominal ou la découverte d'une ascite sont parfois des signes révélateurs d'un cancer de l'ovaire. Des hémorragies génitales peuvent être observées. Une altération de l'état général occupe parfois le devant de la scène. Des signes de voisinage tels que des signes intestinaux (constipation voire occlusion intestinale), des signes urinaires (pollakiurie, dysurie, rétention urinaire) peuvent être un signe d'appel. Enfin des complications telles que torsions (douleur abdominale vive et brutale, sans fièvre avec état de choc), hémorragies intrakystiques, ruptures du kyste, fissurations, infections pourront constituer des signes d'alarme [4, 11].

Les tumeurs ovariennes seront plus rarement découvertes à l'occasion d'un examen systématique : échographie, auto-palpation [11]. Exceptionnellement, un accouchement, une césarienne ou la période des suites de couches, peuvent être aussi l'occasion de la découverte d'une tumeur [10].

1-3-b Signes cliniques

Par ordre de fréquence décroissante, les signes cliniques observés dans les tumeurs malignes ovariennes sont des algies pelviennes ou abdominales associées ou non à des irradiations lombaires et/ou inguino-crurales, une augmentation du volume abdominal lié à la masse tumorale ou à l'épanchement d'ascite associé, des pertes vaginales, des métrorragies, des troubles du transit intestinal, une compression rectale, une compression des veines iliaques et une dyspnée liée à l'épanchement pleural. Ces signes peuvent s'accompagner d'une altération de l'état général [3, 4].

1-3-c Histoire naturelle des tumeurs ovariennes

L'histoire naturelle des cancers ovariens est liée à leur potentiel métastatique : la progression tumorale est liée d'une part à la perte de la cohésion intercellulaire, d'autre part à la capacité des cellules malignes d'infiltrer les tissus adjacents. Les cellules cancéreuses subissent ensuite une phase de migration à distance du site primaire par diverses voies : lymphatiques, sanguines, trompes de Fallope et cavité coelomique. Les adénocarcinomes se propagent essentiellement dans la cavité péritonéale [4].

1-3-d Classification anatomo-clinique

A l'heure actuelle, la classification de la FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens) et la classification TNM (Tumours Nodes Metastases) de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) sont les plus utilisées (voir Tableau 2) [4]. La classification

FIGO s'applique à toutes les variétés histologiques des tumeurs malignes de l'ovaire (épithéliales et non-épithéliales).

1-4 Diagnostic des tumeurs épithéliales ovariennes

Le diagnostic de certitude est le résultat des examens d'anatomo-pathologie.

1-5 Dépistage

A l'heure actuelle, en France, le dépistage ne se justifierait que pour les formes familiales. Des auteurs proposent de réaliser un bilan annuel dès l'âge de 25 ans : examen gynécologique, dosages du CA 125 et échographie pelvienne transvaginale avant de proposer une ovariectomie bilatérale prophylactique (au-delà de 35 ans ou après réalisation des grossesses souhaitées) [12].

En cas de suspicion de forme familiale, une recherche de mutation dans les gènes suspectés (principalement BRCA 1 et BRCA 2) est parfois effectuée.

De récents travaux basés sur l'étude du protéome sérique (voir plus loin) sont prometteurs pour le dépistage des cancers de l'ovaire chez les patientes à risque (formes familiales) voire dans la population générale [13].

1-6 Prise en charge des tumeurs épithéliales ovariennes

1-6-a Facteurs pronostiques

On distingue les facteurs pronostiques classiquement reconnus tels que le volume de reliquat tumoral après la chirurgie de première intention (selon les auteurs, des résidus ayant un diamètre évalué supérieur à 2 cm ou à 1 cm ou encore une chirurgie suboptimale, c'est-à-dire avec persistance de résidus macroscopiques sont des facteurs péjoratifs), le degré de différenciation cellulaire (les cellules tumorales les moins différenciées sont associées aux pronostics les plus péjoratifs) et l'extension tumorale (évaluée par la classification anatomoclinique de la FIGO : la survie à 5 ans est évaluée à 83 %, 65 %, 23 % et 14 % respectivement pour les stades Ia, IIa, III et IV) [14, 15].

On trouve aussi des facteurs pronostiques non retrouvés dans toutes les études : l'état général de la patiente, son âge et le type histologique (les tumeurs à cellules claires et les tumeurs séreuses auraient le pronostic le plus péjoratif). Certaines études essaient d'évaluer les variations du taux de CA 125 au cours de la chimiothérapie initiale. De façon générale, les données liées à la concentration de ce marqueur tumoral ne sont pas à l'heure actuelle considérées comme des facteurs pronostiques indiscutables [14].

Des facteurs prédictifs (présence de récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone, pourcentage de cellules en phase S, ploïdie des cellules...) pourraient aussi être évalués [14].

1-6-b Traitement des tumeurs épithéliales ovariennes

1-6-b 1 Attitude classique

La prise en charge des tumeurs épithéliales ovariennes dépend de divers paramètres (stade FIGO de la tumeur, grade cellulaire, résultat de la chirurgie primaire mais aussi âge et état clinique de la patiente...). Classiquement, la chirurgie reste incontournable dans le traitement des cancers ovariens [11]. La prise en charge d'une patiente supposée porteuse d'une tumeur épithéliale ovarienne consiste dans un premier temps en un examen clinique et en la réalisation d'une échographie, d'un scanner, d'un dosage de CA 125. Le traitement comporte classiquement une chirurgie de réduction tumorale. La chirurgie, effectuée par laparotomie, consiste en une exérèse qui sera la plus large possible : elle comportera une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, omentectomie, appendicectomie, exérèse d'autres zones suspectes. Lors de la chirurgie, sont effectués de nombreux prélèvements ganglionnaires (iliaque externe et lombo-aortique) associés à des biopsies multiples et à une exploration de la cavité abdomino-pelvienne (c'est le « staging »). Un scanner de contrôle est ensuite réalisé ; il servira de référence. Un dosage du CA 125 est parfois demandé [9, 11].

Une polychimiothérapie adjuvante de 6 cures est ensuite effectuée. Lors de la chimiothérapie de première ligne, plusieurs catégories d'anticancéreux sont utilisables : sels de platine, taxanes, alkylants, anthracyclines. A l'heure actuelle, la chimiothérapie de première ligne doit comporter un sel de platine, agent alkylant qui inhibe la synthèse de l'ADN puis celle des ARN et des protéines. La carboplatine (Paraplatine®) (100 mg/m² de surface corporelle à adapter selon la filtration glomérulaire) qui a une toxicité hématologique et peut être utilisée en ambulatoire est préférée à la cisplatine (Cisplatyl®) (400 mg/m² de surface corporelle à

adapter selon la filtration glomérulaire) qui a une toxicité digestive, rénale et neurologique. Associés aux sels de platine, peuvent être utilisés des dérivés du taxane, tel le paclitaxel (Taxol[®]), qui agissent en polymérisant la tubuline. Les taxanes peuvent présenter des effets secondaires : troubles hématologiques, neurologiques, arthralgies, alopecie, hypersensibilité (nécessitant une prémédication). Les alkylants tels le cyclophosphamide (Endoxan ASA[®]) bien qu'ils soient utilisables en première ligne associés aux sels de platine, sont plutôt employés au cours des chimiothérapies ultérieures. Les anthracyclines tels l'épirubicine (Farmorubicine[®]) sont plutôt utilisées en association avec les sels de platine et avec les alkylants dans le traitement des patientes présentant des facteurs de risque.

Avant 1998, les chimiothérapies employées étaient plutôt les associations cyclophosphamide (Endoxan ASA[®]) + Cisplatine (Cisplatyl[®]) (protocole CE) ou cyclophosphamide (Endoxan ASA[®]) + Cisplatine (Cisplatyl[®]) + épirubicine (Farmorubicine[®]) (protocole CEP). Depuis 1998, la FNCLC (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) et la SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique) préconisent pour une chimiothérapie de première ligne dans les traitements des cancers ovariens, l'association de carboplatine (Paraplatine[®]) (ou un autre sel de platine) et de paclitaxel (Taxol[®]) (protocole CarboTaxol). Cette association est administrée en 6 cycles au moins, espacés de 3 semaines dans la mesure du possible [4]. Chez les patientes âgées ou présentant une altération de l'état général, le sel de platine peut être utilisé seul. Au cours de la chimiothérapie, une surveillance clinique, biologique, échographique et cytologique s'impose.

Classiquement 3 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie est effectué un bilan qui diffère selon les équipes ; il associe examen clinique, imagerie, dosage du CA 125 et pour

certaines équipes chirurgie de second regard. La chirurgie de second regard est alors réalisée seulement chez des patientes ne présentant pas de signes cliniques de persistance tumorale. La chirurgie de second regard est effectuée par laparotomie ou coelioscopie. Elle doit permettre d'explorer l'ensemble de la cavité abdomino-pelvienne et l'espace rétro-péritonéal, éventuellement permettre une cytoréduction secondaire et enfin permettre de situer précisément les reliquats tumoraux en vue d'une éventuelle radiothérapie. Une cytologie doit être effectuée systématiquement par prélèvement d'ascite ou par lavage péritonéal. Les zones suspectes doivent faire l'objet de biopsies et de façon générale, il convient de réaliser de nombreuses biopsies systématiques. La chirurgie de second regard est négative si aucun élément tumoral macroscopique n'est retrouvé et si tous les prélèvements cytologiques et biopsiques sont indemnes de cellules tumorales. Dans les autres cas la chirurgie de second regard est positive : on parlera de second regard microscopiquement positif si aucun élément n'est visible ou palpable mais si un ou plusieurs prélèvements cytologiques ou biopsiques contiennent des cellules néoplasiques ; on parlera de second regard macroscopiquement positif si des éléments visibles ou palpables sont retrouvés [16].

S'il existe des signes cliniques de persistance tumorale ou s'il est mis en évidence des reliquats tumoraux macroscopiques ou microscopiques grâce à la chirurgie de second regard ou si le scanner met en évidence une persistance d'éléments suspects de malignité par comparaison avec le scanner initial, un traitement de consolidation est alors entrepris : radiothérapie ou chimiothérapie (poursuite du même schéma ou mise nouveau protocole).

En l'absence de signes cliniques et paracliniques de persistance de la tumeur ou lorsque la chirurgie de second regard est négative, selon l'existence de facteurs pronostics péjoratifs,

certaines équipes prescriront un traitement de clôture qui peut consister en une chimiothérapie ou en une radiothérapie de la cavité abdomino-pelvienne.

Ensuite, une surveillance clinique, radiologique et biologique doit être effectuée très régulièrement au début puis de façon un peu plus espacée si il n'y a pas d'évolution.

1-6-b 2 Autres possibilités

Ce schéma de base du traitement est modifiable selon l'état clinique initial de la patiente, l'évolution de la pathologie et la tolérance à la thérapeutique : chimiothérapie d'emblée (patiente avec un état général trop altéré pour effectuer immédiatement une chirurgie de réduction tumorale), chirurgie intercurrente, modification de la chimiothérapie...

Par rapport au schéma classique décrit ci-avant, d'autres attitudes seront envisageables. Ainsi, chez les femmes jeunes, en période d'activité génitale, dans le cas des tumeurs peu étendues (stade I), un traitement conservateur (ovariectomie ou annexectomie unilatérale) peut être réalisé mais il impose alors une surveillance très stricte. Chez les femmes plus âgées, au même stade, une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est plus sécurisante ; la nécessité d'une chimiothérapie complémentaire est discutée au cas par cas [9].

1-6-b 3 Traitement des rechutes

La prise en charge des rechutes est différente selon les patientes et les équipes. Globalement, en cas de récurrence locale, un traitement par chirurgie souvent associée à une chimiothérapie suivie éventuellement d'une radiothérapie est effectué. Pour les récurrences métastatiques, un traitement médicamenteux sera préféré. Les médicaments utilisés peuvent être les

anticancéreux cités ci-dessus, mais aussi le topotécan (Hycamtin[®]) qui agit en inhibant la topoisomérase I, une anthracycline : la doxorubicine sous forme liposomale (Caelyx[®]), le 5 fluorouracile qui est un antimétabolite (Fluoro-uracile ICN[®]), l'étoposide qui est un poison du fuseau (Celltop[®] ou Vépéside[®])... Certaines équipes utilisent un anti-oestrogène, le tamoxifène (Tamofène[®] ou Nolvadex[®]) ou un inhibiteur de l'aromatase, le létrozole (Femara[®]) (utilisations hors AMM) [17].

1-6-b 4 Axes de recherche

A l'heure actuelle, les travaux concernent la chimiothérapie des petits stades, l'administration par voie intrapéritonéale des médicaments et l'utilisation d'autres principes actifs (ifosfamide, vinorelbine...) dont la place en première ligne reste à évaluer. L'emploi de chimiothérapie intensive associée à une réinjection de cellules hématopoïétiques reste exceptionnelle [14].

1-7 Rôle de la biologie dans la prise en charge des tumeurs épithéliales ovariennes.

Actuellement, le seul paramètre biologique exploré en cas de tumeur épithéliale ovarienne non-mucineuse est le CA 125. Comme nous le verrons, son utilisation est circonscrite au suivi des malades. De nombreux auteurs ont essayé d'explorer d'autres paramètres biologiques.

- Marqueurs potentiellement utilisables pour le diagnostic ou pour le dépistage :

Une étude récente a comparé le spectre du protéome sérique par spectrométrie de masse entre des femmes souffrant de tumeurs épithéliales ovariennes et des sujets non-atteints.

L'exploitation a été effectuée en utilisant des algorithmes. Un premier travail effectuée sur les sérums de 50 femmes atteintes de cancer ovarien et de 66 femmes indemnes de cancer ovarien a permis de trouver une sensibilité de 100 %, une spécificité de 95 % et une valeur prédictive positive de 94 %. Bien que ces résultats doivent être confirmés à plus grande échelle, cette approche pourrait être utilisée pour le dépistage des tumeurs épithéliales ovariennes chez les sujets à risque (formes familiales), voire dans la population générale [13].

La sensibilité de l'association de plusieurs paramètres est meilleure que la seule détermination du CA 125. Ainsi, la détermination du taux d'OVX1, du taux de MCSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) et du taux de CA 125 est meilleure que la détermination isolée du taux de CA 125, notamment pour le diagnostic des stades précoces [18], mais des études complémentaires devront confirmer cette notion. La détermination du taux de TPS (Tissue Polypeptide Specific antigen) associée au dosage du CA 125 accroît la sensibilité du diagnostic [19].

- Marqueurs potentiellement utilisables pour le pronostic et le suivi :

La mesure des taux de CA 125 et de TPS après 3 cures de chimiothérapie a une meilleure signification pronostique que la détermination du seul taux de CA 125 [20].

Il semblerait que le taux préopératoire de β HCG soit corrélé au pronostic [21].

Le dosage sérique de CYFRA 21-1 (test qui détecte des fragments sériques de cytokératine 19) préopératoire est plus bas chez les patientes avec un second regard négatif [22].

La détermination préopératoire du propeptide aminoterminal du procollagène de type III (PIIINP) est meilleure que celle du CA 125 dans le pronostic [23].

- Autres marqueurs dont la place n'est pas définie :

La prostasine est plus exprimée dans les cancers épithéliaux ovariens que dans les tissus normaux. Son utilisation pour le diagnostic ou pour le suivi des patientes seul ou en association avec d'autres marqueurs (tel le CA 125) reste à préciser [24].

Une étude du transcriptome a conduit des auteurs à étudier l'ostéopondine comme marqueur des cancers ovariens ; il existe une relation entre le taux de ce marqueur et l'existence d'un cancer. L'utilisation clinique de ce marqueur reste à déterminer [25].

A l'heure actuelle et pour la plupart des auteurs, le CA 125 reste le marqueur tumoral le plus évalué dans les tumeurs épithéliales ovariennes.

2 LE CA 125

2-1 Généralités, définition

Le CA 125, Cancer Antigen 125 ou Carbohydrate Antigen 125, est le marqueur tumoral dosé en première intention au cours des cancers ovariens.

Le CA 125 a été défini à l'aide d'un anticorps monoclonal, l'OC 125, qui est obtenu par fusion d'une lignée myélomateuse avec une lignée lymphocytaire de souris immunisées avec des extraits de cystadénocarcinome séreux [26]. Le CA 125 est l'antigène de différenciation de l'épithélium péritonéal porté par un complexe glycoprotéique de haut poids moléculaire. L'épitope antigénique est porté par une glycoprotéine circulante.

Il est augmenté dans les tumeurs épithéliales autres que les tumeurs mucineuses et indifférenciées de l'ovaire, c'est-à-dire principalement les tumeurs séreuses, endométrioïdes et à cellules claires, y compris les tumeurs décrites « borderline ».

2-2 Profil d'expression

Dans les tissus foetaux, le CA 125 est exprimé au niveau de l'amnios et dans les tissus dérivés de l'épithélium coelomique, c'est-à-dire l'épithélium müllerien et les lignées cellulaires du péritoine, de la plèvre et du péricarde. Dans les tissus adultes, on le retrouve au niveau de l'épithélium des trompes de Fallope, de l'endomètre et de l'endocol. Le CA 125 a aussi été retrouvé au niveau des cellules mésothéliales de la plèvre, du péricarde et du péritoine, en particulier au niveau des zones d'inflammation et d'adhésion. Curieusement, la surface épithéliale de l'ovaire du fœtus et de l'adulte normal, bien qu'ils dérivent de l'épithélium coelomique, n'exprime pas le CA 125 excepté dans des inclusions kystiques, des aires de métaplasie et des excroissances papillaires. Dans les tumeurs gynécologiques non-ovariennes, le CA 125 n'est exprimé notablement que dans les adénocarcinomes de l'endocol, de l'endomètre et des trompes de Fallope. Le CA 125 n'est retrouvé que dans peu de tumeurs non-gynécologiques. En fait, il semblerait que le CA 125 soit un antigène de différenciation partagé entre l'épithélium foetal coelomique et ses dérivés chez le fœtus et chez l'adulte. Apparemment, cet antigène disparaît précocement lors de la formation de l'épithélium ovarien puis est s'exprime à nouveau dans des lésions réactives et néoplasiques [27].

Son relargage dans le sang à partir de la surface cellulaire est probablement lié à une phosphorylation cytoplasmique suivie d'un clivage protéolytique [28].

2-3 Localisation chromosomique

Le gène est localisé sur le bras long du chromosome 17 [28]. Des auteurs l'ont récemment cloné [29].

2-4 Structure

Le CA 125 est une glycoprotéine mucin-like de 200 à 250 kDa. La partie protéique est composée d'une courte séquence cytoplasmique, d'un domaine transmembranaire et d'une très grande partie extracellulaire glycosylée caractérisée par la présence d'unités répétées de 156 acides aminés correspondant à l'épitope antigénique. Cette molécule inclut également dans sa partie amino-terminale une séquence riche en sérine/thréonine permettant une O-glycosylation caractéristique du CA 125 [28].

2-5 Physiologie

Le rôle biologique du CA 125 reste inconnu [28]. La demi-vie physiologique du CA 125 est estimée entre 4,8 jours [30] et 5,1 jours [31]. La production physiologique de CA 125 est estimée à 15 UI/ml et semble être corrélée avec l'activité du tissu ovarien : le CA 125 augmente en phase folliculaire mais chute après l'ovulation et lors de la prise d'une contraception orale [1].

2-6 Dosage du CA 125

2-6-a Principe des méthodes

Le dosage de CA 125 est réalisable sur sérum ou sur liquides biologiques (ascite, épanchement, liquide de kyste...). Il existe de nombreuses trousse de dosage disponibles sur le marché mettant toutes en œuvre des méthodes immunométriques à deux sites dites « sandwich » ou méthodes par excès d'anticorps. La réaction met en présence l'antigène à doser (le CA 125), un premier anticorps liant en excès qui est en général fixé sur un support solide (billes, tubes, ailettes...) et un deuxième anticorps « marqué », ou traceur, ou de capture, qui va recouvrir l'antigène le prenant ainsi en sandwich. Si l'incubation antigène - premier anticorps est suivie d'un rinçage, on parle de méthode en deux temps (permet d'éviter l'effet crochet ou « hook effect ») sinon, on parle de méthodes en un temps. Les méthodes « sandwich » connaissent un grand développement depuis l'avènement des anticorps monoclonaux. En effet, l'utilisation de deux anticorps monoclonaux dirigés contre deux épitopes antigéniques différents améliore de façon très importante la reconnaissance spécifique du CA 125. Une gamme d'étalonnage réalisée en introduisant l'antigène à doser à une concentration connue permet de quantifier de manière absolue les résultats obtenus dans l'échantillon à doser. Ces techniques ne sont pas à l'abri de résultats faussement positifs (sujets présentant des auto-anticorps, des anticorps anti-souris...) ou faussement négatifs (effet crochet, variation antigénique). Selon le traceur utilisé, on parlera de méthodes immunoradiométriques (traceur radioactif) ou immunoenzymométriques (traceur enzymatique) ou immunofluorimétriques (traceur chimiluminescent) [32].

Technique	Nombre de résultats positifs > 2x le résultat médian				Nb (P) : Nombre (pourcent) de pts.				Moy (P) : Moyenne (pourcent)				CV Tr : coef. variation (pourcent)																	
	Nb	Nb %	Nb Tr	Moy	E.T.	Moy Tr	E.Ty	CV Tr %	1.5 %	5 %	16 %	50 %	84 %	97.5 %	Maxi	1.5 %	5 %	16 %	50 %	84 %	97.5 %	Maxi								
Abbott BIMA	206	100.0	199	7.39	36.28	6.55	25.6	21.5	32.7	38.0	41.9	50.0	24.25	17.00	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi		
Censur BIMA	3	1.5	3	37.47	1.65	2.65	4.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CIS Bio Int FLESAI	31	15.0	31	26.61	2.58	2.58	7.1	31.6	14.2	20.0	38.8	40.7	31.80	14.50	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi		
Chemsworth BIMA	3	1.5	3	29.97	2.19	2.19	7.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nichols BIMAref	4	1.9	4	41.50	5.07	5.07	12.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Abbott ASENS	49	23.6	41	48.62	5.86	6.37	9.8	31.2	38.0	66.0	50.8	51.8	31.20	14.00	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi		
Bayer ACS Censur	7	3.4	7	51.39	3.85	3.85	7.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bayer Immulite	6	2.9	6	32.25	2.59	2.59	5.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Beckman VITAS	3	1.5	3	33.13	2.47	2.47	7.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Beckman KRYPTOR	62	30.4	60	36.93	2.77	3.13	5.5	24.2	13.0	35.0	38.0	60.5	24.20	14.00	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi		
Roche ELIAref/Alkabo	16	7.8	16	47.72	5.79	5.79	12.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BPC Immulite	34	16.5	34	31.03	3.66	2.23	7.6	36.4	26.7	39.6	31.6	69.2	26.40	14.00	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi		
Roche Cobas Core	8	3.9	8	48.95	6.48	6.48	13.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Roche ELECSYS	23	11.2	21	43.11	3.35	3.58	6.2	31.5	38.2	42.1	43.8	46.0	31.50	14.00	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi		
Quantalabs	17	8.2	-	-	-	-	-	36.7	38.0	31.7	43.0	42.0	36.70	14.00	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi	1.5%	5%	16%	50%	84%	97.5%	Maxi		

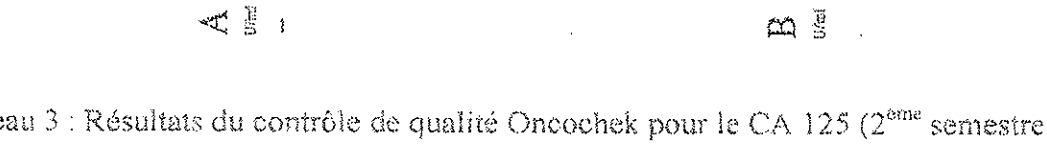


Tableau 3 : Résultats du contrôle de qualité Oncocheck pour le CA 125 (2^{ème} semestre 2001)

résultats rendus sont conformes à ceux des autres laboratoires utilisant ou non la même technique [1].

A titre d'exemple, les résultats du contrôle de qualité Oncochek du second semestre 2001 portant sur deux séries de 206 mesures d'un même sérum montre une variation notable des taux mesurés i) selon la technique employée et ii) selon le laboratoire (avec une même technique). Ainsi, selon les techniques, alors que la moyenne des dosages est de 12,22 UI/ml (écart-type : 2,55), on trouve des valeurs dispersées selon les trousse de 6 à 20,30 UI/ml. De plus, avec une même trousse (exemple : Cis bio international ELSA 2), la moyenne des différents laboratoires est de 13,29 UI/ml (ET : 0,86) avec des valeurs dispersées entre 11,0 et 14,9 UI/ml. Pour des valeurs de CA 125 plus élevées (moyenne = 39,49 UI/ml), les variations sont plus importantes (facteur 2,5) et au sein d'une même technique (exemple : Cis bio international ELSA 2), on va retrouver des valeurs de CA 125 allant de 31,8 à 41,5 UI/ml (Voir Tableau 3 ci-contre) [34].

Devant l'ensemble de ces variations intertechniques, il est impératif que le suivi biologique d'une patiente par des taux de CA 125 soit effectué à l'aide de dosages réalisés avec la même trousse et éventuellement dans le même laboratoire.

En cas d'antériorité du dosage, il est préconisé de réaliser les deux dosages simultanément avec reprise du sérum antérieur, pour évaluer des variations interséries.

Le CA 125 et le CA 125-II diffèrent par la nature du premier anticorps mis en jeu lors du dosage ; la valeur discriminative est de 35 UI/ml ; le CA 125 II serait plus spécifique chez les sujets qui présentent des anticorps anti-souris [35], permet le dépistage des stades précoces [18] et diminue les variations au jour le jour du taux de CA 125 [7].

2-7 CA 125 sérique : seuil discriminatif, limites, intérêt du dosage

2-7-a Seuil discriminatif

Dans le sérum, le seuil de discrimination communément adopté du CA 125 est de 35 UI/ml.

Certains auteurs ont déterminé une valeur discriminative à 65 UI/ml ; ce taux est plus spécifique des tumeurs épithéliales ovariennes non-mucineuses et non-indifférenciées mais est moins sensible [36]. D'autres auteurs ont proposé d'utiliser le seuil de 15 UI/ml [37].

2-7-b Spécificité

Le CA 125 est un marqueur de première intention du cancer de l'ovaire et plus exactement des tumeurs épithéliales non mucineuses et indifférenciées. Il manque néanmoins de spécificité : 0,2 à 5,9 % des sujets non-malades, 2,2 % à 27,8 % des sujets avec des kystes bénins de l'ovaire ont un taux de CA 125 supérieur à 35 UI/ml [38].

Il existe de nombreuses causes d'augmentation non-spécifiques de CA 125. On peut rencontrer des taux élevés de CA 125 dans le cancer de l'endomètre, le cancer de l'utérus, le cancer de la trompe de Fallope, le cancer du sein, l'adénocarcinome pulmonaire à petites cellules, le cancer du côlon, le cancer du pancréas, le cancer de l'estomac...[39]. Le taux de CA 125 est également élevé dans certaines pathologies bénignes : kyste ovarien, fibrome utérin, endométriose, pancréatite, hépatopathie, cirrhose d'étiologie variée (des auteurs ont montré que les taux de CA 125 sont élevés chez des sujets atteints de cirrhose et se normalisent après transplantation hépatique ; ils attribuent cette normalisation à la suppression de la distension abdominale liée à l'ascite fréquemment associée [40, 41]), péritonite infectieuse, altération de la plèvre (bronchopneumopathie) et péricardite. De façon générale,

on peut noter qu'une altération des séreuses (péricarde, plèvre ou péritoine) ou des tissus contenant du CA 125 peuvent entraîner des élévations du taux de CA 125 sérique [41] et dans le cas des tumeurs épithéliales ovariennes, il nous faut retenir l'ascite et la chirurgie abdominale. En fait, on retrouve une forte corrélation entre des taux élevés de CA 125 dans le sérum et la présence d'un épanchement ou la présence de liquide dans les espaces séreux indépendants quelle qu'en soit la cause [41]. On retrouve aussi une augmentation du CA 125 en cas d'hémodialyse, de suivi de tolérance chez des patients porteurs d'une pompe à insuline (protocole en cours), lors de chirurgie de la cavité abdominale, lors de connectivite [42] ou au cours de la grossesse.

2-7-c Sensibilité

La sensibilité du CA 125 dans les tumeurs épithéliales ovariennes au seuil de 35 UI/ml varie selon les auteurs : 80 % [27, 38] à 85 % [43]. Classiquement, les taux restent normaux dans les tumeurs non épithéliales ovariennes, mais aussi dans les tumeurs épithéliales ovariennes dont le diagnostic est fait à des stades peu avancés et dans les tumeurs épithéliales ovariennes mucineuses et indifférenciées [4].

2-8 Place du dosage de CA125 dans le suivi du cancer ovarien

2-8-a CA 125 et diagnostic

Du fait de son manque de spécificité et de sensibilité, le dosage du CA 125 ne peut pas être utilisé isolément pour le diagnostic des tumeurs épithéliales ovariennes mais son utilisation est préconisée dans le suivi des patientes [6, 7].

Pour certains auteurs, un dépistage est envisageable pour les patientes présentant des risques de formes familiales : dès l'âge de 25 ans, un bilan annuel associant examen gynécologique, dosage du CA 125 et échographie transvaginale peut être réalisé avant de proposer une ovariectomie bilatérale prophylactique (au-delà de 35 ans ou après réalisation des grossesses désirées) [12].

2-8-b CA 125 en préopératoire

La concentration sérique de CA 125 préopératoire est corrélée avec le grade et le stade tumoral, mais sa valeur pronostique reste controversée. Pour certains auteurs, le CA 125 préopératoire ne peut être considéré comme facteur pronostique de survie [44, 45] alors que pour d'autres auteurs [46] un taux préopératoire élevé est associé à une survie moins longue.

2-8-c CA 125 en péri-opératoire

La comparaison entre les taux de CA 125 préopératoire et postopératoire présente un intérêt clinique limité [47].

2-8-d CA 125 en postopératoire

La concentration sérique postopératoire est fortement corrélée à la masse tumorale résiduelle [36] ainsi qu'à la survie de la patiente [47]. Le dosage dans ce cas doit être déterminé au moins 3 semaines après la chirurgie puisque le taux de CA 125 augmente lors de la coelioscopie ou de la laparotomie [2, 48].

2-8-e CA 125 lors de la chimiothérapie

Les variations du taux de CA 125 sous chimiothérapie ont été évaluées [2].

Chez les patientes présentant un reliquat tumoral de faible volume, le taux de CA 125 minimum observé lors de la chimiothérapie est corrélé avec le temps de latence clinique : le taux minimal de CA 125 est prédictif de persistance de la maladie ou de récurrence à 3 ans [49].

Au cours d'une chimiothérapie, une augmentation du taux de CA 125 est prédictive d'une progression tumorale dans 90 % des cas [7].

- Délais de normalisation du taux de CA 125

Le nombre de cures nécessaires à la normalisation du taux de CA 125 est corrélé à la survie [45, 50, 51]. Pour certains auteurs, la durée médiane de normalisation du CA 125 est 1,5 mois pour les patientes en rémission complète mais est de 4 mois pour les patientes en rémission partielle [52]. La normalisation du taux de CA 125 au 65^{ème} jour après la chirurgie est corrélée à la survie [53].

- Taux de décroissance

Le taux de décroissance du CA 125 lors de la chimiothérapie est un facteur pronostique indépendant [7].

-Demi-vie et pente de décroissance

Pour les tumeurs de stade III ou IV, la demi-vie du CA 125 lors de la chimiothérapie (demi-vie apparente) est un facteur pronostique indépendant pour la survie et pour la probabilité d'avoir

une réponse complète à la chimiothérapie initiale [54, 55]. La demi-vie apparente est un facteur pronostique pour la persistance de la pathologie et pour une récurrence à 3 ans [49].

La demi-vie calculée sur les 3 premières cures de chimiothérapie est corrélée au risque de récurrence, à la rémission biologique, histologique, à la survie globale et au temps de latence clinique, mais les auteurs ne proposent pas de valeur de demi-vie discriminative [56].

La pente de variation calculée entre deux taux consécutifs de CA 125 est un facteur pronostique pour le temps de latence clinique et pour la survie globale [57].

La valeur pronostique de la demi-vie apparente du CA 125, chez des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie, a été analysée durant l'induction de la chimiothérapie pour identifier les patientes à haut risque de récurrence. Les patientes dont le CA 125 présente une demi-vie apparente inférieure à 20 jours ont un bon pronostic (survie à 2 ans : 76 %), les patientes avec une demi-vie apparente comprise entre 20 et 40 jours ont un pronostic intermédiaire (survie à 2 ans : 48 %), les patientes avec une demi-vie apparente supérieure à 40 jours ont un mauvais pronostic (survie à 2 ans : 0 %) [58].

Le seuil de 20 jours pour la demi-vie apparente de décroissance du CA 125 a été retrouvé et exploité par d'autres auteurs : une demi-vie apparente du CA 125 inférieure ou supérieure à 20 jours permet de classer les patientes en 2 groupes : bon et mauvais pronostic [45]. Van der Burg et coll. déterminent que les patientes dont la valeur de la demi-vie apparente est supérieure à 20 jours ont un taux de progression plus élevé que celles dont la demi-vie apparente est inférieure à 20 jours [59]. Chez les patientes au stade III ou au stade IV, une demi-vie apparente, calculée à partir du taux de base mesuré en post-chirurgical, inférieure à 20 jours est corrélée à une survie plus importante que pour les patientes avec une demi-vie

apparente supérieure à 20 jours [51]. Pour d'autres auteurs, les patientes dont le CA 125 présente une demi-vie apparente après 2 cures de chimiothérapie inférieure à 10,7 jours sont considérées en rémission complète, alors que celles dont le CA 125 présente une demi-vie apparente sous chimiothérapie supérieure à 22,6 jours vont présenter une progression de la maladie [38].

- Approche globale

Certains auteurs ont essayé d'avoir une approche globale de la variation du taux de CA 125 sous traitement. Une régression exponentielle positive est prédictive d'une progression tumorale, alors qu'une régression exponentielle négative n'est prédictive ni d'une progression ni d'une régression tumorale [60].

Willemse et coll. classent les patientes en deux groupes, selon qu'elles sont en rémission complète ou non, en combinant le taux de CA 125 initial, le temps de normalisation du taux de CA 125 et la demi-vie de décroissance du CA 125. De plus, ils déterminent un nouveau paramètre, le « log cell kill », estimé par la combinaison de la demi-vie et du temps de doublement du CA 125, qui serait mieux corrélé à la survie que ces paramètres pris isolément [52].

Rosman et coll. utilisent la combinaison du taux minimal de CA 125, de la demi-vie de décroissance du taux de CA 125 sous chimiothérapie et d'autres facteurs non liés au marqueur tumoral (stade tumoral, maladie résiduelle) pour classer les patientes en groupe à pronostic favorable et défavorable [49].

Un suivi de la décroissance du taux de CA 125 est basé sur la courbe de régression mono-exponentielle de Buller [61], calculée par la formule :

$$CA\ 125 = e^{[i-s(\text{jours après la chirurgie})]}$$

i : point d'intersection : courbe - axe des ordonnées (reflète la masse tumorale initiale).

s : pente de la courbe de régression.

La comparaison des résultats d'une patiente avec la courbe du modèle de Buller permet d'évaluer l'efficacité du traitement : une divergence à partir de la courbe de régression durant les 30 à 60 jours suivant la chirurgie initiale amène toujours à un échec thérapeutique. Le traitement devrait alors être modifié sans attendre les résultats du second regard chirurgical. La comparaison avec le modèle prédit en outre la présence d'une maladie résiduelle, le risque de récurrence et la survie globale [50, 61].

Dans une étude récente, Riedinger et coll. écartent l'hypothèse systématique d'une décroissance mono-exponentielle. Ils proposent de prendre en compte l'aspect de chaque profil individuel de CA 125. Si la cinétique de CA 125 est initialement décroissante, ils calculent ou mesurent la concentration post-opératoire de CA 125, le ou les temps de demi-vie apparente et le nadir. A une décroissance mono-exponentielle est associée une demi-vie apparente ; à une décroissance bi-exponentielle (décroissance du taux de CA 125 puis infléchissement de la courbe de décroissance suivie d'un alignement des concentrations selon une composante plus lente) sont associées deux demi-vie apparentes correspondant aux deux composantes de la courbe. Si la cinétique de CA 125 est initialement croissante, les auteurs calculent un temps de doublement de la concentration de CA 125. A partir des paramètres évoqués ci-dessus, ils proposent des profils caractéristiques selon l'efficacité de la

chimiothérapie et privilégient l'analyse graphique. Une décroissance mono-exponentielle associée à une demi-vie apparente courte et un nadir faible caractérisent une tumeur chimiosensible. Une décroissance mono-exponentielle associée à une demi-vie apparente allongée et un nadir élevé caractérisent une tumeur chimiorésistante. Une décroissance bi-exponentielle associée à des demi-vies apparentes allongées caractérisent une tumeur chimiorésistante. Une décroissance bi-exponentielle associée à une demi-vie apparente courte et une demi-vie apparente allongée caractérisent une tumeur partiellement chimiorésistante. Une croissance durable du marqueur sous traitement est caractéristique d'une progression tumorale. Une augmentation fugace du CA 125 en phase initiale d'un traitement systématique est typique du syndrome de lyse tumorale [62].

2-8-f CA 125 lors de la chirurgie de second regard

Un taux de CA 125 élevé au moment de la chirurgie de second regard est presque toujours corrélé à un second regard positif alors qu'un taux normal est corrélé à un second regard positif dans 40 % des cas [7, 43].

2-8 g CA 125 et récurrence

Si le taux de CA 125 s'est normalisé lors de la chimiothérapie, le doublement du taux à partir de la limite supérieure de la normale est prédictif d'une progression tumorale. Si le taux de CA 125 est resté élevé à la fin de la chimiothérapie, le doublement à partir du nadir est le signe d'une progression tumorale [63].

Conformément au mode de croissance des tumeurs humaines et de leur récurrence, la cinétique d'élévation du CA 125 est de type exponentiel [64]. Le temps de doublement (TD) est calculé selon la formule : $TD = \ln(2)/p'$ où p' est la pente de la courbe de croissance exponentielle des taux de CA 125 au moment de la reprise évolutive. Le TD, apparent (sous traitement) ou spontané, est un paramètre pronostique du délai séparant l'élévation initiale du CA 125 de l'apparition de signes cliniques et/ou radiologiques de récurrence des tumeurs épithéliales ovariennes mais est aussi prédictif de la survie globale. Certaines études tendent à prouver que la demi-vie apparente sous chimiothérapie de première ligne a une valeur prédictive précoce sur le TD et donc sur la vitesse de croissance de la tumeur récidivante [64].

Si pour certains auteurs, l'augmentation du CA 125 précède d'au moins 3 mois la rechute clinique [7], pour d'autres, on ne peut à l'heure actuelle déterminer si le traitement d'une récurrence peut être initié devant une augmentation isolée du taux de CA 125 ou si il faut attendre l'apparition de signes cliniques [65].

2-9 Autres utilisations du CA125

En anatomo-pathologie, des techniques semi-quantitatives d'immunohistochimie permettent de détecter le CA 125 et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) à la surface de la tumeur et de corréler les valeurs trouvées au taux sérique de CA 125 [66]. Des techniques ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) permettent aussi de détecter le CA 125 sur la tumeur. Il a été trouvé une corrélation entre le taux cytoplasmique de CA 125 et le taux sérique ainsi qu'entre le taux tissulaire et le type histologique d'une part (les tumeurs séreuses et endométrioïdes sont corrélées aux taux les plus élevés) et la survie d'autre part [67].

NOTRE ETUDE

1 But de l'étude

Le but de cette étude est de déterminer les variations cinétiques du CA 125 lors d'une chimiothérapie adjuvante de première ligne chez des patientes atteintes d'une tumeur maligne épithéliale ovarienne non-mucineuse et non-indifférenciée après chirurgie cytoréductrice. Nous essayerons ensuite d'établir une corrélation entre un paramètre cinétique de variation : la pente de décroissance de la courbe temporelle ou la demi-vie apparente de décroissance du CA 125, et les résultats de la recherche d'une persistance tumorale effectuée par chirurgie de second regard ou scanner thoraco-abdomino-pelvien. Il nous faut cependant garder à l'esprit que, en pratique, cette recherche s'inscrit dans un bilan post-chimiothérapeutique plus global qui associe examen clinique, bilan biologique, scanner et pour certaines équipes second regard chirurgical.

2 Patientes, matériel et méthodes

2-1 Patientes

Les patientes incluses dans ce travail ont été traitées pour une tumeur épithéliale ovarienne maligne non-mucineuse et non-indifférenciée entre 1995 et 2001 au CHU de Bordeaux à la Maternité (Professeur Leng, Professeur Dallay), dans les services de Gynécologie (Professeur Hocké), de Radiothérapie (Professeur Caudry) ou à l'Institut Bergonié de Bordeaux (Docteur Floquet). Pour être incluses dans cette étude, les patientes devaient avoir bénéficié d'une chirurgie cytoréductrice initiale, optimale ou suboptimale, puis d'une chimiothérapie adjuvante de 6 cycles à base de sels de platine (chaque cycle ayant été administré toutes les 3

semaines dans la mesure du possible). Au cours de la chimiothérapie, les patientes doivent avoir bénéficié d'au moins 3 dosages de CA 125 (voir Matériel et Méthodes). Pour chaque patiente, est réalisé un bilan post-chimiothérapie qui associe classiquement examen clinique, imagerie, dosage du CA 125 et éventuellement second regard chirurgical.

Les patientes n'ayant pas bénéficié de chirurgie avant le début de la chimiothérapie n'ont pas été retenues. Les patientes ayant reçu un traitement intercurrent (chirurgie complémentaire, radiothérapie, changement de chimiothérapie) ont été exclues. Une chirurgie abdominale étant une cause d'augmentation non-spécifique du CA 125, les patientes dont le taux initial de CA 125 a été mesuré moins de 3 semaines après la chirurgie ont été exclues [2].

2-2 Matériel et méthodes

2-2-a Matériel

Dans chaque dossier de patiente, les paramètres suivants ont été relevés :

- paramètres concernant la patiente : âge lors du diagnostic,
- paramètres concernant la chirurgie : date de la chirurgie première, qualité de l'exérèse initiale (au vu du compte-rendu opératoire ou des courriers),
- paramètres concernant la tumeur : type histologique et stade FIGO. Le grade de différenciation n'a pas été relevé du fait des différentes classifications employées par les différents Anato-Pathologistes (Argon, Silverberg...),
- paramètres concernant la chimiothérapie : le type de chimiothérapie employée, le nombre de cures et la date de chaque cure,

- paramètres concernant le CA 125 : les dates de dosage, la technique employée et le taux de CA 125. Les taux de CA 125 ont été mesurés avant chaque cure de chimiothérapie. Pour chaque patiente, les taux de CA 125 ont été mesurés systématiquement avec la même trousse de dosage. Lorsqu'une reprise du sérum précédent a été effectuée dans la même série et en cas de discordance, seule la valeur du premier dosage a été prise en compte.

Les dosages de CA 125 réalisés pour les patientes incluses dans notre étude ont fait appel à des techniques immunoradiométriques ou immunoenzymatiques.

- Méthodes immunoradiométriques :

Le kit Elsa-CA 125 II[®] (Cis bio International) applique une technique immunoradiométrique en un temps, nécessitant de réaliser des dilutions systématiques pour éliminer les risques d'effets crochets. Tous les sérums sont dosés purs et dilués au 1/2 conformément aux recommandations du fournisseur et au-delà si nécessaire.

Le kit IRMA-mat CA 125 II[®] (Byc-Sangtec Diagnostica GmbH & Co.KG) applique une technique immunoradiométrique en un ou en deux temps. Dans la technique en deux temps employée le plus fréquemment, une phase de lavage est prévue après pour éliminer les risques d'effet crochet ; cette technique a comme inconvénient sa lenteur relative. Les échantillons susceptibles d'avoir des taux élevés seront dilués au 1/10, au 1/100 ou au 1/1000 conformément aux recommandations du fournisseur. Le dosage peut être entièrement automatisé avec le système RIA-mat 280[®].

- Méthodes immunoenzymatiques :

le kit Eurogenetics[®] sur AIA (Toshuo[®]) utilise une technique immunoenzymologique, les échantillons susceptibles d'avoir des taux élevés seront dilués au 1/10, au 1/100 ou

au 1/1000 conformément aux recommandations du fournisseur. Cette technique est automatisée sur les automates de la gamme AIA.

- paramètres concernant le bilan post-chimiothérapeutique : la persistance ou la disparition de la tumeur est objectivée par l'imagerie et/ou par les résultats de la chirurgie de second regard. Si les conclusions du scanner sont qu'il permet de trouver une persistance de lésions suspectes par comparaison avec le scanner initial, nous noterons le scanner « positif » ; dans le cas contraire, nous noterons le scanner « négatif ». La chirurgie de second regard est notée positive ou négative au vu des conclusions du compte-rendu chirurgical et des conclusions des examens d'anatomopathologie associés.

2-2-b Méthode

2-2-b 1 Représentation des variations du CA 125

Les variations de CA 125 peuvent être représentées sur un graphique en coordonnées normales : en abscisse est représenté le nombre de jours après le premier jour de la première cure de chimiothérapie, et en ordonnée est représenté le taux de CA 125 exprimée en UI/ml (Figure 1). Conformément au mode de croissance des tumeurs et de leur récurrence, la cinétique de variation du CA 125 est de type exponentiel [67] et l'on peut réaliser une représentation graphique de la variation monoexponentielle des taux de CA 125 selon une échelle semi-logarithmique (Figure 2).

Ci-dessous se trouvent deux représentations graphiques des variations de taux de CA 125 pour une patiente prise pour l'exemple que nous appellerons patiente X :

	Cure 1	Cure 2	Cure 3	Cure 4	Cure 5	Cure 6
Jours	0	21	42	63	84	105
Taux de CA 125	200	70	35	18	10	6

Valeurs du CA 125 pour la patiente X

Jours : nombre de jours après le premier jour de la première cure de chimiothérapie.

Taux de CA 125 : exprimé en UI/ml.

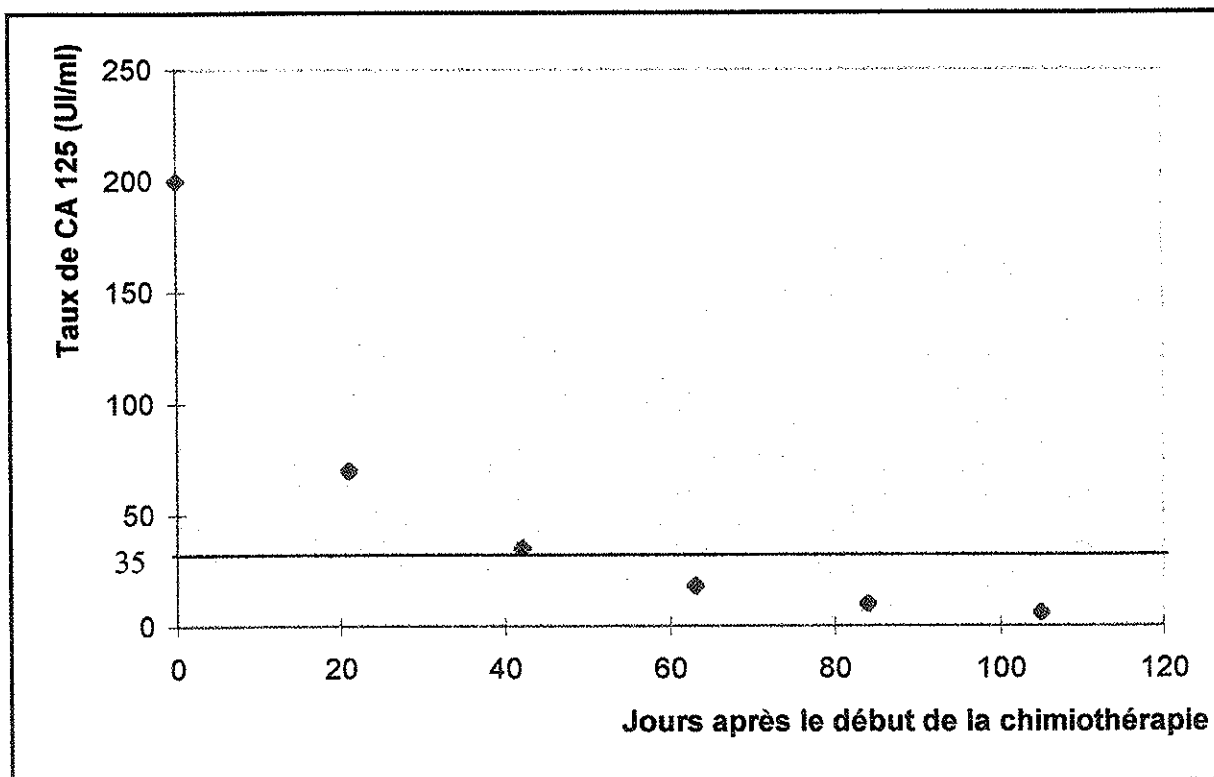


Figure 1 : Variations du CA 125 sous chimiothérapie en coordonnées normales

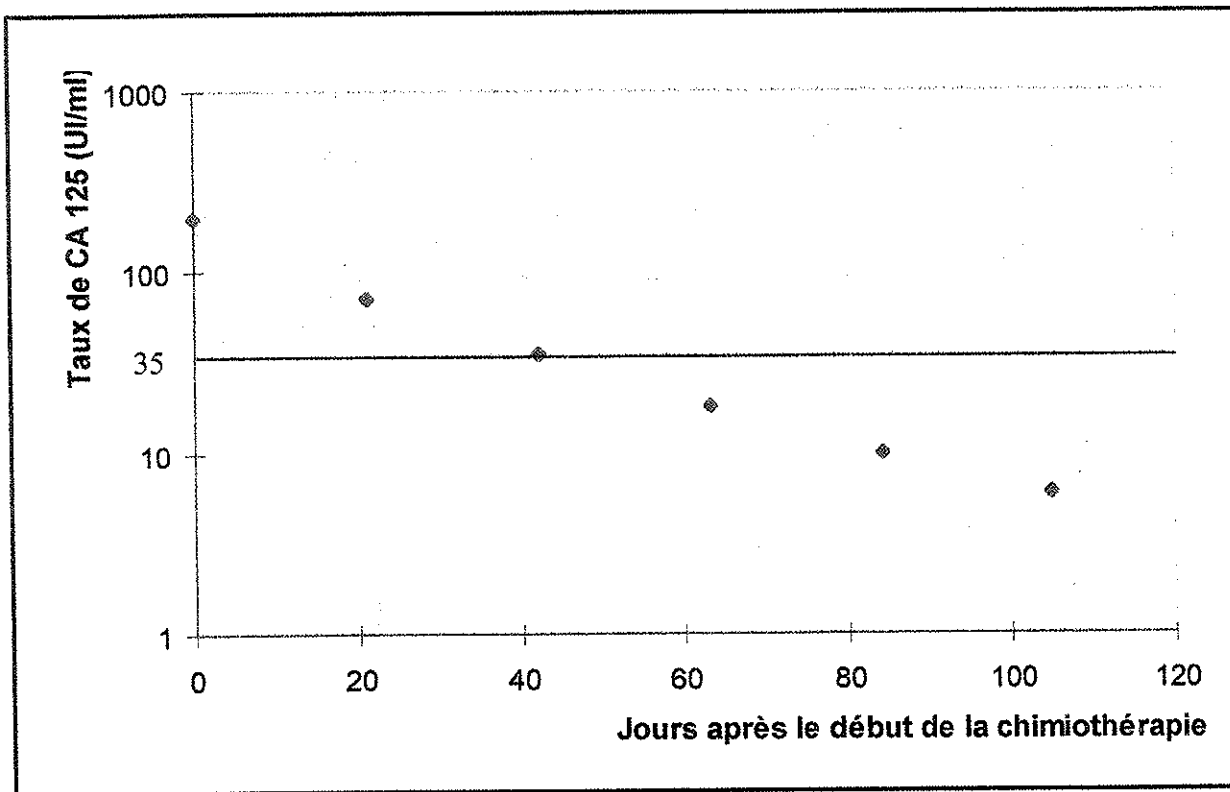


Figure 2 : Variations du CA 125 sous chimiothérapie en coordonnées semi-logarithmiques.

2-2-b 2 Calcul des pentes de décroissance du CA 125 et de la demi-vie

Pour chaque patiente, au moins 3 taux de CA 125 mesurés avec la même trousse de dosage ont été pris en compte, chaque dosage étant effectué juste avant le début de chaque cure de chimiothérapie. Le premier dosage de CA 125 pris en compte est celui correspondant à la première cure de chimiothérapie. Pour le calcul de la pente de régression et de la demi-vie apparente, nous avons pris en compte les valeurs de CA 125 tant qu'elles étaient supérieures à 15 UI/ml (en-deçà, on ne peut différencier la production physiologique de la production tumorale [1]) ou jusqu'à ce que leur taux se stabilise (ce qui correspond à la persistance d'une seconde population tumorale ou à une production physiologique de CA 125). Pour chaque

patiente, nous avons calculé la pente de la courbe de régression. L'exemple de la patiente X est représenté sur le tableau 3 :

	Cure 1	Cure 2	Cure 3	Cure 4	Cure 5	Cure 6
Jours	0	21	42	63	84	105
Taux de CA 125	200	70	35	18	<i>10</i>	<i>6</i>

Tableau 3 : Taux du CA 125 à chaque cure

Jours : nombre de jours après le premier jour de la première cure de chimiothérapie.

Taux de CA 125 : exprimé en UI/ml.

En caractère gras : valeurs utilisées pour le calcul de la pente de corrélation.

En italique : valeurs non utilisées pour le calcul de la pente de corrélation.

Pour chaque patiente, le logiciel Excel[®] calcule une courbe de régression mono-exponentielle en calculant la courbe des moindres carrés des points à l'aide de l'équation suivante :

$$y = a e^{px}$$

y : taux de CA 125 (UI/ml)

x : nombre de jours après le début de la chimiothérapie

p : la pente de la courbe de régression.

a : le point d'intersection de la courbe de régression avec l'axe des ordonnées

Le coefficient de corrélation r a été calculé grâce au logiciel Excel[®] en utilisant la formule :

$$r_{x,y} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y} \quad \text{avec } \text{cov}(X,Y) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y)$$

avec : σ : écart-type

μ : moyenne

La demi-vie d'élimination apparente est calculée grâce à la formule : $t_{1/2} = \ln / (-p)$.

Ainsi, pour chaque patiente, ont pu être déterminés une valeur p de la pente de la courbe de régression, un coefficient de corrélation r et une demi-vie d'élimination apparente $t_{1/2}$.

La figure 3 représente en coordonnées semi-logarithmiques les variations du CA 125 (en UI/ml) de la patiente X (en ordonnée) en fonction du nombre de jours après le premier jour de la première cure de chimiothérapie (en abscisse) ainsi que la courbe de régression. L'équation est celle de la courbe de corrélation.

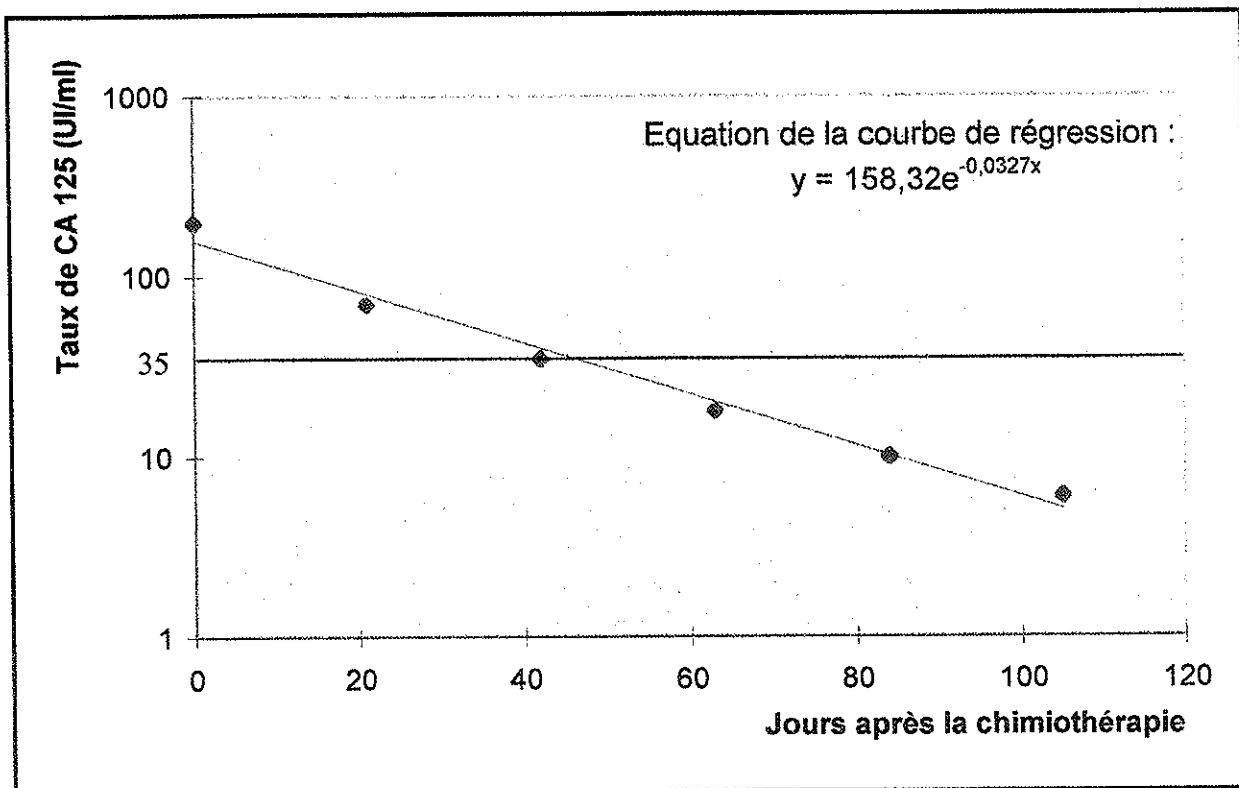
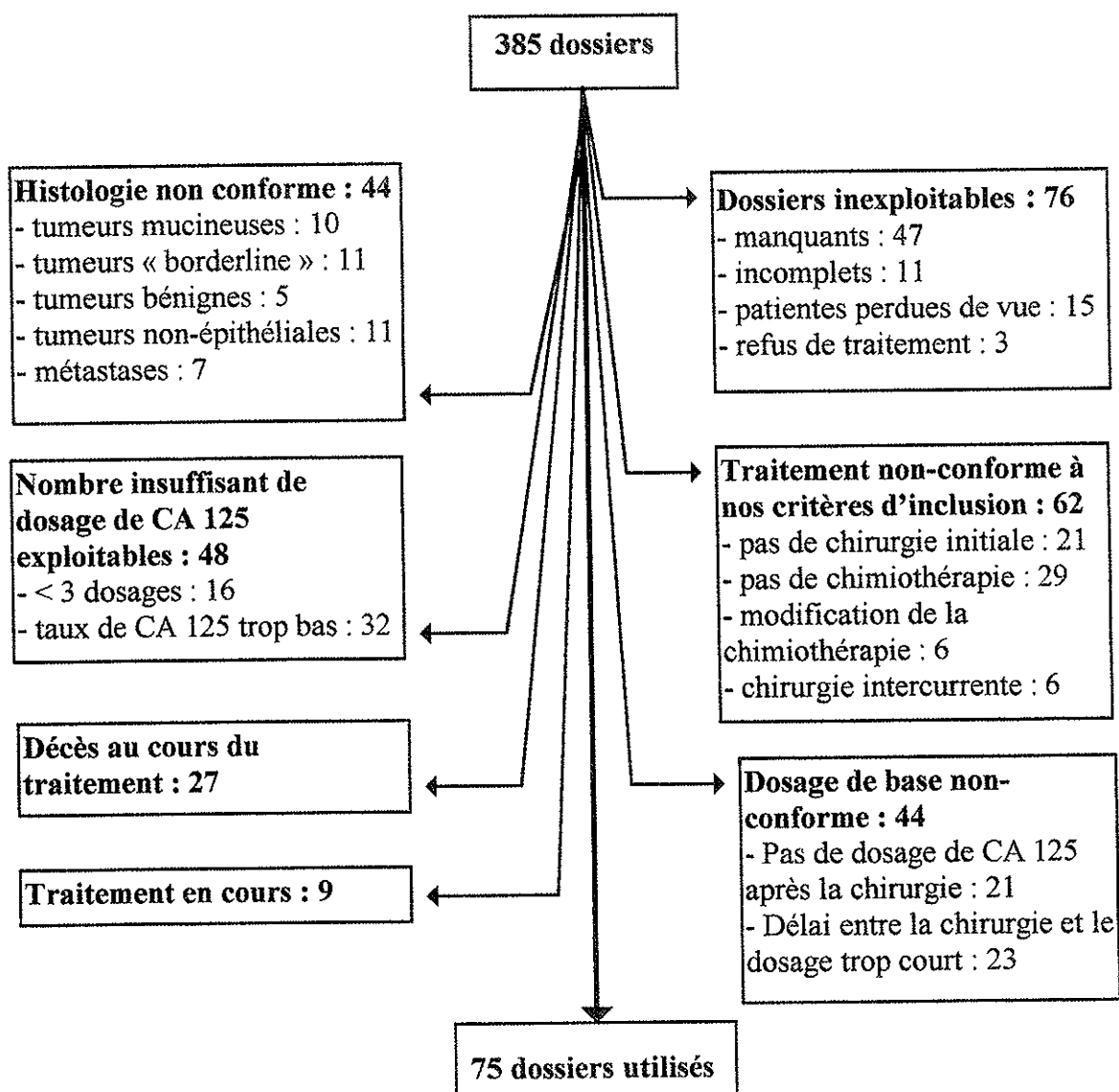


Figure 3 : Représentation du taux de CA 125 et courbe de régression

3 Résultats

3-1 Inclusion des patientes

Nous avons consulté 385 dossiers de patientes présentant une tumeur ovarienne. Compte-tenu de nos critères d'inclusion, seules 75 patientes ont été retenues pour l'étude.



Pour les patientes présentant plusieurs causes d'exclusion, un seul critère a été retenu.

3-2 Données globales

3-2-a Age des patientes au diagnostic

L'âge moyen des patientes est : 59,2 ans. La médiane est de 59,5 ans. La patiente la plus jeune lors du diagnostic avait 31 ans et la plus âgée 79 ans.

3-2-b Stade tumoral

Parmi les patientes incluses, 2 patientes (soit 2,8 %) présentaient une tumeur de stade II, 63 patientes (soit 87,5 %) présentaient une tumeur de stade III et 7 patientes (soit 9,7 %) présentaient une tumeur de stade IV (Figure 4). Pour 3 des patientes incluses, le stade n'a pas été relevé. La figure 4 est une représentation graphique des patientes incluses en fonction du stade tumoral lorsqu'il a été relevé.

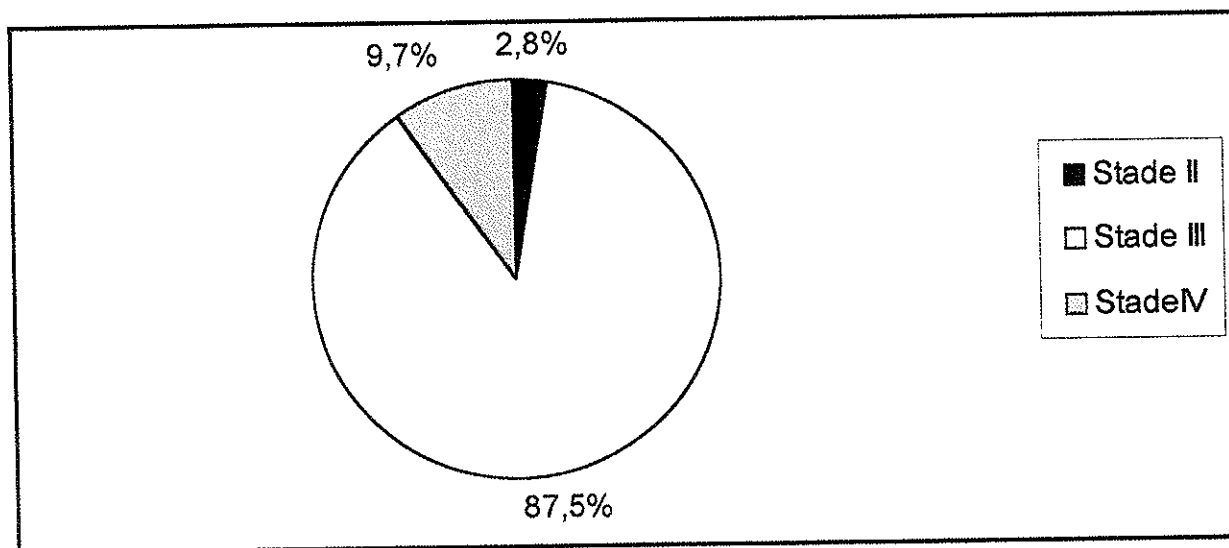


Figure 4 : Représentation des patientes incluses en fonction du stade tumoral

3-2-c Type histologique de tumeur

Parmi les patientes incluses dans ce travail, on retrouve 45 tumeurs séreuses (soit 73,7 %), 12 tumeurs endométrioïdes (soit 19,7 %), 2 tumeur à cellules claires (soit 3,3 %) et 2 tumeurs mixtes (toutes associant une composante mucineuse et séreuse) (soit 3,3 %). Pour 14 des patientes incluses, le type histologique n'a pas pu être relevé. La figure 5 est une représentation des patientes incluses en fonction du type histologique lorsqu'il a été relevé.

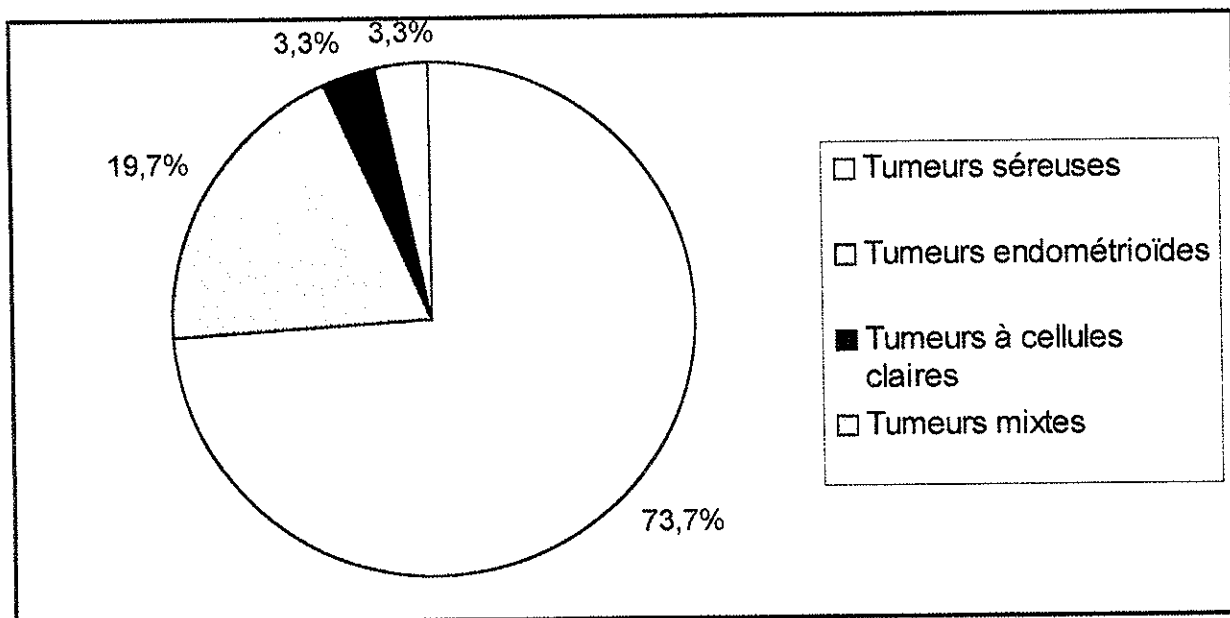


Figure 5 : Représentation des patientes incluses en fonction du type histologique

3-2-d Résultat de la chirurgie primaire

Toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie primaire : 34 ont bénéficié d'une chirurgie optimale (soit 46,6 %) et 39 ont bénéficié d'une chirurgie suboptimale (soit 53,4 %). Pour 2 des patientes incluses, le résultat de la chirurgie primaire n'a pas pu être relevé.

3-2-e Type de chimiothérapie employée

Les patientes incluses dans notre travail ont bénéficié de 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine : 1 patiente (soit 1,3 %) a été traitée avec du carboplatine (Paraplatine[®]), 7 patientes (soit 9,3 %) ont été traitées avec du cisplatine (Cisplatyl[®]), du cyclophosphamide (Endoxan[®]) et de l'épirubicine (Farmorubicine[®]) (protocole CEP), 9 (soit 12,0 %) patientes ont été traitées avec du cisplatine (Cisplatyl[®]) et du cyclophosphamide (Endoxan[®]) (protocole CE) et 58 patientes (soit 77,4 %) ont été traitées avec du carboplatine (Paraplatine[®]) et du paclitaxel (Taxol[®]) (protocole CarboTaxol). La figure 6 est une représentation des patientes incluses en fonction du type de chimiothérapie reçue.

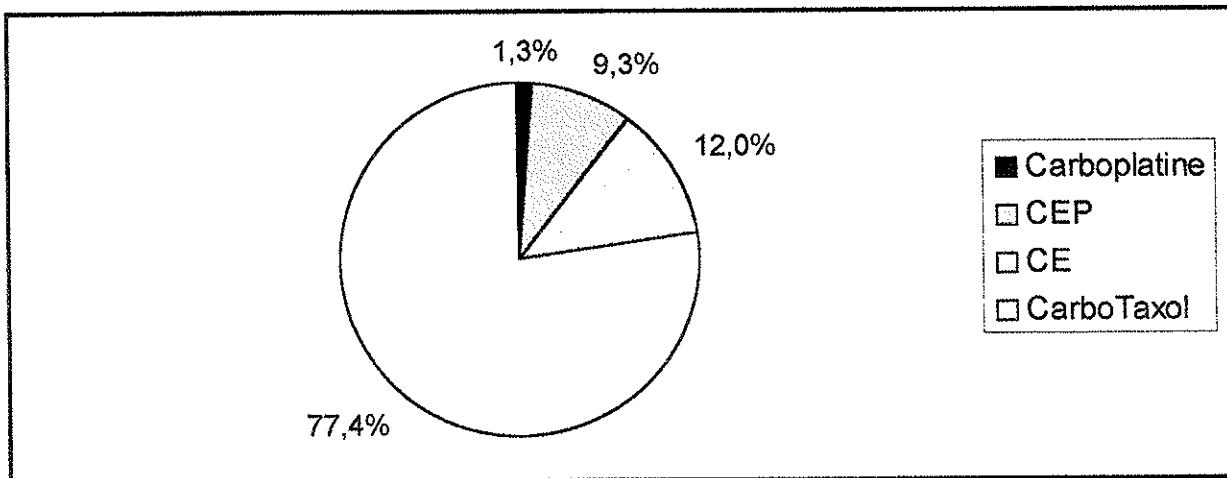


Figure 6 : Représentation des patientes incluses en fonction du type de chimiothérapie reçue

3-3 Données liées au CA 125

3-3-a Techniques de dosage des taux de CA 125

Les taux de CA 125 ont été mesurés par des techniques immunoradiométriques dans 73 cas : 29 patientes ont eu leur taux mesuré avec le kit Cis-Bio® (soit 38,7 %), 44 patientes ont eu leur taux mesuré avec le kit Byc® (soit 58,6 %). Les taux de CA 125 ont été mesurés par des techniques immunoenzymatiques (Eurogenetics®) dans 2 cas (soit 2,7 %). La figure 7 est une représentation graphique des patientes en fonction des techniques de dosage du CA 125.

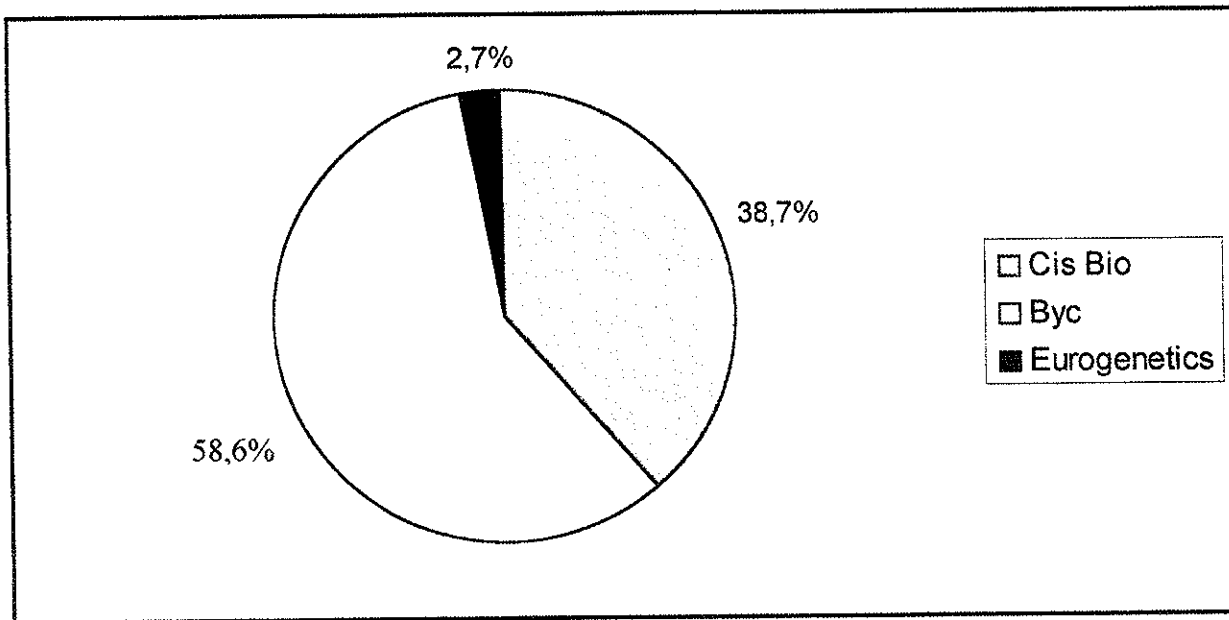


Figure 7 : Représentation des patientes en fonction des techniques de dosage du CA 125

3-3-b Exemples de variation du taux de CA 125 au cours de la chimiothérapie

Lors de la chimiothérapie, le taux de CA 125 peut varier de différentes façons :

- Premier cas : la CA 125 augmente ou se stabilise : la figure 8 est la représentation graphique des variations du taux de la patiente 9.
- Deuxième cas : le taux de CA 125 diminue jusqu'à un taux supérieur à la valeur discriminative (35 UI/ml) puis reste stable ou augmente ; la figure 9 est la représentation graphique des variations du taux de la patiente 1.
- Troisième cas : le taux de CA 125 diminue jusqu'à un taux inférieur à la valeur discriminative (35 UI/ml) ; la figure 10 est la représentation graphique des variations du taux de la patiente 47.

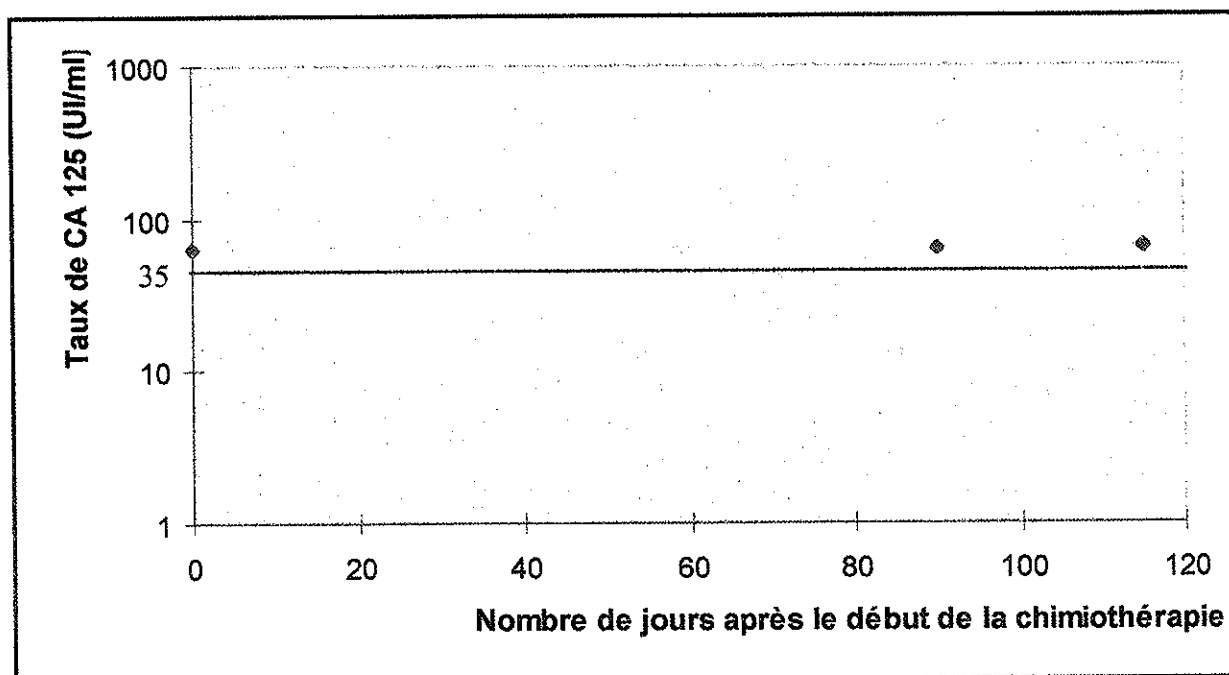


Figure 8 : Variation du taux de CA 125 de la patiente 9 : le taux reste stable.

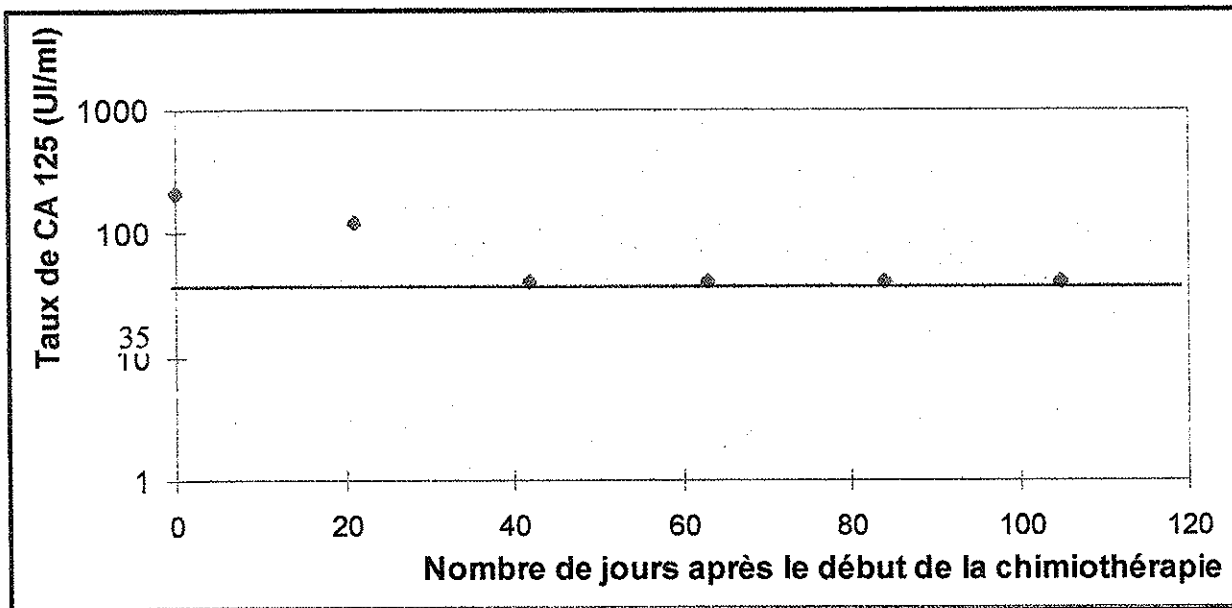


Figure 9 : Variation du taux de CA 125 de la patiente 1 :
le taux diminue et se stabilise au-dessus de la valeur discriminative

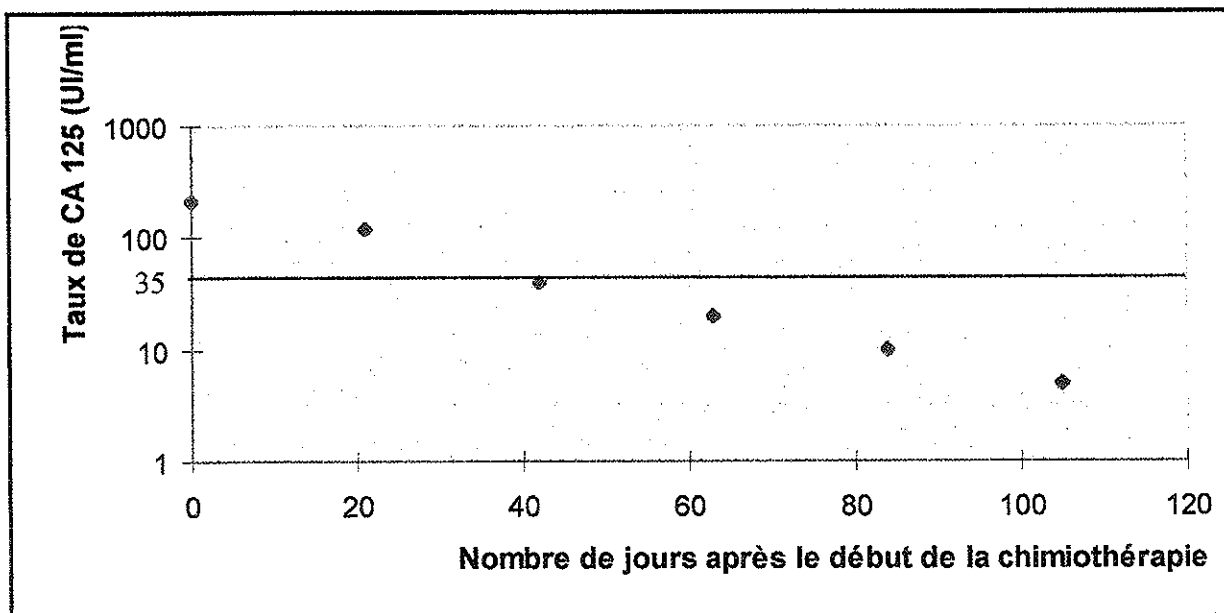


Figure 10 : Variation du CA 125 de la patiente 47 :
le taux diminue au-dessous de la valeur discriminative

3-3-c Résultats du calcul des pentes de corrélation et de la recherche de persistance tumorale

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau 4 ci-contre.

Nous considérons que lorsque la valeur absolue du coefficient de corrélation était supérieure à 0,75, la corrélation est satisfaisante. Les patientes 9, 29, 40 et 46 ont des coefficients de corrélation dont la valeur absolue est inférieure à 0,75 (en caractères gras dans le tableau 4). Il nous faut nous interroger sur ces résultats. Les patientes 9 et 46 ne présentent pas de diminution des taux de CA 125 sous chimiothérapie traduisant vraisemblablement une résistance de la tumeur à la chimiothérapie ; dans ces cas, la corrélation exponentielle n'est pas satisfaisante, ce qui explique que le coefficient de corrélation ait une valeur absolue faible. Pour les patientes 29 et 40, la mauvaise corrélation est due à une augmentation très importante du taux de CA 125 entre la première et la seconde cure. Cette augmentation peut s'expliquer par un phénomène physiologique telle une lyse cellulaire ou par un problème lors du dosage : problème technique ou effet crochet. Quoiqu'il en soit, nous calculons la pente de décroissance à partir du second taux de CA 125 : pour la patiente 29, la pente est -0,0278 (coefficient de corrélation = -0,87) ; pour la patiente 40, la pente est -0,0149 (coefficient de corrélation = -0,93) : ces nouvelles valeurs sont notées pour les patientes 29* et 40* et sont celles qui ont été exploitées.

Une persistance tumorale a été retrouvée chez 44 patientes (soit 58,7 %) : 9 patientes (soit 12,0 %) avaient seulement un second regard chirurgical positif ; 19 patientes (soit 25,4 %) avaient seulement un scanner positif ; 9 patientes (soit 12,0 %) avaient un second regard chirurgical et un scanner positifs ; 7 patientes (soit 9,3 %) avaient un second regard chirurgical

positif et un scanner négatif. Il n'a pas été retrouvé de persistance tumorale chez 31 patientes (soit 41,3 %) : 11 patientes (soit 14,7 %) ont eu seulement un scanner négatif, 10 patientes (soit 13,3 %) ont eu seulement un second regard chirurgical négatif, 10 patientes (soit 13,3 %) ont eu un second regard chirurgical et un scanner négatifs (voir figure 11).

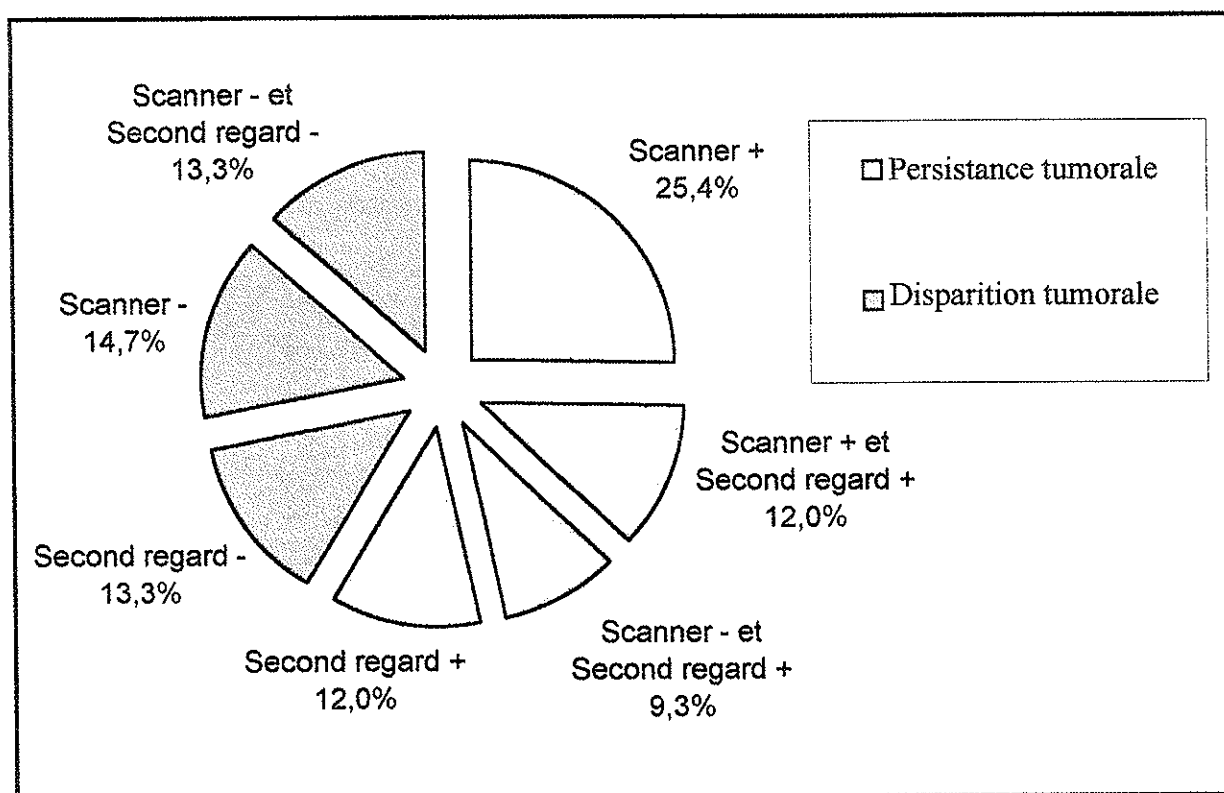


Figure 11 : Résultat de la recherche de la persistance tumorale

3-4 Classification des résultats de la recherche de persistance tumorale selon la valeur de la pente de la droite de régression

Les 75 patientes peuvent être classées en 3 catégories selon la valeur de la pente de la courbe de régression (voir figure 12).

- Première catégorie : pour 14 patientes (soit 18,7 %), la valeur de la pente de décroissance est supérieure à $-0,0156$. Alors, on met en évidence une persistance tumorale dans tous les cas.
- Seconde catégorie : pour 22 patientes (soit 29,3 %), la valeur de la pente de décroissance est inférieure à $-0,0340$. Alors, on ne met jamais en évidence de persistance tumorale.
- Troisième catégorie : pour 39 patientes (soit 52 %), la valeur de la pente de décroissance est supérieure ou égale à $-0,0340$ et inférieure ou égale à $-0,0156$. Dans ce cas, il est mis ou non en évidence une persistance tumorale.

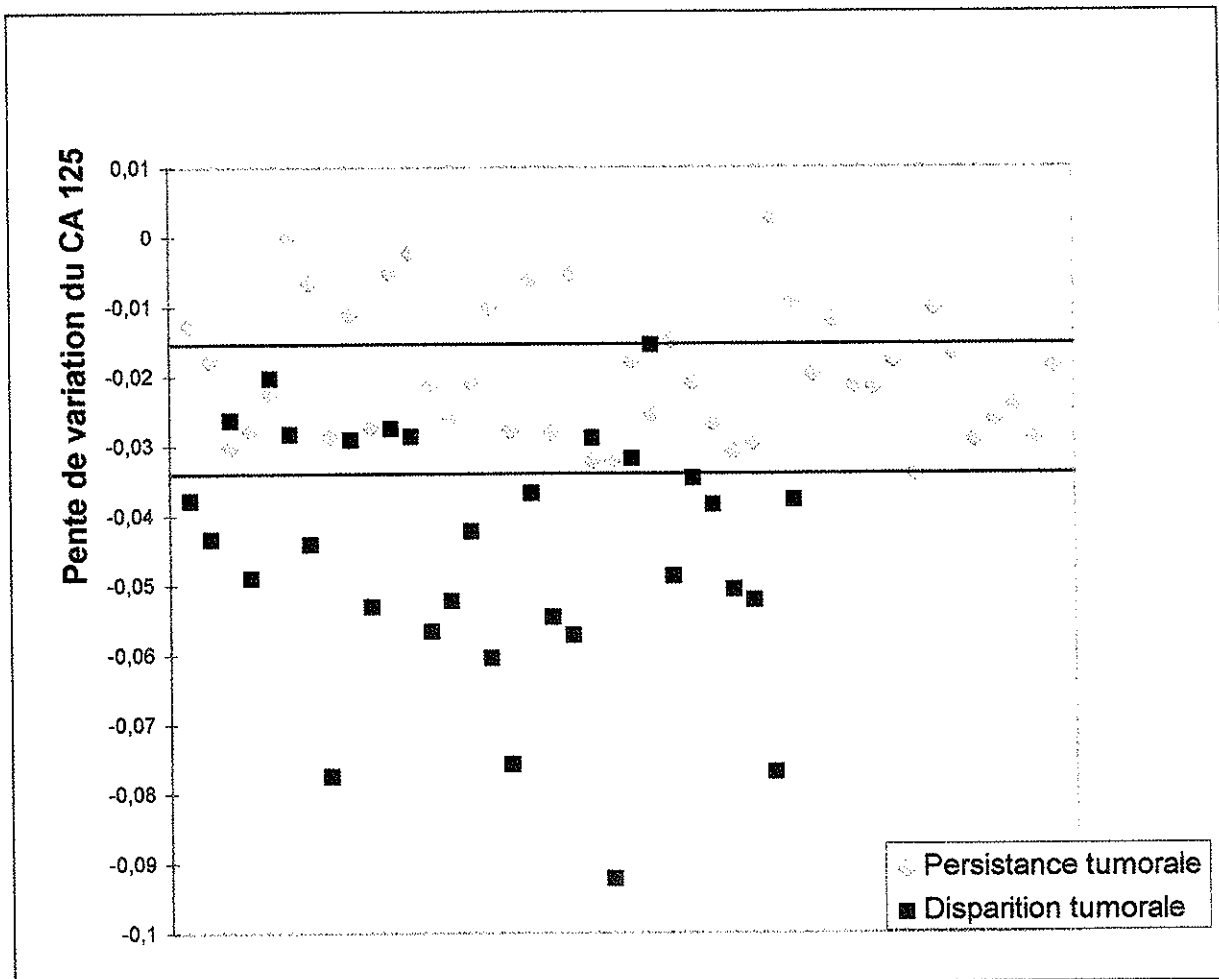


Figure 12 : Valeur de la pente de décroissance et persistance tumorale

3-5 Classification des résultats de la recherche de persistance tumorale selon la valeur de la demi-vie apparente de décroissance

Du fait du mode de calcul de la demi-vie de décroissance du CA 125 : $t_{1/2} = \ln 2 / (-p)$, les valeurs des demi-vies d'élimination $t_{1/2}$ sont liées aux valeurs des pentes par un facteur $\ln 2$; les résultats obtenus sont donc strictement superposables à ceux obtenus pour la pente de décroissance (données non montrées).

Les patientes peuvent donc être également classées en 3 catégories selon la valeur de la demi-vie apparente de décroissance.

- Première catégorie : pour 14 patientes (soit 18,7 %), la valeur de la demi-vie apparente de décroissance est supérieure à 44,43 jours. Dans ce cas, on met en évidence une persistance tumorale dans tous les cas.
- Seconde catégorie : pour 22 patientes (soit 29,3 %), la valeur de la demi-vie apparente de décroissance est inférieure à 20,39 jours. Dans ce cas, on ne met jamais en évidence de persistance tumorale.
- Troisième catégorie : pour 39 patientes (soit 52 %), la valeur de la demi-vie apparente de décroissance supérieure ou égale à 20,39 jours et inférieure ou égale à 44,43 jours. Dans ce cas, il est mis ou non en évidence une persistance tumorale.

3-6 Courbe ROC

On peut représenter les résultats que nous avons trouvés sous la forme d'une courbe ROC : « Receiver Operating Characteristics curve » ou Caractéristique Opérationnelle du Résultat. On peut ainsi faire figurer sur un même graphique la sensibilité (la proportion de positifs parmi les malades) et la spécificité (la proportion de négatifs parmi les non-malades) des valeurs de la pente de régression (ou de la demi-vie apparente de décroissance) pour la recherche d'une persistance tumorale par scanner ou second regard chirurgical (Figure 13).

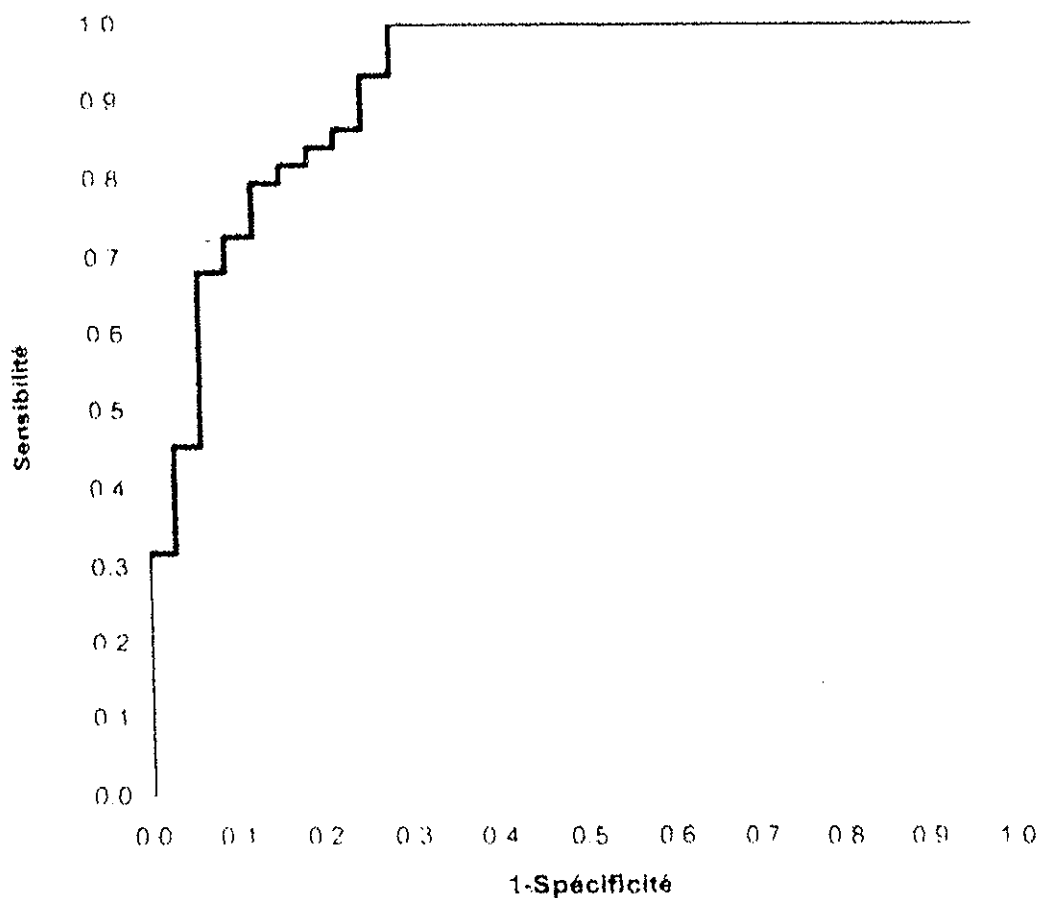


Figure 13 : courbe ROC

Au vu des résultats de notre travail et de la courbe ROC, on peut proposer différents seuils :

- la valeur de la pente à laquelle on a le meilleur couple sensibilité/spécificité est : $-0,0283$ (demi-vie = 24,49 jours). La sensibilité est alors de 79,6 % et la spécificité de 87,1 %.
- la valeur de la pente à partir de laquelle on a une sensibilité de 100 % est $-0,0340$ (demi-vie = 20,39 jours). A cette valeur-là, la spécificité est de 71 %.
- la valeur de la pente à partir de laquelle on a une spécificité de 100 % est $-0,0156$ (demi-vie = 44,43 jours). A cette valeur-là, la sensibilité est de 34,1 %.

DISCUSSION

Le but de notre travail est de déterminer les variations cinétiques du CA 125 lors d'une chimiothérapie adjuvante chez des patientes atteintes d'une tumeur épithéliale ovarienne après chirurgie cytoréductrice puis de chercher l'existence d'un lien entre la pente de décroissance de la courbe temporelle (ou la demi-vie apparente de décroissance du CA 125) et les résultats de la recherche de la persistance tumorale.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, plusieurs équipes ont travaillé sur les variations cinétiques du CA 125.

La demi-vie calculée sur les 3 premières cures de chimiothérapie est corrélée au risque de récurrence, à la rémission biologique, histologique, à la survie globale et au temps de latence clinique, mais les auteurs ne proposent pas de valeur de demi-vie discriminative [56].

Pour certains auteurs, la valeur de la demi-vie durant la chimiothérapie au seuil de 20 jours permet de classer les patientes en bon et mauvais pronostic pour la survie des patientes [45, 51, 53, 55] (NB : certains auteurs se servent du taux de CA 125 préopératoire comme taux de base [51]). Des auteurs ont calculé la demi-vie sur les 2 premières cures de chimiothérapie; pour les patientes en rémission complète, la demi-vie de décroissance du CA 125 était comprise entre 9,2 et 10,7 jours ; pour les patientes en progression, la demi-vie de décroissance était comprise entre 22,6 et 44,9 jours [38]. La valeur de la pente de corrélation est corrélée à la survie [50].

Une étude multicentrique italienne a montré que la demi-vie du CA 125 est corrélée avec la réponse complète au traitement (les patientes pour lesquelles la CA 125 a une demi-vie inférieure à 25 jours ont 3,585 fois plus de chance d'offrir une réponse complète à la

thérapeutique que les patientes avec une demi-vie supérieure à 25 jours) mais aussi avec les résultats du second regard chirurgical [55].

A partir de leur expérience clinique, des auteurs ont calculé une valeur de demi-vie égale à 10,4 jours soit une pente de $-0,0835$ en prenant comme taux de base le taux de CA 125 préopératoire. Ils tracent une courbe selon cette valeur de pente. En cas de différence notable entre la pente observée pour le CA 125 et celle de la courbe idéale, ils proposent de modifier la chimiothérapie [61]. Une autre étude suggère de tracer la courbe grâce à une demi-vie de 7,6 jours [50].

Dans une étude récente, Riedinger et coll. écartent l'hypothèse systématique d'une décroissance mono-exponentielle et proposent de prendre en compte l'aspect de chaque profil individuel de CA 125 pour juger l'efficacité thérapeutique. Pour une cinétique de CA 125 initialement décroissante, ils prennent en compte, outre le ou les temps de demi-vie apparente, la concentration post-opératoire et le nadir. A une décroissance mono-exponentielle est associée une demi-vie apparente ; à une décroissance bi-exponentielle (décroissance du taux de CA 125 puis inflexion de la courbe de décroissance suivie d'un alignement des concentrations selon une composante plus lente) sont associées deux demi-vie apparentes. Pour une cinétique de CA 125 est initialement croissante, ils calculent un temps de doublement de la concentration de CA 125. A partir des paramètres évoqués ci-dessus, ils proposent des profils caractéristiques selon l'efficacité de la chimiothérapie et privilégient l'analyse graphique pour déterminer si la tumeur est chimiosensible, chimiorésistante, partiellement chimiorésistante ou si l'on a affaire à une progression tumorale ou si l'on est devant un syndrome de lyse tumorale. Ils concluent en insistant sur la nécessité d'effectuer

une recherche systématique d'une seconde exponentielle dans les cas des tumeurs apparemment chimiosensibles et rappellent qu'il n'est pas licite d'analyser les courbes d'évolution du CA 125 si la concentration initiale est trop faible [62].

Bien que nous retrouvions des valeurs de pente de décroissance et de demi-vie apparente de décroissance du CA 125 du même ordre de grandeur que celles relevées dans la littérature, il nous est difficile de comparer nos travaux puisqu'aucun auteur n'a travaillé avec la même méthodologie que la nôtre.

Une nouvelle représentation des variations du CA 125 des patientes sous chimiothérapie adjuvante pourrait être proposée. Chaque valeur de CA 125 pourrait être placée sur un graphique représentant en abscisse le nombre de jours après le début de la chimiothérapie et en ordonnée les valeurs du CA 125 en coordonnées logarithmiques. Les taux de CA 125 pourraient être intégrés au graphique sauf s'ils sont inférieurs à 15 UI/ml ou dès que le taux de CA 125 se stabilise.

Ce graphique pourrait être partagé en plusieurs zones délimitées par des droites dont les pentes correspondent aux valeurs extrêmes retrouvées par notre travail (voir Figure 14) :

- une zone « Persistance » P située au-dessus d'une droite dont la pente est la plus élevée retrouvée dans notre travail.
- une zone « Grise » comprise entre la droite dont la pente est la plus élevée et la droite dont la pente est la plus faible retrouvée dans notre travail.
- une zone « Disparition » D située en-dessous de la droite dont la pente est la plus faible retrouvée dans notre travail.

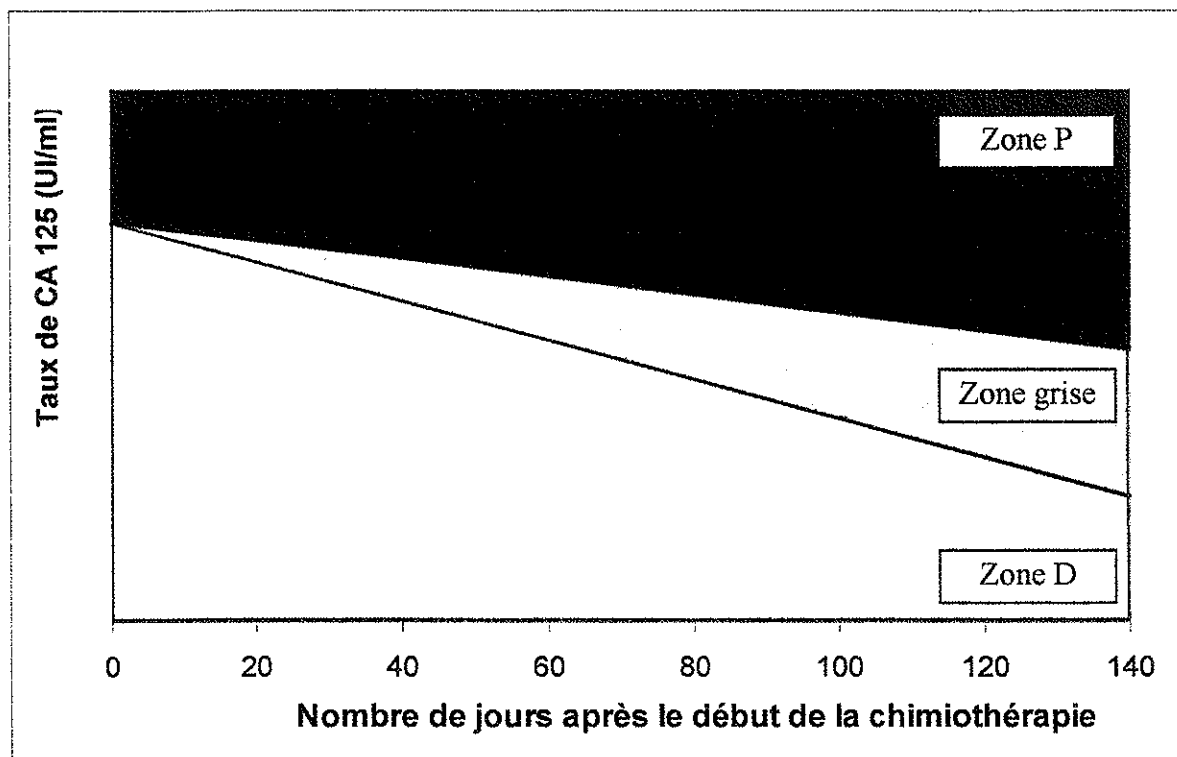


Figure 14 : Nouvelle représentation graphique des variations du CA 125

Si au bout d'un certain nombre de cures, la droite de régression des taux de CA 125 mesurés lors de chaque cure de chimiothérapie est située dans la zone D, on peut suggérer que la recherche de persistance tumorale sera négative. Si la droite de régression des taux de CA 125 mesurés lors de chaque cure de chimiothérapie est située dans la zone P, on peut suggérer que la recherche de persistance tumorale sera positive. Si la droite de régression des taux de CA 125 mesurés lors de chaque cure de chimiothérapie est située dans la zone « grise », on ne peut rien suggérer quant à la persistance ou la disparition de la tumeur.

Ainsi, par exemple, une application pratique possible est la suivante : si après les premières cures de chimiothérapie, la droite de régression est dans la zone P, on pourra penser qu'on a affaire à une résistance au moins partielle de la tumeur aux traitements mis en œuvre et une alternative thérapeutique pourrait alors être envisagée par l'équipe prenant en charge la patiente (par exemple : utilisation d'une chimiothérapie plus « agressive »).

Notre étude peut être soumise à un certain nombre de critiques.

- Limites quant à la méthodologie :

Dans la littérature, le délai préconisé entre la chirurgie et la date de détermination du taux de base de CA 125 est de 3 semaines puisque la chirurgie abdominale augmente le taux de CA 125 en provoquant une altération du péritoine [2]. Il nous semblerait cependant justifié de prendre en compte un délai plus important dans certaines situations ; ce délai devra permettre l'élimination du CA 125 résiduel après l'ablation chirurgicale de la tumeur pour que ne soit dosé que le CA 125 produit par la tumeur restante. En toute rigueur, il faudrait mesurer le taux de CA 125 juste après la chirurgie et prendre en compte le temps nécessaire à sa disparition, la demi-vie du CA 125 étant estimée à 5 jours [30, 31]. Cependant, il est évident que c'est l'état clinique de la patiente et la nécessité d'optimiser l'enchaînement des thérapeutiques (chirurgie puis chimiothérapie) qui doivent guider les dates de dosage du CA 125.

En outre, les taux de CA 125 peuvent être physiologiquement modifiés : une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale, modifiant les capacités d'épuration de l'organisme peuvent augmenter artificiellement le taux de CA 125. Dans le même esprit, des transfusions

sanguines diluant le CA 125 peuvent diminuer artificiellement son taux. Ainsi, ces variations ont pu modifier le calcul des pentes et des demi-vies.

Une autre critique possible de ce travail est celle liée à tout travail rétrospectif. Il n'a pas été possible de relever le taux de CA 125 pour chaque cure de chimiothérapie puisque la réalisation systématique des dosages de CA 125 ne fait pas toujours partie des protocoles utilisés lors du traitement des tumeurs épithéliales ovariennes dans les services avec lesquels nous avons collaborés, et de plus nous nous sommes attachés à ne prendre en compte que des séries de taux de CA 125 effectués par la même technique. Enfin, la détermination des valeurs biologiques d'un paramètre est un biais de ce travail. En effet, si pour chaque patiente, la technique de dosage employée était toujours la même, on sait que des imprécisions restent possibles : courbe de calibration différente d'un dosage à l'autre, coefficient de variation intersérie... Si la reprise systématique du dosage antérieur du CA 125 permet d'avoir un contrôle interne des variations d'un taux à l'autre, il met également en exergue des variations parfois importantes par rapport à la première détermination. Une des possibilités serait de reprendre à chaque nouveau dosage l'ensemble des dosages antérieurs et de calculer à chaque fois une nouvelle courbe de corrélation. Cette proposition est évidemment irréalisable à l'heure actuelle pour des questions économiques et difficilement concevable en terme de gestion de la sérothèque d'échantillons.

- Limites quant aux applications de notre travail :

Les conclusions que nous avons tirées de notre expérience ne s'appliquent pas à toutes les patientes. Ainsi, elles ne s'appliquent qu'aux patientes présentant des tumeurs épithéliales

ovariennes non-mucineuses traitées par chirurgie puis par chimiothérapie pour lesquelles les taux de CA 125 restent supérieurs à 15 UI/ml pendant au moins 3 dosages et pour lesquelles le délai entre la chirurgie et la mesure du taux de base de CA 125 est d'au moins 3 semaines. En outre, des évaluations ultérieures sont nécessaires pour savoir si cette interprétation des pentes de variation de CA 125 est applicable à d'autres patientes : en particulier pour les patientes qui n'ont pu bénéficier d'une chirurgie initiale et pour les patientes dont le taux de base est mesuré trop précocement par rapport à la chirurgie empêchant ainsi la prise en compte de ce premier point pour le calcul des paramètres cinétiques (par exemple en calculant la pente à partir du second taux de CA 125).

Enfin, les pentes extrêmes que nous avons déterminées ne sont que les résultats de notre expérience et sont amenées éventuellement à être modifiées à la lumière de nouveaux résultats.

CONCLUSION

Notre travail confirme l'importance de la détermination des variations cinétiques du CA 125 dans le suivi des tumeurs épithéliales ovariennes non-mucineuses et non-indifférenciées. La détermination de la pente de la droite de régression en coordonnées semi-logarithmiques ou de la demi-vie apparente d'élimination permet de classer les patientes en trois catégories pour la recherche d'une persistance tumorale. Une première catégorie est celle dans laquelle on retrouve toujours une persistance tumorale. Une seconde catégorie est celle dans laquelle on ne retrouve jamais de persistance tumorale. Une zone grise est celle dans laquelle il coexiste des cas de patientes présentant une persistance tumorale ou non une persistance tumorale.

Au vu de ces résultats, nous proposons une nouvelle représentation graphique des variations du taux de CA 125. Selon ce graphique, l'équipe prenant en charge la patiente pourrait par exemple envisager de modifier plus précocement la thérapeutique pour les patientes de la première catégorie.

Dans l'optique de confirmer ces résultats, une perspective à notre travail est la réalisation d'une étude prospective en collaboration étroite avec les services cliniques qui prennent en charge les patientes atteintes de tumeurs épithéliales ovariennes. Cette étude devra permettre un recrutement non-biaisé (recrutement systématique de toutes les patientes) pour avoir un échantillon représentatif de patientes traitées par chirurgie puis chimiothérapie et pour lesquelles des dosages de CA 125 seront régulièrement effectués par la même technique. En outre, il serait intéressant de déterminer le nombre de mesures du taux de CA 125 nécessaire pour avoir une valeur fiable de la pente de variation de CA 125 quant à sa capacité à classer les patientes par rapport à la recherche d'une persistance tumorale. Enfin, les nouvelles notions de possibilité de décroissance non mono-exponentielle n'ont pas été prises en compte.

De façon plus globale, il semblerait que la prise en compte de paramètres liés au CA 125 et plus particulièrement de paramètres cinétiques tels que la pente de décroissance pourrait être intégrée à la surveillance des tumeurs épithéliales ovariennes associée aux facteurs pronostiques classiques : résultat de la chirurgie initiale, stade FIGO, grade histologique...

BIBLIOGRAPHIE

[1] DUBOIS J.-B., GRENIER J.

Les marqueurs tumoraux - 2^{ème} édition

Montpellier : Editions espaces 34, 1996 - 151 p. - Collection Espace Science

[2] BIDART J.M., THUILLIER F., AUGEREAU C. et al.

Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring

Clin Chem, 1999, vol. 45, pp. 1695-1707.

[3] LANSAC J. et BONNAMY L.

Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire

Encycl. Méd. .Chir., Gynécologie, 3, 630 D 10, 2000, 4p.

[4] DAUPLAT G. et GUASTALLA A.

Cancer de l'Ovaire

Paris : Arnette Blackwell, 1996, 669 p.

[5] ZURAWSKI V.R. Jr., SJOVALL K., SCHOENFELD D.A. et al.

Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I : the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer

Gynecol Oncol, 1990, vol. 36, pp. 299-305.

[6] MAGGINO T. et GADDUCCI A.,

Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer : an overview

Eur J Gynaecol Oncol, 2000, vol. 21, pp. 64-69.

[7] BAST R. C. Jr., XU F.J., YU Y.H. et al.

CA 125 : the past and the future

Int J Biol Markers, 1998, vol. 13, pp. 179-187.

[8] GIRAUD J.R., BREMOND A. et ROTTEN D.

Gynécologie - 3^{ème} édition

Paris : Masson, 1997 - 360 p - collection Abrégés de Médecine.

[9] BODY G., FIGNON A., AVIGDOR S. et al.

Tumeurs et kystes de l'ovaire

In : Gynécologie /ed. par HEDON B., MADELENAT P., DARGENT D. et al.

Paris : Ellipses, 1998 - pp 120-134.

[10] SASCO A.J.

Epidémiologie des tumeurs de l'ovaire

Encyclo Méd Chir, Gynécologie, 3, 630-A10, 2001, 3 p.

[11] BLANC B. et BOUBLI L.

Gynécologie - 2^{ème} édition

Paris : Editions Pradel, 1998.

[12] AZOULAY L.

Oncobio 1997, le cancer de l' ovaire

Journal d'Information Biomédicale, 1997, vol. 50, pp 7-10

[13] PETRICOIN E.F., ARDEKANI A.M., HITT B.A. et al.

Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer

Lancet, 2002, vol. 359, pp. 572-577.

[14] LHOMME C. et PAYTIER P.

Facteurs pronostiques et chimiothérapie de première ligne des adénocarcinomes ovariens

Encycl. Méd.Chir., Gynécologie, 3, pp. 630 J10, 2000, 8p.

[15] BRUN J-L., FEYLER A., CHENE G. et al.

Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients with Epithelial Ovarian Cancer

Gynecologic Oncology, 2000 vol. 78, pp. 21-27.

[16] HARLE T.

Coelioscopie de second-look et cancer de l'ovaire. 133 pages

Th. D : Médecine : Bordeaux 2 : 1999 ; numéro 3032.

[17] Dictionnaire VIDAL - 78^{ème} édition

Paris : Editions du Vidal, 2002, 1877 p

[18] VAN HAAFTEN-DAY C., SHEN Y., XU F. et al..

OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma : a critical appraisal

Cancer, 2001, vol. 92, pp. 2837-2844.

[19] ZYGMUNT A., MADRY R., MARKOWSKA J. et al.

Estimation of the usefulness of neoplastic markers TPS and CA 125 in diagnosis and monitoring of ovarian cancer

Eur J Gynaecol Oncol, 1999, vol. 20, pp. 298-301.

[20] VAN DALEN A., FAVIER J., BURGESS A., et al.

Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients

Gynecol Oncol, 2000, vol. 79, pp. 444-450.

[21] VARTIAINEN J., LEHTOVIRTA P., FINNE P. et al.

Preoperative serum concentration of hCGbeta as a prognostic factor in ovarian cancer *Int J Cancer*, 2001, vol. 95, pp. 313-316.

[22] GADDUCCI A., FERDEGHINI M., COSIO S. et al.

The clinical relevance of serum CYFRA 21-1 assay in patients with ovarian cancer
Int J Gynecol Cancer, 2001, vol. 11, pp. 277-282.

[23] SIMOJOKI M., SANTALA M., RISTELI J. et al.

Serial determinations of aminoterminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) and prognosis in ovarian cancer; comparison to CA125
Anticancer Res, 2000, vol. 20, pp. 4655-4660.

[24] MOK S.C., CHAO J., SKATES S. et al.

Prostasin, a potential serum marker for ovarian cancer : identification through microarray technology
J Natl Cancer Inst, 2001, vol. 93, pp. 1458-1464.

[25] KIM J.H., SKATES S.J., UEDE T. et al.

Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer
Jama, 2002, vol. 287, pp. 1671-1679.

[26] BAST R.J., FEENEY M., LAZARUS H. et al.

Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma

J Clin Invest, 1981, vol. 68, pp. 1331-1337.

[27] KABAWAT S.E., BAST R.C. Jr., BHAN A.K. et al.

Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125

Int J Gynecol Pathol, 1983, vol. 2, pp. 275-285.

[28] O'BRIEN T.J., BEARD J.B., UNDERWOOD L.J. et al.

The CA 125 gene : an extracellular superstructure dominated by repeat sequences

Tumour Biol, 2001, vol. 22, pp. 348-366.

[29] YIN B.W., DNISTRIAN A. et LLOYD K.O.

Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene

Int J Cancer, 2002, vol. 98, pp. 737-740.

[30] CANNEY P.A., MOORE M., WILKINSON P.M. et al.

Ovarian cancer antigen CA125 : a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker

Br J Cancer, 1984, vol. 50, pp. 765-769.

[31] CRUICKSHANK D.J., FULLERTON W.T. et KLOPPER A.

The clinical significance of pre-operative serum CA 125 in ovarian cancer

Br J Obstet Gynaecol, 1987, vol. 94, pp. 692-695.

[32] Les Immunodosages : de la théorie à la pratique / Coord. : Yves BARBIER

Lyon : Editions de l'Acomen, 1992, 253 p.

[33] DAVER A., DALIFARD.I

Technologie appliquée : les marqueurs biologiques sériques des cancers, systèmes et techniques de dosage.

Spectra Biologie, 1996, vol. 15, pp. 37-45

[34] Contrôle de qualité Oncochek : le CA 125 - 2^{ème} semestre 2001

Service de radiopharmacie et radioanalyse

Lyon : Université de Lyon - Hôpitaux de Lyon

[35] KENEMANS P., YEDEMA C.A., BON G.G. et al.

CA 125 in gynecological pathology-a review

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1993, vol. 49, pp. 115-124.

[36] MAKAR A.P., KRISTENSEN G.B., KAERN J. et al.

Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer : new aspects and multivariate analysis

Obstet Gynecol, 1992, vol. 79, pp. 1002-1010.

[37] GARD G.B. et HOUGHTON C.R.

An assessment of the value of serum CA 125 measurements in the management of epithelial ovarian carcinoma

Gynecol Oncol, 1994, vol. 53, pp. 283-289.

[38] MARKOWSKA J., MANYS G. et KUBASZEWSKA M.

Value of CA 125 as a marker of ovarian cancer

Eur J Gynaecol Oncol, 1992, vol. 13, pp. 360-365.

[39] MARECHAL F., BERTHIOT G., KRITLY T. et al.

Le CA-125 en pathologie bénigne et maligne non ovarienne : étude portant sur 380 patientes

Bull. Cancer, 1989, vol. 76, pp. 697-706.

[40] DESCHENES M., MICHEL R.P., ALPERT E. et al.

Elevation of CA-125 level is due to abdominal distension in liver transplantation candidates

Transplantation, 2001, vol. 72, pp. 1519-1522.

[41] SILBERSTEIN L.R. et COPPACK SW

Ascites and a raised serum Ca125-confusing combination

J R Soc Med, 2001, vol. 94, pp. 581-582.

[42] SEVINC A., SARI R. et BUYUKBERBER S.

Cancer Antigen 125 : Tumor or Serosal in Case of Ascites?

Archives of Internal Medicine, 2001, vol. 161, n°20

[43] VAN DER BURG M., LAMMES F. et VERWEIJ J.

CA 125 in ovarian cancer

Neth J Med, 1992, vol. 40, pp. 36-51.

[44] FERRERO J.M., LARGILLIER R., RAMAIOLI A. et al.

Prognostic value of early normalization of CA 125 during chemotherapy in stages III and IV

ovarian tumors

Bull Cancer, 1997, vol. 84, pp. 722-728.

[45] COLAKOVIC S., LUKIC V., MITROVIC L. et al.

Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer

Int J Biol Markers, 2000, vol. 15, pp. 147-152.

[46] GEISLER J.P., MILLER G.A., LEE T.H. et al.

Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma

J Reprod Med, 1996, vol. 41, pp. 140-142.

[47] GADDUCCI A., LANDONI F., MAGGINO T. et al.

The relationship between postoperative decline of serum CA 125 levels and size of residual disease after initial surgery in patients with advanced ovarian cancer : a CTF study

Gynecol Oncol, 1996, vol. 63, pp. 234-237.

[48] MOGENSEN O., BROCK A. et HOLMNYLAND M.

CA 125 measurements in ovarian cancer patients during their first postoperative week

Int J Gynecol Cancer, 1993, vol. 3, pp. 54-56.

[49] ROSMAN M., HAYDEN C., THIEL R. et al.

Prognostic indicators for poor risk epithelial ovarian carcinoma

Cancer, 1994, vol. 74, pp. 1323-1328.

[50] BULLER R.E., VASILEV S. et DISAIA P.J.

CA 125 kinetics : a cost-effective clinical tool to evaluate clinical trial outcomes in the 1990s

Am J Obstet Gynecol, 1996, vol. 174, pp. 1241-1253; discussion 1253-1254.

[51] YEDEMA C.A, KENEMANS P., VOORHORST F. et al,

CA 125 half-life in ovarian cancer : a multivariate survival analysis

Br J Cancer, 1993, vol. 67, pp. 1361-1367.

[52] WILLEMSE P.H., AALDERS J.G., DE BRUYN H.W. et al.

CA-125 in ovarian cancer : relation between half-life, doubling time and survival

Eur J Cancer, 1991, vol. 27, pp. 993-995.

[53] HUNTER V.J., DALY L., HELMS M. et al.

The prognostic significance of CA 125 half-life in patients with ovarian cancer who have received primary chemotherapy after surgical cytoreduction

Am J Obstet Gynecol, 1990, vol. 163, pp. 1164-1167.

[54] MEIER W., STIEBER P., FATEH-MOGHADAM A. et al.

Prognostic significance of the CA 125 half-life for the further outcome of ovarian cancer

Geburtshilfe Frauenheilkd, 1992, vol. 52, pp. 526-532.

[55] GADDUCCI A., ZOLA P., LANDONI F. et al.

Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer : results of a multicentric Italian study

Gynecol Oncol, 1995, vol. 58, pp. 42-47.

[56] RIEDINGER J.M., BARILLOT I., COUDERT B. et al.

Prognostic value of CA 125 initial half-life measured during first-line chemotherapy in 62 patients with epithelial ovarian cancer stage III or IV

Bull Cancer, 1996, vol. 83, pp. 654-663

[57] RIEDINGER J.M., LIZARD S., COUDERT B. et al.

Intérêt clinique du calcul des pentes de variation de CA 125 pour la surveillance biologique des tumeurs épithéliales ovariennes

Immunoanal Biol Spéc, 1999, vol. 14, pp. 244-250.

[58] HAWKINS R., ROBERTS K., WILTSHAW E. et al,

The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma

Br J Obstet Gynaecol, 1989, vol. 96, pp. 1395-1399.

[59] VAN DER BURG M., LAMMES T., VAN PUTTEN W. et al.

Ovarian cancer : the prognostic value of the serum half-life of CA 125 during induction chemotherapy

Gynecol Oncol, 1988, vol. 30, pp. 307-312.

[60] PEARL M.L., YASHAR C.M., JOHNSTON C.M. et al.,

Exponential regression of CA 125 during salvage treatment of ovarian cancer with taxol

Gynecol Oncol, 1994, vol. 53, pp. 339-343.

[61] BULLER R.E., BERMAN M.L., BLOSS J.D. et al.

CA 125 regression : a model for epithelial ovarian cancer response

Am J Obstet Gynecol, 1991, vol. 165, pp. 360-367.

[62] RIEDINGER J.M., ECHE N., BASUYAU J.P. et al.

Interpretation of the CA125 kinetics during first line chemotherapy of the ovarian cancer :
methodological aspects and characteristic profiles

Ann Biol Clin, 2002, vol. 60, pp. 183-191.

[63] RUSTIN G.J., MARPLES M., NELSTROP A.E. et al.

Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated
levels

J Clin Oncol, 2001, vol. 19, pp. 4054-4057.

[64] RIEDINGER J.M., COUDERT B., BARILLOT I. al.

Clinical value of the estimation of growth kinetics of primary ovarian cancer recurrences by
CA125 doubling time

Bull Cancer, 1997, vol. 84, pp. 855-860.

[65] FLEMING L.W.

Playing the waiting game ... the asymptomatic patient with recurrent ovarian cancer detected only by rising Ca125 levels

Scott Med J, 2001, vol. 46, pp. 81-83.

[66] THOLANDER B., STRANG P., LINDGREN A. et al.

Tissue expression of CA-125 and carcinoembryonic antigen in ovarian carcinoma in relation to nuclear DNA content, histologic grade, and patient survival

Int J Gynecol Cancer, 1992, vol. 2, pp. 271-279.

[67] DE LA CUESTA R., MAESTRO M., SOLANA J. et al.

Tissue quantification of CA 125 in epithelial ovarian cancer

Int J Biol Markers, 1999, vol. 14, pp. 106-114.

ANNEXES

Annexe 1 : trousse de dosage de CA 125 disponibles en France en 1996 [33]

	Distributeur / Système	Principe	Phase solide	Conjugué ou traceur	Signal
CA 125	Behring Opus	Sandwich 2 temps	Fibre de verre + anti CA125	Anti CA125 + PAL	MUP-Fluorimétrie
	BioChem Immuno Systèmes / SR1+	Sandwich 1 temps	microparticules + antifluor	Anti CA125 + PAL ou Fluor	MPPP-Fluorimétrie
	Koné Instruments / Quartus	Sandwich 1 temps	microparticules + anti CA125	Anti CA125 + Pérox	TMB-Photométrie
	Roche Diagnostic System /Cobas Core	Sandwich 1 temps	Bille + anti CA 125	Anti CA125 + Pérox	TMB-Photométrie
	Sorin Biomédica	Sandwich 1 temps	Bille + anti CA 125	Anti CA125 + ¹²⁵ I	¹²⁵ I compteur γ
CA 125 II	Abbot / IMX	Sandwich 2 temps	microparticules + anti CA125	Anti CA125 + PAL	MUP-Fluorimétrie
	Abbot / AXSYM	Sandwich 2 temps	microparticules + anti CA125	Anti CA125 + PAL	MUP-Fluorimétrie
	Bayer / Immuno 1	Sandwich 2 temps	microparticules + anti M11 + antifluorescéine	Anti CA125 + PAL	PNPP-Photométrie cinétique
	BioMérieux / VIDAS	Sandwich 2 temps	Cône + anti CA 125	Anti CA125 + PAL	MUP-Fluorimétrie
	Boehringer Manheim / Enzymun-Test	Sandwich 1 temps	Tube + Streptavidine	Anti CA125 + Biotine ou Perox	ATBS-Photométrie
	Byk / Sangtec IRMA	Sandwich ou 2 temps	Tube + anti CA 125	Anti CA125 + ¹²⁵ I	¹²⁵ I compteur γ
	Byk / LIA-mat	Sandwich 1 temps	Tube + anti CA 125	Anti CA125 + ABEI	Chimiluminescence
	Chiron Diagnostics / ACS : 180	Sandwich 1 temps	microparticules + anti CA125	Anti CA125 + Ester d'acri.	Chimiluminescence

	CisBio International / ELSA	Sandwich 1 temps	Ailette + anti CA125	Anti CA125 + ¹²⁵ I	¹²⁵ I compteur γ
	CisBio International / EIA	Sandwich 1 temps	Ailette + anti CA125	Anti CA125 + pérox.	OPD-Photométrie
	CisBio International / Cis Pack 4200	Sandwich 1 temps	Ailette + anti CA125	Anti CA125 + pérox	OPD-Photométrie
	CisBio International / KRYPTOR	Sandwich	Phase homogène	Anti CA125 +Crypt. D'E ou XL 665	Fluorescence
	Johnson & Johnson / Elisa Centocor	Sandwich 1 temps	micropuits + anti CA125	Anti CA125 + pérox.	TMB- Photométrie
	Mallinckrodt / RIA- mat 280 IRMA	Sandwich 1 temps	Tube + anti CA 125	Anti CA125 + ¹²⁵ I	¹²⁵ I compteur γ
	Roche Diagnostic Systems / Cobas	Sandwich 1 temps	Bille + anti CA 125	Anti CA125 + pérox.	TMB- Photométrie
	Sanofi Diagnostic Pasteur / Access	Sandwich 1 temps	microparticules + anti CA125	Anti CA125 + PAL	Chimiluminescence
	Sorin Biomedica	Sandwich 1 temps	Bille + anti CA 125	Anti CA125 + ¹²⁵ I	¹²⁵ I compteur γ
OCA	Merck / MAGIA 7000 et 8000	Sandwich 1 temps	microparticules + anti OCA	Anti OCA + PAL	PNPP-Photométrie
OM.MA	Behring / Immulite (DPC)	Sandwich 1 temps	Bille + anti CA 125	Anti CA125 + PAL	Chimiluminescence
OVCA	Eurogenetics / TOSOH AIA	Sandwich 1 temps	micropuits + anti OVCA	Anti OVCA + PAL	MUP- Fluorimétrie

Annexe 2 : résultats de notre étude

Patiente	Age	Stade FIGO	Type histologique	Qualité de l'exérèse	Type de chimiothérapie	
					Nombre de cures	Médicaments employés
1	61	III	sér.	subopt.	6	cep
2	51	III	sér.	subopt.	6	ct
3	61	III		subopt.	6	ct
4	62	III	sér.	subopt.	6	ct
5	67	III	endom.	opt.	6	ct
6	47	III	endom.	subopt.	6	ct
7	49		endom.	opt.	6	ct
8	55	III	endom.	opt.	6	ct
9	56	III	sér.	subopt.	6	ct
10	47	III	sér.	opt.	6	ct
11	48	III	sér.	opt.	6	ct
12	59	IV	sér.	subopt.	6	ct
13	66	III	sér.	subopt.	6	ce
14	55	IV	endom.	subopt.	6	cep
15	49	III	sér.	opt.	6	ct
16	70	III	endom.	opt.	6	ct

17	74	III	sér.	subopt.	6	ct
18	50	IV			6	ct
19	72	III	sér.	opt.	6	ct
20	74			subopt.	6	ce
21	42	III	sér.	subopt.	6	ct
22	63	III	sér.	subopt.	6	ct
23	64	IV		opt.	6	ct
24	55		sér.	subopt.	6	ct
25	74	III	sér.	subopt.	6	ct
26	62	III	endom.	opt.	6	ct
27	34	II	sér.	opt.	6	ct
28	54	III		subopt.	6	ct
29	61	III	sér.	subopt.	6	ct
30	66	III	sér.	opt.	6	ct
31	66	III	sér.	subopt.	6	ct
32	75	III	endom.	opt.	6	ct
33	61	III	sér.	opt.	6	ct
34	53	III	endom.	subopt.	6	cep
35	49	III	sér.	opt.	6	ct
36	52	III	sér.	opt.	6	ct
37	52	III	sér.	opt.	6	ct

38	75	III	sér.	subopt.	6	ct
39	40	IV	sér.	subopt.	6	ct
40	75	III	sér.	subopt.	6	ct
41	66	III	sér.	subopt.	6	ct
42	63	III	sér.	subopt.	6	ct
43	53	III	endom.	opt.	6	ct
44	77	III	endom.	opt.	6	ct
45	50	III	sér.	opt.	6	ct
46	70	III	sér.	opt.	6	ce
47	47	III		opt.	6	ct
48	79	III		opt.	6	ce
49	68	III	sér.	opt.	6	ct
50	63	III	sér.	opt.	6	c
51	57	II	sér.	opt.	6	cep
52	34	III	c.claires	opt.	6	ce
53	65	III		subopt.	6	ct
54	65	III		subopt.	6	ct
55	59	IV	sér.	subopt.	6	cep
56	60	III	sér.	opt.	6	ct
57	71	III	endom.	subopt.	6	ct
58	63	III	sér.	subopt.	6	ct

59	78	III		subopt.	6	ct
60	57	III	sér. et muc.	subopt.	6	ct
61	55	III		subopt.	6	ct
62	61	III	sér.	opt.	6	ct
63	68	III	sér.	subopt.	6	ce
64	71	III		opt.	6	ct
65	42	III	sér.	subopt.	6	ct
66	59	III	sér. et muc.	opt.	6	ct
67	68	III			6	ct
68	31	III	c.claires	opt.	6	cep
69	58	III		subopt.	6	ce
70	52	III	sér.	opt.	6	ct
71	43	III	sér.	subopt.	6	cep
72	60	III	sér.	subopt.	6	ce
73	56	IV	sér.	opt.	6	ct
74	58	III	sér.	subopt.	6	ce
75	64	III	sér.	subopt.	6	ct

Annexe 2 : Résultats de notre étude (suite)

			Cure 1		Cure 2		Cure 3		Cure 4		Cure 5		Cure 6	
	Tec	J	Taux	J	Taux	J	Taux	J	Taux	J	Taux	J	Taux	
1	Byc	0	210	22	92	43	70	65	53	98	46	118	38	
2	Cis	0	198	19	82.35	44	43.3	65		83	40.3	104	22.7	
3	Byc	0	246	20	150	41	90	62	48	83	19	104	13	
4	Cis	0	766.1	21	195	42		64		81	24.7	136	16.4	
5	Eur	0	120	20	91	38	28	78		106		134		
6	Cis	0	132,1	21	30,5	49	15	76	13	104	13,4	134	11,6	
7	Cis	0	400	32	106	54		74		95	30	114		
8	Byc	0	2443.4	29	918.3	50	518.4	71	455	92	284,2	113		
9	Cis	0	63.5	22		43		66		90	63	115	65	
10	Byc	0	195	19	66	41	26	62	13	82	10	102		
11	Byc	0	140	19		37	63	58		79	26	100	18.9	
12	Byc	0	144	21	39			63	21	84		105	29	
13	Byc	0	455	28	435	49	325	65	360	91	339	112	375	
14	Byc	0	1190	23	410	48	100	71	55	82	43	121	42	
15	Cis	0	772	22		46		69	19,87	90	19,13	113		
16	Cis	0	162	20	86,6	44		64	66,6	94	49,61	113	39	
17	Cis	0	487	22	39.26	43	17,6	64	11,06	93	11,38	113	14,82	
18	Cis	0	52	22	18	43	15	65		86		106		
19	Cis	0	1017	37	761			93	100	116	53	143		

20	Cis	0	159,4	21	138,7			70	110	98		126	
21	Eur	0	248,7	22	80	42	26,7	64		85		105	10,7
22	Cis	0	83,25	21		44	84	76	60,3	97	62,86	139	65
23	Cis	0	95,4	21	41,2	42	21,3	63	18,2	84	15,1		
24	Byc	0	706	22		44	91	65		87	49	107	33
25	Cis	0	1061	42		64	714	90	189	111		134	32
26	Byc	0	137	22	68	41		60	38	81	23	102	
27	Byc	0	269	21		41	77	87	22	104	13	130	
28	Cis	0	1703,7	21		51	903	79	647,1	107	475,2	128	505,9
29	Cis	0	2097,2	22		73	6810,5	87	2898	133	1117	151	
30	Byc	0	37	24	26	65		91	20	114		142	
31	Cis	0	214	21		57	53,17	90	16,18	110		140	13,76
32	Cis	0	106,05	21	90,8	50	68,14	71		105	56,7	146	48
33	Byc	0	162	21	22	42	15	63		86		106	10
34	Byc	0	620	21	118	41	65	63	43	83	36	109	
35	Byc	0	610	22	220	43	62	64	36	90	29	109	16
36	Byc	0	180	28	19	49	15	71	<10	93		112	<10
37	Byc	0	215	29	64	63	15	85		113	13	141	10
38	Cis	0	786	21	366	42		63	118	116	98	134	
39	Byc	0	9400	22	8700	43		64	2010	92		103	
40	Byc	0	170	24	490	46		70	180	98	138	119	122
41	Cis	0	228	21	61	42	18	63	13	84		113	13
42	Cis	0	232	21		42		62	58	89	37	106	
43	Cis	0	67,3	20	51,1	42	22	85	8,1	106	7,1	127	6,7

44	Byc	0	270	23	57	46		68	28	99	28	120	27
45	Byc	0	380	22	65	43		70	28	87	22	111	11
46	Byc	0	140	21	118	43		69	114	98	197	124	170
47	Cis	0	785,97	22	86,8	43	30,47	64		85	22,12	107	12,94
48	Byc	0	52	23	33	44	28	67	29			114	16
49	Cis	0	234			51	25	74	17	123		143	
50	Byc	0	870	34	260	56	37	80	14	101	13	122	10
51	Byc	0	99	36	38	59	19	81	23	108		141	
52	Byc	0	62	29	39	61		84	21	112	16	147	14
53	Byc	0	2080	23	605	45		69	288	89	192	111	170
54	Byc	0	199	21	58	42	18	64		84	11	106	
55	Byc	0	85	27	43	47	32	70	18	90	11	111	
56	Byc	0	223	23		48	22	70		94	15	108	12
57	Byc	0	208	21		78	30	109	19	149	17	160	
58	Byc	0	1160	21		47	121,3			86	45	112	25
59	Cis	0	878,32	22	73,91	43	16,75	93	8,39	114	8,8	136	6,98
60	Byc	0	94	31	64	52		74	44	96		116	
61	Byc	0	60	20	23	43	15	64	<10	85	<10	109	
62	Byc	0	201	25	62	46		68		92	32	113	28
63	Byc	0	135	21	103	41		61	44	83	29	105	27
64	Byc	0	360	23		45	87	70	48	91		111	
65	Byc	0	157	21	66	47	16	68	<10	89	<10	111	<10
66	Byc	0	765	21	220	43		66	117	97	122		
67	Cis	0	912,7	20	532,68	44	200	68		90		112	4

68	Cis	0	109,3	20	43,2	47	17,63	74		110		137	
69	Byc	0	65	23	22	55	16	85	<10	115	<10	144	<10
70	Byc	0	208	22	50	46	20	68	13	88	14	112	
71	Cis	0	173,8	24	43,5	45	16,7	66		87		108	10
72	Byc	0	1100	23	245	44	37	65	11	91		112	22
73	Byc	0	256	23	57	55	30	73	26	94	25	118	22
74	Byc	0	355	21	112	42	45	67	33	89	25	126	
75	Cis	0	82,4	22		46	40,3	66		84	17,12	106	14,4

en gras : valeurs utilisées pour le calcul des pentes de variation

en non-gras : valeurs non-utilisées pour le calcul des pentes de variation

Annexe 2 : résultats de notre étude (suite)

Patiente	Pente	Demi-vie de décroissance (en jours)	Coefficient de corrélation	Scanner	Second Regard
1	-0,0127	54,58	-0,82	+	
2	-0,0178	38,94	-0,83		+
3	-0,0301	23,03	-0,97	+	
4	-0,0278	24,93	-0,79	+	+
5	-0,0378	18,34	-0,97	-	-
6	-0,0434	15,97	-0,89	-	
7	-0,0263	26,36	-0,87	-	
8	-0,0225	30,81	-0,89		+
9	0,00001	- 69314,72	0,47	+	
10	-0,0490	14,15	-0,94	-	-
11	-0,0203	34,15	-0,96	-	
12	-0,0283	24,49	-0,84	-	
13	-0,0066	105,02	-0,89	+	
14	-0,0287	24,15	-0,80	+	
15	-0,0441	15,72	-0,98		-
16	-0,0111	62,45	-0,90	+	+
17	-0,0775	8,94	-0,89		-
18	-0,0291	23,82	-0,91	-	-
19	-0,0272	25,48	-0,99	+	
20	-0,0052	133,30	-0,99	+	+
21	-0,0531	13,05	-0,97		-
22	-0,0023	301,37	-0,78	+	
23	-0,0214	32,40	-0,87	+	+
24	-0,0287	24,15	-0,87	-	
25	-0,026	26,66	-0,96		+

26	-0,0208	33,32	-0,94	+	
27	-0,0287	24,15	-0,94	-	
28	-0,0102	67,96	-0,95	-	+
29	-0,0037	187,33	-0,12	+	+
29*	-0,0278	24,93	-0,87	+	+
30	-0,0061	113,63	-0,91		+
31	-0,0282	24,59	-0,98	-	+
32	-0,0053	130,78	-0,95	-	+
33	-0,0567	12,22	-0,89	-	
34	-0,0322	21,53	-0,78	-	+
35	-0,0321	21,59	-0,82	+	
36	-0,0523	13,25	-0,91	-	
37	-0,0423	16,39	-0,95	-	-
38	-0,0178	38,94	-0,85	+	+
39	-0,0255	27,18	-0,97		+
40	-0,0067	103,45	-0,53	+	
40*	-0,0149	46,52	-0,94	+	
41	-0,0605	11,46	-0,95	-	-
42	-0,0209	33,16	-0,98	+	
43	-0,0268	25,86	-0,99		+
44	-0,0309	24,43	-0,83	+	
45	-0,0295	23,50	-0,80	-	+
46	0,0028	-247,56	0,63	+	
47	-0,0758	9,14	-0,90		-
48	-0,0092	75,34	-0,91	+	
49	-0,0368	18,84	-0,96		-
50	-0,0546	12,70	-0,99	-	
51	-0,0198	35,01	-0,92		+
52	-0,0119	58,25	-0,97	+	
53	-0,0214	32,40	-0,84	+	+
54	-0,0572	12,12	-0,96	-	-
55	-0,0216	32,09	-0,96	-	+

56	-0,0289	23,98	-0,89	-	-
57	-0,0177	39,16	-0,91		+
58	-0,0340	20,39	-0,87	-	+
59	-0,0922	7,52	-0,90		-
60	-0,0102	67,96	-0,98	+	
61	-0,0319	21,73	-0,92	-	
62	-0,0156	44,43	-0,83	-	-
63	-0,0168	41,26	-0,97	+	
64	-0,0291	23,82	-0,97	+	
65	-0,0488	14,20	-0,97	-	-
66	-0,0262	26,46	-0,79	+	
67	-0,0347	19,98	-1		-
68	-0,0385	18,00	-0,94		-
69	-0,0242	28,64	-0,88		+
70	-0,0507	13,67	-0,92		-
71	-0,0522	13,28	-0,95	-	-
72	-0,0769	9,01	-0,95		-
73	-0,0378	18,34	-0,88	-	
74	-0,0289	23,98	-0,83	+	+
75	-0,0186	37,27	-0,99	+	+

Abréviations dans : Résultats de notre étude

Type histologique :

- sér. : séreux
- endom. : endométrioïde
- c.clares : à cellules claires
- muc. : mucineux

Qualité de l'exérèse :

- opt. : optimale
- subopt. : suboptimale

Type de chimiothérapie :

- c : carcoplatine (Paraplatine®)
- Protocole CEP : cisplatine (Cisplatyl®) + cyclophosphamide (Endoxan®) + épirubicine (Farmorubicine®)
- Protocole CE : cisplatine (Cisplatyl®) + cyclophosphamide (Endoxan®)
- Protocole CarboTaxol : carboplatine (Paraplatine®) + paclitaxel (Taxol®)

Techniques de dosages :

- Tec : technique
- J : nombre de jours arès le début de la chimiothérapie
- cis : dosage effectué avec le kit Cis Bio International®
- byc : dosage effectué avec le kit Byc®
- Eur : dosage effectué avec le kit Eurogenetics®

Abréviations dans : Trousses de dosage de CA 125

disponibles en France en 1996

- PAL : phosphatase alcaline
- MUP : méthylumbelliférylphosphate
- MPPP : monophosphate de phénol-phtaléine
- Perox : peroxydase
- TMB : tétra-méthyl benzidine
- PNPP : paranitrophénylphosphate
- ATBS : 2-2' azino (3 éthyl benzothiazoliny) 6 sulfonate
- ABEI : N-(4-Aminobutyl)-N-éthylisoluminol
- IRMA : ImmunoRadioMetricAssay
- RIA : RadioImmunoAssay
- LIA : luminescence immuno assay
- OPD : orthophénylène-diamine
- Crypt d'E. : cryptate d'Europium

TABLE

DES MATIÈRES

SOMMAIRE	15
INTRODUCTION	17
CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE	20
1 LES CANCERS OVARIENS.....	21
<i>1-1 Epidémiologie des tumeurs épithéliales ovariennes.....</i>	<i>21</i>
1-1-a Epidémiologie descriptive	21
1-1-b Epidémiologie séculaire	21
1-1-c Survie	22
1-1-d Epidémiologie étiologique.....	22
<i>1-2 Classification des tumeurs ovariennes.....</i>	<i>23</i>
<i>1-3 Présentation clinique des tumeurs épithéliales ovariennes.....</i>	<i>24</i>
1-3-a Circonstances de découverte.....	24
1-3-b Signes cliniques	26
1-3-c Histoire naturelle des tumeurs ovariennes	26
1-3-d Classification anatomo-clinique	26
<i>1-4 Diagnostic des tumeurs épithéliales ovariennes.....</i>	<i>27</i>
<i>1-5 Dépistage</i>	<i>27</i>
<i>1-6 Prise en charge des tumeurs épithéliales ovariennes.....</i>	<i>28</i>
1-6-a Facteurs pronostiques.....	28
1-6-b Traitement des tumeurs épithéliales ovariennes.....	29
<i>1-7 Rôle de la biologie dans la prise en charge des tumeurs épithéliales ovariennes.</i>	<i>33</i>

2 LE CA 125.....	35
2-1 Généralités, définition	35
2-2 Profil d'expression.....	36
2-3 Localisation chromosomique	37
2-4 Structure.....	37
2-5 Physiologie.....	37
2-6 Dosage du CA 125	38
2-6-a Principe des méthodes.....	38
2-6-b Variabilité des résultats	39
2-7 CA 125 sérique : seuil discriminatif, limites, intérêt du dosage.....	41
2-7-a Seuil discriminatif.....	41
2-7-b Spécificité	41
2-7-c Sensibilité.....	42
2-8 Place du dosage de CA125 dans le suivi du cancer ovarien.....	42
2-8-a CA 125 et diagnostic.....	42
2-8-b CA 125 en préopératoire.....	43
2-8-c CA 125 en péri-opératoire.....	43
2-8-d CA 125 en postopératoire	43
2-8-e CA 125 lors de la chimiothérapie	44
2-8-f CA 125 lors de la chirurgie de second regard	48
2-8 g CA 125 et récurrence	48
2-9 Autres utilisations du CA125	49

NOTRE ETUDE	50
1 BUT DE L'ÉTUDE.....	51
2 PATIENTES, MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	51
2-1 Patientes.....	51
2-2 Matériel et méthodes.....	52
2-2-a Matériel	52
2-2-b Méthode	54
3 RÉSULTATS	59
3-1 Inclusion des patientes.....	59
3-2 Données globales.....	60
3-2-a Age des patientes au diagnostic	60
3-2-b Stade tumoral	60
3-2-c Type histologique de tumeur.....	61
3-2-d Résultat de la chirurgie primaire	62
3-2-e Type de chimiothérapie employée.....	62
3-3 Données liées au CA 125.....	63
3-3-a Techniques de dosage des taux de CA 125.....	63
3-3-b Exemples de variation du taux de CA 125 au cours de la chimiothérapie.....	64
3-3-c Résultats du calcul des pentes de corrélation et de la recherche de persistance tumorale.....	66
3-4 Classification des résultats de la recherche de persistance tumorale selon la valeur de la pente de la droite de régression.....	67

<i>3-5 Classification des résultats de la recherche de persistance tumorale selon la valeur de la demi-vie apparente de décroissance</i>	<i>69</i>
<i>3-6 Courbe ROC.....</i>	<i>70</i>
DISCUSSION.....	72
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE.....	83
ANNEXES.....	98

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté 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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 321

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU LE RECTEUR D'ACADÉMIE

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les tumeurs épithéliales ovariennes sont des pathologies rares. Leur diagnostic est souvent porté à un stade avancé de la maladie et de ce fait, le pronostic est particulièrement péjoratif.

Le CA 125 est un marqueur tumoral augmenté dans les tumeurs épithéliales ovariennes non-mucineuses et non-indifférenciées. Les dosages sont effectués par immunoanalyse. Ce marqueur manque de sensibilité et de spécificité et ne peut être utilisé pour le diagnostic. Cependant, les variations cinétiques du CA 125 peuvent être étudiées pour le suivi des patientes.

Notre travail recense 75 dossiers de patientes ayant bénéficié d'une chirurgie cytoréductrice puis d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine. Nous avons étudié les variations du taux de CA 125 lors de la chimiothérapie. Nous avons calculé la pente de la courbe de corrélation exponentielle des variations du taux de CA 125 ainsi que la demi-vie d'élimination du marqueur et relevé les résultats de la recherche d'une persistance tumorale effectuée par scanner et/ou second regard chirurgical. Il apparaît que si la pente est supérieure à $-0,0156$ (demi-vie supérieure à 44,43 jours), la recherche d'une persistance tumorale est toujours positive ; si la pente est inférieure à $-0,0340$ (demi-vie inférieure à 20,39 jours), la recherche d'une persistance tumorale est toujours négative. A partir de ce travail, nous proposons une nouvelle représentation graphique des variations du taux de CA 125 lors de la chimiothérapie adjuvante. Son exploitation pourrait, en association avec les facteurs pronostiques classiques, apporter une aide aux équipes soignantes dans la prise en charge des patientes.

MOTS-CLES

Tumeur ovarienne - CA 125 - Variation cinétique - Pente - Demi-vie

DISCIPLINE

Sciences Pharmaceutiques

ADRESSES

Laboratoire

Service de Médecine Nucléaire
Hôpital Haut-Lévêque
Avenue du Haut-Lévêque
33 600 Pessac

Auteur

CARCENAC Guillaume
Le Roc Mol
Argentouveau
24200 SARLAT