

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016 N° 136

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

par

Monsieur Vincent DOCHEZ
Né le 21/03/1986 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le 03/10/2016

**Intérêt de HE4 en association avec CA125 et les algorithmes RMI et ROMA
chez les patientes présentant une Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne**

Président : Monsieur le Professeur Patrice Lopes

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume Ducarme

TABLE DES MATIERES

<i>Table des tableaux, figures et annexes</i>	1
<i>Liste des abréviations</i>	3
<i>Introduction</i>	4
<i>Généralités et objectifs de l'étude</i>	5
1. Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne (TOPB)	5
2. Les marqueurs tumoraux.....	7
3. Originalité de notre étude	11
<i>Matériels et méthodes</i>	16
1. Critères d'inclusion et de non-inclusion	16
2. Calendrier de l'étude	17
3. Le prélèvement.....	19
4. Les marqueurs tumoraux et algorithmes	19
5. Critère de jugement principal	22
6. Critères de jugement secondaires.....	23
7. Calcul du nombre de sujet nécessaire	23
8. Analyses statistiques	24
9. Budget.....	25
10. Aspects règlementaires	25
<i>Résultats</i>	26
1. Population étudiée	26
2. Caractéristiques générales des patientes.....	27
3. Compte-rendus anatomopathologiques	30
4. Analyse globale des marqueurs et algorithmes	31
5. Analyse spécifique de chaque marqueur et algorithme	38
6. Comparaison des marqueurs et algorithmes.....	45
7. Evaluation de l'intérêt du CA125 et d'HE4 dans les tumeurs bénignes.....	51
8. Evaluation de la variation du CA125 et d'HE4 selon certains critères démographiques.....	51
<i>Discussion</i>	53
1. Comparaison des marqueurs et algorithmes.....	53
2. Cas particuliers des tumeurs borderline.....	58
3. Apport de l'échographie	59
4. Variations des marqueurs selon la technique immunologique utilisée	61
5. Variations des marqueurs selon le type histologique bénin	62
6. Variations des marqueurs selon les caractéristiques démographiques	66
7. Limites de notre étude	67
<i>Conclusion</i>	70
<i>Bibliographie</i>	71
<i>Annexes</i>	80

Table des tableaux, figures et annexes

Table des tableaux

Tableau 1 : Valeurs d'HE4 à utiliser en fonction de l'âge selon le laboratoire Roche Diagnostics

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques

Tableau 3 : Contraception et symptômes des patientes

Tableau 4 : Types histologiques des kystes

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques selon le caractère bénin ou malin de la tumeur

Tableau 6 : Marqueurs tumoraux et algorithmes selon le caractère bénin ou malin de la tumeur

Tableau 7 : Description des marqueurs et algorithmes selon le caractère bénin, borderline ou malin de la tumeur

Tableau 8 : Description des marqueurs selon les patientes ayant un statut pré-ménopausique

Tableau 9 : Description des marqueurs selon les patientes ayant un statut post-ménopausique

Tableau 10 : Performances diagnostiques du CA125 selon le seuil de 35U/mL

Tableau 11 : Performances diagnostiques de HE4 selon le seuil du laboratoire Roche selon l'âge

Tableau 12 : Performances diagnostiques de HE4 selon le seuil de 70pmol/L en pré-ménopause et 140pmol/L en post-ménopause

Tableau 13 : Performances diagnostiques du score RMI selon le seuil de 200

Tableau 14 : Performances diagnostiques du score ROMA selon le seuil de 11,4% en pré-ménopause et 29,9% en post-ménopause

Tableau 15 : Performances diagnostiques de l'association CA125 et HE4 selon le seuil du laboratoire Roche selon l'âge

Tableau 16 : Performances diagnostiques de l'association CA125 et HE4 selon le seuil de 70pmol/L en pré-ménopause et 140pmol/L en post-ménopause

Tableau 17 : Spécificités des marqueurs et algorithmes dans la population globale et selon le statut ménopausique (en %)

Tableau 18 : Comparaison des spécificités des marqueurs et algorithmes dans la population globale

Tableau 19 : Comparaison des spécificités des marqueurs et algorithmes chez les patientes pré-ménopausées

Tableau 20 : Comparaison des spécificités des marqueurs et algorithmes chez les patientes ménopausées

Tableau 21 : Comparaison des aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC des marqueurs et algorithmes

Tableau 22 : Valeurs d'HE4 et de CA125 selon 3 types histologiques bénins

Tableau 23 : Valeurs d'HE4 et de CA125 selon les caractéristiques démographiques chez les patientes présentant une tumeur bénigne de l'ovaire

Table des figures

Figure 1: Structure typique d'un motif WAP

Figure 2 : Orientation thérapeutique devant une lésion ovarienne

Figure 3 : Schéma de l'étude

Figure 4 : Flow Chart

Figure 5 : Courbe ROC du CA125

Figure 6 : Courbe ROC de HE4

Figure 7 : Courbe ROC du score RMI

Figure 8: Courbe ROC du score ROMA

Figure 9 : Courbe ROC de l'association des marqueurs CA125 + HE4

Figure 10 : Courbes ROC du CA125, d'HE4, du ROMA et du RMI dans population globale (N=218)

Figure 11 : Courbes ROC du CA125, d'HE4, du ROMA et du RMI chez les patientes pré-ménopausées (N=138)

Figure 12 : Courbes ROC du CA125, d'HE4, du ROMA et du RMI chez les patientes post-ménopausées (N=80)

Figure 13 : Principe du test ECLIA : dosage par la technique sandwich en une étape

Table des annexes

Annexe 1 : Lettre d'information remise à la patiente

Annexe 2 : Résumé

Liste des abréviations

CA125 : *Carbohydrate Antigen 125*

ECLIA : *ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay*

EIA : *Enzyme ImmunoAssay*

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

HE4 : *Human Epididymis Protein 4*

IOTA : *International Ovarian Tumor Analysis*

PI : *Predicted Index*

PP : *Predicted Probability*

RMI : *Risk of Malignancy Index*

ROMA : *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*

RV+ : Rapport de vraisemblance positif

Sp : Spécificité

TOPB : Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne

WAP : *Whey acidic protein*

Introduction

Le cancer ovarien est la 5^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde (1). Il est diagnostiqué dans plus de 70% des cas à un stade avancé. Le taux de survie moyen à 5 ans est donc très faible, de l'ordre de 30% (taux de survie à 5 ans : stade I ou II >70%, stade III ou IV entre 20 et 40%) (2). Parmi les lésions ovariennes, plus de 90% de celles détectées en pré-ménopause et plus de 60% de celles détectées en post-ménopause sont bénignes (3). Selon l'étude de Mimoun et al. (4), 44 547 patientes ont été hospitalisées en France en 2012 pour une lésion ovarienne et plus de 87% soit 38 937 patientes ont bénéficié d'une intervention chirurgicale.

Les tumeurs ovariennes bénignes sont donc fréquentes, mais compte-tenu de la gravité et de l'espérance de vie limitée associée à un cancer ovarien, il est indispensable de cibler les patientes qu'il faut opérer. En effet, opérer toutes les patientes présentant une lésion ovarienne aurait un coût important à la fois en termes de morbi-mortalité, mais également économique. En revanche, ne pas diagnostiquer un cancer ovarien à un stade précoce serait préjudiciable pour la patiente.

En 2013, de nouvelles recommandations de pratique clinique sont parues en France en Gynécologie-Obstétrique (5). A été introduit le terme de Tumeurs Ovariennes Présumées Bénignes (TOPB) par rapport au terme plus usuel de lésion ovarienne ou de kyste ovarien. Selon les Recommandations pour la Pratique Clinique, « les TOPB correspondent à une situation clinique fréquente : la découverte d'une lésion ovarienne qui de prime abord n'évoque pas un cancer de l'ovaire, mais qui est une formation tumorale (plus souvent un kyste mais pas toujours), dont le diagnostic à la fois positif (nature de la lésion) et différentiel (écarter une tumeur maligne) nécessite des explorations complémentaires qui doivent être hiérarchisées, ceci afin de proposer une conduite à tenir (abstention, surveillance, traitement) adaptée à la lésion et au contexte clinique en premier lieu à la patiente ».

Alors que certains marqueurs tumoraux comme le CA125 ou HE4 ont déjà été mentionnés comme aide au diagnostic en cas de kyste de l'ovaire, il n'existe à ce jour aucun article dans la littérature évaluant ces marqueurs tumoraux en cas de Tumeurs Ovariennes Présumées Bénignes.

Généralités et objectifs de l'étude

1. Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne (TOPB)

L'imagerie joue un rôle clé dans l'identification des lésions ovariennes. L'échographie a été le premier mode d'imagerie utilisé, mais dans certains cas, préciser le caractère bénin ou malin de la masse peut nécessiter l'avis d'un expert (6).

De multiples études depuis la fin des années 1990 ont tenté d'inclure un grand nombre de variables échographiques dans des algorithmes complexes, afin de caractériser les masses ovariennes (7,8). Bien que la sensibilité de détection de cancer de l'ovaire soit assez élevée (89%), la spécificité et la valeur prédictive positive sont toujours restées relativement basses, respectivement 57% et 31% (9).

De plus, ces critères échographiques sont souvent propres à chaque centre d'imagerie, et requièrent souvent la présence d'un expert en imagerie ovarienne, ce qui dans la pratique quotidienne n'est pas souvent le cas. Timmerman et al. se sont donc intéressés à ce sujet dès 1999 (10). Un collège de spécialistes internationaux a été créé, l'*International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA), afin d'établir des modèles permettant de discriminer les lésions malignes des lésions bénignes de l'ovaire.

En 2000, ce collège a proposé une classification des kystes ovariens en 6 catégories (11):

- uniloculaire liquide
- uniloculaire solide (présence d'une zone solide ou d'une végétation $\geq 3\text{mm}$)
- multiloculaire liquide (présence d'au moins une cloison)
- multiloculaire solide (présence d'au moins une cloison et d'une zone solide ou d'une végétation $\geq 3\text{mm}$)
- solide (portion solide $>80\%$ de la lésion)
- non classable (par mauvaise visualisation ou mauvaise échogénicité)

En 2008, toujours grâce au groupe IOTA (12), des critères échographiques prédictifs de tumeurs bénignes ou malignes ont été décrits. Ils ont récemment été repris par Marret et Cayrol dans les Recommandations pour la Pratique Clinique en Gynécologie-Obstétrique (13):

- Facteurs prédictifs de tumeurs malignes : M
 - M1 : Tumeur solide irrégulière
 - M2 : Présence d'ascite
 - M3 : Présence d'au moins 4 végétations
 - M4 : Tumeur multiloculaire solide irrégulière avec un diamètre \geq 100mm
 - M5 : Très importante vascularisation Doppler (score couleur = 4)
- Facteurs prédictifs de tumeurs bénignes : B
 - B1 : Tumeur uniloculaire
 - B2 : Présence de composants solides dont le plus grand est $<$ 7mm
 - B3 : Présence d'ombre acoustique
 - B4 : Tumeur multiloculaire de diamètre $<$ 100mm
 - B5 : Pas de vascularisation Doppler (score couleur = 1)
- Règles IOTA :
 - Si 1 ou plusieurs paramètres M est ou sont retrouvé(s) en l'absence de paramètre B, la masse est qualifiée de maligne
 - Si 1 ou plusieurs paramètres B est ou sont retrouvé(s) en l'absence de paramètre M, la masse est qualifiée de bénigne
 - Si les 2 paramètres B et M sont présents ou les 2 sont absents, le résultat n'est pas concluant et un examen de seconde intention est nécessaire

Basé sur ces critères échographiques, est donc apparu le terme de Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne (TOPB) (5). Ce terme de TOPB exclut les ovaires polykystiques et les tumeurs d'emblée identifiées comme malignes ou borderline selon les règles IOTA. La caractérisation échographique permet donc de classer les lésions ovariennes comme supposées bénigne, maligne ou non classable.

La classification des lésions ovariennes nécessite une analyse fine des différents critères échographiques, ce qui parfois en pratique clinique peut ne pas être aisée. Il existe donc d'autres aides au diagnostic et notamment l'utilisation des marqueurs tumoraux.

2. Les marqueurs tumoraux

A. CA125

Le CA125 ou *Carbohydrate Antigen 125*, souvent appelé *Cancer Antigen 125* ou Antigène Tumoral 125, est une glycoprotéine de type mucine, produite par le gène MUC16, et associée à la membrane cellulaire. C'est le marqueur tumoral le plus souvent utilisé en cas de lésion ovarienne. Son utilisation remonte aux débuts des années 1980, quand Bast et al. (14) ont isolé l'anticorps monoclonal OC125 préférentiellement dans les tissus ovariens cancéreux comparé aux tissus ovariens sains. Toutefois, les taux sériques de CA125 peuvent être augmentés en cas de cancer de l'ovaire, mais également dans d'autres situations physiologiques ou pathologiques (menstruations, grossesse, endométriose, maladies inflammatoires de la plèvre ou du péritoine) (15).

Sa valeur seuil est de 35U/mL (16). Son dosage est néanmoins peu sensible dans les stades précoces (élevé seulement dans 23 à 50% des stades I)(17). Son utilisation est donc finalement peu discriminante et source de controverse.

B. HE4

Human Epididymis Protein 4 ou HE4 (également nommé WFDC2) est un nouveau marqueur actuellement en cours d'évaluation pour le diagnostic des tumeurs ovariennes (18). Il s'agit d'une glycoprotéine de la famille des protéines acides du lactosérum à quatre ponts disulfures, appelées *whey acidic four-disulfide core*, d'où son autre nom de WFDC2. Elle fait partie de la plus grande famille des protéines appelées WAP pour *whey acidic protein*. Les gènes codant pour ces protéines WAP sont principalement localisés sur le chromosome 20q12-13.1(19). Initialement identifiées dans le petit lait (20), ces protéines comportent des motifs dits WAP, composés d'environ 50 acides aminés, et dont leurs fonctions ne sont pas encore totalement élucidées (Figure 3).

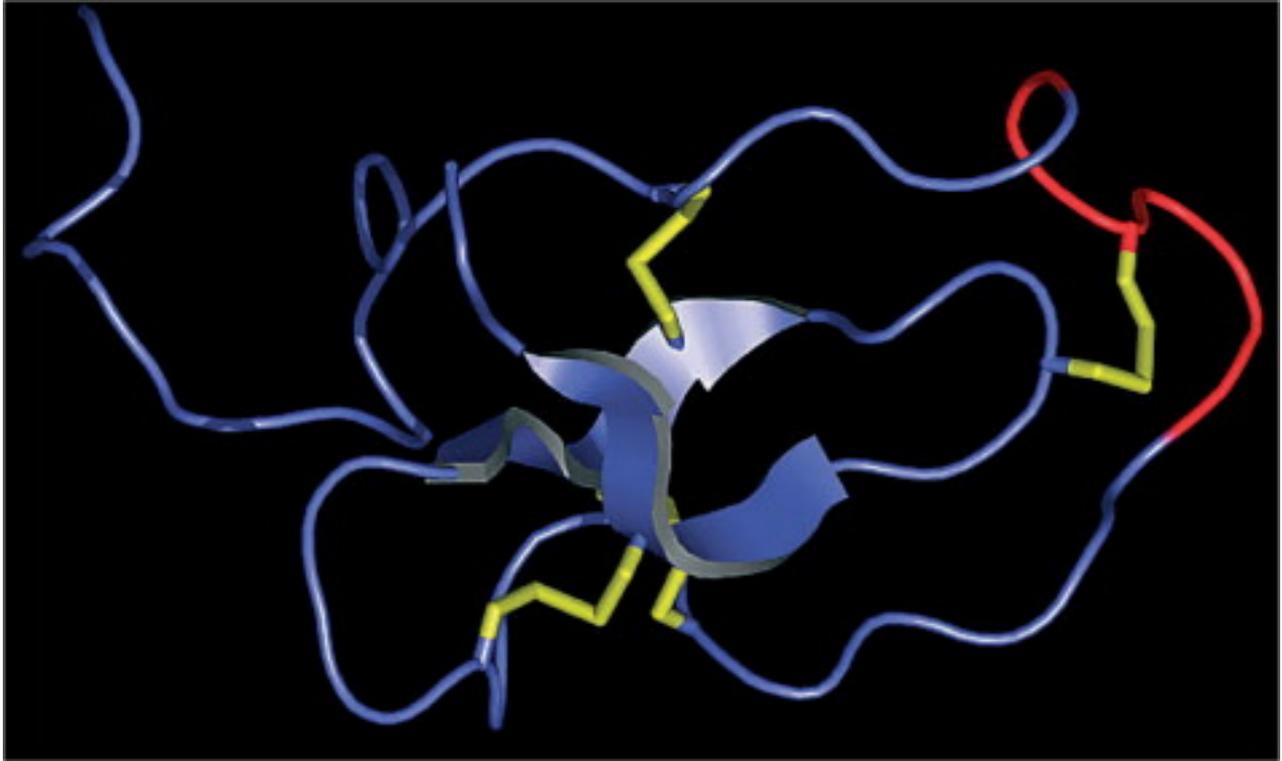


Figure 1: Structure typique d'un motif WAP (19)

HE4, qui contient 2 domaines WAP, a initialement été isolée dans l'épididyme comme jouant un rôle dans la maturation du sperme (21), mais son rôle reste pour l'heure peu connu. Ce biomarqueur n'est que faiblement exprimé dans l'épithélium des tissus des appareils respiratoire et reproducteur, mais surexprimé en cas de tumeur ovarienne, particulièrement en cas de cancers endométrioïdes (22). Il semble par ailleurs que HE4 soit moins fortement exprimé dans les carcinomes ovariens à cellules claires que dans les autres cancers épithéliaux de l'ovaire (23).

Depuis maintenant quelques années, plusieurs méta-analyses ont comparé CA125 et HE4 dans les lésions ovariennes. Li et al. en 2012 (24) ont retrouvé une spécificité pour HE4 de 94% (IC95%=0,90-0,96) et de 78% pour CA125 (IC95%=0,73-0,83) dans le diagnostic de cancer de l'ovaire. Dans l'étude de Ferraro et al. publiée en 2013 (25), HE4 et CA125 ont la même sensibilité de 79% (IC95% respectivement de 0,76-0,81 et 0,77-0,82). En revanche, la spécificité de HE4 était plus importante (93% ; IC95%=0,92-0,94) que pour CA125 (78% ; IC95%=0,76-0,80). Dans une récente étude de Wei et al. (26), la spécificité d'HE4 atteignait même 97,8% alors que celle du CA125 était de 92,3%.

Malgré des chiffres assez satisfaisants concernant la spécificité de ces marqueurs, leur sensibilité reste toutefois assez faible. Dans l'étude de Wei et al. (26), la sensibilité d'HE4 est de seulement 75%. C'est pourquoi, des algorithmes, c'est-à-dire des méthodes numériques associant différents paramètres en vue d'obtenir un résultat, ont été créés afin d'essayer d'améliorer les caractéristiques intrinsèques de ces marqueurs tumoraux. Parmi ces algorithmes, on retrouve le RMI (*Risk of Malignancy Index*) et le ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*).

C. RMI

Le RMI (*Risk of Malignancy Index*), proposé par Jacobs et al. en 1990 (27), associe des critères échographiques, le statut ménopausique et la valeur du CA125 selon la formule : $RMI = U \times M \times CA125$

- U = score échographique
 - o U=0 si score échographique=0
 - o U=1 si score échographique=1
 - o U=3 si score échographique=2-5
- M = statut ménopausique
 - o M=1 pour les femmes en pré-ménopause,
 - o M=3 pour les femmes en post-ménopause

Un RMI supérieur à 200 était corrélé à un fort risque de malignité (sensibilité = 85,4% et spécificité = 96,9%).

Une étude menée en 2012 sur presque 1000 patientes, retrouvait une supériorité de la classification échographique par les critères IOTA comparé à l'utilisation du RMI (28). Ces données sont confirmées par une récente méta-analyse publiée en 2016 (29). Cette étude sur presque 20 000 tumeurs ovariennes retrouvait de meilleurs résultats pour les simples critères échographiques (sensibilité de 0,93 et spécificité de 0,80) que ceux obtenus avec l'algorithme RMI (sensibilité de 0,75 et spécificité de 0,92). Malgré un calcul simple, cet algorithme n'est que peu utilisé en pratique et d'autres algorithmes comme le ROMA ont été créés.

D. ROMA

Depuis l'utilisation récente d'HE4, un nouvel algorithme a été proposé par Moore en 2009 (30): ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*). Il associe le taux d'HE4 et de CA125 en fonction du statut ménopausique de la patiente, défini par l'absence pendant plus de 6 mois de menstruations ou présence de signes cliniques de ménopause.

- *Pre-menopausal Predictive Index (PI)* = $-12,0 + 2,38 \times \text{LN (HE4)} + 0,0626 \times \text{LN (CA125)}$
- *Post-menopausal Predictive Index (PI)* = $-8,09 + 1,04 \times \text{LN (HE4)} + 0,732 \times \text{LN (CA125)}$
- *Predicted Probability (PP)* = $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 100$

ROMA correspond donc à la probabilité prévue (*Predicted Probability*[PP]) et s'exprime en pourcentage. Selon les marqueurs CA125 et HE4 utilisés, la valeur seuil permettant de classer les patientes dans un groupe à faible ou à haut risque peut varier (31). Il est donc proposé un pourcentage seuil pour les patientes non ménopausées et un autre pour les patientes ménopausées.

Il est à noter qu'il est préférable que ces 2 marqueurs soient dosés selon le même procédé immunologique et sur le même appareil, afin de pouvoir utiliser cet algorithme.

La méta-analyse de Kaijser et al. (32) retrouvait une sensibilité de ROMA entre 76 et 86%, pour une spécificité évaluée entre 74 et 95%, malgré des techniques de dosage des marqueurs différentes. Dans la récente étude de Wei et al. (26), ROMA avait une spécificité identique au CA125 d'environ 92,5% mais une sensibilité nettement meilleure de 93,7% versus 85,0%. Dans celle de Chen et al. (33), ROMA avait une sensibilité plus importante qu'HE4, respectivement 96,7% et 73,3%, mais une spécificité moindre 80% versus 98,6%.

Afin de déterminer le meilleur test diagnostique, d'autres outils sont utilisés comme la courbe ROC (*receiver operating characteristic*, qui signifie fonction d'efficacité du récepteur) qui a pour but d'évaluer la performance du test (34). Il s'agit d'une représentation graphique qui analyse la relation entre la sensibilité du test et l'anti-spécificité (c'est-à-dire 1 - spécificité) pour chaque valeur seuil possible. Afin de comparer les tests entre eux, plus l'aire sous la courbe ROC est importante et proche de 1, plus le marqueur est un bon test diagnostique. Dans l'étude de Chen et al. (33), ROMA avait une aire sous la courbe ROC sensiblement identique à HE4, respectivement de 0,972 et 0,963.

De même dans une récente étude multicentrique asiatique, l'aire sous la courbe ROC de ROMA était relativement comparable à celle d'HE4: 0,861 pour ROMA contre 0,893 pour HE4 (35). Dans une autre étude cette fois italienne, ROMA semblait être un meilleur test diagnostique qu'HE4 chez les patientes ménopausées, sans avoir de supériorité diagnostique chez les patientes non-ménopausées (36). Ces études montrent donc qu'HE4 et ROMA semblent être de nouveaux marqueurs d'intérêt dans le dépistage du cancer de l'ovaire, mais leur application nécessite d'être mieux étudiée.

3. Originalité de notre étude

A. Première étude française

Ainsi, plusieurs marqueurs tumoraux et algorithmes ont donc déjà été mis en place afin de cibler au mieux les populations à risque, mais leur validité reste à démontrer. Effectivement, quelques études (24,25,37-39) ont été réalisées notamment aux Etats-Unis, afin d'évaluer la sensibilité ou la spécificité de ces aides au diagnostic. Aucune étude française n'a encore été réalisée, sachant que la population française peut avoir des caractéristiques démographiques différentes des populations américaines, ce qui pourrait influencer sur les valeurs des marqueurs tumoraux. En effet, l'indice de masse corporelle (IMC=28,3kg/m² aux Etats-Unis versus IMC=24,8kg/m² en France, données OMS chez la Femme, 2008) et le taux d'activité physique insuffisante (47,4% aux Etats-Unis versus 37,2% en France, données OMS chez la Femme, 2008) sont différents entre les populations françaises et américaines. De plus, les modes de contraception sont également différents entre ces 2 populations (18,3% des femmes aux Etats-Unis prennent la pilule versus 43,8% en France, 1,8% des femmes aux Etats-Unis ont un Dispositif Intra-utérin versus 21,9% en France ; données World contraceptive Use 2009).

Associées aux différences notables quant à la prescription de contraception et donc probablement sur la prévalence des kystes ovariens hormono-dépendants mais également sur la valeur des marqueurs tumoraux, ces différences démographiques pourraient modifier la validité externe des tests.

B. Evaluation des tumeurs ovariennes présumées bénignes

De plus, ces précédentes études portent sur des patientes ayant une tumeur ovarienne avec ou sans argument préalable à un cancer sous-jacent (25,37). En effet, ces études incluaient l'ensemble des patientes se présentant pour une lésion ovarienne y compris les masses présumées malignes, qu'il y ait ou non des preuves d'envahissement ou métastase (au scanner ou à l'échographie). Or pour une patiente présentant une carcinose péritonéale par exemple, il existe nécessairement une indication chirurgicale à visée anatomopathologie et diagnostique, et doser des marqueurs à visée diagnostique dans cette situation serait alors peu utile, car n'influencerait pas notre conduite à tenir. Ainsi, il peut exister un biais de recrutement en lien avec cette population.

Il n'existe par ailleurs pas d'analyse en sous-groupe dans ses études, concernant les patientes ayant une TOPB. Nous avons donc souhaité réaliser notre étude avec le nouveau terme de Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne (TOPB) et non plus celui de kyste ovarien, terme encore utilisé dans de nombreuses études, mais finalement jugé imprécis. Le diagnostic de TOPB « nécessite des explorations complémentaires qui doivent être hiérarchisées (abstention, surveillance, traitement) » (5). Nous avons donc souhaité restreindre les indications du dosage de nos marqueurs par rapport aux études déjà réalisées, en incluant non pas toutes les patientes présentant un kyste ovarien (supposé bénin ou malin à l'imagerie), mais uniquement les patientes présentant une tumeur ovarienne présumée bénigne à l'échographie selon la classification IOTA (Figure 1).

A ce jour, aucune étude à notre connaissance n'a été réalisée avec ces critères d'inclusion dans la littérature.

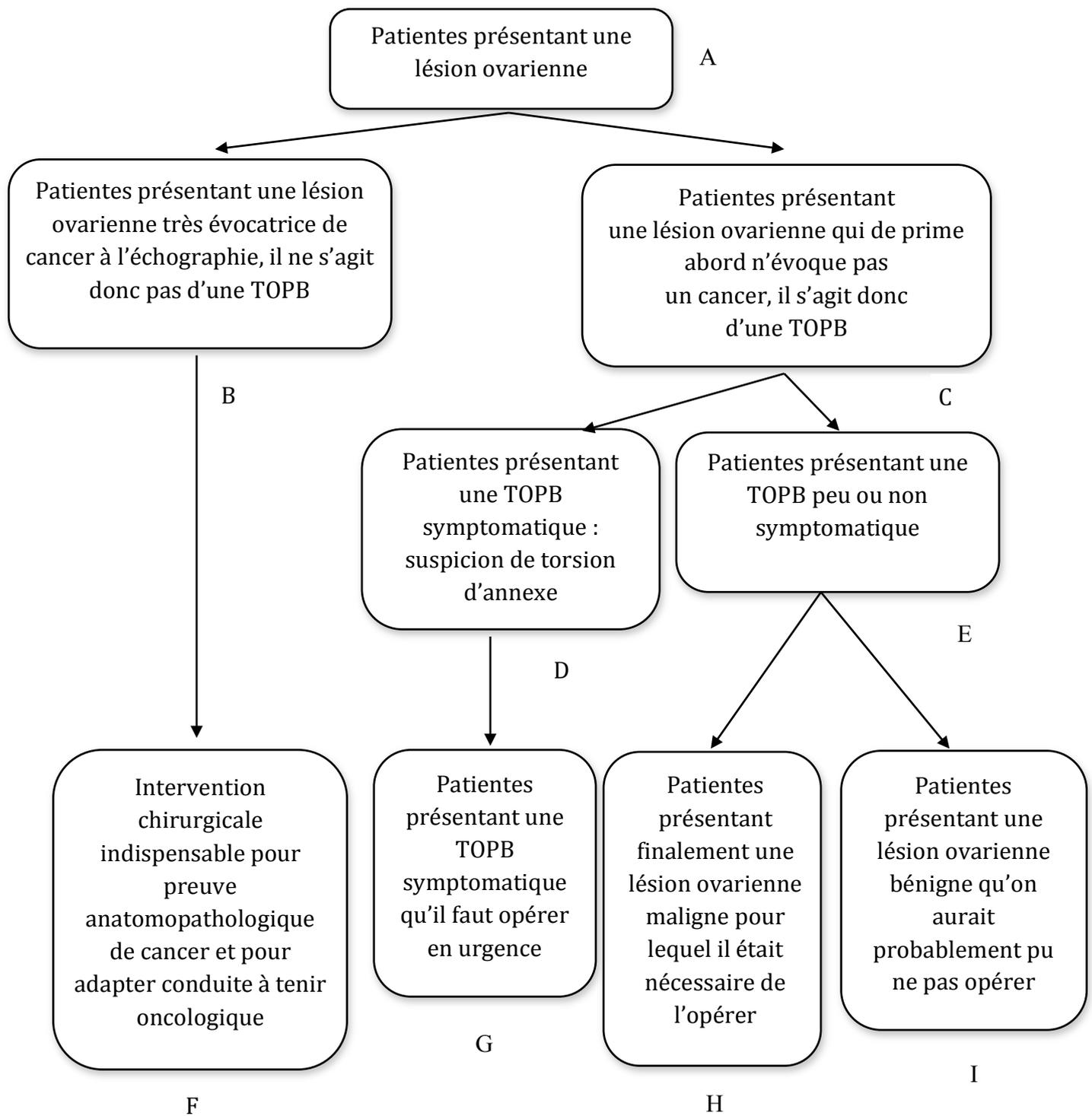


Figure 2 : Orientation thérapeutique devant une lésion ovarienne

Selon la figure 2, les études de la littérature portent sur le Groupe A, à savoir l'ensemble des patientes présentant une lésion ovarienne. Concernant le Groupe B, l'utilisation des marqueurs n'est pas justifiée car il faudra impérativement opérer la patiente pour avoir un résultat anatomopathologique. De même, ces marqueurs n'ont qu'un intérêt très limité pour le Groupe D, puisque la patiente étant symptomatique, il existe une indication chirurgicale pour soulager la patiente. En revanche, l'utilisation des marqueurs est intéressante pour le Groupe E, puisque cela peut permettre d'éviter une intervention chirurgicale pour toutes les patientes du Groupe I asymptomatiques.

Notre étude porte donc sur le Groupe E, population peu étudiée dans la littérature.

C. Etude préalable

Dans le cadre d'une étude rétrospective réalisée en 2013 au sein du Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon (85), nous avons recensé 72 patientes qui ont été opérées d'une lésion ovarienne. Sur ces 72 patientes, 9 présentaient un adénocarcinome (12,5%) le plus souvent séreux, et 2 (2,8%) présentaient une tumeur ovarienne borderline. Les 61 autres patientes présentaient pour la plupart un cystadénome séreux ou mucineux, un endométriome ou un tératome mature bénin. Sur les 9 patientes présentant un adénocarcinome, 4 (soit 44,4% des tumeurs malignes) avaient des signes d'imagerie typique d'une tumeur maligne ovarienne, que l'on aurait pu donc classer dans le Groupe B. Une patiente (11,1%) était symptomatique et a dû être opérée compte-tenu de la symptomatologie présentée (que l'on pourrait classer dans le Groupe D), 2 patientes (22,2%) étaient quasi-asymptomatiques avec une gêne ou une pesanteur pelvienne ne nécessitant pas forcément d'intervention chirurgicale, et 2 autres (22,2%) étaient asymptomatiques avec des données d'imagerie non en faveur d'une tumeur maligne évidente, ces patientes pouvaient être classées dans le Groupe E.

Sur les 72 patientes incluses, 8 patientes étaient symptomatiques et ont dû être opérées (Groupe D), et 4 patientes ont présenté des critères d'imagerie typique de tumeur maligne (Groupe B). Sur les 8 patientes présentant une lésion ovarienne symptomatique, nous avons retrouvé 1 tumeur borderline (12,5%), 1 tumeur ovarienne maligne (12,5%) et 6 tumeurs bénignes (75,0%).

Ainsi, 60 patientes (83,3%) étaient asymptomatiques et les critères d'imagerie n'avaient pas évoqué de cancer ovarien (Groupe E). Sur ces 60 patientes, plus de 50% des patientes (31 sur 60), avaient comme indication chirurgicale une lésion ovarienne persistante plusieurs mois, sans critère de gravité clinique ou échographique. Et sur ces 60 patientes, 1 patiente a présenté une tumeur borderline (1,4%), 4 une tumeur maligne (6,7%), et 55 une tumeur bénigne (91,7%). Ces dernières patientes auraient pu être incluses dans le Groupe I et selon l'objectif actuel de notre étude, 55 interventions chirurgicales, potentiellement morbides auraient pu être évitées (76,4% des patientes opérées pour une lésion ovarienne).

D. Objectifs de l'étude

Dans les Recommandations de Pratique Clinique publiées en 2013 par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (40), il est conclu qu'HE4 est un marqueur biologique performant pour détecter les cancers ovariens (Niveau de preuve 1). La spécificité et le rapport de vraisemblance positif d'HE4 sont supérieurs à ceux du CA125 pour détecter les tumeurs épithéliales malignes (Niveau de preuve 1). Il est également dit que l'algorithme ROMA est plus sensible mais moins spécifique que l'utilisation de HE4 seul (Niveau de preuve 2), et que des études complémentaires sont nécessaires avant l'utilisation en routine de HE4 (Grade B). De plus, les recommandations suggèrent l'utilisation d'un RMI modifié, incluant le dosage d'HE4, qui apparaîtrait plus performant dans le diagnostic différentiel des tumeurs ovariennes (Niveau de preuve 3). Cette dernière proposition, semble être la plus pertinente, car elle associerait à la fois le statut ménopausique, l'aspect échographique, la valeur des marqueurs tumoraux CA125 et HE4.

Notre étude a donc pour but d'évaluer les dosages d'HE4 et du CA125 d'une part et l'utilisation des 2 algorithmes RMI et ROMA d'autre part en tant que test diagnostique. Nous nous intéresserons principalement à leur spécificité, puisque la sensibilité a déjà été appréhendée par le dépistage échographique de notre population cible. Nous comparerons par la suite les résultats des marqueurs tumoraux isolés, en intégrant des données démographiques ou échographiques au sein des 2 algorithmes fréquemment utilisés, RMI et ROMA.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude de recherche, ouverte, de marqueurs biologiques, prospective, multicentrique, incluant 4 centres de Pays-de-la-Loire, en Loire-Atlantique (CHU Nantes et Cité Sanitaire Saint-Nazaire), Maine-et-Loire (CH Cholet) et Vendée (CHD de La Roche sur Yon).

Ainsi, les patientes incluses étaient toutes les patientes se présentant dans l'un des 4 centres, pour y être opérées d'une tumeur ovarienne présumée bénigne (TOPB), c'est-à-dire dont les critères échographiques ne sont pas suspects de cancer : il ne devait donc exister ni ascite, ni métastase. L'indication opératoire était confirmée par le chirurgien après examen clinique et études des examens complémentaires notamment d'échographie. Les patientes étaient informées par le médecin référent lors de la consultation préopératoire et recevaient une lettre d'information. Leur refus de participer à l'étude ne changeait en rien leur prise en charge. Les personnes participant à cette étude pouvaient participer le cas échéant à une autre étude si celle-ci n'était pas en rapport avec leur pathologie gynécologique.

1. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion étaient:

- Toutes les patientes devant se faire opérer d'une tumeur ovarienne présumée bénigne dans l'un des 4 hôpitaux
- Après vérification des critères échographiques
- Après non opposition de la patiente de participer à l'étude

Les critères de non-inclusion étaient:

- Patiente enceinte
- Patiente mineure
- Patiente majeure sous tutelle, curatelle ou privée de liberté
- Patiente présentant une ascite ou des métastases à l'échographie
- Patiente présentant une tumeur ovarienne présumée maligne à l'échographie selon les règles du groupe IOTA. Pour rappel, « si 1 ou plusieurs paramètres M est ou sont retrouvé(s) en l'absence de paramètre B, la masse est qualifiée de maligne » (12)

- Facteurs prédictifs de tumeurs malignes : M
 - M1 : Tumeur solide irrégulière
 - M2 : Présence d'ascite
 - M3 : Présence d'au moins 4 végétations
 - M4 : Tumeur multiloculaire solide irrégulière avec un diamètre $\geq 100\text{mm}$
 - M5 : Très importante vascularisation doppler (score couleur = 4)
- Facteurs prédictifs de tumeurs bénignes : B
 - B1 : Tumeur uniloculaire
 - B2 : Présence de composants solides dont le plus grand est $< 7\text{mm}$
 - B3 : Présence d'ombre acoustique
 - B4 : Tumeur multiloculaire de diamètre $< 100\text{mm}$
 - B5 : Pas de vascularisation doppler (score couleur = 1)
- Patiente opérée en urgence pour suspicion de torsion d'annexe. En effet, nous avons considéré qu'il n'était pas judicieux d'inclure les patientes présentant une suspicion de torsion d'annexe, puisque peu importe le résultat des marqueurs tumoraux, la patiente devait être opérée pour détordre éventuellement l'ovaire et préserver si possible le tissu ovarien.

2. Calendrier de l'étude

Lors de la visite de pré-opératoire, c'est-à-dire, lors de la visite où le chirurgien confirmait l'indication opératoire, la patiente était informée de l'étude en cours et des modalités d'inclusion. Il lui était demandé uniquement un accord de non-opposition, du fait d'un protocole de recherche considéré comme étant de soins courants. Lors de cette visite de pré-inclusion, étaient vérifiés les caractéristiques démographiques, les antécédents, les examens para-cliniques comme les critères d'échographie, afin de vérifier les différents critères d'inclusion et de non-inclusion.

A J0, le jour de l'intervention, en même temps qu'était prélevé le bilan pré-opératoire, un tube supplémentaire était prélevé afin de réaliser le dosage du CA125 et d'HE4. Dans certains centres, ce prélèvement n'avait pas lieu le matin de l'intervention, mais le jour de la consultation pré-opératoire, afin de rester dans un protocole de soins courants et de ne pas imposer à la patiente une prise de sang non prévue. Après avoir inclus la patiente dans le CRF électronique, un numéro d'anonymisation était fourni, afin d'étiqueter le tube et le bon de prélèvement.

Le tube était acheminé le jour même auprès du laboratoire du CHU de Nantes, qui effectuait les analyses par séries, soit par navette soit par transporteur mandaté.

Les résultats n'étaient pas communiqués au chirurgien avant l'intervention, car il s'agissait d'une étude de soins courants, et donc les résultats des marqueurs tumoraux ne devaient pas modifier la technique chirurgicale ou la prise en charge envisagée.

A 1 mois de l'intervention chirurgicale, les résultats anatomopathologiques étaient récupérés ainsi que la valeur des marqueurs tumoraux CA125 et HE4 qui était renseignée dans l'eCRF. Les algorithmes RMI et ROMA étaient alors également calculés.

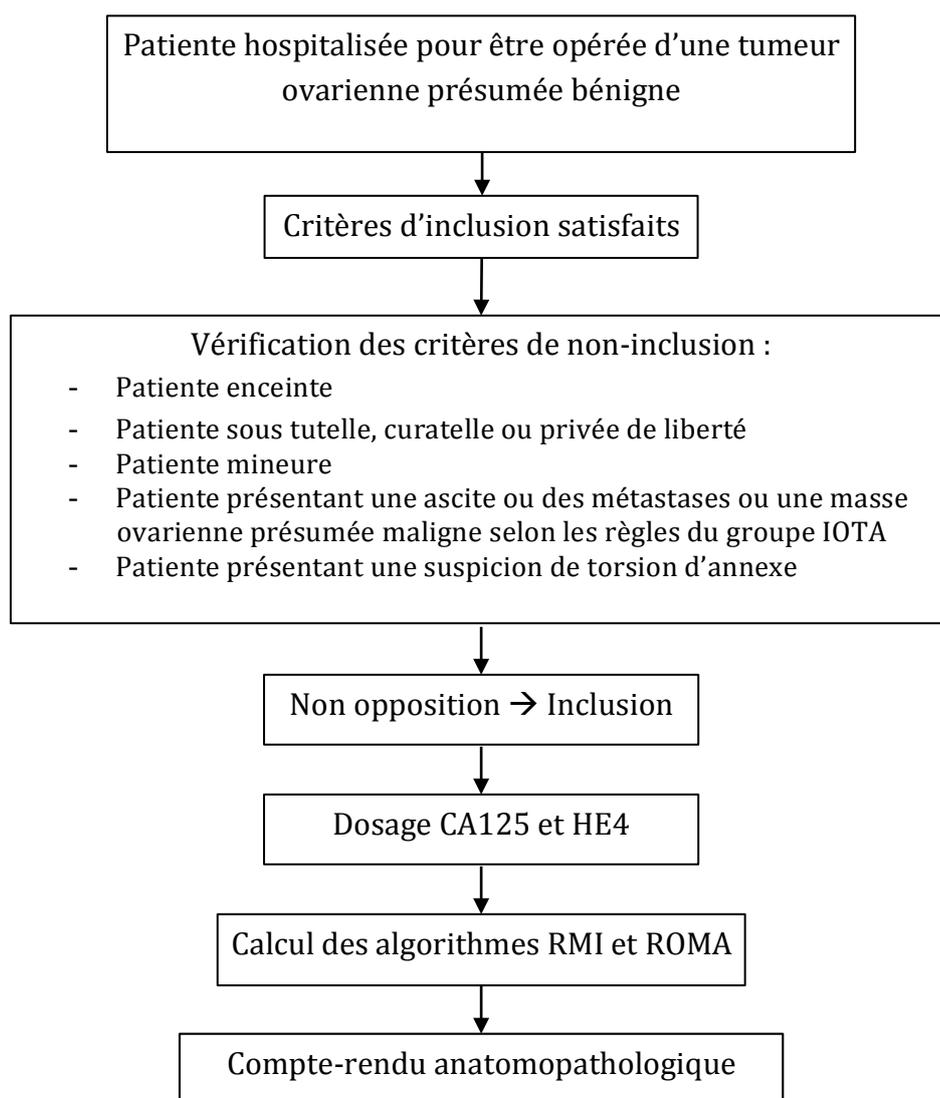


Figure 3 : Schéma de l'étude

3. Le prélèvement

Un prélèvement sanguin était réalisé selon les conditions décrites dans le cadre du bilan habituel pré-opératoire. Le dosage supplémentaire d'HE4 ne modifiait pas le nombre d'échantillons prélevés : il était réalisé sur plasma hépariné, de même que pour le CA125. Les dosages étaient centralisés au Laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes (Dr H. Caillon, Pr M. Denis).

Les prélèvements réalisés dans les 4 établissements participant à l'étude étaient acheminés au laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes :

- par pneumatique pour les prélèvements réalisés au CHU de Nantes ;
- par les navettes quotidiennes (jours ouvrables) pour les prélèvements réalisés à La Roche sur Yon et à Saint Nazaire ;
- par transporteur mandaté pour les prélèvements réalisés au CH de Cholet.

La prise en charge pré-analytique en vue de la congélation du plasma était réalisée au laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes. Les dosages d'HE4 et de CA125 étaient réalisés « par série », conformément aux recommandations du fournisseur sur Cobas 8000 e602 (Roche Diagnostics). Ils ont été interprétés selon les valeurs de référence et les seuils annoncés par le fournisseur (il n'était pas prévu de ré-évaluation de ces normes au cours de cette étude).

4. Les marqueurs tumoraux et algorithmes

A. CA125

Les valeurs de référence du CA125 étaient inférieures à 35U/mL, quel que soit le dosage utilisé. Nous avons donc utilisé dans notre étude la méthode de dosage déjà utilisée au sein du CHU de Nantes, à savoir le dosage immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA) selon la technologie Elecsys® (Cobas®-Roche).

B. HE4

Depuis quelques mois, la société Roche Diagnostics commercialise un kit d'immunodosage d'HE4 par électrochimiluminescence, également ECLIA, sur automates dédiés (réactifs marqués CE). Ce réactif a été standardisé par rapport à la méthode HE4 EIA de Fujirebio Diagnostics, Inc. Le laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes possédait déjà l'équipement (plateforme analytique automatisée Cobas 8000 ® Roche Diagnostics) permettant l'implantation de ce paramètre : il réalise en effet depuis de nombreuses années le dosage du CA125 dans le cadre de son activité quotidienne. L'installation de l'application HE4 (modules e602) dans le cadre de ce protocole a permis le dosage simultané des deux marqueurs tumoraux, HE4 et CA125, avec la même technologie et sur le même automate, condition indispensable pour le calcul de l'algorithme ROMA.

Concernant les valeurs d'HE4, nous avons utilisé les seuils prédéterminés en fonction du statut ménopausique : inférieur ou égal à 70pmol/L pour les femmes non ménopausées et inférieur ou égal à 140pmol/L pour les femmes ménopausées. Pour la détermination du statut ménopausique concernant HE4, les patientes étaient considérées comme ménopausées si elles présentaient des symptômes de ménopause ou si elles avaient plus de 50 ans avec un antécédent d'hystérectomie.

Dans la littérature, la plupart des études mentionnent ce seuil de 70 et 140pmol/L selon le statut ménopausique (41-43). Néanmoins, selon le laboratoire qui réalise le dosage, la technique de détection est différente et peut induire des différences. C'est pourquoi le laboratoire Roche Diagnostics a réalisé une étude de détermination de valeurs dans une population de patientes en bonne santé. La valeur seuil est déterminée en utilisant le 95^{ème} percentile de ce marqueur. Il s'agit d'ailleurs habituellement de cette méthode de définition de seuil que nous utilisons dans les autres marqueurs tumoraux (exemple : CA125). Malgré les nombreuses études utilisant le dosage d'HE4 par le laboratoire Roche, aucune ne fait mention de ces valeurs seuils (26,33,44).

Nous avons donc aussi utilisé les valeurs proposées par Roche Diagnostics après leur étude de détermination de valeurs (Tableau 1).

Tableau 1 : Valeurs d'HE4 à utiliser en fonction de l'âge selon le laboratoire Roche Diagnostics

Age (en années)	Valeur en pmol/L pour le 95 ^{ème} percentile
< 40 ans	60,5 pmol/L
40-49 ans	76,2 pmol/L
50-59 ans	74,3 pmol/L
60-69 ans	82,9 pmol/L
≥ 70 ans	104 pmol/L

C. RMI

Le RMI (*Risk of Malignancy Index*), proposé par Jacobs en 1990 (27), a été calculé selon la formule : $RMI = U \times M \times CA125$

- U représentant le score échographique
 - o Chaque item compte pour 1 point :
 - masse ovarienne multiloculaire
 - zone solide
 - lésion bilatérale
 - ascite
 - métastase
 - o U=0 si score échographique=0
 - o U=1 si score échographique=1
 - o U=3 si score échographique=2-5
- M étant le statut ménopausique
 - o M=1 pour les femmes en pré-ménopause,
 - o M=3 pour les femmes en post-ménopause
- et le CA125 exprimé en U/mL

D. ROMA

Pour le calcul du *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*, nous avons utilisé la formule décrite par Moore en 2009 (30) :

- *Pre-menopausal Predictive Index (PI)* = $-12,0 + 2,38 \times \text{LN (HE4)} + 0,0626 \times \text{LN (CA125)}$
- *Post-menopausal Predictive Index (PI)* = $-8,09 + 1,04 \times \text{LN (HE4)} + 0,732 \times \text{LN (CA125)}$
- *Predicted Probability (PP)* = $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 100$

HE4 est donné en pmol/L et CA125 en U/mL. Il est à noter qu'il est préférable mais non indispensable que ces 2 marqueurs soient dosés selon la même technologie et sur le même appareil, afin de pouvoir utiliser de manière fiable cet algorithme. Dans notre étude, utilisant les kits ECLIA du laboratoire Roche Diagnostics, les patientes ont été considérées à haut risque d'avoir une tumeur maligne si le PP était supérieur ou égal à 11,4% chez les patientes pré-ménopausées, et supérieur ou égal à 29,9% chez les patientes ménopausées.

Concernant le statut ménopausique, seules les patientes présentant des symptômes de ménopause étaient considérées comme ménopausées.

5. Critère de jugement principal

Notre objectif principal était de comparer la spécificité des marqueurs tumoraux CA125 et HE4 chez des patientes ayant une tumeur ovarienne présumée bénigne.

Pour un marqueur tumoral idéal, il est toujours difficile de privilégier la sensibilité ou la spécificité, même si nous préférons que ces 2 valeurs soient optimales. Dans notre étude, nous avons choisi de comparer la spécificité des marqueurs tumoraux, puisque dans notre population identifiée par l'échographie comme présentant une lésion ovarienne, il nous est plus utile dans cette situation d'avoir un nombre important de sujets sains avec un marqueur tumoral normal (spécificité), plutôt qu'un grand nombre de patientes malades avec un marqueur tumoral anormal (sensibilité). En effet, avec une spécificité élevée, il n'y aurait alors que très peu de faux positifs, limitant ainsi le nombre de patientes opérées à tort.

Notre population étant déjà une population dépistée par l'échographie (qui joue finalement le rôle de la sensibilité), il était plus judicieux de privilégier la spécificité pour cet examen complémentaire, afin de permettre le meilleur diagnostic possible.

Le critère d'évaluation principal était donc l'absence ou la présence d'un cancer ovarien déterminé selon l'examen anatomopathologique (gold standard) et la valeur des deux marqueurs tumoraux CA125 et HE4.

6. Critères de jugement secondaires

Parmi nos objectifs secondaires, nous souhaitons évaluer les algorithmes notamment RMI et ROMA. Nous avons donc établi comme objectifs secondaires:

- Evaluer l'utilisation d'algorithmes (RMI ou ROMA) dans la détection des cancers ovariens parmi les tumeurs ovariennes présumées bénignes.
- Déterminer le marqueur tumoral ou algorithme permettant la meilleure discrimination entre les tumeurs ovariennes bénignes et les tumeurs ovariennes malignes.
- Déterminer si l'utilisation d'un RMI modifié, associant RMI et HE4, permettrait une meilleure discrimination entre tumeurs bénignes et malignes.
- Evaluation des seuils de HE4 décrits dans la littérature.

Nos critères d'évaluations secondaires étaient donc respectivement:

- Absence ou présence de cancer ovarien déterminé par les algorithmes RMI, ROMA et RMI modifié (associant RMI et HE4).
- Meilleure courbe ROC (Sensibilité/1-Spécificité) pour un marqueur tumoral ou algorithme afin de déterminer quel outil serait le plus utile en pratique quotidienne.
- Meilleure courbe ROC (Sensibilité/1-Spécificité) pour un nouvel algorithme associant RMI et HE4.
- Meilleure sensibilité ou spécificité des seuils HE4 décrits dans la littérature.

7. Calcul du nombre de sujet nécessaire

Le CA125 est actuellement le marqueur tumoral le plus utilisé dans le cadre des cancers ovariens. Mais le marqueur HE4 semble être très prometteur dans le diagnostic de cancer ovarien.

Dans la plus récente des méta-analyses, publiée en 2013 par Ferraro (25), HE4 et CA125 avaient la même sensibilité de 79% (IC95% respectivement de 0,76-0,81 et 0,77-0,82). En revanche, il était mis en évidence une spécificité plus importante pour HE4 (93% ; IC95%=0,92-0,94) que pour CA125 (78% ; IC95%=0,76-0,80).

Cette différence de spécificité était également retrouvée dans la méta-analyse de Li en 2012 (24), avec une spécificité pour HE4 de 94% (IC95%=0,90-0,96) et de 78% pour CA125 (IC95%=0,73-0,83).

Nous souhaitons mettre en évidence une différence de spécificité entre HE4 et CA125 d'au moins 10% (respectivement de 94% et 84%). Avec une puissance de 80 %, un risque alpha de 5 % et sachant que la prévalence attendue de cancers ovariens est de 8,3 %, le nombre de sujets nécessaires était estimé à 162.

Les capacités de recrutement des 4 centres permettaient d'envisager l'inclusion de 250 patientes. Cet effectif permettait d'augmenter le nombre de malades (prévalence faible) et ainsi d'obtenir de meilleures estimations des sensibilités des différents marqueurs.

8. Analyses statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des variables recueillies. La description comprenait les effectifs et pourcentages de chaque modalité pour les variables qualitatives et les minimum, maximum, moyenne, écart-type et quartiles pour les variables quantitatives. Les analyses ont été réalisées sous le logiciel SAS ® version 9.3. Le risque de première espèce a été fixé à 5 %.

Critère principal : estimation des spécificités des marqueurs CA125 et HE4 et de leur intervalle de confiance à 95 %. Comparaison des deux spécificités au moyen d'un test du Chi-2 apparié de Mac-Nemar.

Critères secondaires :

- Estimation de la sensibilité pour les 2 marqueurs tumoraux
- Estimation des spécificités et sensibilités des algorithmes RMI, ROMA et RMI modifié et de leur intervalle de confiance à 95 %.
- Calcul des courbes ROC et aires sous les courbes des différents marqueurs et algorithmes au moyen de modèles de régression logistique.

Il n'y aura pas d'imputation faite sur les données manquantes. En absence de gold standard (données anatomopathologiques), les patientes concernées ne seront pas prises en compte dans les analyses.

9. Budget

Notre protocole de recherche a bénéficié d'un financement à hauteur de 58 696€ de la part du Centre Hospitalier Départemental de la Roche sur Yon. Les frais de dosages des marqueurs étaient évalués à 10 800€ :

- B60 pour le CA125, à la nomenclature, soit pour un coût du B à 0,27€, ce qui représente 4 050€ pour 250 patientes
- BHN100 pour HE4, acte hors nomenclature actuellement, ce qui représente 6 750€ pour 250 patientes

10. Aspects règlementaires

Notre protocole de recherche a eu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Nantes (Ouest IV) à la date d'avis initial du 9 décembre 2014, sous la référence 45/14, du Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé (CCTIRS) à la date d'avis du 11 mars 2015, et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) à la date d'autorisation du 6 mai 2015.

Résultats

1. Population étudiée

Nous avons inclus 250 patientes dans notre étude, sur la période du 11 mai 2015 au 12 mai 2016 (Figure 4) : 108 au CH de Saint-Nazaire (43,2%), 70 au CHU de Nantes (28%), 59 au CHD de La Roche sur Yon (23,6%) et 13 au CH de Cholet (5,2%). Parmi ces 250 patientes, 6 ont été incluses à tort par non-respect des critères d'inclusion: 2 pour présence d'ascite à l'échographie, 2 pour suspicion de masse maligne à l'échographie, 1 patiente était mineure et 1 patiente avait un taux plasmatique de BétaHCG toujours positif à moins d'un mois d'une interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.

Par ailleurs, 23 patientes ont ensuite été exclues: 6 patientes qui n'ont finalement pas été opérées, 10 patientes qui ont été opérées mais pour lesquelles il n'était pas retrouvé de kyste au moment de l'intervention, 5 qui n'ont pas eu de prélèvements per-opératoires à visées anatomopathologiques (exemple, réalisation d'une ovariectomie ou ponction d'un kyste, sans examen anatomopathologique qui est indispensable compte-tenu du critère de jugement principal) et 2 patientes qui n'ont pas été prélevées malgré leur inclusion dans le protocole. Un total de 221 patientes représente donc la population étudiée.

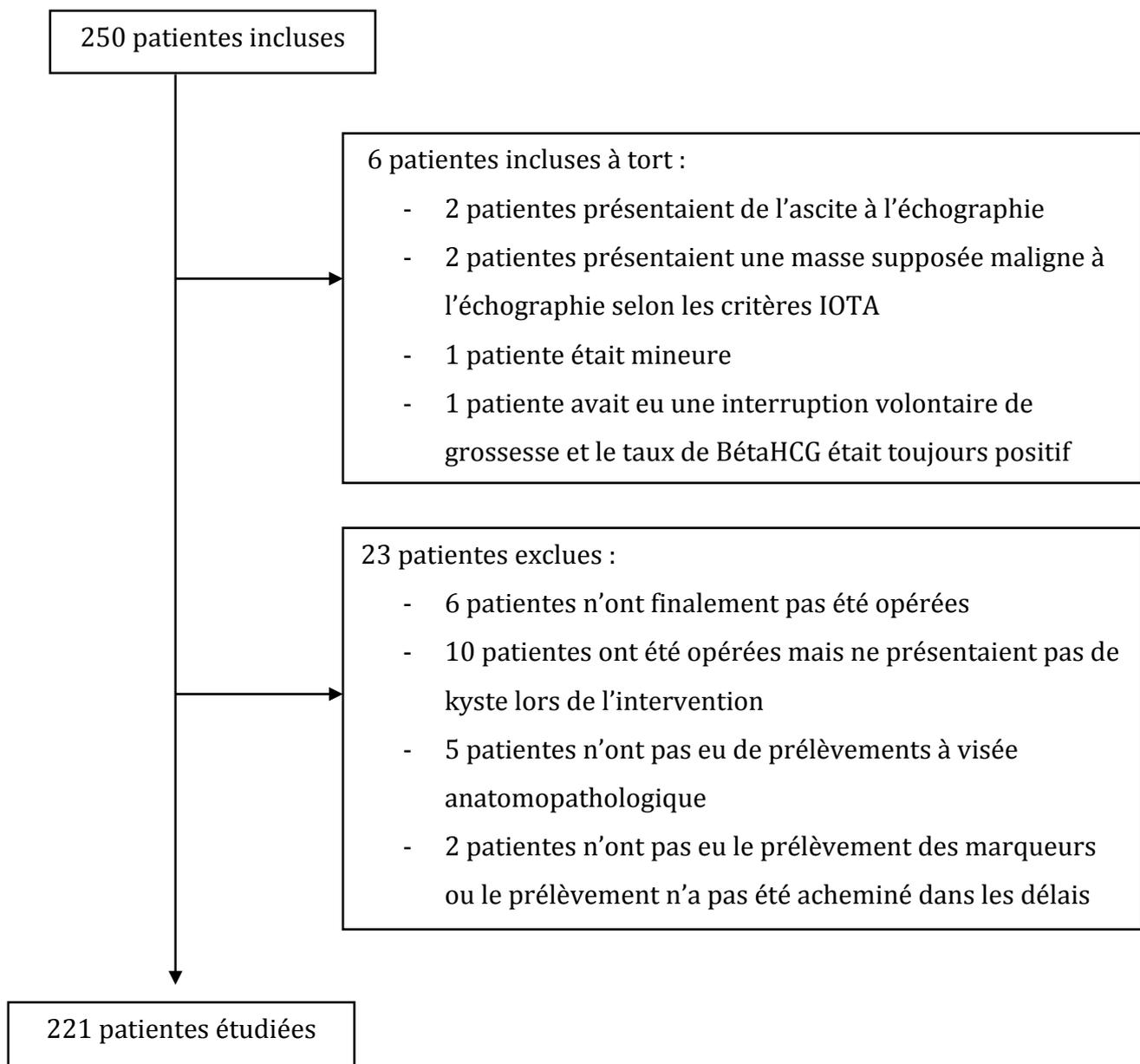


Figure 4 : Flow Chart

2. Caractéristiques générales des patientes

L'âge moyen était de 46 ans et 6 mois, et plus d'une patiente sur 3 était ménopausée (36,2%) (Tableau 2). Dix patientes avaient déjà eu une intervention chirurgicale pour une tumeur ovarienne et 16 avaient déjà été opérées d'une hystérectomie.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques

	N (%)
Age (années)	
Moyenne (écart-type)	46.5 (15.2)
[Minimum-Maximum]	[19-88]
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	
Moyenne (écart-type)	24.6 (4.9)
[Minimum-Maximum]	[14.9-39.8]
Patiente ménopausée	
Non	141 (63.8)
Oui	80 (36.2)
Tabagisme	
Non	155 (72.1)
Oui	60 (27.9)
Antécédents médicaux	
Hypertension artérielle	42 (19)
Insuffisance rénale	1 (0.5)
Antécédent personnel de cancer du sein	9 (4.1)
Antécédent personnel de cancer de l'ovaire	0 (0)
Antécédent familial de cancer du sein	25 (17.5)
Antécédent familial de cancer de l'ovaire	3 (2.2)
Antécédent familial BRCA1/BRCA2	0 (0)
Antécédents chirurgicaux	
Kystectomie	7 (3.2)
Annexectomie	3 (1.4)
Hystérectomie	16 (7.2)
Appendicectomie	53 (24)

Parmi les 141 patientes non ménopausées, la contraception utilisée était connue pour 111 d'entre elles, et la pilule œstro-progestative était la contraception la plus utilisée (17,1%) (Tableau 3).

Tableau 3 : Contraception et symptômes des patientes

	N (%)
Contraception utilisée	
Pilule œstro-progestative	19 (17.1)
Pilule progestative seule	9 (8.1)
Dispositif intra-utérin en cuivre	16 (14.4)
Dispositif intra-utérin hormonal	11 (9.9)
Implant sous-cutané hormonal	4 (3.6)
Contraception hormonale locale : patch, anneau intravaginal	1 (0.9)
Autres: préservatif, spermicides, ligature des trompes	5 (4.5)
Absence de contraception	46 (41.4)
Traitement hormonal substitutif de la ménopause	
Non	60 (90.9)
Oui	6 (9.1)
Patiente symptomatique	
Non	124 (56.4)
Oui	96 (43.6)
- Douleurs pelviennes	70 (72.9)
- Pesanteur pelvienne	10 (10.4)
- Gêne pelvienne	21 (21.9)
- Troubles urinaires	12 (12.5)

Parmi les 80 patientes ménopausées, 6 patientes mentionnaient la prise d'un traitement hormonal substitutif.

Parmi les 96 patientes symptomatiques, 70 présentaient des douleurs pelviennes plutôt chroniques alors que 12,5% (12/96) d'entre elles avaient une symptomatologie urinaire. Pour une seule patiente, il n'était pas mentionné si elle avait présenté des symptômes en rapport avec la lésion ovarienne.

3. Compte-rendus anatomopathologiques

Nous avons retrouvé 209 lésions ovariennes bénignes (94,6%) et 12 tumeurs malignes (5,4%) (Tableau 4).

Tableau 4 : Types histologiques des kystes

	N (%)
Tumeurs bénignes	209 (94.6)
Cystadénome papillaire séreux	78 (35.3)
Tératome mature ou kyste dermoïde	44 (19.9)
Kyste endométriosique ou endométriome	24 (10.9)
Cystadénome papillaire mucineux	21 (9.5)
Kyste fonctionnel ou du corps jaune	17 (7.7)
Kyste paratubaire	8 (3.6)
Kyste d'inclusion	7 (3.2)
Fibrome ovarien	5 (2.3)
Fibrothécome ovarien	3 (1.4)
Hématome ovarien	1 (0.5)
Lutéal ou endométriome	1 (0.5)
Tumeurs malignes	12 (5.4)
Tumeur séreuse borderline	7 (3.2)
Tumeur mucineuse borderline	2 (0.9)
Tumeur séreuse maligne: adénocarcinome	2 (0.9)
Tumeur endométrioïde borderline	1 (0.5)

Concernant les 12 tumeurs malignes, 2 patientes présentaient un cancer à type d'adénocarcinome et 10 présentaient une tumeur borderline.

4. Analyse globale des marqueurs et algorithmes

A. Analyse selon le caractère bénin ou malin/borderline de la tumeur

L'âge, l'indice de masse corporelle ou le statut ménopausique n'étaient pas des facteurs associés de manière significative au caractère bénin ou malin de la tumeur (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques selon le caractère bénin ou malin de la tumeur

	Bénigne N=209	Borderline/maligne N=12	Total N (%)	p
Age (années)				
Moyenne (écart-type)	46.2 (15.1)	53.1 (16.3)	46.5 (15.2)	0.14
[Minimum-Maximum]	[19-88]	[25-79]	[19-88]	
Indice de masse corporelle (kg/m ²)				
Moyenne (écart-type)	24.6 (4.8)	24.8 (5.7)	24.6 (4.9)	0.95
[Minimum-Maximum]	[14.9-39.8]	[17.3-35.5]	[14.9-39.8]	
Patiente ménopausée				
Non	136 (65.1)	5 (41.7)	141 (63.8)	0.13
Oui	73 (34.9)	7 (58.3)	80 (36.2)	

En revanche, la moyenne des marqueurs CA125 et HE4 et celle des algorithmes RMI et ROMA était significativement plus élevée dans le groupe malin que dans le groupe bénin (Tableau 6).

De plus, les différents seuils utilisés pour le CA125, HE4, RMI et ROMA étaient tous également retrouvés comme facteurs associés de manière significative au caractère bénin ou malin de la tumeur (Tableau 6).

Tableau 6 : Marqueurs tumoraux et algorithmes selon le caractère bénin ou malin de la tumeur

	Bénigne N=209 (%)	Borderline/maligne N=12 (%)	Total N (%)	p
CA125 (U/mL)				
Moyenne (écart-type)	19.5 (17.8)	127.3 (175)	25.4 (49.3)	<0.001
[Minimum-Maximum]	[3-167]	[9-598]	[3-598]	
CA125 <35 U/mL				
Non	20 (9.6)	8 (66.7)	28 (12.7)	<0.001
Oui	189 (90.4)	4 (33.3)	193 (87.3)	
HE4 (pmol/L)				
Moyenne (écart-type)	55.4 (16.9)	113.3 (77.3)	58.5 (27.2)	<0.001
[Minimum-Maximum]	[25.4-152.5]	[65.7-305.5]	[25.4-305.5]	
HE4 < seuil du laboratoire Roche selon l'âge (pmol/L)				
Non	24 (11.5)	8 (66.7)	32 (14.5)	<0.001
Oui	185 (88.5)	4 (33.3)	189 (85.5)	
HE4 < seuil de 70pmol/L en pré-ménopause et de 140pmol/L en post-ménopause				
Non	18 (8.6)	6 (50)	24 (10.9)	<0.001
Oui	191 (91.4)	6 (50)	197 (89.1)	
Score RMI				
	N=208	N=10	N=218	
Moyenne (écart-type)	22.4 (42.3)	342.1 (534)	37.1 (134.3)	<0.001
[Minimum-Maximum]	[0-315]	[0-1794]	[0-1794]	
Score RMI > 200				
Non	206 (99)	6 (60)	212 (97.2)	<0.001
Oui	2 (1)	4 (40)	6 (2.8)	
Score ROMA				
Moyenne (écart-type)	10.6 (6.6)	35.7 (25.3)	12 (10.3)	<0.001
[Minimum-Maximum]	[2.2-49.3]	[13.0-90.9]	[2.2-90.9]	
Score ROMA > ou égal au seuil de 11,4% en pré-ménopause et de 29,9% en post-ménopause				
Non	174 (83.3)	3 (25)	177 (80.1)	<0.001
Oui	35 (16.7)	9 (75)	44 (19.9)	

Le taux de CA125 était significativement plus élevé dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (127,3U/mL vs 19,5U/mL, $p<0,001$) (Tableau 6). Le pourcentage de patientes avec un taux de CA125 supérieur au seuil de 35U/mL était aussi significativement plus élevé dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (66,7% vs 9,6%, $p<0,001$).

Concernant le taux d'HE4, celui-ci était significativement plus élevé dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (113,3pmol/L vs 55,4pmol/L, $p<0,001$) (Tableau 6).

Le pourcentage de patientes avec un taux d'HE4 supérieur au seuil déterminé en fonction de l'âge par le laboratoire Roche Diagnostics était significativement supérieur dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (66,7% vs 11,5%, $p<0,001$).

De même, s'il était utilisé le seuil de 70pmol/L chez les patientes en pré-ménopause et 140pmol/L chez les patientes en post-ménopause, le pourcentage de patientes avec un taux d'HE4 supérieur à ces seuils était significativement plus grand dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (50% vs 8,6%, $p<0,001$).

Concernant le score RMI, pour 3 patientes, les informations du compte-rendu échographique étaient insuffisamment renseignées pour pouvoir le calculer. Ce score n'a donc pu être établi que pour 218 des 221 patientes.

Parmi ces 3 patientes, 2 patientes présentaient une tumeur borderline et 1 patiente une tumeur bénigne (Tableau 6). Le score RMI était significativement plus élevé dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (342,1 vs 22,4, $p<0,001$).

Le pourcentage de patientes avec un score RMI supérieur à 200 était aussi significativement plus élevé dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (40% vs 1%, $p<0,001$).

Concernant l'algorithme ROMA, celui-ci était significativement plus élevé dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (35,7% vs 10,6%, $p<0,001$) (Tableau 6).

De même, le pourcentage de patientes avec un score ROMA supérieur ou égal à 11,4% chez les patientes pré-ménopausées et 29,9% chez les patientes ménopausées, était significativement plus important dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (75% vs 16,7%, $p<0,001$).

B. Analyse en différenciant le caractère malin et borderline des tumeurs

Nous avons également réalisé une analyse des marqueurs et algorithmes en différenciant les tumeurs malignes et les tumeurs borderline, mais il n'a pas pu être réalisé de tests statistiques compte-tenu d'effectifs trop faibles notamment dans le groupe malin (N=2) (Tableau 7).

L'âge était plus élevé dans le groupe malin que dans le groupe borderline qui était lui-même plus élevé que dans le groupe bénin. De même, il y avait davantage de patientes ménopausées dans le groupe malin (100%), que dans le groupe borderline (50%) et que dans le groupe bénin (34,9%).

Les taux de CA125 et HE4, ainsi que les scores RMI et ROMA étaient plus élevés dans le groupe malin que dans le groupe borderline, mais il n'a pas pu être réalisé de tests statistiques compte-tenu du faible effectif du groupe malin.

Les 2 patientes du groupe tumeur maligne, dont l'examen anatomopathologique retrouvait un adénocarcinome, avait un CA125 supérieur au seuil de 35U/mL, un HE4 supérieur au seuil déterminé en fonction de l'âge par le laboratoire Roche Diagnostics, mais également au seuil de 140pmol/L (seuil déterminé en fonction du statut ménopausique) (Tableau 7). De même, ces 2 patientes avaient un RMI supérieur à 200 et un ROMA supérieur au seuil de 29,9% (seuil du score ROMA chez les patientes ménopausées).

Dans le groupe borderline, 6 patientes sur 10 avaient un CA125 supérieur au seuil de 35U/mL et un HE4 supérieur au seuil selon l'âge, et 4 patientes sur 10 avaient un HE4 supérieur au seuil selon le statut ménopausique. Le RMI était supérieur à 200 pour 2 patientes sur 8 (25%), avec 2 patientes présentant une tumeur borderline pour lesquelles le score RMI n'a pu être calculé faute de renseignements échographiques suffisants. Le score ROMA était lui supérieur au seuil en fonction du statut ménopausique pour 7 patientes parmi les 10.

Tableau 7 : Description des marqueurs et algorithmes selon le caractère bénin, borderline ou malin de la tumeur

	Bénigne N=209 (%)	Borderline N=10 (%)	Maligne N=2 (%)	Total N=221 (%)
Age (années)				
Moyenne (écart-type)	46.2 (15.1)	50.8 (17)	64.5 (4.9)	46.5 (15.2)
[Minimum-Maximum]	[19-88]	[25-79]	[61-68]	[19-88]
Patiente ménopausée	73 (34.9)	5 (50)	2 (100)	80 (36.2)
CA125 (U/mL)				
Moyenne (écart-type)	19.5 (17.8)	80.3 (101.8)	362.5 (333)	25.4 (49.3)
[Minimum-Maximum]	[3-167]	[9-347]	[127-598]	[3-598]
CA125 <35 U/mL				
Non	20 (9.6)	6 (60)	2 (100)	28 (12.7)
Oui	189 (90.4)	4 (40)	0 (0)	193 (87.3)
HE4 (pmol/L)				
Moyenne (écart-type)	55.4 (16.9)	81.2 (14.8)	273.6 (45.1)	58.5 (27.2)
[Minimum-Maximum]	[25.4-152.5]	[65.7-102.5]	[241.7-305.5]	[25.4-305.5]
HE4 < seuil du laboratoire Roche selon l'âge (pmol/L)				
Non	24 (11.5)	6 (60)	2 (100)	32 (14.5)
Oui	185 (88.5)	4 (40)	0 (0)	189 (85.5)
HE4 < seuil de 70pmol/L en pré-ménopause et de 140pmol/L en post-ménopause				
Non	18 (8.6)	4 (40)	2 (100)	24 (10.9)
Oui	191 (91.4)	6 (60)	0 (0)	197 (89.1)
Score RMI				
	N=208	N=8	N=2	N=218
Moyenne (écart-type)	22.4 (42.3)	155.8 (160)	1087.5 (999.1)	37.1 (134.3)
[Minimum-Maximum]	[0-315]	[0-459]	[381-1794]	[0-1794]
Score RMI > 200				
Non	206 (99)	6 (75)	0 (0)	212 (97.2)
Oui	2 (1)	2 (25)	2 (100)	6 (2.8)
Score ROMA				
Moyenne (écart-type)	10.6 (6.6)	25.7 (10.7)	85.6 (7.5)	12 (10.3)
[Minimum-Maximum]	[2.2-49.3]	[13.0-43.4]	[80.3-90.9]	[2.2-90.8]
Score ROMA > ou égal au seuil de 11,4% en pré-ménopause et de 29,9% en post-ménopause				
Non	174 (83.3)	3 (30)	0 (0)	177 (80.1)
Oui	35 (16.7)	7 (70)	2 (100)	44 (19.9)

C. Analyse en tenant compte du statut ménopausique

Nous avons également évalué les marqueurs selon le statut ménopausique. Les effectifs étant également trop faibles pour pouvoir faire des analyses statistiques. Chez les 141 patientes pré-ménopausiques, nous avons retrouvé 5 tumeurs borderline qui étaient des tumeurs séreuses borderline et 136 tumeurs bénignes (Tableau 8).

Tableau 8 : Description des marqueurs selon les patientes ayant un statut pré-ménopausique

	Bénin N=136 (%)	Borderline/Malin N=5 (%)	Total N=141 (%)
CA125 <35 U/mL			
Non	17 (12.5)	4 (80)	21 (14.9)
Oui	119 (87.5)	1 (20)	120 (85.1)
HE4 < seuil du laboratoire Roche selon l'âge (pmol/L)			
Non	20 (14.7)	5 (100)	25 (17.7)
Oui	116 (85.3)	0 (0)	116 (82.3)
HE4 < seuil de 70pmol/L en pré-ménopause			
Non	17 (12.5)	4 (80)	21 (14.9)
Oui	119 (87.5)	1 (20)	120 (85.1)
Score RMI > 200			
Non	134 (99.3)	3 (100)	137 (99.3)
Oui	1 (0.7)	0 (0)	1 (0.7)
Total	135 (100)	3 (100)	138 (100)
Score ROMA > ou égal au seuil de 11,4% en pré-ménopause			
Non	103 (75.7)	0 (0)	103 (73)
Oui	33 (24.3)	5 (100)	38 (27)

Le pourcentage de patientes avec un taux de CA125 supérieur à 35U/mL et un taux de HE4 supérieur au seuil déterminé en fonction du statut ménopausique à savoir dans cette étude fixé à 70pmol/L, était plus important dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (80% vs 12,5% pour les 2 marqueurs).

La proportion de patientes avec un taux d'HE4 supérieur aux seuils déterminés en fonction de l'âge par le laboratoire Roche Diagnostics était également plus importante dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (100% vs 14,7%).

Concernant le score RMI, le pourcentage de patientes ayant un score supérieur à 200 était identique entre les 2 groupes malin/borderline et bénin (0% vs 0,7%).

Enfin, concernant le score ROMA, le pourcentage de patientes pré-ménopausées avec un score supérieur ou égal à 11,4% était supérieur dans le groupe malin/borderline par rapport au groupe bénin (100% vs 24,3%).

Ces résultats dans le groupe pré-ménopause sont donc identiques à ceux de la population globale en dehors du score RMI, mais cela ne peut être affirmé avec certitude en l'absence de test statistique.

Concernant les patientes ménopausées, nous retrouvons 7 patientes dans le groupe malin/borderline, avec 2 patientes présentant une tumeur maligne à type d'adénocarcinome et 5 patientes présentant une tumeur borderline (2 tumeurs séreuses borderline, 2 tumeurs mucineuses borderline et 1 tumeur endométrioïde borderline) (Tableau 9).

Le pourcentage de patientes ménopausées avec un taux de CA125 supérieur à 35U/mL était supérieur dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (57,1% vs 4,1%).

Concernant le marqueur HE4, la proportion de patientes dont le taux d'HE4 était supérieur au seuil déterminé en fonction de l'âge par le laboratoire Roche Diagnostics était plus grande dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (42,9% vs 5,5%). De même, cette proportion de patientes était également plus importante dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin, si le seuil de 140pmol/L était utilisé (car patientes ménopausées) (28,6% vs 1,4%).

Le pourcentage de patientes avec un score RMI supérieur à 200 était plus grand dans le groupe malin/borderline que dans le groupe bénin (57,1% vs 1,4%).

Enfin, concernant le score ROMA, le pourcentage de patientes avec un score ROMA supérieur ou égal à 29,9% (car patientes ménopausées) était plus important dans le groupe malin/borderline, que dans le groupe bénin (57,1% vs 2,1%).

Tableau 9 : Description des marqueurs selon les patientes ayant un statut post-ménopausique

	Bénin N=73 (%)	Borderline/Malin N=7 (%)	Total N=80 (%)
CA125 <35 U/mL			
Non	3 (4.1)	4 (57.1)	7 (8.8)
Oui	70 (95.9)	3 (42.9)	73 (91.3)
HE4 < seuil du laboratoire Roche selon l'âge (pmol/L)			
Non	4 (5.5)	3 (42.9)	7 (8.8)
Oui	69 (94.5)	4 (57.1)	73 (91.3)
HE4 < seuil de 140pmol/L en post-ménopause			
Non	1 (1.4)	2 (28.6)	3 (3.8)
Oui	72 (98.6)	5 (71.4)	77 (96.3)
Score RMI > 200			
Non	72 (98.6)	3 (42.9)	75 (93.8)
Oui	1 (1.4)	4 (57.1)	5 (6.3)
Score ROMA > ou égal au seuil de 29,9% en post-ménopause			
Non	71 (97.3)	3 (42.9)	74 (92.5)
Oui	2 (2.7)	4 (57.1)	6 (7.5)

Ces résultats chez les patientes ménopausées vont donc dans le même sens que ceux de la population globale, mais nous ne pouvons pas le confirmer, faute de test statistique.

5. Analyse spécifique de chaque marqueur et algorithme

A. CA125

Nous nous sommes donc intéressés à chaque marqueur et algorithme individuellement en évaluant leurs caractéristiques et notamment leur spécificité, les courbes ROC et leurs aires sous la courbe.

Concernant le CA125, une spécificité de 90,4% était mesurée sur la population globale, avec une spécificité plus faible chez les patientes non ménopausées (87,5%) et supérieure chez les patientes ménopausées (95,9%) (Tableau 10).

Tableau 10 : Performances diagnostiques du CA125 selon le seuil de 35U/mL

	Global (N=221)	Pré ménopause (N=141)	Post ménopause (N=80)
Sensibilité	66.7 [34.9-90.1]	80 [28.4-99.5]	57.1 [18.4-90.1]
Spécificité	90.4 [85.6-94.1]	87.5 [80.7-92.5]	95.9 [88.5-99.1]
RV+	6.97 [3.91-12.41]	6.4 [3.43-11.95]	13.9 [3.86-50.03]
RV-	0.37 [0.17-0.82]	0.23 [0.04-1.32]	0.45 [0.19-1.05]
VPP	28.6 [13.2-48.7]	19 [5.4-41.9]	57.1 [18.4-90.1]
VPN	97.9 [94.8-99.4]	99.2 [95.4-100]	95.9 [88.5-99.1]
Prévalence	5.4 [2.8-9.3]	3.5 [1.2-8.1]	8.8 [3.6-17.2]

L'aire sous la courbe ROC du CA125 était calculée à 0,82 (Figure 5).

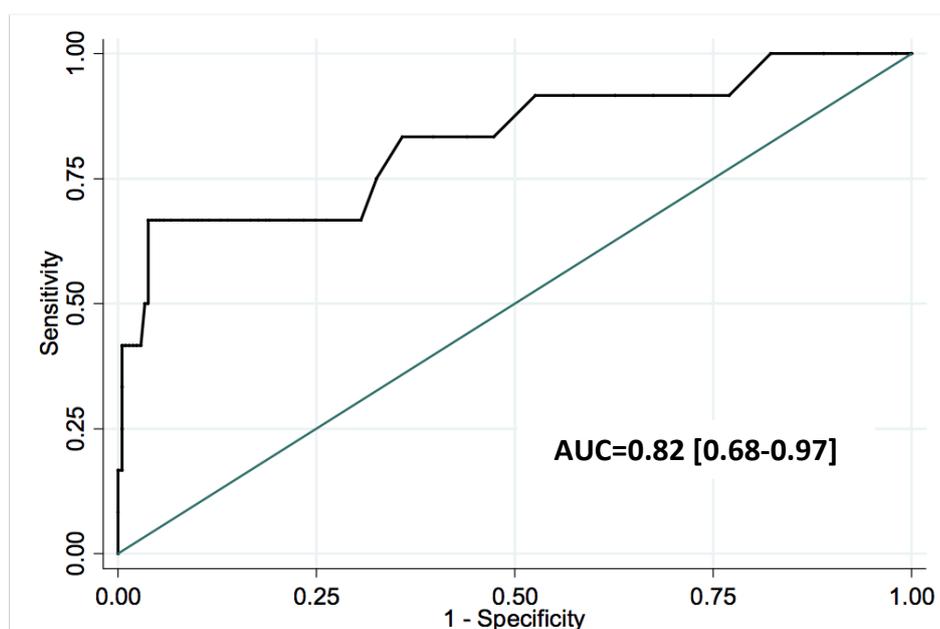


Figure 5: Courbe ROC du CA125

B. HE4

Concernant HE4, nous avons également analysé les performances diagnostiques du marqueur selon les 2 seuils discutés précédemment, à savoir le seuil proposé par le laboratoire Roche Diagnostics dépendant de l'âge de la patiente, et le seuil communément utilisé dans la littérature, à savoir 70pmol/L pour les patientes pré-ménopausées, et 140pmol/L pour les patientes en post-ménopause.

La spécificité était meilleure en utilisant le seuil déterminé par le statut ménopausique plutôt que le seuil proposé par le laboratoire selon l'âge de la patiente, avec respectivement chez les patientes en population globale, chez les patientes en pré-ménopause et les patientes en post-ménopause une spécificité de 91,4%, 87,5% et 98,6% *versus* 88,5%, 85,3% et 94,5% (Tableaux 11 et 12).

Tableau 11 : Performances diagnostiques de HE4 selon le seuil du laboratoire Roche selon l'âge

	Global (N=221)	Pré ménopause (N=141)	Post ménopause (N=80)
Sensibilité	66.7 [34.9-90.1]	100 [47.8-100]	42.9 [9.9-81.6]
Spécificité	88.5 [83.4-92.5]	85.3 [78.2-90.8]	94.5 [86.6-98.5]
RV+	5.81 [3.35-10.06]	6.8 [4.54-10.19]	7.82 [2.17-28.14]
RV-	0.38 [0.17-0.84]	0 [-.]	0.6 [0.32-1.15]
VPP	25.0 [11.5-43.4]	20 [6.8-40.7]	42.9 [9.9-81.6]
VPN	97.9 [94.7-99.4]	100 [96.9-100]	94.5 [86.6-98.5]
Prévalence	5.4 [2.8-9.3]	3.5 [1.2-8.1]	8.8 [3.6-17.2]

Tableau 12 : Performances diagnostiques de HE4 selon le seuil de 70pmol/L en pré-ménopause et 140pmol/L en post-ménopause

	Global (N=221)	Pré ménopause (N=141)	Post ménopause (N=80)
Sensibilité	50.0 [21.1-78.9]	80 [28.4-99.5]	28.6 [3.7-71]
Spécificité	91.4 [86.7-94.8]	87.5 [80.7-92.5]	98.6 [92.6-100]
RV+	5.81 [2.83-11.90]	6.4 [3.43-11.95]	20.86 [2.15-202.24]
RV-	0.55 [0.31-0.96]	0.23 [0.04-1.32]	0.72 [0.45-1.16]
VPP	25.0 [9.8-46.7]	19 [5.4-41.9]	66.7 [9.4-99.2]
VPN	97.0 [93.5-98.9]	99.2 [95.4-100]	93.5 [85.5-97.9]
Prévalence	5.4 [2.8-9.3]	3.5 [1.2-8.1]	8.8 [3.6-17.2]

La courbe ROC dépend de la valeur brute du marqueur et non des seuils pré-établis. Il n'existe donc qu'une seule courbe ROC pour le marqueur HE4, malgré l'utilisation par exemple de 2 seuils différents ensuite en tant que test diagnostique. Nous avons donc établi une courbe ROC pour ce marqueur HE4, avec une aire sous la courbe ROC qui a été calculée à 0,91 (Figure 6).

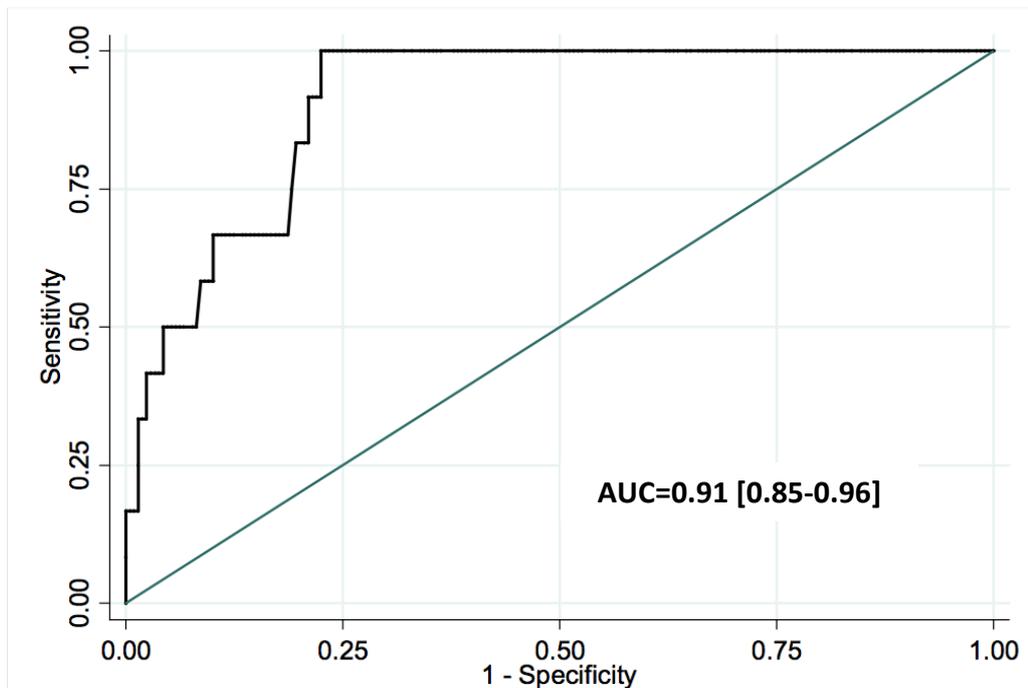


Figure 6: Courbe ROC de HE4

C. RMI

Concernant l'algorithme RMI, pour un seuil de 200, nous retrouvons une spécificité de 99%, avec une spécificité évaluée à 99,3% chez les patientes pré-ménopausées et 98,6% chez celles ménopausées (Tableau 13).

Tableau 13 : Performances diagnostiques du score RMI selon le seuil de 200

	Global (N=218)	Pré ménopause (N=138)	Post ménopause (N=80)
Sensibilité	40.0 [12.2-73.8]	0 [0-70.8]	57.1 [18.4-90.1]
Spécificité	99.0 [96.6-99.9]	99.3 [95.9-100]	98.6 [92.6-100]
RV+	41.6 [8.6-200.8]	0 [-.]	41.71 [5.37-323.87]
RV-	0.61 [0.37-1.01]	1.01 [0.99-1.02]	0.43 [0.18-1.02]
VPP	66.7 [22.3-95.7]	0 [0-97.5]	80 [28.4-99.5]
VPN	97.2 [93.9-99]	97.8 [93.7-99.5]	96 [88.8-99.2]
Prévalence	4.6 [2.2-8.3]	2.2 [.5-6.2]	8.8 [3.6-17.2]

L'aire sous la courbe ROC pour l'algorithme RMI était mesurée à 0,88 (Figure 7).

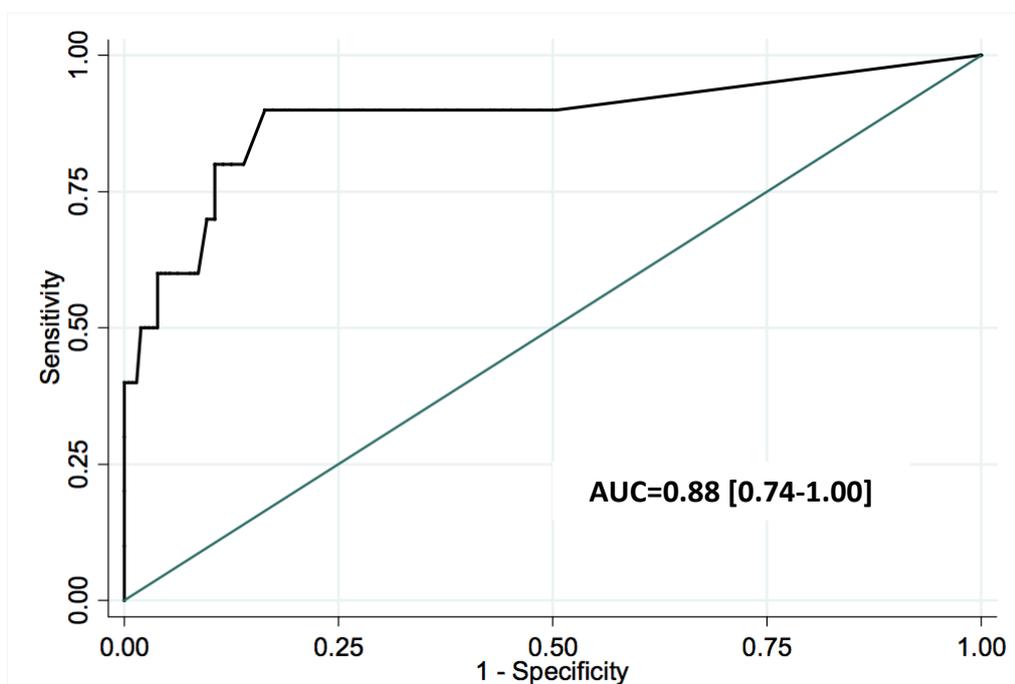


Figure 7 : Courbe ROC du score RMI

D. ROMA

Concernant l'algorithme ROMA, il était retrouvé une spécificité globale de 83,3% avec une différence assez marquée entre le groupe pré-ménopause, avec une spécificité évaluée à 75,7%, et le groupe post-ménopause, avec une spécificité de 97,3% (Tableau 14).

Tableau 14 : Performances diagnostiques du score ROMA selon le seuil de 11,4% en pré-ménopause et 29,9% en post-ménopause

	Global (N=221)	Pré ménopause (N=141)	Post ménopause (N=80)
Sensibilité	75.0 [42.8-94.5]	100 [47.8-100]	57.1 [18.4-90.1]
Spécificité	83.3 [77.5-88]	75.7 [67.6-82.7]	97.3 [90.5-99.7]
RV+	4.48 [2.87-6.99]	4.12 [3.06-5.55]	20.86 [4.61-94.4]
RV-	0.30 [0.11-0.80]	0 [-.]	0.44 [0.19-1.04]
VPP	20.5 [9.8-35.3]	13.2 [4.4-28.1]	66.7 [22.3-95.7]
VPN	98.3 [95.1-99.6]	100 [96.5-100]	95.9 [88.6-99.2]
Prévalence	5.4 [2.8-9.3]	3.5 [1.2-8.1]	8.8 [3.6-17.2]

L'aire sous la courbe ROC était quant à elle calculée à 0,92 pour l'algorithme ROMA (Figure 8).

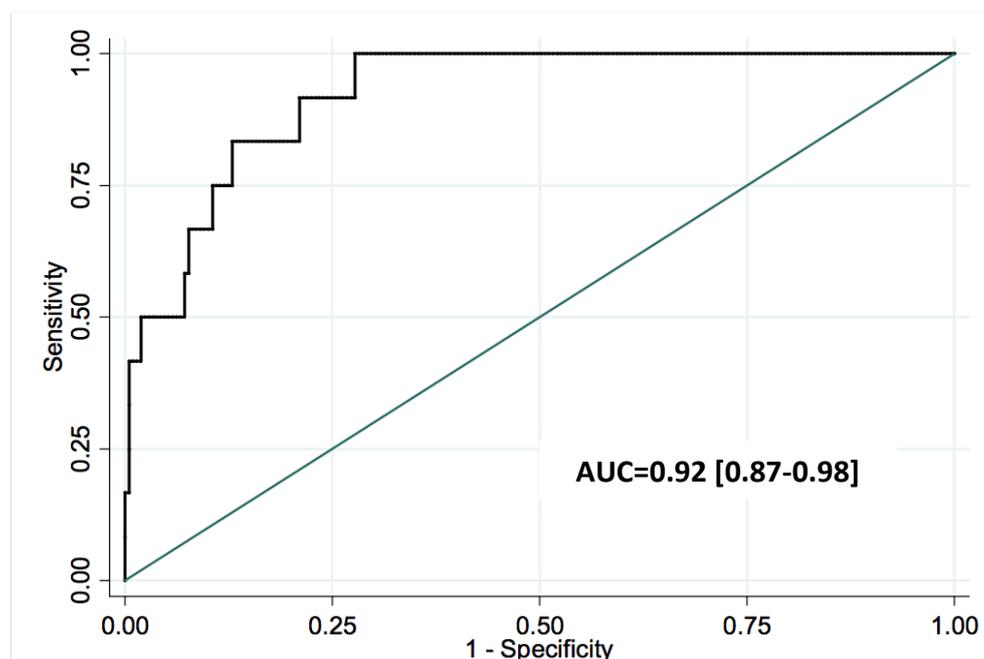


Figure 8 : Courbe ROC du score ROMA

E. Association CA125 + HE4

Nous souhaitons également analyser la performance de l'association des 2 marqueurs CA125 et HE4 sans algorithme, simplement en associant le caractère normal ou anormal en fonction du seuil. Pour établir la spécificité et la sensibilité de l'association des marqueurs, nous avons considéré comme anormal, un résultat de CA125 supérieur au seuil de 35 U/L associé à une valeur d'HE4 supérieur au seuil selon l'âge ou le statut ménopausique. Etait considéré comme normal, tout autre résultat, à savoir donc même si un des marqueurs était supérieur au seuil tant que l'autre était inférieur au seuil, le résultat était considéré comme normal.

Nous retrouvons une spécificité de 99% sur la population globale en utilisant le seuil de 35U/L pour le CA125 et le seuil déterminé par le laboratoire Roche selon l'âge, avec une spécificité de 99,3% chez les patientes en pré-ménopause, et de 98,6% chez les patientes en post-ménopause (Tableau 15).

Tableau 15 : Performances diagnostiques de l'association CA125 et HE4 selon le seuil du laboratoire Roche selon l'âge

	Global (N=221)	Pré ménopause (N=141)	Post ménopause (N=80)
Sensibilité	50 [21.1-78.9]	80 [28.4-99.5]	28.6 [3.7-71]
Spécificité	99 [96.6-99.9]	99.3 [96-100]	98.6 [92.6-100]
RV+	52.25 [11.77-232.02]	108.8 [14.71-804.99]	20.86 [2.15-202.24]
RV-	.5 [.29-.89]	0.2 [0.03-1.16]	0.72 [0.45-1.16]
VPP	75 [34.9-96.8]	80 [28.4-99.5]	66.7 [9.4-99.2]
VPN	97.2 [94-99]	99.3 [96-100]	93.5 [85.5-97.9]
Prévalence	5.4 [2.8-9.3]	3.5 [1.2-8.1]	8.8 [3.6-17.2]

Nous avons également évalué l'association du CA125 et d'HE4 avec les seuils de 70pmol/L chez les patientes pré-ménopausées et de 140pmol/L chez les patientes ménopausées (Tableau 16). Nous retrouvons une spécificité de 99,5% sur la population globale, une spécificité de 100% dans le groupe pré-ménopause et de 98,6% dans le groupe post-ménopause.

Tableau 16 : Performances diagnostiques de l'association CA125 et HE4 selon le seuil de 70pmol/L en pré-ménopause et 140pmol/L en post-ménopause

	Global (N=221)	Pré ménopause (N=141)	Post ménopause (N=80)
Sensibilité	50 [21.1-78.9]	80 [28.4-99.5]	28.6 [3.7-71]
Spécificité	99.5 [97.4-100]	100 [97.3-100]	98.6 [92.6-100]
RV+	104.5 [13.65-800.05]	-	20.86 [2.15-202.24]
RV-	0.5 [0.29-0.88]	0.2 [0.03-1.15]	0.72 [0.45-1.16]
VPP	85.7 [42.1-99.6]	100 [39.8-100]	66.7 [9.4-99.2]
VPN	97.2 [94-99]	99.3 [96-100]	93.5 [85.5-97.9]
Prévalence	5.4 [2.8-9.3]	3.5 [1.2-8.1]	8.8 [3.6-17.2]

L'aire sous la courbe (AUC) de la courbe ROC de l'association du CA125 et de HE4 était calculée à 0,92 (Figure 9).

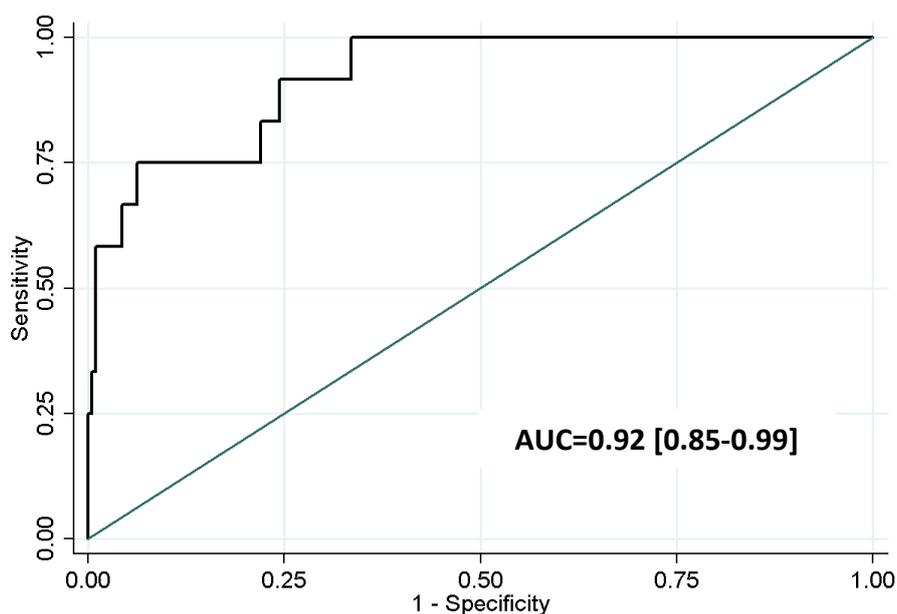


Figure 9 : Courbe ROC de l'association des marqueurs CA125 + HE4

6. Comparaison des marqueurs et algorithmes

A. Comparaison des spécificités des marqueurs et algorithmes

S'agissant du critère de jugement principal, nous avons regroupé les différentes spécificités des différents marqueurs et algorithmes afin de mieux pouvoir les comparer (Tableau 17).

Tableau 17 : Spécificités des marqueurs et algorithmes dans la population globale et selon le statut ménopausique (en %)

	Spécificité sur la population globale	Spécificité chez les patientes pré-ménopausiques	Spécificité chez les patientes post-ménopausiques
CA125	90.4 [85.6-94.1]	87.5 [80.7-92.5]	95.9 [88.5-99.1]
HE4 avec seuils du laboratoire	88.5 [83.4-92.5]	85.3 [78.2-90.8]	94.5 [86.6-98.5]
HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L	91.4 [86.7-94.8]	87.5 [80.7-92.5]	98.6 [92.6-100]
RMI	99.0 [96.6-99.9]	99.3 [95.9-100]	98.6 [92.6-100]
ROMA	83.3 [77.5-88]	75.7 [67.6-82.7]	97.3 [90.5-99.7]
CA125 + HE4 avec seuils du laboratoire	99 [96.6-99.9]	99.3 [96-100]	98.6 [92.6-100]
CA125 + HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L	99.5 [97.4-100]	100 [97.3-100]	98.6 [92.6-100]

Les spécificités ont été comparées 2 à 2, afin de répondre à notre objectif principal, sur la population globale (Tableau 18), chez les patientes pré-ménopausées (Tableau 19) et les patientes ménopausées (Tableau 20).

Concernant notre critère de jugement principal, la spécificité du CA125 n'était significativement pas différente de celle d'HE4 que ce soit sur la population globale ou selon le statut ménopausique et que ce soit avec le seuil d'HE4 déterminé en fonction de l'âge par le laboratoire Roche ou celui déterminé par le statut ménopausique (Tableaux 18-19-20).

En revanche l'association CA125 et HE4, que ce soit avec le seuil selon l'âge ou le statut ménopausique avait une spécificité significativement supérieure à celle du CA125 ou de HE4 pris séparément ($p < 0,001$) sur la population globale et chez les patientes pré-ménopausiques (Tableaux 18-19).

Tableau 18 : Comparaison des spécificités des marqueurs et algorithmes dans la population globale

	CA125 (Sp=90.4)	HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=88.5)	HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=91.4)	RMI (Sp=99.0)	ROMA (Sp=83.3)	CA125 + HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=99.0)	CA125 + HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=99.5)
CA125 (Sp=90.4)							
HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=88.5)	0.63						
HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=91.4)	0.87						
RMI (Sp=99.0)	<0.001	<0.001	<0.001				
ROMA (Sp=83.3)	0.04	0.01	<0.001	<0.001			
CA125 + HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=99.0)	<0.001	<0.001	<0.001	1	<0.001		
CA125 + HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=99.5)	<0.001	<0.001	<0.001	1	<0.001	1	

Sp = spécificité exprimée en %

Concernant les spécificités des algorithmes, celle du RMI était significativement plus élevée que celle du CA125, d'HE4 ou de ROMA, sur la population globale ou chez les patientes pré-ménopausiques ($p < 0,001$) (Tableaux 18 et 19). En revanche, il n'était pas retrouvé de différence significative dans la population ménopausée (Tableau 20). De même, il n'existait pas de différence significative entre la spécificité du RMI et celle de l'association CA125 et HE4.

La spécificité de l'algorithme ROMA était significativement plus basse que celle du CA125, d'HE4, du RMI mais également de l'association CA125 et HE4 sur la population globale et chez les patientes non ménopausées (Tableaux 18 et 19). Il n'était en revanche pas retrouvé de différence significative dans le groupe de patientes ménopausées (Tableau 20).

Tableau 19 : Comparaison des spécificités des marqueurs et algorithmes chez les patientes pré-ménopausées

	CA125 (Sp=87.5)	HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=85.3)	HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=87.5)	RMI (Sp=99.3)	ROMA (Sp=75.7)	CA125 + HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=99.3)	CA125 + HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=100)
CA125 (Sp=87.5)							
HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=85.3)	0.73						
HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=87.5)	1.00						
RMI (Sp=99.3)	<0.001	<0.001	<0.001				
ROMA (Sp=75.7)	0.02	<0.001	<0.001	<0.001			
CA125 + HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=99.3)	<0.001	<0.001	<0.001	1.00	<0.001		
CA125 + HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=100)	<0.001	<0.001	<0.001	1.00	<0.001	1.00	

Sp = spécificité exprimée en %

Tableau 20 : Comparaison des spécificités des marqueurs et algorithmes chez les patientes ménopausées

	CA125 (Sp=95.9)	HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=94.5)	HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=98.6)	RMI (Sp=98.6)	ROMA (Sp=97.3)	CA125 + HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=98.6)	CA125 + HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=98.6)
CA125 (Sp=95.9)							
HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=94.5)	1.00						
HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=98.6)	0.50						
RMI (Sp=98.6)	0.50	0.37	1.00				
ROMA (Sp=97.3)	1.00	0.62	1.00	1.00			
CA125 + HE4 avec seuils du laboratoire (Sp=98.6)	0.50	0.25	1.00	1.00	1.00		
CA125 + HE4 avec seuils de 70 et 140pmol/L (Sp=98.6)	0.50	0.25	1.00	1.00	1.00	1.00	

Sp = spécificité exprimée en %

B. Comparaison des aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC des marqueurs et algorithmes

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les aires sous la courbe des courbes ROC des marqueurs CA125 ou HE4 ou des algorithmes RMI ou ROMA, pris 2 à 2, que ce soit dans la population globale ou en fonction du statut ménopausique ($p > 0,05$) (Tableau 21).

Tableau 21 : Comparaison des aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC des marqueurs et algorithmes

	Global N=221	Pré ménopause N=141	Post ménopause N=80	p
CA125	0.83 [0.68-0.97]	0.82 [0.51-1.00]	0.87 [0.74-1.00]	0.74
HE4	0.91 [0.85-0.96]	0.93 [0.86-0.99]	0.87 [0.75-0.98]	0.39
RMI (N=218)	0.88 [0.74-1.00]	0.71 [0.24-1.00]	0.94 [0.86-1.00]	0.35
ROMA	0.92 [0.87-0.98]	0.93 [0.86-1.00]	0.90 [0.80-1.00]	0.62
CA125 + HE4	0.92 [0.85-0.99]	0.94 [0.85-1.00]	0.89 [0.77-1.00]	0.49

Nous avons regroupé les courbes ROC sur les mêmes graphiques, afin de pouvoir les comparer visuellement (Figures 10-11-12). Pour rappel, le RMI n'ayant pas pu être réalisé pour 3 patientes, nous avons dû également exclure ces 3 patientes pour les courbes ROC des autres marqueurs et algorithmes, ce qui peut expliquer une légère différence visuelle entre ces courbes et celles propres à chaque marqueur ou algorithme vues précédemment.

Sur la population globale, l'aire sous la courbe (AUC) de ROMA et de l'association CA125 et HE4 semblait plus importante que les autres (Figure 10).

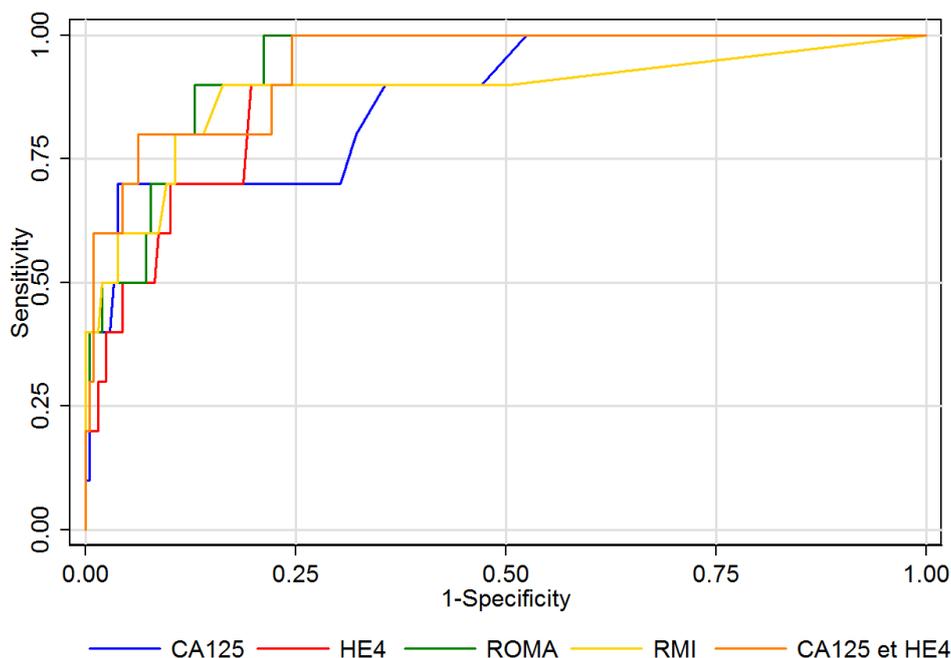


Figure 10 : Courbes ROC du CA125, d'HE4, du ROMA, du RMI et de l'association CA125+HE4 dans la population globale (N=218)

Chez les patientes en pré-ménopause, la courbe du score RMI semblait plus faible que celles des marqueurs CA125, d'HE4, de l'association des 2 marqueurs et du score ROMA (Figure 11).

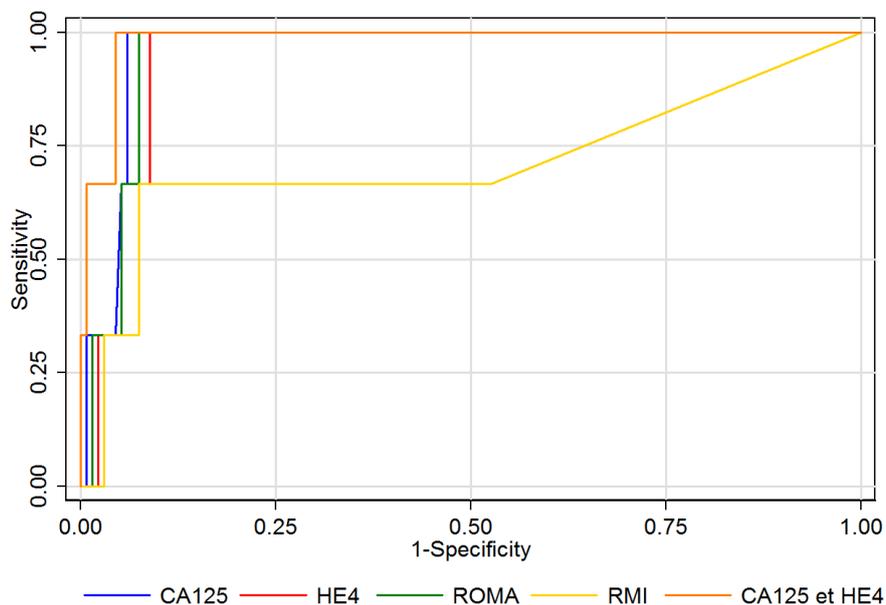


Figure 11 : Courbes ROC du CA125, d'HE4, du ROMA et du RMI chez les patientes pré-ménopausées (N=138)

En revanche, chez les patientes ménopausées, l'AUC du score RMI semblait visuellement plus grande que celle du score ROMA et de l'association des marqueurs CA125 et HE4, elles mêmes qui semblaient plus grande que celles des marqueurs HE4 et CA125 (Figure 12).

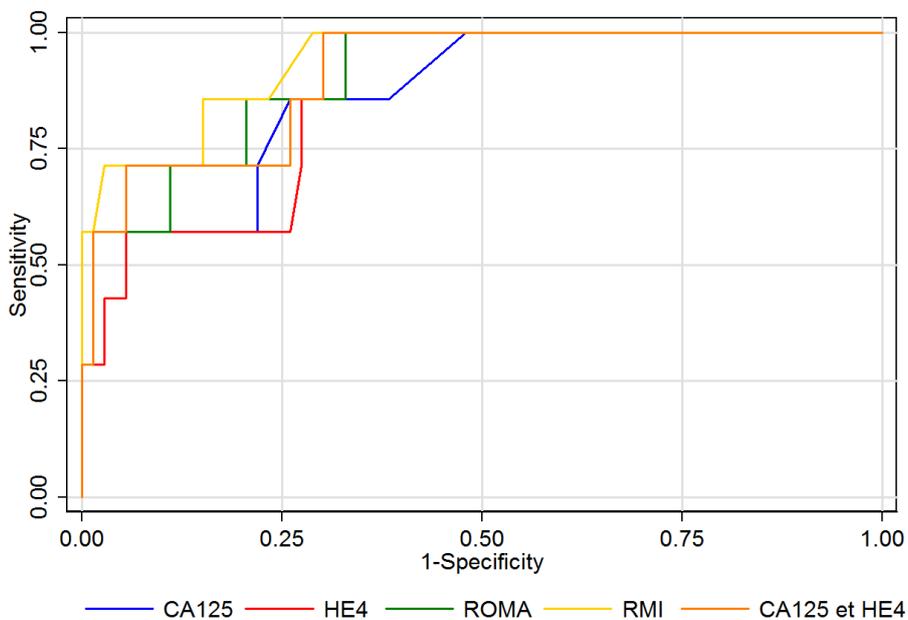


Figure 12 : Courbes ROC du CA125, d'HE4, du ROMA et du RMI chez les patientes post-ménopausées (N=80)

7. Evaluation de l'intérêt du CA125 et d'HE4 dans les tumeurs bénignes

Nous avons également étudié l'apport des marqueurs tumoraux CA125 et HE4 dans le groupe des lésions bénignes théoriquement bien identifiées par échographie à savoir les kystes endométriosiques ou endométriomes (N=24), les tératomes matures ou dermoïdes (N=44) et les kystes paratubaires (N=8).

Le taux moyen d'HE4 était inférieur au seuil de 70pmol/L en fonction du statut ménopausique pour ces 3 types histologiques, tout comme le taux moyen du CA125 qui était inférieur au seuil de 35U/mL (Tableau 22).

Concernant les kystes endométriosiques, le taux moyen d'HE4 était sensiblement identique à celui retrouvé pour l'ensemble des tumeurs bénignes (49pmol/L vs 55,4pmol/L) (Tableaux 6 et 22). Le taux moyen du CA125 semblait discrètement augmenté (30U/mL) par rapport à celui des tumeurs bénignes (19,5U/mL), mais sans que cette valeur soit supérieure au seuil de 35U/mL.

Tableau 22 : Valeurs d'HE4 et de CA125 selon 3 types histologiques bénins

	HE4 (pmol/L) Moyenne	CA125 (U/mL)
Kyste endométriosique (N=24)	49.0 [44.9-52.9]	30 [20.5-44.5]
Tératome mature (N=44)	48.9 [41.0-63.6]	16.5 [10.5-21.0]
Kyste paratubaire (N=8)	66.2 [45.9-77.1]	23.5 [12.5-37.0]

Résultats exprimés en moyenne [minimum-maximum]

8. Evaluation de la variation du CA125 et d'HE4 selon certains critères démographiques

Nous avons également voulu étudier la variation des marqueurs HE4 et CA125 selon les caractéristiques démographiques des patientes. Nous avons donc analysé la variation de ces marqueurs chez les 209 patientes présentant une lésion ovarienne bénigne confirmée à l'examen anatomopathologie (Tableau 23).

Les taux des marqueurs CA125 et HE4 n'était pas associé de manière significative à l'indice de masse corporelle (respectivement $p=0,53$ et $0,81$).

Le taux du CA125 et HE4 n'était également pas associé de manière significative au tabac ($p=0,06$). En revanche, concernant HE4, le taux d'HE4 était significativement plus haut chez les patientes fumeuses que chez les patientes non fumeuses (61,5pmol/L vs 49,3pmol/L, $p<0,001$).

Enfin chez les patientes ayant pour contraception une pilule œstro-progestative, il était retrouvé un taux d'HE4 significativement plus bas que chez les patientes ayant un autre mode de contraception (40,6pmol/L vs 48,1pmol/L, $p=0,02$). Il n'était par contre pas retrouvé de différence concernant le taux de CA125 ($p=0,16$).

Tableau 23 : Valeurs d'HE4 et de CA125 selon les caractéristiques démographiques chez les patientes présentant une tumeur bénigne de l'ovaire

	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)		
<18.5 (n=13)	51.1 [44.9-64.9]	15 [14-28]
18.5-24.9 (n=111)	51.3 [43.8-62.5]	15 [9-23]
25.0-29.9 (n=56)	50.5 [43.7-62.0]	14.5 [11-20]
≥30 (n=27)	54.2 [46.7-68.0]	16 [9-21]
p	0.81	0.53
Tabagisme		
Non (n=146)	49.3 [42.7-58.8]	16 [10-24]
Oui (n=57)	61.5 [49.2-73.3]	14 [8-21]
p	<0.001	0.06
Contraception par pilule œstro-progestative		
Non (n=79)	48.1 [41.1-60.0]	18 [11-27]
Oui (n=19)	40.6 [36.4-53.3]	13 [8-24]
p	0.02	0.16

Discussion

1. Comparaison des marqueurs et algorithmes

Dans notre étude, nous montrons que le dosage des marqueurs tumoraux CA125 et HE4, soit isolément soit dans le cadre d'algorithme, est utile pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes dans le cadre des Tumeurs Ovariennes Présumées Bénignes. En effet, que ce soit les taux du CA125 ou d'HE4, ou que ce soit les algorithmes RMI ou ROMA, il existe une différence significative de l'ensemble de ces outils entre les groupes bénin et malin/borderline ($p < 0,001$).

Dans notre étude, la spécificité du CA125 dans la détection des cancers de l'ovaire est plus élevée que celle retrouvée dans la littérature et notamment dans la méta-analyse de Ferraro et al. (25) : 90.4% (IC 95% 85,6-94,1) vs 78% (IC 95% 76-80). Cette différence peut probablement s'expliquer par nos caractéristiques d'inclusion. En effet, dans la méta-analyse de Ferraro et al. (25), sur les 3858 patientes incluses, 1342 présentaient un cancer de l'ovaire (34,8%). Nous retrouvons une prévalence de cancer de l'ovaire dans certaines études pouvant aller jusqu'à 40 voire 53% (45,46). Ces proportions sont plus beaucoup importantes que dans notre population (5,4%) car nous avons exclu initialement toutes les lésions ovariennes associées à de l'ascite ou des métastases ou les tumeurs avec des critères échographiques de malignité. Nous ne pouvons pas comparer la spécificité retrouvée dans notre étude à celle d'autres articles de la littérature, puisqu'il n'existe pas d'étude évaluant les marqueurs tumoraux en cas de TOPB.

Concernant le marqueur HE4, nous avons analysé le dosage en fonction du statut ménopausique, comme classiquement décrit dans la littérature. Ce seuil dépend de la méthode immunologique utilisée. Dans notre étude, nous avons utilisé le dosage par électrochimiluminescence (ECLIA). Selon cette technique, le seuil déterminé par le laboratoire est inférieur ou égal à 70pmol/L pour les femmes non ménopausées, et inférieur ou égal à 140pmol/L pour les femmes ménopausées (44). Dans certains articles utilisant la même technique de dosage immunologique, il n'est utilisé que le seuil de 140pmol/L pour l'ensemble des femmes, sans tenir compte de leur statut ménopausique (26,33). Il semble donc assez difficile de comparer aux données retrouvées dans la littérature. Néanmoins, par rapport à l'étude de Yanararop et al. (44) utilisant les mêmes seuils que dans notre étude, il était retrouvé une spécificité plus importante dans notre étude (91,4% vs 86%). Nos résultats

étaient encore plus favorables chez les patientes ménopausées, avec une spécificité de 98.6% dans notre étude vs 83.3%.

Nous nous sommes également intéressés au seuil d'HE4 en fonction de l'âge. En effet, il a déjà été démontré que le taux d'HE4 pouvait varier en fonction de l'âge (47). Alors que dans la majorité des articles de la littérature, les auteurs utilisent des seuils d'HE4 en fonction du statut ménopausique, nous n'avons trouvé aucun article faisant mention d'HE4 en fonction de l'âge des patientes. Nous avons donc évalué la spécificité d'HE4 en fonction de l'âge selon les seuils proposés par le laboratoire Roche Diagnostics (Tableau 1). Il s'agit de valeurs déterminées sur une population de 358 femmes jugées en bonne santé. Comme la plupart des marqueurs tumoraux utilisés, le seuil est déterminé par le 95^{ème} percentile. Dans notre étude, nous retrouvions une spécificité plus faible en utilisant le seuil en fonction de l'âge plutôt qu'en fonction du statut ménopausique (88,5% vs 91,4%). Cette spécificité est également plus basse dans les groupes pré et post-ménopausiques selon le seuil en fonction de l'âge par rapport au seuil en fonction du statut ménopausique (respectivement 85,3% et 94,5% vs 87,5% et 98,6%). Il n'a pas été possible de comparer ces résultats à ceux de la littérature, car aucune étude ne fait mention de ces seuils, mais l'interprétation d'HE4 avec les seuils en fonction du statut ménopausique est plus discriminante qu'avec les seuils en fonction de l'âge.

Alors qu'il n'existe pas de différence significative entre la spécificité du CA125 (90,4%) et celle d'HE4 que ce soit en fonction de l'âge ou du statut ménopausique (respectivement 88,5%, $p=0,63$, et 91,4%, $p=0,87\%$), nous avons également étudié l'association du dosage CA125 et HE4. Un dosage du CA125 supérieur au seuil de 35U/mL et d'HE4 supérieur au seuil en fonction de l'âge ou du statut ménopausique, impliquait un résultat anormal. Toute autre valeur de CA125 ou HE4 était considérée comme normale. Il était retrouvé une spécificité de l'association avec seuils d'HE4 en fonction de l'âge de 99,0% (96,6%-99,9%) et de 99,5% (97,4%-100%) avec seuils d'HE4 en fonction du statut ménopausique. Ces spécificités étaient significativement supérieures à celles du CA125 ou d'HE4 pris individuellement ($p<0,001$). Quelques études étudient cette association des dosages du CA125 et d'HE4. Dans l'étude de Chen et al. (33) utilisant la même méthode immunologique que dans notre étude, mais uniquement le seuil d'HE4 de 140pmol/L, il est retrouvé une spécificité plus faible que dans notre étude (65,7% vs 99,5%). Dans l'étude d'Hamed et al. (48) utilisant une autre méthode de dosage d'HE4, la spécificité de l'association CA125 et HE4 est également plus faible que dans notre étude (80% vs 99,5%). L'interprétation du dosage d'HE4 en fonction des seuils

déterminés par le laboratoire Roche Diagnostics selon l'âge n'est donc pas supérieure à celle classiquement utilisée à savoir en fonction du statut ménopausique.

L'association des dosages du CA125 et d'HE4 présente une meilleure spécificité que les marqueurs pris individuellement. De plus, l'aire sous la courbe ROC de l'association CA125 et HE4 (indépendante des seuils utilisés) est plus importante dans notre étude (0,92, IC95% 0,85-0,99) que celle du CA125 ou de celle d'HE4 pris isolément (respectivement 0,83 [IC95% 0,68-0,97] et 0,91 IC95% 0,85-0,96]). Cette aire sous la courbe ROC est comparable aux données de la littérature : 0,96 (IC95% 0,93-1) dans l'étude de Chen et al. (33) et 0,91 (IC95% 86,7-96,0) dans celle de Moore et al. (49). L'association des dosages du CA125 et d'HE4 est donc un outil diagnostique plus performant que l'utilisation des marqueurs pris séparément. Cela est par ailleurs confirmé par un rapport de vraisemblance positif (RV+) concernant l'association CA125 et HE4 avec seuils en fonction du statut ménopausique de 104,5 (IC95% 13,65-800,05) très supérieur au RV+ du CA125 (6,97, IC95% 3,91-12,41) et d'HE4 (5,81, IC95% en fonction de l'âge 3,35-10,06 et IC95% en fonction du statut ménopausique 2,83-11,90).

L'algorithme RMI est un outil parfois utilisé en pratique quotidienne, compte-tenu de sa simplicité. En effet, cet algorithme peut être facilement mémorisé et n'utilise que des multiplications, contrairement à l'algorithme ROMA, qui nécessite des outils de calculs de logarithmes népériens. Dans notre étude, cet algorithme possède une spécificité élevée de 99%, qui est comparable à celle décrite par Jacobs et al. (27) en 1990 (96,9%). Toutefois, dans certains articles plus récents, cette spécificité était retrouvée un peu plus basse, comme dans l'article de Van Gorp et al. (39) où la spécificité était de 92,4% ou dans la méta-analyse de Meys et al. en 2016 (29) où la spécificité de l'algorithme RMI était de 92%. Néanmoins, conformément à l'article d'Anton et al. (38), l'algorithme RMI possède la plus grande spécificité par rapport aux marqueurs CA125 et HE4 ou ROMA. Dans cette étude, l'association des dosages CA125 et HE4 n'avait pas été testée. Dans cette même étude, l'aire sous la courbe ROC du RMI est proche de celle retrouvée dans notre étude (0,86 vs 0,88). Nous retrouvons également une aire sous la courbe ROC pour RMI plus faible que l'aire d'HE4, de l'algorithme ROMA ou de l'association CA125 et HE4 (respectivement de 0,91, 0,92 et 0,92), ce qui souligne que l'algorithme RMI n'est pas le meilleur outil d'aide pour le diagnostic de cancer ovarien.

Enfin, concernant l'algorithme ROMA, nous retrouvions dans notre étude une spécificité significativement plus faible (83,3%, IC 95% 77,5-88) que celle des autres marqueurs tumoraux ou de l'algorithme RMI. Compte-tenu du fait que l'algorithme ROMA utilise la valeur d'HE4, nous avons comparé nos données à celles d'autres études utilisant la même technique immunologique. La spécificité de l'algorithme ROMA dans notre étude est comparable avec les résultats de l'étude de Chen et al. (80,0% vs 83,3%) (33). Cette valeur est inférieure à celle retrouvée dans l'étude de Wei et al. (92,5%) (26), mais il est à noter que dans cette étude, afin de déterminer la spécificité, le groupe malin est comparé à un groupe de patientes en bonne santé sans tumeur ovarienne bénigne. Cette valeur est donc faussement rassurante, puisqu'en pratique quotidienne, le dosage de ROMA ne s'effectue qu'en cas de lésion ovarienne et non chez une patiente saine. Concernant l'aire sous la courbe ROC, nous retrouvions une aire de 0,92 (IC95% 0,87-0,98), comparable avec celle retrouvée dans l'étude de Chen et al. (0,97, IC95% 0,94-1) (33). Dans une méta-analyse de 2012 (24), l'algorithme ROMA montrait une spécificité moins bonne que celle associée au dosage d'HE4 (84% vs 94%), mais meilleure que celle associée au dosage du CA125 (84% vs 78%). Par ailleurs dans cette méta-analyse, l'aire sous la courbe ROC de l'algorithme ROMA était supérieure à celle d'HE4 ou du CA125 (respectivement 0,93 vs 0,82 et 0,88), tout comme dans la méta-analyse de Wang et al. (respectivement 0,91 vs 0,89 et 0,87) (50). Ces résultats sont comparables avec ceux de notre étude (0,92, 0,91 et 0,83, respectivement pour ROMA, HE4 et CA125). Il faut toutefois noter qu'il est difficile d'interpréter les résultats de ces méta-analyses. En effet, que ce soit dans celle de Ferraro et al. (25), celle de Li et al. (24) et plus récemment celle de Wang et al. (50), les études analysées utilisent des techniques de dosage d'HE4 et donc indirectement de ROMA différentes. Ainsi, les valeurs des marqueurs sont différentes et donc l'interprétation des seuils aussi. Par ailleurs, certaines études incluses dans ces méta-analyses, se servent de méthodes de dosage différentes pour le dosage des marqueurs CA125 et HE4, comme par exemple l'étude de Montagnana et al. (46) qui utilisent pour le dosage du CA125 une méthode d'électrochimiluminescence, et pour le dosage d'HE4, une méthode dite ELISA, avec utilisation d'anticorps et d'une technique dite en « sandwich ». Lorsque cet algorithme a été créé par Moore en 2009 (30), les conditions d'exécution de cet algorithme n'imposaient pas l'utilisation de la même technique immunologique pour les dosages du CA125 et d'HE4. Néanmoins, il semble plus judicieux d'interpréter au sein d'un algorithme des valeurs issues d'une même technologie, comme recommandée par le laboratoire Roche Diagnostics.

Alors que l'utilisation combinée du CA125 et d'HE4 est à priori le meilleur outil diagnostique devant l'algorithme ROMA, l'intégration de l'âge dans le modèle ROMA pourrait avoir un intérêt dans le diagnostic des cancers de l'ovaire (51). En effet, il a été démontré que le taux d'HE4 augmentait régulièrement avec l'âge, sans augmentation soudaine au moment de la ménopause (47,52). L'utilisation de l'âge au sein d'un algorithme, permettant de pondérer la valeur d'HE4 pourrait donc avoir un intérêt.

Dans une récente étude de 2015, a été présenté un nouveau score appelé Index de Copenhague (CPH-I) (53). Il s'agit d'un algorithme fonctionnant selon le même principe que l'algorithme ROMA avec une probabilité prévue appelée PP pour *Predicted Probability*. Le CPH-I suit la formule :

$$\text{CPH-I} = -14,0647 + 1,0649 \times \log_2(\text{HE4}) + 0,6050 \times \log_2(\text{CA125}) + 0,2672 \times \text{âge} / 10$$

$$\text{Avec PP} = e(\text{CPH-I}) / (1 + e(\text{CPH-I}))$$

Les aires sous la courbe ROC étaient comparables selon les algorithmes CPH-I, ROMA et RMI (respectivement 0.96, 0.95 et 0.96). L'utilisation de l'âge au sein de cet algorithme, n'améliore donc pas les performances diagnostiques dans le dépistage des cancers de l'ovaire. Plus récemment, Chudecka-Glaz et al. (54), ont évalué un algorithme ROMA modifié, appelé ROMA P, qui tenait compte de l'âge de la patiente et non plus du statut ménopausique selon la formule :

$$\text{ROMA P} = \exp(\text{PI}) / (1 + \exp(\text{PI})) \times 100$$

Avec pour formule de l'index prédictif PI :

$$\text{PI} = A + W(\text{HE4}) \times \ln(\text{HE4}) + W(\text{CA125}) \times \ln(\text{CA125}),$$

A, W(HE4) et W(CA125) étant des coefficients variant toutes les dizaines d'années en fonction de l'âge de la patiente.

L'algorithme ROMA modifié (ROMA P) avait une spécificité et une valeur prédictive positive plus grande, mais une sensibilité et une valeur prédictive négative plus faible, que l'algorithme ROMA non modifié. Par ailleurs, l'aire sous la courbe ROC de ces 2 algorithmes était comparable (0,923 pour l'algorithme ROMA P vs 0,934 pour l'algorithme ROMA).

L'ajout de l'âge de la patiente dans les différents algorithmes cités précédemment n'apporte à ce jour pas de bénéfice dans le diagnostic des cancers de l'ovaire. Probablement que dans les années à venir, un nouveau modèle mathématique ou algorithme intégrant l'âge, sera proposé et devra être testé dans notre population aux critères d'inclusion spécifiques.

2. Cas particuliers des tumeurs borderline

Les tumeurs borderline ou frontières, également appelées tumeurs proliférantes atypiques, représentent 10% des tumeurs ovariennes. Elles sont caractérisées par l'absence d'invasion, comme pour les tumeurs bénignes, mais par une prolifération qui peut être importante, retrouvée dans les tumeurs malignes. Les tumeurs borderline peuvent être considérées comme des états pré-cancéreux (55). En effet, il existe principalement 2 voies de la carcinogenèse des carcinomes séreux (56):

- celle des carcinomes séreux de bas grade dérivant des tumeurs borderline
- celle des carcinomes séreux de haut grade, survenant *de novo*, avec une grande instabilité génomique, et souvent des mutations de gènes telles que *p53*.

Cette notion de carcinomes séreux de bas grade provenant des tumeurs séreuses borderline a depuis été plusieurs fois confirmée (57). Il est également retrouvé un cas particulier, la tumeur séreuse borderline micropapillaire, également appelé carcinome séreux de bas grade non invasif. Représentant 6 à 12% des tumeurs borderline, elle possède des caractéristiques parfois différentes des tumeurs séreuses borderline classiques, avec une probabilité de bilatéralité plus importante (80% versus 38%) et une survie à 5 ans plus faible (de 59% en cas de stade supérieur au stade I, versus 85%) (58). Il semble donc nécessaire de classer les tumeurs borderline comme des tumeurs malignes et non des tumeurs bénignes (59). Par ailleurs, dans la plupart des études évaluant l'intérêt des marqueurs tumoraux CA125 ou HE4, les auteurs classent les tumeurs borderline dans le groupe malin.

Dans une étude de 2000, Crayford et al. (60) retrouvaient 4 tumeurs borderline sur 293 kystes opérés, soit un taux de 1,4%. Il s'agit d'une population de plus de 5000 femmes suivies pendant 15 ans. Dans notre étude, nous retrouvons 10 tumeurs borderline pour 221 patientes soit un taux de 4,5%. Ces résultats sont assez comparables et différents de la plupart des études retrouvées dans la littérature qui sont principalement réalisées dans des centres de référence ou des centres de cancérologie, avec donc un fort biais de recrutement.

Une récente étude de Gizzo et al. (42) ne retrouvait pas de différence significative concernant HE4 pour les tumeurs borderline, comparées aux tumeurs bénignes. Dans une étude rétrospective également publiée en 2014 portant sur 63 tumeurs borderline, il n'était pas retrouvé de différence significative concernant HE4 et ROMA dans le diagnostic de tumeur borderline comparé aux lésions ovariennes bénignes (61). En revanche, dans une étude récente publiée en 2016, portant sur 32 tumeurs borderline et 224 lésions ovariennes

bénignes, le dosage d'HE4 était en moyenne plus élevé dans le groupe borderline (66,6pmol/L vs 48pmol/L), tout comme celui du CA125 (43,8U/mL et 23,3U/mL respectivement dans les groupes borderline et lésion bénigne) (62). Nos résultats sont comparables avec cette dernière étude, puisque le taux moyen d'HE4 était retrouvé à 81,2pmol/L dans le groupe borderline vs 55,4pmol/L dans le groupe bénin, et le taux moyen de CA125 était de 80,3U/mL dans le groupe borderline vs 19,5U/mL dans le groupe bénin. Il n'a pas pu être réalisé de test statistique compte-tenu des faibles effectifs (n=10 dans le groupe borderline et n=2 dans le groupe malin). Dans cette même étude de Yoshida et al. (62), la valeur de l'algorithme ROMA était également plus importante dans le groupe borderline (17,9% versus 8,7%), sans que cela ne soit significatif. Dans notre étude, nous retrouvions également un score ROMA plus élevé dans le groupe borderline que dans le groupe bénin (25,7% vs 10,6%), et ce score ROMA était supérieur au seuil déterminé par le statut ménopausique chez 70% des patientes du groupe borderline (7/10), contre 16,7% (35/209) dans le groupe bénin.

Nous pouvons également noter que concernant les 2 tumeurs mucineuses borderline, le taux d'HE4 n'était pas supérieur au seuil en fonction de l'âge ou du statut ménopausique (140pmol/L car les 2 patientes étaient ménopausées). Cette notion de faible expression d'HE4 dans les tumeurs séreuses a déjà été décrite dans plusieurs études (63,64). Dans une étude de Drapkin et al. (22), parmi les 10 carcinomes mucineux, 9 ne présentaient pas d'immunoréaction pour le marquage d'HE4.

Le dosage d'HE4 est donc augmenté dans les tumeurs borderline, mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans notre étude. Holcomb et al. (65) ont montré également une augmentation du taux d'HE4 dans les tumeurs borderline par rapport aux tumeurs bénignes (57,3pmol/L vs 37,9pmol/L), mais de manière non significative. D'autres études de plus grande envergure pourraient être utiles afin d'évaluer l'intérêt du dosage d'HE4 dans les tumeurs borderline notamment les tumeurs borderline mucineuses.

3. Apport de l'échographie

Après avoir proposé une classification des kystes ovariens en 6 catégories (11) en 2000 selon le caractère uni ou multiloculaire et l'aspect liquide ou solide, le groupe IOTA a décrit en 2008 « des règles simples » avec des critères échographiques prédictifs de tumeurs bénignes ou malignes (12). L'utilisation de ces règles, permet de classer plus de 85% des masses en tumeurs bénignes. Plus récemment, il a été montré que l'analyse des tumeurs ovariennes en 3

étapes, initialement par simple description, puis par les « simples règles », puis par un expert en cas de tumeur non classable, permettait d'atteindre une sensibilité et une spécificité de 94% (66). En revanche l'utilisation du Doppler par l'intermédiaire de l'échographie trois dimensions (3D) n'a pas permis de reclasser de façon intéressante les tumeurs ovariennes malignes ou indéterminées après les critères IOTA (67). Plus récemment, en 2016, une étude multicentrique toujours menée par le groupe IOTA (68), a démontré l'efficacité de ces « règles simples » sur presque 5000 patientes et dans 22 centres de 9 pays différents. Ces critères peuvent être utilisés par n'importe quel praticien et l'analyse de la masse est comparable avec celle émise par un expert en tumeur de l'ovaire et ces résultats sont fiables et reproductibles (69). L'utilisation de ces facteurs prédictifs de tumeurs malignes ou bénignes semble donc à ce jour indispensable.

Dans notre étude, nous ne nous sommes intéressés qu'aux tumeurs qualifiées de bénigne ou non classables après examen échographique. Nous avons donc exclu toutes les tumeurs classées comme malignes qui nécessitaient forcément une prise en charge chirurgicale afin d'obtenir un diagnostic anatomopathologique de certitude. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude ayant ces mêmes critères d'inclusion. Nous pouvons noter que pour les 221 patientes incluses, seules 2 (0.9%) présentaient un adénocarcinome, et 10 (4.5%) une tumeur borderline. L'échographie a donc permis de classer correctement 94.6% des tumeurs. Ces résultats sont comparables avec l'étude d'Alcazar et al. (66), qui retrouvait une sensibilité et une spécificité de 94%. En 2014, une méta-analyse recommandait l'utilisation en pratique courante de ces « simples règles » éditées par le groupe IOTA, avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 81% (32).

Le compte-rendu de l'échographie doit donc être le plus précis possible afin d'orienter au mieux le clinicien. Il devrait systématiquement contenir en conclusion la classification de la masse comme tumeur bénigne ou maligne, mais cela peut être problématique car le compte-rendu échographique est souvent remis à la patiente, et il est difficile d'y adjoindre le mot malin, sans consultation d'annonce préalable. Néanmoins, compte-tenu du rôle important de l'échographie dans le dépistage des tumeurs malignes de l'ovaire, il est indispensable que ce compte-rendu soit complet et standardisé (29).

4. Variations des marqueurs selon la technique immunologique utilisée

Dans notre étude, le dosage immunologique du CA125 et d'HE4 a été effectué selon la technologie d'électrochimiluminescence (ECLIA) qui repose sur un dosage par la technique sandwich en une étape (Figure 13).

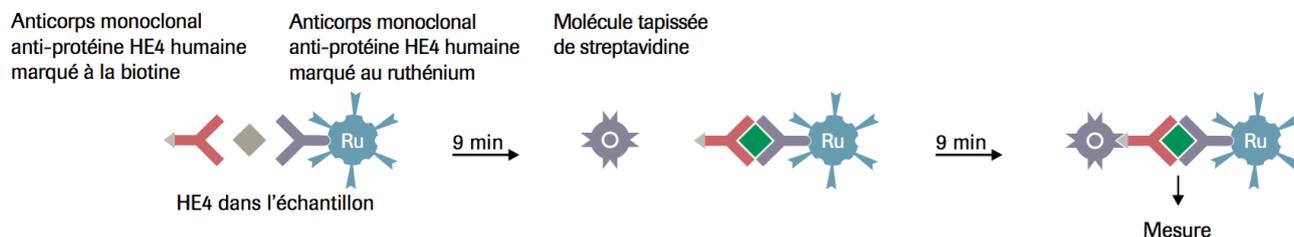


Figure 13 : Principe du test ECLIA : dosage par la technique sandwich en une étape

La réaction par chimiluminescence qui permet la détection du complexe réactionnel est déclenchée en appliquant une tension électrique dans la solution de test. Il s'agit d'une méthode automatisée, plus fiable et surtout plus reproductible que la première méthode de dosage immuno-enzymatique (EIA) décrite par le laboratoire Fujirebio (70). En effet, il s'agit d'une méthode de dosage immuno-enzymatique par liaison d'enzyme dite ELISA. Cette méthode de détection en phase solide, utilisant 2 anticorps monoclonaux, nécessite une préparation manuelle et l'intensité colorimétrique est ensuite mesurée par un spectrophotomètre. Cette méthode peut donc présenter des biais de reproductibilité, et est coûteuse en temps de manipulation par du personnel qualifié. C'est pourquoi des méthodes automatisées ont été développées et évaluées. Une récente étude de Ferraro et al. (71) s'est justement intéressée à évaluer ces différentes procédures de dosage d'HE4. Dans cette étude comparant différents procédés de dosage d'HE4, celle utilisée dans notre étude, à savoir le dosage par ECLIA Roche Diagnostics, possède une bonne comparabilité avec la méthode de référence et peut donc être utilisée en pratique courante. En revanche, pour des valeurs élevées d'HE4 de plus de 250pmol/L, il existait un risque de sous-estimation de 28% avec la méthode ECLIA par rapport à la méthode EIA de référence. Ce biais n'engendre pas de problème en cas de dosage à visée diagnostique comme dans notre étude, mais pourrait induire des variations en cas de dosage pour le suivi.

Dans cette étude de Ferraro et al (71), 115 échantillons ont été testés. Alors que selon 3 méthodes, il était retrouvé un taux médian d'HE4 de 82.7, 84.5 et 89.1pmol/L, pour une autre technique de dosage (Chemiluminescence EIA appelée CLEIA, du laboratoire Fujirebio Diagnostics), ce taux médian était significativement augmenté et retrouvé à 112.2pmol/L.

C'est pourquoi, comme rappelé précédemment, nous avons comparé nos résultats avec les 3 principales études utilisant le même dosage immunologique que nous (26,33,44). Par ailleurs, les méta-analyses prenant en compte des études avec des méthodes de dosage d'HE4 différentes doivent être analysées avec prudence.

De plus, l'algorithme ROMA ayant pour variables le taux d'HE4, il est normal que celui-ci puisse varier en fonction de la technique immunologique utilisée. Un récent article de Chudecka-Glaz et al. (31) reprend les différentes valeurs de ROMA en fonction du kit de dosage utilisé. Alors que dans notre étude nous avons comme seuils 11,4% et 29,9% respectivement chez les patientes non ménopausées et les patientes ménopausées, ces seuils étaient différents dans d'autres études et pouvaient être respectivement de 7,4% et 25,3% (35) comme de 13,1% et 27,7% (72).

Il est donc important de comparer les résultats du dosage d'HE4 avec des dosages utilisant la même technique, mais surtout d'évaluer l'algorithme ROMA avec les seuils appropriés, afin d'éviter toute erreur d'interprétation.

5. Variations des marqueurs selon le type histologique bénin

Les tumeurs de l'ovaire sont classées selon le type histologique retrouvé lors de l'examen anatomopathologique (73). Les tumeurs épithéliales représentant 55% des tumeurs de l'ovaire (mais plus de 80% des cancers), alors que les tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels représentent 8% des tumeurs ovariennes, les tumeurs germinales 30% et les métastases 6 à 10%. Il faut noter que parmi les 30% de tumeurs germinales, plus de 95% sont des tératomes matures (ou kyste dermoïde). Les protéines CA125 et HE4 sont surexprimées dans certains tissus et sont donc utilisées à ce titre comme marqueurs tumoraux. Mais comme évoqué précédemment, leur taux peut varier de façon physiologique (15), mais surtout en fonction du type histologique (22). Il semble important de différencier les tumeurs ovariennes présumées bénignes dont les taux de CA125 et HE4 pourraient être physiologiquement augmentés afin d'éviter d'évoquer une tumeur ovarienne maligne, en cas d'arguments échographiques en faveur de ce type de tumeur.

A. Endométriomes

L'endométriose concerne environ 10% des femmes en âge de procréer (74). Elle se caractérise par la présence de tissu endométrial, composé de glandes et de stroma, à l'extérieur de la cavité utérine (75). La localisation d'un foyer ectopique d'endomètre au niveau de l'ovaire peut aboutir à des kystes ovariens endométriosiques, aussi appelés endométriomes (76). Ces endométriomes peuvent concerner jusqu'à 40% des patientes présentant de l'endométriose (77). Une récente Cochrane a démontré qu'en cas d'algies pelviennes, la chirurgie d'endométriome permettait de diminuer de manière significative les douleurs ressenties par la patiente (78). Néanmoins il est essentiel de faire le diagnostic d'endométriome en amont de la chirurgie, compte-tenu des éventuelles complications per-opératoires.

L'aspect échographique typique d'un endométriome a déjà plusieurs fois été décrit (79,80). Dans une étude publiée par le groupe IOTA en 2010 (81), plus de la moitié des patientes avait un kyste uniloculaire, avec une échogénicité de verre dépoli. Il a été proposé que cet aspect échographique en verre dépoli associé à l'absence de masse solide et la présence de 1 à 4 loci, chez une patiente en pré-ménopause, était très évocateur d'endométriome. En revanche, la présence de verre dépoli chez une patiente ménopausée, devait faire évoquer un risque de malignité. Ces différences échographiques liées à l'âge ont également été confirmées dans une étude récente qui retrouve que l'échogénicité du kyste, le nombre de loci et la présence de partie solide dépendait de l'âge, en revanche, ni la taille, ni la vascularisation n'était modifiée (82). Une récente Cochrane a été publiée et regroupe 8 études portant sur le diagnostic d'endométriome grâce à l'échographie (83). Principalement européennes, ces études retrouvent une sensibilité de l'échographie dans le diagnostic d'endométriome de 0,93 et une spécificité de 0,96 (84-88). L'échographie semble donc être utile dans le diagnostic d'endométriome, mais le dosage de biomarqueurs pourrait améliorer ce diagnostic.

Comme discuté précédemment, le CA125 est fréquemment dosé en cas de kyste ovarien, afin de rechercher une tumeur maligne. Mais depuis maintenant plusieurs dizaines d'années, il a été démontré qu'il pouvait être augmenté en cas d'endométriome, et donc engendrer un taux de faux positifs important (89). Ceci est confirmé dans une récente Cochrane qui retrouve parmi 97 marqueurs étudiés, un seul marqueur augmenté en cas d'endométriome, le CA125, avec une sensibilité de 40% et une spécificité de 91% pour un seuil de 35U/mL (90). Dans cette Cochrane regroupant plus de 140 études, il est conclu qu'aucun marqueur fiable pris

individuellement ne pouvait différencier endométriose et autres masses ovariennes bénignes. Dans une méta-analyse publiée en 2016, Hirsh et al. (91) montrent que le CA125 peut-être utile dans le diagnostic d'endométriose, avec notamment une sensibilité croissante avec le stade de la maladie. Dans notre étude, parmi les 24 patientes présentant un kyste endométriosique, le taux moyen du CA125 était discrètement augmenté par rapport au groupe tumeur ovarienne bénigne, mais sans dépasser le seuil de 35U/mL (respectivement 30U/mL (20,5-44,5U/mL) vs 19,5U/mL (3-167U/mL)). Dans l'étude de Chen et al. (33), il était retrouvé un taux de CA125 significativement plus haut dans le groupe kyste endométriosique que dans le groupe des autres tumeurs ovariennes bénignes (49,7U/mL vs 21,6U/mL). D'autres marqueurs comme le CA19-9 ont également été évalués (92). Le taux de CA19-9 semble comparable chez les patientes porteuses d'un endométriose et des patientes contrôle (93). De même HE4 semble lui aussi stable dans les endométrioses (94,95). Dans l'étude de Chen et al. (33) utilisant la même méthode immunologique que nous, le taux d'HE4 chez les patientes présentant un endométriose était comparable avec celui des patientes du groupe tumeur ovarienne bénigne (53,0pmol/L vs 52,8pmol/L). Nous avons retrouvé ces mêmes résultats dans notre étude, puisque le taux moyen d'HE4 était identique chez les patientes porteuses d'un endométriose que dans le groupe tumeur ovarienne bénigne (respectivement 49,0pmol/L vs 55,4pmol/L). Ceci est physiologiquement compréhensible, car il n'existe pas de surexpression du gène codant pour HE4 dans les lésions endométriosiques (63). Dans une étude d'Anastasi et al. en 2013 (96), sur 57 patientes présentant un endométriose, toutes avaient un CA125 augmenté, alors qu'HE4 restait normal. Une étude récente de 2016 confirme qu'il existe une différence significative entre HE4 et CA125 concernant les endométrioses (97). Ainsi, lorsque le dosage du CA125 est élevé, un dosage d'HE4 normal peut être évocateur d'un endométriose. Il semble donc intéressant de coupler le dosage de ces 2 marqueurs dans la démarche diagnostique des tumeurs bénignes de l'ovaire.

B. Kystes dermoïdes

Concernant les kystes dermoïdes ou tératomes matures, il existe peu de données dans la littérature, bien qu'ils fassent partie des tumeurs bénignes les plus fréquentes, avec un pic d'incidence vers l'âge de 20-30ans (98). Il s'agit d'une tumeur avec de nombreux aspects échographiques différents, avec quelques fois des signes échographiques évocateurs (99). On peut retrouver un nodule hyperéchogène dans une formation kystique faisant évoquer un nodule de Rokitansky, tout comme un aspect hyperéchogène homogène avec atténuation postérieure pouvant représenter de la graisse (100). Dans seulement 7% des kystes

dermoïdes, il n'est pas retrouvé de graisse dans la lésion (101). Cette tumeur est bilatérale dans environ 14% des cas (102). La probabilité de transformation de ce kyste en tératome immature est faible car concerne moins de 2% des kystes dermoïdes (103) et serait lié à un âge supérieur à 50ans et une taille de plus de 10cm (104). Chez les femmes jeunes, notamment en cas de taille de moins de 4 à 6cm, une abstention chirurgicale est souvent conseillée, avec une surveillance annuelle, afin d'éviter les risques de lésion du cortex ovarien en cas de kystectomie (105). Même en cas de grossesse, une abstention thérapeutique est préconisée compte-tenu de la stabilité de la taille des lésions dans le temps (106). Dans l'étude de Chen et al. (33), il n'était pas retrouvé de différence significative entre les groupes de patientes ayant un tératome mature ou d'autres tumeurs bénignes, que ce soit concernant le dosage du CA125 (respectivement 13,8U/mL vs 21,6U/mL) ou celui d'HE4 (respectivement 49,1pmol/L vs 52,8pmol/L). Dans notre étude, parmi les 44 patientes présentant un kyste dermoïde, nous ne retrouvons pas non plus de différence par rapport au groupe tumeur bénigne concernant le taux du CA125 (respectivement 16,5U/mL vs 19,5U/mL) ou celui d'HE4 (48,9pmol/L vs 55,4pmol/L). En cas d'aspect échographique atypique ou ne faisant pas évoquer en premier lieu un tératome mature, l'association d'un taux normal de CA125 et d'HE4, peut permettre d'orienter le diagnostic vers une tumeur bénigne.

C. Kystes paratubaires

Les kystes paratubaires peuvent représenter jusqu'à 10% des masses annexielles (107), et se retrouvent plus fréquemment chez des patientes de 30-40 ans (108). Bien que l'échographie transvaginale ait légèrement amélioré la caractérisation de ces masses, la proximité de l'ovaire et les conditions techniques parfois difficiles, peuvent engager vers un diagnostic de lésion ovarienne, alors qu'il s'agit en réalité d'une masse paratubaire (109). Seule la visualisation d'un ovaire sain peut permettre d'éliminer le diagnostic de kyste de l'ovaire et donc orienter vers un kyste paratubaire (110). Dans une étude de Guerriero et al. (111), 17 patientes parmi 313 qui présentaient une masse annexielle (5.4%) avaient un kyste paratubaire. L'association du dosage du CA125 aux critères échographiques, ne permettait pas de corriger le diagnostic. Nous n'avons pas retrouvé d'étude mentionnant spécifiquement le dosage du CA125 et d'HE4 en cas de kyste paratubaire. Dans notre étude, le taux moyen de CA125 et d'HE4 était identique dans les groupes kystes paratubaires (n=8) (respectivement 23,5U/mL et 66,2pmol/L) par rapport au groupe des tumeurs bénignes (respectivement 19,5U/mL et 55,4pmol/L). Un dosage normal du CA125 et d'HE4 peut donc constituer une aide au diagnostic, mais l'examen de référence doit rester l'échographie (112).

6. Variations des marqueurs selon les caractéristiques démographiques

Le CA125 étant un marqueur tumoral utilisé depuis maintenant plusieurs décennies, les variations de son dosage selon les caractéristiques démographiques des patientes et de leur mode de vie ont déjà maintes fois été évaluées (113,114). En revanche, les variations d'HE4 restent encore à préciser. Nous avons donc évalué au sein de notre groupe de tumeurs bénignes (n=209), le taux d'HE4 en fonction de différents facteurs préalablement retrouvés dans la littérature.

A. Indice de masse corporelle

Dans notre étude, l'indice de masse corporelle (IMC) chez les patientes du groupe bénigne était de 24,6kg/m². Alors que Bolstad et al. (52) évoquaient une diminution du taux d'HE4 en cas d'IMC élevé, nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de différence significative concernant le taux de CA125 ou d'HE4 selon l'IMC (respectivement $p=0,53$ et $p=0,81$). Ceci pourrait éventuellement s'expliquer par le fait que le dosage d'HE4 dans l'étude de Bolstad et al. s'est effectué sur des patients des 2 sexes et pourrait donc induire un biais dans le dosage d'HE4. Par ailleurs, nos résultats sont comparables à ceux décrits par Ferraro et al. (115), qui ne retrouvaient pas non plus de différence selon l'IMC parmi 103 patientes. Notre nombre de patientes est plus important et confirme ces résultats. Le taux d'HE4 est donc indépendant de l'IMC de la patiente et peut donc être analysé en dehors de ce paramètre parfois non renseigné dans les dossiers cliniques.

B. Tabagisme

Parmi les 209 patientes qui présentaient une tumeur bénigne, 203 ont renseigné si elles fumaient ou non. Parmi ces 203 patientes, 57 étaient fumeuses (28.1%). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence sur le taux de CA125 que ce soit chez les patientes fumeuses ou non fumeuses (respectivement 14U/mL vs 16U/mL, $p=0,06$). Ceci est confirmé par d'autres études qui ne retrouvent pas de modification du CA125 selon le statut tabagique (114,116,117). En revanche, dans notre étude, nous avons retrouvé un taux d'HE4 significativement plus élevé chez les patientes fumeuses que chez les patientes non fumeuses (61,5pmol/L vs 49,3pmol/L, $p<0,001$). Ces résultats sont confirmés dans d'autres études. Dans la revue de Ferraro et al. (118), le taux d'HE4 peut être augmenté de 20 à 30% chez les

patientes fumeuses par rapport aux patientes non fumeuses (52,116,119). Le taux d'HE4 doit donc être interprété avec prudence en cas d'augmentation chez une patiente fumeuse, car pourrait signifier un faux positif. Néanmoins, le dosage simultané du CA125 pourrait compenser ce risque de faux positif, vu que ce marqueur n'est pas modifié en cas de tabagisme.

C. Contraception œstro-progestative

Alors que le CA125 peut varier au cours du cycle menstruel, il a été démontré que son taux ne variait pas selon la prise d'une contraception œstro-progestative (114). Dans notre étude, nous ne retrouvions pas de différence concernant le taux de CA125, selon que les patientes prenaient une contraception orale œstro-progestative (n=19) ou non (n=79) (respectivement 13U/mL vs 18U/mL, $p=0,16$). Ces résultats sont confirmés par l'étude de Ferraro et al. (115) qui ne retrouve pas de différence significative chez les 14 patientes prenant une contraception orale. En revanche dans cette même étude, il est retrouvé un taux significativement plus bas d'HE4 chez les patientes avec une contraception orale comparé aux patientes avec un autre mode de contraception ($p=0,008$). Nous avons retrouvé dans notre étude cette même variation avec un taux d'HE4 significativement plus bas chez les patientes ayant une contraception par pilule œstro-progestative par rapport aux autres patientes (40,6pmol/L vs 48,1pmol/L, $p=0,02$). Il semble donc important de notifier dans le dossier le mode de contraception de la patiente, car en cas de valeur limite d'HE4, cette information pourrait être importante. Néanmoins, le fait que le CA125 ne soit pas modifié en cas de prise d'une contraception orale, appuie l'hypothèse que l'association d'un dosage du CA125 et d'HE4 serait probablement le meilleur outil diagnostique pour les cancers de l'ovaire.

7. Limites de notre étude

Il existe plusieurs limites à notre étude. En effet, sur les 250 patientes incluses, outre les 6 patientes incluses à tort pour non-respect des critères d'inclusion, 23 patientes ont ensuite été exclues de l'étude (soit 9,2%). Parmi ces 23 patientes, 10 patientes ont été opérées, mais il n'a pas été retrouvé de kyste lors de l'intervention. Par ailleurs, pour 5 autres patientes, malgré la présence d'une lésion ovarienne d'allure bénigne, il n'a pas été effectué de prélèvement anatomopathologique, afin d'éviter de léser le cortex ovarien et de diminuer potentiellement la réserve folliculaire. L'examen anatomopathologique étant notre critère de jugement nécessaire, nous avons donc dû exclure ces 15 patientes. Il aurait pu être utile

d'analyser les marqueurs chez ces patientes, car elles ont finalement été opérées à tort, puisque sans tumeur maligne retrouvée. Néanmoins dans notre calcul du nombre de sujets nécessaires, celui-ci était estimé à 162. Donc malgré ces 23 patientes exclues, nous avons pu étudier 221 patientes, soit davantage que le nombre de sujets nécessaires.

Comme autre limite, dans notre calcul du nombre de sujets nécessaires, nous étions partis d'une prévalence attendue des cancers ovariens de 8,3%, par rapport à notre étude préalable en population retrouvant 5 lésions malignes sur 60 patientes présentant une TOPB. Or dans notre étude, nous n'avons mis en évidence que 12 lésions malignes parmi les 221 patientes incluses soit 5,4%. Cette prévalence est plus faible que celle prévue, mais correspond davantage aux données retrouvées dans la littérature, comme par exemple le taux de 4,9% dans l'étude de Vessey et al. (120). Nous n'avons donc inclus que 2 patientes avec un adénocarcinome, ce qui peut s'avérer peu représentatif, mais cela est dû au caractère très restrictif de nos critères d'inclusion, car il ne devait exister ni ascite, ni métastase, ni tumeur d'allure maligne à l'échographie. Cela nous permet donc d'être rassurés quant au rôle de dépistage de l'échographie.

Par ailleurs dans notre calcul de nombre de sujets nécessaires, nous souhaitions mettre en évidence une différence de spécificité de 10% entre HE4 et CA125. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre la spécificité du CA125 (90,4%) et celle d'HE4 (88,5% avec le seuil en fonction de l'âge et 91,4% avec le seuil en fonction du statut ménopausique). Probablement que le changement des critères d'inclusion, puisque ne concernant uniquement que les patientes présentant une TOPB, a pu modifier les valeurs retrouvées dans la littérature des spécificités d'HE4 et CA125. En revanche, nous avons montré une différence significative concernant la spécificité de l'association du CA125 et d'HE4, par rapport aux spécificités isolées de chaque marqueur ($p < 0,001$).

Nous avons retrouvé dans notre étude 2 variables modifiant de manière significative le taux d'HE4, à savoir le tabagisme et la prise d'une contraception orale œstro-progestative. Il aurait pu être intéressant d'établir un modèle multivarié tenant compte de ces 2 variables, mais compte-tenu de la faible prévalence des tumeurs malignes dans notre population (5,4%) et de l'absence de renseignements dans certains dossiers (seules 111 patientes ont mentionné leur moyen de contraception, soit 50,2%), nous n'aurions vraisemblablement pas pu conclure, faute de données suffisantes.

Enfin, parmi les limites de notre étude, des différences d'inclusion existaient entre les différents centres, notamment avec le Centre Hospitalier de Cholet où seules 13 patientes, soit 5,2% des patientes ont été incluses. Cela s'explique par les différences organisationnelles de service, puisque parmi les 4 centres d'inclusion, il s'agit du seul centre pour lequel il n'y avait pas d'Attaché de Recherche Clinique, et donc où l'inclusion des patientes était à la charge entière du médecin. Cela peut donc être à l'origine d'un biais d'inclusion, mais les activités des centres étant très similaires, ce biais reste modéré et peu influent sur les résultats généraux.

Conclusion

L'association du dosage du CA125 et d'HE4 est à ce jour le meilleur outil diagnostique afin de prédire le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes présentant une Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne. Avec une spécificité de 99,5% et un rapport de vraisemblance positif de 104,5, cette association des 2 marqueurs est meilleure que les marqueurs pris individuellement ou que les algorithmes RMI et ROMA. Par ailleurs, l'aire sous la courbe ROC de 0,92 en fait un test diagnostique performant.

Compte-tenu de l'augmentation progressive du taux d'HE4 en fonction de l'âge, il pourrait être intéressant d'établir un algorithme prenant en compte non pas le statut ménopausique mais plutôt l'âge de la patiente, les algorithmes déjà publiés (CHP-I ou ROMA P) n'ayant pas montré à ce jour de bénéfice par rapport aux algorithmes RMI ou ROMA.

Le taux d'HE4 pouvant varier selon le statut tabagique ou la contraception de la patiente, il semble important que ces informations figurent dans le dossier. Néanmoins, le fait que le taux de CA125 soit indépendant de ces facteurs, le dosage simultané de ces 2 marqueurs permet de corriger une éventuelle variation physiologique.

Il s'agit à ce jour de la première étude évaluant le marqueur HE4 en population française, et surtout avec comme critères d'inclusion, des critères échographiques stricts de Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne. Il serait intéressant dans une autre étude d'évaluer l'application de ce dosage simultané du CA125 et d'HE4 sur le taux d'abstention chirurgicale et le suivi à long terme, afin d'évaluer le nombre d'interventions chirurgicales évitées et les risques de développer un cancer ovarien.

Bibliographie

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
2. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-192.
3. Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, Odukogbe A-T, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:131-8.
4. Mimoun C, Fritel X, Fauconnier A, Deffieux X, Dumont A, Huchon C. Épidémiologie des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42:722-9.
5. Brun J-L, Fritel X, Levêque J. Recommandations pour la pratique clinique : tumeurs ovariennes présumées bénignes – Objectifs, méthodes et organisation. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42:710-4.
6. Benacerraf BR, Abuhamad AZ, Bromley B, Goldstein SR, Groszmann Y, Shipp TD, et al. Consider ultrasound first for imaging the female pelvis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:450-5.
7. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, Frates MC, Laing FC, DiSalvo DN, et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology.* 1998;208:103-10.
8. Valentin L. Prospective cross-validation of Doppler ultrasound examination and gray-scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:273-83.
9. Barroilhet L, Vitonis A, Shipp T, Muto M, Benacerraf B. Sonographic predictors of ovarian malignancy. *J Clin Ultrasound.* 2013;41:269-74.
10. Timmerman D, Schwärzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:11-6.
11. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:500-5.
12. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681-90.

13. Marret H, Cayrol M. Échographie et doppler dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42:730-43.
14. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981;68:1331-7.
15. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol.* 2000;75:264-5.
16. Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983;309:883-7.
17. Urban N, McIntosh MW, Andersen M, Karlan BY. Ovarian cancer screening. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:989-1005, ix.
18. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63:3695-700.
19. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol.* 2006;7:167-74.
20. Hennighausen LG, Sippel AE. Mouse whey acidic protein is a novel member of the family of « four-disulfide core » proteins. *Nucleic Acids Res.* 1982;10:2677-84.
21. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* 1991;45:350-7.
22. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005;65:2162-9.
23. Shridhar V, Lee J, Pandita A, Iturria S, Avula R, Staub J, et al. Genetic analysis of early-versus late-stage ovarian tumors. *Cancer Res.* 2001;61:5895-904.
24. Li F, Tie R, Chang K, Wang F, Deng S, Lu W, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012;12:258.
25. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2013;66:273-81.
26. Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Rep.* 2016;5:41-4.
27. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:922-9.

28. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res.* 2012;18:815-25.
29. Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFPM, Slangen BFM, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;58:17-29.
30. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112:40-6.
31. Chudecka-Głaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta.* 2014;440C:143-51.
32. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghamsi S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:449-62.
33. Chen X, Zhou H, Chen R, He J, Wang Y, Huang L, et al. Development of a multimarker assay for differential diagnosis of benign and malignant pelvic masses. *Clin Chim Acta.* 2014;440C:57-63.
34. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Ann Biol Clin.* 2005;63:145-54.
35. Wilailak S, Chan KK, Chen CA, Nam JH, Ochiai K, Aw TC, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. *J Gynecol Oncol.* 2015;26:46-53.
36. Sandri MT, Bottari F, Franchi D, Boveri S, Candiani M, Ronzoni S, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome. *Gynecol Oncol.* 2013;128:233-8.
37. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167:81-5.
38. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GAR, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clin São Paulo.* 2012;67:437-41.
39. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer.* 2012;48:1649-56.
40. Lahlou N, Brun J-L. Marqueurs sériques et tumoraux ovariens dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42:752-9.

41. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, Christensen IJ, Nedergaard L, Lundvall L, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012;127:379-83.
42. Gizzo S, Berretta R, Di Gangi S, Guido M, Zanni GC, Franceschetti I, et al. Borderline ovarian tumors and diagnostic dilemma of intraoperative diagnosis: could preoperative He4 assay and ROMA score assessment increase the frozen section accuracy? A multicenter case-control study. *BioMed Res Int.* 2014;2014:803598.
43. Richards A, Herbst U, Manalang J, Pather S, Saidi S, Tejada-Berges T, et al. HE4, CA125, the Risk of Malignancy Algorithm and the Risk of Malignancy Index and complex pelvic masses - a prospective comparison in the pre-operative evaluation of pelvic masses in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:493-7
44. Yanaranop M, Anakrat V, Siricharoenthai S, Nakrangsee S, Thinkhamrop B. Is the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Better Than Other Tests for Predicting Ovarian Malignancy in Women with Pelvic Masses? *Gynecol Obstet Invest.* 2016; DOI:10.1159/000446238 [Epub ahead of print]
45. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011;104:863-70.
46. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:521-5.
47. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:349.e1-7.
48. Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB, Mohammed AM, Abd-Alla AA, Abdel Ghaffar HM. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagn Pathol.* 2013;8:11.
49. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108:402-8.
50. Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:6127-38.
51. Plebani M, HE4 Study Group. HE4 in gynecological cancers: report of a European investigators and experts meeting. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:2127-36.
52. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012;33:141-8.
53. Karlsen MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdrzilova-Dubska L, et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer - An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol.* 2015;638:640-6.

54. Chudecka-Głaz A, Cymbaluk-Płoska A, Jastrzębska J, Menkiszak J. Can ROMA algorithm stratify ovarian tumor patients better when being based on specific age ranges instead of the premenopausal and postmenopausal status? *Tumour Biol.* 2016; DOI:10.1007/s13277-015-4733-z [Epub ahead of print]
55. Dehari R, Kurman RJ, Logani S, Shih I-M. The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1007-12.
56. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet.* 2009;374:1371-82.
57. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology.* 2011;43:420-32.
58. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:397-409.
59. Eltabbakh GH, Natarajan N, Piver MS, Mettlin CJ. Epidemiologic differences between women with borderline ovarian tumors and women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;74:103-7.
60. Crayford TJ, Campbell S, Bourne TH, Rawson HJ, Collins WP. Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet.* 2000;355:1060-3.
61. Braicu EI, Van Gorp T, Nassir M, Richter R, Chekerov R, Gasimli K, et al. Preoperative HE4 and ROMA values do not improve the CA125 diagnostic value for borderline tumors of the ovary (BOT) - a study of the TOC Consortium. *J Ovarian Res.* 2014;7:49.
62. Yoshida A, Derchain SF, Pitta DR, De Angelo Andrade LAL, Sarian LO. Comparing the Copenhagen Index (CPH-I) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA): Two equivalent ways to differentiate malignant from benign ovarian tumors before surgery? *Gynecol Oncol.* 2016;140:481-5.
63. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006;19:847-53.
64. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem.* 2011;57:1534-44.
65. Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, Knapp RC. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:358.e1-6.
66. Alcázar JL, Pascual MA, Graupera B, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; DOI:10.1002/uog.15854 [Epub ahead of print]
67. Silvestre L, Martins WP, Candido-Dos-Reis FJ. Limitations of three-dimensional power Doppler angiography in preoperative evaluation of ovarian tumors. *J Ovarian Res.* 2015;8:47.

68. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:424-37.
69. Stukan M, Dudziak M, Ratajczak K, Grabowski JP. Usefulness of diagnostic indices comprising clinical, sonographic, and biomarker data for discriminating benign from malignant ovarian masses. *J Ultrasound Med.* 2015;34:207-17.
70. Ferraro S, Panteghini M. Is serum human epididymis protein 4 ready for prime time? *Ann Clin Biochem.* 2014;51:128-36.
71. Ferraro S, Borille S, Carnevale A, Frusciante E, Bassani N, Panteghini M. Verification of the harmonization of human epididymis protein 4 assays. *Clin Chem Lab Med.* 2016; DOI:10.1515/cclm-2015-1142 [Epub ahead of print]
72. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Macuks R. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev.* 2016; DOI:10.1097/CEJ.0000000000000259 [Epub ahead of print]
73. Sevestre H, Ikoli J-F, Al Thakfi W. Anatomie et cytologie pathologiques des tumeurs supposées bénignes de l'ovaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42:715-21.
74. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril.* 2011;96:360-5.
75. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98:511-9.
76. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68:585-96.
77. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986;67:335-8.
78. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD009590.
79. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod.* 1998;13:1691-5.
80. Savelli L. Transvaginal sonography for the assessment of ovarian and pelvic endometriosis: how deep is our understanding? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:497-501.
81. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:730-40.
82. Guerriero S, Van Calster B, Somigliana E, Ajossa S, Froyman W, De Cock B, et al. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. *Hum Reprod.* 2016;31:1723-31.

83. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009591.
84. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril.* 1996;65:293-8.
85. Guerriero S, Ajossa S, Paoletti AM, Mais V, Angiolucci M, Melis GB. Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Obstet Gynecol.* 1996;88:403-7.
86. Ubaldi F, Wisanto A, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Devroey P. The role of transvaginal ultrasonography in the detection of pelvic pathologies in the infertility workup. *Hum Reprod.* 1998;13:330-3.
87. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, D'Aquila M, Piras B, Melis GB. « Tenderness-guided » transvaginal ultrasonography: a new method for the detection of deep endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril.* 2007;88:1293-7.
88. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:480-7.
89. Markman null. The Role of CA-125 in the Management of Ovarian Cancer. *The Oncologist.* 1997;2:6-9.
90. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;CD012179.
91. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS, International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016; DOI:10.1111/1471-0528.14055 [Epub ahead of print]
92. Kurdoglu Z, GURSOY R, Kurdoglu M, Erdem M, Erdem O, Erdem A. Comparison of the clinical value of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92:1761-3.
93. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod.* 2004;19:1871-6.
94. Terry KL, Sluss PM, Skates SJ, Mok SC, Ye B, Vitonis AF, et al. Blood and urine markers for ovarian cancer: a comprehensive review. *Dis Markers.* 2004;20:53-70.
95. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009;100:1315-9.

96. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2013;6:44.
97. Zhao T, Hu W. CA125 and HE4: Measurement Tools for Ovarian Cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2016; DOI: 10.1159/000442288 [Epub ahead of print]
98. Stany MP, Hamilton CA. Benign disorders of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35:271-284.
99. Loubeyre P, Patel S, Copercini M, Petignat P, Dallenbach P, Dubuisson JB. Role of sonography in the diagnostic workup of ovarian and adnexal masses except in pregnancy and during ovarian stimulation. *J Clin Ultrasound.* 2012;40:424-32.
100. Damarey B, Farine M, Vinatier D, Collinet P, Lucot J, Kerdraon O, et al. Tératomes ovariens matures et immatures : caractéristiques en échographie, TDM et IRM. *J Radiol.* 2010;91:27-36.
101. Buy JN, Ghossain MA, Moss AA, Bazot M, Doucet M, Hugol D, et al. Cystic teratoma of the ovary: CT detection. *Radiology.* 1989;171:697-701.
102. Hakim MMA, Abraham SM. Bilateral dermoid ovarian cyst in an adolescent girl. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
103. Park C-H, Jung M-H, Ji Y-I. Risk factors for malignant transformation of mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58:475-80.
104. Bal A, Mohan H, Singh SB, Sehgal A. Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary: report of five cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275:179-82.
105. Legendre G, Catala L, Morinière C, Lacoueille C, BouSSION F, Sentilhes L, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril.* 2014;101:608-14.
106. Caspi B, Levi R, Appelman Z, Rabinerson D, Goldman G, Hagay Z. Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:503-5.
107. Barloon TJ, Brown BP, Abu-Yousef MM, Warnock NG. Paraovarian and paratubal cysts: preoperative diagnosis using transabdominal and transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound.* 1996;24:117-22.
108. Genadry R, Parmley T, Woodruff JD. The origin and clinical behavior of the parovarian tumor. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129:873-80.
109. Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB. Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. *AJR.* 1995;164:1441-4.
110. Marret H. Échographie et doppler dans le diagnostic des kystes ovariens : indications, pertinence des critères diagnostiques. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2001;30:S20-33.

111. Guerriero S, Ajossa S, Piras S, Angiolucci M, Marisa O, Melis GB. Diagnosis of paraovarian cysts using transvaginal sonography combined with CA 125 determination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:856-8.
112. Gupta A, Gupta P, Manaktala U, Khurana N. Clinical, radiological, and histopathological analysis of paraovarian cysts. *J -Life Health.* 2016;7:78-82.
113. Kafali H, Artunc H, Erdem M. Evaluation of factors that may be responsible for cyclic change of CA125 levels during menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275:175-7.
114. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2008;17:2480-7.
115. Ferraro S, Borille S, Caruso S, Boggio A, Muzio F, Rizzi A, et al. Body mass index does not influence human epididymis protein 4 concentrations in serum. *Clin Chim Acta.* 2015;446:163-4.
116. Urban N, Thorpe J, Karlan BY, McIntosh MW, Palomares MR, Daly MB, et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2012;21:2087-94.
117. Dehaghani AS, Ghiam AF, Hosseini M, Mansouri S, Ghaderi A. Factors influencing serum concentration of CA125 and CA15-3 in Iranian healthy postmenopausal women. *Pathol Oncol Res.* 2007;13:360-4.
118. Ferraro S, Schiumarini D, Panteghini M. Human epididymis protein 4: factors of variation. *Clin Chim Acta.* 2015;438:171-7.
119. Urban N, Thorpe JD, Bergan LA, Forrest RM, Kampani AV, Scholler N, et al. Potential role of HE4 in multimodal screening for epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1630-4.
120. Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J.* 1987;294:1518-20.

Annexes

Annexe 1 : Lettre d'information remise à la patiente

Note d'information pour la participation à la recherche
« Etude prospective multicentrique chez les patientes présentant une Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne, sur l'utilisation d'algorithmes tels que ROMA et RMI et de marqueurs tumoraux tels que CA125 et HE4 »

Titre abrégé : « TORCH »

Médecin investigateur

Nom :

.....

Service /Etablissement:

.....

Etablissement Responsable de la recherche

CHD de la Roche sur Yon (Bd Stéphane Moreau, 85 925 La Roche sur Yon)

Contact :

- Unité de recherche clinique du CHD de la Roche sur Yon : Dr Jérôme DIMET
02 51 44 65 64 / jerome.dimet@chd-vendee.fr

Ce document est remis à la patiente dont la participation est tracée dans le dossier médical
Un exemplaire est conservé hors du dossier médical dans un endroit réservé à cet effet

Madame,

Les services de gynécologie du CHD de la Roche sur Yon et du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectuent une recherche. Il s'agit d'une étude sur le dosage de marqueurs biologiques sanguins dans la prise en charge des kystes ovariens. Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge. Elle pourra également comprendre les données relatives à vos antécédents médicaux, votre état de santé actuel ainsi que les examens complémentaires que vous avez pu passer.

Pourquoi cette recherche ?

Vous présentez actuellement une tumeur ovarienne présumée bénigne c'est-à-dire un kyste ovarien pour lequel il n'existe pas ou peu d'argument en faveur d'un cancer d'après les résultats de l'échographie. Cependant, dans ce cas de figure, il est nécessaire de réaliser une intervention chirurgicale pour s'en assurer.

Les résultats anatomopathologiques à l'issue de l'intervention permettront de statuer sur le caractère bénin ou non du kyste ovarien.

Le cancer ovarien est un des cancers les plus fréquents chez la femme, et son diagnostic reste difficile. Outre l'échographie, il existe des marqueurs biologiques qui peuvent aider à la prise en charge, mais ceux existants sont encore perfectibles.

Nous souhaitons évaluer l'intérêt d'un nouveau marqueur biologique sanguin (HE4), ainsi que des formules associant notamment le statut ménopausique, afin de proposer un score le plus personnalisé possible et donc le plus fiable possible.

Ce score, s'il est validé, pourrait permettre de déterminer grâce à un dosage sanguin s'il est nécessaire ou non de réaliser une intervention chirurgicale et de ce fait d'éviter une opération inutile à certaines femmes dont la tumeur s'avère réellement bénigne.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Pendant votre hospitalisation dans le service de chirurgie gynécologique, lors du bilan pré-opératoire prévu dans le cadre de votre prise en charge, un tube de sang supplémentaire sera prélevé et utilisé pour doser les marqueurs biologiques. (le CA125 déjà dosé de façon standard et le HE4 nouveau marqueur)

Il n'y aura donc aucune prise de sang supplémentaire pour effectuer la recherche.

Vos prélèvements seront détruits selon la pratique habituelle de l'hôpital à l'issue de la recherche.

Votre participation prend fin une fois ce prélèvement biologique réalisé. Votre prise en charge sera ensuite identique à la pratique standard.

Les résultats des marqueurs tumoraux ne seront pas communiqués au chirurgien avant votre l'intervention, par conséquent la technique chirurgicale envisagée pour votre prise en charge ne sera pas modifiée par votre participation à l'étude.

Les résultats des dosages ne seront comparés aux résultats de votre intervention qu'un mois après la fin de l'intervention afin de voir s'il s'agit de marqueurs fiables.

Cette recherche est réalisée en collaboration entre le Centre Hospitalier Départemental de la Roche sur Yon (85), le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes (44), le Centre Hospitalier de Saint-Nazaire (44) et le Centre Hospitalier de Cholet (49). Il est prévu d'inclure 250 patientes opérées d'un kyste ovarien sur ces 4 hôpitaux, sur une période de 18 mois.

Le médecin en charge de votre suivi va vous proposer d'y participer et vous serez libre d'accepter ou de refuser sans en avoir à vous en justifier.

Votre prise en charge sera identique que vous participiez ou non à cette recherche.

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire.

Quels sont vos droits ?

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements chirurgicaux ou thérapeutiques.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du médecin dont les coordonnées figurent au début de document.

Cette étude a reçu une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Conformément à la loi Politique de Santé Publique cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest IV de Nantes en date du 09/12/2014.

S'agissant d'une recherche visant à évaluer les soins courants, un accord oral vous sera demandé pour votre participation mais votre consentement écrit ne sera pas recueilli. Après avoir lu ce document d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin qui vous a proposé l'étude toutes les questions que vous désirez.

Nom/Prénom de la patiente :

Date de délivrance de l'information :/...../.....

La patiente n'a pas exprimé d'opposition à la participation à l'étude.

Nom de l'investigateur :

Signature de l'investigateur :

Annexe 2 : Résumé

Objectif : Evaluer la performance des marqueurs tumoraux *human epididymis protein 4* (HE4) et *cancer antigen 125* (CA125) et l'utilisation des algorithmes *Risk of Malignancy Index* (RMI) et *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA) dans le diagnostic de cancer de l'ovaire en cas de tumeur ovarienne présumée bénigne (TOPB).

Méthodes : Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, ouverte concernant des marqueurs biologiques. Etaient incluses les patientes qui se présentaient pour être opérées d'une TOPB (critères échographiques non suspects de cancer avec absence d'ascite et de métastase) dans un des 4 centres de l'étude. Le dosage du CA125 et d'HE4 était effectué en pré-opératoire. L'objectif principal était de comparer la spécificité des marqueurs tumoraux CA125 et HE4 dans le diagnostic de cancer de l'ovaire. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les algorithmes RMI et ROMA en comparaison avec les marqueurs CA125 et HE4, notamment grâce à l'aire sous la courbe (*area under the curve* (AUC)) des courbes *receiver operating characteristic* (ROC).

Résultats : Deux cent cinquante patientes ont été initialement incluses et 221 patientes ont finalement été analysées (intervention réalisée et analyse anatomopathologique disponible) : 209 lésions ovariennes bénignes (94,6%) et 12 tumeurs malignes (5,4%) (2 adénocarcinomes et 10 tumeurs borderline). La moyenne des marqueurs CA125 et HE4 et celle des algorithmes RMI et ROMA était significativement plus élevée dans le groupe malin que dans le groupe bénin ($p < 0,001$). La spécificité de la combinaison de CA125 et d'HE4 était significativement supérieure à celle de CA125 ou de HE4 pris séparément (99,5%, 90,4% et 91,4%, respectivement, $p < 0,001$). Les aires sous la courbe ROC des marqueurs CA125 (AUC=0,83) ou HE4 (AUC=0,91), de l'association des marqueurs CA125 et HE4 (AUC=0,92) ou des algorithmes RMI (AUC=0,88) ou ROMA (AUC=0,92) n'étaient significativement pas différentes prises 2 à 2. En revanche, le rapport de vraisemblance positif était plus élevé lors de l'association CA125 et HE4 (104,5) que celui d'HE4, du CA125, du RMI ou du ROMA (5,81, 6,97, 41,6 et 4,48, respectivement).

Conclusion : L'association du dosage du CA125 et d'HE4 est à ce jour le meilleur outil diagnostique afin de prédire le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes présentant une Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de thèse :
Intérêt de HE4 en association avec CA125 et les algorithmes RMI et ROMA chez les patientes présentant une tumeur ovarienne présumée bénigne

RESUME

Objectif : Evaluer la performance des marqueurs tumoraux *human epididymis protein 4* (HE4) et *cancer antigen 125* (CA125) et l'utilisation des algorithmes *Risk of Malignancy Index* (RMI) et *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA) dans le diagnostic de cancer de l'ovaire en cas de tumeur ovarienne présumée bénigne (TOPB).

Méthodes : Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, ouverte concernant des marqueurs biologiques. Etaient incluses les patientes qui se présentaient pour être opérées d'une TOPB (critères échographiques non suspects de cancer avec absence d'ascite et de métastase) dans un des 4 centres de l'étude. Le dosage du CA125 et d'HE4 était effectué en pré-opératoire. L'objectif principal était de comparer la spécificité des marqueurs tumoraux CA125 et HE4 dans le diagnostic de cancer de l'ovaire. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les algorithmes RMI et ROMA en comparaison avec les marqueurs CA125 et HE4, notamment grâce à l'aire sous la courbe (*area under the curve* (AUC)) des courbes *receiver operating characteristic* (ROC).

Résultats : Deux cent cinquante patientes ont été initialement incluses et 221 patientes ont finalement été analysées (intervention réalisée et analyse anatomopathologique disponible) : 209 lésions ovariennes bénignes (94,6%) et 12 tumeurs malignes (5,4%) (2 adénocarcinomes et 10 tumeurs borderline). La moyenne des marqueurs CA125 et HE4 et celle des algorithmes RMI et ROMA était significativement plus élevée dans le groupe malin que dans le groupe bénin ($p < 0,001$). La spécificité de la combinaison de CA125 et d'HE4 était significativement supérieure à celle de CA125 ou de HE4 pris séparément (99,5%, 90,4% et 91,4%, respectivement, $p < 0,001$). Les aires sous la courbe ROC des marqueurs CA125 (AUC=0,83) ou HE4 (AUC=0,91), de l'association des marqueurs CA125 et HE4 (AUC=0,92) ou des algorithmes RMI (AUC=0,88) ou ROMA (AUC=0,92) n'étaient significativement pas différentes prises 2 à 2. En revanche, le rapport de vraisemblance positif était plus élevé lors de l'association CA125 et HE4 (104,5) que celui d'HE4, du CA125, du RMI ou du ROMA (5,81, 6,97, 41,6 et 4,48, respectivement).

Conclusion : L'association du dosage du CA125 et d'HE4 est à ce jour le meilleur outil diagnostique afin de prédire le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes présentant une Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne.

MOTS-CLES

HE4, CA125, RMI, ROMA, cancer de l'ovaire, Tumeur Ovarienne Présumée Bénigne