

## 35

## Facteurs de risque débattus

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire sont assez mal connus. Comme pour la majorité des cancers, l'âge est l'un des facteurs les plus importants, avec un risque maximal autour de 75 ans (InVS et coll., 2003). On distingue trois grands types de facteurs de risque de ce cancer : génétiques, hormonaux et ceux liés à l'environnement et au mode de vie.

Les facteurs génétiques seraient responsables de 5 à 10 % des cancers de l'ovaire. Des mutations familiales de certains gènes (*BRCA1*, *BRCA2*) sont connues pour fortement prédisposer à ce cancer, avec un âge de survenue plus précoce (Antoniou et coll., 2003). Elles sont également accompagnées d'autres facteurs génétiques non identifiés qui constituent une prédisposition familiale augmentant plus faiblement le risque (Negri et coll., 2003).

Concernant les facteurs hormonaux, le risque de cancer de l'ovaire serait plus élevé pour les femmes n'ayant pas eu d'enfant ou qui ont eu leur premier enfant à un âge tardif, pour les femmes ayant une puberté précoce ou une ménopause tardive. À l'inverse, les femmes qui ont utilisé des contraceptifs oraux et les multipares ont un risque réduit de cancer de l'ovaire (Chiaffarino et coll., 2001 ; Tung et coll., 2003 ; Whiteman et coll., 2003 ; Rossing et coll., 2004 ; La Vecchia, 2006 ; Soegaard et coll., 2007). La théorie de Fathalla suggère que le risque de cancer de l'ovaire augmente avec le nombre d'ovulations, du fait que chaque cycle ovarien fait subir à l'épithélium de l'ovaire un traumatisme dont il devra cicatrifier (Fathalla, 1971). L'impact de l'utilisation des traitements hormonaux des effets de la ménopause est encore débattu, mais il semblerait que les œstrogènes et les œstro-progestatifs augmentent le risque de cancer de l'ovaire (Glud et coll., 2004 ; Lacey et coll., 2002 et 2006 ; Beral et coll., 2007). Enfin, les femmes ayant subi une hystérectomie auraient un moindre risque de cancer de l'ovaire du fait que cette intervention entraînerait une ovulation irrégulière liée aux modifications de la vascularisation des ovaires (Hankinson et coll., 1993) alors que celles ayant un antécédent d'endométriose auraient un risque accru (Melin et coll., 2006).

S'agissant des facteurs comportementaux, une forte corpulence augmenterait le risque (Schouten et coll., 2003 ; Rossing et coll., 2006), l'activité physique le diminuerait (Hannan, 2004), de même que la consommation de fruits ou

de légumes, mais dans ces différentes études, l'effet sur le risque n'est pas fermement établi (Koushik et coll., 2005).

## Expositions professionnelles et environnementales

La littérature épidémiologique publiée à partir de 1970 fait état de la relation entre risque de cancer de l'ovaire et une dizaine de professions. Cette littérature a été résumée dans un article qui fait le point sur les résultats jusqu'en 1997, à partir de 12 études cas-témoins (témoins hospitaliers ou témoins de population), de 15 études de cohorte (professionnelles, de 11 études fondées sur des registres et de 10 études de mortalité (Shen et coll., 1998). Au total, ces 48 études reposaient pour 20 d'entre elles sur des cas décédés, et pour 28 autres sur des cas incidents.

Nous avons ici détaillé les résultats de cette revue, et les avons complétés avec les études publiées depuis 1997, soit :

- 4 études concernant les pesticides, une étude américaine (Hopenhayn-Rich et coll., 2002) et une costa-ricaine (Wesseling et coll., 1999), toutes deux basées sur des registres, une étude de cohorte (Lynch et coll., 2006) et une étude italienne cas-témoins (Settimi et coll., 1999) ;
- concernant l'environnement professionnel, l'étude de Young (2005, triazine), de Pavuk et coll. (2004, PCB), Langseth et Andersen (1999, papier), Guo et coll. (2004) (diesel), exposition professionnelle (Shields et coll., 2002, Vasama-N) ;
- 7 études cas-témoins concernant le talc (Whittemore et coll., 1988 ; Purdie et coll., 1995 ; Chang et Risch, 1997 ; Godard et coll., 1998 ; Cramer et coll., 1999 ; Wong et coll., 1999 ; Ness et coll., 2000) et une étude de cohorte (Gertig et coll., 2000), toutes incluses dans la méta-analyse de Huncharek publiée en 2003 (Huncharek et coll., 2003).

## Expositions professionnelles

### *Infirmières*

Une étude de cohorte sur des infirmières islandaises après 20 années d'emploi n'a pas trouvé d'augmentation significative du risque (Gunnardottir et Rafnsson, 1995). Il en est de même pour l'étude à partir de registres finlandais (même après ajustement sur le statut social) (Pukkala, 1995). Les études de mortalité anglaise et américaine étaient également négatives (Katz, 1983 ; King et coll., 1994 ; OPCS, 1995). L'étude fondée sur le registre suédois trouve une diminution du risque chez les femmes travaillant en 1970 comme assistantes médicales (RR = 0,88 ; [0,8-0,98]) et dans les services de santé (RR = 0,89 ; [0,8-0,97]) (Shields et coll., 2002).

**Enseignantes**

Les études sur les enseignantes (trois études européennes, une canadienne) sont toutes des études de mortalité. L'étude canadienne a trouvé un excès de risque non significatif (PMR = 1,7 ; [0,8-1,4]) (King et coll., 1994) ; l'étude du Royaume-Uni, un excès de 50 % chez les enseignantes du supérieur et chez les enseignantes sans autre précision (PMR = 1,5 ; [1,1-2,0]) et (PMR = 1,5 ; [1,4-1,6]) respectivement (OPCS, 1995).

**Scientifiques, professions diverses**

Ces études couvrent des catégories d'exposition très variées. Dans une étude de registre chinoise, un SIR de 1,3 ( $p < 5\%$ ) est trouvé pour les techniciennes, chercheurs et scientifiques, mais la source de données sur l'exposition était différente pour les cas et la population de comparaison, ce qui a pu biaiser les résultats (Shu et coll., 1989). Une étude de mortalité anglaise a suggéré une augmentation du risque pour les personnels administratifs et scientifiques (PMR = 1,4 ; [1,0-1,8]) (Carpenter et Roman, 1995). L'étude de l'OPCS (1995) met également en évidence des risques significativement augmentés (PMR = 1,4 ; [1,0-2,0] et 2,3 ; [1,1-4,1] pour les directrices de personnel et les scientifiques respectivement). Une étude canadienne a rapporté un excès de mortalité pour les bibliothécaires (RR = 1,4 ; [1,0-2,0]) (Aronson et Howe, 1994). Dans cette étude, des excès de risque étaient également trouvés pour de nombreuses catégories de personnel, incluant propriétaires, gestionnaires et responsables gouvernementaux, religieuses, secrétaires et autres employées de bureau, commis de vente au détail, gouvernantes, hôtesse, courtiers, agents financiers, ouvrières de l'industrie alimentaire, scientifiques, bibliothécaires. Une étude suédoise portant sur plus de 1,6 millions de femmes, a croisé les données d'exposition en 1960 et 1970 avec les registres d'incidence et de mortalité par cancer, et a enregistré plus de 9 000 cas de cancer de l'ovaire. Les professions de longue durée (c'est-à-dire exercées à la fois en 1960 et 1970) liées au risque de cancer de l'ovaire étaient les suivantes : ouvrières (RR = 1,87 sign, 24 cas), ingénieurs et techniciens (RR = 2,05 sign, 20 cas), femmes travailleurs sociaux, psychologues, personnel dirigeant (RR = 1,60 sign, 26 cas), sténodactylo et autre personnel de bureau (1,13 sign, 386 cas) (Shields et coll., 2002).

**Coiffeuses et esthéticiennes**

Un excès de risque de cancer de l'ovaire de 30-40 % a été trouvé dans une étude japonaise (Kono, 1983, ns, 5 cas) et américaine (Teta et coll., 1984) chez les esthéticiennes ; l'association était significative seulement dans l'étude américaine (SIR = 1,3 ; [1,0-1,8]). Une étude canadienne de mortalité a rapporté un doublement du risque pour les coiffeuses et esthéticiennes (PMR = 2,0 ; [0,9-4,0]) (Spinelli et coll., 1984). Une étude à partir de registres dans 4 pays nordiques a mis en évidence une légère augmentation du risque chez les coiffeuses, avec des SIR de 1,0 (Norvège et Suède) à 1,9

[1,3-2,6] en Finlande (Boffetta et coll., 1994). Une étude en Finlande, sur une population partiellement considérée dans l'étude précédente de Boffetta, a trouvé également un excès de risque chez les coiffeuses (SIR = 1,5 ; [1,0-2,2]) (Pukkala, 1995).

### ***Nettoyage à sec***

Les données épidémiologiques viennent d'une étude d'exposition professionnelle américaine, de trois études basées sur des registres scandinaves, de deux études anglaises (avec une partie de l'échantillon en commun) de deux études de mortalité américaines et une étude de mortalité japonaise portant sur des petits effectifs. Une augmentation du risque de 40 % dans l'une des deux études anglaises (PRR = 1,4 ; [1,0-1,9]) (Carpenter et Roman, 1995), de 30 % (ns) dans l'étude danoise (employées de blanchisseries et nettoyage à sec) (Lyngé et Thygesen, 1990), et de 30 et 70 % respectivement pour les femmes employées comme blanchisseuses en 1960 et dans un pressing en 1970 dans la cohorte suédoise est mise en évidence (Shields et coll., 2002) (RR = 1,33 ; [1,04-1,7] et 1,71 ; [1,1-2,8] respectivement).

### ***Agriculture***

Aucune indication de risque n'a été trouvée dans cette grande catégorie, en Europe. Des augmentations sont suggérées pour les sous-catégories suivantes : milieu agricole sans autre précision en Finlande (SIR = 10,3 ; [2,1-30,0] ; 3 cas) (Pukkala, 1995), ouvrières agricoles au Canada (SMR = 11,2 ; [1,4-40,5] ; 2 cas) (Aronson et Howe, 1994), et élevage de poulets en Norvège (SIR = 1,5 ; [1,1-2,2]) (Kristensen et coll., 1996).

### ***Industrie du caoutchouc***

Une étude, à partir de registres finlandais, a montré, après ajustement sur le statut social, une augmentation du risque (SIR = 2,4 ; [1,1-4,6]) (Pukkala, 1995). Une étude à partir du registre suédois montre une augmentation (RR = 1,8 ; [1,01-3,3]) (Shields et coll., 2002), chez les femmes travaillant dans la chaussure et le cuir.

### ***Industrie automobile***

Une étude de registre finlandaise a mis en évidence une augmentation significative du risque chez les femmes modérément (2 à 10 mg/m<sup>3</sup>/an ; 1,65 [1,07-2,54]) et très (plus de 10 mg/m<sup>3</sup>/an ; 3,69 [1,38-9,86]) exposées à la fumée de diesel (Guo et coll., 2004). Une autre étude finlandaise, qui a suivi entre 1971 et 1995 toute la population active finlandaise née entre 1906 et 1945 a mis en évidence une augmentation du risque significative pour les second et troisième tertiles d'exposition au diesel (p de tendance = 0,006) (Vasama-Neuvonen et coll., 1999). Les femmes exposées aux moteurs à essence étaient aussi à risque de cancer de l'ovaire plus élevé (p de tendance = 0,05). Dans l'étude de registre suédoise, un risque significativement

augmenté était également mis en évidence chez les femmes qui, au recensement de 1970, travaillaient dans la construction de moyens de transport (RR = 1,28 ; [1,02-1,6]) et dans des usines et réparation des véhicules (RR = 1,39 ; [1,1-1,8]) (Shields et coll., 2002).

### ***Industrie du téléphone***

Une étude conduite dans 24 états des États-Unis a mis en évidence des excès de risque pour les femmes blanches et les femmes noires (MOR = 1,4 ; [1,1-1,6] et MOR = 2,1 ; [0,9-4,8] respectivement) (Dosemeci et Blair, 1994). Aucun excès de risque n'est retrouvé dans le registre suédois.

### ***Industrie pharmaceutique, pharmaciens, chimistes***

Trois études d'exposition professionnelle, conduites dans les pays scandinaves, n'ont pas montré d'augmentation du risque chez les employés et techniciens de l'industrie pharmaceutique (Hansen et coll., 1994 ; Edling et Dosemeci, 1995 ; Pukkala, 1995). Un excès de risque est mis en évidence chez les chimistes d'une étude américaine (PMR = 2,2 ; [1,1-4,2] ; Walrath et coll., 1985). Une augmentation est observée pour les femmes travaillant dans des usines de savon, parfum et rouge à lèvres (PMR = 2,51 ; [1,1-5,6]) (Shields et coll., 2002).

### ***Serveuses, cuisiniers***

Une étude cas-témoins chinoise, une étude de mortalité italienne et cinq études de registres n'ont pas trouvé d'excès de risque (Shu et coll., 1989 ; Burnet, 1994 ; Costa, 1995 ; Pukkala, 1995 ; OPCS, 1995 ; Shields et coll., 2002). Dans l'étude de registres finlandaise, les SIR pour les chefs et cuisinières étaient supérieurs à l'unité (SIR = 1,4 ; [1,0-1,8] ; Pukkala, 1995) mais non pour les aides cuisinières ou les serveuses, même après ajustement sur la classe sociale. En revanche, dans deux grandes études de mortalité, anglaise et américaine, des diminutions de risque étaient mises en évidence, significatives chez les Américaines blanches (PMR = 0,7 ; [0,6-0,8] ; Burnett et coll., 1994) et chez les Anglaises (OPCS, 1995). Enfin, dans l'étude sur le registre de cancer suédois, une augmentation significative de risque était trouvée pour les femmes ayant eu un travail en rapport avec la nourriture, en particulier avec le chocolat et les sucreries (RR = 2,79 ; [1,2-6,7] ; Shields et coll., 2002).

### ***Imprimerie***

Deux études fondées sur les registres finlandais et suédois ont mis en évidence une augmentation du risque liée à l'imprimerie et à des catégories d'exposition professionnelle rencontrées dans l'imprimerie. Dans l'étude finlandaise (Pukkala, 1995), il s'agissait de travailleuses de l'industrie de l'imprimerie (SIR = 2,2 ; [1,5-3,1]), de typographes (SIR = 3,3 ; [1,4-6,5]) et lithographes (fondé sur 3 cas seulement). Dans l'étude suédoise (Shields et

coll., 2002), seules les femmes étant au recensement de 1960 et de 1970 employées dans les travaux d'imprimerie étaient à risque accru (RR = 1,58 ; [1,02-2,5]).

### ***Industries diverses***

Aucun excès de risque n'a été trouvé dans une cohorte d'ouvrières manuelles travaillant dans différentes industries d'Islande entre 1970 et 1986 (Gunnarsdottir et Rafnsson, 1992). Dans une étude de mortalité italienne, des augmentations du risque significatives ont été trouvées chez des ouvrières du métal et de l'habillement (Costa et coll., 1995), alors que dans une étude de mortalité anglaise, des diminutions de risque significatives ou à la limite de la significativité ont été mises en évidence, associée à l'emploi comme personnel de l'industrie du vêtement (couseuses, brodeuses, bobineuses, ouvrières de machines-outils, emballeuses, trieuses) (OPCS, 1995). Dans le registre suédois, une augmentation en rapport avec le travail, au recensement de 1960 et de 1970, du textile (RR = 1,43 ; [1,1-2,0]), de l'emballage, empaquetage, dock, entrepôt, et travail de pièce d'approvisionnement (RR = 1,53 ; [1,1-2,1]), de travail en exploitation des mines et minerais (RR = 2,95 ; [1,2-7,1]) était mise en évidence.

## **Agents environnementaux et professionnels**

### ***Solvants et produits dérivés***

Une étude cas-témoins américaine n'a pas montré de relation entre exposition à des solvants (de type non spécifié) et risque de cancer de l'ovaire (Hartge et Stewart, 1994). Une étude cas-témoins chinoise a trouvé une augmentation du risque de 40 %, non significative liée à l'exposition au benzène (Shu et coll., 1989). L'exposition aux solvants utilisés dans le nettoyage à sec a été traitée dans un paragraphe précédent. Une grande étude danoise fondée sur les registres n'a pas trouvé d'association avec l'exposition au formaldéhyde (Hansen et Olsen, 1996), pas plus qu'une étude de cohorte finlandaise, sur des travailleuses exposées à des solvants halogénés (faible nombre de cas) (Vasama-Neuvonen et coll., 1999). Une étude qui a suivi les causes de décès de femmes employées exposées aux naphthalènes chlorés dans une usine de câbles pendant la seconde guerre mondiale, a été également négative (Ward et coll., 1994). Dans l'étude suédoise de registres, une matrice emploi-expositions a été utilisée, mais n'a pas permis de mettre en évidence d'exposition à un solvant liée au risque de cancer de l'ovaire (Shields et coll., 2002).

### ***Poussières***

Une exposition aux poussières minérales inorganiques de type fibres vitreuses synthétiques était associée à une augmentation dose-effet dans l'étude de

registre finlandaise (SIR = 1,3 ; [1,1-1,5]) (Vasama-Neuvonen et coll., 1999).

### ***Pesticides***

Une association avec les herbicides à base de triazine a été rapportée dans une étude cas-témoins italienne (OR = 2,7 ; [1,0-6,9]) (Donna et coll., 1989). Cette association peut toutefois être due à d'autres pesticides auxquels les cas ont pu être exposés. Récemment, quatre études ont été rapportées. Dans une étude américaine de registre du Kentucky, les femmes des troisième et quatrième quartiles d'exposition à l'atrazine (déduite des teneurs en atrazine de l'eau de boisson, des surfaces plantées en maïs ou des ventes de cet herbicide dans différentes communes du Kentucky) avaient une diminution significative du cancer de l'ovaire (RR = 0,77 ; [0,66-0,90] et 0,76 ; [0,65-0,88]) (Hopenhayn-Rich et coll., 2002). Une étude américaine n'a enregistré qu'un cas de cancer de l'ovaire chez plus de 20 000 femmes applicateurs d'un pesticide, la cyanizine, suivies entre 1993-97 et 2002. Une étude au Costa Rica a utilisé les données de registres de cancer, les données de recensement d'agriculteurs et des données nationales sur les pesticides. Dans les régions les plus rurales, les femmes les plus exposées avaient un excès de risque de près de 80 % (RR = 1,78 ; [1,17-2,71]) (Wesseling et coll., 1999). Dans l'étude fondée sur le registre suédois, une augmentation à la limite de la significativité était observée pour les femmes ayant eu une exposition élevée aux pesticides (RR = 1,23 ; [0,95-1,59]) (Shields et coll., 2002). Enfin, une étude cas-témoins italienne (45 cas comparés à près de 500 témoins hospitaliers, interrogés par questionnaire pour étudier les relations entre cancer et travail agricole) n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque, liée à la durée d'emploi ou au type de plantation (Settimi et coll., 1999).

### ***Hydrocarbures aromatiques polycycliques***

Les deux études sur ce sujet, une étude cas-témoins américaine (Hartge et Stewart, 1994) et l'étude finlandaise (Vasama-Neuvonen et coll., 1999) n'ont pas trouvé d'association avec le risque de cancer de l'ovaire.

### ***Polychlorobiphényles (PCB)***

Une étude cas-témoins slovaque (Pavuk et coll., 2004) a mis en évidence une diminution du risque de cancer de l'ovaire significative dans les deux districts dont la population était issue (OR = 0,6 ; [0,5-0,8] et 0,4 ; [0,2-0,6]) respectivement.

### ***Amiante***

Les études existantes ne rapportent pas d'augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire liée à l'exposition à l'amiante.

### **Talc**

En 1982, Cramer et coll. ont publié les résultats d'une étude cas-témoins mettant en évidence une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant du talc génital (périnéal). Depuis cette date, plus d'une quinzaine d'études ont été effectuées, correspondant à plus de 11 000 sujets, et leurs résultats ont été synthétisés dans une méta-analyse (Huncharek et coll., 2003). Les auteurs de cette méta-analyse ont conclu à une augmentation significative du risque chez les utilisatrices *versus* les non utilisatrices, avec un méta-RR égal à 1,33 [1,16-1,45]. Toutefois, aucune relation dose-effet n'a été trouvée, conduisant les auteurs à s'interroger sur la validité de cette conclusion. L'étude de sensibilité selon le type d'enquête montrait que le risque dans les enquêtes cas-témoins avec témoins hospitaliers était de 1,19 [0,99-1,41] alors qu'il était de 1,38 [1,25-1,52] quand il s'agissait de témoins de population. Au final, les auteurs indiquaient que les résultats ne permettaient pas de conclure à une relation causale, et que des biais de sélection ou de confusion expliquaient les résultats observés.

### **Polymorphismes génétiques et interaction avec l'environnement**

Quelques études ont recherché les liens entre des polymorphismes génétiques et la survenue des cancers de l'ovaire.

#### ***MTHFR* (méthylène-tétrahydrofolate réductase)**

Une étude a montré une augmentation de risque pour une substitution de la cytosine par la thymidine au nucléotide 677 sur 146 cas et 290 témoins (Jakubowska et coll., 2007).

#### ***CYP1A1***

Une mutation résultant en la substitution de l'isoleucine par la valine au codon 462 entraîne une diminution d'activité (variant *CYP1A1\*3*). Une étude a montré que ce variant induisait une augmentation de risque du cancer de l'ovaire : OR = 7,2 ; IC [2,22-23,40] chez les hétérozygotes et OR = 10,5 ; IC [2,16-51,19] chez les homozygotes (Aktas et coll., 2002). Les auteurs proposent comme mécanisme une diminution de la synthèse des 2-OH catechol œstrogènes, au profit des 4-OH catéchol œstrogènes, plus mutagènes.

#### ***CYP1B1***

Goodman et coll. (2001) ont montré sur 129 cas et 144 témoins que l'allèle commun contenant une valine comparé au variant homozygote Leu/Leu au codon 432 (qui résulte d'une mutation guanine/cytosine au nucléotide 1 294 résultant) augmente le risque du cancer de l'ovaire (OR = 3,8 ; IC [1,2-11,4] ; test de tendance  $p < 0,005$ ).

### **GST**

Une étude illustre la complexité des effets des PMG. La déplétion GSTM1 résultant en une activité nulle de la GST s'accompagne d'une meilleure survie des cancers de l'ovaire en diminuant la résistance à la chimiothérapie (Nagle et coll., 2007).

### **Interaction avec l'environnement**

Une seule étude, cas-témoins, a recherché une interaction entre un facteur environnemental et le PMG des enzymes de phases I et II, et notamment les enzymes impliqués dans le métabolisme des œstrogènes (Goodman et coll., 2001). L'étude portait sur 129 cas et 144 témoins et a montré une augmentation de risque associée au PMG du CYP1A ms2 (OR = 2,6 ; IC [1,2-6,0]), 1B1 Val/Leu Leu, (OR = 3,8 ; IC [1,6-9,8]), et de la COMT Met/Val Val (OR = 2,2 ; IC [1,0-4,7]). L'interaction tabagisme/CYP1A1 était significative ( $p = 0,03$ ) et relativement proche de la significativité entre le CYP1B1 et la COMT : COMT Met/CYP1B1 Val (OR = 2,6 ; IC [1,2-5,7] ;  $p$  interaction = 0,17).

**En conclusion**, les variations internationales des taux d'incidence du cancer de l'ovaire indiquent que le mode de vie, ou des facteurs environnementaux jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie. Les données rapportées ici proviennent d'études hétérogènes dans leur conception et leurs modalités d'analyse. En effet, il s'agit d'études cas-témoins, d'études de cohorte ou encore d'études fondées sur des registres. Elles ont analysé tantôt l'incidence, tantôt la mortalité. Enfin, les analyses ne tiennent le plus souvent pas compte des facteurs de risque de cancer de l'ovaire (facteurs reproductifs, prise de contraceptifs oraux par exemple) susceptibles d'interférer dans l'estimation des risques.

Au total, peu de professions, peu d'expositions professionnelles sont liées au risque de cancer de l'ovaire de manière convaincante en dehors de l'exposition au talc. Ce manque de résultats est peut-être dû en partie à l'hétérogénéité des études, qui souffrent souvent d'un faible nombre de cas, et d'une prise en compte insuffisante ou inexistante de facteurs de confusion au niveau individuel.

De nombreuses études ont été entreprises pour rechercher l'effet directement modulateur des polymorphismes génétiques (PMG) sur le risque de cancer de l'ovaire et/ou sur le pronostic et la survie, mais la plupart ont rapporté des résultats négatifs. Peu d'études sont disponibles sur les interactions entre gènes et environnement. Cependant, on peut observer que les quelques résultats rapportés présentent une analogie avec ceux obtenus pour le cancer du sein. Ceci renforce donc l'hypothèse selon laquelle l'interaction entre les facteurs environnementaux et les enzymes de phase I et II également impliquées dans le métabolisme des œstrogènes (CYP1A1, 1B1, et éventuellement COMT) passe par une altération de ce métabolisme, vers la synthèse de 4-OH catéchol œstrogènes potentiellement mutagènes.

## BIBLIOGRAPHIE

AKTAS D, GUNEY I, ALIKASIFOGLU M, YUCE K, TUNCBILEK E, AYHAN A. Cyp1a1 gene polymorphism and risk of epithelial ovarian neoplasm. *Gynecol Oncol* 2002, **86** : 124-128

ANTILLA A, PUKKALA E, SALLMÉN M, HERNBERG S, HEMMINKI K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 797-806

ANTONIOU A, PHAROAH PD, NAROD S, RISCH HA, EYFJORD JE, et coll. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in cases Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003, **72** : 1117-1130

ARONSON KJ, HOWE GR. Utility of a surveillance systems to detect associations between work and cancer among women in Canada, 1965-1991. *J Occup Med* 1994, **36** : 1174-1179

BERAL V MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS, BULL D, GREEN J, REEVES G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007, **369** : 1703-1710

BOFFETTA P, ANDERSEN A, LYNGE E, BARLOW L, PUKKALA E. Employment as hairdresser and risk of ovarian cancer and non-Hodgkin's lymphomas among women. *J Occup Med* 1994, **36** : 61-65

BOOTH M, BERAL V, SMITH P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Brit J Cancer* 1989, **60** : 592-598

BURNETT CA, DOSEMECI M. Using occupational mortality data for surveillance of work-related diseases of women. *J Occup Med* 1994, **36** : 1199-1203

CARPENTER L, ROMAN E. Identifying associations between cancer and occupation in women in Europe. The role of routinely collected national data. *Med Lav* 1995, **86** : 252-255

CHANG S, RISCH HA. Perineal talc exposure and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* 1997, **79** : 2396-2401

CHEN Y, WU PC, LANG JH, GE WY, HARTGE P, BRINTON LA. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : 23-29

CHIAFFARINO F, PELUCCHI C, PARAZZINI F, NEGRI E, FRANCESCHI S, et coll. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001, **12** : 337-341

COOK LS, KAMB ML, WEISS NS. Perineal powder exposure and the risk of ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 459-465

COSTA G, FAGGIANO F, LAGORIO S. Occupational mortality in Italy in the 1980s. Rome: Istituto Superiore per la Prevenzione la Sicurezza del Lavoro, 1995

CRAMER DW, LIBERMAN RF, TITUS-ERNSTOFF L, WELCH WR, GREENBERG ER, et coll. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *International Journal of Cancer* 1999, **81** : 351-356

CRAMER DW, WELCH WR, SCULLY RE, WOJCIECHOWSKI CA. Ovarian cancer and talc. *Cancer* 1982, **50** : 372-376

DONNA A, CROSIGNANI P, ROBUTTI F, BETTA PG, BOCCA R, et coll. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 47-53

DOSEMECI M, BLAIR A. Occupational cancer mortality among women employed in the telephone industry. *J Occup Med* 1994, **36** : 1204-1209

DUH RW, ASAL NR. Mortality among laundry and dry cleaning workers in Oklahoma. *Am J Public Health* 1984, **74** : 1278-1280

EDLING C, FRIIS L, MIKOCZY, HAGMAR L, LINDFORS P. Cancer incidence among pharmaceutical workers. *Scand J Work Environ Health* 1995, **21** : 116-123

FATHALLA MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971, **2** : 163

FOLSOM AR, ZHANG S, SELLERS TA, ZHENG W, KUSHI LH, CERHAN JR. Cancer incidence among women living on farms: findings from the Iowa Women's Health Study. *J Occup Environ Health* 1996, **38** : 1171-1176

GERTIG DM, HUNTER DJ, CRAMER DW, COLDITZ GA, SPEIZER FE, et coll. Prospective Study of Talc Use and Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 249-252

GLUD E, KJAER SK, THOMSEN BL, HOGDALL C, CHRISTENSEN L, et coll. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med* 2004, **164** : 2253-2259

GODARD B, FOULKES WD, PROVENCHER D, BRUNET JS, TONIN PN, et coll. Risk factors for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1998, **179** : 403-410

GOODMAN MT, MCDUFFIE K, KOLONEL LN, TERADA K, DONLON TA, et coll. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholesterogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 209-216

GUNNARSDÓTTIR H, RAFNSSON V. Mortality among female manual workers. *J Epidemiol Community Health* 1992, **46** : 601-604

GUNNARSDÓTTIR H, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic nurses. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 307-312

GUO, J, KAUPPINEN T, KYRONEN P, HEIKKILA P, LINDBOHN ML, PUKKALA E. Risk of Esophageal, Ovarian, Testicular, Kidney and Bladder Cancers and Leukemia among Finnish Workers exposed to Diesel or Gasoline Engine Exhaust. *Int J Cancer* 2004, **111** : 286-292

HANKINSON SE, HUNTER DJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, STAMPFER MJ, et coll. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993, **270** : 2813-2818

HANNAN LM, LEITZMANN MF, LACEY JVJR, COLBERT LH, ALBANES D, et coll. Physical activity and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 765-770

HANSEN J, OLSEN JH, LARSEN AI. Cancer morbidity among employees in a Danish pharmaceutical plant. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 891-898

HANSEN J, OLSEN JH. Formaldehyde and cancer risk among Danish employees. *Ugeskr Laeger* 1996, **158** : 4191-4194

HARLOW BL, CRAMER DW, BELL DA, WELCH WR. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 19-26

HARLOW BL, WEISS NS. A case-control study of borderline ovarian tumors: The influence of perineal exposure to talc. *Am J Epidemiology* 1989, **130** : 390-394

HARTGE P, HOOVER R, LESHIER LP, MCGOWAN L. Talc and ovarian cancer. *JAMA* 1983, **250** : 1844

HARTGE P, STEWART PJ. Occupation and ovarian cancer: a case-control study in the Washington DC metropolitan area 1978-81. *J Occup Med* 1994, **36** : 924-7

HILL C, DOYON F. La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950. *Bull Cancer* 2005, **92** : 7-11

HOPENHAYN-RICH C, STUMP ML, BROWNING SR. Regional Assessment of Atrazine Exposure and Incidence of Breast and Ovarian Cancers in Kentucky. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002, **42** : 127-136

HUNCHAREK M, GESCHWIND JF, KUPELNICK B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Research* 2003, **23** : 1955-1960

INSKIP H, COGGON D, WINTER P, PANNETT B. Mortality of farmers and farmers' wives in England and Wales 1979-80, 1982-90. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 730-735

INVS, INSERM, FRANCIM, HÔPITAUX DE LYON. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice, France, InVS, 2003

JAKUBOWSKA A, GRONWALD J, MENKISZAK J, GORSKI B, HUZARSKI T, BYRSKI T, et coll. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms modify BRCA1-associated breast and ovarian cancer risks *Breast Cancer Res Treat* 2007, **104** : 299-308

KAMANGAR F, DORES GM, ANDERSON WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006, **24** : 2137-2150

KATZ RM. Causes of death among registered nurses. *J Occup Med* 1983, **25** : 760-762

KING AS, THRELFALL WJ, BAND PR, GALLAGHER RP. Mortality among female registered nurses and school teachers in British Columbia. *Am J Ind Med* 1994, **26** : 125-132

KONO S, TOKUDUNE S, IKEDA M, YOSHIMURA T, KURATSONE M. Cancer and other causes of death among female beauticians. *J Natl Cancer Inst* 1983, **70** : 443-446

KOUSHIK A, HUNTER DJ, SPIEGELMAN D, ANDERSON KE, ARSLAN AA, et coll. Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2160-2167

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, LAAKE P, BYE AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996, **22** : 14-26

LA VECCHIA C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006, **15** : 117-124

LACEY JVJR, MINK PJ, LUBIN JH, SHERMAN ME, TROISI R, et coll. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002, **288** : 334-341

LACEY JVJR, BRINTON LA, LEITZMANN MF, MOUW T, HOLLENBECK A, et coll. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98** : 1397-1405

LANGSETH H, ANDERSEN A. Cancer incidence among women in the Norwegian pulp and paper industry. *Am J Ind Med* 1999, **36** :108-113

LANGSETH H, KJAERHEIM K. Ovarian cancer and occupational exposure among pulp and paper employees in Norway. *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 356-361

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives* 2006, **114** : 1248-1252

LYNGE E, THYGESEN L. Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1990, **16** : 108-112

LYNGE E, ANDREASSEN RIX B, VILLADSEN E, ANDERSEN I, HINK M, et coll. Cancer in printing workers in Denmark. *Occup Environ Health* 1995, **52** : 738-744

MELIN A, SPAREN P, PERSSON I, BERGQVIST A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006, **21** : 1237-1242

NAGLE CM, CHENEVIX-TRENCH G, SPURDLE AB, WEBB PM. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms in ovarian cancer survival. *Eur J Cancer* 2007, **43** : 283-290

NAKAMURA K. Mortality patterns among cleaning workers. *Jpn J Ind Health* 1985, **27** : 24-37

NEGRI E, PELUCCHI C, FRANCESCHI S, MONTELLA M, CONTI E, et coll. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003, **39** : 505-510

NESS RB, GRISSO JA, COTTREAU C, KLAPPER J, VERGONA R, et coll. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000, **11** : 111-117

OPCS. Occupational health decennial supplement. DREVER F (ed). Office of Populations of Censuses and Surveys, Health and Safety Executive, Governmental Statistical Service, London, 1995

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in five continents, Volume VII, IARC Scientific Publications N°143, Lyon, France, 1997

PAVUK M, CERHAN JR, LYNCH CF, SCHECTER A, PETRIK J, CHOVANCOVA J, KOCAN A. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2004, **54** : 1509-1520

PUKKALA E. Cancer risk by social class and occupation: contributions to epidemiology and biostatistics. Karger, Basel, 1995 : 63-76

PURDIE D, GREEN A, BAIN C, SISKIND V, WARD B, et coll. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer* 1995, **62** : 678-684

RONCO G, COSTA G, LYNGE E. Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 220-225

ROSENBLATT KA, SZKLO M, ROSENSHEIN NB. Mineral fiber exposure and the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992, **45** : 20-25

ROSSING MA, TANG MT, FLAGG EW, WEISS LK, WICKLUND KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1070-1078

ROSSING MA, TANG MT, FLAGG EW, WEISS LK, WICKLUND KG, WEISS NS. Body size and risk of epithelial ovarian cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2006, **17** : 713-720

RUDER AM, WARD EM, BROWN DP. Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. *J Occup Med* 1994, **36** : 867-874

SCHOUTEN LJ, GOLDBOHN RA, VAN DEN BRANDT PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 424

SETTIMI L, COMBA P, CARRIERI P, BOFFETTA P, MAGNANI C, et coll. Cancer risk among female agricultural workers: A multi-center case-control study. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 135-141

SHEN N, WEIDERPASS E, ANTILLA A, GOLDBERG MS, VASAMA-NEUVONEN KM, et coll. Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 175-182

SHIELDS T, GRIDLEY G, MORADI T, ADAMI J, PLATO N, DOSEMEDI M. Occupational exposures and the risk of ovarian cancer in Sweden. *American Journal of Industrial Medicine* 2002, **42** : 200-213

SHU XO, BRINTON LA, GAO YT, YUAN JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989, **49** : 3670-3674

SOEGAARD M, JENSEN A, HOGDALL E, CHRISTENSEN L, HOGDALL C, et coll. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 1160-1166

SPINELLI JJ, GALLAGHER RP, BAND PR, THRELFALL WJ. Multiple myeloma, leukemia, and cancer of the ovary in cosmetologists and hairdressers. *Am J Ind Med* 1984, **6** : 97-102

TETA MJ, WALRATH J, MEIGS JW, FLANNERY JT. Cancer incidence among cosmetologists. *J Natl Cancer Inst* 1984, **72** : 1051-1057

TUNG KH, GOODMAN MT, WU AH, MCDUFFIE K, WILKENS LR, et coll. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 629-638

TZOUNOU A, POLYCHRONOPOULOU A, HSIEH CC, REBEKALOS A, KARAKATSANI A, TRICHOPOULOS D. Hair dyes, analgesics, tranquilizers and perineal talc application as risk factors for ovarian cancer. *Int J Cancer* 1993, **55** : 508-510

VASAMA-NEUVONEN K, PUKKALA E, PAAKKULAINEN H, MUTANEN P, WEIDERPASS E, et coll. Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 83-89

WALKER JT, BURNETT CA, LALICH NR, SESTITO JP, HALPERIN WE. Cancer mortality among laundry and dry cleaning workers. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 614-619

WALRATH J, LI FP, HOAR SK, MEAD MW, FRAUMENI JF. Causes of death among female chemists. *Am J Public Health* 1985, **75** : 883-885

WARD EM, RUDER AM, SURUDA A, SMITH AB, HALPERIN W, et coll. Cancer mortality patterns among female and male workers employed in a cable manufacturing plant during World War II. *J Occup Med* 1994, **36** : 860-866

WATERHOUSE D, CARMAN WJ, SHOTTENFELD D, GRIDLEY G, MCLEAN S. Cancer incidence in the rural community of Tecumesh, Michigan. *Cancer* 1996, **77** : 763-770

WESSELING C, ANTICH, D, HOGSTED C, RODRIGUEZ AC, AHLBOM A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *International Journal of Epidemiology* 1999, **28** : 365-374

WHITEMAN DC, SISKIND V, PURDIE DM, GREEN AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 42-46

WHITTEMORE AS, WU ML, PAFFENBARGER RS, SARLES DL, KAMBERT JB, et coll. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder tobacco, alcohol, and coffee. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 1228-1240

WIKLUND K, DICH J. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 449-457

WONG C, HEMPLING RE, PIVER MS, NATARAJAN N, METTLIN CJ. Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1999, **93** : 372-376

YOUNG, HA, MILLS PK, RIORDAN DG, CRESS RD. Triazine herbicides and epithelial ovarian cancer risk in Central California. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 1148-1156

ZHENG W, SHU XO, MCLAUGHLIN JK, CHOW WH, GAO YT, BLOT WJ. Occupational physical activity and the incidence of cancer of the breast, corpus uteri, and ovary in Shanghai. *Cancer* 1993, **71** : 3620-3624