

# Principaux constats et propositions

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires. Les tumeurs ovariennes les plus fréquentes sont les tumeurs stromales-épithéliales. Elles proviennent de l'épithélium de surface de l'ovaire ou de ses dérivés. Elles surviennent essentiellement chez des femmes en période d'activité génitale ou plus tardivement. Il existe une forme intermédiaire entre tumeur bénigne et cancer nommée « *borderline* » représentant 10 à 15 % des tumeurs ovariennes, qui survient à un âge plus précoce que le cancer de l'ovaire. Elle est beaucoup moins agressive et son pronostic est bon, quoique incertain.

La complexité des tumeurs ovariennes tient à la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquences d'une embryogenèse complexe. La classification histologique de l'OMS distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se fondant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal. Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes (2/3) des tumeurs ovariennes primitives. Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs kystiques et papillaires, volontiers bilatérales. Outre les tumeurs épithéliales, on distingue les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels et les tumeurs germinales.

Une histoire familiale est parfois retrouvée, avec un risque plus élevé si les parents au premier degré sont touchés, d'autant plus s'il s'agit d'une mère et d'une sœur. Les gènes de susceptibilité *BRCA1* et *BRCA2* sont fréquemment impliqués, et à un moindre degré les gènes du système de réparation *MLH1* et *MSH2* dans le cadre des syndromes HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*).

Les cancers de l'ovaire représentent environ 30 % des cancers du tractus génital féminin. Le taux de survie à 5 ans en Europe est estimé à 41,6 % en moyenne après un diagnostic de cancer de l'ovaire sur la période 1995-1999. Ce mauvais pronostic est largement lié à une découverte à un stade tardif de la maladie, du fait du caractère peu symptomatique des stades débutants. Environ 70-75 % des patientes atteintes ont une extension au pelvis au moment du diagnostic.

## Incidence variable d'une région à l'autre

L'incidence des cancers de l'ovaire varie fortement avec un rapport de 1 à 6 selon les régions du monde. Les taux d'incidence standardisés les plus élevés,

souvent supérieurs à 10 pour 100 000 femmes, sont observés en Amérique du Nord, en Europe et en Australie.

Le réseau français des registres de cancers (Francim) estime à 4 411 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2005. Le taux d'incidence standardisé est de 8,2/100 000 personnes-années (ce chiffre ne prend pas en compte les tumeurs *borderline*).

Le taux d'incidence augmente régulièrement jusqu'à 75 ans puis décroît lentement après 85 ans. On estime annuellement à 200 les cancers de l'ovaire qui seraient liés à une prédisposition génétique constitutionnelle en France.

Une augmentation d'incidence a été observée jusque dans les années 1980 pour la France. Depuis 1980, l'incidence de ce cancer est en baisse. Le taux d'incidence (standardisé monde) a diminué en moyenne de 0,4 % par an entre 1980 et 2005, avec une baisse plus marquée sur la dernière période (-0,9 % par an entre 2000 et 2005).

Le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de mortalité par cancer en France, avec 3 200 décès en 2004. Le taux de décès standardisé est de 8,5 pour 100 000. Il augmente très rapidement avec l'âge, passant de 3,4 chez les femmes de moins de 65 ans à 37,8 pour 100 000 au-delà de 64 ans. Les effectifs annuels de décès ont été en très forte augmentation entre 1974 et 1984 (+42 %), en hausse modérée entre 1984 et 1994 (+16 %) et ont cessé de progresser durant la période la plus récente.

## Des facteurs de risque mal connus

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire sont assez mal connus. Les variations internationales des taux d'incidence de ce cancer indiquent que le mode de vie, ou des facteurs environnementaux jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie.

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. La forte corpulence augmenterait le risque et l'activité physique le diminuerait de même que la consommation de fruits ou de légumes, mais dans ces différentes études, l'effet sur le risque reste à confirmer.

En dépit d'une abondante littérature, les facteurs de risque professionnels et environnementaux du cancer de l'ovaire ne sont pas clairement établis en raison de l'existence de biais et du manque presque complet de données quantitatives de type exposition-réponse.

La littérature épidémiologique publiée à partir de 1970 fait état de la relation entre risque de cancer de l'ovaire et de nombreuses professions (infirmières, professeurs, employées de nettoyage à sec, femmes du monde agricole, femmes dans l'industrie pharmaceutique, pharmaciennes, serveuses cuisinières...). Les études montrent très peu d'évidence d'excès de risque. Les coiffeuses, esthéticiennes, et les femmes employées dans l'imprimerie, peuvent présenter un excès de risque mais les données sont encore insuffisantes pour conclure de façon ferme. Peu d'agents chimiques ont été étudiés de manière approfondie.

Peu d'études sont disponibles sur les interactions entre les polymorphismes des enzymes du métabolisme et l'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.

## Recommandations

Les données proviennent d'études hétérogènes dans leur conception et leurs modalités d'analyse. D'après la littérature examinée, il n'existe pas de mise en évidence de lien avec l'environnement. Il faudrait mettre en place des études cas-témoins (mais non de cohorte), développer les études d'interaction avec les polymorphismes et utiliser le matériel existant pour renforcer la connaissance des expositions.