

Epidémiologie du cancer de l'ovaire

Ch. MAZOUZI¹, R. BENYAHIA², E. KERBOUA³, B. BELLOUZE⁴;

(1) Service d'Oncologie Médicale, CHU Béjaïa,

(2) Service de Radiologie, CPMC Alger,

(3) Service d'Oncologie Médicale, CPMC Alger,

(4) Service de Gynécologie, CHU Béjaïa.



Résumé

Le cancer de l'ovaire représente environ 4 % des cancers féminins et est responsable de plus de 5 % des décès par cancer. Les femmes de couleur blanche ou vivant dans des pays développés sont les plus exposées. Les taux d'incidence et de mortalité, stables entre 1980 et 2000, tendent à diminuer avec l'avènement de la contraception orale et les progrès thérapeutiques. Les formes héréditaires des cancers de l'ovaire représentent 5 à 10 % des cas : carcinomes épithéliaux seuls ou associés à des cancers du sein (mutations BRCA 1 et 2) ou syndrome de Lynch associant cancer ovarien aux cancers du côlon ou de l'endomètre. Plus de 90 % des cancers épithéliaux ovariens sont sporadiques. Toutes les situations permettant de diminuer le nombre d'ovulations au cours de la vie reproductive hormonale et gynécologique jouent un rôle protecteur. Ainsi, un nombre élevé de grossesses, le recours à l'allaitement maternel et une longue durée de contraception orale diminuent le risque de cancer de l'ovaire. Inversement, les facteurs de risque sont volontiers associés à une hyperoestrogénie relative : traitement hormonal de la ménopause, endométriose, infertilité, syndrome des ovaires polykystiques, obésité, diabète. Sur le plan environnemental et toxique, l'exposition professionnelle à certains composés aromatiques a un rôle délétère, alors que l'effet protecteur de l'exposition solaire et des vitamines A et D est évoqué. De nombreux autres facteurs ont probablement aussi un impact positif ou négatif sur le risque de cancer ovarien, mais restent discutés. L'objectif de ce travail est d'analyser des données de la littérature sur les facteurs de risque du cancer de l'ovaire. Une recherche bibliographique a été effectuée sur PubMed en utilisant un algorithme de recherche contenant les mots-clés : ovary, ovarian, exposure, work, occupation. Les articles pertinents ont été sélectionnés selon leur titre et résumé. Les articles intéressants cités dans la bibliographie des études retenues ont également été pris en compte.

>>> Mots-clés :

Cancer de l'ovaire, épidémiologie descriptive, facteurs de risques, BRCA 1, 2.

Abstract

Ovarian cancer represents approximately 4% of female cancers and is responsible for more than 5% of cancer deaths. White women or women living in developed countries are most at risk. Incidence and mortality rates, stable between 1980 and 2000, tend to decrease with the advent of oral contraception and therapeutic progress. Hereditary forms of ovarian cancer represent 5 to 10% of cases: epithelial carcinomas alone or associated with breast cancers (BRCA 1 and 2 mutations) or Lynch syndrome associating ovarian cancer with colon or endometrial cancers. More than 90% of epithelial ovarian cancers are sporadic. All situations allowing a reduction in the number of ovulations during hormonal and gynecological reproductive life play a protective role. Thus, a high number of pregnancies, the use of breastfeeding and a long duration of oral contraception reduce the risk of ovarian cancer. Conversely, risk factors are readily associated with relative hyperestrogenism: hormonal treatment for menopause, endometriosis, infertility, polycystic ovary syndrome, obesity, diabetes. On an environmental and toxic level, occupational exposure to certain aromatic compounds has a deleterious role, while the protective effect of sun exposure and vitamins A and D is mentioned. Many other factors probably also have a positive or negative impact on the risk of ovarian cancer but remain debated. The objective of this work is to analyze data from the literature on the risk factors for ovarian cancer. A bibliographic search was carried out on PubMed using a search algorithm containing the keywords: ovary, ovarian, exposure, work, occupation. Relevant articles were selected based on their title and abstract. Interesting articles cited in the bibliography of the selected studies were also considered.

>>> Keywords :

Ovarian cancer, descriptive epidemiology, risk factors, BRCA 1, 2.

Introduction

Les tumeurs de l'ovaire sont caractérisées par plusieurs types histologiques et des potentiels de malignité variables. Les tumeurs épithéliales ou tumeurs du revêtement ovarien représentent environ 65 % de l'ensemble des tumeurs et plus de 85 % des tumeurs malignes de l'ovaire de l'adulte. Les types histologiques sont séreux, mucineux, endométrioïdes, à cellules claires, à cellules transitionnelles (Brenner) ou indifférenciés. Les tumeurs séreuses, mucineuses et de Brenner peuvent être bénignes, malignes ou à malignité atténuée. Les tumeurs endométrioïdes, à cellules claires ou indifférenciées, sont classiquement malignes. Les tumeurs germinales représentent 15 à 20 % des tumeurs de l'ovaire. Ces tumeurs malignes sont surtout diagnostiquées dans l'enfance. Les tératomes kystiques, classiquement bénins, sont les plus fréquents. Les autres types ont un profil malin : dysgerminomes (séminomes), tumeurs du sinus endodermique, carcinomes embryonnaires, choriocarcinomes et tératomes immatures. Les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels représentent 6 % des tumeurs de l'ovaire. Elles sont hormono-sécrétantes. Les tumeurs féminines se composent des tumeurs stromales et de la granulosa. Les tumeurs mâles correspondent aux tumeurs de Sertoli-Leydig ou androblastomes. Ces tumeurs évoluent de façon maligne, hormis les fibromes et thécomes de l'ovaire guéris par la chirurgie. Enfin, l'ovaire peut héberger des tumeurs de type lymphome, sarcome ou mélanome.

Épidémiologie descriptive

Le cancer de l'ovaire est le sixième cancer le plus fréquent chez les femmes (et le 18^e au total des cancers les plus fréquents) dans le monde entier. Environ 239 000 cas ont été enregistrés en 2012, soit près de 4 % de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes (2 % au total) et le cancer de l'ovaire représente la huitième cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes dans le monde (14^e au total) ^[1]. En Algérie (Tableau 1), il représente le troisième cancer gynécologique chez la femme après le cancer du sein et du col utérin ^[1]. Partout dans le monde, des taux d'incidence normalisés selon l'âge varient de plus de 11 pour 100 000 femmes en Europe centrale et orientale à moins de 5 pour 100 000 dans certaines parties de l'Afrique. Les taux d'incidence sont de : 11,7 pour 100 000 au Royaume-Uni, 8,0 pour 100 000 aux États-Unis, 5,2 pour 100 000 au Brésil et 4,1 pour 100 000 en Chine. Une évaluation épidémiologique globale montre que le cancer de l'ovaire touche surtout les femmes entre 60 et 70 ans mais la possibilité d'atteintes plus précoces est reliée à une prédisposition héréditaire chez des patientes avec des liens de parenté au premier degré ^[2]. Selon les dernières données de l'OMS publiées en 2020, les décès par Cancer des ovaires en Algérie ont atteint 611 ou 0.33 % des décès totaux ^[3].

Tableau 1 : Principales localisations des cancers féminins en Algérie en 2018.

Localisations primitives	Effectifs	Fréquence relative (%)	Incidence brute	Incidence standard
Sein	1525	37,2	82,4	76,5
Colon-rectum	456	11,1	24,6	23,5
Thyroïde	456	11,1	24,6	15,9
Ovaire	344	8,4	18,6	15,9
Système hématopoïétique	174	4,2	9,4	9,3
Col utérin	142	3,5	7,7	6,8
Estomac	142	3	6,7	6,2
Encéphale	95	2,3	5,1	5,2
Ganglion lymphatique	96	2,3	5,2	5,03
Peau (carcinomes basocellulaires exclus)	89	2,2	4,8	5,2

Épidémiologie Analytique

A- Génétique

Environ 90 % des cancers ovariens sont sporadiques ^[5]. Ils retrouvent leur genèse le plus souvent dans la perte de gènes suppresseurs de tumeurs ou dans le gain d'un oncogène. Les

formes héréditaires des cancers de l'ovaire représentent 5 à 10 % des cas : elles se regroupent d'une part sous la forme de carcinomes épithéliaux seuls ou associés à des cancers du sein (Breast Research Cancer Antigen BRCA 1 et 2) et d'autre part dans le cadre d'un syndrome associant des cancers du côlon ou de l'endomètre (syndrome de Lynch). Ces deux maladies sont

caractérisées par une transmission autosomique dominante, avec une forte pénétrance. En dehors de ces deux syndromes, un antécédent personnel de cancer du sein ou familial de cancer de l'ovaire est associé à un risque accru d'un facteur 3 à 5.

B- Breast Research Cancer Antigen (BRCA) 1 et 2

La mutation de deux gènes suppresseurs de tumeurs BRCA 1 et BRCA 2, localisés respectivement en 17q21 et 13q14, est responsable de 80 % et 15 % de ces prédispositions lorsqu'une histoire familiale est retrouvée. Ces deux gènes codent pour des protéines impliquées dans les mécanismes de réparation de lésions de l'ADN, de contrôle du cycle cellulaire et de la transcription d'autres gènes. La probabilité chez les femmes porteuses de ces mutations de développer un carcinome ovarien est entre 10 % et 63 % et la probabilité de développer un cancer du sein entre 56 % et 87 %, notamment pour les BRCA 1. Plus de 800 mutations de ces deux gènes ont été identifiées, compliquant les recherches au niveau de chaque famille. Certains groupes de population, comme les femmes juives Ashkénazes ou les Islandaises, présentent des mutations récurrentes connues des gènes BRCA 1 et BRCA 2, avec une prévalence estimée à 2,5 % chez les femmes juives Ashkénazes. Chez ces patientes déclarant un cancer de l'ovaire, une des mutations est retrouvée chez 26 à 41 % d'entre elles [6-7]. La survenue d'un carcinome ovarien dans un contexte génétique est souvent plus précoce que dans les cas sporadiques, quoique rare avant 40 ans. L'implication potentielle des gènes BRCA 1 et BRCA 2 dans les cancers sporadiques du sein et de l'ovaire n'est pas encore clarifiée. En pratique, lorsqu'une mutation d'un gène BRCA est diagnostiquée au niveau personnel, au décours d'un traitement pour cancer ou dans le cadre d'un dépistage familial, une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse est recommandée [8]. Concernant le risque ovarien, une échographie pelvienne est réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans. Compte tenu de la performance limitée de l'échographie pour le dépistage du cancer de l'ovaire, une annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans après validation pluridisciplinaire. L'âge de l'intervention peut être modulé en fonction du gène altéré, de l'histoire familiale et de la demande de la patiente. L'analyse histologique des trompes et des ovaires doit être complète afin de faire le diagnostic d'un cancer occulte, présent dans 5 % des cas. Cette annexectomie bilatérale prophylactique permet de réduire de 85 à 96 % le risque de cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine [9, 10]. 10 % environ d'altérations histologiques (dysplasies, lésions précancéreuses) sont découvertes sur les pièces d'annexectomies prophylactiques. Le risque résiduel de cancer est estimé à 5 % [11, 12].

C- Syndrome des cancers colorectaux non polypoïdes héréditaires ou syndrome de Lynch II

Il s'agit de formes familiales de cancer du côlon volontiers droit, parfois associé à des cancers de l'endomètre, des ovaires ou du

tractus urogénital. Le syndrome de Lynch est impliqué dans 2 % des cancers ovariens. Trois gènes ont pu être incriminés : hMLH1 (Human Mutant Homologue 1), hMSH2, hMSH6; il s'agit de gènes du système MMR (Mismatch Repair). La perte de fonction de ces gènes favorise l'accumulation de mutations favorables à l'évolution maligne des processus tumoraux. Ce syndrome est défini par les critères d'Amsterdam II en 1999 [13] :

- Au moins trois sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés ;
- Unis deux à deux par un lien de parenté au premier degré sur au moins deux générations ;
- Un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans. Lorsqu'un gène du système MMR est découvert. La patiente bénéficie d'un temps de réflexion et doit être accompagnée de façon pluridisciplinaire dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Les modalités de surveillance varient entre l'abstention et la surveillance échographique et biologique selon les pays. Les tests génétiques restent limités à certaines indications qui tiennent compte de l'histoire personnelle et familiale des patientes, dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. Les dernières recommandations françaises précisent que l'hystérectomie avec annexectomie prophylactique peut être envisagée chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène MMR après accomplissement du projet parental [14]. L'indication de cette intervention est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique. La patiente bénéficie d'un temps de réflexion et doit être accompagnée de façon pluridisciplinaire dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale.

D- Vie reproductive, hormonale et gynécologique

a. Ménarche et ménopause

L'âge d'apparition des premières règles ou l'âge de survenue de la ménopause n'ont pas pu être clairement impliqués comme des facteurs de risque indépendants, tant la genèse de ces tumeurs apparaît multifactorielle. Concernant la ménopause, deux visions s'affrontent : en considérant qu'un taux élevé de gonadotrophines est un facteur d'exposition au cancer ovarien, une ménopause précoce est donc à risque; mais selon la théorie de « l'ovulation incessante », une ménopause tardive l'est aussi par le biais de l'augmentation des traumatismes de surface du parenchyme ovarien liés aux ovulations, potentiellement mutagènes [19].

b. Parité

La grossesse est un facteur protecteur. Le risque relatif de cancer ovarien chez une femme ayant eu un enfant par rapport à une nullipare est de 0,4 - 0,6 avec un bénéfice s'accroissant à chaque naissance [20, 21]. Ce bénéfice est notamment retrouvé lorsque la dernière grossesse a lieu tardivement dans la vie génitale, période où le parenchyme ovarien présente souvent

des lésions précancéreuses qui pourraient régresser à l'arrêt des ovulations [22].

c. Grossesses non menées à terme

Le rôle des grossesses non menées à terme est discuté, tant le recueil précis de chaque histoire obstétricale est difficile. Certaines interruptions volontaires de grossesse ne sont pas évoquées par pudeur et des avortements spontanés précoces peuvent ne pas être détectés ou inconnus du médecin. Par ailleurs, les données les plus récentes sont contradictoires, facteur de protection ou d'exposition selon les séries [23-24].

d. Allaitement

L'allaitement n'est un élément protecteur que si sa durée est prolongée. L'hypothèse avancée est celle du principe de la diminution du nombre d'ovulations et du taux de gonadotrophines circulantes. En effet, dans la cohorte NHS (Nurse Health Study), le risque de cancer ovarien n'est pas réduit en population globale dont l'allaitement était en moyenne de 9 mois. La réduction significative du risque (0,66) n'est observée que dans le sous-groupe des femmes ayant allaité plus de 18 mois par rapport à celles qui n'ont pas allaité. Ces résultats sont valables pour les tumeurs séreuses et endométrioïdes. Les tumeurs mucineuses ne semblent pas bénéficier de cet effet protecteur, à l'inverse des tumeurs à cellules claires [25-26].

e. Infertilité et inducteurs de l'ovulation

L'infertilité est un facteur de risque. Le risque relatif de développer un carcinome ovarien pour une femme infertile depuis plus de cinq ans est de 2,7 % par rapport à une femme déclarant une grossesse en moins d'un an de tentatives. Concernant les inducteurs de l'ovulation, une augmentation du risque était retrouvée dans les années 1990 [28-29]. Les données récentes se montrent plus rassurantes [29]. Cependant, des incertitudes demeurent sur le citrate de clomiphène pour lequel un surrisque de cancer utérin et mammaire est évoqué, en l'absence d'association démontrée avec le cancer ovarien. L'interprétation doit tenir compte de l'âge de prise en charge des patientes, de la durée de traitement, du type d'infertilité et du délai à l'obtention d'une grossesse, sources de biais dans l'analyse des résultats.

f. Contraception oestroprogestative

L'effet protecteur des oestroprogestatifs sur le risque de survenue d'un cancer ovarien est connu depuis longtemps. Il s'explique par la baisse du nombre d'ovulations et de l'effet mutagène des proliférations cellulaires engendrées, la baisse du taux circulant des gonadotrophines, facteur de risque notamment en péri-ménopause et le rôle bénéfique de la progestérone. En effet, certaines études ont observé un effet apoptotique de la progestérone sur des cellules ovariennes malignes humaines. Chez les femmes non porteuses de mutations BRCA, le risque relatif est de 0,4 à 0,6 % après cinq ans de prise, avec une diminution du risque de 6 % à chaque année supplémentaire. Le rôle de la contraception chez les patientes porteuses de mutations BRCA est discuté, mais un bénéfice semble être observé

sur la prévention des cancers ovariens [30]. La difficulté d'interprétation est liée à l'effet contraire induit par la contraception sur le cancer du sein chez les patientes mutées. Comme pour la grossesse, l'effet protecteur des oestroprogestatifs ne concerne que les tumeurs épithéliales non mucineuses.

E- Syndrome des ovaires polykystiques

Son implication est évoquée dans différentes études, sans cependant l'identifier comme facteur de risque indépendant [31]. L'étiopathogénie est discutée : surrisque lié au syndrome par l'augmentation des concentrations ovariennes locales d'hormones stéroïdiennes et de facteurs de croissance type EGF ou IGF; effet iatrogène des traitements inducteurs de l'ovulation prescrits dans cette indication. Les résultats des études sont discordants, certaines rapportant un risque relatif de 2,5, d'autres ne retrouvant pas d'association [32]. Ces discordances peuvent s'expliquer par des biais de sélection des populations étudiées et certains facteurs de confusion (obésité associée, induction de l'ovulation, grossesses). Il n'y a pas de corrélation entre les signes cliniques d'hyperandrogénie (hirsutisme, irrégularités menstruelles, acné) et le risque de cancer ovarien.

F- Traitement hormonal de la ménopause (THM)

L'étude randomisée Women's Health Initiative (WHI) est la première en 2003 à évoquer l'impact du THM sur le risque de survenue des cancers gynécologiques [41]. Dans cette cohorte, les femmes substituées par un traitement combiné (0,625 mg d'œstrogènes équins associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone) ou un placebo sont suivies pendant 5,6 ans. Le risque relatif de développer un cancer ovarien et, plus globalement, une tumeur maligne annexielle est respectivement de 1,6 et 1,9 [42]. Les autres grandes études de cohorte anglo-saxonnes Nurse Health Study (NHS) et MWS (Million Women Study) révèlent une augmentation significative du risque relatif de cancer ovarien (1,2 à 1,4) chez les femmes ménopausées sous THM au moment de l'événement par rapport aux femmes ménopausées non substituées. La durée du THM augmente à la fois le risque de survenue du cancer et d'en décéder. Chez les femmes ayant un antécédent de THM, la durée a également une influence négative. Le risque relatif est de 1,5 chez les femmes substituées pendant plus de cinq ans, alors qu'aucune augmentation du risque n'est observée chez les femmes traitées en moyenne pendant 3,3 ans. Le risque de cancer ovarien est doublé chez les femmes traitées par œstrogènes seuls en comparaison avec celles sous oestroprogestatifs. Parmi les oestroprogestatifs, aucune différence n'est observée selon la molécule, la forme galénique, la voie d'administration et le schéma de prescription [47]. Le risque est augmenté pour les tumeurs séreuses ou endométrioïdes par rapport aux autres formes histologiques [33]. L'influence délétère du THM dans ces études anglo-saxonnes n'est pas observée dans la cohorte française E3N, où le traitement se compose essentiellement d'œstrogènes et de progestérone naturels.

G- Endométriose

L'endométriose touche 5 à 15 % des femmes en période d'activité hormonale. Des études ont montré un lien entre la présence d'endométriose et la survenue d'un cancer de l'ovaire, principalement de type endométrioïde et à cellules claires. La fréquence de survenue varie de 0,7 à 8 % ^[34]. Une large cohorte japonaise confirme l'augmentation du risque chez les patientes ayant des endométrioïdes, surtout si leur taille est importante et l'âge élevé au moment du diagnostic ^[35]. Ceci s'explique par les similitudes étiopathogéniques de l'endométriose et du cancer ovarien qui partagent les mêmes facteurs de risque. Le pronostic du cancer est toutefois meilleur dans ce contexte. L'augmentation du risque est d'autant plus importante que l'endométriose s'associe à une infertilité primaire.

H- Hystérectomie, ligature de trompes

Les femmes ayant subi une ligature tubaire ont un risque diminué de cancer ovarien de 32 à 39 %, indépendamment de l'effet bénéfique de la grossesse, de l'allaitement et de la contraception oestroprogestative. Certains auteurs ont suggéré l'hypothèse de l'origine tubaire de certains cancers de l'ovaire ^[36]. Cet effet protecteur se retrouve notamment chez les porteuses de mutations BRCA1. Les explications physiopathologiques sont nombreuses : diminution de la vascularisation ovarienne, diminution du risque inflammatoire ovarien par voie rétrograde, diminution de l'ascension vers l'ovaire d'agents potentiellement cancérogènes comme le talc, l'amiante et les gels contraceptifs. L'hystérectomie avec conservation annexielle agirait par le même biais, avec une diminution du risque évaluée à 36 % ^[37].

Au total, beaucoup de ces situations cliniques sont en rapport avec le retentissement qu'elles engendrent sur le nombre d'ovulations. La théorie de « l'ovulation incessante » est le terme consacré pour tous les cas où le nombre élevé d'ovulations au cours de la vie génitale semble impliqué dans l'histoire naturelle du cancer de l'ovaire.

I- Facteurs généraux et médicamenteux

a. Âge

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 60 ans. Cependant, le cancer de l'ovaire n'est pas exclusivement une maladie de la femme ménopausée. Il est observé chez les femmes en période d'activité génitale dans 22 à 29 % des cas. Ces notions doivent être présentes à l'esprit lors du diagnostic d'une masse annexielle en préménopause.

b. Race

Bien que les femmes de race blanche vivant dans des pays développés soient plus exposées au cancer ovarien que les autres femmes, des études essentiellement nord-américaines ont montré que l'obésité et les antécédents familiaux de cancers gynécologiques exposaient plus les femmes afro-américaines au cancer ovarien que les femmes américaines blanches. D'autres

facteurs comme le taux de ligature tubaire, le nombre de grossesses, influent vraisemblablement sur les différences observées. Par ailleurs, le pronostic plus sombre du cancer ovarien chez les femmes afro-américaines serait plus en rapport avec les difficultés d'accès aux soins qu'avec des mécanismes biologiques différents ^[38].

c. Morphologie

Un risque relatif de cancer ovarien de 2,2 est rapporté dans la littérature chez les femmes de plus de 175 cm, par rapport aux femmes de moins de 160 cm. L'obésité ne semble pas influencer le risque de cancer ovarien en préménopause. Après la ménopause, le risque relatif de cancer est compris entre 1,2 et 1,3 chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 par rapport à celles ayant un IMC inférieur à 25. De façon surprenante, l'absence de THM apparaît délétère. Chez les femmes non substituées, le risque relatif est de 1,8 pour les obèses par rapport aux non obèses, alors que chez les femmes substituées, il n'y a pas de différence selon l'IMC ^[40]. De même, l'accroissement de l'IMC de 2 kg/m² n'augmente le risque relatif de cancer ovarien (1,05) que chez les femmes sans THM ^[64]. Il est classique d'expliquer la prolifération des cellules épithéliales ovariennes par l'effet anti-apoptotique des fortes concentrations plasmatiques d'androgènes, d'oestrogènes et d'insuline (IGF) chez les femmes obèses. Cependant, l'influence non négative du THM n'est pas expliquée et pourrait être liée à des facteurs de confusion.

d. Activité physique et diététique

Une activité physique régulière paraît réduire le risque de cancer sévère invasif, mais pas celui des autres sous-types histologiques et des tumeurs à malignité atténuée. Le recueil de ces données est soumis à de nombreux biais, notamment sur l'interprétation des différents types d'activité physique ^[61, 66]. Une large consommation de fibres alimentaires est classiquement associée à une diminution du taux d'oestrogènes circulants et du risque de cancer hormonodépendant. Une étude nutritionnelle associée à l'étude WHI retrouve un effet bénéfique au-delà de quatre ans de régime riche en fibres, fruits et légumes, donc d'une manière générale pauvre en graisses. Cependant, ce rôle prophylactique n'a pas été observé dans une autre série prospective.

e. Diabète

Les dysrégulations glycémiques ont été identifiées comme des facteurs de risque indépendant de cancer, notamment dans les pays occidentaux où elles s'associent à de mauvaises habitudes alimentaires. L'hyperglycémie constituerait un milieu de développement favorable aux cellules tumorales par des mécanismes cellulaires complexes. La régulation de la glycémie des femmes diabétiques permet de prévenir le cancer de l'ovaire ^[41].

f. Inflammation et anti-inflammatoires

Le cancer de l'ovaire pourrait être lié à une inflammation

pelvienne chronique classiquement induite par les infections génitales hautes. L'inflammation jouerait un rôle mutagène sur l'épithélium de surface ovarien [42]. Elle entraînerait une augmentation des mitoses, des lésions de l'ADN, un stress oxydatif et des concentrations élevées de cytokines et de prostaglandines. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été évoqués en chimioprévention du carcinome ovarien. Les résultats sont cependant discutés. Les études sont polymorphes et soumises à de nombreux biais d'interprétation : multiples AINS utilisés avec des différences de biodisponibilité et de pharmacocinétique selon les molécules; modalités de recueil des informations chez les patientes sources d'erreurs et d'imprécisions (auto-questionnaires) concernant des médicaments en vente libre et d'usage large. Une méta-analyse ne rapporte aucune action préventive des AINS, ni de l'aspirine. L'absence d'association significative entre AINS et prévention du cancer ovarien est confortée par les résultats de deux grandes cohortes prospectives.

g. Paracétamol [43]

Les résultats des premières séries publiées étaient contradictoires, mais en 2006 une méta-analyse a attribué un rôle protecteur au paracétamol pour des consommations régulières (30 prises par mois sur au moins six mois en moyenne) avec un risque relatif à 0,7. Ces résultats sont à interpréter avec la même prudence et les mêmes réserves que pour les AINS et l'aspirine, notamment au niveau des modalités de recueil et des circonstances de prescription de la molécule. De plus, les études n'ont pas la même définition des consommations « régulières ». La physiopathologie de cette protection reste à préciser, car le paracétamol n'agit pas sur le cycle des prostaglandines par mécanisme anti-inflammatoire.

h. Antidépresseurs, benzodiazépines [44]

Un risque accru de carcinome ovarien et de tumeurs à malignité atténuée a été observé chez les femmes traitées par antidépresseurs et benzodiazépines. Les antidépresseurs agissant par les voies dopaminergiques et de la norépinéphrine sont accusés, alors que les données sont plus rassurantes pour les molécules agissant par inhibition de recapture de la sérotonine. Certaines prescriptions associées (amphétamines) semblent influencer le risque. Concernant les benzodiazépines, les études sont majoritairement en faveur d'une absence de risque.

J- Facteurs environnementaux et toxiques

a. Exposition solaire et vitamine D [45]

L'exposition solaire est bénéfique et liée à la localisation géographique. Une incidence plus élevée de carcinomes ovariens est observée dans les hautes latitudes de chaque hémisphère, où l'exposition solaire est moindre. L'effet positif de la production accrue de vitamine D est avancé. En effet, les patientes ayant un cancer ovarien ont 3,7 fois plus de chance d'avoir un

taux faible de vitamine D sérique circulante (< 23 ng/dl) que la population générale. Certains polymorphismes du récepteur à la vitamine D sont retrouvés chez des patientes avec un cancer ovarien de meilleur pronostic. L'hypothèse est que la présence cellulaire accrue de vitamine D et de sa forme active (1,25 dihydroxyvitamine D) induirait une augmentation des phénomènes apoptotiques dans les cellules épithéliales transformées en cellules néoplasiques. Cependant, la relation entre polymorphisme génétique des récepteurs à la vitamine D, taux de vitamine D circulante et pronostic de la maladie n'est pas encore bien établie [46].

b. Vitamine A

La dysrégulation du métabolisme de la vitamine A est impliquée dans la carcinogenèse ovarienne. L'effet protecteur de la consommation régulière de caroténoïdes riches en vitamine A (alpha-carotène, bêta-carotène) est discuté. Le fenrétinide (analogue synthétique de la vitamine A) donné en traitement adjuvant du cancer du sein a montré qu'il réduisait l'incidence des cancers ovariens chez ces patientes. L'effet est réversible à l'arrêt du traitement [47].

c. Profession [48]

Certaines substances comme les herbicides, les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques et aliphatiques, l'amiante et le talc augmenteraient le risque de cancer ovarien. Ces deux derniers agiraient par l'inflammation chronique créée par leur présence au niveau du tractus génital haut. Ainsi, les femmes exposées travaillant dans les pressings ou dans l'imprimerie industrielle sont à risque de cancer ovarien, indépendamment de leur vie gynécologique et hormonale. Les professions exposées à des doses cumulées importantes de gaz d'échappement de moteurs diesel et de solvants contenant des hydrocarbures aromatiques, sont également à risque. En effet, les particules diesel inhalées pourraient avoir un effet oestrogène-like, à l'inverse des essences sans plomb.

d. Tabac

Les femmes fumeuses régulières ont un risque accru de développer une tumeur mucineuse, mais l'implication du tabac sur les autres types histologiques de tumeurs invasives et à malignité atténuée n'est pas établie [49].

e. Café

La prise régulière de café montre un bénéfice après la ménopause, notamment chez les femmes sans traitement hormonal substitutif. La protection concerne les patientes consommant au moins 2,5 tasses par jour [50]. La caféine modulerait le taux d'hormones sexuelles de façon différente en pré et post-ménopause. Elle serait efficace en abaissant leur taux et le traitement hormonal de la ménopause pourrait s'opposer à ces effets favorables. Le polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme de la caféine est actuellement étudié. Au total, les

études préliminaires ont suggéré que plusieurs facteurs pouvaient protéger ou exposer les femmes au cancer de l’ovaire. Certains ont

été validés par les données épidémiologiques les plus récentes, d’autres restent discutés ou ne sont plus retenus (Tableau 2).

Tableau 2 : Epidémiologie étiologique des cancers épithéliaux ovariens.

Influence des facteurs	Facteurs de risque		Facteurs protecteurs		Facteurs non retenus
	Avérés	Discutés	Avérés	Discutés	
Génétique	Mutation BRCA HNPCC (Lynch II)				
Vie reproductive, hormonale et gynécologique	Infertilité THM Endométriose	Clomiphène OPK	Multiparité Allaitement OPS Hystérectomie LT		Ménarche Ménopause FCS
Facteurs généraux et médicamenteux	Diabète	Obésité Antidépresseurs		Activité physique Diététique Paracétamol	AINS
Facteurs environnementaux et toxiques	Aromatiques	Tabac	Exposition solaire Vitamine D	Vitamine A Café	AINS

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; BRCA: Breast Research Cancer Antigen 1 et 2; FCS: fausses couches spontanées; HNPCC: syndrome des cancers colorectaux non polypoides héréditaires; LT: ligature de trompes; OPK: syndrome des ovaires polykystiques; OPS: estroprogestatifs de synthèse; THM: traitement hormonal de la ménopause.

Conclusion

Le cancer de l’ovaire n’est pas, à la différence du cancer du sein un cancer très fréquent, en revanche, c’est un cancer caractérisé par une extrême gravité. En termes d’incidence, il est en augmentation continue. La mortalité par cancer de l’ovaire continue de croître aussi en Algérie, essentiellement chez les femmes âgées de plus de 60 ans, Le premier facteur de risque du cancer de l’ovaire est un facteur de risque génétique sur lequel aucun moyen de prévention direct n’existe. Les gènes associés à un surrisque de cancer du sein et de l’ovaire sont les gènes BRCA 1 et 2. Ainsi, les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou de l’ovaire, survenu à un âge jeune, se verront rechercher cette mutation génétique afin qu’une prise en charge spécialisée leur soit proposée.

Date de soumission

01 décembre 2023.

Liens d’intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d’intérêt.

Références

1. GLOBOCAN 2008 (IARC). Section of Cancer Information. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127: 2893–917.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics,2020. CA Cancer J Clin 2020; 59: 225–49.
4. Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. Am J Obstet Gynecol; 170: 1099–105.
5. Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2000; 66: 1259–72.
6. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McA-dams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997 ; 336:1401–8.
7. INCA. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d’une mutation de BRCA 1 ou BRCA 2 (2009) www.e-cancer.fr.
8. Friebel TM, Domchek SM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans DG, Isaacs C, et al. Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Clin Breast Cancer 2007; 7:875–82.
9. Vasen HF, Haites NE, Evans DG, Steel CM, Moller P, Hodgson S, et al., European Familial Breast Cancer Collaborative Group. Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics. Eur J Cancer 1998; 34:1922–6.

10. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001; 195: 451–6.
11. Chene G, Penault-Llorca F, Le Bouedec G, Mishellany F, Dauplat MM, Jaffoux P, et al. Ovarian epithelial dysplasia and prophylactic oophorectomy for genetic risk. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 65–72.
12. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994; 344: 1250–4.
13. Dick ML, Siskind V, Purdie DM, Green AC, Australian Cancer Study Group (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group. Incomplete pregnancy and risk of ovarian cancer: results from two Australian case-control studies and systematic review. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1571–85.
14. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 517–23.
15. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217–24.
16. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771–6.
17. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1194–203.
18. 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: 1070–8.
19. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 365–75.
20. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 102: 262–5.
21. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Diciochio RA, Oakley Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004; 91: 1911–5.
22. De Franco Neto AH, Rogatto S, Do Amorim MM, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM. Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 708–11.
23. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hugues C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 554–9.
24. Anderson G, Judd H, Kaunitz A, Barad D, Beresford S, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739–48.
25. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*; 369: 1703–10.
26. Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 378–82.
27. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 161–9.
28. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, et al., Survey of Women's Health Study Group. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1997.
29. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 98–107.
30. Brun JL, Feyler A, Chène G, Sauré J, Brun G, Hocké C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 21–7.
31. Nagle CM, Bain CJ, Green AC, Webb PM. The influence of reproductive and hormonal factors on ovarian cancer survival. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 407–13.
32. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 354–9.
33. Schouten LJ, Goldbohm 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: 424–33.
34. Lahmann PH, Cust AE, Friedenreich CM, Schulz M, Lukanova A, Kaaks R, et al. Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126: 2404–15.
35. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009; 115: 812–22.
36. Lahmann PH, Friedenreich C, Schulz M, Cust AE, Lukanova A, Kaaks R, et al. Physical activity and ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 351–4.
37. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Recreational physical activity and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 485–91.
38. Prentice R, Thomson C, Caan B, Hubbell F, Anderson G, Beresford S, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's health initiative dietary modification randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1534–43.
39. Kellenberger LD, Bruin JE, Greenaway J, Campbell NE, Moorehead, Holloway AC, et al. The role of dysregulated glucose metabolism in epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2010; 2010: 514310.
40. Ness RB, Cotteau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1459–67.
41. Rodriguez-Burford C, Barnes MN, Oelschlager DK, Myers RB, Talley LI, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAID) on ovarian carcinoma cell lines: preclinical evaluation of NSAID as chemopreventive agents. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 202–9.
42. [42] Fairfield KM, Hunter DJ, Fuchs CS, Colditz GA, Hankinson SE. Aspirin, other NSAID, and ovarian cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 535–42.
43. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, Webb PM, Australian Cancer Study (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 170–6.
44. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect the risk of developing ovarian cancer? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 194–203.
45. Pinheiro SP, Tworoger SS, Cramer DW, Rosner BA, Hankinson SE. Use of non-steroidal anti-inflammatory agents and incidence of ovarian cancer in 2 large prospective cohorts. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1378–87.
46. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Paracetamol use and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 113–21.
47. Dublin S, Rossing MA, Heckbert SR, Goff BA, Weiss N. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to use of antidepressants, benzodiazepines, and other centrally acting medications. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 35–45.
48. Tamez S. Vitamin D receptor polymorphisms and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1957–60.
49. Bertone ER, Hankinson SE, Newcomb PA, Rosner B, Willet WC, Stampfer MJ, et al. A population-based case-control study of carotenoid and vitamin A intake and ovarian cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 83–90.
50. Guo J, Kauppinen T, Kyyronen P, Heikkilä P, Lindbohm ML, Pukkala E. Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukaemia among Finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. *Int J Cancer* 2004; 111: 286–92.