



HAL
open science

Perspectives pour une prise en charge plus précoce du cancer de l'ovaire : influences hormonale et immunitaire

Marylène Argento

► **To cite this version:**

Marylène Argento. Perspectives pour une prise en charge plus précoce du cancer de l'ovaire : influences hormonale et immunitaire. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01074136

HAL Id: dumas-01074136

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01074136>

Submitted on 13 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1er Exc

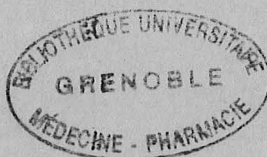
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2008

7011

**PERSPECTIVES POUR UNE PRISE EN CHARGE
PLUS PRECOCE DU CANCER DE L'OVAIRE :
INFLUENCES HORMONALE ET IMMUNITAIRE**

Marylène ARGENTO
Née le 12 juin 1980
A Grenoble (Isère)



MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE

Conformément aux dispositions réglementaires du décret N°90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble
Le 3 juin 2008

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur FAVIER Alain

Membres :
Madame le Docteur GAUCHEZ Anne-Sophie
Madame le Docteur HOFFMANN Pascale
Madame le Professeur MOUSSEAU Mireille
Madame le Docteur TOURNADRE Danielle

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

1er ex

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2008

7011

**PERSPECTIVES POUR UNE PRISE EN CHARGE
PLUS PRECOCE DU CANCER DE L'OVAIRE :
INFLUENCES HORMONALE ET IMMUNITAIRE**

Marylène ARGENTO
Née le 12 juin 1980
A Grenoble (Isère)



MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE

Conformément aux dispositions réglementaires du décret N°90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble
Le 3 juin 2008

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur FAVIER Alain

Membres :
Madame le Docteur GAUCHEZ Anne-Sophie
Madame le Docteur HOFFMANN Pascale
Madame le Professeur MOUSSEAU Mireille
Madame le Docteur TOURNADRE Danielle

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.LB / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Je tiens à exprimer tout d'abord mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail.

A Monsieur le Professeur A. Favier,
Pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury.

A Madame le Professeur M. Mousseau,
J'exprime toute ma gratitude. Merci d'avoir accepté d'évaluer mon mémoire et de participer à ce jury.

A Madame le Docteur A.S. Gauchez,
Pour sa disponibilité, son écoute, ses conseils et son dynamisme communicatif. Je tiens particulièrement à la remercier pour la confiance qu'elle m'a accordée et la sympathie qu'elle m'a témoignée au cours de cette année de thèse.

A Madame le Docteur P. Hoffmann,
Pour ses nombreux conseils, son aide constante et pour la façon efficace et amicale avec laquelle elle a suivi ce travail.

A Madame le Docteur D. Tournadre,
Pour son concours à ce travail. Merci d'avoir accepté d'évaluer mon mémoire et de participer à ce jury.

Je tiens à remercier aussi Danièle Marti Batlle, dont l'aide sur le plan technique et les grandes qualités humaines m'ont permis d'avancer dans ce travail.

Merci également à l'ensemble de l'équipe INSERM de m'avoir accueillie au sein du laboratoire.

Un grand merci à celles et ceux qui m'ont aidée dans ce travail.

Je tiens à remercier de tout mon cœur Philippe et Sophie pour leur soutien et leurs encouragements.

Un grand merci à Julien pour sa patience, sa bonne humeur et la confiance qu'il place en moi.

Je dédie ce travail à mes parents.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
<hr/>	
PARTIE I : CANCER EPITHELIAL DE L'OVAIRE	7
<hr/>	
1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE OVARIENNE	7
1.1 LES OVAIRES	7
1.2 LE CYCLE OVARIEN	8
1.3 LE CYCLE MENSTRUEL	8
1.4 COORDINATION NEURO-ENDOCRINIENNE	8
2. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE L'OVAIRE	10
<hr/>	
2.1 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	10
2.1.1 INCIDENCE	10
2.1.2 VARIATIONS SELON L'AGE	10
2.1.3 TENDANCES CHRONOLOGIQUES	11
2.1.4 VARIATIONS GEOGRAPHIQUES	11
2.1.5 MORTALITE	12
2.1.6 SURVIE	12
2.2 FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION	12
2.2.1 AGE	12
2.2.2 PREDISPOSITION GENETIQUE	13
2.2.3 INFLUENCES HORMONALES	17
2.2.4 LIGATURE DES TROMPES ET HYSTERECTOMIE	20
2.2.5 PATHOLOGIES ASSOCIEES	21
2.2.6 MORPHOLOGIE	22
2.2.7 ENVIRONNEMENT	23
2.2.8 HYGIENE DE VIE	23
2.3 HYPOTHESES ETIOLOGIQUES DU CANCER EPITHELIAL DE L'OVAIRE	26
3. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION	27
<hr/>	
3.1 DIAGNOSTIC	27
3.1.1 CONSULTATION : MISE EN EVIDENCE D'UNE MASSE PELVIENNE	27
3.1.2 CARACTERISATION D'UNE MASSE PELVIENNE	30
3.1.3 BILAN D'EXTENSION PRE-OPERATOIRE	36
3.2 CHIRURGIE	36
3.3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	39
3.4 CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	39

4. TRAITEMENT MEDICAL ACTUEL	41
4.1 CHIMIOThERAPIE	41
4.1.1 CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE	41
4.1.2 CHIMIOThERAPIE INTRAPERITONEALE	41
4.2 TRAITEMENT DE CONSOLIDATION	42
4.3 PLACE DE LA RADIOTHERAPIE AUJOURD’HUI	42
4.4 SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE	43
4.5 EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE	43
5. PRONOSTIC	46
6. DEPISTAGE	47
6.1 PROBLEMATIQUE DU DEPISTAGE	47
6.2 TECHNIQUES ACTUELLES ET CONSENSUS	48
6.3 MARQUEURS BIOLOGIQUES A L’ETUDE POUR UN DEPISTAGE PRECOCE	50
6.4 PROTEOMIQUE	51
6.5 ADN TUMORAL CIRCULANT	52
7. LES FEMMES A HAUT RISQUE DE CANCER DE L’OVAIRE	53
<u>PARTIE II : L’INFLUENCE HORMONALE DANS LE CANCER DE L’OVAIRE</u>	56
1. <u>HORMONOSENSIBILITE DES CANCERS EPITHELIAUX DE L’OVAIRE</u>	56
1.1 THEORIE DE « L’OVULATION INCESSANTE »	57
1.2 THEORIE DE L’EXPOSITION AUX GONADOTROPHINES	57
1.3 THEORIE HORMONALE	59
2. <u>HORMONES, EPITHELIUM OVARIEN DE SURFACE (EOS) ET CANCER DE L’OVAIRE</u>	60
2.1 GONADOTROPHINES	60
2.2 ANDROGENES ET PROGESTERONE	62
2.3 ESTROGENES	62
3. <u>VEGF ET GONADOTROPHINES</u>	63
4. <u>NOUVELLES THERAPEUTIQUES EN HORMONOTHERAPIE</u>	64

PARTIE III : IMMUNOSURVEILLANCE DU CANCER DE L'OVAIRE : ESPOIRS DE VACCINATION ANTI-TUMORALE **66**

1. CONCEPT D'IMMUNOSURVEILLANCE ET ECHAPPEMENT DE LA TUMEUR **66**

1.1 CONCEPT D'IMMUNOSURVEILLANCE **66**

1.2 BASES MOLECULAIRES ET CELLULAIRES DE LA REPOSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE **68**

1.2.1 IMMUNITE NON SPECIFIQUE **68**

1.2.2 IMMUNITE SPECIFIQUE **70**

1.3 ECHAPPEMENT DE LA TUMEUR : CONCEPT D'IMMUNO-EDITING **71**

1.3.1 CONCEPT D'*IMMUNOEDITING* **71**

1.3.2 MECANISMES D'ECHAPPEMENT A LA TUMEUR **72**

2. INFLAMMATION ET CANCER DE L'OVAIRE **74**

3. IMMUNOTHERAPIE **74**

3.1 UTILISATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LE CANCER DE L'OVAIRE **75**

3.2 IMMUNOTHERAPIE ADOPTIVE **77**

3.3 ESPOIRS DE VACCINATION ANTI-TUMORALE **78**

3.3.1 VACCINATION PAR ANTIGENE TUMORAL **78**

3.3.2 VACCINATION PAR CELLULES DENDRITIQUES CHARGEES **79**

PARTIE IV : MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE CULTURE PRIMAIRE DE CELLULES EPITHELIALES D'OVAIRE **80**

1. OBJECTIF DU TRAVAIL **80**

2. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES **80**

2.1 CULTURE PRIMAIRE DE CELLULES EPITHELIALES OVARIENNES ET STIMULATION PAR GONADOTROPHINES **80**

2.2 DOSAGE DU VEGF APRES STIMULATION PAR DES GONADOTROPHINES DE LIGNEES TUMORALES OVARIENNES **82**

3. MATERIEL ET METHODES **83**

3.1 PATIENTES **83**

3.2 RECUEIL DES CELLULES **83**

3.3 MISE EN CULTURE **83**

3.4 SEVRAGE EN ESTROGENES **84**

3.5 STIMULATION PAR LES GONADOTROPHINES ET MESURE DU VEGF **84**

4. RESULTATS ET DISCUSSION **84**

CONCLUSION **88**

BIBLIOGRAPHIE **91**

Introduction

Les cancers de l'ovaire se classent au 5^{ème} rang des cancers féminins avec une incidence de 4375 nouveaux cas en France en 2005. 70 à 75% des cancers de l'ovaire ne sont découverts qu'à partir d'un stade tardif (III). Les efforts actuels doivent donc converger vers la réalisation d'un diagnostic plus précoce puisque la survie à 5 ans au stade I de la maladie est supérieure à 90% contre 25% dans les stades III et IV.

Les symptômes cliniques amenant à consulter sont le reflet d'une extension déjà importante dans la cavité abdomino-pelvienne. L'analyse systématique des symptômes rapportés par les patientes avant le diagnostic de cancer de l'ovaire a pu montrer que ces tumeurs ne sont pas complètement «silencieuses». Un consensus pointe aujourd'hui les symptômes clés dont l'intensité et la fréquence doivent alerter les cliniciens et les patientes. Le dépistage de masse du cancer de l'ovaire n'est pas réalisable actuellement à défaut de marqueurs spécifiques tant biologiques que d'imagerie. De nouveaux marqueurs sont en développement. L'indication d'un dépistage, réalisé tous les six mois à un an et utilisant conjointement le dosage du CA 125 et une échographie par voie endopelvienne, est limitée aux patientes à risque.

Mieux cerner l'étiologie de ce cancer permettra de développer de nouvelles méthodes de dépistage et d'élaborer des thérapeutiques innovantes. L'influence hormonale semble désormais retenue pour le cancer de l'ovaire: rôle bénéfique de la grossesse, de l'allaitement et surtout de la contraception orale, mais également rôle délétère du traitement hormonal substitutif. Les hypothèses majeures impliquent « l'ovulation incessante », l'exposition aux gonadotrophines ou l'effet préjudiciable des androgènes dans le processus cancéreux mais n'expliquent cependant pas toutes ces données épidémiologiques. Mieux cerner l'étiologie de ce cancer permettra de développer de nouvelles thérapeutiques. La théorie de la surveillance immunitaire des tumeurs, accordant aux lymphocytes un rôle de sentinelle dans la reconnaissance et l'élimination constante des tumeurs, a initié la recherche en immunothérapie anti-tumorale. Les premiers essais de vaccination par injection directe d'antigènes tumoraux ou de cellules dendritiques «chargées» offrent aujourd'hui de grands espoirs pour les patientes.

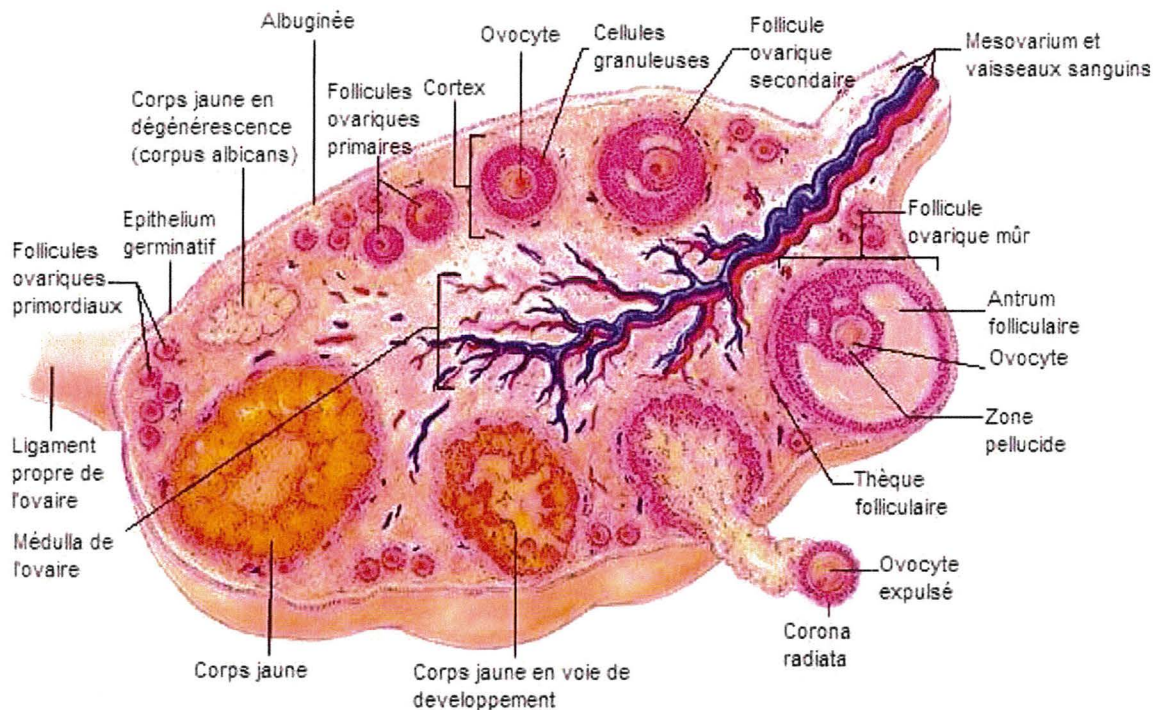
Dans cet effort de compréhension des mécanismes menant à la cancérogenèse ovarienne, nous avons étudié la mise en place d'un protocole de stimulation de culture de cellules épithéliales ovariennes normales par deux gonadotrophines et une gonadolibérine. Plusieurs travaux suggèrent un rôle des gonadotrophines dans l'expansion de tumeurs préexistantes par stimulation de l'angiogenèse dans l'environnement ovarien. Notre objectif principal était d'étudier la production de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) par des cellules épithéliales ovariennes normales stimulées par plusieurs gonadotrophines afin d'appliquer, dans un second temps, un protocole similaire à des cellules épithéliales issues de tumeurs ovariennes diagnostiquées au CHU de Grenoble (environ 12 cas par an).

Partie I : Cancer épithélial de l'ovaire

1. Rappel de physiologie ovarienne

1.1 Les ovaires

Les ovaires sont deux glandes situées de part et d'autre de l'utérus. Ils sont maintenus en position par une série de ligaments. Chaque ovaire comprend les follicules ovariens à différents stades de développement, recouverts de l'albuginée, une capsule de tissu conjonctif, et d'un épithélium germinatif.



D'après : Dr Emperaire J C. Le cycle menstruel. www.gyneweb.fr. (1)

Les ovaires ont une fonction endocrine : ils produisent des estrogènes et de la progestérone. La régulation neuro-endocrinienne du cycle ovarien fait intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire.

1.2 Le cycle ovarien

C'est la série de phénomènes mensuels associés au développement d'un follicule et à la maturation d'un ovocyte. La phase folliculaire se déroule pendant la première partie du cycle. Elle correspond à la croissance du follicule, par prolifération et différenciation des cellules folliculaires qui deviennent des cellules granuleuses. A la moitié du cycle, le follicule mature ou follicule de De Graaf a atteint une taille d'environ 2,5 cm et renferme un ovocyte de deuxième ordre. En réponse au pic de LH (Luteinizing Hormone), le follicule se rompt et libère l'ovocyte qui sera capté par le pavillon des trompes de Fallope. C'est l'ovulation. Lors de la phase lutéale, le follicule rompu se transforme en corps jaune, une glande endocrine qui produit de la progestérone et un peu d'estrogènes. S'il n'y a pas de grossesse, le corps jaune dégénère après une dizaine de jours et devient alors le *corpus albicans*, un tissu cicatriciel.

1.3 Le cycle menstruel

C'est la série de modifications de l'endomètre utérin qui le rend propice à la nidation d'un embryon, de façon cyclique. Il dépend du taux d'hormones sexuelles. La phase menstruelle débute lorsque le taux d'hormones sexuelles est faible. La couche fonctionnelle de l'endomètre se desquame, ce qui provoque les menstruations. Sous l'influence du taux accru d'estrogènes, la couche basale de l'endomètre génère une nouvelle couche fonctionnelle, épaisse et vascularisée. Par ailleurs, le mucus du col utérin devient plus fluide, pour laisser le passage aux spermatozoïdes. Lors de la phase sécrétoire, l'endomètre se prépare à la nidation, sous l'influence de la progestérone produite par le corps jaune. Les artères spiralées se développent et la muqueuse produit du glycogène, qui " nourrit " le blastocyste avant l'implantation. En l'absence de fécondation, le taux d'hormones sexuelles chute et un nouveau cycle commence.

1.4 Coordination neuro-endocrinienne

Les cycles ovarien et menstruel doivent être synchronisés pour que l'endomètre soit propice à la nidation 7 à 8 jours après l'ovulation. Pendant l'enfance, les ovaires en croissance sécrètent un peu d'estrogènes qui inhibent la production de Gn-RH (Gonadotropin Releasing

Hormone) par l'hypothalamus. A la puberté, l'hypothalamus devient moins sensible et commence à sécréter de la Gn-RH selon un mode cyclique.

1. La sécrétion de Gn-RH stimule la sécrétion de FSH (Follicle Stimulating Hormone) et de LH.

2. La FSH et la LH stimulent la croissance du follicule et la production d'estrogène.

3. Un taux moyen d'estrogènes exerce une rétro-inhibition sur l'adénohypophyse. Cette glande continue de sécréter de la FSH et de la LH mais les accumule sans les libérer. L'inhibine produite par les cellules granuleuses renforce cette rétro-inhibition.

4. Quand le taux d'estrogènes atteint une valeur seuil, les hormones exercent une rétro-activation sur l'hypothalamus, qui produit de la Gn-RH.

5. En réponse à ce signal, l'adénohypophyse libère une grande quantité (un pic) de FSH et de LH.

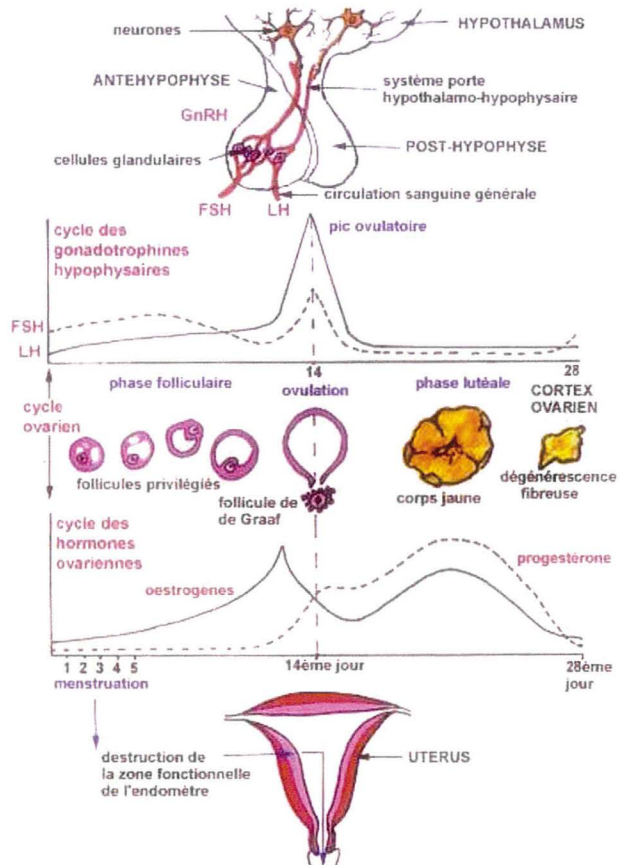
6. L'afflux de LH déclenche l'ovulation. Le rôle exact de la FSH reste méconnu.

7. Le corps jaune sécrète de la progestérone et un peu d'estrogènes.

8. Ces hormones exercent une rétro-inhibition sur l'hypothalamus, ce qui entraîne la baisse du taux de FSH et de LH.

9. Faute de LH pour le stimuler, le corps jaune dégénère en *corpus albicans* et cesse de produire des hormones sexuelles.

10. La rétro-inhibition sur l'hypothalamus par les hormones sexuelles n'est plus possible et un nouveau cycle peut alors commencer.



D'après : Dr Empereire J C. Le cycle menstruel. www.gyneweb.fr. (1)

2. Epidémiologie du cancer de l'ovaire

2.1 Epidémiologie descriptive

2.1.1 Incidence

Avec 4375 nouveaux cas estimés en 2005 (contre 4488 cas en 2000), le cancer de l'ovaire se situe au 5^{ème} rang des cancers féminins après le cancer du sein, colorectal, du poumon et du corps de l'utérus (2). Le Taux d'Incidence Standardisé ou TIS a été estimé à 8.1 soit 8.1/100000 femmes/an.

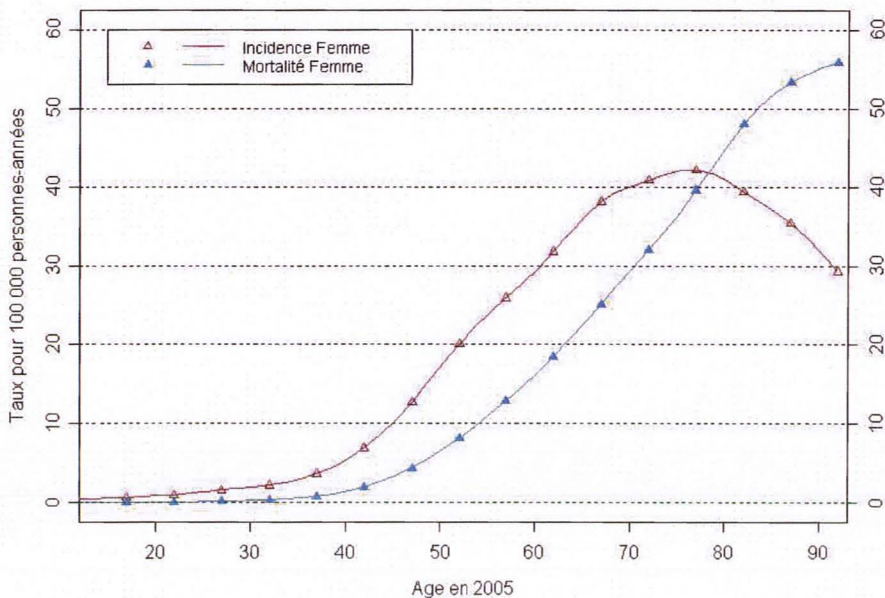
Cancer	Nouveaux cas estimés en 2005	TIS
Sein	49814	101.5
Colon et rectum	17500	24.5
Poumon	6714	12.6
Corps de l'utérus	5774	10.0
Ovaire	4375	8.1

D'après www.invs.sante.fr

2.1.2 Variations selon l'âge

Le risque dépend fortement de l'âge : l'incidence augmente régulièrement de 15 à 79 ans jusqu'à un taux de 42/100000 puis décroît lentement jusqu'à 35/100000 après 85 ans.

Figure 1: Incidence et Mortalité par âge en 2005



En 2005, l'âge médian au diagnostic était de 65 ans. Seulement 5% des cas de cancer de l'ovaire surviennent avant 40 ans. Le cancer de l'ovaire est donc pour l'essentiel une tumeur de la femme ménopausée (2).

Age de survenue	%
Avant 40 ans	5
Entre 40 et 50 ans	10
Entre 50 et 60 ans	22
Entre 60 et 70 ans	22
Entre 70 et 80 ans	25
Après 80 ans	16

D'après www.invs.sante.fr (2).

2.1.3 Tendances chronologiques

Le risque de développer un cancer de l'ovaire selon la cohorte augmente légèrement jusqu'à la cohorte de 1933 (année naissance) puis diminue régulièrement (2). Le début de cette diminution coïncide avec l'autorisation de la prise de contraceptifs oraux par la loi Neuwirth en 1967.

2.1.4 Variations géographiques

En France on note un léger gradient Nord/Sud avec les taux d'incidence les plus élevés pour la Manche, le Doubs, le Haut-Rhin, le Bas-Rhin, le Calvados et les plus bas pour l'Isère, le Tarn et l'Hérault (3).

En Europe, on constate une grande divergence entre les pays tant au niveau des taux d'incidence que des taux de mortalité. La Suède, la Finlande, l'Angleterre, le Danemark présentent les taux les plus élevés et c'est en Espagne que l'on trouve les taux les plus bas. Comparée aux autres pays européens, la France est un pays à faible risque de cancer de l'ovaire.

Au niveau mondial, on observe les taux d'incidence les plus élevés en Amérique du Nord et dans les pays nordiques. On trouve les taux les plus bas dans les pays en voie de développement, les pays de l'Europe du Sud et le Japon.

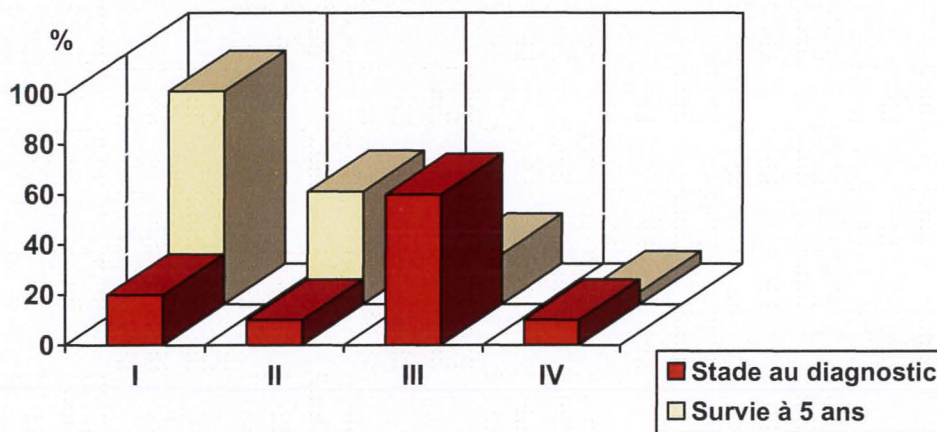
2.1.5 Mortalité

Avec 3180 décès estimés en 2005 (contre 3508 cas en 2000) les cancers épithéliaux de l'ovaire sont la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en France (2). Ils se situent également au quatrième rang des cancers féminins après le cancer du sein, le cancer colorectal et celui du poumon.

2.1.6 Survie

Le pronostic du cancer de l'ovaire reste très sombre du fait de l'extension tumorale au moment du diagnostic et de l'efficacité limitée des traitements dans les formes étendues.

Globalement, les deux tiers des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (III ou IV). Le diagnostic précoce est capital, la survie à 5 ans au stade I de la maladie est supérieur à 90% contre 25% dans les stades III et IV (4).



Relation entre stade au diagnostic et survie à 5 ans (5).

2.2 Facteurs de risque et prévention

2.2.1 Age

Comme pour la plupart des cancers, l'âge est un facteur de risque important puisque l'incidence annuelle est multipliée par dix entre 40 et 70 ans (de 3.6 à 38.1 pour 100000 femmes) (2).

Le cancer épithélial de l'ovaire est un cancer de la femme âgée. Le taux d'incidence augmente à chaque décennie d'âge et atteint un pic dans la tranche 70/74 ans. En dehors des formes héréditaires, le cancer de l'ovaire est rare en dessous de 40 ans (6).

2.2.2 Prédilection génétique

5 à 10% des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique (facteurs génétiques de haute pénétrance).

Les prédispositions génétiques aux tumeurs épithéliales de l'ovaire peuvent se présenter sous deux formes :

- Les formes familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire
- Le syndrome de Lynch II ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer)

❖ Les formes familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire :

On distingue les cancers de l'ovaire dits « spécifiques de site » qui surviennent dans 10 à 26% (10 à 15% selon Colombo *et al* (6), 26% selon Uhrhammer *et al* (7)) des cas et les syndromes cancer sein/ovaire qui représentent 50 à 90% des cancers héréditaires. Au total, plus de 90% des cancers de l'ovaire héréditaires sont liés à une mutation des gènes *Breast Cancer* : BRCA 1 et/ou BRCA2. On considère le cancer de l'ovaire « spécifique de site » et le syndrome cancer sein/ovaire comme deux aspects de la même maladie (8).

La fréquence des personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) de BRCA1 ou BRCA2 peut être estimée entre 1 personne sur 300 et 1 personne sur 8000, soit de l'ordre de 17 000 à 45 000 femmes ayant de 30 à 69 ans (9).

Les estimations des risques de développer un cancer pour les femmes ayant une altération du gène BRCA1 ou du gène BRCA2 sont très variables selon les études. On peut estimer que les femmes porteuses d'une MCD ont :

- De l'ordre de 40 à 85% de risque de développer un cancer du sein avant 70 ans, alors que ce risque est de l'ordre de 10% dans la population générale (9),

- De l'ordre de 10 à 63% de risque de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans, alors que ce risque est de l'ordre de 1% dans la population générale

En d'autres termes, si le risque cumulé sur la vie d'une femme d'un pays occidental de développer un cancer de l'ovaire est de 1 à 1.5%, il passe à près de 50% pour une femme porteuse d'un gène de prédisposition héréditaire (7).

L'altération du gène BRCA1 est associée à un risque cumulé à l'âge de 70 ans de cancer de l'ovaire de l'ordre de 39% contre 11% pour le gène BRCA2 (10).

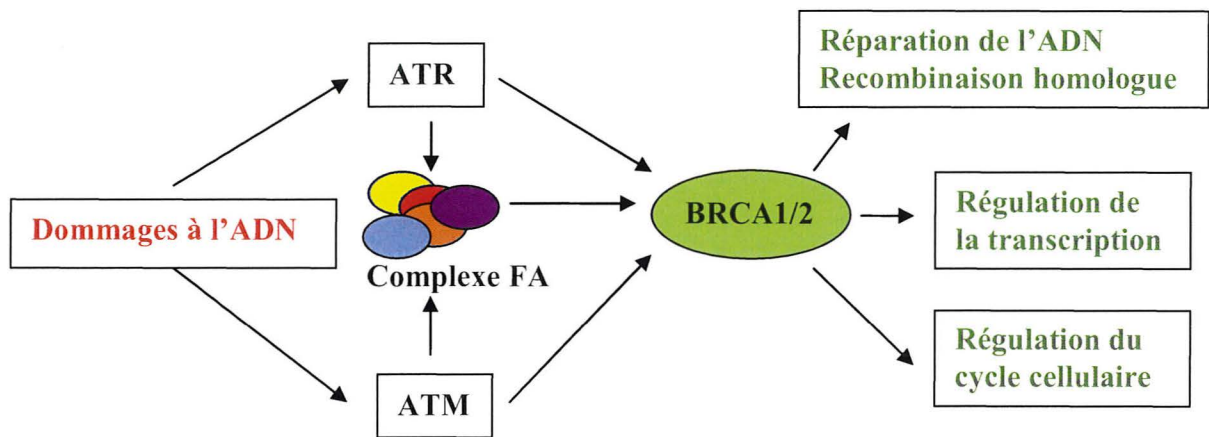
	BRCA1	BRCA2
Cancer du sein	65%	45%
Cancer de l'ovaire	39%	11%

Synthèse des risques cumulés à 70 ans (10).

BRCA1 a été identifié et cloné en 1994. Cependant, seulement 45% des cancers du sein héréditaires semblaient liés à BRCA1. Des recherches plus poussées ont donc abouti à l'identification, un an plus tard, d'un second gène de susceptibilité au cancer du sein : BRCA2. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeur localisés respectivement sur les chromosomes 17q21 et 13q12-13. Les deux protéines codées par BRCA1 et BRCA2 possèdent des similitudes fonctionnelles et une localisation exclusivement nucléaire (8).

BRCA1 participe à la détection de certains dommages de l'ADN (cassures simple et double-brin, anomalies nucléotidiques), à la régulation de la transcription et à l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation (8).

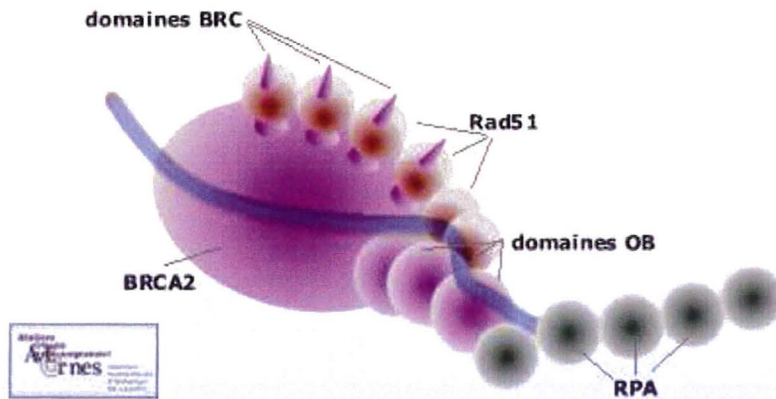
En réponse aux dommages de l'ADN, dus à des radiations ionisantes ou à des irradiations aux ultraviolets, BRCA1 est hyperphosphorylé par les kinases ATM, CHK2 ou ATR. BRCA1 phosphorylé forme des complexes de réparation de l'ADN avec l'histone H2AX et les facteurs RAD50 ou RAD51 impliqués dans la recombinaison homologue et la réparation de l'ADN (7).



Les fonctions de BRCA1 et BRCA2 impliquées dans la réponse aux dommages de l'ADN (7).

BRCA2 joue un rôle plus spécifique dans la réparation de cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue. La macromolécule codée par BRCA2 semble contrôler la localisation de la protéine régulatrice RAD51 sur les sites de cassure double-brin de l'ADN (7).

Fonctionnement hypothétique de BRCA2 dans le déplacement de RPA et le chargement de Rad51 sur l'ADN simple-brin pendant la phase initiale de la recombinaison homologue



En l'absence d'un gène BRCA 1 (ou 2) fonctionnel, la réparation échoue, conduisant à l'activation du contrôle du cycle cellulaire par p53. Le cycle s'arrête pour permettre la réparation ou la cellule subit une apoptose si les dommages sont trop importants. Si p53 est également inactivé, la prolifération continue avec accumulation de lésions de l'ADN conduisant à un processus cancéreux.

En 2000, l'équipe de Kainu a présenté un nouveau locus de susceptibilité au cancer du sein situé sur le chromosome 13q21 (11). Cependant, d'autres travaux mettent en doute le lien entre la survenue de cancer du sein et la mutation de cet hypothétique gène BRCA3 (12).

❖ Syndrome de Lynch II :

Environ 10% des cancers de l'ovaire héréditaires sont liés au syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ou syndrome de Lynch II, soit 2% de la totalité des cancer ovariens (13).

Le syndrome HNPCC est une prédisposition héréditaire au cancer qui se transmet sur le mode autosomique dominant (14). Il est défini cliniquement par les critères d'Amsterdam en 1991, modifiés en critères d'Amsterdam II en 1999, qui réunissent des informations individuelles et généalogiques :

- au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés.
- unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations.
- un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans.

Les tumeurs se développant dans le cadre d'une prédisposition de type HNPCC sont le plus souvent la conséquence d'une altération constitutionnelle d'un gène MMR (Mismatch Repair) associée à un phénotype de cellules tumorales appelé MSI (MicroSatellite Instability). Les patients atteints de syndrome HNPCC ont en outre un risque modéré de cancers de l'ovaire, de l'estomac et de l'épithélium des voies biliaires, définissant le spectre tumoral large.

Le risque de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans est de l'ordre de 10%.

Les tests génétiques restent limités à certaines indications prenant en compte l'histoire personnelle et familiale de la patiente. Leur prescription a lieu dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique (15).

2.2.3 Influences hormonales

2.2.3.1 Influences du cycle ovarien

❖ Age de la puberté:

L'âge d'apparition des premières menstruations est un facteur de risque controversé. Certaines études ont montré qu'une puberté tardive (≥ 15 ans) est associée à une légère baisse du risque de développer un cancer de l'ovaire (Odd Ratio ou OR : 0.6 à 0.8 par rapport à l'âge de référence : 13 ans) (16, 17). D'autres auteurs en revanche soutiennent qu'il n'existe aucun lien (18).

❖ Age de survenue de la ménopause :

Le postulat de l'influence de l'âge de survenue de la ménopause varie selon l'hypothèse étiologique prise en compte (19). En effet, si l'on se base sur la théorie des gonadotrophines qui soutient que les taux élevés en FSH et LH observés pendant la ménopause sont à l'origine du processus cancéreux, une ménopause précoce favoriserait la survenue d'un cancer de l'ovaire. En revanche, c'est une ménopause tardive qui serait un facteur de risque de développer un cancer au vu de la théorie de l'ovulation incessante.

Les différentes études épidémiologiques menées sur ce sujet ne sont pas concluantes (études récentes : pas de lien ou très faible). La difficulté à établir un lien évident entre l'âge de survenue de la ménopause et un risque accru de développement du cancer de l'ovaire vient sans doute du fait que l'étiologie de cette maladie est complexe et regroupe certainement plusieurs aspects des différentes hypothèses émises pour la comprendre. Ainsi, si les mécanismes décrits dans les théories de l'ovulation incessante et des gonadotrophines agissent indépendamment sur le développement cancéreux, il est possible que leurs effets s'annulent et empêchent de dégager une quelconque évidence épidémiologique à ce sujet.

❖ Grossesse

De nombreuses études de cas et de cohortes ont aujourd'hui prouvé l'effet protecteur de la grossesse sur la survenue d'un cancer de l'ovaire. Dans les travaux les plus récents, l'OR d'une femme ayant eu un enfant par rapport à une femme nullipare est de 0.4-0.6 (17, 20, 21) et le bénéfice s'accroît à chaque nouvelle naissance.

D'un point de vue histologique, la grossesse serait plutôt associée à un risque réduit de survenue de cancers épithéliaux non mucineux (séreux, endométrioïde et autres types histologiques comme les cancers à cellules claires) (22).

La grossesse apporte également un effet bénéfique chez les porteuses d'une mutation d'un des gènes BRCA. L'OR d'une femme ayant eu un à deux enfants par rapport à une femme nullipare est de 0.74 (20, 21). On observe une diminution de l'OR de 12% à 16% à chaque nouvelle naissance (20, 21).

❖ Allaitement

Il semble aujourd'hui une évidence que l'allaitement est un élément protecteur contre le cancer de l'ovaire. Bien que le bénéfice apporté par une période d'allaitement soit inférieur à celui observé après une grossesse, l'OR se situe entre 0.5 et 0.7 selon les études (18).

❖ Hypofertilité et inducteurs de l'ovulation

L'hypofertilité est un facteur de risque reconnu de survenue de cancer de l'ovaire. Le risque relatif pour une femme qui essaie d'être enceinte depuis plus de 5 ans est de 2.67 par rapport à une femme dont la grossesse survient en moins d'un an de tentatives (23). Les traitements de l'hypofertilité comme le clomiphène ou les gonadotrophines ne semblent pas augmenter le risque de survenue du cancer de l'ovaire. Après les études alarmantes de Whittemore et Rossing et des années de controverse, les résultats des dernières études sont rassurants (18). Cependant, une surveillance particulière peut être entreprise chez ces patientes, au nom du principe de précaution.

2.2.3.2 Traitements hormonaux

❖ Contraception orale

De nombreuses études épidémiologiques menées depuis les années 70 ont démontré l'effet protecteur de la prise de contraceptifs oraux au long cours sur le risque de survenue d'un cancer de l'ovaire. Cet effet protecteur pourrait s'expliquer par la diminution du nombre d'ovulations, la baisse du taux circulant de gonadotrophines ou le rôle bénéfique de la progestérone contenue dans les contraceptifs estroprogestatifs.

Chez les femmes non porteuses de mutations, l'OR après cinq ans de prise est estimé entre 0.4 et 0.6 selon les études (0.4 pour Narod *et al* (24), 0.42 pour Bosetti *et al* (25), 0.48 pour McGuire *et al* (21), 0.53 pour Modan *et al* (20)) avec une diminution du risque de 6% à chaque année supplémentaire (21).

L'effet protecteur se poursuit dans les années suivant la prise (OR 20 ans après la prise = 0.77 pour Bosetti *et al* (25)). L'âge de la première prise de contraceptifs oraux a aussi son importance (OR = 0.59 si âge < 25 ans contre 0.73 si âge > 35 ans) mais le bénéfice de ce critère peut être confondu avec celui d'une prise prolongée.

Chez les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA, l'OR après cinq ans de prise est estimé entre 0.4 et 0.7 selon les études (0.4 pour Narod *et al* (24), 0.46 pour McGuire *et al* (21), 0.69 pour Whittemore *et al* (26)) avec 5 à 13% de réduction du risque à chaque année supplémentaire (26, 21).

Une seule étude ne retrouve pas d'effet bénéfique de la contraception orale sur les porteuses de mutation (20). L'OR est de 1.07 après 5 ans de prise contre 0.53 pour une non porteuse de mutation. De plus, au vu des effets contraires de la contraception orale sur les porteuses de mutation des gènes BRCA dans le cadre du cancer du sein et des échecs de chimioprophylaxie par le tamoxifène dans cette même pathologie, il semble prématuré de vouloir prescrire une contraception orale prophylactique à ces patientes dans le cadre du cancer de l'ovaire.

En ce qui concerne la composition des contraceptifs oraux, notamment le dosage et la proportion œstrogène/progestérone, l'effet bénéfique pour toutes les spécialités testées est du même ordre (18).

D'un point de vue histologique, comme pour la grossesse, la prise de contraceptifs oraux serait plutôt associée à un risque réduit de survenue de cancers épithéliaux non mucineux.

❖ Traitement hormonal substitutif

Les données à propos du risque accru de cancer de l'ovaire lors du suivi d'un traitement hormonal substitutif (THS) sont contradictoires. Cependant les études les plus récentes incriminent le THS et rapportent un OR variant de 1.48 à 1.6 pour les utilisatrices d'œstrogènes seuls depuis au moins 5 ans (27, 28). Parmi les utilisatrices de préparations associant les œstrogènes aux progestatifs le risque est moindre. Cependant la dernière étude de grande envergure publiée en avril 2007 et réalisée auprès d'un échantillon de près d'un million de femmes, estime que l'augmentation du risque lié à la prise d'un THS toutes utilisatrices confondues est de l'ordre de 20% (OR = 1.2) (27). Les auteurs concluent que, selon leurs chiffres, depuis 1991, 1300 nouveaux cancers de l'ovaire et 1000 décès supplémentaires seraient imputables au THS.

2.2.4 Ligature des trompes et hystérectomie

On note une diminution du risque de survenue du cancer de l'ovaire chez les femmes ayant subi une ligature des trompes (29). Une réduction de 32 à 39% du risque (OR=0.61 (29) à 0.68 (21)) a été observé selon les études, indépendamment de l'effet bénéfique de la grossesse et de la contraception orale. On relève également un effet bénéfique chez les porteuses de mutation des gènes BRCA (21). Plusieurs hypothèses ont été émises à propos du mécanisme protecteur de cette méthode contraceptive. Les premières ont suggéré que la ligature des trompes entraînait une diminution du flux sanguin au niveau ovarien et donc réduisait l'influence des hormones circulantes sur les ovaires. Cependant, avec l'évolution des techniques chirurgicales et l'utilisation de la laparoscopie moins traumatisante pour les tissus, les travaux les plus récents semblent mettre en avant un effet bénéfique de la ligature des trompes moins important que par le passé. D'autres théories, quant à elles, suggèrent un rôle

protecteur physique de ce geste par blocage de l'ascension vers les ovaires d'agents potentiellement cancérigène tels que le talc, l'amiante, les gels et mousses contraceptives.

Les mêmes hypothèses sont émises quant à l'effet protecteur de l'hystérectomie sans annexectomie bilatérale. On observe dans ce cas une diminution du risque d'environ 36% (29).

2.2.5 Pathologies associées

❖ Endométriose

L'endométriose est définie par la présence hors de la cavité utérine de tissu histologiquement identique à l'endomètre, c'est-à-dire comportant des glandes endométriales et du stroma. Elle s'observe chez 5 à 15% des femmes en âge de procréer et entraîne une inflammation chronique à l'origine de douleurs et d'infertilité.

Un certain nombre de travaux ont montré un lien entre endométriose et cancer de l'ovaire, principalement avec les tumeurs endométrioïdes et à cellules claires. La fréquence de survenue d'un cancer de l'ovaire chez les femmes souffrant d'endométriose est de l'ordre de 0.7 à 8% selon les études (30).

❖ Maladie inflammatoire pelvienne (MIP)

On désigne sous le terme de maladie inflammatoire pelvienne chronique un état inflammatoire des organes reproducteurs supérieurs de la femme (endomètre, trompes et ovaires) lié à une infection sexuellement transmissible. Les agents le plus souvent responsables de MIP sont *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*. Les travaux visant à établir un lien entre MIP et cancer de l'ovaire sont contradictoires. Risch et Howe ont rapporté en 1995 une élévation du risque de 50% chez les femmes ayant eu au moins un épisode de MIP alors que Parazzini *et al*, en 1996, ne détectent aucune relation significative (31, 32). On peut cependant admettre qu'il existe probablement un risque accru de développer un cancer de l'ovaire en cas d'épisodes récurrents de MIP puisque Ness *et al* ont montré en 2003, que les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire ont des taux d'IgG dirigées contre les corps élémentaires de *C. trachomatis* sérovar-D plus élevés que dans la population témoin (33).

❖ Syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques ou SOPK est considéré comme la pathologie endocrinienne de la femme en période d'activité génitale (34). La conférence de consensus de Rotterdam de 2003 définit le SOPK par la présence d'au moins deux des trois critères suivants :

- Dysovulation ou anovulation
- Signes cliniques ou biologiques d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, alopecie, élévation du taux de testostérone ou d'androstènedione)
- Présence d'ovaires polykystiques sans autre étiologie.

Le SOPK résulte d'une sécrétion accrue d'androgènes ovariens, associée ou aggravée par une résistance des tissus à l'insuline. Cette hyperandrogénie rend la croissance folliculaire précoce excessive et inhibe le passage des follicules primordiaux vers la sélection et la dominance. Il en résulte une stagnation et accumulation de petits follicules.

Quelques équipes ont émis l'hypothèse d'un lien entre SOPK et cancer de l'ovaire. Certains travaux rapportent un risque accru de survenue de cancer ovarien de 2.5 alors que d'autres études ne montrent aucune différence avec les groupes témoins (34).

2.2.6 Morphologie

❖ Taille

Il semble que la taille d'une femme soit positivement corrélée avec la survenue d'un cancer de l'ovaire. Une étude hollandaise rapporte un OR = 2.17 pour les femmes mesurant plus de 175 cm par rapport aux femmes mesurant moins de 160 cm (35).

❖ Obésité

Les résultats quant au lien entre obésité et cancer de l'ovaire sont contradictoires mais la plupart des études montrent une influence délétère d'un BMI élevé. Selon les études l'OR varie de 1.26 à 1.69 pour les femmes ayant un BMI > 30 par rapport aux femmes ayant un

BMI < 25 (18). Cette observation épidémiologique pourrait s'expliquer par des taux circulants plus élevés en estrogènes et androgènes chez les femmes obèses.

2.2.7 Environnement

L'influence de facteurs environnementaux sur la survenue du cancer de l'ovaire a été largement étudiée. Ces travaux ont mis en évidence le rôle délétère de certaines substances comme les herbicides, les amines aromatiques (utilisées dans l'industrie chimique), les hydrocarbures aromatiques et aliphatiques, l'amiante et le talc (18).

L'amiante et le talc, comme d'autres poussières industrielles, pourraient induire un processus cancéreux par l'inflammation chronique que leur présence dans le tractus génital haut provoque.

L'exposition solaire est associée à une réduction du risque de développer un cancer de l'ovaire mais ce bénéfice est davantage lié à la localisation géographique qu'à l'exposition individuelle. Les récentes recherches de Garland *et al* ont montré que l'incidence du cancer de l'ovaire est en général plus élevée dans les hautes latitudes de chaque hémisphère. Une des hypothèses permettant d'expliquer cette observation est la production accrue de vitamine D liée au soleil (36).

2.2.8 Hygiène de vie

2.2.8.1 Alimentation

Le rôle du régime alimentaire dans la survenue de cancers a été largement étudié. En France, le Programme National Nutrition Santé recommande aujourd'hui une consommation d'au moins cinq portions de fruits et légumes par jour.

Une synthèse des effets de différents produits alimentaires, macro et micronutriments sur la survenue du cancer de l'ovaire est présentée dans le tableau suivant (18):

	↓ risque	↑ risque
Produits alimentaires	Fruits et légumes (OR = 0.47 à 0.77) Poisson Volailles Lait Huile d'olive, tournesol, maïs, arachide et soja	Viande rouge Œufs
Macronutriments	Acides gras monoinsaturés et polyinsaturés (OR= 0.7) Fibres (OR = 0.36 à 0.57)	Graisses saturées (OR = 1.2) Graisses animales (OR = 1.7) Cholesterol (OR = 1.42) Sucres (OR = 1.08)
Micronutriments	Caroténoïdes (OR = 0.33 à 0.64) Vitamine A (OR = 0.66) Vitamine C (OR = 0.31 à 0.41) Vitamine D (OR = 0.43) Vitamine E (OR = 0.4 à 0.6) Calcium (OR = 0.46 à 0.7)	

2.2.8.2 Alcool, tabac et caféine

Les dernières données ne montrent aucune influence délétère de la consommation d'alcool sur la survenue d'un cancer de l'ovaire (37). En revanche, les femmes fumant régulièrement ont un risque deux fois plus important de développer des tumeurs mucineuses de l'ovaire. Le tabac ne semble pas augmenter le risque d'apparition de tumeurs séreuses.

Il est intéressant de noter qu'il semble exister une réduction modeste du risque pour une consommation élevée de café. Selon l'étude de Tworoger *et al*, la diminution du risque est de 20% entre les quintiles de plus forte et de plus faible consommation (37). La réduction du risque était beaucoup plus marquée chez les femmes qui n'utilisent ni contraceptifs hormonaux, ni traitement hormonal substitutif (THS), avec cette fois une réduction de 35% pour les femmes n'ayant jamais pris la pilule et de 43% pour celles n'ayant pas utilisé de THS.

2.2.8.3 Prise de médicaments :

❖ Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Bien que certains travaux rapportent une influence bénéfique de la prise régulière d'aspirine ou d'AINS (38), les études les plus récentes menées dans ce domaine ne retrouvent pas de corrélation négative entre prise d'anti-inflammatoires et survenue d'un cancer de l'ovaire (39, 40).

❖ Paracétamol :

Les résultats visant à établir un lien entre prise de paracétamol et incidence du cancer de l'ovaire ont récemment été passés en revue (41). Cette méta-analyse de 8 études réalisées entre 1998 et 2004 montre une réduction de 30% du risque de survenue d'un cancer de l'ovaire en cas de prise régulière de paracétamol (30 prises par mois sur au moins 6 mois, dans la plupart des études).

❖ Rétinoïdes

Lors d'une étude menée en 2002 sur la prise de fenretinide, un analogue synthétique de la vitamine A proposé comme traitement adjuvant du cancer du sein, l'équipe de De Palo a observé une diminution de l'incidence du cancer de l'ovaire chez les patientes traitées par rapport au groupe témoin ne recevant aucun traitement chimioprophylactique (42). Cependant, une disparition de l'effet protecteur à l'arrêt de l'administration a été constatée. Les travaux *in vivo* et *in vitro* qui ont suivi ont permis de mettre en évidence les effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques des rétinoïdes sur l'épithélium ovarien et les lignées cellulaires de cancer de l'ovaire. L'utilisation des rétinoïdes comme agents de chimoprévention de second rang est aujourd'hui en cours d'évaluation.

2.3 Hypothèses étiologiques du cancer épithélial de l'ovaire

Plusieurs hypothèses étiologiques ont été formulées pour tenter d'expliquer et trouver un lien entre ces observations épidémiologiques. Parmi elles, on peut citer :

❖ La théorie de « l'ovulation incessante » :

La théorie de l'ovulation incessante propose qu'une ovulation excessive entraîne des traumatismes répétés sur les cellules épithéliales ovariennes (43). Ces lésions cellulaires renouvelées aboutissent à une augmentation du nombre d'erreurs lors des réparations de l'ADN, à une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, susceptibles de conduire à un processus mutagène.

❖ L'hypothèse de l'exposition aux gonadotrophines :

La théorie des gonadotrophines suggère qu'une exposition à des taux élevés d'hormones gonadotropes (FSH, LH), via une stimulation estrogénique, peut être à l'origine de transformations malignes des cellules épithéliales ovariennes (44).

❖ La théorie des androgènes/progestérone :

La théorie hormonale a été formulée par Risch en 1998 pour tenter d'expliquer les observations contradictoires des deux théories précédentes (45). Elle suppose que les androgènes ont un effet délétère sur l'épithélium ovarien alors que la progestérone a un rôle protecteur.

❖ L'hypothèse inflammatoire :

Ness et Cottreau ont évoqué le rôle de l'inflammation dans la carcinogenèse ovarienne (46). L'effet délétère de l'exposition au talc ou à l'amiante, l'augmentation du risque de survenue d'un cancer de l'ovaire dans un contexte inflammatoire tel que l'endométriose ou la MIP et le rôle protecteur de la ligature des trompes et de l'hystérectomie corroborent cette théorie.

Aucune de ces théories n'explique cependant l'ensemble des observations épidémiologiques.

3. Diagnostic et classification

3.1 Diagnostic

3.1.1 Consultation : mise en évidence d'une masse pelvienne

❖ Signes cliniques :

Les tumeurs ovariennes sont la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en Europe et aux USA. En effet, le cancer de l'ovaire a la particularité d'être très souvent diagnostiqué à un stade avancé (70 à 75% des cancers ovariens sont diagnostiqués au stade III ou plus), les symptômes cliniques initiaux (ascite, douleur pelvienne, perception d'une masse pelvienne..) étant le reflet d'une extension déjà importante dans la cavité abdomino-pelvienne. Or le taux de survie à 5 ans des patientes dont le diagnostic est porté précocement (stade I) est supérieur à 90% contre 25% pour les stades avancés (stade III/IV) (4).

Un petit nombre d'équipes ont étudié de façon systématique les symptômes rapportés par les patientes avant que leur diagnostic de cancer de l'ovaire ne soit posé. Ces travaux ont permis d'affirmer que, contrairement à l'idée généralement répandue, les tumeurs de l'ovaire ne sont pas complètement « silencieuses ».

Dans une étude prospective réalisée auprès de 1709 patientes ayant consulté aux urgences, 44 femmes ont présenté une tumeur de l'ovaire. 41 patientes (94%) ont eu des symptômes dans l'année précédant le diagnostic et 29 (67%) des symptômes récurrents, au moins une fois par mois (47). Les symptômes rapportés le plus couramment sont des ballonnements, une augmentation du volume abdominal, une asthénie, des troubles urinaires et des douleurs pelviennes ou abdominales. La très faible spécificité de ces signes cliniques fait que les patientes elles-mêmes les ignorent, les attribuant aux troubles menstruels, à la ménopause, à l'âge ou à toute autre situation bénigne. Quant aux praticiens, ils négligent parfois d'effectuer un examen pelvien lorsque les femmes viennent consulter pour ce type de symptômes (48). L'intensité et la fréquence de ces signes cliniques doivent alerter les médecins et les patientes.

Les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire présentent donc des symptômes identiques aux patientes du groupe témoin mais en nombre et fréquence plus élevés et d'intensité significativement supérieure. Le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation est beaucoup plus court chez les patientes souffrant d'une tumeur ovarienne. Cette étude identifie ainsi quatre caractéristiques des symptômes qui doivent entraîner une suspicion clinique du cancer de l'ovaire : la fréquence, la sévérité, la date d'apparition et le nombre total de symptômes.

Fin 2006, un index des symptômes est élaboré identifiant six signes cliniques : douleurs pelviennes ou abdominales, ballonnements, urgence urinaire, pollakiurie, sentiment de satiété rapide, alimentation difficile (49). L'index est considéré comme positif si une femme présente l'un de ces six symptômes depuis moins d'un an et à une fréquence d'au moins douze fois par mois.

En 2007, les résultats sont affinés et permettent de formuler avec l'aide de la Gynecologic Cancer Foundation un consensus sur les symptômes clés devant faire évoquer un cancer de l'ovaire lors d'une consultation: ballonnements, douleurs pelviennes ou abdominales, alimentation difficile et sentiment de satiété rapide, symptômes urinaires (urgence et fréquence).

❖ Examen physique (50)

Il commence par l'inspection et la palpation de l'abdomen et des aires ganglionnaires. La distension abdominale peut être due au développement abdomino-pelvien de la masse elle-même dont le pôle supérieur sera palpé au-dessus de la symphyse pubienne ou même de l'ombilic. Elle se caractérise par sa convexité vers le haut confirmée par sa matité à la percussion. Elle peut aussi être due à l'ascite dont la matité est nette dans les flancs et concave vers le haut.

A travers la paroi on peut palper les nodules péritonéaux indurés notamment au niveau de l'épiploon où ils peuvent être très volumineux ("gâteau tumoral épiploïque"). Parfois l'inspection découvre un nodule ou une induration ombilicale appelé « nodule de Sœur Mary Joseph » et qui correspond à une infiltration cancéreuse de l'ombilic. Il faut poursuivre par la recherche d'adénopathies inguinales ou sus-claviculaires.

Au spéculum le col a un aspect normal mais du sang peut provenir de l'utérus. Il peut être dévié et abaissé alors que dans les fibromes utérins il est plus souvent suspendu.

Les touchers pelviens permettent de soupçonner l'origine annexielle de la tumeur.

- Dans les stades précoces il s'agit d'une masse latéro-utérine uni- ou bilatérale. Perçue à travers le cul-de-sac vaginal elle est bien limitée, arrondie, rénitente et elle est séparée de l'utérus par un sillon et peut être mobilisée indépendamment sans faire bouger l'utérus
- Aux stades avancés il existe une prolifération tumorale qui envahit progressivement le petit bassin, fixant la tumeur à l'utérus et colonisant le cul-de-sac de Douglas. Les touchers perçoivent le pôle inférieur de ce bloc tumoral qui comble le pelvis plus qu'il ne l'infiltré. On constate la présence d'une masse indurée irrégulière polylobée bloquée dans le petit bassin. Le cul-de-sac de Douglas est occupé par des nodules tumoraux alors que généralement les paramètres ne sont pas infiltrés

En aucune circonstance l'examen clinique ne permet d'éliminer le risque de malignité devant une masse pelvienne ou annexielle; en revanche 4 éléments cliniques permettent de fortement l'évoquer :

- L'ascite
- La fixité et la dureté aux touchers pelviens
- Des nodules pariétaux ou douglassiens évoquant la carcinose péritonéale
- L'altération de l'état général

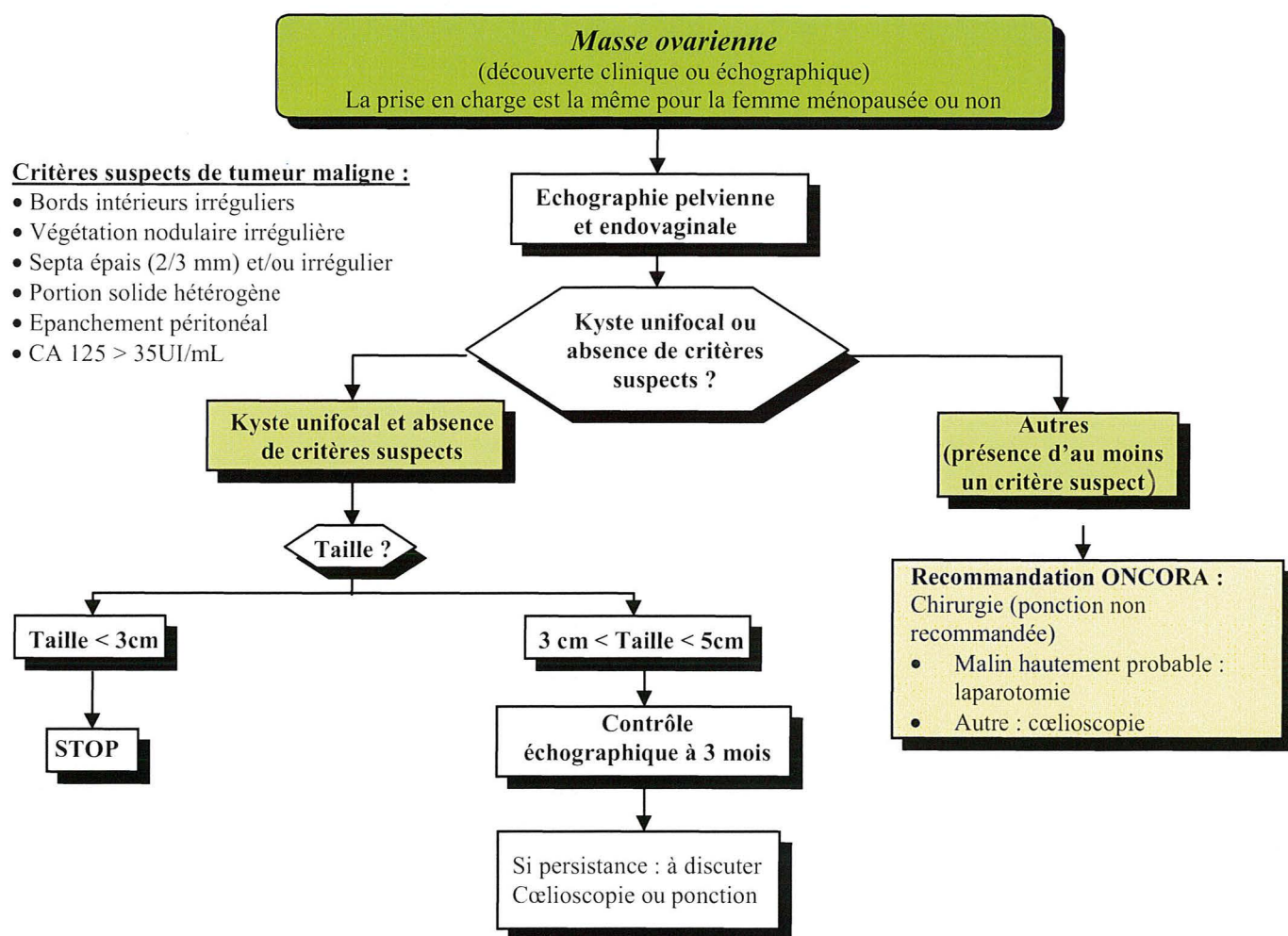
Selon l'âge, des formes particulières peuvent être distinguées :

- Il faut rappeler qu'après la ménopause, les ovaires ne sont en principe plus palpables et leur perception doit être considérée comme anormale et doit faire pratiquer une échographie
- Chez les jeunes filles ou les jeunes femmes il faut penser à la possibilité d'une tumeur de la lignée germinale et faire pratiquer les dosages des marqueurs biologiques spécifiques de ces affections (alpha-fœto protéine, hCG).

3.1.2 Caractérisation d'une masse pelvienne

3.1.2.1 Imagerie

❖ Echographie



D'après les recommandations ONCORA

L'échographie est le premier examen réalisé lors du diagnostic de masse pelvienne. Les patientes présentant des masses annexielles suspectes bénéficient d'une échographie pelvienne, par voies sus-pubienne et endovaginale. L'examen est non-invasif, peu coûteux et facilement disponible (51).

Les buts de l'échographie gynécologique sont :

- Confirmer le diagnostic suspecté cliniquement
- Apporter des précisions sur la pathologie en cours (caractéristiques d'une tumeur, siège, extension, éléments de gravité, association à d'autres pathologies)
- Aider à la prise en charge thérapeutique (utilité d'autres examens, préparation à l'acte opératoire, voies d'abord chirurgical...)

Les critères morphologiques permettant de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes sont nombreux:

- Taille > 5cm
- Composant solide intra-kystique
- Epaissement de la paroi kystique de plus de 3mm ou irrégularités pariétales
- Septas irréguliers et épais
- Contenu échogène ou hétérogène
- Néovascularisation en position centrale
- Ascite
- Epanchements pleuraux
- Métastases hépatiques
- Hydronéphrose

Malgré le développement de nouvelles techniques d'imagerie, l'échographie reste l'examen de choix dans cette indication. En effet, bien que sa spécificité ne soit que de 60% contre 82% pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et 80% pour la tomographie par émission de positons (TEP), sa sensibilité est de loin la meilleure avec un taux de 92% (52).

❖ IRM

L'échographie peut cependant être d'interprétation difficile, lorsque l'épaisseur de la paroi est importante par exemple. L'IRM est alors l'examen à réaliser pour tenter de caractériser une masse annexielle et d'orienter le chirurgien.

❖ Doppler

L'étude doppler est effectuée sur les vaisseaux ovariens et sur les vaisseaux mis en évidence dans la lésion qu'elle soit kystique ou solide. Elle porte sur la localisation des vaisseaux détectés et sur leurs caractéristiques hémodynamiques.

Selon les auteurs, 67 à 73% des lésions bénignes ont une vascularisation détectable contre 92 à 100% des lésions malignes en échographie endovaginale avec une sonde de haute fréquence (53).

- La localisation des vaisseaux est un des éléments les plus discriminants puisqu'une vascularisation périphérique est en faveur d'une tumeur bénigne et que, au contraire, une néovascularisation centrale est hautement suspecte de cancer.
- Sur le plan hémodynamique, les tumeurs malignes ont souvent des flux diastoliques importants avec un index de résistance IR et un index de pulsabilité IP abaissés par rapport aux tumeurs bénignes.

3.1.2.2 Marqueurs tumoraux sériques

❖ CA 125

Structure du CA125 et localisation tissulaire

Le CA 125 a été, à l'origine, identifié comme le déterminant antigénique d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire reconnu par l'anticorps monoclonal OC125, anticorps obtenu lors de l'immunisation de souris par la lignée cellulaire OVCA433 dérivée de cystadénocarcinome séreux humain (54).

L'analyse de sa structure chimique a permis de rattacher le CA 125 au groupe des mucines et de le désigner par le nom de MUC16 (55).

Différentes études immunohistochimiques ont démontré que le CA 125 est localisé, dans les tissus adultes, au niveau de l'épithélium des ovaires, des trompes, de l'endomètre et du col utérin mais également au niveau de la plèvre, du péritoine, du péricarde et dans l'épithélium du pancréas, du colon, de la vésicule biliaire, de l'estomac, des poumons et des reins (56).

L'ensemble des résultats de ces études indique que le CA 125 est un antigène exprimé essentiellement par l'épithélium de couverture des cavités du corps humain.

CA 125 dans la population générale

Le développement d'une technique de dosage du CA 125 dans le sérum par Bast *et al*, a permis de connaître les valeurs de ce marqueur dans une population de 888 femmes normales pré et post-ménopausiques (57). Dans cette étude, 1% des femmes témoins avait un taux plasmatique supérieur à 35UI/mL. C'est pour cette raison que ce taux a été choisi comme valeur seuil du dosage du CA 125.

Certains facteurs peuvent faire varier le taux plasmatique de CA 125 : l'âge, le cycle menstruel, la grossesse, la ménopause, les antécédents d'hystérectomie conservatrice, le traitement hormonal substitutif (56).

Elévation du CA 125 lors de pathologies bénignes

De nombreuses situations pathologiques gynécologiques ou non peuvent entraîner une élévation du CA 125 sérique (56). Parmi elles, on peut noter : l'endométriose, les fibromes, les myomes utérins, les salpingites aiguës et chroniques, la maladie inflammatoire pelvienne chronique pour les maladies gynécologiques et la cirrhose hépatique, les hépatites chroniques actives, les pancréatites aiguës et chroniques pour les maladies non gynécologiques.

Elévation du CA 125 lors de pathologies malignes

Certains adénocarcinomes comme celui du sein, du colon, du pancréas, du poumon ou de l'endomètre peuvent augmenter le taux plasmatique de CA 125 (56).

Elévation du CA 125 dans le cancer de l'ovaire

Bast *et al* ont retrouvé des taux élevés en CA 125 plus fréquemment chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire (82%) que dans la population féminine générale (1%), ou chez les femmes atteintes de pathologies bénignes (6%) ou encore chez les femmes atteintes d'un cancer non gynécologique (28.5%) (57).

La méta-analyse de Jacobs et Bast, regroupant les résultats de 15 études, a montré que le CA 125 était supérieur à 35 UI/mL dans 50% des cancers de stade I, 90% des cancers de stade II et plus de 92% dans les cancers de stade III et IV (58). En conclusion, bien qu'un taux élevé en CA 125 soit observé dans 80 à 90% de toutes les tumeurs ovariennes malignes, le CA 125 est plutôt considéré comme un marqueur des tumeurs ovariennes non mucineuses (56).

Utilité du CA 125 dans le diagnostic différentiel des masses pelviennes

La détermination de suspicion de malignité d'une masse ovarienne est l'étape la plus difficile après l'identification de la masse. Le dosage du CA 125 peut contribuer à faire la différence. L'étude prospective de Schutter et al en 1994, réalisée sur 228 femmes ménopausées présentant une masse pelvienne, a comparé le pouvoir discriminant de trois tests : l'examen pelvien, l'échographie transvaginale et le dosage du CA 125 (59). La capacité de ce dernier à différencier les lésions bénignes des lésions malignes est estimée à 77%. Les résultats pour l'examen pelvien et l'échographie sont assez proches : 76% et 74% respectivement. Aucun de ces trois tests ne peut donc, à lui seul, affirmer le caractère malin ou non d'une masse pelvienne, en revanche si les trois tests sont négatifs chez une patiente, on peut éliminer un diagnostic de cancer de l'ovaire. Ainsi, chez une patiente présentant un kyste ovarien persistant, si le CA 125 est normal et si les caractéristiques échographiques sont rassurantes (kyste uniloculaire, anéchogène, de grand axe inférieur à 5cm, à paroi fine sans cloison et sans vascularisation anormale au Doppler) une surveillance simple à 6 mois ou un an peut être instaurée. En effet, le risque de lésion maligne dans ce contexte est évalué à 1% chez les patientes non ménopausées et est compris entre 0.1 et 10% chez les patientes ménopausées (60).

❖ Antigène carcino-embryonnaire:

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine de 200 kDa retrouvée dans le tractus alimentaire, le foie et le pancréas du fœtus entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois de la vie intra-utérine. Présent en petite quantité dans le plasma normal du sujet adulte, l'ACE est très augmenté dans un grand nombre de cancers notamment gynécologiques : sein (50%), ovaire (35%), utérus (30%).

Le dosage du taux d'ACE circulant contribue à renseigner le clinicien sur le caractère malin ou non de la masse pelvienne découverte mais il permet aussi de l'orienter vers un type histologique particulier. En effet, le taux d'ACE est plus fréquemment élevé chez les patientes atteintes de tumeurs mucineuses alors que le taux de CA 125 est en moyenne plus bas chez ces mêmes patientes (61).

❖ CA 19.9 :

C'est un antigène circulant surtout associé aux tumeurs digestives. Il est peu spécifique de la tumeur et de sa malignité. Il est principalement utilisé dans le suivi du cancer du pancréas, du cancer de l'estomac et du cancer de l'ovaire.

En cas de diagnostic établi de cancer de l'ovaire, un taux élevé en CA 19.9 est plutôt indicateur, comme pour l'antigène carcino-embryonnaire, d'une tumeur mucineuse (62).

❖ Cas particulier de la femme jeune :

Les tumeurs germinales malignes ne représentent que 2 à 5% des tumeurs de l'ovaire mais la médiane d'âge de survenue est de 20 ans (63). On distingue deux groupes histologiques : les dysgerminomes et les tumeurs non dysgerminomateuses (tumeurs vitellines, tératomes, carcinomes embryonnaires purs, choriocarcinomes purs...)

Deux marqueurs principaux sont liés aux tumeurs germinales : l'AFP (alpha- fœto protéine) et l'hCG (hormone chorionique gonadotrope).

L'AFP est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 130 kDa et d'une demi-vie de 7 jours. Elle est sécrétée par les tumeurs vitellines et par certains carcinomes embryonnaires. Son taux est souvent élevé dans les tumeurs mixtes et n'est jamais augmenté dans les dysgerminomes purs.

L'hormone chorionique gonadotrope est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 33 kDa et composée de deux sous-unités : une sous-unité alpha, commune avec les hormones hypophysaires, et une sous-unité bêta spécifique. L'hCG est sécrétée par le choriocarcinome, qu'il soit pur ou composante d'une tumeur mixte, et par des cellules syncytiotrophoblastiques isolées.

3.1.3 Bilan d'extension pré-opératoire

Le bilan d'extension pré-opératoire a pour objectif d'évaluer l'extension de la tumeur au niveau loco-régional et général. Pour cela, on réalise généralement :

- Une radiographie thoracique pour rechercher des métastases pulmonaires ou pleural ou un épanchement pleural métastatique.
- Un scanner : pour visualiser d'éventuelles métastases péritonéales ainsi qu'une carcinose (cancer du péritoine), des adénopathies suspectes, des métastases hépatiques, une extension digestive ou un retentissement rénal.
- Une ponction, s'il existe une ascite, sur laquelle on effectuera une cytologie.

3.2 Chirurgie

Le traitement chirurgical va dépendre des données de l'examen clinique, de l'échographie et des marqueurs tumoraux, du bilan d'extension mais aussi de l'âge et du désir de grossesse de la patiente (64).

Plusieurs situations sont à envisager :

- Soit le diagnostic pré-opératoire est très probablement celui d'une lésion kystique bénigne et la voie d'abord d'exploration et de traitement de référence sera la coelioscopie.
- Soit le diagnostic pré-opératoire de cancer semble évident et on se dirigera alors vers la laparotomie.
- Soit le diagnostic pré-opératoire est incertain et la coelioscopie prévue initialement pourra être convertie en laparotomie en fonction des éléments relevés au cours de l'exploration.

On distingue différents temps opératoires :

1) Déroulement de la laparotomie exploratrice :

Le bilan de la cavité péritonéale débute par une cytologie, qui comporte à la fois l'aspiration du liquide présent dans la cavité et le lavage-aspiration avec un faible volume du pelvis et des gouttières pariéto-coliques.

Dans un deuxième temps, le chirurgien effectue une exploration complète de la cavité pelvienne et abdominale : examen des organes pelviens (utérus, ovaires, trompes, rectum, vessie), des structures digestives (côlon, sigmoïde, grêle, mésentère, épiploon), des gouttières pariéto-coliques et des deux coupes, du foie, du pédicule hépatique et de la rate.

En dernier lieu, il procède à une inspection des annexes, qui doivent être manipulés avec précaution pour prévenir toute rupture involontaire. Si des végétations ou des zones suspectes sont identifiées, elles sont biopsiées et adressées à l'examen histologique extemporané.

2) Inventaire lésionnel et stadification (65) :

Stade FIGO	Stade TNM	Extension tumorale
Stade I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
Stade Ia	T1a	Atteinte d'un seul ovaire sans ascite, avec capsule intacte.
Stade Ib	T1b	Atteinte des deux ovaires sans ascite, avec capsule intacte.
Stade Ic	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le lavage péritonéal.
Stade II	T2	Tumeur étendue au pelvis
Stade IIa	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes
Stade IIb	T2b	Extension aux autres organes pelviens
Stade IIc	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le lavage péritonéal.
Stade III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales
Stade IIIa	T3a	Métastases péritonéales microscopiques
Stade IIIb	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2cm
Stade IIIc	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales macroscopiques > 2cm et/ou adénopathies métastatiques régionales
Stade IV	M1	Métastases extra-péritonéales

3) Bilan d'extirpabilité et exérèse maximale :

Dans les stades précoces :

Il faut un *staging* adapté dont les modalités sont parfaitement codifiées. Il comprend l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, l'omentectomie, une cytologie et des

biopsies péritonéales. La réalisation systématique de lymphadénectomies exhaustives reste encore un sujet controversé dans les stades précoces.

La conservation de l'utérus et de l'ovaire controlatéral ne doit s'envisager que :

- dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire,
- chez une jeune patiente désireuse de conserver sa fertilité,
- pour une tumeur de grade 1 et de stade Ia.

Dans les stades avancés

La chirurgie des formes avancées des cancers de l'ovaire doit permettre d'obtenir un résidu tumoral minimal sans aggraver le pronostic. Il est aujourd'hui démontré que le volume résiduel après la chirurgie de cytoréduction a un impact direct sur la survie (66).

Dans les tumeurs de stade avancé, le reliquat tumoral en fin d'intervention chirurgicale est le facteur pronostique le plus important. La méta-analyse de Bristow confirme cette donnée et la quantifie précisément : un gain sur la survie de 5% est observé tous les 10% d'augmentation du taux de cytoréduction (67). Il est donc fondamental d'assurer une réduction tumorale la plus complète possible avec obtention d'un reliquat < 2cm (ce qui définit la chirurgie optimale), voire idéalement d'un reliquat nul (absence de volume macroscopique résiduel). La chirurgie de référence est donc la chirurgie de *debulking* initiale suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Néanmoins cette chirurgie, surtout lorsqu'il existe des gestes d'exérèse multiples, s'accompagne d'un taux de complications non négligeable. De plus, dans certains cas, la chirurgie de réduction tumorale optimale ne peut être réalisée, soit parce que certaines zones sont non résécables, soit parce que les conditions idéales de cette chirurgie ne sont pas réunies. Dans ces cas, une chirurgie de réduction tumorale, dite d'intervalle, est réalisée après 3 cures de chimiothérapie, dans le but de diminuer l'importance des gestes de résection en réduisant la taille des masses tumorales. Après cette chirurgie intermédiaire, la chimiothérapie est poursuivie (67).

3.3 Diagnostic différentiel

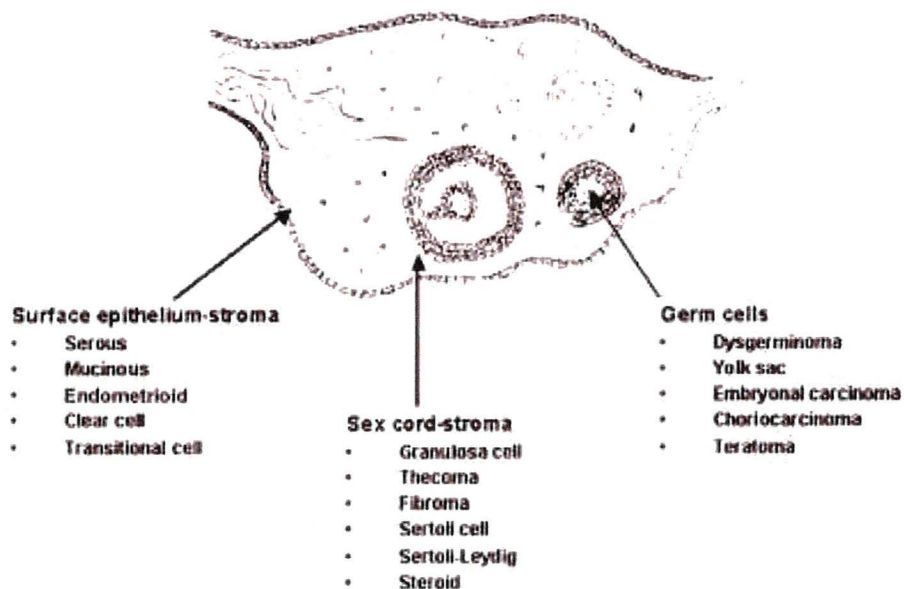
Tumeur non génitale :

- Urinaire : diverticule vésical, kyste du bas uretère, tumeur vésicale, rein pelvien,
- Epanchements péritonéaux plus ou moins cloisonnés,
- Tumeurs digestives,
- Kyste du mésentère,
- Splénomégalie monstrueuse,
- Tumeur rétropéritonéale,
- Tumeur pariétale.

Tumeur génitale mais non ovarienne :

- Tubaire : grossesse extra-utérine, hydrosalpinx, pyosalpinx, tumeur des trompes,
- Sous-tubaire, parfois volumineuse : kyste du parovaire,
- Utérin : surtout les fibromes.

3.4 Classification histologique



Origins of the three main types of ovarian tumors (68)

❖ Tumeurs épithéliales

Elles représentent 90% des tumeurs malignes de l'ovaire (69). Les tumeurs épithéliales sont classées en tumeurs bénignes, malignes ou adénocarcinomes et tumeurs « borderline ». Ces dernières possèdent des caractéristiques histologiques (prolifération épithéliale) et cytologiques (atypies cytonucléaires) intermédiaires entre celles d'une tumeur bénigne et celles d'une tumeur maligne.

Cinq sous-types majeurs ont été décrits : séreux, mucineux, endométrioïde, à cellules claires, à cellules transitionnelles (ou de Brenner).

❖ Tumeurs des cordons sexuels et du stroma

Elles représentent 6 à 7% des cancers de l'ovaire (69). Ces tumeurs comportent en proportion variable des cellules stromales fibroblastiques ou thécales, des cellules de la granulosa, des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig. Elles sont classées en fonction du type cellulaire le plus différencié en 4 groupes : les tumeurs de la granulosa, les tumeurs fibrothécales, les tumeurs de Sertoli +/- Leydig et les tumeurs à cellules stéroïdiennes produisant des hormones.

❖ Tumeurs germinales

Touchant la femme jeune, 95% des tumeurs germinales sont représentées par des tératomes kystiques bénins (69). Seulement 2 à 3% des cancers de l'ovaire sont des tumeurs germinales malignes. L'alpha-fœto protéine et l'hCG sont des marqueurs essentiels pour le diagnostic et la surveillance de ces tumeurs (70).

4. Traitement médical actuel

4.1 Chimiothérapie

4.1.1 Chimiothérapie de première ligne

La conférence de consensus tenue sous l'égide du *Gynecologic Cancer InterGroup* en 2004 a retenu comme protocole standard pour les formes avancées (stades IIb-IV), l'association carboplatine AUC 5 à 7.5mg/mL/min et paclitaxel 175mg/m²/3h toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (71).

Les experts ont également recommandé un traitement comprenant au moins du carboplatine AUC 5 à 7.5mg/mL/min pour les stades précoces (I-IIa) nécessitant une chimiothérapie adjuvante.

4.1.2 Chimiothérapie intrapéritonéale

L'intérêt de l'administration intrapéritonéale des anticancéreux réside dans l'obtention de fortes concentrations locales, donc directement au site de la maladie, associées à des concentrations plasmatiques au moins équivalentes à celles obtenues après administration intraveineuse (72).

Un médicament administré par voie péritonéale gagne les sites tumoraux par deux voies :

- Capillaire, secondaire au passage systémique par diffusion passive,
- Directe par diffusion à partir de la périphérie tumorale. Cette diffusion reste néanmoins limitée aux premières couches cellulaires sur une épaisseur maximale de 1 à 3mm. Cette modalité thérapeutique n'a d'intérêt que pour les faibles volumes tumoraux.

Plusieurs essais randomisés ont clairement montré un avantage pour la voie intrapéritonéale chez des patientes ayant eu une réduction chirurgicale optimale (73, 74, 75).

Grâce à ces résultats, la voie intrapéritonéale a été retenue par l'US National Cancer Institute comme une des options pour le traitement de première ligne.

Cependant, la complexité apparente de la technique et les problèmes de toxicité retardent l'intégration de cette nouvelle voie dans la pratique quotidienne.

4.2 *Traitement de consolidation*

La chimiothérapie standard de première ligne à base de platine permet d'obtenir une rémission complète clinique chez 75 à 80% des patientes. Cependant, 70% des patientes atteintes d'un stade avancé vont rechuter dans les cinq ans (76).

Ce triste constat explique la recherche d'un traitement de consolidation efficace, complémentaire de la chimiothérapie initiale.

Plusieurs voies sont envisageables :

- Prolonger voire intensifier le traitement de première ligne,
- Administrer un traitement cytotoxique différent (autre anticancéreux, radiothérapie) dans le but d'agir sur les clones tumoraux résistants,
- Employer des traitements d'immunothérapie afin de moduler les défenses anti-tumorales de la patiente.

Malheureusement, aucune de ces stratégies thérapeutiques n'a permis d'obtenir, à ce jour, une augmentation significative de la survie sans progression.

4.3 *Place de la radiothérapie aujourd'hui*

La radiothérapie n'a plus qu'une place limitée dans le traitement du cancer de l'ovaire. Depuis l'avènement de la chimiothérapie par les sels de platine, ses indications ont diminué. Elle est désormais réservée à des situations très précises (77).

Dans les recommandations du programme SOR (Standards, Options, Recommandations) la radiothérapie abdominopelvienne externe est retenue comme option dans :

- Le traitement adjuvant des stades précoces Ib-IIa
- Le traitement adjuvant des stades avancés sans résidu en complément d'une chimiothérapie à base de platine.

Les experts préconisent :

- que la radiothérapie soit réalisée dans le cadre d'essais thérapeutiques,
- que les patientes soient informées de la toxicité spécifique de la radiothérapie abdominopelvienne
- de ne pas réaliser de curiethérapie isotopique.

4.4 Surveillance post-thérapeutique

Il repose sur l'examen clinique, les dosages de marqueurs sériques tumoraux et le scanner abdomino-pelvien qui recherchent une éventuelle masse résiduelle. Un taux de CA125 normal après six cures de chimiothérapie n'est pas la preuve d'une réponse histologique complète, alors qu'un taux élevé à l'issue des six cures signe l'absence de réponse histologique complète (78).

Quand le taux de CA125 est élevé en pré-opératoire, c'est à dire dans 80% des carcinomes non-mucineux, sa décroissance signe l'efficacité du traitement et sa réascension une éventuelle reprise évolutive. Son dosage pourrait donc faire partie de la stratégie de dépistage des résistances à la chimiothérapie et/ou des récurrences précoces (79, 80). En pratique, la surveillance des patientes traitées est surtout clinique et radiologique. Il n'existe pas de consensus sur la nécessité et la fréquence du dosage du CA 125 sérique en cours de surveillance. Un dépistage précoce des récurrences par le CA125 n'a pas montré un gain en termes de survie chez les patientes.

4.5 Evaluation de la qualité de vie

En oncologie, l'objectif de la prise en charge médicale n'est plus seulement de guérir ou de prolonger la vie, mais aussi de préserver ou d'améliorer la qualité de vie (81). L'OMS a défini la qualité de vie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de sa culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. »

Un consensus s'établit autour de l'idée selon laquelle l'évaluation de la qualité de vie consiste en une quantification subjective, multidimensionnelle de certains attributs de la vie

du patient, identifiés à partir de définitions opérationnelles. Cette évaluation ne se limite plus à une mesure externe de la toxicité des traitements ; elle porte spécifiquement sur la perception du patient lui-même. De plus, elle comporte un ensemble d'aspects de la vie faisant partie de quatre principaux domaines : le bien-être physique, psychologique/émotionnel, social et occupationnel.

La prise en charge actuelle des formes avancées de cancer de l'ovaire comprend une chirurgie de cytoréduction optimale et une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine. Ces deux modalités thérapeutiques sont à l'origine de changements parfois dramatiques dans la vie d'une femme (82).

❖ La chirurgie

Conserver la fertilité lors du geste chirurgical initial n'est possible que dans les stades très précoces. Pour la plupart des patientes, la chirurgie, par annexectomie bilatérale, entraîne une ménopause immédiate avec des symptômes plus intenses qu'une ménopause naturelle (82). De plus, un traitement hormonal substitutif, habituellement prescrit pour atténuer les signes dus à la ménopause, n'est pas recommandé chez ces femmes. Les patientes opérées doivent donc faire face rapidement à une multitude de symptômes, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, incontinence urinaire, troubles de la libido ou dépression, mais surtout à l'idée, pour les plus jeunes d'entre elles, de ne plus avoir d'enfant. Cette conséquence du traitement est parfois plus difficile à accepter que le diagnostic de cancer lui-même. Certaines femmes peuvent éprouver de la colère, des regrets ou de la frustration si elles ont le sentiment de ne pas avoir reçu une information suffisante ou n'avoir pas eu le temps d'étudier les options possibles pour préserver leur fertilité.

❖ La chimiothérapie

Chaque effet indésirable induit par les cytotoxiques a son propre impact sur le bien-être physique, émotionnel et social de la patiente (82). Ces effets indésirables peuvent être temporaires (nausée, vomissements, alopecie, diarrhée) ou cumulatifs et/ou permanents (neurotoxicité, insuffisance médullaire, néphrotoxicité, asthénie).

Nausées et vomissements :

Bien que la nausée et les vomissements soient des effets indésirables temporaires et relativement bénins, certaines études montrent que ce sont pourtant les plus redoutés. Si ces symptômes ne sont pas suffisamment traités, ils peuvent influencer assez lourdement sur les activités quotidiennes de la patiente, aussi bien à la maison et que sur le lieu de travail.

Neuropathies périphériques :

Souvent cumulatifs et irréversibles, les signes de neuropathies périphériques peuvent débiter par des engourdissements, des picotements ou des sensations de brûlures aux mains et aux pieds puis progresser vers la perte des perceptions de toucher, vibration, température et de la position, une faiblesse musculaire et la perte des réflexes tendineux. Dans la vie quotidienne, ces signes se traduisent par une difficulté à effectuer des mouvements fins, comme tenir un stylo ou boutonner un chemisier, ou par des troubles de l'équilibre.

Alopécie :

L'alopécie est un effet indésirable temporaire et n'affectant en rien le bien-être physique de la patiente, cependant, elle a un retentissement émotionnel très important. Elle est le signe le plus visible que la patiente suit un traitement de chimiothérapie. Elle débute en général au bout de plusieurs cycles, la perte de cheveux pouvant être progressive ou brutale. Il n'existe aucun traitement à ce jour pour prévenir ou guérir l'alopécie due aux traitements, c'est pourquoi certaines patientes choisissent de porter un chapeau ou un foulard jusqu'à la repousse des cheveux.

Insuffisance médullaire :

Les cytotoxiques utilisés en première ligne comme le carboplatine, le cisplatine ou le paclitaxel peuvent induire une insuffisance médullaire. Pour la patiente, elle se traduit par une asthénie, des vertiges, des troubles cognitifs et une dyspnée. Des traitements existent aujourd'hui, comme les facteurs de croissance érythrocytaires ou granulocytaires, pour prévenir cette insuffisance médullaire.

Chaque étape de la prise en charge d'un cancer de l'ovaire est source d'angoisse pour les patientes. L'annonce du diagnostic représente un instant critique : elles passent alors du statut de femme en bonne santé à celle de patiente atteinte d'un cancer. Puis les traitements apportent leur cortège de modifications irréversibles et d'effets indésirables temporaires mais lourds de conséquences pour le bien-être émotionnel et social des patientes. La rechute est également une source d'anxiété importante, soit lorsqu'elle survient et implique de nouveaux traitements et un pronostic plus lourd, soit lorsqu'on craint sa venue. Même chez les patientes en rémission clinique, la peur de la récurrence assombrit la joie d'être libérée de la maladie. La consultation d'onco-psychologie est un moyen d'aider les patientes dans leur combat, en leur permettant d'exprimer leurs émotions et leur angoisse face au cancer.

5. Pronostic

❖ Facteurs pronostiques cliniques :

- Le stade d'extension tumorale :

Les taux de survie à 5 ans varient entre 80% et 90% pour les stades I, 60% et 70% pour les stades II, 20% et 30% pour les stades III et 10% à 25% pour les stades IV (83).

- Le volume du reliquat tumoral après la première intervention chirurgicale :

Il est le facteur pronostique le plus important dans les cancers de l'ovaire de stade avancé (IIIc ou IV). L'intervention chirurgicale initiale est donc fondamentale et doit assurer l'exérèse du maximum de lésions macroscopiques.

- Facteurs discutés : âge, état général de la patiente.

Ces facteurs influencent néanmoins la décision d'un traitement de la maladie.

❖ Facteurs histologiques :

- Le grade histologique :

Le degré de différenciation cellulaire de la tumeur est un facteur pronostique majeur. Dans les stades précoces, il est un facteur décisionnel important pour discuter d'un éventuel traitement adjuvant.

- Le type histologique :

Les tumeurs malignes mucineuses et endométriales sont considérées comme étant de meilleur pronostic par rapport aux tumeurs séreuses. Les tumeurs à cellules claires et indifférenciées ont été identifiées comme un facteur indépendant de mauvais pronostic.

- ❖ Facteurs biologiques :

- Décroissance du CA125 :

La décroissance du CA 125 peut être utilisée pour prédire l'efficacité de la chirurgie ou la réponse à la chimiothérapie. Son élévation est associée à une rechute dans un délai moyen de deux mois.

- Autres marqueurs à l'étude : ploïdie des cellules tumorales, hyperexpression de l'HER2/neu, des gènes suppresseurs de tumeurs p21 ou p53, ou du R-EGF (epidermal growth factor receptor)

6. Dépistage

6.1 Problématique du dépistage

L'amélioration du dépistage dans le cancer de l'ovaire a pour but un diagnostic plus précoce, c'est à dire à un stade de la maladie qui laisse aux patientes des chances de rémission plus élevées.

Pour un dépistage optimal, la pathologie à détecter doit être assez fréquente et sévère pour que le dépistage soit rentable pour la société et permette une amélioration de la qualité de vie des patientes (84). Or la faible fréquence du cancer ovarien dans la population générale (risque de cancer ovarien égal à 1% par femme pour toute sa vie) est déjà une limite à l'efficacité de ce dépistage.

L'autre obstacle majeur à sa mise en place est l'identification d'un test idéal. Ce test doit être simple, reproductible, peu coûteux, le moins invasif possible et surtout assurer une

sensibilité et une spécificité les plus élevées possibles. A ce jour, aucun marqueur biologique ou technique d'imagerie n'a réuni toutes ces qualités.

6.2 Techniques actuelles et consensus

Les deux principaux outils diagnostiques étudiés jusqu'à présent sont le dosage du CA125 circulant et la réalisation d'une échographie endopelvienne.

❖ Dosage isolé du CA125

Le dosage sérique isolé du CA125 n'est pas applicable à une stratégie de dépistage du cancer de l'ovaire dans la population générale car il est peu sensible dans les formes précoces : 80% des femmes ayant un cancer de l'ovaire avancé ont une élévation du CA 125 (> 35 UI/mL) contre seulement 23 à 50% pour les stades I (60). Il est également peu spécifique car il peut être élevé dans de nombreuses situations gynécologiques (endométriose, fibrome, infection génitale, ovulation) et non gynécologiques.

❖ Echographie endopelvienne

L'échographie endovaginale à titre de dépistage a pour but de détecter précocement des anomalies architecturales avec appréciation de la morphologie et du volume des ovaires. Certaines études montrent un taux de faux négatifs (sensibilité) et de faux positifs (interventions chirurgicales inutiles) trop importants pour une application à la population générale (4).

Afin de réduire le taux de faux positifs et donc augmenter la spécificité du dépistage échographique, plusieurs auteurs ont proposé la création d'un index morphologique basé sur le volume, le contour de l'ovaire et l'analyse des kystes ovariens (84). Il n'existe pas à ce jour d'index standardisé.

❖ Dépistage multimodal

L'utilisation combinée de l'échographie endovaginale au dosage du CA125 est prometteuse surtout avec des dosages répétés de CA125 permettant d'établir une cinétique de ce marqueur (4). Jacobs a formalisé ce dépistage à deux niveaux, d'où le nom de dépistage multimodal, en proposant d'améliorer la spécificité du dosage du CA125 par l'utilisation de l'échographie en test de seconde ligne. Une étude randomisée de Jacobs menée sur 22 000 femmes ménopausées a montré une spécificité de 99,9% et une valeur prédictive positive de 26,8% (soit environ 4 chirurgies pour un cancer) pour ce dépistage combiné. Il permet également d'augmenter significativement la médiane de survie chez les femmes avec un cancer ovarien de 41.8 mois pour le groupe contrôle à 72.9 mois pour le groupe dépisté. La confirmation du bénéfice du dépistage multimodal passe par la réalisation d'études de plus grande envergure comme l'étude UKCTOCS (200000 femmes incluses). On compte également sur ces études pour apporter des éléments sur la population cible, la compliance des patientes, la morbidité et apprécier l'impact économique, physique et psychologique d'une telle approche.

❖ Consensus de l'USPSTF (US Preventive Services Task Force)

Il est aujourd'hui clairement démontré qu'un dépistage par mesure du taux circulant de CA125 ou par échographie endopelvienne permet une détection du cancer de l'ovaire à un stade plus précoce cependant seul un faible impact positif sur la mortalité a pu être noté. En raison du manque de sensibilité et de spécificité de ces deux tests, de la faible prévalence du cancer de l'ovaire et du caractère invasif des examens à mener après un dépistage positif, l'USPSTF ne préconise aucun dépistage du cancer de l'ovaire dans la population générale (85).

En revanche, les experts recommandent un dépistage utilisant conjointement le dosage du CA 125 et une échographie par voie endopelvienne pour les patientes à risque, c'est à dire ayant des antécédents familiaux, étant porteuse d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 ou présentant un syndrome HNPCC.

6.3 Marqueurs biologiques à l'étude pour un dépistage précoce

Ces dernières années, l'identification de nouveaux marqueurs capables de détecter les stades précoces de cancers de l'ovaire a progressé. Certains auteurs proposent d'associer au CA125, d'autres marqueurs afin d'augmenter la sensibilité du dosage du CA125 seul tout en conservant une très bonne spécificité. Dans l'étude menée par Skates, la combinaison du CA72-4 et du Macrophage Colony-Stimulating Factor (MCSF) au CA125 permet d'amener la sensibilité pour les stades précoces à un taux de 70% contre 45% en maintenant une spécificité à 98% (86). L'auteur propose d'utiliser ces trois marqueurs en première ligne d'un programme de dépistage et de réaliser une échographie en cas de positivité.

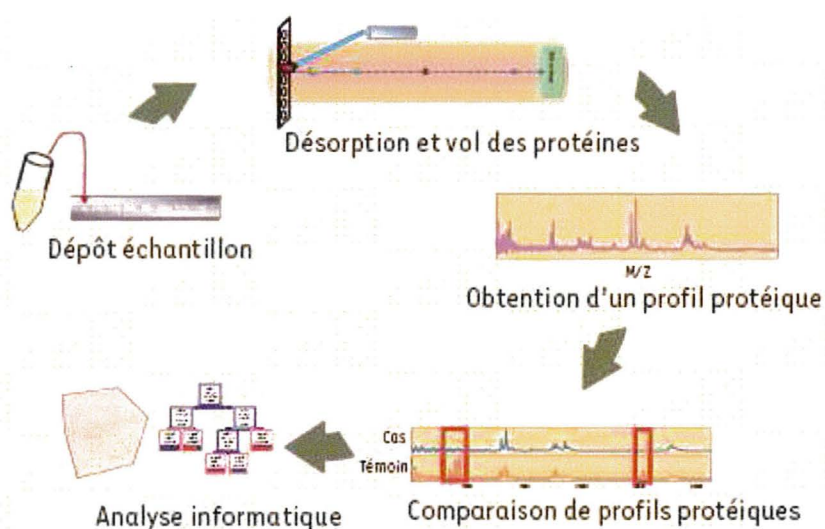
D'autres équipes ont identifié des marqueurs en remplacement du CA125. L'association du CA602 et du CA546, obtenus à partir de lignées cellulaires respectivement issues d'un adénocarcinome à cellules claires et d'un carcinome pulmonaire à grandes cellules, donne des résultats encourageants (87). Lors d'une première étude rétrospective sur 1189 porteuses de tumeurs ovariennes, les auteurs obtiennent une sensibilité de 85.8% pour l'association des deux marqueurs contre 77.8% pour le CA602 seul, dont la nature antigénique est proche de celle du CA125. Une étude prospective réalisée sur 21374 femmes asymptomatiques a ensuite permis de valider le dépistage.

Les kallikréines sont une famille de protéines à activité sérine-protéase pouvant intervenir dans la progression et les processus métastatiques des cancers humains. De nombreuses et récentes études portant sur l'expression tissulaire ou circulante des kallikréines ont montré que les formes 5, 6, 8, 10, 11 et 14 sont à des taux plus élevés chez les patientes atteintes de cancers de l'ovaire. En août 2007, le dosage de la kallikréine humaine 11 a été validé et a montré une sensibilité comparable au CA125 avec toutefois une élévation moindre dans les pathologies ovariennes bénignes (88).

Les autres marqueurs tumoraux en cours d'évaluation sont l'OVX1, le YKL-40, l'ostéopontine, l'acide lysophosphatidique (LPA), l'inhibine, la mésothéline ou encore la protéine HE-4.

6.4 Protéomique

Les avancées récentes en spectrométrie de masse permettent d'envisager l'identification de nouveaux marqueurs tumoraux. Parmi celles-ci, la plate-forme SELDI-TOF (Surface-Enhanced Laser Desorption-Ionization Time-Of-Flight) effectue la séparation, la détection et l'analyse de protéines, directement à partir de l'échantillon biologique avec une sensibilité de l'ordre de la femtomole (89).



Principe de la technologie SELDI-TOF (Surface-Enhanced Laser Desorption and Ionization Time-Of-Flight) (89).

On obtient ainsi un profil sérique de protéines ou profil protéomique. La comparaison des profils de patientes atteintes d'une tumeur de l'ovaire à ceux des femmes témoins est réalisée à l'aide d'algorithmes informatiques propres à chaque équipe.

Pétricoïn et Liotta ont été parmi les premiers à suggérer qu'un simple profil protéomique spécifique pourrait être suffisant pour le diagnostic précoce de pathologies cancéreuses (90). Dans un premier groupe d'étude composé de 50 femmes présentant un cancer de l'ovaire à différents stades et de 50 femmes témoins, l'analyse des profils protéomiques a permis d'établir un profil sérique spécifique des patientes atteintes d'un cancer ovarien. L'application de ce profil protéomique, réalisée de façon prospective sur un groupe de 116 patientes, a permis de dépister, dès le stade I, chacun des 50 cancers ovariens et de classer comme non

malignes 63 des 66 situations contrôles (témoins ou pathologies bénignes). Les auteurs ont donc obtenu pour ce test, une sensibilité de 100% pour une spécificité de 95% et une valeur prédictive positive de 94%. Tous ces résultats ont mené à l'élaboration d'un test de dépistage sanguin dénommé OvaCheck®, en cours d'évaluation sur des effectifs de population plus importants que les premières études. En effet, les techniques de protéomique clinique, bien que prometteuses, doivent démontrer leur reproductibilité pour obtenir un agrément par la FDA américaine. L'établissement des profils protéiques est actuellement trop dépendant des algorithmes informatiques utilisés dans les différentes études. Un effort de standardisation est aujourd'hui essentiel.

6.5 ADN tumoral circulant

Une autre piste dans le diagnostic précoce des cancers de l'ovaire est la détection d'ADN tumoral circulant spécifique. Chez des sujets atteints de cancers, la présence d'ADN circulant dans le plasma a été démontrée pour la première fois en 1977 (91). Leur rôle dans le sang circulant n'est actuellement pas clair. Leur implication dans la diffusion tumorale dans l'organisme reste à démontrer. A côté des marqueurs tumoraux classiques, certains auteurs ont donc cherché à montrer que les acides nucléiques pouvaient être des marqueurs plus sensibles et/ou plus spécifiques. Le dosage de l'ADN circulant total est déjà une première étape dans cette recherche. Au cours des cancers, on observe une augmentation de la quantité d'ADN circulant : 100 ng/mL en moyenne contre 2 à 30 ng/mL chez le sujet sain. Cependant, pour que l'ADN plasmatique soit considéré comme un véritable marqueur de cancer, il faut rechercher dans ces séquences d'acides nucléiques des éléments spécifiques de la tumeur étudiée. La présence de mutations, de certaines séquences répétées de 2 à 6pb ou microsatellites ou de modification épigénétiques telles que des méthylations sont autant de signatures tumorales.

Dans les études actuelles menées sur le cancer de l'ovaire, ce sont essentiellement des quantifications d'ADN circulant total qui sont réalisées (92). Ces travaux montrent une nette augmentation du taux d'acides nucléiques plasmatiques chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et suggèrent une utilisation future comme test de dépistage non invasif et marqueur de réponse au traitement. Il existe néanmoins des limites à la mise au point d'une quantification d'ADN tumoral spécifique des cancers de l'ovaire :

- La faible proportion de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire présentant un taux élevé d'ADN circulant, la dissémination métastatique se faisant essentiellement par détachement de cellules tumorales dans la cavité péritonéale et non par voie hématogène,
- Le faible nombre d'altérations spécifiques des séquences d'ADN mises en évidence dans les cancers ovariens.

7. Les femmes à haut risque de cancer de l'ovaire

❖ Consultation d'oncogénétique

Les recherches réalisées ces dernières décennies sur les mécanismes génétiques des cancers féminins héréditaires ont permis l'identification de gènes normaux (BRCA1, BRCA2,...) qui exposent à un risque accru de cancer du sein ou de l'ovaire, lorsqu'ils présentent une anomalie de structure (93).

La consultation d'oncogénétique s'adresse donc :

- A la patiente présentant une tumeur du sein ou de l'ovaire afin de confirmer ou d'infirmier le diagnostic de maladie génétique,
- A la personne asymptomatique afin de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance (9).

Une consultation préalable avec un médecin généraliste ou un gynécologue est conseillée dans ce second cas, afin d'informer les personnes et de les orienter ou non vers cette consultation spécialisée.

Il existe plusieurs sortes de consultations d'oncogénétique :

- La première consultation est une information générale sur le risque héréditaire dans une famille dont au moins un des membres consulte. La consultation dure environ une heure et débute par la construction d'un arbre généalogique. Il permet d'évaluer la probabilité de l'existence d'une mutation constitutionnelle délétère ou MCD et de justifier ou non l'indication de test de génétique moléculaire. Dans le cas où il paraît

peu probable qu'il s'agisse d'une forme héréditaire, le médecin explique les recommandations habituelles de dépistage des cancers du sein.

- Le second type de consultation concerne les familles où une MCD a été identifiée. C'est un rappel des connaissances actuelles sur les formes héréditaires. Le médecin insiste davantage sur les possibilités de prévention et de dépistage.
- Le troisième type de consultation est le rendu du résultat personnel. La rencontre avec un psycho-oncologue est recommandée avant cette consultation afin de s'assurer que les informations ont été suffisamment comprises et que la personne est prête à assumer son résultat.

❖ Recherche de prédisposition génétique

L'indication de recherche de MCD se justifie chez une patiente atteinte de cancer, en cas (9) :

- D'adénocarcinome du sein apparu avant 30 ans,
- De cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire ou du pancréas
- De cancer du sein (ou de l'ovaire) et de deux autres cancers (à l'exclusion de cancers peu ou non liés à des MCD comme le poumon, la sphère ORL, le col de l'utérus...)

Concernant la réalisation de tests chez une personne indemne en première intention dans une famille, il existe deux étapes :

- La légitimité de l'analyse (volonté de la personne informée et probabilité a priori d'avoir une MCD)
- L'optimisation de l'analyse (tester la personne qui a la plus forte probabilité d'avoir une MCD)

Ces tests doivent être réalisés dans des laboratoires agréés et dans lesquels exercent des praticiens ayant reçu un agrément à titre personnel.

- ❖ Prise en charge des femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1/2

Dépistage

De nombreux travaux montrent que le suivi des femmes porteuses de mutation des gènes BRCA par dosage du CA125 et échographie endovaginale est décevant. Le taux de faux positifs demeure élevé et des tumeurs de stade évolué apparaissent dans l'intervalle des examens de dépistage. Une étude, publiée en avril 2007, a évalué un suivi de 12 ans (entre 1993 et 2005) sur 888 porteuses de mutation BRCA1/2 (94). Malgré une bonne compliance des patientes (75% de suivi), le dépistage par dosage du CA125 et échographie endovaginale n'a pas montré d'efficacité satisfaisante.

Chirurgie prophylactique ovarienne

Devant l'insuffisance des moyens de dépistage, la prévention prend toute son importance dans les populations à risque accru de cancer de l'ovaire. C'est l'annexectomie bilatérale (et non la simple ovariectomie) qui présente le plus grand bénéfice pour les patientes avec un niveau de protection d'environ 90% (9).

Les critères de réalisation de cette chirurgie prophylactique sont assez bien définis :

- Approche chirurgicale par coelioscopie,
- Une cytologie péritonéale doit être pratiquée lors du geste chirurgical,
- L'indication doit avoir été validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire (comportant au moins un oncologue, un oncogénéticien, un chirurgien et un psychologue),
- L'espérance de vie de la patiente doit être d'au moins 15 ans,
- Le projet parental doit être terminé. Cette intervention n'est recommandée qu'à partir de 40 ans,
- Une information complète sur les avantages, les risques et les alternatives doit avoir été donnée à la patiente.

En conclusion, chez les patientes à risque de cancer ovarien, en l'absence actuelle de techniques de dépistage performantes, l'annexectomie bilatérale prophylactique est recommandée dès que le projet parental est achevé (9).

Partie II : L'influence hormonale dans le cancer de l'ovaire

1. Hormonosensibilité des cancers épithéliaux de l'ovaire

L'influence hormonale semble désormais retenue pour le cancer de l'ovaire: rôle bénéfique de la grossesse, de l'allaitement et surtout de la contraception orale, mais également rôle délétère du traitement hormonal substitutif.

En revanche, l'influence de l'âge des premières menstruations, de l'âge à la ménopause ou encore de l'infertilité et des traitements inducteurs de l'ovulation restent controversée. La théorie de «l'ovulation incessante», celle de l'exposition aux gonadotrophines et l'hypothèse de Risch impliquant les androgènes et la progestérone dans le développement du cancer de l'ovaire sont les trois théories hormonales majeures.

Epidemiologic factor	Observed relationship with risk	Agreement between observed and predicted by etiologic hormonal hypothesis						
		Incessant ovulation	Gonadotropins	Androgens	Progesterone	Estrogens	IGF-I	Insulin
↑ age at menarche	≈	-	-			-		
Pregnancy	↓↓	+	+		+	-		
Twin pregnancies	≈↓	-	-		+	-		
Breastfeeding	≈↓	+	LH+/FSH-			+		
Oral contraceptive use	↓↓	+	+	+	+	+	+	
↑ age at menopause	≈	-	-	-		-		
Estrogen-only HRT	≈↑		-			+	-	
Combined HRT	≈↑		-		≈ (+)	+		
Excess weight	≈↑	≈ (-)	-	≈ (+)	≈ (+)	≈ (+)		≈ (+)
Diabetes	≈							-
Endometriosis	↑*					+		
PCOS	≈↑	-	+	+	+			+
Tubal ligation Hysterectomy	↓					+		

Agreement between observed association of some epidemiologic factors with ovarian cancer in epidemiologic studies and as predicted by several etiologic hypotheses (95).

NOTE: ↑/↓/≈, increase/decrease/no clear or weak association with risk; +/-, agreement/disagreement between observed association with risk and as predicted under an etiologic hypothesis.

*Relationship established for endometrioid and clear cell tumors only.

1.1 Théorie de « l'ovulation incessante »

La théorie de l'ovulation incessante propose qu'une ovulation excessive entraîne des traumatismes répétés sur les cellules épithéliales ovariennes. Ces lésions cellulaires renouvelées aboutissent à une augmentation du nombre d'erreurs lors des réparations de l'ADN, à une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, susceptibles de conduire à un processus mutagène.

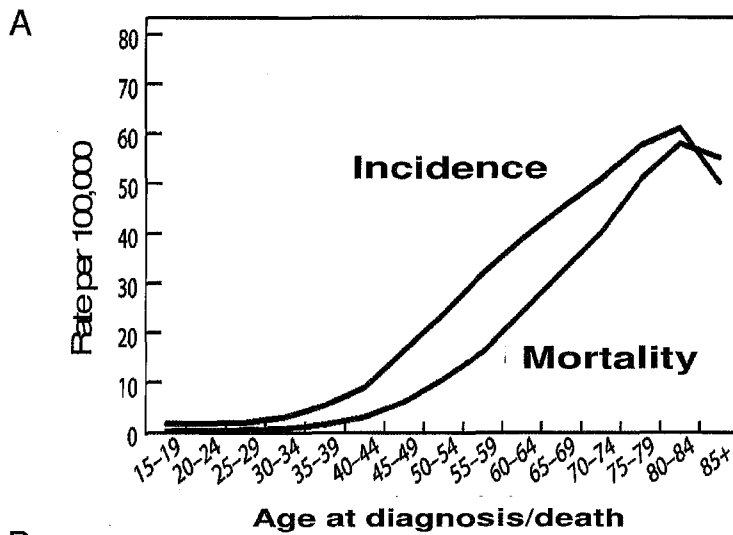
Cette hypothèse émise par Fathalla en 1971, soutient donc que toute situation diminuant le nombre d'ovulations au cours de la vie d'une femme réduit le risque de survenue d'un cancer épithélial de l'ovaire (43). Les effets bénéfiques de la prise d'estro-progestatifs, de la grossesse et de l'allaitement corroborent cette théorie. En revanche, certaines observations épidémiologiques ne vont pas dans son sens, comme l'effet protecteur de la contraception orale par progestatifs seuls, qui ne supprime pas l'ovulation, ou l'infertilité ovulatoire qui n'abaisse pas le risque de cancer de l'ovaire mais semble plutôt l'augmenter.

1.2 Théorie de l'exposition aux gonadotrophines

La théorie des gonadotrophines suggère qu'une exposition à des taux élevés d'hormones gonadotropes (FSH, LH), via une stimulation estrogénique, peut être à l'origine de transformations malignes des cellules épithéliales ovariennes.

❖ Observations épidémiologiques :

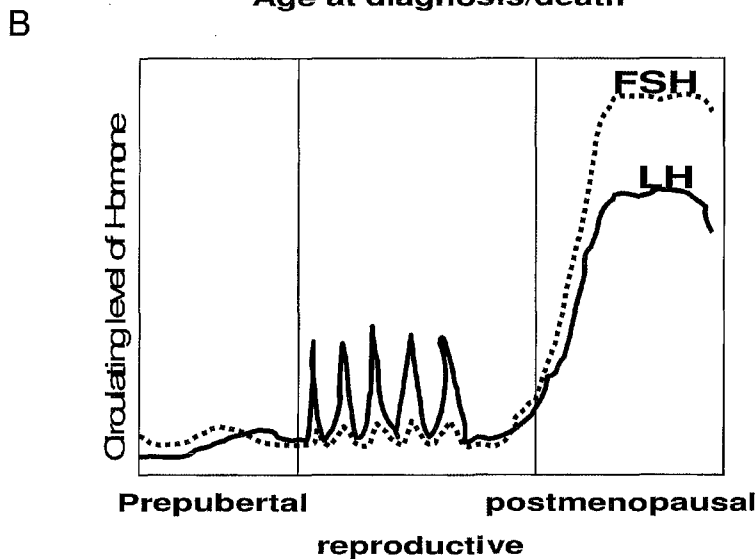
Cette hypothèse s'appuie sur le fait qu'au moment de la ménopause, on observe deux augmentations concomitantes : celle du taux circulant de gonadotrophines et celle de l'incidence du cancer de l'ovaire. En effet, deux à trois ans après la ménopause, les taux d'hormones gonadotropes atteignent des taux 10 à 20 fois supérieurs pour la FSH et 3 à 4 fois supérieurs pour la LH à ceux relevés pendant un cycle menstruel (96).



Temporal association between ovarian cancer incidence and gonadotropin levels (96).

A : Age-specific incidence of and mortality from ovarian cancer, 1998–2002.

B : Change in circulating gonadotropin levels during human female lifetime.



Par ailleurs, la théorie des gonadotrophines est étayée par les effets bénéfiques de la prise d'estro-progestatifs et de la grossesse. L'observation d'un risque accru de cancer de l'ovaire chez les patientes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques, au cours duquel la concentration plasmatique en LH est fortement augmentée, corrobore cette hypothèse (97).

Néanmoins, les études récentes qui incriminent le traitement hormonal substitutif mettent en défaut cette hypothèse. L'effet protecteur reconnu de l'allaitement ne trouve également aucune explication dans le cadre de cette hypothèse puisque les taux circulants de gonadotrophines chez une femme qui allaite sont équivalents à ceux relevés au cours d'un cycle menstruel normal (98).

❖ Taux circulants en gonadotrophines :

Plusieurs équipes ont étudié la relation possible entre les taux circulants en gonadotrophines et le risque de survenue d'un cancer de l'ovaire (96). Aucun lien n'a été établi à ce jour entre un taux plasmatique élevé en FSH et l'apparition d'un carcinome ovarien. On observe néanmoins une augmentation du taux circulant de sous-unité beta de l'HCG chez des patientes atteintes de tumeurs épithéliales de l'ovaire. Il semblerait toutefois que cette élévation soit le reflet d'une production accrue de β -HCG par le tissu ovarien cancéreux plutôt que le signe d'une possible implication de la β -HCG dans le processus cancéreux. Quant à la LH, il est intéressant de noter son lien avec le phénotype de mutation du gène BRCA1. En effet, les taux de LH relevés chez des jeunes femmes porteuses de mutation du gène BRCA1 durant la phase folliculaire de leurs cycles menstruels sont significativement plus élevés que chez des femmes non porteuses de mutations (99). En revanche, aucune différence de taux circulants de FSH n'a été notée entre les deux groupes.

Enfin, les données sur les taux circulants en LH et FSH chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire sont contradictoires. Les conclusions de certains travaux vont même à l'encontre de la théorie de l'exposition aux gonadotrophines (96). En revanche, il semble exister un lien entre les taux de LH et FSH retrouvés dans les kystes ovariens et les liquides péritonéaux et l'incidence des cancers ovariens. Des taux élevés en gonadotrophines ont été relevés dans les kystes ovariens et les liquides péritonéaux de patientes atteintes de tumeurs séreuses de l'ovaire en comparaison avec des patientes souffrant de tumeurs ovariennes bénignes. Au niveau plasmatique, cependant, aucune différence significative n'a été notée entre les concentrations de FSH et LH chez les patientes atteintes de tumeurs malignes et celles atteintes de kystes bénins.

1.3 Théorie hormonale

La théorie hormonale a été formulée par Risch en 1998 pour tenter d'expliquer les observations contradictoires des deux théories précédentes (45). Elle suppose que les androgènes ont un effet délétère sur l'épithélium ovarien alors que la progestérone a un rôle protecteur.

En effet, le cancer de l'ovaire survient le plus souvent après la ménopause au moment où l'ovaire est androgénique avec des récepteurs présents suggérant une activité des androgènes dans cet organe (4). Les données épidémiologiques évoquent fortement un lien entre les androgènes et le cancer de l'ovaire. Les situations pathologiques au cours desquelles les taux plasmatiques en androgènes et testostérone sont élevés, comme le syndrome des ovaires polykystiques ou l'hirsutisme, sont associées à un risque accru de survenue de cancer de l'ovaire (45). A la lumière de cette théorie, l'effet bénéfique de la prise de contraceptifs oraux pourrait donc s'expliquer par la diminution de la production de testostérone de 35 à 70% qu'elle engendre (45).

Pour la progestérone, il existe aussi des données pour son possible rôle protecteur. L'effet bénéfique de la grossesse pourrait l'expliquer par une augmentation massive des taux de progestérone (45). La diminution du risque de cancer de l'ovaire liée à la prise de contraceptifs oraux pourrait être due à la progestérone seule puisque les contraceptifs uniquement progestatifs, qui en théorie ne suppriment pas l'ovulation, sont aussi protecteurs du cancer de l'ovaire que les contraceptifs estro-progestatifs (100). Cette théorie permet également d'expliquer l'effet bénéfique des grossesses naturellement multiples. Chez les mères de jumeaux, on observe pendant les cycles menstruels une augmentation des taux de gonadotrophines (d'où leur capacité à l'ovulation multiple) mais également du taux de progestérone pendant la phase folliculaire (95). L'effet protecteur de la progestérone semble donc supérieur à l'effet délétère des gonadotrophines.

2. Hormones, épithélium ovarien de surface (EOS) et cancer de l'ovaire

2.1 *Gonadotrophines*

❖ Sensibilité de l'EOS aux gonadotrophines

Les récepteurs à la FSH (FSH-R) sont exprimés par les cellules de la granulosa tandis que les récepteurs à la LH (LH-R) sont exprimés dans les phases précoces de développement du follicule par les cellules thécales puis dans les phases plus tardives par les cellules thécales et de la granulosa (96). En plus de ces sites primaires, les FSH-R et LH-R peuvent également être exprimés par l'épithélium ovarien et des tumeurs ovariennes. 80% des cystadénomes,

71% des tumeurs borderline et 41% des carcinomes ovariens sont positifs en LH-R/hCG-R. Les patientes dont la tumeur est positive en LH-R semblent bénéficier d'un meilleur pronostic. Aucune corrélation entre l'expression en récepteurs de la tumeur et le stade du cancer n'a été mise en évidence à ce jour.

Les études sur l'animal ont certes montré une stimulation du processus cancéreux par les gonadotrophines mais les tumeurs observées avaient les caractéristiques de tumeurs des cellules de la granulosa et non de cellules épithéliales (101).

❖ Action des gonadotrophines sur l'EOS :

L'effet de la FSH et/ou de la LH sur l'épithélium ovarien de surface peut s'exercer par action directe sur des gènes répondant aux gonadotrophines ou via la stimulation par des hormones comme les estrogènes (95).

Les données sur l'influence des hormones hypothalamo-hypophysaires sur la croissance des cellules épithéliales sont contradictoires. Une synthèse bibliographique réalisée en 2007 montre la très grande disparité d'effets des gonadotrophines sur l'épithélium ovarien de surface (96). Certaines études montrent une augmentation de la prolifération des cellules ovariennes en présence de FSH et d'autres un effet pro-apoptotique accru. Les mêmes disparités de résultats ont été observées en présence de LH ou d'HCG.

Ces résultats contradictoires semblent aller à l'encontre de la théorie de l'exposition aux gonadotrophines qui suppose que les taux élevés d'hormones gonadotropes observés à la ménopause sont à l'origine de la prolifération et de la transformation maligne des cellules épithéliales. Les discordances de résultats observées sont sans doute dues aux variations de concentrations utilisées par les différentes équipes (102). En réponse aux pics de FSH et LH/hCG au moment de l'ovulation, l'épithélium ovarien subit une apoptose pour libérer un follicule de De Graaf. A des taux plus bas, ce qui correspond à différentes phases du cycle du cycle menstruel normal, la FSH peut avoir des effets variés et notamment une stimulation de la croissance cellulaire de l'épithélium ovarien.

Ivarsson propose un autre mode d'action des gonadotrophines dans le processus cancéreux (103). Les taux élevés de gonadotrophines agiraient indirectement sur la croissance cellulaire

par stimulation de la néoangiogenèse. La FSH et la LH ne seraient pas à l'origine des lésions malignes mais favoriseraient l'expansion d'une tumeur préexistante en augmentant le taux de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans l'environnement ovarien. L'augmentation de la production de VEGF par trois lignées ovariennes tumorales (ML-5, LMP et AO) stimulées par la FSH et la LH ainsi qu'un gradient de production entre ces lignées dérivées de cystadénome, tumeur borderline ou carcinome séreux corrobore cette hypothèse.

2.2 Androgènes et progestérone

L'épithélium ovarien normal ainsi que 80% des carcinomes ovariens expriment des récepteurs aux androgènes. Plusieurs études ont montré une stimulation de la prolifération cellulaire en présence d'androgènes et plus particulièrement de dihydrotestostérone, à la fois sur les cellules ovariennes normales et cancéreuses (102).

Le récepteur à la progestérone (PR) existe sous deux isoformes : PR-A et PR-B. Une diminution de la proportion en récepteurs PR-A a été relevée dans des échantillons de carcinomes ovariens et dans des lignées de cellules tumorales par rapport à celle observée dans un épithélium ovarien normal (102). Le niveau d'expression en récepteurs PR-B demeurerait quant à lui inchangé. La régulation par les estrogènes de l'expression en récepteurs PR pourrait expliquer cette perte en PR-A. plusieurs études in vitro ont montré le rôle pro-apoptotique de la progestérone sur des cultures d'épithélium ovarien normal et de cellules tumorales.

2.3 Estrogènes

Les données épidémiologiques actuelles mettent en avant le rôle délétère des estrogènes dans la survenue du cancer de l'ovaire. Leur rôle promoteur dans la progression tumorale a été reconnu par plusieurs études épidémiologiques de grande envergure (27, 28). En plus des dommages génétiques induits sur les cellules épithéliales ovariennes par les estrogènes, les récepteurs aux estrogènes (RE) stimulent leur croissance. Deux RE sont aujourd'hui identifiés: RE α et RE β (105). Un ratio RE α/β a été observé dans différents cancers hormono-sensibles, comme le cancer du sein, de la prostate ou le cancer colorectal, qui suggère un rôle pro-apoptotique du RE β s'opposant à l'activité mitogène du RE α (106).

3. VEGF et gonadotrophines

L'angiogenèse joue un rôle primordial dans le fonctionnement physiologique des ovaires. Pour assurer un cycle normal, l'ovaire développe un réseau vasculaire complexe, ce qui fait du flux sanguin ovarien l'un des plus importants du corps humain. L'angiogenèse est cependant un processus qui doit être bien régulé puisqu'à la fois un défaut et un excès peuvent être à l'origine de situations pathologiques (107).

Les VEGF (VEGF-A, -B, -C, -D et -E) constituent une famille de peptides régulateurs de la croissance des vaisseaux sanguins. Ils sont capables d'induire la perméabilité vasculaire, de stimuler la prolifération des cellules endothéliales ainsi que leur migration. Plusieurs travaux ont montré l'influence des gonadotrophines sur l'angiogenèse et la production de VEGF mais également d'autres facteurs angiogéniques tels que les angiopoïétines (107). Lors d'un cycle ovarien normal, l'hCG et la FSH agissent ainsi sur le développement et la maturation du corps jaune et la LH sur le flux sanguin utérin et sur la contraction des trompes de Fallope médiée par le VEGF.

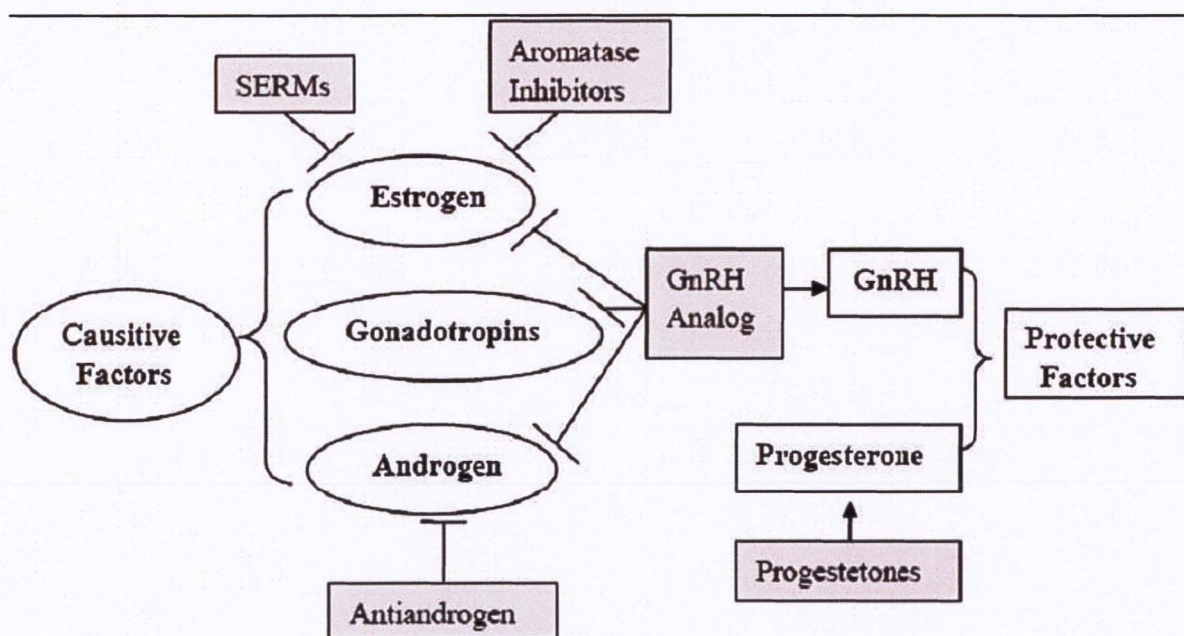
Il semble donc prévisible qu'un dérèglement de l'angiogenèse au niveau ovarien puisse avoir des répercussions plus graves que pour d'autres organes. De nombreux travaux ont montré un lien direct entre les facteurs angiogéniques et l'extension tumorale. Il paraît donc parfaitement envisageable que les molécules antiangiogéniques puissent occuper une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer de l'ovaire. Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF. Il est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile / acide folinique avec ou sans irinotécan.

En 2007, deux études de phase II ont montré l'efficacité du bevacizumab en monothérapie (6 cures de 15mg/kg espacées de 3 semaines) chez des patientes atteintes de cancer récurrent de l'ovaire (108). Malgré un recrutement légèrement différent, le niveau de réponse est assez proche avec des taux de 21% et 16% des patientes traitées. Toutefois, il est important de prendre en compte la toxicité d'un tel traitement. Une des complications les plus graves du bevacizumab est la perforation intestinale qui survient dans plus de 4% des cas.

Il convient donc de répondre à quelques questions clés dans l'évaluation de cette nouvelle thérapeutique :

- Le bevacizumab tient-il une place à la fois en traitement de première ligne et en traitement des formes récurrentes ?
- Existe-t-il une association plus efficace que son utilisation en monothérapie ?
- Les prédispositions des patientes à la perforation intestinale peuvent-elles être clairement identifiées ?
- La posologie de 15mg/kg est-elle la plus adaptée ?
- Existe-t-il un moyen de sélectionner les patientes qui répondront le mieux au bevacizumab ?

4. Nouvelles thérapeutiques en hormonothérapie



Hormones in the pathogenesis of ovarian cancer and related hormonal therapy (109).

De nombreuses spécialités actuellement utilisées dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants sont à l'étude comme traitement adjuvant de la chimiothérapie contre le cancer de l'ovaire récurrent (109). Les anti-estrogènes purs comme le tamoxifène ou le fluvestrant donnent des résultats encourageants. Une revue bibliographique de 18 études montre une réponse complète pour 4% des patients, une réponse partielle pour 9% et une stabilisation de la maladie pour 38%.

L'aromatase est l'enzyme qui convertit physiologiquement l'androstenedione en œstrogènes au niveau de la peau et du tissu adipeux. L'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase comme l'anastrole, le letrozole ou l'exemestrane est en cours d'évaluation.

Partie III : Immunosurveillance du cancer de l'ovaire : espoirs de vaccination anti-tumorale

1. Concept d'immunosurveillance et échappement de la tumeur

1.1 Concept d'immunosurveillance

Le concept de l'immunosurveillance des cancers a été initialement émis par Erlich et Cooley au début du XXème siècle (110). Ses bases fondamentales ont ensuite été établies par Burnett et Thomas en 1957. Les lymphocytes T joueraient un rôle de sentinelle dans la reconnaissance et l'élimination constante des tumeurs. Les observations cliniques confirment cette théorie :

❖ **Augmentation de l'incidence des cancers chez les patients immunodéprimés**

De nombreux travaux rapportent une augmentation de la prévalence des tumeurs, d'origine non virale, chez les patients transplantés (111). Une étude scandinave réalisée sur 5692 transplantés rénaux entre 1964 et 1982 a montré une élévation du Taux d'Incidence Standardisé pour les cancers du colon, du poumon, de la vessie, du rein, de l'uretère et de tumeurs endocrines par rapport à la population générale (112). Un suivi de 608 transplantés cardiaques entre 1980 et 1993 rapporte une incidence du cancer du poumon 25 fois supérieure à celle du groupe témoin (113). Toutes ces observations semblent indiquer que les traitements immunosuppresseurs prédisposent les patients transplantés à la formation de tumeurs *de novo* ou permettent l'expansion de tumeurs préexistantes et jusqu'alors contenues par le système immunitaire.

❖ **Réponse immune spontanée des patients contre leur propre tumeur**

Les travaux de Boon publiés en 1992 ont permis d'identifier et de caractériser les premiers antigènes spécifiques de tumeur reconnus par les lymphocytes T (114). Son équipe utilisait les lymphocytes T de patients atteints de cancers comme sonde pour rechercher les peptides spécifiques de tumeurs associés à des molécules du CMH et reconnus par ces lymphocytes T.

D'autres équipes ont développé des techniques reposant sur l'emploi de sérums de patients pour caractériser des antigènes reconnus par les anticorps de ces malades (technique SEREX).

Les antigènes associés aux tumeurs peuvent être classés en cinq catégories (115) :

- Les antigènes d'activation ou antigène de type « cancer-testis » : MAGE, NY-ESO-1, LAGE-1,
- Les antigènes de différenciation : tyrosinase, MelanA/MART-1, gp100, gp75 et TRP-1 pour le mélanome,
- Les antigènes surexprimés : HER-2/neu, p53, télomérase,
- Les antigènes codés par des gènes mutés : β -caténine, CDK4, caspase 8, α -actinine 4, CDC27,
- Les antigènes viraux : EBV, HBV, HCV, HPV.

L'analyse de la réponse immune à l'antigène tumoral NY-ESO-1, un antigène « cancer testis », est un des exemples les plus documentés de réponse immunitaire spontanée à une tumeur d'origine non virale (111). Aucune expression de l'antigène NY-ESO-1 n'est détectable dans les tissus normaux, à l'exception des testicules et du placenta mais un grand nombre de cancers comme le mélanome, le cancer de la vessie ou du poumon peuvent l'exprimer. Les anticorps dirigés contre le NY-ESO-1 ne sont retrouvés que chez les patients dont la tumeur exprime cet antigène. On ne détecte aucun anticorps chez les patients dont la tumeur n'exprime pas NY-ESO-1 ou dans la population générale. Il est également rare de détecter des anticorps anti-NY-ESO-1 dans les tumeurs de stade précoce. En revanche, dans les stades avancés, plus de 50% des patients produisent des anticorps anti-NY-ESO-1. Toutes ces observations corroborent l'idée qu'il existe une réponse humorale spontanée contre le développement des tumeurs.

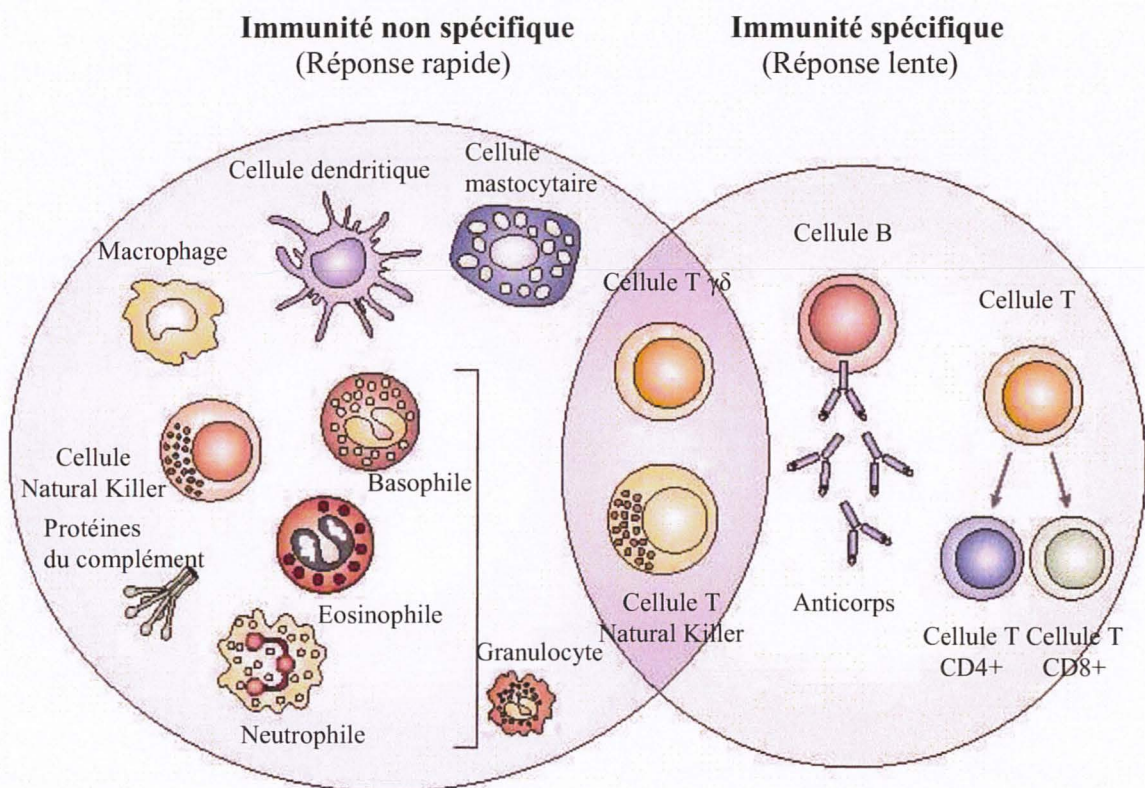
❖ Augmentation de la survie chez les patientes dont la tumeur est infiltrée par des cellules lymphoïdes

Les premières études montrant un lien entre la survie et la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) ont été réalisées sur des patients atteints de mélanome primaire ou métastatique (111). Ces résultats ont été confirmés par des travaux portant sur d'autres types de tumeurs. En 2003, l'équipe de Zhang a montré la relation entre la présence de TIL et l'évolution clinique favorable de patientes atteintes de carcinomes ovariens en stade avancé

(116). Sur 174 échantillons de tumeurs étudiés, 102 étaient infiltrées par des cellules lymphoïdes. Parmi les 102 patientes dont la tumeur contenait des TIL, le taux de survie à 5 ans était de 38% contre 4.5% pour les patientes dont la tumeur ne présentait pas de TIL.

1.2 Bases moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire anti-tumorale

Le système immunitaire peut être divisé en deux groupes composés d'éléments de la réponse dite non spécifique et spécifique.

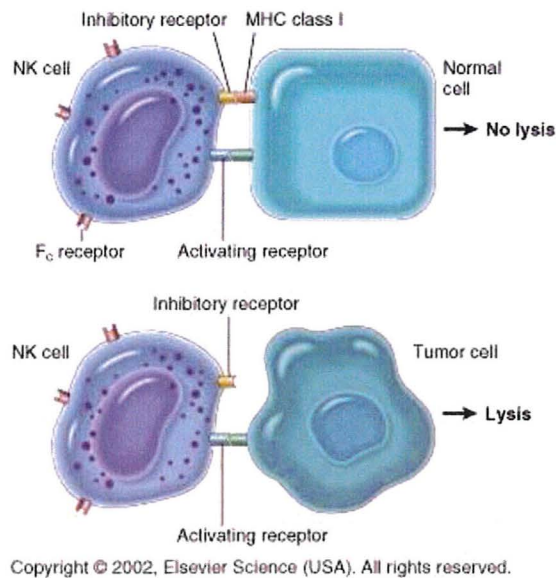


Immunité non spécifique et spécifique (117).

1.2.1 Immunité non spécifique

Une première phase de la réponse immunitaire non spécifique fait intervenir les macrophages, les neutrophiles et certains lymphocytes comme les cellules *natural killer* (NK) (117). Les cellules NK représentent environ 15% de la population des lymphocytes circulants et leur activation est régulée par des signaux reçus de récepteurs inhibiteurs et activateurs. Les récepteurs *killer inhibitory receptor* (KIR) présents à la surface des cellules NK interagissent

de manière spécifique avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMHI), prévenant ainsi les cellules normales de la lyse par les cellules NK.



Lors d'une diminution de l'expression des molécules de CMHI à la surface des cellules tumorales, les signaux d'inhibition via les KIR sont diminués alors que ceux dépendants des récepteurs *killer activating receptor* (KAR) sont activés, déclenchant ainsi l'activité cytotoxique des cellules NK.

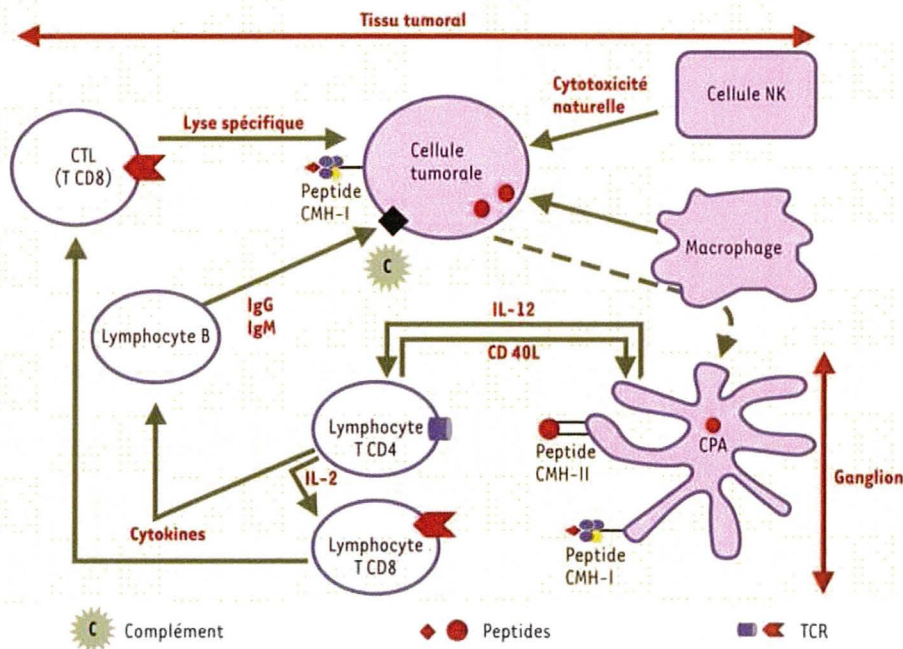
Les cellules dendritiques et leurs précurseurs sont des cellules hétérogènes tant sur le plan de leur origine hématopoïétique que de leur état de différenciation. Ce sont des cellules sentinelles, disséminées dans la plupart des tissus, qui présentent une aptitude particulière aux mécanismes d'endocytose et de phagocytose. Elles internalisent les antigènes exogènes dans les tissus périphériques, ces antigènes pouvant provenir de lysats, de fragments ou de corps apoptotiques de cellules tumorales. Le traitement des antigènes va activer les cellules dendritiques immatures, qui vont développer un programme de maturation aboutissant à leur transformation en cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les cellules dendritiques ayant capturé des débris de cellules tumorales, vont présenter ces antigènes et migrer vers les organes lymphoïdes secondaires afin d'activer les lymphocytes T.

1.2.2 Immunité spécifique

Les cellules tumorales possèdent la capacité d'apprêter un antigène et de le présenter en association avec les molécules du CMHI. Elles peuvent ainsi de venir la cible potentielle du système immunitaire et notamment des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques.

Les complexes CMH-peptides peuvent être reconnus par le TCR des lymphocytes T infiltrant la tumeur. Cependant, les cellules tumorales dépourvues généralement de molécules de stimulation ne peuvent déclencher de réponse immunitaire spécifique efficace. Les cellules dendritiques, présentant les antigènes provenant de débris de cellules tumorales, expriment les molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des LT. Les lymphocytes T CD4+ peuvent également jouer un rôle dans l'activation des CPA par l'interaction entre la molécule CD40 et son ligand. Cette interaction stimule l'expansion des lymphocytes T CD8+ et active leurs capacités cytolytiques.

La reconnaissance des antigènes associés aux tumeurs permet de stimuler la synthèse d'anticorps tumeur-spécifique par les lymphocytes B. la lyse des cellules tumorales s'effectue alors par l'intermédiaire du complément ou par un mécanisme d'ADCC (Anticorps Dependant Cell Cytotoxicity).



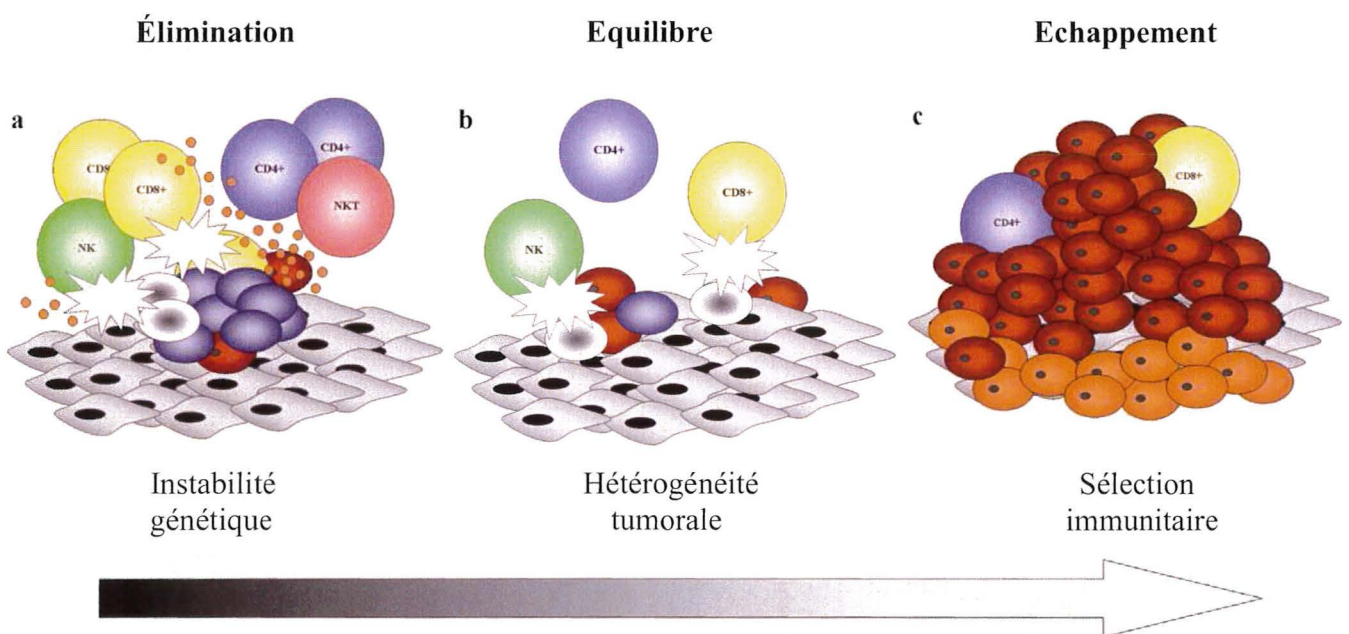
Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire (118).

1.3 Echappement de la tumeur : concept d'immuno-editing

Malgré cette surveillance, il est évident que les tumeurs échappent fréquemment à leur élimination par le système immunitaire. Il se produit au cours de l'évolution d'une tumeur un changement portant à la fois sur les caractéristiques immunologiques de la tumeur et sur celles du système immunitaire chargé de la surveiller et de la contrôler.

1.3.1 Concept d'immunoediting

La théorie de l'*immunoediting* des cancers a été formulée par Dunn, Old et Schreiber suite aux travaux révélant que le phénotype immunogène d'une tumeur est constamment façonné par les contraintes immunologiques environnantes. La progression tumorale semble donc sous le contrôle de trois phases distinctes : l'élimination, l'équilibre et l'échappement.



La règle des trois E (d'après Dunn, Old, Schreiber) (117).

(a) L'immunosurveillance entraîne l'élimination.

(b) Phase d'équilibre au cours de laquelle le système immunitaire participe à la génération d'un clone de cellules tumorales résistant.

(c) Prolifération incontrôlée du clone tumoral, échappant à la réponse immunitaire.

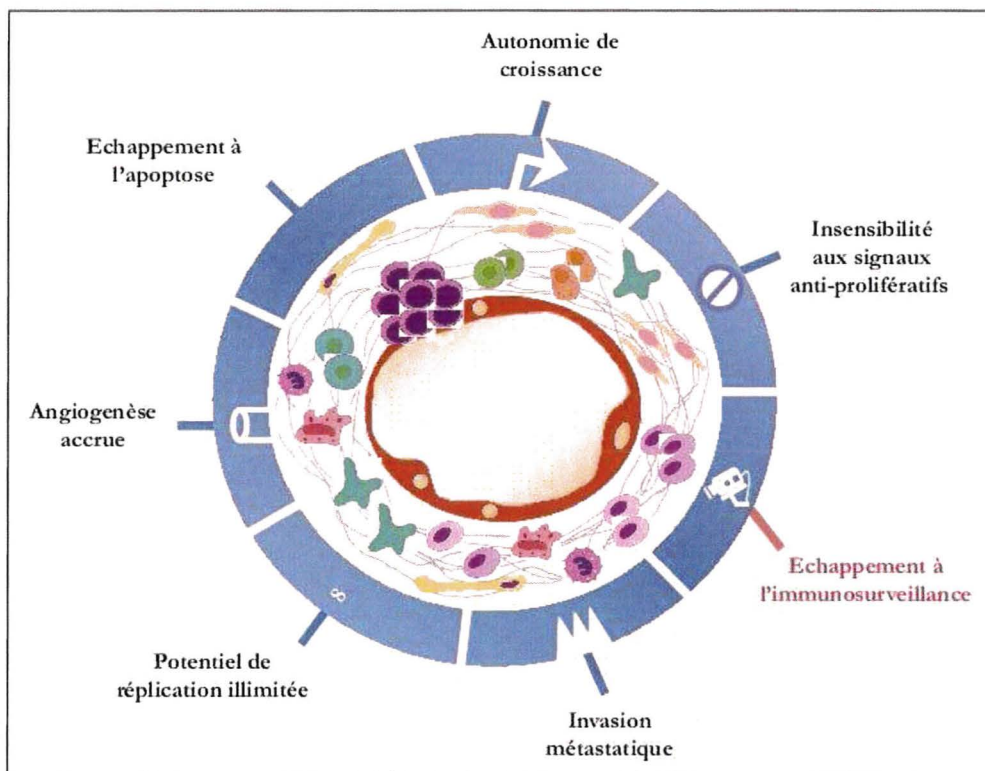
L'*immunoediting* assimile le concept d'immunosurveillance à une phase d'élimination au cours de laquelle le système immunitaire est capable de détecter et de détruire les tumeurs. Au

cours de cette phase, différents acteurs immunitaires vont être recrutés sur le site tumoral afin de limiter son développement.

Après élimination de la majorité des cellules tumorales, une phase d'équilibre dynamique se met en place entre le système immunitaire et les variants tumoraux qu'il a lui-même contribué à sélectionner. Cette période de latence est la plus longue des trois phases et peut durer plusieurs années.

Au cours de la dernière phase, les variants tumoraux résistants débutent leur phase de croissance incontrôlée. Cette brèche dans le système immunitaire se produit lorsque les changements génétiques et épigénétiques ont conféré à ces clones tumoraux une résistance suffisante pour échapper à la détection et à l'élimination mais aussi lorsque la tumeur induit un état de tolérance immunologique favorable à son expansion.

1.3.2 Mécanismes d'échappement à la tumeur



Les 7 caractéristiques fondamentales des cellules tumorales (110).

Au cours de son développement, la tumeur met en place des mécanismes d'échappement lui permettant de croître à l'insu du système immunitaire (110).

Parmi ces stratégies, on peut noter :

❖ Altération de l'expression des molécules du CMH :

L'absence partielle ou totale d'expression des molécules du CMH est fréquente dans de nombreux types tumoraux, comme le mélanome, les carcinomes du côlon ou les cancers de la prostate. Les mécanismes impliqués dans cette perte d'expression sont nombreux : mutation du gène codant pour la bêta-2 microglobuline, régulation négative de complexes protéiques du protéasome ou de transporteurs peptidiques.

❖ Perte d'expression des antigènes de surface :

L'expression des antigènes tumoraux par les cellules tumorales est souvent hétérogène, même au sein de tumeurs de même type histologique. La diminution d'expression des ces antigènes est souvent corrélée à une progression de la maladie (110).

❖ Echappement à la lyse :

Plusieurs mécanismes de résistance tumorale aux fonctions cytotoxiques des LT CD8+ et des cellules NK, impliquant particulièrement la voie perforine-granzymes et la voie apoptotique, ont été décrits à ce jour.

❖ Cytokines immunosuppressives :

L'activation de NF κ B au niveau des cellules immunitaires infiltrant les tumeurs, induit la production de diverses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, dont certaines favorisent la prolifération des tumeurs et leur confèrent un effet anti-apoptotique (110). Il s'agit de cytokines telles que le TNF, l'IL1, l'IL6 et le CSF1 (*colony-stimulating factor 1*), ainsi que de multiples chimiokines telles que l'IL8.

❖ Anergie des cellules T :

L'activation totale des cellules T nécessite deux types de signaux : la reconnaissance du complexe CMH-antigène par le TCR et un signal costimulateur. Ainsi, une absence d'expression de molécules de costimulation, telles que B7-1 et B7-2, par les cellules cancéreuses pourrait conduire à une inactivation des lymphocytes T ou anergie.

2. Inflammation et cancer de l'ovaire

La théorie selon laquelle l'inflammation chronique pourrait jouer un rôle dans la carcinogenèse ovarienne a été formulée par Ness et Cottreau en 1999 (46). Cette hypothèse s'appuie sur certaines observations épidémiologiques : l'augmentation de l'incidence des cancers de l'ovaire chez les femmes utilisant du talc dans la zone du périnée ou celles présentant un contexte inflammatoire chronique génitale, tel que l'endométriose.

En 2007, l'équipe de Merritt remet en cause cette théorie dans une étude rétrospective réalisée auprès de 1576 femmes atteintes de cancer de l'ovaire (40). Les résultats de cette équipe montrent effectivement une légère mais significative élévation du risque de survenue d'un cancer de l'ovaire associé à l'utilisation de talc (OR = 1.17). En revanche, aucune augmentation du risque n'est relevée dans des contextes d'inflammation chronique comme l'endométriose, la maladie inflammatoire pelvienne ou des infections à papillomavirus. Les résultats ne montrent aucune diminution du risque associée à la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les auteurs concluent donc que l'inflammation chronique ne semble pas pouvoir être à l'origine d'un processus cancéreux ovarien.

3. Immunothérapie

Les essais d'immunothérapie du cancer ont pour objectif de stimuler le système immunitaire afin qu'il produise une réponse anti-tumorale efficace (119). Les principaux obstacles à l'élaboration d'une vaccination anti-tumorale sont :

- L'identification d'une cible antigénique suffisamment immunogène et spécifique d'un tissu,
- L'obtention d'une réponse immune efficace pour éradiquer la tumeur ou, au moins, prévenir une rechute de la maladie,
- Le développement de stratégies capables de contrecarrer les mécanismes d'échappement de la tumeur.

3.1 Utilisation des anticorps monoclonaux dans le cancer de l'ovaire

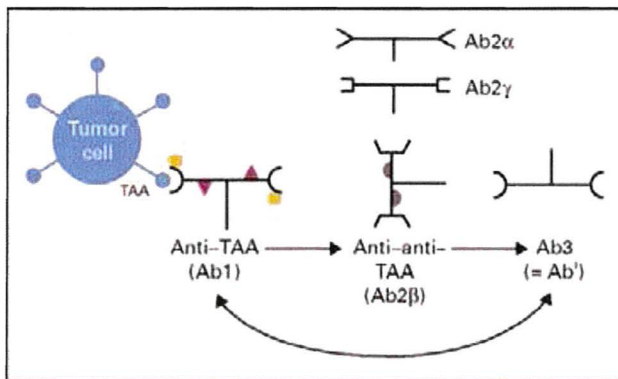
❖ Oregovomab

L'oregovomab (OvaRex®) est un anticorps monoclonal actuellement développé par ViRexx Medical Corp. Il s'agit d'un anticorps monoclonal murin modifié Mab B43.13 de type IgG1k se liant avec une haute affinité au CA125. Le complexe immun oregovomab-CA125 est capable de se lier à des cellules présentatrices d'antigènes, macrophages activés ou cellules dendritiques, et d'induire une réponse immunitaire à la fois humorale, avec production d'anticorps anti-CA125, et cellulaire de type T helper et cytotoxique.

Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée en 2004 sur 145 patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade III ou IV, en rémission complète après une première ligne de traitement comportant chirurgie et chimiothérapie à base de carboplatine et plactaxel pour 98% d'entre elles (120). 73 des 145 patientes ont reçu une cure d'oregovomab (2mg en perfusion IV de 20 minutes) toutes les quatre semaines pendant deux mois, puis tous les trois mois avec un maximum de onze cures. Aucune différence significative du temps jusqu'à progression (time-to-disease relapse) n'a été notée entre ce groupe et celui des 72 patientes sous placebo (13.3 mois pour le groupe traité contre 10.3 mois pour le groupe placebo). En revanche, une réponse immunitaire humorale de type anti-murine (HAMA) a été constatée chez 58.9% des patientes et de type anti-idiotypique (Ab2) chez 67.1% des patientes. De plus, un sous-groupe de 67 patientes considérées comme « bonnes répondeuses » au traitement initial à base de plactaxel a été identifié. Dans cette population, le temps jusqu'à progression des patientes traitées par oregovomab était significativement supérieur à celui des patientes sous placebo (24 mois contre 10.8 mois). Les critères de sélection de ce sous-groupe : traitement chirurgical initial optimal, taux de CA125 ≤ 65 UI/mL au 3^{ème} cycle de chimiothérapie et taux de CA125 ≤ 35 UI/mL au moment de l'inclusion, sont à la base du recrutement des patientes du protocole IMPACT. L'objectif de ce double essai de phase III est de confirmer les performances de l'oregovomab sur un échantillon de patientes plus important. Néanmoins, les premiers résultats publiés fin 2007 par United therapeutics semblent décevants. Dans les deux essais IMPACT I et II, aucune différence significative du temps jusqu'à progression n'a été notée entre le groupe traité et le groupe placebo (121).

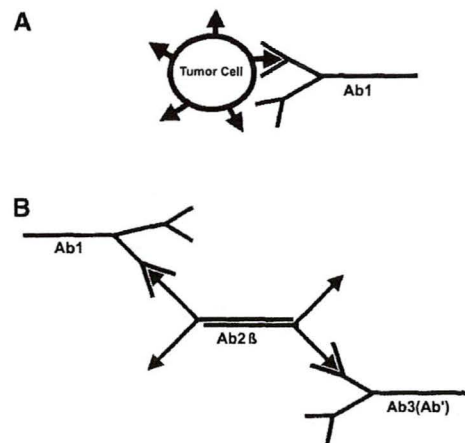
❖ Abagovomab

L'abagovomab est un anticorps anti-idiotype imitant la structure de l'antigène tumoral CA125. La vaccination à base d'anticorps anti-idiotype vise à augmenter le caractère immunogène des antigènes associés aux tumeurs. L'anticorps anti-idiotype (ou Ab1) présente un épitope proche de l'antigène tumoral mais capable de lever la tolérance du système immunitaire de l'hôte (119). Ab1 peut générer la production d'anticorps anti-idiotypiques ou Ab2, dont un sous-groupe, les anticorps Ab2 β , expriment l'image interne de l'épitope de départ reconnu par Ab1. L'immunisation à partir d'Ab2 β génère la production d'anticorps anti-anti-idiotype (Ab3 ou Ab1') dirigés contre l'antigène initial reconnu par Ab1.



The anti-idiotypic cascade.

Odunsi K, Sabbatini P. Harnessing the Immune System for Ovarian Cancer Therapy. *American Journal of Reproductive Immunology* 2008 ; 59 : 62–74.

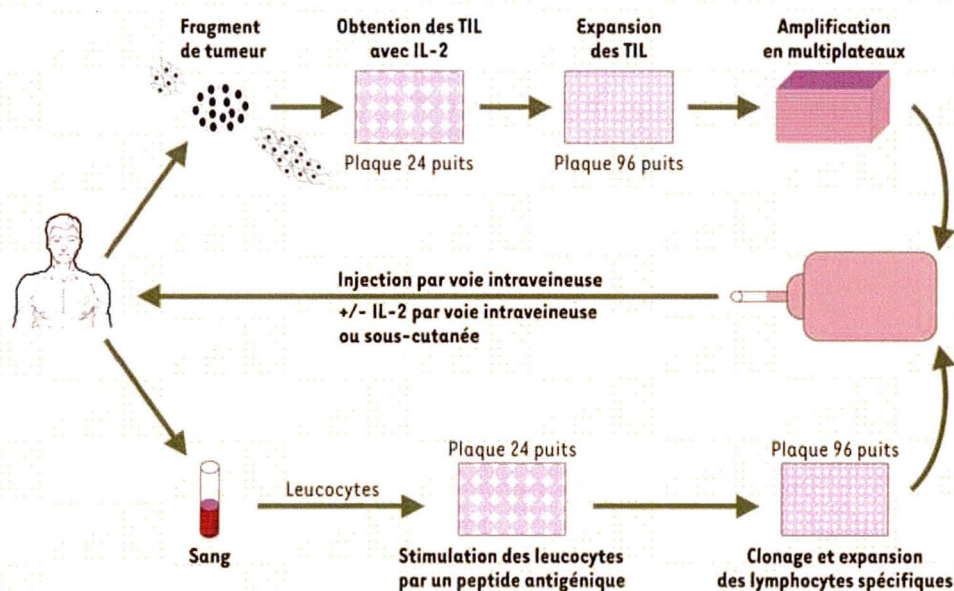


www.csa.com/discoveryguides/cancer/images/fig4.jpg

Une étude de phase I/II (122) a été réalisée sur 42 patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé ou récurrent. L'administration d'abagovomab (anciennement ACA-125) à une dose de 2mg en intramusculaire montre une réponse spécifique par production d'Ab3 chez 68.1% des patientes. Cette étude montre une association significative entre la réponse humorale à l'abagovomab et l'augmentation de la survie. En 2006, les travaux de Sabbatini *et al* confirment ces résultats et proposent une posologie optimale à deux doses de 2 mg administrées en sous-cutané (123).

3.2 Immunothérapie adoptive

L'immunothérapie adoptive vise à lever la tolérance du système immunitaire envers la tumeur par la sélection de TIL infiltrant la tumeur du patient et l'amplification de ces lymphocytes spécifiques d'antigène tumoral afin de les réinjecter en grande quantité au patient. Si le recueil de TIL dans la tumeur est difficile, il est possible de prélever des lymphocytes du sang du patient et de les stimuler par un peptide antigénique spécifique de la tumeur. Après clonage et expansion, les lymphocytes spécifiques sont réinjectés.



Méthodes d'obtention de lymphocytes T CD8 spécifiques d'antigènes de mélanome pour la réalisation d'immunothérapies adoptives (124).

Les succès de l'immunothérapie adoptive dans le traitement du mélanome ont encouragé des recherches sur son application au cancer de l'ovaire. La première étude de phase I utilisant des lymphocytes T autologues sensibilisés par un antigène associé aux tumeurs de l'ovaire (récepteur alpha du folate ou FR α) a été réalisée sur 14 patientes atteintes de cancer récurrent de l'ovaire (125). 8 patientes appartenant à la cohorte 1 ont reçu des LT spécifiques du FR α et de l'IL2 et 6 patientes constituant la cohorte 2 ont reçu des LT à double spécificité (LT alloréactifs sensibilisés au FR α). Le premier objectif de ce travail était d'étudier la tolérance des patientes à l'administration de ce traitement. Seules les patientes de la cohorte 1 ayant reçu conjointement de l'IL2 ont présenté des effets indésirables de grade 3 et 4

(hypotension, dyspnée et plus rarement leucopénie, tachycardie ou diarrhée) imputables à l'administration de la cytokine. Aucune réduction de la charge tumorale n'a été observée chez les patientes traitées. Les auteurs expliquent, notamment, cette absence de réponse par une faible persistance des lymphocytes injectés dans l'organisme du patient (décroissance à partir de J5) et une rétention non spécifique des cellules T au niveau pulmonaire liée à l'administration par voie intraveineuse. Ils proposent donc une administration par voie intrapéritonéale pour les études ultérieures.

3.3 Espoirs de vaccination anti-tumorale

Les stratégies thérapeutiques actuelles les plus innovantes s'orientent vers l'immunothérapie active spécifique, c'est-à-dire la vaccination par injection directe (immunité tumorale et thérapie cellulaire) :

- d'antigènes tumoraux (cellules tumorales modifiées, peptides-antigènes de tumeur, antigènes de tumeur fusionnés avec des ligands de surface des cellules dendritiques, ADN nu porteur du gène codant pour l'antigène de tumeur)
- de cellules dendritiques chargées (peptides tumoraux, extraits de cellules tumorales, corps apoptotiques, exosomes).

Toutes ces situations expérimentales utilisent la capacité des cellules de l'immunité innée à activer les lymphocytes par présentation d'antigènes de tumeur. A ce jour, plusieurs essais de vaccination ont été réalisés chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire. Ce sont avant tout des études de phase I, réalisées sur des groupes de faibles effectifs, dont l'objectif est d'évaluer l'éventuelle toxicité d'une vaccination. Les résultats cliniques prometteurs observés lors de ces études nécessitent, pour être significatifs, des cohortes plus importantes.

3.3.1 Vaccination par antigène tumoral

En 2007, un vaccin contenant le peptide NY-ESO-1, l'un des antigènes de tumeurs les plus immunogènes, a été testé sur une cohorte de 18 patients souffrant de cancer de l'ovaire avancé (126). Les auteurs ont utilisé 5 injections à 3 semaines d'intervalle avec cet antigène. Le premier objectif de cette étude de phase I a été atteint puisque ce vaccin ne présente que

des effets indésirables mineurs. Lors de cette étude, les auteurs ont pu également noter des résultats cliniques encourageants. Ils ont observé l'induction d'un clone de CD8 et de CD4 spécifique de cet antigène, persistants jusqu'à un an après la vaccination. De plus, chez ces femmes qui, pour près de la moitié, avaient reçu deux à huit lignes de chimiothérapie, la survie sans progression est de 19 mois. On considère que la survie sans progression après une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine est de 18 mois environ et qu'elle diminue significativement de 16 à 18 semaines chez les patientes qui reçoivent une seconde cure.

3.3.2 Vaccination par cellules dendritiques chargées

Les cellules dendritiques, dans le cadre d'une immunothérapie active spécifique, peuvent être sensibilisées aux antigènes tumoraux par contact avec des lysats de cellules tumorales, des extraits protéiques de tumeurs ou des peptides tumoraux de synthèse. Dans une étude sur 10 patientes atteintes de cancers gynécologiques (8 cancers ovariens et 2 sarcomes utérins), l'équipe d'Hernando a recueilli des cellules dendritiques dans le sang de ces patientes puis les a stimulé par un lysat de cellules tumorales et en présence d'une protéine porteuse, le KLH (Keyhole Limpet Hemocyanine), et de facteurs de croissance (GM-CSF, IL-4, TNF- α) (127). L'administration de ces cellules dendritiques chargées se révèle être sûre et bien tolérée. Les résultats cliniques semblent prometteurs. Une réponse lympho-proliférative spécifique significative a été observée chez 2 patientes et une survie sans progression s'échelonnant de 25 à 45 semaines a été relevée chez 3 patientes, suggérant une stabilisation de la maladie.

Partie IV : Mise en place d'un protocole de culture primaire de cellules épithéliales d'ovaire

1. Objectif du travail

Dans cet effort de compréhension des mécanismes menant à la cancérogenèse ovarienne, nous avons étudié la mise en place d'un protocole de stimulation de culture de cellules épithéliales ovariennes normales par deux gonadotrophines (FSH et LH) et par la Gn-RH.

L'étude d'Ivarsson montre que les taux élevés de gonadotrophines agiraient indirectement sur la croissance cellulaire par stimulation de la néoangiogenèse (103). La FSH et la LH ne seraient pas à l'origine des lésions malignes mais favoriseraient l'expansion d'une tumeur préexistante en augmentant le taux de VEGF dans l'environnement ovarien. Les travaux de Wang sur trois lignées tumorales ovariennes de malignité croissante ont montré un gradient de production de VEGF entre ces lignées de cystadénome, tumeur borderline ou carcinome séreux (104).

Notre objectif principal était d'étudier la production de VEGF par des cellules épithéliales ovariennes normales stimulées par plusieurs gonadotrophines afin d'appliquer, dans un second temps, un protocole similaire à des cellules épithéliales issues de tumeurs ovariennes diagnostiquées au CHU de Grenoble (environ 12 cas par an).

2. Données bibliographiques

2.1 Culture primaire de cellules épithéliales ovariennes et stimulation par gonadotrophines

En 2001, l'équipe d'Ivarsson propose d'étudier l'effet des gonadotrophines sur des cultures primaires de cellules épithéliales ovariennes (103).

Avant leurs travaux, plusieurs méthodes de culture de cellules ovariennes ont été développées à partir de biopsies d'ovaire. Les cellules étaient alors recueillies après grattage au scalpel et digestion enzymatique de la biopsie. Ivarsson utilise une technique de

prélèvement par cytobrosses. Le recueil est ainsi plus facile et le risque de contamination par d'autres cellules que les cellules épithéliales est moindre.

De même, d'autres équipes ont étudié la stimulation de la croissance de l'épithélium ovarien de surface par différents agents comme l'EGF (Epidermal Growth Factor), le TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) ou l'interleukine-1 β mais l'équipe d'Ivarsson est la première à explorer l'action des gonadotrophines.

Le recueil des cellules s'effectue à l'aide de cytobrosses, habituellement employées pour les frottis cervicaux, lors d'une laparotomie pour 36 patientes, d'une cœlioscopie pour 24 patientes et par voie vaginale pour 2 patientes au cours d'une hystérectomie. Après le prélèvement, les brosses sont immédiatement placées dans un milieu de culture constitué de milieu MCDB 105 et de milieu M199 en quantité égale, supplémenté avec 15% de sérum de veau fœtal (SVF).

Les cytobrosses sont agitées énergiquement dans le milieu afin que les cellules se détachent et le Falcon est centrifugé 5 min à 300g. Le culot est remis en suspension du milieu frais supplémenté par 15% de SVF puisensemencé dans 2 boîtes de culture de 30mm de diamètre. Le changement de milieu est effectué tous les deux jours jusqu'à confluence.

La stimulation des cellules est effectuée à partir de milieu MCDB105/M199 avec 1% de SVF et supplémenté en FSH, LH ou EGF. Pour les flacons témoins, le même volume de PBS (Phosphate Buffered Saline) est ajouté.

L'étude de l'influence des gonadotrophines sur la prolifération de cellules épithéliales ovariennes normales montre :

- Une légère diminution de la prolifération cellulaire en présence de FSH d'où un effet anti-apoptotique possible.
- Aucun changement de la croissance cellulaire en présence de LH.

Les auteurs concluent que leurs résultats vont à l'encontre de la théorie des gonadotrophines et émettent une nouvelle hypothèse : les taux élevés de gonadotrophines observés en phase post-ménopause ne stimuleraient pas directement la croissance et la transformation des cellules ovariennes mais favoriseraient la production de VEGF permettant le développement d'une microtumeur déjà existante. Cette thèse est étayée par les résultats de plusieurs publications montrant un lien entre taux en gonadotrophines et angiogénèse.

2.2 Dosage du VEGF après stimulation par des gonadotrophines de lignées tumorales ovariennes

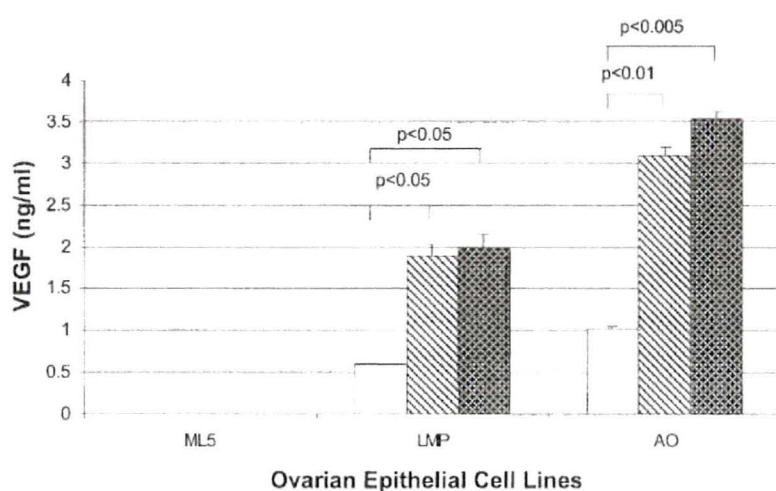
Partant des résultats d'autres études ayant montré une augmentation du taux circulant de VEGF chez des patientes atteintes de carcinomes ovariens, l'équipe de Wang propose d'étudier la production de VEGF par différentes lignées tumorales ovariennes avec et sans stimulation par plusieurs gonadotrophines (104).

Dans un premier temps, l'expression du VEGF est mesurée par RT-PCR et hybridation *in situ* dans 35 prélèvements d'ovaires normaux et 141 échantillons de tumeurs ovariennes de malignités différentes.

	Type d'échantillon	Nombre d'échantillons	% expression de VEGF (RT-PCR)
Prélèvements d'ovaires normaux	Epithélium ovarien de surface	15	0
	Inclusions épithéliales	20	0
Echantillons de tumeurs ovariennes	Cystadénome	48	25
	Tumeur borderline	33	48
	Carcinome	60	100

L'équipe de Wang a ensuite étudié la production de VEGF par 3 lignées tumorales ovariennes, ML5, LMP et AO, respectivement issues de cystadénome, tumeur borderline et carcinome. Les cultures cellulaires sont stimulées par des concentrations de 50 mUI/mL de FSH et 40 UI/mL de LH. Pour la lignée ML, le taux basal de VEGF est nul et aucune induction par la FSH ou LH n'est observée. Pour les deux autres lignées de malignité plus importante, le taux de VEGF dosé dans le surnageant après stimulation est significativement

augmenté par rapport au taux basal.



VEGF production induced by FSH or LH in 3 OT cell lines (104).

3. Matériel et méthodes

Le protocole que nous proposons a été établi à partir des travaux du Dr Pascale Hoffmann et de données recueillies dans la littérature.

3.1 Patientes

Une déclaration de consentement a été rédigée avec le Dr Pascale Hoffmann pour l'inclusion des patientes.

Le prélèvement est réalisé au bloc opératoire, lors d'une cœlioscopie diagnostique pratiquée chez une femme en âge de procréer mais infertile. Au total, les cellules épithéliales ovariennes de 5 patientes ont été prélevées.

3.2 Recueil des cellules

Une cytobrosse (Scrinet Ø 5.5mm) normalement utilisée pour les frottis cervicaux est appliquée sur la surface ovarienne. Des mouvements de rotation continue et d'aller-retour lui sont imprimés.

La cytobrosse est immédiatement immergée dans un Falcon 50mL contenant du milieu MCDB 105 et du milieu M199 en quantité égale à 37°C.

Après transport rapide au laboratoire, la cytobrosse est agitée énergiquement dans le milieu afin que les cellules se détachent.

Le Falcon est centrifugé 5 min à 300g. Le culot est remis en suspension avec 10 mL de milieu frais supplémenté par 15% de SVF et 1% de pénicilline/streptomycine et 2 flacons de culture de 50mL sont ensemencés avec 5mL de cette suspension.

3.3 Mise en culture

La culture est lente, sans CO₂, à 37°. Le changement de milieu est effectué une première fois 24 heures après l'ensemencement des boîtes afin d'éliminer les débris cellulaires et les nombreuses cellules d'aspect macrophagique recueillies lors du prélèvement. Le changement de milieu doit être le moins fréquent possible, en moyenne 1 fois par semaine au début. Les amas cellulaires d'épithélium de surface ovarien adhérent et se multiplient lentement sur le plastique des boîtes de culture cellulaire.

A 80% de confluence, les cellules sont trypsinées avec une solution de 0.06% v/v trypsine/EDTA pendant 2 à 3 min à 37°C. On rajoute alors du milieu frais. La suspension cellulaire ainsi obtenue est partagée dans 2 à 3 flacons de 50mL. Les cellules sont repiquées à une concentration de 10000 à 15000 cellules/mL.

3.4 Sevrage en estrogènes

A 80% de confluence, le milieu de culture est remplacé par du milieu RPMI 1640 (sans rouge de phénol) supplémenté par 10% de charbon (charcol dextran 70 treated FBS) afin d'effectuer un sevrage en estrogènes.

3.5 Stimulation par les gonadotrophines et mesure du VEGF

Après 48h d'incubation, le milieu de culture est remplacé par du RPMI 1640 (sans rouge de phénol) avec 10% de SVF et supplémenté en FSH, LH ou Gn-RH (concentration finale dans le milieu = 50 mUI/mL pour FSH et 40 UI/mL pour LH, 10^{-7} mg/mL pour triptoréline). Pour les flacons témoins, le même volume de PBS est ajouté.

Le taux de VEGF dans ce milieu est mesuré par technique ELISA (Quantikine VEGF par R&S Systems), après 48h d'incubation.

4. Résultats et discussion

Les 5 prélèvements ont été réalisés au bloc de gynécologie du CHU de Grenoble à plusieurs semaines d'intervalle. Après centrifugation et ensemencement, nous nous sommes assurés de la qualité du prélèvement. Tous contenaient des amas de cellules épithéliales en plus ou moins grande quantité (le prélèvement de la patiente n°4 était particulièrement riche).

Dans le premier protocole que nous avons rédigé, nous n'effectuons le premier changement de milieu qu'au bout du 3^{ème} ou 4^{ème} jour. A J3 de la culture du premier prélèvement, nous avons observé de nombreux amas cellulaires ainsi qu'un milieu très trouble avec présence de filaments. La culture des cellules épithéliales normales étant très longue, nous en avons conclu qu'il s'agissait probablement d'un envahissement par des fibroblastes recueillis lors du prélèvement et sous les conseils du Dr Hoffmann nous avons réduit le temps au premier changement de milieu.

Pour le second prélèvement, le milieu a été changé à J1 mais la culture a été contaminée à J4. Après mise en culture bactériologique, nous avons isolé un bacille à Gram négatif oxydatif de l'environnement (*Aeromonas salmonicida*) résistant à la pénicilline G mais sensible à la streptomycine que nous avons pourtant rajouté au milieu de culture.

Nous avons donc renforcé les mesures de stérilité en préparant des aliquots de milieu MCDB 105 ainsi que de milieu M199, afin de reconstituer le milieu complet le jour même du prélèvement, et en filtrant le SVF. Le Dr Hoffmann nous a également conseillé de ne pas supplémenter en SVF le milieu MCDB/M199 utilisé pour le prélèvement.

Dans ces conditions modifiées, nous avons effectué trois nouvelles mises en culture. Toutes ont été contaminées à J10 environ.

Devant ces contaminations répétées, nous avons mis en cause la stérilité de l'étuve et avons cherché un autre laboratoire à l'équipement plus adapté à la culture cellulaire. Nous n'avons cependant pas réalisé de nouveau prélèvement depuis le changement de laboratoire.

LETTRE D'INFORMATION

Collection de cellules ovariennes

Organisateurs de la recherche : **CHU Grenoble**

Mademoiselle, madame,

Vous allez bénéficier d'une exploration ovarienne par cœlioscopie dans le service de gynécologie.

Nous vous informons que, sauf opposition de votre part, des prélèvements superficiels de vos ovaires vont être effectués. Ils seront réalisés à l'aide de petites brosses (cytobrosses), semblables à celles utilisées pour un frottis au niveau du col de l'utérus, afin de recueillir les cellules qui, naturellement, se détachent de la surface des ovaires. Ces prélèvements pourront servir à des recherches scientifiques dans le domaine des pathologies ovariennes, mais ils ne permettront en aucun cas de vous identifier génétiquement par l'analyse de vos cellules.

Objectifs de l'étude

Nous cultivons puis analysons les cellules pour mieux connaître, notamment, les relations entre le taux élevé de certaines hormones et l'expression de protéines. Les informations recueillies participent aux efforts de compréhension des mécanismes de développement des tumeurs de l'ovaire. Ces analyses à but de recherche médicale sont pratiquées dans notre institution universitaire et partiellement chez des partenaires externes ayant à leur disposition des infrastructures spécifiques.

Bénéfices attendus

Ces analyses pratiquées actuellement à but de recherche médicale pourraient permettre demain le développement de traitements adjuvants diminuant le taux de ces hormones et retardant ainsi le développement, la progression et la récurrence des cancers de l'ovaire.

Afin de pratiquer ces analyses et de pouvoir interpréter correctement leurs résultats, nous avons besoin de votre accord pour :

- prélever et stocker les cellules obtenues au cours de la cœlioscopie,
- conserver sous forme confidentielle les informations vous concernant (âge, jour du cycle, etc) dans un registre informatisé, dont les résultats ne seront utilisés que sous forme anonymisée.

Fichier informatique et anonymat

Seule l'équipe médicale en charge de votre dossier aura accès à vos données personnelles. Le secret professionnel est strictement respecté par les médecins. En cas d'analyses supplémentaires (avec des partenaires scientifiques externes), vos données seront codées et rendues anonymes de façon à ce qu'aucune relation avec votre personne ne soit possible.

Ces cellules ovariennes prélevées seront susceptibles le cas échéant d'être transmises à d'autres équipes de recherche médicale, pour les besoins de leurs propres travaux de recherche. Les données nominatives portant sur ces cellules seront transmises dans les conditions prévues au chapitre 5 bis de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978.

Les données nominatives vous concernant recueillies à cette occasion pourront par ailleurs figurer dans un fichier informatique. Conformément à l'article 40-4 de la loi n° 78-17 du 6

janvier 1978, vous avez le droit de vous opposer à ce que les données nominatives vous concernant fassent l'objet d'une exploitation.

Vous pourrez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification sur ces données comme prévu par la loi « Informatique et Libertés » auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, ce droit pourra être exercé par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (article 40-5 de loi 78-17 du 6 janvier 1978).

Les mesures décrites ne sont absolument pas dangereuses pour vous et vous n'aurez pas de dépenses ni de risques supplémentaires.

Il nous semble important de répéter que vous êtes tout à fait libre d'accepter ou de refuser maintenant les autorisations demandées sans que cela ne modifie vos relations avec les médecins que vous consultez. De même, vous pourrez à tout moment dans le futur demander la destruction des cellules et des informations vous concernant.

Si vous donnez votre accord, nous tenons à vous remercier de votre collaboration et de votre participation active à l'amélioration de la médecine de demain. Si vous le désirez, le Dr Pascale Hoffmann, se tient à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

DECLARATION DE CONSENTEMENT
Collection de cellules ovariennes

Prélèvement et stockage d'échantillons ainsi que stockage de données dans le cadre d'un projet de recherche médicale.

Madame/Monsieur le Drm'a informée en détail sur les analyses pratiquées dans le cadre du projet mentionné ainsi que sur l'organisation, les objectifs et les risques de ces analyses. J'ai bien compris les informations et des réponses suffisantes ont été apportées à mes questions.

J'ai obtenu la garantie que mes données personnelles seront traitées confidentiellement, ainsi que les résultats générés par les analyses.

Je sais que je peux à tout moment retirer mon accord pour la participation à ce projet, sans donner de raisons particulières. Cette décision n'entraîne pas de désavantage pour moi.

Je donne mon accord, pour le prélèvement de cellules épithéliales ovariennes au cours de la coelioscopie dont je vais bénéficier, dans le cadre d'un projet de recherche médicale.

Pour accord Patiente

Pour accord Médecin

Lieu et date

THESE SOUTENUE PAR : Marylène ARGENTO

TITRE :

Perspectives pour une prise en charge plus précoce du cancer de l'ovaire : influences hormonale et immunitaire.

Conclusion

Les cancers de l'ovaire se classent au 5^{ème} rang des cancers féminins avec une incidence de 4375 nouveaux cas en France en 2005. Cependant, ils sont la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en Europe et aux USA. 70 à 75% des cancers de l'ovaire ne sont diagnostiqués qu'à partir d'un stade tardif (III). Le diagnostic précoce est capital, la survie à 5 ans au stade I de la maladie est supérieure à 90% contre 25% dans les stades III et IV.

Les symptômes cliniques amenant à consulter sont le reflet d'une extension déjà importante dans la cavité abdomino-pelvienne. L'analyse systématique des symptômes rapportés par les patientes avant le diagnostic de cancer de l'ovaire a pu montrer que ces tumeurs ne sont pas complètement «silencieuses». En 2007, les résultats de l'équipe de Goff B. ont permis de formuler avec l'aide de la Gynecologic Cancer Foundation un consensus sur les symptômes clés devant faire évoquer un cancer de l'ovaire lors d'une consultation. Il est nécessaire de sensibiliser les cliniciens et les patientes aux symptômes peu spécifiques que ce cancer peut provoquer, et d'améliorer le dépistage. Les efforts actuels doivent donc converger vers la réalisation d'un diagnostic plus précoce.

Les deux principaux outils diagnostiques étudiés jusqu'à présent sont le dosage du CA125 circulant et la réalisation d'une échographie endopelvienne. Leurs performances limitées, même en utilisation conjointe, a conduit à la recherche de nouveaux marqueurs. Le consensus établi ne préconise aujourd'hui un dépistage que chez les patientes à risque (antécédents familiaux, mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, syndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer ou HNPCC). Le dépistage, réalisé tous les six mois à un an, utilise conjointement le dosage du CA 125 et une échographie par voie endopelvienne. Pour ces

femmes à risque, l'annexectomie bilatérale préventive après la ménopause a été proposée par certaines équipes.

La compréhension de l'étiologie du cancer de l'ovaire et l'exploration des facteurs permettant de le prévenir constituent un défi important. Les hypothèses majeures impliquent « l'ovulation incessante », l'exposition aux gonadotrophines ou l'effet délétère des androgènes dans le processus cancéreux. L'influence hormonale semble désormais retenue pour le cancer de l'ovaire: rôle bénéfique de la grossesse, de l'allaitement et surtout de la contraception orale, mais également rôle délétère du traitement hormonal substitutif. En revanche, l'influence de l'âge des premières menstruations, de l'âge à la ménopause ou encore de l'infertilité et des traitements inducteurs de l'ovulation restent controversée.

Le système immunitaire possède également une influence dans la progression des tumeurs ovariennes. D'après la théorie de la surveillance immunitaire des tumeurs élaborée par Burnett et Thomas en 1957, les lymphocytes jouent le rôle de sentinelle dans la reconnaissance et l'élimination constante des tumeurs. Les observations cliniques confirment cette théorie. Cependant, le phénomène d'immuno-surveillance participe également, par pression sélective, à l'émergence de variants tumoraux peu immunogènes. Les stratégies thérapeutiques actuelles contre le cancer de l'ovaire s'orientent vers l'administration d'anticorps monoclonaux et de vaccins constitués d'antigènes tumoraux ou de cellules dendritiques chargées. En juillet 2007, un vaccin contenant le peptide NY-ESO-1 et testé sur 18 patientes atteintes de cancer de l'ovaire avancé, dont 7 avaient reçu 2 à 8 lignes de chimiothérapie, a donné des résultats cliniques encourageants. La survie moyenne sans progression chez ces patientes était de 19 mois alors qu'elle est habituellement de 18 mois après une première ligne de chimiothérapie et diminue significativement de 16 à 18 semaines chez les patientes qui reçoivent une seconde cure.

L'ovaire est un organe complexe soumis à des désordres génétiques, des influences hormonales et des dérèglements immunitaires. Dans cet effort de compréhension des mécanismes menant à la cancérogenèse ovarienne, nous avons étudié la mise en place d'un protocole de stimulation de culture de cellules épithéliales ovariennes normales par deux gonadotrophines (FSH et LH) et par la Gn-RH. Ivarsson suggère que les gonadotrophines ne seraient pas à l'origine des lésions malignes mais favoriseraient l'expansion d'une tumeur préexistante en augmentant le taux de VEGF dans l'environnement ovarien. Les travaux de

Wang sur trois lignées tumorales ovariennes de malignité croissante ont montré un gradient de production de VEGF entre ces lignées de cystadénome, tumeur borderline ou carcinome séreux. Notre objectif principal était d'étudier la production de VEGF par des cellules épithéliales ovariennes normales stimulées par plusieurs gonadotrophines afin d'appliquer, dans un second temps, un protocole similaire à des cellules épithéliales issues de tumeurs ovariennes diagnostiquées au CHU de Grenoble (environ 12 cas par an).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/04/2008

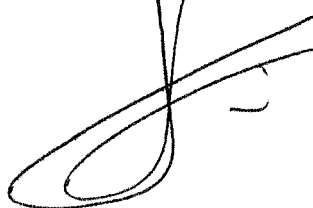
LE DOYEN



Professeur Renée Grillot



LE PRESIDENT DE LA THESE



Professeur Alain Favier

Renée GRILLOT
Directeur de l'UFR de Pharmacie
Université Joseph Fourier
Grenoble 1

Bibliographie

- (1) Dr Empereire J C. Le cycle menstruel. www.gyneweb.fr.
- (2) Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Estimations à partir des données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC. Institut de veille sanitaire. www.invs.sante.fr. Janvier 2008.
- (3) Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de veille sanitaire. Août 2003.
- (4) Selle F, Gligorov J, Segura C, Lotz JP. Y a-t-il une possibilité qu'à court ou moyen terme un dépistage et une prévention du cancer de l'ovaire soient efficaces ? *Oncologie*, 2005; **7**: 531-536.
- (5) Menon U, Jacobs I. Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2002; **16**: 469-482.
- (6) Colombo N, Van Gorp T, Parma G, Amant F, Gatta G, Sessa C, Vergote I. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 2006; **60**: 159-179.
- (7) Uhrhammer N, Bornes S, Bignon YJ. Quelle place tiennent les gènes BRCA1 et BRCA2 dans les risques héréditaires de cancer de l'ovaire. *Oncologie*, 2005; **7**: 526-530.
- (8) Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human pathology*, 2005; **36**: 861-870.
- (9) Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P-H, Lansac J, Lefranc J-P, Lesur A, Noguès C, Pierret J, Puy-Pernias S, Sobol H, Tradivon A, tristant H, Villet R. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull cancer*, 2004; **91**: 219-237.
- (10) Antoniou A, Pharoah P D, Narod S *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.*, 2003; **72**: 1117-1130.
- (11) Kainu T, Juo SH, Desper R, *et al.* Somatic deletions in hereditary breast cancers implicate 13q21 as a putative novel breast cancer susceptibility locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2000; **97**: 9603-9608.
- (12) Thompson D, Szabo C I, Mangion J *et al.* Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2002; **99**: 827-831.
- (13) Malander S, Rambech E, Kristoffersson U, Halvarsson B, Ridderheim M, Borg A, Nilbert M. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*, 2006; **101**: 238-243.

- (14) Dr Olschwang S. Cancer du colon héréditaire non polyposique (syndrome HNPCC). www.orpha.net. Octobre 2004.
- (15) Coupier I, Delnatte C, Lejeune-Dumoulin S, This P, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D. Prédispositions génétiques aux cancers de l'ovaire. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 31-44.
- (16) Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer.*, 2001; **84**: 714-721.
- (17) Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Conti E, Montella M, La Vecchia C. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol.*, 2001; **12**: 337-341.
- (18) Hanna L, Adams M. Prevention of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; **20**: 339-362.
- (19) Schildkraut JM, Cooper GS, Halabi S, Calingaert B, Hartge P, Whittemore AS. Age at natural menopause and the risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2001; **98**: 85-90.
- (20) Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben-Baruch G, Fishman A, Menczer J, Ebbers SM, Tucker MA, Wacholder S, Struwing JP, Friedman E, Piura B; National Israel Ovarian Cancer Study Group. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.*, 2001; **345**: 235-240.
- (21) McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, West DW, Whittemore AS. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol.*, 2004; **160**: 613-618.
- (22) Parazzini F, Chiaffarino F, Negri E, Surace M, Benzi G, Franceschi S, Fedele L, La Vecchia C. Risk factors for different histological types of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.*, 2004; **14**: 431-436.
- (23) Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, *et al.* Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.*, 2002; **155**:217-224.
- (24) Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med.*, 1998; **339**: 424-428.
- (25) Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, Parazzini F, Greggi S, La Vecchia C. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer.*, 2002; **102**: 262-265.
- (26) Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, Daly M, Usinowicz MB, Garlinghouse-Jones K, Ponder BA, Buys S, Senie R, Andrulis I, John E, Hopper JL, Piver MS. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer.*, 2004; **91**: 1911-1915.

- (27) Beral V and Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2007; **369**: 1703-1710.
- (28) Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA.*, 2002; **288**: 334-341.
- (29) Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, Ward B. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer.*, 1997; **71**: 948-951.
- (30) Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.*, 2006; **21**: 1237-1242.
- (31) Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 1995; **4**: 447-451.
- (32) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Moroni S, Dal Pino D, Fedele L. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 1996; **5**: 667-669.
- (33) Ness RB, Goodman MT, Shen C, Brunham RC. Serologic evidence of past infection with Chlamydia trachomatis, in relation to ovarian cancer. *J Infect Dis.*, 2003; **187**: 1147-1152.
- (34) Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Human reproduction update*, 2001; **7**: 522-525.
- (35) 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**: 424-433.
- (36) Garland C F, Mohr S B, Gorham E D, Grant W B, Garland F C. Role of Ultraviolet B Irradiance and Vitamin D in Prevention of Ovarian Cancer. *Am J Prev Med.*, 2006; **31**: 512-514.
- (37) Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, Hecht JL, Hankinson SE. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 2008; **112**: 1169-1177.
- (38) Rodríguez-Burford C, Barnes MN, Oelschlager DK, Myers RB, Talley LI, Partridge EE, Grizzle WE. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) on ovarian carcinoma cell lines: preclinical evaluation of NSAIDs as chemopreventive agents. *Clin Cancer Res.*, 2002; **8**: 202-209.
- (39) Fairfield KM, Hunter DJ, Fuchs CS, Colditz GA, Hankinson SE. Aspirin, other NSAIDs, and ovarian cancer risk (United States). *Cancer Causes Control.*, 2002; **13**: 535-542

- (40) Merritt MA, Green AC, Nagle CM, Webb PM; Australian Cancer Study (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.*, 2008; **122**: 170-176.
- (41) Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Paracetamol use and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.*, 2006; **62**: 113-121.
- (42) De Palo G, Mariani L, Camerini T, Marubini E, Formelli F, Pasini B, Decensi A, Veronesi U. Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence. *Gynecol Oncol.*, 2002; **86**: 24-27.
- (43) Fathalla MF. Incessant ovulation: a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.*, 1971; **2**:163.
- (44) Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.*, 1983; **71**: 717-721.
- (45) Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst.*, 1998; **90**: 1774-1786.
- (46) Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 1999; **91**: 1459-1467.
- (47) Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.*, 2004; **291**: 2705-2712.
- (48) ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*, 2002; **87**: 237-9.
- (49) Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, Patras J, Mahony BS, Andersen MR. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*, 2007; **109**: 221-227.
- (50) Dauplat J, Le Bouëdec G. Cancer de l'ovaire : signes cliniques, moyens diagnostiques et bilan d'extension, stratégie thérapeutique (153). <http://cancero.unice.fr>. Mars 2006.
- (51) C. Balleyguier et C. Pomel. Interaction radiologue-chirurgien pour la prise en charge des cancers de l'ovaire. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 145-151.
- (52) Grab D, Flock F, Stöhr I, Nüssle K, Rieber A, Fenchel S, Brambs HJ, Reske SN, Kreienberg R. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol.*, 2000; **77**: 454-459.
- (53) Cachin F, Geissler B, Ronayette H, Autier P, Maublant J. Les avancées de l'imagerie ? TEP-Scan, Echo-doppler, Histo-scanner. *Oncologie*, 2005; **7**: 537-544.
- (54) Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.*, 1981; **68**: 1331-1337.

- (55) Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem.*, 2001; **276**: 27371-27375.
- (56) Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, Tuxen MK, Zwirner M. CA 125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.*, 2005; **15**: 679-691.
- (57) Bast RC Jr, Klug TL, St John E, *et al.* A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 1983; **309**: 883-887.
- (58) Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.*, 1989; **4**: 1-12.
- (59) Schutter EM, Kenemans P, Sohn C, *et al.* Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer*, 1994; **74**:1398-1406.
- (60) Lambaudie E, Collinet P, Vinatier D. Tumeurs de l'ovaire et CA 125 en 2006. *Gynecologie Obstétrique et Fertilité*, 2006; **34**: 254-257.
- (61) Harrison ML, Jameson C, Gore ME. Mucinous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.*, 2008; **18**: 209-214.
- (62) Motoyama T, Watanabe H, Takeuchi S, Watanabe T, Gotoh S, Okazaki E. Cancer antigen 125, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate determinant 19-9 in ovarian tumors. *Cancer.*, 1990; **66**: 2628-2635.
- (63) Fléchon A, Droz J P. Biologie des tumeurs germinales. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 479-483.
- (64) Canis M, Botchorishvili R, Jardon K, Rabischong B, Houille C, Pouly JL, Mage G. Imagerie et cœlioscopie des masses annexielles. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 153-173.
- (65) Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynaecologic cancers. FIGO Committee on Gynaecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2000; **70**: 209-262.
- (66) Meeus P, Mithieux F. Chirurgie optimale des formes avancées : techniques chirurgicales. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 205-216.
- (67) Morice P, Camatte S, Dubernard G, Balleyguier C, Thoury A, Pautier P, Pomel C, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D. Chirurgie initiale ou d'intervalle dans les cancers de l'ovaire de stade avancé : comment sélectionner les patientes et pour quels résultats? *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2004, 3: 35-42.
- (68) Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*, 2003; **97**, Suppl. X: 2631-2642.

- (69) Treilleux I. Les différents types histologiques des cancers ovariens. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 73-97 .
- (70) Gauchez A S, Dreux S, Stéfani L, Mousseau M, Jouk P S, Muller F. Could ovarian choriocarcinoma be detected by maternal serum screening for Down syndrome? *Prenat Diag.*, 2007; **27**: 682-684.
- (71) Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, *et al.* 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference. *Ann Oncol.*, 2005; **16**, Suppl VIII: viii7-viii12.
- (72) Gladieff L. La chimiothérapie intrapéritonale a t'elle une place en première ligne ? In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 301-314.
- (73) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 1996; **335**: 1950-1955.
- (74) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.*, 2001; **19**: 1001-1007.
- (75) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 2006; **354**: 34-43.
- (76) Geay JF, Ray-Coquard I, Curé H, Pujade-lauraine E. Traitement de consolidation dans les cancers de l'ovaire. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 317-324.
- (77) Thomas L. La radiothérapie dans les cancers ovariens. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 375-387.
- (78) Saba C. Surveillance du cancer de l'ovaire. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 549-550.
- (79) Riedinger J M, Mousseau M, Gauchez A S. Contribution de l'interprétation dynamique du CA 125 dans la compréhension d'un cas clinique atypique. *Ann Biol Clin.*, 2008. In press.
- (80) Riedinger J M. Valeur pronostique de la demi-vie du CA 125 et de sa normalisation précoce au cours de la chimiothérapie des tumeurs avancées de l'ovaire : résultats d'une étude multicentrique française. *Bull cancer.*, 2007; **94**: 287-295.
- (81) Brédart A, Dolbeault S. Evaluation de la qualité de vie en oncologie : I-Définitions et objectifs. *Rev Francoph Psycho-Oncologie.*, 2005; **1**: 7-11.

- (82) Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol.*, 2007; **4**: 18-29.
- (83) Largillier R, Lescaut W, Ferrero J M, Guastalla J P. Facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 113-123.
- (84) Mathevet P. Dépistage du cancer ovarien. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 127-142.
- (85) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: recommendation statement. *Ann Fam Med.*, 2004; **2**: 260-262.
- (86) Skates SJ, Horick N, Yu Y, Xu FJ, Berchuck A, Havrilesky LJ, de Bruijn HW, van der Zee AG, Woolas RP, Jacobs IJ, Zhang Z, Bast RC. Preoperative sensitivity and specificity for early-stage ovarian cancer when combining cancer antigen CA-125II, CA 15-3, CA 72-4, and macrophage colony-stimulating factor using mixtures of multivariate normal distributions. *J Clin Oncol.*, 2004; **22**: 4059-4066.
- (87) Saito M, Aoki D, Susumu N, Suzuki A, Suzuki N, Udagawa Y, Nozawa S. Efficient screening for ovarian cancers using a combination of tumor markers CA602 and CA546. *Int J Gynecol Cancer.*, 2005; **15**: 37-44.
- (88) McIntosh M W, Liu Y, Drescher C, Urban N, Diamandis E P. Validation and Characterization of Human Kallikrein 11as a SerumMarker for Diagnosis of Ovarian Carcinoma. *Clin Cancer Res.*, 2007; **13**: 4422-4428.
- (89) Solassol J, Boulle N, Maudelonde T, Mangé A. Protéomique clinique : vers la détection précoce des cancers ? *Médecine/sciences*, 2005; **21**: 722-728.
- (90) Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet*, 2002; **359**: 572-577.
- (91) Lamoril J, Bouizegarène P, Ameziane N, De Prost D, Deybach J C. Les acides nucléiques solubles dans le sang: intérêts et perspective. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2004; **19**: 3-12.
- (92) Kamat AA, Sood AK, Dang D, Gershenson DM, Simpson JL, Bischoff FZ. Quantification of total plasma cell-free DNA in ovarian cancer using real-time PCR. *Ann NY Acad Sci.*, 2006; **1075**: 230-234.
- (93) Schiaratura L, Christophe V, Adenis C, Peyrat J P, Reich M, Vennin P. Première consultation d'oncogénétique de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : transmission de l'information et impact émotionnel. *Rev Francoph Psycho-Oncologie.*, 2003; Numéro 1-2: 43-48.

- (94) Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF, Burger CW, Brekelmans CT, Mourits MJ, de Bock GH, Gaarenstroom KN, van Boven HH, Mooij TM, Rookus MA. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer.*, 2007; **96**: 1335-1342.
- (95) Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2005; **14**: 98-107.
- (96) Choi JH, Wong AST, Huang HF, Leung PCK. Gonadotropins and ovarian cancer. *Endocrine reviews*, 2006; **28**: 440-461.
- (97) Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol.*, 2006; **247**: 4-21.
- (98) Velasquez E V, Creus S, Trigo R V, Cigorruga S B, Pellizzari E H, Croxatto H B, Campo S. Pituitary-ovarian axis during lactational amenorrhoea. II. Longitudinal assessment of serum FSH polymorphism before and after recovery of menstrual cycles. *Human Reproduction*, 2006; **21**: 916-923.
- (99) Jernström H, Borg K, Olsson H. High follicular phase luteinizing hormone levels in young healthy BRCA1 mutation carriers: implications for breast and ovarian cancer risk. *Mol Genet Metab.*, 2005; **86** :320-327.
- (100) Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Lewis JL Jr, Strom BL, Harlap S, Shapiro S A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.*, 1994; **139**: 654-661.
- (101) Konishi I. Gonadotropins and ovarian carcinogenesis: a new era of basic research and its clinical implications. *Int J Gynecol Cancer.*, 2006; **16**: 16-22.
- (102) Wong A S T, Leung P C K. Role of endocrine and growth factors on the ovarian surface epithelium. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2007; **33**: 3-16.
- (103) Ivarsson K, Sundfeldt K, Brännström M, Hellberg P, Janson PO Diverse effects of FSH and LH on proliferation of human ovarian surface epithelial cells. *Hum Reprod.*, 2001; **16**: 18-23.
- (104) Wang J, Luo F, Lu JJ, Chen PK, Liu P, Zheng W. VEGF expression and enhanced production by gonadotropins in ovarian epithelial tumors. *Int J Cancer.*, 2002; **97**: 163-167.
- (105) Cunaat S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*, 2004; **94**: 25-32.
- (106) Pujol P. Hormonosensibilité des cancers ovariens épithéliaux. In: Guastalla J P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer, Paris, 2006: 57-70.
- (107) Reisinger K, Baal N, McKinnon T, Münstadt K, Zygmunt M. The gonadotropins: Tissue-specific angiogenic factors? *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2007; **269**: 65-80.

- (108) Kaye S B. Bevacizumab for the treatment of epithelial ovarian cancer: will this be its finest hour? *Journal of Clinical Oncology*, 2007; **25**: 5150-5152.
- (109) Zheng H, Kavanagh J J, Hu W, Liao Q, Fu S. Hormonal therapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol cancer.*, 2007; **17**: 325-338.
- (110) El Hage F, Abouzahr-Rifai S, Meslin F, Mami-Chouaib F, Chouaib S. Réponse immune et cancer. *Bull Cancer* 2008; **95**: 57-67.
- (111) Dunn DP, Old LJ and Schreiber RD The three Es of cancer immunoediting. *Ann Rev Immunol.*, 2004; **22**: 329-360.
- (112) Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, *et al.* Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964–1986. *Int. J. Cancer.*, 1995; **60**: 183–189.
- (113) Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ, Kawai A, Gonzalez-Cancel I, *et al.* Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995 ; **60**: 1623–1626.
- (114) Van der Bruggen P, *et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*, 1991; **254**: 1643-1647.
- (115) Chouaib S, El Hage F, Benlalam H, Mami-Chouaib F. Immunothérapie du cancer: espoirs et réalités. *Médecine/sciences*, 2006; **22**: 755-759.
- (116) Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 2003; **348**: 203-213.
- (117) Calmels B. Immunologie et cancer. Première partie : réponse immunitaire antitumorale. *Oncologie*, 2004 ; **6**: 467-476.
- (118) Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. *Médecine/sciences*, 2003; **19**: 43-53.
- (119) Odunsi K, Sabbatini P. Harnessing the Immune System for Ovarian Cancer Therapy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2008; **59**: 62–74.
- (120) Berek JS, Taylor PT, Gordon A, Cunningham MJ, Finkler N, Orr J Jr, Rivkin S, Schultes BC, Whiteside TL, Nicodemus CF. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.*, 2004; **22**: 3507-3516.
- (121) United therapeutics. Clinical Studies of OvaRex in Advanced Ovarian Cancer Fail to Meet Primary Endpoint. Dec 2007.



(122) Wagner U, Köhler S, Reinartz S, Giffels P, Huober J, Renke K, Schlebusch H, Biersack HJ, Möbus V, Kreienberg R, Bauknecht T, Krebs D, Wallwiener D. Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotype antibody ACA125: immune responses and survival in palliative treatment. See the biology behind: K. A. Foon and M. Bhattacharya-Chatterjee, Are solid tumor anti-idiotype vaccines ready for prime time? *Clin Cancer Res.*, 2001; **7**: 1154-1162.

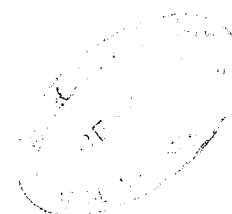
(123) Sabbatini P, Dupont J, Aghajanian C, Derosa F, Poynor E, Anderson S, Hensley M, Livingston P, Iasonos A, Spriggs D, McGuire W, Reinartz S, Schneider S, Grande C, Lele S, Rodabaugh K, Kepner J, Ferrone S, Odunsi K. Phase I study of abagovomab in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Clin Cancer Res.*, 2006; **12**: 5503-5510.

(124) Jotereau F, Labarrière N, Gervois N, Pandolfino M C, Dreno B. L'immunothérapie adoptive des tumeurs solides enfin réhabilitée. *Médecine/sciences*, 2003; **19**: 268-270.

(125) Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, White DE, Wunderlich JR, Canevari S, Rogers-Freezer L, Chen CC, Yang JC, Rosenberg SA, Hwu P. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res.*, 2006; **12**: 6106-6115.

(126) Odunsi K, Qian F, Matsuzaki J, Mhawech-Fauceglia P, Andrews C, Hoffman EW, Pan L, Ritter G, Vilella J, Thomas B, Rodabaugh K, Lele S, Shrikant P, Old LJ, Gnjatic S. Vaccination with an NY-ESO-1 peptide of HLA class I/II specificities induces integrated humoral and T cell responses in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2007; **104**: 12837-12842.

(127) Hernando JJ, Park TW, Kübler K, Offergeld R, Schlebusch H, Bauknecht T. Vaccination with autologous tumour antigen-pulsed dendritic cells in advanced gynaecological malignancies: clinical and immunological evaluation of a phase I trial. *Cancer Immunol Immunother.*, 2002; **51**: 45-52.

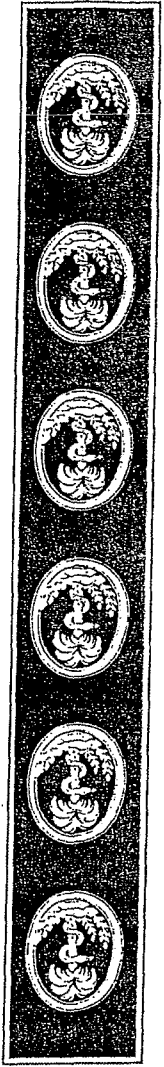


Que les hommes méritent leur estime et la suite fidèle de
leur conscience. Que la loi soit pour eux un guide et non
un joug.

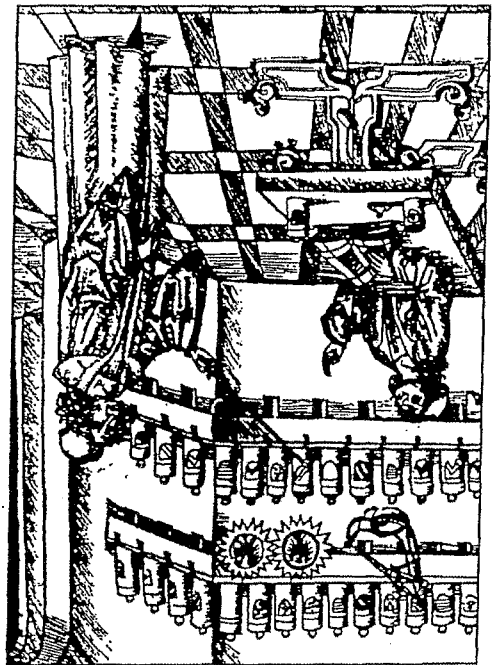
Le mépris n'est pas un crime, mais une lâcheté. Le mépris
n'est pas une punition, mais une punition. Le mépris n'est pas
une punition, mais une punition.

Exercer, dans l'intérêt de la santé publique, la profession
de médecin, de pharmacien ou de vétérinaire, sans avoir
obtenu le diplôme de l'Etat, est puni de prison.

Se fure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers
de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :



Préface des Apothécaires



ARGENTO Marylène

Perspectives pour une prise en charge plus précoce du cancer de l'ovaire : influences hormonale et immunitaire.

RESUME

70 à 75% des cancers de l'ovaire ne sont découverts qu'à partir d'un stade tardif (III). Les efforts actuels doivent donc converger vers la réalisation d'un diagnostic plus précoce. Cette maladie n'est pas complètement silencieuse. Un consensus pointe aujourd'hui les symptômes clés dont l'intensité et la fréquence doivent alerter les cliniciens et les patientes. Le dépistage de masse du cancer de l'ovaire n'est pas réalisable actuellement à défaut de marqueurs spécifiques tant biologiques que d'imagerie. De nouveaux marqueurs sont en développement. L'indication d'un dépistage, réalisé tous les six mois à un an et utilisant conjointement le dosage du CA 125 et une échographie par voie endopelvienne, est limitée aux patientes à risque. Pour ces femmes, l'annexectomie bilatérale préventive a été proposée par certaines équipes.

L'ovaire est un organe complexe soumis à un environnement hormonal et des dérèglements immunitaires. L'influence hormonale semble désormais retenue pour le cancer de l'ovaire: rôle bénéfique de la grossesse, de l'allaitement et surtout de la contraception orale, mais également rôle délétère du traitement hormonal substitutif. Les hypothèses majeures impliquent «l'ovulation incessante», l'exposition aux gonadotrophines ou l'effet préjudiciable des androgènes dans le processus cancéreux mais n'expliquent cependant pas toutes ces données épidémiologiques. Mieux cerner l'étiologie de ce cancer permettra de développer de nouvelles thérapeutiques. La théorie de la surveillance immunitaire des tumeurs, accordant aux lymphocytes un rôle de sentinelle dans la reconnaissance et l'élimination constante des tumeurs, a initié la recherche en immunothérapie anti-tumorale. Les premiers essais de vaccination par injection directe d'antigènes tumoraux ou de cellules dendritiques «chargées» offrent aujourd'hui de grands espoirs pour les patientes.

MOTS CLES

Cancer de l'ovaire, diagnostic précoce, marqueurs tumoraux, gonadotrophines, vaccination anti-tumorale.

JURY

Professeur FAVIER Alain
Docteur GAUCHEZ Anne-Sophie
Docteur HOFFMANN Pascale
Professeur MOUSSEAU Mireille
Docteur TOURNADRE Danielle

DATE DE SOUTENANCE

3 juin 2008