

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2014-2015

**STIMULATION OVARIENNE
ET RISQUE DE CANCER DE L'OVAIRE**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

WALTER MÉLANIE

Née le 12 mai 1991 à Schiltigheim

Directeur de mémoire : **Monsieur le docteur Olivier PIRRELLO**

Attestation d'authenticité

Je, soussignée : WALTER Mélanie

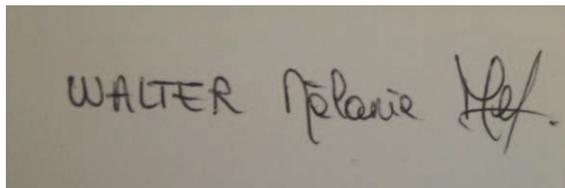
Etudiante de : 5^e Année

Etablissement : Ecole de Sages-Femmes de Strasbourg

Certifie que le document soumis ne comporte aucun texte ou son, aucune image ou vidéo copié sans qu'il soit fait explicitement référence aux sources selon les normes de citation universitaires.

Fait à Strasbourg le 14 mars 2015

Signature de l'étudiante.

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature reads "WALTER Mélanie" followed by a stylized, cursive flourish.

Tout plagiat réalisé par un étudiant constitue une fraude au sens du décret du 13 juillet 1992 relatif à la procédure disciplinaire dans les Établissements publics à caractère scientifique, culturel et professionnel. La fraude par plagiat relève de la compétence du Conseil de discipline de l'Ecole de Sages-Femmes. En général la sanction infligée aux étudiants qui fraudent par plagiat s'élève à un an d'exclusion de tout établissement d'enseignement supérieur.

Tout passage ou schéma copié sans qu'il soit fait explicitement référence aux sources, selon les normes de citation universitaires, sera considéré par le jury ou le correcteur comme plagié.

Remerciements :

Tout d'abord, je souhaite remercier mon maître de mémoire, le docteur Olivier PIRRELLO pour ses conseils et sa contribution à ce mémoire.

Ensuite, je tiens à remercier ma guidante, Mme MIRABEL, qui par sa disponibilité, ses corrections, ses conseils et son soutien permanent m'a aidé à mener à bien ce mémoire.

Merci à mes parents, mon frère et ma mamie pour tout ce que vous m'avez apporté et pour m'avoir soutenue tout au long de mes études.

Merci à ma promotion, mes amis et à Jean, pour votre soutien moral et pour tous ces moments de décompression que vous avez pu m'apporter.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	3
1. Infertilité et stimulation ovarienne	4
1.1 Epidémiologie	
1.2 Etiologies de l'infertilité féminine	
1.3 La stimulation ovarienne en PMA	
2. Infertilité et cancer de l'ovaire	10
2.1 Physiopathologie du cancer de l'ovaire	
2.2 L'infertilité, facteur de risque au cancer de l'ovaire	
MATERIEL ET METHODES	12
RESULTATS	16
1. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort	17
2. Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk	23
3. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility	28

ANALYSE-DISCUSSION	37
1. Analyse des articles sélectionnés	38
1.1 La forme des articles	
1.2 Qualité et validité des résultats	
2. Discussion des critères d'évaluation	43
2.1 Le type de médicament administré	
2.2 Les doses utilisées	
2.3 La durée d'exposition	
2.4 Les types de lésions retrouvées	
3. Autres facteurs à risque de cancer de l'ovaire	46
3.1 Les mutations des gènes BRCA1/BRCA2	
3.2 Les causes d'infertilité	
3.3 Toxiques et substances à risques	
CONCLUSION	49
REFERENCES	51

ANNEXE

Annexe I : Classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) des tumeurs de l'ovaire et sa correspondance avec la classification TNM (tumeur-ganglion-métastase). (2002)

INTRODUCTION

Depuis la mise à disposition par l'industrie pharmaceutique des « hormones de la reproduction », le traitement de l'infertilité s'est considérablement développé. Il est désormais possible d'induire la croissance d'ovocytes chez des femmes ayant des troubles de l'ovulation et d'aboutir à une grossesse à l'aide des techniques de procréation médicalement assistée (PMA). [1]

En parallèle, le cancer de l'ovaire représente 4000 nouveaux cas par an en France (soit 3% des cas de cancer) dont la mortalité atteindrait 3000 de ces cas (soit 5% des décès par cancer). [2]

En préambule, il nous a semblé important d'apporter quelques précisions sur les notions d'infertilité, de stimulation ovarienne et du cancer de l'ovaire.

1. Infertilité et stimulation ovarienne

L'infertilité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « l'incapacité d'un couple à procréer ou à mener une grossesse à terme au bout d'une année ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés ».

Le terme infertilité primaire signifie une « absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés chez une femme qui n'a jamais eu de grossesse auparavant », alors que l'infertilité secondaire indique que « la situation d'infertilité se manifeste après une ou plusieurs grossesses ». [3,4]

1.1 Epidémiologie

L'infertilité est un phénomène qui touche toutes les populations. Chaque individu peut être concerné par des facteurs constitutionnels propices à l'infertilité, ou se trouvera en contact avec des substances pouvant l'induire. Le taux d'infertilité est difficile à estimer puisque la plupart des individus ne le savent pas avant de vouloir concevoir. La fertilité naturelle d'un couple, sans qu'aucun des deux membres ne soit infertile, est en moyenne de 25% par cycle.

Actuellement, environ 15 % des couples en âge de procréer consultent pour infertilité.

Selon le rapport de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) de 2011, l'infertilité serait d'origine féminine dans 33% des cas, 21% des cas seraient d'origine masculine, 39% d'origine mixte et 7% seraient inexplicables. [5]

1.2 Etiologies de l'infertilité féminine [1,5]

L'infertilité est due d'une part au caractère multifactoriel des troubles de la fertilité et d'autre part à des agents environnementaux agissant au niveau d'un mécanisme génétique de l'individu, pouvant entraîner une infertilité.

Les causes constitutionnelles sont les principales causes d'infertilité féminine en 2012.

L'insuffisance ovarienne débutante est la première cause d'infertilité chez les femmes de plus de 35 ans. Treize ans avant la ménopause, la fertilité commence nettement à diminuer. Non seulement il y a une baisse du stock de follicules, mais leur qualité commence aussi à s'altérer. Il en résulte une augmentation du taux de fausses couches spontanées, mais également une augmentation d'anomalies chromosomiques fœtales. L'âge est donc un facteur non négligeable. On estime qu'une femme sur deux aurait des difficultés importantes pour concevoir une grossesse au-delà de 40 ans. Malheureusement il n'y a pas de traitement pour améliorer cette production de follicules. Les femmes en insuffisance ovarienne ayant recours à la stimulation ovarienne produiront un faible nombre de follicule induisant un faible taux de grossesse.

Les causes d'origine endocriniennes regroupent les troubles de l'ovulation (20 à 30% des cas) définis comme une ovulation irrégulière, rare voire inexistante. Ces troubles peuvent être dus à un mauvais fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui entraîne une perturbation des hormones de la fertilité. Parmi les étiologies, on retrouve le syndrome des ovaires polykystiques et plus rarement une hyperprolactinémie, une insuffisance ovarienne prématurée ou encore des hyperandrogénies.

Les causes obstructives concernent les sténoses tubaires et les anomalies utérines qui empêchent la fécondation, mais aussi les fibromes ou polypes qui gênent la nidation d'un éventuel embryon. En général, le diagnostic des causes obstructives est établi par une hystérosalpingographie, et concerne environ 30% des femmes.

Chez 30 à 40% des femmes infertiles, une endométriose est à l'origine de cette infertilité, dont les conséquences peuvent agir sur la fonctionnalité des ovaires et/ou la perméabilité des trompes.

Les causes infectieuses représentent 20 à 30 % des obstructions partielles ou totales des trompes. Une femme présentant une salpingite aigüe aura dans 15 à 21% des cas, une infertilité. Les infections à Chlamydiae restent les plus fréquentes et sont responsables d'adhérences pelviennes empêchant la nidation de l'œuf.

Les facteurs environnementaux regroupent des toxiques comme le tabac, les métaux, les polluants atmosphériques, les pesticides, les rayonnements ionisants, les phénols, les solvants, les phtalates.... Ils agissent comme des perturbateurs endocriniens sur l'organisme induisant des effets délétères sur la fertilité.

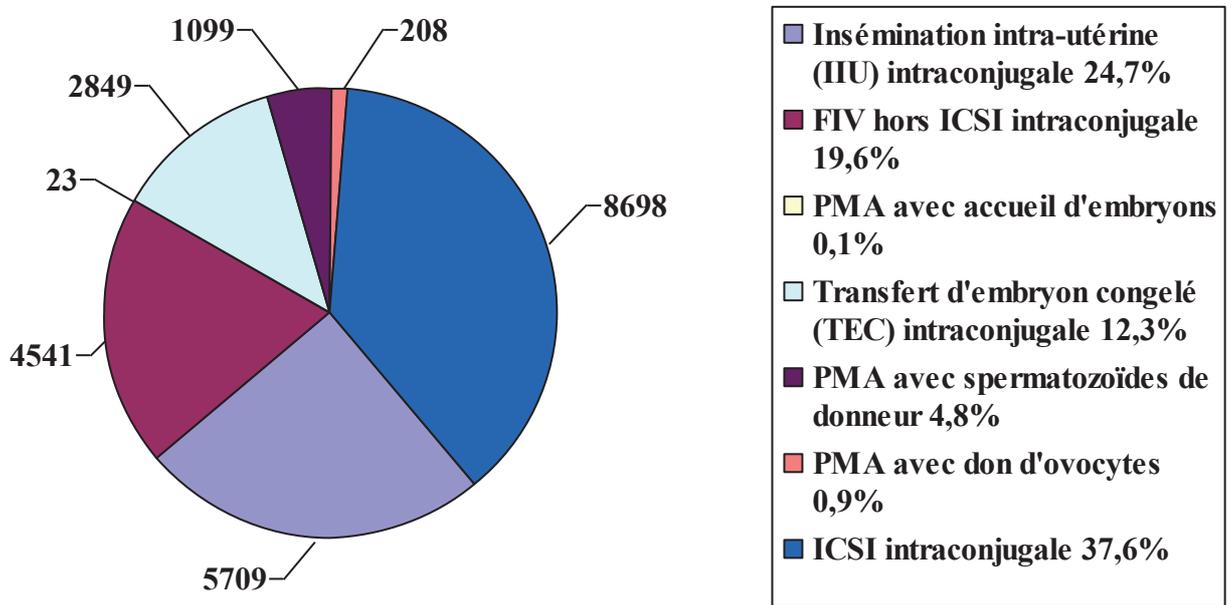
1.3 La stimulation ovarienne en PMA

Selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Les enfants issus d'une PMA en 2011 étaient au nombre de 23 127. Ce qui représente environ 2,8 % de la proportion des enfants nés cette année-là alors qu'elle était de 2,6 % en 2009.

En 2011, environ un enfant sur quarante était issu des techniques de PMA comprenant l'IIU (Insémination Intra Utérine), la FIV (Fécondation In-Vitro) ou l'ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection).

La figure 1 synthétise le taux de naissances en 2011 selon les techniques de PMA et de l'origine des gamètes. Sont exclus de ces chiffres les enfants issus d'un traitement de l'induction de l'ovulation suivi d'un rapport sexuel programmé. Ceux-ci représentent environ 2,3% des naissances. Si ce chiffre est pris en compte, on estime que les naissances obtenues grâce à un traitement de la fertilité représentent 5% des naissances totales. [6]

Figure 1 : La part des enfants nés en 2011 en France selon la technique de PMA et de l'origine des gamètes (N =23 127) [6].



Cette figure nous montre que les principales techniques utilisées sont l'IIU, la FIV et l'ICSI. Or, ces trois techniques nécessitent en premier lieu une induction de l'ovulation. Les transferts d'embryons congelés (TEC) ne nécessitent pas de stimulation ovarienne, mais pour obtenir ces embryons, une induction de l'ovulation est nécessaire, comme pour la PMA avec spermatozoïdes de donneur.

Dans l'induction simple de l'ovulation avant un rapport sexuel programmé, même si une technique de PMA n'est pas entreprise, les ovaires seront aussi stimulés.

La stimulation ovarienne a donc une place prépondérante dans les techniques de PMA mais aussi dans le cas des inductions simples de l'ovulation. Elle a pour but de favoriser la sélection et le développement jusqu'à maturation de plusieurs follicules. Elle augmente les chances de grossesse puisqu'elle améliore le rendement du recueil d'ovocytes et donc le nombre d'embryons transférables (qui pourront par ailleurs être congelés pour d'autres transferts ultérieurs).

D'après les recommandations de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) de 2007 sur les médicaments inducteurs de l'ovulation : « Le maniement des inducteurs de l'ovulation (mis à part le citrate de clomifène) est réservé aux spécialistes définis par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et exige une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine. »

Il est rappelé qu'il est nécessaire de regarder la qualité de l'ovulation et la perméabilité des trompes chez la femme ainsi que de pratiquer un examen du sperme chez le conjoint avant d'entreprendre toute stimulation ovarienne. [7]

En pratique, dans le cadre de la PMA, les stimulations par gonadotrophines dominent. La balance bénéfices/risques du citrate de clomifène (CLOMID®) est mal établie et il n'y a aucun intérêt à l'utiliser plutôt que les gonadotrophines pour cette indication. [8]

Les gonadotrophines sont indiquées dans les insuffisances hypophysaires. Il existe de nombreux protocoles pour stimuler les ovaires à partir des gonadotrophines. Habituellement, on administre pendant 7 à 12 jours l'hormone FSH (Folliculine Stimuline Hormone) d'origine humaine ou obtenue par génie-génétique la plupart du temps, couplée ou non à l'hMG (human Menopausal Gonadotropin). Elle stimule la croissance des follicules. D'autres hormones seront ajoutées pour bloquer la production des hormones hypophysaires, dont la fonction est d'empêcher la survenue d'une ovulation spontanée (analogue agoniste ou antagoniste de la GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormone).

Il est recommandé d'utiliser des doses initiales de gonadotrophines modérées et de les adapter au profil hormonal de la patiente, puis d'ajuster les doses selon les résultats du monitoring échographique et sanguin (accord professionnel).

Il est précisé qu'il n'y a pas d'intérêt démontré à dépasser la dose de 450 UI/j de gonadotrophines. [7]

Lorsque plusieurs follicules d'un diamètre adéquat se sont développés, le processus d'ovulation est déclenché grâce à une injection d'hCG (Human Chorionic Gonadotropin). La ponction ovocytaire est généralement pratiquée 36 heures après cette injection.

Le citrate de clomifène est habituellement utilisé pour les stimulations simples de l'ovulation suivi d'un rapport sexuel programmé. Il est indiqué chez les femmes ayant un dysfonctionnement de l'hypothalamus. D'après les recommandations de l'AFSSAPS, la prescription de Clomid® n'est pas exclusivement réservée aux spécialistes.

Le Clomid® a une action anti-œstrogène. Les substances actives vont bloquer de manière compétitive les récepteurs aux œstrogènes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en inhibant le rétrocontrôle. Ceci entraînera une augmentation de la sécrétion de la GnRH, la LH (Luteinizing Hormone) et la FSH, et conduira au processus de recrutement et de maturation folliculaire suivi de l'ovulation grâce au pic de LH. [9]

Le Clomid 50 mg a fait l'objet de 69 777 prescriptions en 2013, selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2013) [10]. D'après les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) de 2013 : « Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne et la durée des traitements au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours. Si, à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, on considérera l'épreuve thérapeutique comme terminée. Lorsque, à la dose de 50 ou 100 mg, on aura obtenu une ovulation sans que celle-ci soit suivie de grossesse, on pourra persévérer jusqu'à un total de six cycles de traitement.» [10]

Le Code de la Santé Publique précise que la PMA « a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ». C'est pourquoi, la sécurité sociale prévoit explicitement le remboursement à 100 % pour les « investigations nécessaires au diagnostic de l'infertilité et pour le traitement de celle-ci, y compris au moyen de l'IIU, de la FIV ou de l'ICSI ». Une limite à cette prise en charge a été fixée à 4 tentatives ou 6 inséminations artificielles jusqu'à la première grossesse pour une femme dont l'âge est inférieur à 43 ans. [5]

On entend par « tentative » la ponction de follicules. Si cette ponction permet d'obtenir plusieurs embryons, une partie sera utilisée pour un premier transfert alors que l'autre partie sera congelée pour un ou des transferts ultérieurs. Ces transferts compteront pour la même tentative puisqu'il n'y aura pas eu de nouvelle ponction entre temps.

La FIV et les IIU sont régies par les lois dites de bioéthique d'août 2004 et le décret de décembre 2006. Par contre, aucune loi n'encadre la pratique des inductions de l'ovulation non suivies de FIV ou d'IIU. [7]

2. Infertilité et cancer de l’ovaire

En France en 2008, la survenue de tous types de cancers était estimée à 333000 nouveaux cas par an, dont 144000 cas seraient survenus chez des femmes. Le cancer de l’ovaire, même s’il est relativement rare (4% des cancers féminins), représente la 3^e cause de mortalité par cancer génital féminin après celui du sein et de l’endomètre [2]. Les tumeurs de l’ovaire sont à 80% d’origine épithéliale et sont diagnostiquées à un stade avancé ; 75% aux stades III et IV de la classification FIGO. (ANNEXE I)

Le diagnostic se fait souvent à un stade avancé car les signes cliniques du cancer de l’ovaire sont peu fréquents. [11]

Le pronostic reste réservé dans la plupart des cas avec un taux de survie de 45% à 5 ans. [12]

2.1 Physiopathologie du cancer de l’ovaire

Les femmes nullipares sont plus à risque de développer un cancer de l’ovaire que les multipares, de même que les femmes ayant recours à un traitement hormonal substitutif de la ménopause. [2]

La théorie de l’ovulation incessante et celle du rôle des gonadotrophines pourraient expliquer ce phénomène. En effet, les ovulations mensuelles incessantes seraient à l’origine de perturbations au niveau de l’épithélium ovarien. Les traumatismes de l’épithélium dus à la rupture folliculaire, ainsi que la forte activité mitotique associée à l’ovulation et aux mécanismes de réparation de ces traumatismes, entraîneraient des mutations génétiques permettant la croissance autonome de cellules malignes à la surface de l’épithélium ovarien.

Le développement et la progression du cancer de l’ovaire pourrait également être à l’origine d’un taux élevé de FSH et LH induisant à leur tour un taux élevé d’androgènes et d’œstrogènes et un taux bas de progestérone. Ces hormones, couplées à des facteurs de croissance locaux comme l’IGF (Insulin-like Growth Factor), augmenteraient l’activité mitotique sur l’épithélium ovarien. Au moment de l’ovulation, les cellules cancéreuses sur l’épithélium ovarien pourraient alors facilement accéder à l’intérieur des ovaires où elles se multiplieraient [13]. Ces théories renforcent l’idée que le risque de cancer de l’ovaire serait lié à l’ovulation.

2.2 L'infertilité, facteurs de risque au cancer de l'ovaire

Le risque de cancer de l'ovaire dépendrait du type d'infertilité (primaire ou secondaire). En effet, la nulliparité étant un facteur de risque au cancer de l'ovaire, nous pouvons déduire que les femmes atteintes d'infertilité primaire sont plus à risque que les autres.

Les femmes infertiles, déjà à risque de cancer de l'ovaire, s'orienteront vers les centres de PMA lorsqu'elles auront un désir de grossesse et pourront avoir recours, pour certaines, à plusieurs stimulations ovariennes.

Mais la stimulation ovarienne chez la femme atteinte d'infertilité primaire favoriserait-elle la survenue de lésions malignes de l'ovaire à long terme ?

Pour répondre à cette question, nous nous appuyerons sur une revue de la littérature internationale.

Notre objectif principal sera de déterminer si le taux de survenue de cancer de l'ovaire chez des femmes infertiles stimulées au cours de leur vie serait augmenté par rapport à d'autres femmes infertiles n'ayant pas eu recours à cette technique.

Nos objectifs secondaires consisteront à vérifier si la survenue du cancer de l'ovaire est corrélée au type de médicament utilisé, aux doses administrées et/ou à la durée d'exposition des patientes et enfin à identifier le type de malignité des tumeurs de l'ovaire, imputable ou non à la stimulation ovarienne.

Après exposition de notre matériel et méthode, nous présenterons puis discuterons nos résultats pour répondre à nos objectifs.

MATERIEL ET METHODES

Afin d'éclaircir certains points et d'échanger avec les professionnels, un stage d'une semaine début septembre 2014 a pu être effectué au Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical de Schiltigheim (CMCO), au centre de PMA.

Notre travail de recherche s'appuiera sur une revue de la littérature internationale concernant l'impact de la stimulation ovarienne sur le risque de cancer de l'ovaire à long terme chez les femmes atteintes d'infertilité primaire.

Notre revue de la littérature s'est effectuée de décembre 2013 au 30 septembre 2014.

Les bases documentaires utilisées ont été :

- Pubmed
- Science Direct
- The Cochrane Library

Le portail documentaire du Service Commun de la Documentation (SCD) de l'Université de Strasbourg a permis d'accéder aux revues électroniques.

Nous avons réalisé nos recherches avec les mots clés suivants :

- « Ovarian stimulating drugs »
- « Assisted reproductive technology »
- « Ovarian cancer »

Pour Science Direct : « ovarian stimulation » « assisted reproductive technology » « ovarian cancer » : la recherche de ces items non associés entre eux a donné 265 articles.

Pour Pubmed, la recherche : « ovarian stimulation » [All Fields] **AND** « ovarian cancer » [All Fields] a mené à 32 résultats.

Pour la Cochrane Library : « ovarian stimulating drugs ovarian cancer » : 1 résultat est ressorti.

Dans la perspective d'apporter les informations les plus récentes possibles, nous nous sommes limités aux articles en anglais et en français parus dans les cinq dernières années.

La sélection des articles s'est faite sur la lecture des résumés en privilégiant les études de cohortes ou cas-témoins, l'impact factor de la revue, la renommée des auteurs et dont l'objectif de l'étude nous aiderait à répondre à notre problématique.

Les articles traitants sur la survenue de plusieurs types de cancers (cancer du sein, cancer de l'endomètre) ont été écartés.

Les études récentes sur ce sujet reprennent beaucoup les données d'études plus anciennes, en dénonçant des biais qui pourraient compromettre les résultats trouvés au moment de leur réalisation, mais aussi en ré-analysant leurs données.

Les avons sélectionné trois articles qui suivent la structure IMRAD (Introduction - Méthodes - Résultats - Discussion). Le premier article est une étude, le second est une revue de plusieurs articles. Le troisième article est une revue d'articles publiés et non publiés de la Cochrane Review.

▪ **Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort**, Human Reproduction, 2011 [14]

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective. Elle a pour but d'évaluer le risque de lésions malignes de l'ovaire chez des femmes infertiles qui ont eu recours à la stimulation ovarienne comparé à d'autres femmes infertiles qui n'y ont pas eu recours, ainsi qu'à la population générale.

▪ **Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk**, Journal of Ovarian Research, 2014 [15]

Il s'agit d'une revue de la littérature publiée en 2014. Cette revue cherche à déterminer s'il existe une association entre l'utilisation de traitement pour la fertilité et le risque de cancer de l'ovaire à long terme, en fonction du type de produits utilisé.

▪ **Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility**, The Cochrane Collaboration, 2013 [16]

Il s'agit également d'une revue de la littérature réalisée sur des études publiées et non publiées de 1990 à février 2013 sans restriction de langues. Cette revue cherche à évaluer le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées par stimulation ovarienne pour infertilité.

Les articles seront analysés selon les items suivants :

- Présentation du type d'étude
- Objectifs
- Matériel et méthode
- Résultats
- Synthèse/ conclusion des auteurs

Nous nous aiderons du guide de lecture critique d'un article médical original de la Faculté de Médecine de Strasbourg élaboré en septembre 2011.

Dans notre discussion, nous nous permettrons d'utiliser les études plus anciennes, mais toujours d'actualité afin d'étoffer nos résultats, mais aussi pour étudier d'autres facteurs de risques au cancer de l'ovaire. Pour cette partie, nous utiliserons également la littérature grise.

RESULTATS

1. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. [14]

1.1 Présentation de l'étude

Cette étude est une étude rétrospective de cohortes réalisée en 2007 sur une population de femmes ayant eu recours aux techniques de FIV aux Pays-Bas entre 1983 et 1995 en comparaison avec un autre groupe de femmes hollandaises non traitées durant cette même période ainsi qu'à la population générale.

1.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'identifier si la stimulation ovarienne utilisée dans le cadre de la FIV augmente le risque de survenue de tumeurs malignes de l'ovaire.

1.3 Matériel et méthodes

▪ La population

Le premier groupe représente les femmes ayant eu recours aux techniques de FIV dans l'un des douze hôpitaux ayant la permission légale de pratiquer des FIV aux Pays-Bas. Ce groupe se compose de 19861 femmes.

Le deuxième groupe représente les femmes infertiles n'ayant pas eu recours aux techniques de FIV. Elles ont été identifiées dans l'une des quatre cliniques qui disposait d'un enregistrement de toutes les femmes infertiles. Ce groupe se composait de 6604 femmes initialement. En effet, 911 femmes de ce groupe ont été exclues puisqu'elles ont eu une FIV dans un autre centre.

Ces femmes étaient incluses dans le groupe non traité jusqu'à ce qu'elles aient recours à la FIV puis ont été incluses dans le premier groupe

▪ Critères de jugement

Dans cette étude, deux critères ont été analysés : la survenue d'un cancer invasif de l'ovaire et l'identification de tumeurs « borderline » ou tumeurs frontières de l'ovaire définies comme des « tumeurs ovariennes à la limite de la malignité ». Ce sont des lésions de bas grade ayant un comportement moins agressif que les cancers invasifs de l'ovaire. Dans cette étude, ces dernières ont été incluses dans les lésions malignes de l'ovaire.

▪ Méthodes

Pour réaliser cette étude, les auteurs avaient prévu que les données de chaque femme sur leurs facteurs reproductifs, leur mode de vie, l'incidence de cancer dans la famille ou la prise d'hormones exogènes en dehors de leur traitement, soient fournies par les femmes elles-mêmes en répondant à un questionnaire envoyé. Les données détaillées sur les étiologies de leur infertilité ainsi que sur leur traitement ont été extraites des dossiers médicaux lorsque cela était possible, sinon elles étaient recueillies par questionnaire. Pour les non-réponses au questionnaire, les informations ont été recherchées sur les bases de données des hôpitaux.

Les causes d'infertilité ont été classées en différents groupes (tubaire, endométriose, facteurs masculins, facteurs hormonaux ou inexpliqués). Pour chaque FIV, les informations concernant la date, le dosage et type de produit utilisés, le nombre d'ovocytes collectés ainsi que l'issue de la FIV ont été recueillies.

Le NCR (Netherlands Cancer Registry) recensant tous les cas de cancers de l'ovaire, en lien avec le PALGA (Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief) contenant tous les diagnostics histologiques faits aux Pays-Bas depuis 1989, ont permis d'inclure dans l'analyse la plupart des femmes sélectionnées initialement (dont les non-réponses et les femmes décédées au cours de l'étude). Seules les femmes ayant exprimé leurs refus ont été exclues.

La méthode multivariée utilisée a été le modèle de Cox (avec calcul du rapport de risque ou Hazard Ratio,HR) pour comparer le risque de cancer entre les deux groupes de femmes alors que le SIR (Standardized Incidence Ratio) a été utilisé pour comparer les deux groupes à la population générale.

1.4 Résultats

Les femmes dans le groupe traité ont été suivies durant 14,3 années alors que celles non traitées durant 16,4 années. Ces dernières étaient aussi généralement plus âgées d'une moyenne de deux ans par rapport au premier groupe.

Les produits de stimulation comme le clomifène ont été introduits à la fin des années 1960, alors que les gonadotrophines datent des années 80.

La majorité des produits utilisés jusqu'en 1989 étaient le clomifène, hMG ou FSH/hMG alors qu'après 1990, les agonistes de la GnRH ont été privilégiés.

Les auteurs ont exclus les cas de lésions malignes de l'ovaire déclarés durant la première année de suivi. Les SIR très augmentés étaient probablement dus à une différenciation de cellules tumorales qui existaient antérieurement au traitement et que la stimulation a induit en croissance.

En comparant à la population générale, il a été observé une différence significative des lésions malignes de l'ovaire dans le groupe traité, alors qu'elle n'était pas augmentée dans le groupe non traité. Ce risque était d'autant plus important dans le groupe traité lorsque l'on était à plus de 15 ans de suivi.

Lorsque l'on dissocie ces lésions de l'ovaire en tumeurs « borderline » de l'ovaire et en cancers invasifs de l'ovaire, les auteurs trouvent une différence significative de risque de tumeurs « borderline » de l'ovaire dans le groupe traité entre 1 et 15 ans de suivi, alors que ce risque n'était pas augmenté dans le groupe non traité. Il n'y a pas d'augmentation notable de tumeurs « borderline » de l'ovaire après 15 ans de suivi.

En ce qui concerne le risque de cancer invasif de l'ovaire, les auteurs ont trouvés une différence significative pour un suivi supérieur à 15 ans dans le groupe traité alors qu'il n'est pas significatif dans le groupe non traité. (Tableau I)

Dans le groupe traité, le risque de lésions malignes de l'ovaire comparé à la population générale n'était pas augmenté en fonction du nombre de cycle traité, du nombre d'ovocyte obtenus ou encore du nombre d'ampoules de gonadotrophines utilisées. Il ne semble donc pas y avoir d'associations entre le risque et ces variables.

Toujours en comparaison à la population générale, les femmes qui ont été traitées et qui présentaient de l'endométriose avaient un risque significativement augmenté de cancer invasif de l'ovaire alors que les femmes traitées qui avaient des problèmes tubaires avaient un risque significativement augmenté de tumeurs « borderline » de l'ovaire.

De plus, la parité joue un rôle prépondérant puisque les auteurs ont trouvés un risque augmenté de tumeurs « borderline » de l'ovaire chez des femmes traitées qui restaient nulligeste malgré la prise en charge. (Tableau II)

Lorsque l'on compare les groupes FIV et non-FIV entre eux, les auteurs trouvent un risque significativement augmenté de lésions malignes de l'ovaire dans le groupe FIV. Ce risque est principalement dû aux tumeurs « borderline » de l'ovaire. En effet, après un an de suivi chez les femmes traitées, le risque de tumeurs « borderline » de l'ovaire est significativement augmenté, alors qu'il n'est pas augmenté de façon notable lorsque le suivi est supérieur à 10 ans. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes au niveau du risque de cancer invasif de l'ovaire. (Tableau III)

Tableau I : Comparaison à la population générale du groupe traité et non traité

	Groupe FIV		Groupe non-FIV	
	SIR	IC95%	SIR	IC95%
Toutes lésions malignes de l'ovaire :				
≥15 ans	3,22	1,66-5,62	0,93	0,30-2,18
1-15ans (cas < 1 ^{ère} année exclue)	1,49	1,12-1,94	0,85	0,45-1,45
Cancer invasif de l'ovaire :				
≥15 ans	3,54	1,62-6,72	1,90	0,30-2,79
1-15ans (cas < 1 ^{ère} année exclue)	1,30	0,86-1,88	0,95	0,43-1,80
Tumeurs « borderline » de l'ovaire :				
≥15 ans	2,53	0,52-7,40	0,60	0,02-3,32
1-15ans (cas < 1 ^{ère} année exclue)	1,76	1,16-2,56	0,69	0,19-1,76

Note : FIV = fécondation in vitro ; SIR = Standardized Incidence Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau II : Comparaison du groupe traité à la population générale en fonction des caractéristiques du groupe

	Lésions malignes (Toutes confondues)		Cancer invasif de l'ovaire		Tumeurs « borderline » de l'ovaire	
	SIR	IC95%	SIR	IC95%	SIR	IC95%
Diagnostic d'infertilité						
- Causes tubaires	2,34	1,63-3,25	1,69	0,94-2,78	3,30	2,02-5,10
- Endométriose	3,05	1,67-5,12	3,73	1,79-6,86	2,10	0,57-5,38
Parité						
- Nullipare	1,87	1,20-2,79	1,19	0,54-2,25	2,86	1,60-4,72
- Primi/Multipare	1,21	0,75-1,85	1,40	0,76-2,34	0,95	0,38-1,96

Note : SIR = Standardized Incidence Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau III : Hazard Ratio ajustés pour le risque de cancer de l'ovaire du groupe traité par rapport au groupe non traité

Risque de cancer de l'ovaire	Tous intervalles confondus		≥1 an de suivi		≥10 ans de suivi	
	HR	IC95%	HR	IC95%	HR	IC95%
Tous types de lésions malignes	2,05	1,10-3,82	2,14	1,07-4,25	2,08	0,86-5,00
Cancer invasif de l'ovaire	1,14	0,54-2,41	1,51	0,65-3,54	2,26	0,78-6,55
Tumeurs « borderline » de l'ovaire	6,38	2,05-19,84	4,23	1,25-14,33	2,26	0,46-11,05

Note : HR = Hazard Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

1.5 Synthèse

Les auteurs concluent que les femmes infertiles traitées par stimulation ovarienne pour une FIV ont un risque deux fois plus élevé de lésions malignes de l'ovaire par rapport à des femmes infertiles non traitées. Ce risque est surtout dû aux tumeurs « borderline » de l'ovaire (d'origine séreuse dans 63% des cas). Ces tumeurs peuvent dégénérer en tumeurs malignes puis en cancer invasif de l'ovaire c'est pourquoi elles ont été considérées dans cette étude, comme des lésions malignes.

Après un suivi de plus de 15 ans, on trouve chez les femmes traitées un risque augmenté de cancer invasif de l'ovaire par rapport à la population générale.

Il se pourrait donc que la stimulation ovarienne entraîne un risque majoré de lésions malignes de l'ovaire, cependant certains résultats sont à prendre avec du recul. En effet, le risque augmenté de tumeurs « borderline » de l'ovaire pourrait s'expliquer par une surveillance médicale accrue des femmes traitées.

2. Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk. [15]

2.1 Présentation de l'étude

Cette étude est une revue de la littérature scientifique publiée en 2014.

2.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'identifier les différents types de médicaments et les différents protocoles de stimulation utilisés, afin de donner des réponses concluantes en ce qui concerne le lien entre les traitements pour la fertilité et le risque de cancer ovarien.

2.3 Matériel et méthodes

Pour analyser en détail les plus importantes études publiées sur ce sujet ces dernières années, les auteurs ont cherché les études sur des bases de données comme Pubmed, EMBASE et the Cochrane Library en associant de différentes façons des mots clés. Aucune restriction de période ni de langues n'a été faite. Le choix des articles s'est fait sur la lecture des résumés et des titres. Les reports de cas ou de séries, ainsi que les études axées sur des expérimentations animales ou in vitro ont été exclues. Les articles ont été analysés dans leur version complète.

▪ Critères de jugement

Les éléments retenus par les auteurs pour analyser les études étaient :

- la taille des échantillons
- le type de traitement utilisé
- le temps de suivi
- le nombre de cancer ovarien reporté.

2.4 Résultats

Les auteurs ont identifiés 127 articles répondant à leurs critères. Il y avait 97 revues de littérature, 11 études cas-témoins et 19 études de cohortes. Les études cas-témoins étaient limitées par un trop petit nombre de cas de cancer. Seules les études de cohortes ont été détaillées dans cet article.

- Le citrate de clomifène

Sur dix études de cohortes de 1994 à 2013 qui étudiaient le risque de cancer de l’ovaire en fonction du type d’agent utilisé, il y en a six qui utilisaient le citrate de clomifène seul ou en association avec d’autres produits pour stimuler les ovaires. Sur ces six études, deux études seulement ont trouvé un risque significativement élevé de l’utilisation du clomifène sur l’apparition de cancer de l’ovaire.

Dans l’une de ces deux études, il en est ressorti que le risque de cancer des femmes traitées comparé à la population générale était significativement élevé, alors que le risque des femmes traitées comparé aux femmes infertiles non traitées ne l’était pas. Par contre, les femmes traitées par citrate de clomifène pendant 12 cycles ou plus avaient un risque relatif (RR) significativement augmenté par rapport à la population générale. Dans cette étude, les résultats n’ont pas été présentés en fonction du type de cancer de l’ovaire, bien que les cas de cancer répertoriés comprenaient les tumeurs « borderline » de l’ovaire. (Rossing, 1994)

Concernant la seconde étude, les auteurs ont classé les résultats en fonction du type de tumeurs. Ils ont trouvé que les femmes traitées par citrate de clomifène associé ou non à des gonadotrophines pour désordre ovarien avaient un risque de tumeurs « borderline » significativement plus élevé par rapport à la population générale. (Sanner, 2009)

Les études répertoriées entre 18 et 30 ans de suivi se sont avérées rassurantes en ne mentionnant aucun risque significativement augmenté des femmes exposées par rapports aux femmes non traitées. Seule l’une de ces études montrait un risque augmenté pour une partie des femmes incluses. En effet, les femmes ayant utilisé du citrate de clomifène et qui malgré le traitement, sont restées nulligestes avaient un risque de cancer de l’ovaire plus élevé. (Trabert, 2013) (Tableau IV)

- Les gonadotrophines

Dans l’utilisation de gonadotrophines pour la stimulation ovarienne, les auteurs ont montré aucun risque significativement augmenté de cancer de l’ovaire. Ces résultats sont basés sur deux études de cohortes de 30 ans de suivi. (Lerner-Geva, 2012 et Trabert, 2013) ainsi que sur une méta-analyse recensant 14 études cohortes et 11 études cas-témoins en comparaison avec des femmes infertiles non traitées. (Rizzuto, 2013)

Seule une étude a trouvé un risque augmenté de cancer invasif de l’ovaire en utilisant exclusivement des gonadotrophines, mais ces estimations étaient basées sur un nombre de cas réduits. (Sanner, 2009) (Tableau V)

- Association d'inducteur de l'ovulation, FIV et cancer de l'ovaire

Huit études de cohortes traitant ce sujet ont été répertoriées. Seules deux d'entre elles ont montré des risques significativement plus élevés. L'une d'entre elles, est l'étude de Van Leeuwen, 2011 dont nous avons cité les résultats précédemment. L'autre étude, (Kallen, 2011) trouve un risque relatif augmenté, mais ne répertorie pas les médicaments ainsi que les doses utilisées, ni le nombre de cycles stimulés.

Les risques étaient augmentés pour une troisième étude (Lerner-Geva, 2003), mais ils étaient non significatifs lorsque les cas de cancer développés durant la première année de traitement étaient exclus. Les auteurs ont justifié cette exclusion par le fait que ces cancers ne pouvaient être attribués aux traitements administrés pour la FIV.

Bien que les résultats étaient non significatifs, l'étude de Brinton, 2013, a noté une augmentation des cas de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant eu recours à au moins 4 tentatives de FIV, par rapport aux femmes infertiles non traitées.

Enfin, une étude ne trouvait pas de différence de risque entre les femmes exposées et les non exposées, mais a montré que les femmes dont l'infertilité était inexplicée avaient significativement plus de cancer de l'ovaire. (Venn, 1999) (Tableau VI)

Tableau IV : Résultats des études de cohortes des femmes traitées avec du citrate de clomifène seul ou associé à des gonadotrophines.

Etude, Année	SIR ou RR	IC95%	Remarques
Citrate de clomifène seul			
Rossing, 1994	SIR= 2,5	1,3-4,5	comparé à la population générale
	RR=11,1	1,5-82,3	femmes traitées ≥12 cycles comparé à la population générale
	RR= 2,3	0,5-11,4	comparé aux femmes infertiles non traitées
Jensen, 2009	RR=1,14	0,79-1,64	
Trabert, 2013	RR= 1,34	0,86-2,07	suivi de 30 ans
	RR= 3,63	1,36-9,72	femmes traitées restées nulligestes
Sanner, 2009	SIR= 7,47	1,54-21,83	risque de tumeurs « borderlines »
Citrate de clomifène associé aux gonadotrophines			
Doyle, 2002	SIR= 0,84	0,23-2,15	comparé à la population générale
	RR= 0,59	0,12-3,00	comparé aux femmes non traitées
Brinton, 2004	RR= 0,82	0,4-1,5	comparé aux femmes non traitée suivi de 18,8 ans
Sanner, 2009	SIR= 3,61	1,45-7,44	risque de tumeurs « borderlines »

Note : RR = Risque Relatif ; SIR = Standardized Incidence Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau V : Résultats des études de cohortes des femmes traitées avec des gonadotrophines

Etude, Année	SIR ou RR	IC95%	Remarques
Sanner, 2009	RR= 5,28	1,70-16,47	résultats basés sur 6 cas de cancer
Lerner-Geva, 2012	SIR= 1,0	0,59-1,57	suivi de 30 ans
Trabert, 2013	RR= 1,0	0,48-2,08	suivi de 30 ans

Note : RR = Risque Relatif ; SIR = Standardized Incidence Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau VI : Résultats des études de cohortes sur les FIV et le risque de cancer de l’ovaire

Etude, Année	SIR, HR OR ou RR	IC95%	Remarques
Venn, 1995	SIR= 1,7 RR= 1,45	0,55-5,27 0,28-7,55	comparé à la population générale comparé aux femmes non exposées
Venn, 1999	SIR= 0,88 SIR = 2,64	0,42-1,84 1,10-6,35	femmes dont l’infertilité est inexplicquée
Dor, 2002	SIR= 0,57	0,01-3,20	
Lerner-Geva, 2003	SIR= 1,67	0,02-9,27	cancers développés durant la première année de suivi exclus
Kallen, 2011	RR= 2,09	1,39-3,12	comparé aux femmes non traitées
Van Leeuwen, 2011	SIR= 3,54 SIR= 1,76	1,62-6,72 1,16-2,56	cancers invasifs de l’ovaire après 15 ans de suivi par rapport à la population générale tumeurs « borderline » de l’ovaire comparé à la population générale
Yli-kuha, 2013	OR= 2,57 OR= 1,68	0,69-9,23 0,31-9,27	cancers invasifs de l’ovaire tumeurs « borderline » de l’ovaire
Brinton, 2013	HR= 1,58 HR= 1,78	0,75-3,29 0,76-4,13	femmes ayant eu recours ≥ 4 tentatives de FIV

Note : SIR = Standardized Incidence Ratio ; HR = Hazard Ratio ; OR = Odds Ratio ; RR = Risque Relatif
IC95% = Intervalle de confiance à 95%

2.5 Synthèse

Les résultats des principales études semblent contrastés, mais les dernières études publiées se montrent rassurantes quant au risque de cancer de l’ovaire suite à une stimulation ovarienne, puisqu’elles sont conçues de manière à éviter l’interrelation avec de potentiel biais issus de la méthodologie des études, mais aussi de facteurs de risque négligés.

3. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. [16]

3.1 Présentation de l'étude

Cet article a été réalisé en 2013, par The Cochrane Collaboration à partir d'études publiées et non publiées de 1990 à 2013.

3.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette revue est d'évaluer le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées par stimulation ovarienne pour infertilité.

3.3 Matériel et méthodes

Les bases de données utilisées sont la base de données de la Cochrane, MEDLINE ou encore EMBASE .

Les études non publiées ont été recherchées grâce aux bibliographies des études publiées mais aussi grâce à différents sites (the MetaRegister, Physicians Data Query, ZETOC, WorldCat Dissertations).

Il n'y a eu aucune restriction de langue. Les collectes de données et les analyses des articles ont été réalisées par deux spécialistes indépendants. En cas de désaccord, un troisième spécialiste était sollicité.

Une méta-analyse n'a pas été possible car les études sélectionnées étaient trop hétérogènes cliniquement et méthodologiquement.

Les études incluses dans cet article sont des essais randomisés, des études non randomisées et des séries de cas de plus de 30 participants. La population retenue est constituée de femmes âgées d'au moins 18 ans avec au moins un ovaire. Les cas de cancers invasif ou de tumeurs « borderline » doivent être histologiquement confirmés.

Sont exclus les articles traitant de moins de 30 personnes, les études basées sur des reports de cas, les études dont le diagnostic de cancer n'a pas été confirmé de manière histologique, ainsi que les études dont les données recueillies par les patientes n'étaient pas exhaustives.

Par ailleurs, les auteurs ont retenus les études dont les femmes ont été stimulées par les médicaments suivants : citrate de clomifène, LH, FSH, des modulateurs aux récepteurs œstrogéniques, hCG, les agonistes ou les antagonistes de la GnRH et les hormones de croissance.

Les groupes de comparaison sont des femmes qui n'ont pas été stimulées par les traitements mentionnés ci-dessus ainsi que la population générale.

Les critères extraits de ces études sont les données relatives au patient : âge, parité, le diagnostic médical de l'infertilité, âge des premières règles, l'histoire familiale du cancer de l'ovaire, les interventions faites (traitement, dosage, et nombre de cycles stimulés). Les risques d'éventuels biais, la durée du suivi, le type histologique du cancer de l'ovaire, le lieu de l'étude ainsi que la présence de facteurs pouvant être considérés comme facteur de confusion ont aussi été relevés.

Le risque de biais était élevé notamment dans les études non randomisées. Pour limiter les effets de ces risques ou de facteurs de confusions, les auteurs avaient différents critères pour évaluer les biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition et attribuaient à chaque étude une échelle (faible, moyen, élevé) du risque de biais.

Les études ont été analysées grâce au calcul de l'Odds Ratio (OR), du Risque Relatif (RR), du Hazard Ratio (HR) avec un intervalle de confiance à 95% ainsi que du Standardized Incidence Ratio (SIR). Néanmoins, les études étaient trop hétérogènes et les auteurs ont parfois préféré donner une description qualitative des différents traitements et de leurs effets selon les différents types de cancer de l'ovaire qu'ils pouvaient entraîner. Ils commentaient sur le risque de biais en désignant les éventuels facteurs pouvant induire une divergence entre les résultats des études.

3.4 Résultats

- Les études sélectionnées

Les auteurs ont identifiés 14 études de cohortes et 11 études cas témoins correspondant à leurs critères d'inclusion.

Les études de cohortes, ont toutes été conduites entre 1960 et 2009. Ce sont toutes des études rétrospectives. Toutes les femmes incluses étaient hors période pré-ménopausique ou n'avaient pas de ménopause prématurée. Elles avaient au moins un ovaire fonctionnel et ne devaient pas avoir de cancer de l'ovaire au début de l'étude. Les principaux traitements évalués ont été le clomifène, hCG, hMG, la GnRH ou encore les gonadotrophines utilisées seules ou en association. Dans dix études, le nombre de cycles stimulés et la dose utilisée n'étaient pas reportés. La plupart des études ont comparé les résultats des femmes stimulées à la population générale. Au niveau du temps de suivi, seules huit études ont été suivies sur une période de plus de 10 ans et une seule a été conduite pendant 30 ans.

En ce qui concerne les études cas-témoins, elles ont été conduites entre 1994 et 2008. Dix études ont comparé leurs cas à des témoins provenant du même hôpital ou de la population générale de la même aire géographique. Une étude a pris les mêmes contrôles qu'une autre étude sur le cancer du sein. Seules deux études ont reporté le nombre de cycles stimulés et cinq études ont reporté les traitements utilisés. Il s'agit du clomifène, hCG, hMG et les gonadotrophines utilisés seuls ou en association. Dans quatre études, le temps de suivi était le même entre les cas et les témoins ; dans deux études cela n'a pas été reporté. Dans les autres études le temps de suivi divergeait entre les cas et les témoins.

Etant donné qu'aucune des études n'était randomisée et que leur qualité était variable, les auteurs ont considéré toutes les études comme à risque de biais.

Les résultats des études de cohortes et cas témoins ont été ajustés pour des facteurs de risques qui pouvaient être d'éventuels facteurs de confusion. Presque toutes ont été ajustées pour l'âge, cependant certaines études ne l'ont pas été pour des facteurs que d'autres études ont pris en compte comme l'endométriose, les problèmes tubaires, les conditions socio-économiques...

Dans les études de cohortes, la « mise en aveugle » des spécialistes à la présence ou non de cancer de l'ovaire n'a pas été certifiée. Dans les cas-témoins, la moitié des études n'avaient pas fait de « mise en aveugle » sur la présence ou non de cancer de l'ovaire et dans la seconde moitié la méthode n'était pas claire.

En ce qui concerne le recueil des données, dans le cas des études de cohortes, il a été fait principalement sur les dossiers médicaux. Une seule étude s'est uniquement servie de questionnaires, alors qu'une autre a utilisé des questionnaires en plus du recueil sur dossiers. Pour les cas-témoins, deux études se sont servies exclusivement des dossiers médicaux, alors que les autres ont complété leurs données manquantes à l'aide de questionnaires.

- Cancer invasif de l'ovaire

Les résultats des études incluses concernant le cancer invasif de l'ovaire, montrent que plusieurs études ont évalué ce risque en ne faisant pas de différence entre les types de traitements investigués. Cinq de ces études ont calculé le SIR et seulement trois d'entre elles ont calculé le risque en tenant compte du nombre de cycles stimulés. Il en est ressorti aucune différence significative. Deux études ont présenté leurs résultats en séparant les différents types de cancers (Sanner, 2009 et Van Leeuwen, 2011).

Il faut noter que neuf études de cohortes et sept études cas-témoins n'ont pas trouvé de différence significative du risque. Les études cas-témoins étaient comparées à des femmes non traitées du même âge. Une seule étude de cohortes a trouvé un risque de cancer de l'ovaire significativement augmenté (Kallen, 2011). (Tableau VII)

En ce qui concerne les femmes stimulées à l'aide du citrate de clomifène, une seule étude a montré un risque significativement plus élevé, mais celle-ci a en même temps évalué le risque de tumeurs « borderline » et les résultats n'ont pas été présentés en différenciant le type de tumeur (Rossing, 1994). De même que deux études de cohortes n'ont pas trouvé de différence de risque en comparaison avec des femmes infertiles non stimulées et trois études ont calculé le SIR dont une étude avec plus de 30 ans de suivi. Aucune d'entre elles n'a montré de risque augmenté de cancer invasif de l'ovaire. Par ailleurs, les cinq autres études cas-témoins qui ont étudié les effets du citrate de clomifène comparé à des femmes d'un âge similaire non traitées, n'ont pas mis en évidence de différence de risque. (Tableau VIII)

Pour les femmes stimulées avec du citrate de clomifène et des gonadotrophines, aucune des études incluses n'a montré de risque significativement augmenté. Parmi les études de cohortes, deux études les comparaient par rapport aux femmes infertiles non traitées et une étude par rapport à la population générale. Les quatre études cas-témoins prenaient comme contrôles des femmes d'un âge similaire non traitées. (Tableau IX)

Enfin, pour les femmes stimulées uniquement avec des gonadotrophines, une seule étude a montré un risque significativement augmenté de cancer invasif de l'ovaire, les résultats étant ajustés pour l'âge et l'indication de traitement. Toutefois les auteurs restent vigilants car l'intervalle de confiance était large et cette étude n'était basée que sur six cas de cancer de l'ovaire chez des femmes exposées aux gonadotrophines. Les quatre autres études de cohortes n'ont pas montré de différence ; deux d'entre elles en comparaison avec la population générale et les deux autres en comparaison avec des femmes infertiles non traitées, l'une de ces deux dernières n'a pas mis en évidence une incidence de la dose et du nombre de cycles stimulés. Les six études cas-témoins n'ont pas montré de risque augmenté en comparaison avec des femmes du même âge non traitées. L'une d'entre elle a également étudié l'effet selon le nombre de cycles stimulés mais n'a pas mis de différence significative en évidence. (Tableau IX)

- Tumeurs « borderline »

Certaines études incluses ont dissocié leurs résultats selon les patientes présentant un cancer invasif de l'ovaire ou des tumeurs « borderline ». Pour ces dernières, leurs survenues ont été étudiées selon les différents traitements administrés.

Lorsque l'on ne fait pas de distinction entre les traitements, les auteurs ont trouvé de nombreuses études montrant un risque significativement plus élevé. En effet, pour les études de cohortes, deux études ont comparé les femmes stimulées à la population générale. (Sanner, 2009 et Yli-Kuha, 2012). L'une de ces études a trouvé un risque significativement plus élevé contrairement à l'autre. Les auteurs restent néanmoins vigilants car cette étude n'est basée que sur douze cas de tumeurs « borderline ».

La troisième étude de cohorte quant à elle, comparait les résultats des femmes stimulées à ceux de femmes infertiles non traitées. Cette étude a aussi montré un risque significativement plus élevé. Les trois études cas-témoins montrent aussi un risque augmenté. Ici aussi, les auteurs notent que les deux premières études ont des résultats comparables tandis que la dernière n'est basée que sur 4 cas de tumeurs « borderline » et n'a pu être comparé à aucun témoin, ce qui induit un intervalle de confiance très large. Enfin, seules trois de ces études ont calculé le risque des femmes stimulées uniquement avec du citrate de clomifène, par rapport à des femmes non traitées. Aucune de ces études n'a mis en évidence de risque augmenté.

(Tableau X)

Pour une stimulation à l'aide de citrate de clomifène associé à des gonadotrophines, ces mêmes études n'ont pas mis en évidence de risque augmenté. Cependant une étude a montré un risque significativement augmenté lorsque les femmes étaient stimulées uniquement à l'aide de gonadotrophines. Il s'agissait de stimulation au moyen de hMG ; les auteurs nous rendent attentif au fait que ces résultats ne sont basés que sur six cas de tumeurs « borderline » d'où un intervalle de confiance assez large donc peu concluant. (Tableau XI)

Tableau VII : Résultats relatifs au cancer invasif de l'ovaire pour tous les types de traitements stimulants l'ovulation

Etude, Année	OR ou SIR ajusté	IC95%	Remarques
Etudes de cohortes			
Potashnik, 1999	OR= 0,50	0,02-12,50	
Venn, 1999	SIR= 0,88	0,42-1,84	Pas de différence / nombre de cycles stimulés
Doyle, 2002	OR= 0,59	0,12-2,90	
Dor, 2002	SIR= 0,98	0,45-1,86	Pas de différence / nombre de cycles stimulés
Lerner-Geva, 2003	SIR= 1,67	0,02-9,27	
Dos Santos Silva, 2009	OR= 1,42	0,53-3,80	
Sanner, 2009	SIR= 1,19	0,54-2,25	
Kallen, 2011	OR= 2,09	1,30-3,36	
Van Leeuwen, 2011	SIR= 1,30	0,86-1,88	Pas de différence /nombre de cycles stimulés
Yli-Kuha 2012	OR= 2,25	0,59-8,58	
Etudes cas-témoins			
Franceschini, 1994	OR= 0,70	0,12-4,05	
Shushan, 1996	OR= 1,31	0,63-2,72	
Mosgaard, 1997	OR= 0,83	0,34-2,04	
Parazzini, 1997	OR= 1,10	0,40-3,02	
Parazzini, 2001	OR= 1,30	0,70-2,41	
Rossing, 2004	OR= 1,60	1,00-2,56	
Kurta, 2012	OR= 0,87	0,54-1,40	

Note : OR = Odds Ratio ; SIR = Standardized Incidence Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau VIII : Résultats relatifs au cancer invasif de l’ovaire en stimulant avec le citrate de clomifène

Etude, Année	OR, RR ou SIR ajusté	IC95%	Remarques
Etudes de cohortes			
Modan, 1998	SIR= 2,7	0,97-5,8	
Venn, 1999	SIR= 2,46	0,35-17,5	
Brinton, 2004	OR= 0,82	0,4-1,5	Pas de différence / dose et /nbr de cycles stimulés
Sanner, 2009	OR= 1,52	0,3-7,45	
Lerner-Geva, 2012	SIR= 1,33	0,57-2,63	Suivi des patientes depuis plus de 30 ans
Etudes cas-témoins			
Rossing, 1994	OR= 11,0	1,5-82	Résultats incluant les tumeurs « borderline »
Shushan, 1996	OR= 0,88	0,33-2,35	
Mosgaard, 1997	OR= 1,11	0,40-3,08	
Rossing, 2004	OR= 1,20	0,40-3,60	
Jensen, 2009	OR= 1,14	0,79-1,64	
Kurta, 2012	OR= 0,87	0,49-1,54	

Note : OR = Odds Ratio ; RR = Risque Relatif ; SIR = Standardized Incidence Ratio ;
IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau IX : Résultats relatifs au cancer invasif de l’ovaire en stimulant avec des gonadotrophines associées ou non au citrate de clomifène

Etude, Année	Citrate de clomifène + gonadotrophines		Gonadotrophines	
	OR ou SIR ajusté	IC95%	OR ou SIR ajusté	IC95%
Etudes de cohortes				
Venn, 1999	SIR= 0,77	0,19-3,07	SIR= 0,48	0,07-3,38
Brinton, 2004	OR=1,02	0,3-2,8	OR=1,09	0,4-2,8
Sanner, 2009	OR= 0,72	0,09-6,00	OR= 5,21	1,67-16,20
Van Leeuwen, 2011			OR = 2,26	0,78-6,55
Lerner-Geva, 2012			SIR= 0,74	0,01-4,12
Etudes cas-témoins				
Rossing, 1994			OR= 1,0	0,2-4,1
Shushan, 1996	OR= 1,42	0,65-3,10	OR= 3,19	0,86-11,82
Mosgaard, 1997	OR= 1,12	0,32-3,92	OR= 0,82	0,18-3,71
Rossing, 2004	OR= 1,00	0,40-2,50	OR= 1,0	0,4-3,0
Jensen, 2009			OR= 0,83	0,50-1,37
Kurta, 2012	OR=0,94	0,37-2,39	OR= 0,51	0,20-1,32

Note : OR = Odds Ratio ; SIR = Standardized Incidence Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau X : Résultats relatifs aux tumeurs « borderline » pour tous les types de traitements stimulants l’ovulation et pour une stimulation au citrate de clomifène

Etude, Année	Tous traitements		Citrate de clomifène	
	OR, HR ou SIR ajusté	IC95%	OR ajusté	IC95%
Etudes de cohortes				
Sanner, 2009	SIR= 2,62	1,35-4,58	OR= 3,06	0,69-13,68
Van Leeuwen, 2011	HR= 4,23	1,25-14,33		
Yli-Kuha, 2012	OR= 2,25	0,59-8,68		
Etudes cas-témoins				
Shushan, 1996	OR= 3,52	1,23-10,09	OR= 1,28	0,25-6,87
Mosgaard, 1998	OR= 2,19	1,24-3,85	OR= 0,80	0,19-3,38
Parazzini, 1998	OR= 2,75	1,5-51,60		

Note : OR = Odds Ratio ; HR = Hazard Ratio ; SIR = Standardized Incidence Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Tableau XI : Résultats relatifs aux tumeurs « borderline » en stimulant avec des gonadotrophines associées ou non au citrate de clomifène

Etude, Année	Citrate de clomifène + gonadotrophines		Gonadotrophines	
	OR ajusté	IC95%	OR ajusté	IC95%
Etudes de cohortes				
Sanner, 2009	OR= 2,70	0,58-12,65	OR= 1,11	0,12-10,17
Etudes cas-témoins				
Shushan, 1996	OR= 3,08	0,98-9,69	OR= 9,38	1,66- 52,08
Mosgaard, 1998	OR= 3,01	0,73-12,33	OR= 0,91	0,14-6,13

Note : OR = Odds Ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

3.5 Synthèse

Les auteurs n'ont pas trouvé de preuve évidente que les traitements stimulants de l'ovulation entraînent un risque augmenté de cancer invasif de l'ovaire. Par contre il pourrait y avoir un risque augmenté de tumeurs « borderline » pour les femmes infertiles traitées par FIV.

Néanmoins les auteurs restent vigilants quant aux résultats des études. En effet, aucune étude n'a été considérée comme à faible risque de biais. Toutes les études étaient rétrospectives, et souvent il y avait un manque de compatibilité entre les individus comparés, ce qui peut engendrer des facteurs de confusion non négligeables. De plus, le manque d'informations relatifs aux médicaments utilisés comme la dose, la durée du traitement ou encore le nombre de cycles stimulés, ainsi que les rares cas de cancers observés ont malheureusement conduit à des résultats difficilement interprétables. Certaines études ont ajusté leurs données selon les facteurs de confusion identifiés. Mais il n'est pas précisé si les données ont été ajustées au départ ou bien si ce sont les résultats qui ont été ajustés par la suite. Enfin, les études davantage fiables et à plus long suivi sont rassurantes, puisqu'elles n'ont pas détecté de différence entre les femmes exposées et non exposées. Les conclusions des auteurs sont en accord avec la majorité des revues et méta-analyses publiées traitant ce sujet.

ANALYSE-DISCUSSION

L'objectif principal de cette revue de la littérature était de déterminer si les femmes atteintes d'infertilité primaire ayant recours à la stimulation ovarienne sont plus à risque de développer un cancer de l'ovaire que les femmes non stimulées. Pour cela, nous avons étudié plusieurs critères au travers des articles sélectionnés. Ces critères comprenaient les types de médicaments employés, les doses utilisées, la durée d'exposition des patientes ainsi que les types de lésions retrouvés chez ces femmes.

Notre travail nous a permis de réaliser un état des lieux sur notre problématique. Notre sélection d'articles nous a permis d'aborder en détail la plupart des critères retenus. Cependant, les doses utilisées et la durée d'exposition aux médicaments ont été abordées partiellement, puisque peu d'études répertoriaient ces données. Les limites de notre travail se trouvent également dans l'interprétation des résultats. En effet, les femmes infertiles étant une population restreinte, le faible nombre de cas de cancer de l'ovaire identifié ne permettait pas d'avoir des études concluantes.

1. Analyse des articles sélectionnés

1.1 La forme des articles

Les trois articles sélectionnés ont été publiés dans les revues « Human Reproduction », « Journal of Ovarian Research » et « Cochrane Database of Systematic Reviews ». Ces articles sont issus de revues de qualité, puisque qu'elles ont des impacts factors compris entre 2,03 et 5,9 en 2013. [17]

Certains auteurs des articles se sont parfois cités eux-mêmes dans leurs références bibliographiques et les auteurs principaux de chaque article ont déjà fait des publications dans d'autres revues scientifiques, ce qui montre leur renommée dans ce domaine.

Les titres des articles sont en cohérence avec leur contenu et ils respectent tous la structure IMRAD.

Les objectifs de recherche ont été précisés au début de chaque article. Ils étaient adaptés à leur contenu, sauf pour l'article de Tomao [15] qui n'a pas détaillé les protocoles de stimulation utilisés, mais a exposé les résultats selon le type de médicament.

Les techniques employées pour la conduite de l'étude de Van Leeuwen [14] ainsi que les méthodes de sélection des études pour les deux autres articles ont toujours été précisées.

Les tests statistiques utilisés étaient appropriés selon le groupe de comparaison. Les auteurs ont choisis d'utiliser un intervalle de confiance à 95% et estimaient un résultat significatif lorsqu'il était supérieur à 1 et que l'intervalle de confiance n'incluait pas la valeur 1.

1.2 Qualité et validité des résultats

L'étude de Van Leeuwen [14] ainsi que toutes les études analysées dans les deux revues de la littérature sélectionnées ne trouvent pas des résultats similaires en ce qui concerne la question du risque du cancer de l'ovaire chez les femmes infertiles stimulées.

Ces études étaient toutes des études rétrospectives, donc de faible niveau de preuve scientifique. (Niveau 4) [18].

De plus, comme l'a montré la revue de la littérature de Rizzuto [16], aucune étude était considérée comme à faible risque de biais, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile ainsi que des conclusions incertaines.

Par exemple dans l'étude de Van Leeuwen [14], on voit que les auteurs ont évité un facteur de confusion en changeant de groupe les femmes qui étaient incluses initialement dans le groupe non-FIV et qui ont tout de même eu une FIV au cours des années suivantes. De même qu'ils ont cherché à avoir les informations manquantes aux dossiers médicaux par des questionnaires envoyés aux femmes. Ainsi, ils montrent la volonté d'avoir une population d'étude ajustée sur certains facteurs, au prix d'une perte de pertinence des résultats. Il est tout de même nécessaire que les variables en question soient mesurées de manière fiable et appropriée, ce qui est difficile compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude. Pour optimiser leurs résultats, les auteurs auraient pu calculer le nombre de cas qui leur est nécessaire pour conclure.

Dans cette même étude, il a été décrit que les femmes incluses dans le groupe non-FIV étaient en moyenne plus âgées de 2 ans que les femmes du groupe FIV. L'article de Rizzuto [16] a identifié plusieurs études cas-témoins où les témoins étaient issus de la population générale de la même aire géographique ou bien des mêmes cliniques d'où étaient issues les femmes représentant les cas. Ces critères peuvent être responsables d'un biais de sélection dans ces études.

Si l'on va plus loin dans l'analyse des populations, on peut noter que beaucoup de mesures avaient comme groupe de comparaison la population générale et seulement peu étaient comparées à des femmes infertiles non traitées. Si l'on prend comme exemple l'étude de Rossing, 1994 [19] décrite dans l'article de Tomao [15], les auteurs ont trouvés un risque significativement augmenté de cancer de l'ovaire lorsque les femmes étaient stimulées par du citrate de clomifène par rapport à la population générale. Cependant lorsque le groupe de comparaison était des femmes infertiles non traitées, même si le risque était augmenté, il était non significativement différent. Nous montrons ici la nécessité et l'importance d'avoir des populations comparables pour éviter au maximum d'éventuels facteurs de confusion.

Il faut néanmoins ajouter que les résultats non significativement différents des femmes infertiles stimulées comparés à la population générale devraient aussi l'être s'ils sont comparés à des femmes infertiles non traitées, étant donné que l'infertilité est elle-même un facteur de risque de cancer de l'ovaire.

Donc même si la population générale n'est pas comparable aux femmes infertiles traitées, des résultats non significativement différents seront rassurant en ce qui concerne le lien entre la stimulation ovarienne et le risque de cancer de l'ovaire.

Dans la volonté d'avoir des groupes comparables, certains auteurs ont ajusté leurs données en fonctions de potentiels facteurs de confusion comme l'âge ou les causes d'infertilité. Comme les femmes infertiles ont un taux de grossesse plus faible que la population générale et la nulliparité étant un facteur de risque de cancer de l'ovaire, il était important d'ajuster les données pour la parité. Ceci a été fait pour la plupart des études de la revue de Rizzuto [16]. Cependant, certaines études n'étaient pas ajustées pour les mêmes facteurs et il n'était pas précisé si les données avaient été ajustées initialement ou au moment des résultats.

Si l'on compare les tests statistiques des études incluses dans les revues de Tomao [15] et Rizzuto [16], on peut remarquer qu'ils ne sont pas strictement similaires. Les auteurs de la revue de Tomao [15] n'ont pas interprété les résultats ajustés des études, ce qui pourrait entraîner ces fluctuations. C'est pourquoi on peut trouver des résultats significativement augmentés dans la revue de Tomao [15] alors qu'ils ne l'étaient pas dans la revue de Rizzuto [16].

Remarque : En comparant les tableaux, on peut voir que l'étude de Jensen, 2009 est référencée comme étant une étude de cohortes dans la revue de Tomao [15] alors qu'elle est en vérité une étude cas-témoins comme l'a référencé Rizzuto [16].

Parmi les études sélectionnées, nous n'avons pas identifié de biais de détection. En effet, dans l'étude de Van Leeuwen [14], les cas de cancers invasifs de l'ovaire et des tumeurs « borderline » devaient être confirmés histologiquement. Par contre, ce critère n'était pas précisé dans la revue de Tomao [15]. Cependant, presque la totalité des études incluses dans cette revue l'étaient aussi dans celle de Rizzuto [16]. Or dans cette dernière, la confirmation histologique des lésions faisait partie des critères d'inclusion des études.

Par ailleurs, nous pouvons remarquer que la « mise en aveugle » ou « blinding » des spécialistes à la présence ou l'absence de cas de cancer de l'ovaire n'a pas été pratiquée. Les auteurs de la revue de Rizzuto [16] ont identifié cinq études cas-témoins où cela n'était pas clairement précisé, mais toutes les autres études incluses ne l'ont pas pratiqué. Ce manque de « mise en aveugle » pourrait être à l'origine d'un biais d'évaluation.

Nous avons identifié un biais d'attrition et de report sélectif de données dans les études. Dans la revue de Rizzuto [16], on voit que le recueil des données est très hétérogène. Il se fait grâce aux dossiers médicaux mais aussi par questionnaire. Les auteurs ont identifié un biais d'attrition non négligeable puisque six études ont analysé moins de 80% de l'échantillon de base. L'étude de Van Leeuwen [14] en fait partie et montre des taux de non-réponse très élevés pour le groupe non-FIV par rapport au groupe FIV. Nous pouvons expliquer ce phénomène selon l'hypothèse que ces femmes se sentent moins impliquées puisqu'elles n'ont pas eu de traitement.

Par ailleurs, dans six études de cohortes de la revue de Rizzuto [16], il n'est pas spécifié si tous les médicaments ont été investigués ou s'il y a eu disparité entre les médicaments investigués et ceux analysés, d'où un possible report sélectif de données.

Un biais de suivi pourrait aussi être responsable des disparités entre les études. Nous pouvons identifier ce biais au sein des études de cohortes par un temps de suivi différent pour le groupe exposé et le groupe non-exposé. Par exemple dans l'étude de Van Leeuwen [14], les femmes non traitées ont été suivies en moyenne 2 ans de plus que les femmes stimulées. Par ailleurs, le biais de suivi peut se manifester par un temps de suivi des études de cohortes pas assez long. Le cancer de l'ovaire a tendance à se développer après la ménopause, donc chez des femmes âgées. Le cancer n'a peut-être pas le temps de se développer lors du temps de suivi, réduisant le nombre de cas de cancer reporté. Seules deux études (Lerner-Geva, 2012 [20] et Trabert, 2013 [21]) ont plus de 30 ans de suivi.

Dans l'étude de cohortes de Van Leeuwen [14], le risque de cancer de l'ovaire était étudié sur des groupes qui avaient pu bénéficier d'une FIV en comparaison avec des femmes qui n'avaient pas pu en bénéficier. Or, lors d'une FIV, le fait de ponctionner les ovocytes n'entraîne pas de « cicatrices » à la surface de l'ovaire. Ces « cicatrices » se font au moment de l'ovulation, lors de l'expulsion de l'ovule à travers la paroi de l'ovaire. La ponction ovarienne pourrait réduire la spécificité d'une éventuelle relation entre les produits utilisés et le risque de lésions malignes de l'ovaire.

D'autre part, la revue de Tomao [15] dans ses résultats sur l'utilisation du citrate de clomifène, a montré que l'étude de Trabert, 2013 [21] a trouvé un risque augmenté de cancer de l'ovaire pour les femmes qui restent nulligravide malgré l'administration de citrate de clomifène. Ici, il n'y a pas de ponction d'ovocytes. Le traitement au citrate de clomifène est suivi d'un rapport sexuel programmé. Nous pouvons donc supposer que les ovulations incessantes des ovocytes matures stimulés par le citrate de clomifène et les « cicatrices » résultant de l'expulsion des ovocytes à travers l'épithélium ovarien, seraient à l'origine du risque significativement augmenté de cancer de l'ovaire outre le fait que cela puisse être lié à la molécule du médicament. Ces facteurs pourraient alors constituer un biais de confusion.

Par ailleurs, dans l'étude de Van Leeuwen [14] le risque de tumeurs « borderline » durant la première année après la FIV était considérablement augmenté. Dans cette étude et dans plusieurs études des revues de Tomao [15] et Rizzuto [16], les cas de cancers révélés avant une année de traitement étaient exclus. Les auteurs pensent que cette augmentation est due à une surveillance médicale augmentée des femmes traitées, et que ces cellules malignes trouvées durant la première année de traitement sont dues à des différenciations de cellules en tumeurs que la stimulation a induit en croissance. De fait, certains auteurs ont donc évité un biais de surveillance. Ceci n'a pas été fait pour toutes les études et on peut se demander par la même occasion si les femmes non traitées bénéficiaient de la même surveillance que les femmes stimulées, ceci pouvant aussi entraîner un biais de surveillance.

Enfin, nous pouvons nous poser la question d'un éventuel biais de publication. En effet, Les études qui ne trouvaient pas de différence significative ont pu ne pas être publiées car considérées comme peu importantes. Le biais de publication serait donc en faveur des études qui ont trouvé une différence significative et surestimerait le risque des produits de

stimulation sur le cancer de l'ovaire. Sur les deux revues de la littérature sélectionnées, seule celle de Rizzuto [16] a limité ce biais en incluant des études publiées et non publiées.

Les études rétrospectives ont été préférées pour étudier le lien entre la stimulation ovarienne et le risque du cancer de l'ovaire, puisque les cas de cancers de l'ovaire sont rares. Leurs limites sont qu'elles ne permettent pas de faire du «blinding» et par conséquent ne permettent pas de randomiser les participants et leurs données. Il en résulte une difficulté à contrôler les différents biais.

2. Discussion des critères d'évaluation

Les différents critères d'évaluation choisis ont été abordés dans les articles sélectionnés. Cependant, quelques études ne répertoriaient pas les données nécessaires à l'analyse de certains critères. Ce manque impacte l'objectif principal de notre travail. Il en résulte des conclusions peu certaines.

2.1 Le type de médicament administré

Les principaux traitements analysés dans les études étaient le citrate de clomifène et les gonadotrophines. L'étude de Van Leeuwen [14] n'a pas différencié les traitements, mais a montré que les produits utilisés variaient en fonction des époques. Le citrate de clomifène était beaucoup utilisé dans les années 1960 alors que les gonadotrophines ont été introduites en 1980. Une même femme a donc pu être stimulée plusieurs fois mais avec des produits différents, ce qui rend l'interprétation des résultats selon des produits difficile. C'est pourquoi les auteurs de la revue de Rizzuto [16] ont séparé les résultats en fonction des femmes qui ont été stimulées à l'aide d'un seul produit ou celles qui avaient eu du citrate de clomifène et des gonadotrophines.

Les auteurs trouvent un risque de «tumeurs borderline» élevé lorsque l'on ne fait pas de distinction entre les traitements, mais ne trouvent pas de différence significative lorsque le citrate de clomifène et les gonadotrophines sont étudiés séparément. Une autre étude de la «Cochrane Database of Systematic Reviews» [22] montre que d'autres produits comme les agonistes ou antagonistes de la GnRH sont parfois utilisés en complément pour augmenter les chances d'aboutir à une grossesse. Il serait nécessaire de séparer les femmes ayant eu recours

à de tels traitements associés aux gonadotrophines, de celles qui n'en ont pas eu recours, puisque qu'ils pourraient être à l'origine des résultats trouvés.

D'après les résultats des études sélectionnées, certains auteurs trouvent un risque de cancer augmenté en utilisant du citrate de clomifène. Il s'agit de cas où l'utilisation de ce traitement était abusive ou de femmes qui sont restées nulligeste malgré le traitement. Le citrate de clomifène ayant été introduit plus tôt, les auteurs ont plus de recul sur celui-ci que sur les gonadotrophines.

2.2 Les doses utilisées

Dans le cas de l'utilisation de gonadotrophines pour stimuler l'ovulation, les doses utilisées n'ont pas été décrites dans les études. Ce critère est nécessaire à l'analyse du lien entre la stimulation ovarienne et le risque de cancer de l'ovaire.

L'étude de la Cochrane Review [22] démontre que les protocoles à faibles doses sont recommandés puisque le taux de grossesse ne diffère pas de ceux des protocoles à doses élevées. De plus, les faibles doses limitent les effets indésirables comme le syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou encore les grossesses multiples. Il n'y a donc aucun intérêt à opter pour des protocoles à fortes doses de gonadotrophines. Si les centres pratiquant la stimulation ovarienne répertoriés dans les études suivaient les recommandations, la pratique des protocoles à fortes doses ne devait pas se présenter. Il est néanmoins nécessaire de le mentionner dans les études.

2.3 La durée d'exposition

En ce qui concerne l'exposition aux produits de stimulation, l'étude de Van Leuwen [14] n'a pas trouvé de risque augmenté selon le nombre de cycles stimulés, du nombre d'ovocytes obtenus après la ponction ainsi que selon le nombre d'ampoules de gonadotrophines utilisé. Cependant pour les deux premiers paramètres, il n'était pas spécifié pour quels traitements cela avait été étudié. Dans les autres études, le critère de la durée d'exposition n'était pas systématiquement répertorié.

Dans le cas de l'utilisation des gonadotrophines, la loi française limite le remboursement des techniques de PMA à 4 tentatives de FIV ou à 6 IUI. Ceci limite fortement la durée d'exposition mais cette restriction n'est pas appliquée dans d'autres pays. De même que la durée d'exposition au citrate de clomifène est limitée aux vues des recommandations. Cependant son utilisation n'est pas encadrée par la loi comme les techniques de PMA, et des

études montre qu'il est parfois mal utilisé en médecine de ville [23]. De plus, il a été montré dans une étude [19] qu'une utilisation de citrate de clomifène d'une durée de 12 cycles ou plus était associée à un risque augmenté de cancer de l'ovaire. Il est donc nécessaire que les données sur la durée d'exposition soient répertoriées dans les études.

2.4 Les types de lésions retrouvées

Ce critère n'était pas analysé dans les anciennes études contrairement aux récentes. En effet, ces dernières ont différencié la survenue du cancer invasif de l'ovaire aux tumeurs « borderline » de l'ovaire. Il se trouve que les tumeurs « borderline » sont plus fréquentes que les cas de cancer. Celles-ci sont non-létales mais peuvent dégénérer en cancer invasif de l'ovaire si une exérèse n'a pas eu lieu. Les tumeurs « borderline » seraient davantage fréquentes chez les femmes ayant recours à une FIV entre 1-10 ans de suivi ainsi que celles qui restent nulligravides malgré le traitement [14]. L'étude de Sanner, 2009 montre qu'elles seraient plus fréquentes chez les femmes traitées avec du citrate de clomifène associé ou non aux gonadotrophines, ceci comparé à la population générale [15], mais ne retrouve pas ces résultats en comparant avec des femmes infertiles non traitées [16].

Une approche plus rigoureuse aurait classé histologiquement les cas de cancers et de tumeurs « borderline » de l'ovaire dans les différents sous-types existants (ANNEXE I).

Par exemple, ceci pourrait être entrepris pour connaître les étiologies à risque pour chaque sous-type de cancer.

3. Autres facteurs à risque de cancer de l'ovaire

S'il est admis que des facteurs comme l'âge ou la parité influencent le risque de cancer de l'ovaire, des études ont identifié d'autres facteurs pouvant être à l'origine de ce cancer. Il est indispensable de prendre ces facteurs en compte dans la sélection des patientes afin d'éviter tout facteur de confusion.

3.1 Les mutations des gènes BRCA1/BRCA2 (Breast cancer 1, Breast cancer 2)

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Ils interviennent dans la réparation de l'ADN. Environ 2% des femmes ont des mutations de ces gènes et sont prédisposées génétiquement au cancer du sein et de l'ovaire. La survenue d'un cancer est variable selon le gène muté et l'histoire familiale. Tous les individus porteurs de mutations de ces gènes ne développeront pas systématiquement un cancer. [24]

Les mutations de ces gènes se transmettent selon un mode autosomique dominant. La pénétrance de ces gènes étant élevée, elle expliquerait la forte agrégation familiale de cancer de l'ovaire [25]. Les mutations du gène BRCA1 seraient responsables d'un risque de cancer de l'ovaire de 39 à 46% alors que le risque attribué aux mutations du gène BRCA2 serait moindre, évalué à 20%. De plus, lorsque des tests génétiques sont investigués chez une femme ayant un cancer de l'ovaire sans antécédents familiaux, dans 5 à 8% des cas elle est porteuse de mutations sur l'un des deux gènes. [26]

Selon une étude parue dans « The American Journal of Human Genetics » [27], il n'y a pas de mutations de ces gènes retrouvés dans les cas des tumeurs « borderline » de l'ovaire. Par contre, en cas de cancer invasif de l'ovaire, les auteurs trouvent dans 11,7% des cas, des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. Les mutations du gène BRCA1 seraient responsables dans 83% des cas d'un cancer de l'ovaire survenant avant 50 ans. Dans la même revue, est parue l'étude de Antoniou, 2003 [28], qui montre que le risque de cancer de l'ovaire à 70 ans est de 39% en cas de mutations sur le gène BRCA1 alors qu'il est de 11% pour le gène BRCA2.

De plus, selon de récentes études [29], les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA seraient à risque d'insuffisance ovarienne prématurée. Les patientes doivent être averties afin de ne pas différer une éventuelle grossesse. Les techniques de PMA ne représentent pas de risque augmenté de cancer de l'ovaire pour ces femmes.

Ainsi, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont un paramètre non négligeable à prendre en compte dans les études évaluant le risque de cancer de l'ovaire chez des femmes ayant eu recours à la stimulation ovarienne.

3.2 Les causes d'infertilité

Dans la plupart des études incluses dans les revues de Tomao [15] et Rizzuto [16], les auteurs ne classaient pas les femmes infertiles selon les différentes étiologies d'infertilité possibles.

L'étude de Van Leeuwen [14] qui mesurait l'incidence du cancer de l'ovaire chez les femmes ayant bénéficié d'une FIV, a conclu que les femmes traitées qui présentaient de l'endométriose avaient un risque plus élevé de cancer invasif de l'ovaire par rapport à la population générale (SIR = 3,05 ; 95%IC : 1,63-3,25). On retrouve des résultats similaires dans l'étude de Brinton, 2004 [30] qui étudie le risque de cancer de l'ovaire en fonction du type et des causes d'infertilité. Dans cette étude, les auteurs montrent que l'endométriose elle-même est un facteur de risque de cancer de l'ovaire, puisque les femmes qui en présentent ont un risque significativement plus élevé de cancer de l'ovaire que la population générale (SIR = 2,48 ; 95%IC : 1,3-4,2). Ce risque est davantage élevé pour les femmes atteintes d'infertilité primaire et d'endométriose (SIR = 4,19 ; 95%IC : 2,0-7,7). L'endométriose qui touche 30-40% des femmes infertiles augmente le risque de survenue du cancer de l'ovaire de 26% par rapport aux femmes infertiles qui n'en présentent pas (RR = 2,72 ; 95%IC : 1,1-6,7).

D'autre part, les résultats de l'étude de Van Leeuwen [14], montrent que les femmes infertiles qui ont des problèmes tubaires sont plus à risque d'avoir des tumeurs « borderline » de l'ovaire comparé à la population générale. L'étude de Brinton, 2004 [30], ne différencie pas les types de tumeurs, mais trouve tout de même que les femmes atteintes d'infertilité primaire et de problèmes tubaires ou d'adhérences pelviennes ont un risque augmenté par rapport à la population générale (SIR = 3,24 ; 95%IC : 1,6-6,0). Ce risque restait élevé mais non significatif lorsque ces femmes étaient comparées à des femmes infertiles (RR = 1,56 ; 95%IC : 0,7-3,7). Les auteurs émettent l'hypothèse que c'est l'inflammation résultante de ces phénomènes qui pourrait être responsable d'un risque augmenté de tumeurs frontières.

D'après ces deux études, les autres causes d'infertilité ne seraient pas des facteurs de risques pour le cancer de l'ovaire. Néanmoins, il serait judicieux que les études qui évaluent le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes infertiles primaires stimulées, classent les femmes incluses selon les étiologies d'infertilité, puisque l'endométriose est un facteur de confusion qui pourrait surestimer ce risque.

3.3 Toxiques et substances à risques

Certaines substances peuvent jouer un rôle dans l'apparition du cancer de l'ovaire. Il existe trois facteurs de risque reconnus qui sont à risque de cancer de l'ovaire. Il s'agit de l'amiante, du tabagisme et du traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause.

Au sujet de l'amiante, une méta-analyse récente [31] montre que le risque de cancer de l'ovaire des femmes exposées augmente de 77% par rapport aux femmes non exposées. L'exposition de ces femmes est d'ordre professionnel ou environnemental. Depuis quelques années, il y a eu en France de nouvelles réglementations de la valeur limite d'exposition à l'amiante [32] ainsi qu'une prise en charge adéquate des personnes exposées [33]. Même si en France, l'exposition à l'amiante demeure un enjeu de santé publique, 125 millions de personnes dans le monde y sont toujours exposées [34]. A propos du tabagisme, une étude du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) montre que seul le tabagisme actif est à risque [35]. Enfin, un THS de la ménopause augmenterait le risque de cancer de l'ovaire de 44% et serait à l'origine de 1/20 des cas de cancer de l'ovaire [36].

D'autres facteurs comme l'indice de masse corporel (IMC), la sédentarité, l'utilisation de talc sur les zones génitales ou encore l'utilisation de pesticides, d'hydrocarbures aromatiques ou de solvants sont suspectés d'être à risque de cancer de l'ovaire. Cependant, les données disponibles actuellement sont insuffisantes pour établir un lien entre ces facteurs et le cancer de l'ovaire. [37]

CONCLUSION

L'infertilité est un phénomène qui concerne toutes les populations et recense des étiologies multiples. Les traitements de l'induction de l'ovulation et les techniques de PMA se sont considérablement développés ces dernières années et représentent aujourd'hui 5 % des naissances en France.

Bien que l'infertilité soit un facteur de risque au cancer de l'ovaire, nous nous sommes demandé si la stimulation ovarienne pouvait augmenter ce risque chez des femmes atteintes d'infertilité primaire. Notre réflexion nous a mené à étudier les types de médicaments, la dose et la durée d'exposition, ainsi que les types de lésions retrouvés chez ces femmes.

Nos recherches et notre sélection d'articles ne nous ont pas permis de mettre en évidence un risque augmenté de cancer de l'ovaire en cas de stimulation ovarienne chez les femmes ayant une infertilité primaire. La majorité des études se montraient rassurantes, cependant, certaines études ont trouvé des résultats significativement augmentés concernant le risque de tumeurs « borderline » de l'ovaire. Chez les femmes traitées par FIV, ce risque serait principalement augmenté en début de suivi alors qu'après un suivi de 15 ans, le risque serait augmenté pour le cancer invasif de l'ovaire. Les femmes stimulées par du citrate de clomifène pendant 12 cycles ou plus, ou celles restant nulligeste malgré un traitement par citrate de clomifène seraient davantage à risque de cancer de l'ovaire. Néanmoins, les recommandations actuelles d'utilisation du citrate de clomifène ainsi que les restrictions de remboursement des FIV par la sécurité sociale rendent ces situations peu probables en France. De plus, la conception et la méthodologie des études rétrospectives limitent la validité des résultats, car de nombreux biais ont été identifiés. D'autres facteurs comme les mutations des gènes BRCA1/BRCA2, l'endométriose ou encore l'exposition à l'amiante, au tabac et au THS devraient être systématiquement répertoriés, puisqu'ils influencent la survenue d'un cancer de l'ovaire. Notre travail ne nous permet pas d'apporter de réponse définitive à la problématique posée. Des études d'une plus grande envergure avec un niveau de preuve scientifique plus important doivent être entreprises afin de limiter les biais, et de déterminer avec certitude le lien entre la stimulation ovarienne et le risque de cancer de l'ovaire.

Nous pouvons poursuivre notre réflexion en étudiant la possibilité de proposer aux femmes infertiles, un dépistage précoce des lésions malignes de l'ovaire. Les techniques d'imagerie et de marqueurs du cancer de l'ovaire comme le CA-125, le CA-19 ou encore l'alpha-foeto-protéine et l'hCG ont déjà été envisagés, mais les études à ce sujet n'en montrent pas l'efficacité. Cette perspective de dépistage précoce serait intéressante dans le cadre d'une amélioration de la prise en charge et d'une diminution de la mortalité de ces femmes déjà à risque de cancer de l'ovaire.

REFERENCES

- [1] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF)
Dossier de presse fertilité. [Internet] [consulté le 19.08.14]
Disponible sur:
< http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/091126_fertilite_doss_presse.pdf >
- [2] Institut de Veille Sanitaire (InVS). Hill C, Doyon F, Mousannif A. Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Saint-Maurice, mai 2009, 272p.
- [3] Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Gynécologie, infertilité et cancers. [Internet] [consulté le 19.09.14]
Disponible sur: < <http://apps.who.int/rhl/gynaecology/fr/> >
- [4] Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Jürgen T, Freundl G.
Definition and prevalence of subfertility and infertility. Human Reproduction 2005;20:1144-47.
- [5] Institut National de la Santé Et de la Recherche Médical (Inserm)
Les troubles de la fertilité, état des connaissances et pistes pour la recherche [Internet]
Disponible sur : [consulté le 19.08.14]
< <http://www.fiv.fr/media/Rapport-infertilite-INSERM.pdf> >
- [6] Agence de la biomédecine [Internet]
Disponible sur: [consulté le 19.08.14]
< <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm> >
- [7] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)
Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines, Recommandations, Actualisation. Avril 2007.
- [8] Haute Autorité de Santé (HAS)
Clomid, 50 mg, comprimé. Commission de la transparence, Avis, 4 février 2009.

- [9] Thériaque.
Clomid 50mg cpr - Monographie spécialité. [Internet] [consulté le 25.09.14]
Disponible sur:
< <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=5917> >
- [10] Haute Autorité de Santé (HAS)
Clomid, 50 mg, comprimé. Commission de la transparence, Avis, 5 mars 2014.
- [11] Faculté de Médecine de Strasbourg
Polycopie: Module 10, Cancérologie clinique onco-hématologique, Année 2005-2006. [Internet] [consulté le 28.09.14]
Disponible sur:
< http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE10/document/Cancer_ovaire.pdf?cidReq=MODULE10 >
- [12] Haute Autorité de Santé (HAS), Institut National du Cancer (INCa)
Guide affection longue durée, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'ovaire. Janvier 2010. [Internet] [consulté le 28.09.14]
Disponible sur:
< http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald30_gm_k_ovaire_vd_2010-02-11_15-00-56_15.pdf >
- [13] Guastalla J-P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer-Verlag France, 2006. Collection oncologie pratique. 630p.
- [14] Van Leeuwen F, Klip H, Mooij T, et al. Risk of borderline and invasive tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Human Reproduction* 2011;26:3456-65.
- [15] Tomao F, Lo Russo G, Spinelli G, Stati V et al. Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk. *Journal of Ovarian Research* 2014,7:51.

- [16] Rizzuto I, Behrens R, Smith L. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2013,8, CD008215.
- [17] Impact Factor [Internet]
Disponible sur : < <http://hepatoweb.com/impactfactor.php> >
[consulté le 21.01.15].
- [18] Haute Autorité de Santé (HAS)
Etat des lieux, Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Avril 2013. [Internet] [consulté le 21.01.15]
Disponible sur:
< http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf >
- [19] Rossing M, Daling J, Weiss N, Moore D, Steven G. Ovarian Tumors in a Cohort of Infertile Women. *The New England Journal of Medicine* 1994;331:771-76.
- [20] Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, Blumstein T, Mashiach S, Lunenfeld B. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecological Endocrinology*, 2012;28(10):809-14.
- [21] Trabert B, Lamb E, Scoccia B, Moghissi K, Westhoff C, Niwa S, Brinton L. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertility and Sterility* 2013;100(6) :1660-66.
- [22] Cantineau A, Cohlen B. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, 2, CD005356
- [23] Bigouroux V, Roussel H, Souche A, Bourrel R, Sciortino V. Utilisation du citrate de clomifène en médecine de ville dans la région Midi-Pyrénées : qualité du bilan explorant la stérilité, de la prescription et de la surveillance du traitement. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2004;32(11):954-60.

- [24] Institut National du Cancer (INCa)
Les prédispositions génétiques - Facteurs de risque - Cancer du sein - Les cancers –
Info patient. [Internet] [consulté le 1.02.15]
Disponible sur:
< <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/les-predispositions-genetiques#mutations> >
- [25] Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS). Contribution des analyses moléculaires des gènes BRCA1/2 à l'évaluation du risque de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire : rapport sommaire. Montréal, Mars 2006.40p.
- [26] Amram-Benamran M, Cochet S, Sappino A, Petignat P. Dépistage du cancer de l'ovaire : recommandations pour la pratique clinique. Revue médicale suisse 2010;6:1062-68.
- [27] Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. The American Journal of Human Genetics 2001;68:700-10.
- [28] Antoniou A, Pharoah P, Narod S, Risch H, Eyfjord J, Hopper J, 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. The American Journal of Human Genetics 2003;72(5):1117-30.
- [29] Shurshalina A. « Era of new diagnostic approaches :BRCA1 and BRCA2 genes». The Laboratorian, 2014;7(1):2-3.
- [30] Brinton L, Lamb E, Moghissi K, Scoccia B et al. Causes of infertility and ovarian cancer. Fertility and Sterility 2004;82(2):405-14.
- [31] Camargo M, Stayner L, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers P, Landrigan P. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. Environ Health Perspect 2011;119(9):1211-7.

- [32] Institut National de la Santé Et de la Recherche Médical (Inserm)
Expertises collectives. [Internet] [consulté le 1.02.15]
Disponible sur:
<[http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/\(offset\)/10](http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/(offset)/10)>
- [33] Haute Autorité de Santé (HAS), Institut National du Cancer (INCa)
Guide patient, affection de longue durée, La prise en charge d'un cancer de l'ovaire.
Juin2010. [Internet] [consulté le 7.02.15]
Disponible sur:
< <http://www.cancer-environnement.fr/LinkClick.aspx?fileticket=nv2zYDYCUt0%3d&tabid=220&mid=1163> >
- [34] Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Amiante: éliminer les maladies liées à l'amiante. [Internet] [consulté le 7.02.15]
Disponible sur: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs343/fr/> >
- [35] Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. A review of human carcinogenes – Part E : tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. The Lancet Oncology 2009,10(11):1033-34.
- [36] Haute Autorité de Santé (HAS)
Commission de la transparence, Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause, Rapport d'évaluation, 28 mai 2014.
- [37] Cancer et environnement
Risque cancer des ovaires, risque tumeur des ovaires. [Internet] [consulté le 1.02. 15]
Disponible sur: < <http://www.cancer-environnement.fr/220-Ovaire.ce.aspx> >

ANNEXE

ANNEXE I : Classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) des tumeurs de l'ovaire et sa correspondance avec la classification TNM (tumeur-ganglion-métastase). (2002)

Stades FI G O	Classification TNM		Survie à 5 a ns ⁵
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires	84 %
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte	
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes	
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis	59 %
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes	
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens	
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales	35 %
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques	
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm	
IIIC	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales	
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)	22 %

⁵ Registre des tumeurs de l'Hérault (2005) - Expertise collective Cancers Pronostics à long terme. Inserm 2005