Titre : « Etiologie des cancers de l'ovaire, rôle des expositions environnementales et professionnelles »

Contexte :

Les cancers de l'ovaire constituent un enjeu majeur de santé publique avec chaque année, environ 320 000 nouveaux cas dans le monde (GLOBOCAN, 2022) et 5300 cas en France (INCa, 2024). Fréquemment diagnostiqués à des stades avancés, ils demeurent parmi les cancers gynécologiques de mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans inférieure à 30%. Le pronostic varie toutefois entre ses différents sous-types histologiques, suggérant des mécanismes étiologiques distincts. Les déterminants établis de ces cancers comptent notamment les mutations des gènes *BRCA1/2* dans près de 15% des cas (Kuchenbaecker, 2017), en particulier dans les carcinomes séreux de haut-grade, et l'exposition hormonale multifactorielle. Cette dernière est notamment allongée en cas de puberté précoce, de ménopause tardive, de traitement hormonal de la ménopause, ou raccourcie selon le nombre de grossesses, la prise d'une contraception hormonale, la réalisation d'une ligature des trompes ou d'une annexectomie. Des facteurs de risque spécifiques ont également été décrits, tels que le tabagisme ou l'endométriose, respectivement pour les sous-types mucineux, ou endométrioïdes et à cellules claires. En revanche, l'influence des expositions professionnelles, environnementales et domiciliaires restent cependant peu documentées, notamment en l'absence d'études étiologiques Françaises, et probablement sous-estimées, à l'exception notable de l'exposition à l'amiante, seul facteur professionnel avéré à ce jour (IARC, 2009).

Objectifs et méthodologie :

L'objectif global de cette thèse est d'étudier les liens entre cancers de l'ovaire et expositions professionnelles et environnementales à travers trois volets complémentaires. Le premier consistera en une approche géographique visant à détecter d'éventuels territoires présentant une sur ou sous-incidence, qui pourraient refléter des expositions environnementales différenciées suivant les territoires permettant de générer des hypothèses étiologiques qui pourront être ensuite explorées plus précisément dans le troisième volet. Le second volet s'appuiera sur les données de la cohorte d'affiliés MSA en population générale AGRIculture & CANcer (Levêque-Morlais, 2015) comportant notamment une large population d'agricultrices et de salariées agricoles (près de 80 000 femmes). Cette cohorte compte plus de 320 cas incidents de cancers ovariens déjà identifiés entre l'inclusion et fin 2017, et l'intégration des années d'incidence suivantes est prévue avec environ 50 cas supplémentaires par année de suivi. Après une analyse bibliographique approfondie des données épidémiologiques mais surtout toxicologiques, nous ciblerons certains pesticides pour lesquels l'exposition pourra être estimée avec la matrice cultures/élevages Pestimat (Baldi, 2017) précédemment utilisée au sein d'AGRICAN (Hippert, 2024 ; Agossou, 2026). Enfin, le troisième volet concernera la participation du doctorant à l'élaboration d'un protocole et à la mise en place d'une vaste étude épidémiologique multicentrique de type cas-témoins. Cette première étude cas-témoins Française aura pour objectif d'en identifier et d'en analyser les déterminants professionnels (secteurs d'activité, métiers, postes) et environnementaux (lieu de résidence, proximité d'industries ou de cultures intensives).

Résultats attendus :

Les deux premiers volets de ce projet permettront d'identifier d'éventuelles zones de sur-incidence des cancers de l'ovaire et d'examiner leur association avec certaines activités humaines ou expositions environnementales (pesticides, pollution de l'air et des sols), selon les sous-types histologiques. Ces résultats seront rapprochés des évolutions temporelles étudiées par notre équipe à partir des données des 23 registres de cancers français, qui révèlent des tendances d'incidence contrastées selon les départements et les sous-types histologiques, notamment une augmentation des carcinomes séreux de haut grade. Cette mise en perspective permettra de formuler des hypothèses étiologiques qui guideront l'étude cas-témoins du troisième volet. Celle-ci examinera les associations entre expositions professionnelles, environnementales et domiciliaires et risque de cancers de l'ovaire, en tenant compte des facteurs de risque et de protection connus. L'identification de facteurs potentiellement modifiables contribuera à enrichir les connaissances sur une pathologie dont l'étiologie reste encore insuffisamment documentée. Les résultats attendus pourraient orienter des recommandations ou des adaptations des pratiques visant à réduire les expositions concernées, au domicile comme en milieu professionnel.

Contact : p.lebailly@baclesse.unicancer.fr ; n.vigneron@baclesse.unicancer.fr