

Université de Montréal

**La consommation d'alcool à vie et le risque de
cancer épithélial de l'ovaire**

Par
Kevin L'Espérance

Département de Médecine Sociale et Préventive
École de Santé Publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales
En vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Épidémiologie

Août 2019

© Kevin L'Espérance, 2019

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé
**La consommation d'alcool à vie et le risque de
Cancer épithélial de l'ovaire**

Présenté par
Kevin L'Espérance

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Helen Trottier..... présidente
Anita Koushik..... directrice de recherche
Michaël Chassé..... membre du jury

Août 2019

Résumé

Contexte

Le cancer de l'ovaire est le cancer gynécologique le plus meurtrier chez les Canadiennes. Compte tenu de son mauvais pronostic et de ses méthodes de dépistage précoce limitées, il est nécessaire de mener des recherches pour identifier les facteurs susceptibles d'empêcher le cancer de l'ovaire de se développer. L'alcool est un facteur de risque pour de nombreux cancers, mais sa relation avec le cancer de l'ovaire demeure floue. Nous avons décidé d'étudier la relation entre la consommation d'alcool au cours de la vie et le risque de cancer de l'ovaire.

Méthodes

Dans une étude cas-témoins basée sur la population à Montréal (2011-2016), 497 cas et 904 témoins ont rapporté leur consommation au cours de leur vie de vin rouge, de vin blanc, de bière et de spiritueux, ainsi que d'autres variables. Pour la consommation totale d'alcool et pour chaque type d'alcool spécifique, les rapports de cotes ajustés (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% pour l'association avec le risque de cancer de l'ovaire ont été estimés à l'aide de la régression logistique inconditionnelle.

Résultats

Le lien entre la consommation totale d'alcool au cours de la vie et le risque de cancer de l'ovaire explicitait une relation en forme de U: comparées à celles qui n'ont jamais bu, l'OR (IC à 95%) était de 0,72 (0,52-0,99) pour les participantes qui buvaient >0 à <1 consommation par semaine, de 0,83 (0,61-1,15) pour 1 à <3 consommations/semaine et de 0,98 (0,72-1,33) pour ≥ 3 consommations/semaine. Une relation en forme de U a été suggérée pour la consommation de bière et de spiritueux au cours de la vie, mais les OR étaient plus proches de la valeur nulle. Les analyses par comportement tumoral ont suggéré que la consommation totale d'alcool au cours de la vie était associée à un risque réduit de cancer de l'ovaire invasif, mais à un risque accru de cancer de l'ovaire limite. Une tendance similaire a été observée pour la consommation de bière, mais pas pour les spiritueux, le vin rouge ou le vin blanc.

Conclusion

La consommation d'alcool pourrait être associée de manière non linéaire au cancer de l'ovaire et cette association pourrait varier en fonction du comportement tumoral.

Mots-clés: Cancer de l'ovaire, risque, épidémiologie, consommation d'alcool

Abstract

Background

Ovarian cancer is the deadliest gynecological cancer among Canadian women. Given its poor prognosis and limited methods of early detection, research is necessary to identify factors that may prevent ovarian cancer from occurring in the first place. Alcohol is a risk factor for many cancer sites, but its relationship with ovarian cancer remains unclear. We investigated the relation between lifetime alcohol consumption and ovarian cancer risk.

Methods

In a population-based case-control study in Montreal (2011-2016), 497 cases and 904 controls reported their lifetime consumption of red wine, white wine, beer and spirits and other variables. For total alcohol intake and each specific alcohol type, adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association with ovarian cancer risk were estimated using unconditional logistic regression.

Results

The association between lifetime total alcohol intake and ovarian cancer risk was U-shaped: compared to lifetime never drinkers, the OR (95% CI) was 0.72 (0.52-0.99) for drinking >0 to <1 drink/week, 0.83 (0.61-1.15) for 1-<3 drinks/week and 0.98 (0.72-1.33) for 3+ drinks/week. A U-shaped relationship was suggested with lifetime consumption of beer and spirits but ORs were nearer the null value. Analyses by tumour behaviour suggested that lifetime total alcohol intake was associated with a reduced risk of invasive ovarian cancer but an increased risk of borderline ovarian cancer. A similar pattern was observed for intake of beer, but not spirits, red or white wine.

Conclusion

Alcohol consumption may be non-linearly associated with ovarian cancer and the association may vary by tumour behaviour.

Keywords: Ovarian cancer, risk, epidemiology, alcohol consumption

Table des matières

CHAPITRE 1 - INTRODUCTION	1
1.1. CONTEXTE ET RATIONNELLE.....	1
1.2. SPÉCIFICATIONS.....	2
1.2. ORGANISATION DU MÉMOIRE.....	2
1.3. CONTRIBUTION DE L'ÉTUDIANT.....	2
CHAPITRE 2 - RECENSION DES ÉCRITS	3
2.1. LE CANCER DE L'OVAIRE	3
2.1.1. <i>Épidémiologie descriptive</i>	3
2.1.2. <i>Sous-types et classification</i>	3
2.1.3. <i>Détection, traitement et pronostic</i>	5
2.1.4. <i>Facteurs de risque</i>	6
2.1.5. <i>Pathogenèse</i>	6
2.1.6. <i>Identification de facteurs de risque modifiables</i>	8
2.2. L'EXPOSITION À L'ALCOOL	8
2.2.1. <i>Introduction</i>	8
2.2.2. <i>Les types de boissons alcoolisées</i>	9
2.2.3. <i>Les patrons de consommation</i>	10
2.2.4. <i>Lignes directrices et standards de consommation</i>	11
2.2.5. <i>Alcool et cancer</i>	11
2.3. L'ALCOOL ET LE CANCER DE L'OVAIRE.....	12
2.3.1. <i>Méta-analyses</i>	13
2.3.2. <i>Analyses groupées</i>	13
2.3.3. <i>Études cas-témoins</i>	14
2.3.4. <i>Études de cohorte</i>	17
2.3.5. <i>Sommaire des études épidémiologiques</i>	18
CHAPITRE 3 - OBJECTIFS	20
CHAPITRE 4 - MÉTHODES	21
4.1. DEVIS ET BASE D'ÉTUDE	21
4.2. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	22
4.3. ÉVALUATION DE LA VARIABLE DE REPONSE	22
4.4. EXPOSITION A L'ALCOOL	22
4.4.1 <i>Collecte des données</i>	22
4.4.2. <i>Conceptualisation des variables</i>	24
4.5. GESTION DE LA CONFUSION	28
4.6. ANALYSE STATISTIQUE	31
4.6.1. <i>Description de caractéristiques des participantes</i>	31
4.6.2. <i>Analyses principales</i>	31
4.6.3. <i>Analyses de sensibilité</i>	32
CHAPITRE 5 - RÉSULTATS	33
CHAPITRE 6 - DISCUSSION	46
6.1. SOMMAIRE DES RÉSULTATS	46
6.2. COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE	47
6.3. FORCES	49
6.4. LIMITATIONS ET SOURCES DE BIAIS.....	50
6.4.1. <i>Précision</i>	50
6.4.2. <i>Biais de sélection</i>	51
6.4.3. <i>Biais d'information</i>	53
6.4.4. <i>Confusion et modification d'effet</i>	55
6.5. VALIDITÉ EXTERNE.....	56

6.6. CONCLUSION.....	56
RÉFÉRENCES	58
ANNEXE 1. STRATÉGIE DE RECHERCHE POUR LA REVUE DE LITTÉRATURE	65
ANNEXE 2. TABLEAU SYNTHÈSE DES ÉTUDES CAS-TÉMOINS	66
ANNEXE 3. TABLEAU SYNTHÈSE DES ÉTUDES DE COHORTES ET DES ANALYSES GROUPÉES	70
ANNEXE 4. QUESTIONNAIRE PROVAQ SUR LES BREUVAGES ALCOOLISÉS	73
ANNEXE 5. ORGANIGRAMME DE LA SÉLECTION DES CAS ET DES TÉMOINS	75
ANNEXE 6. PROCÉDURE DE CHANGEMENT DANS L'ESTIMATION.....	76

Listes des tableaux

Tableau 1. Survie relative au cancer épithélial de l’ovaire après 5 ans par stade FIGO selon la Société Canadienne du Cancer, 2019

Tableau 2. Données fictives de consommation d’alcool

Tableau 3. Distribution de la consommation d’alcool chez les témoins non abstinents au courant de la vie (nombre de consommation par semaine)

Tableau 5. Estimations des rapports de cotes pour tous les cas de cancer épithélial de l’ovaire, en fonction de l’exposition cumulée à l’alcool à vie et à différentes périodes d’âge.

Tableau 4. Description des caractéristiques de la population de l’étude PROVAQ

Tableau 6. Estimations des rapports de cotes pour les cas invasifs et à la limite de la malignité de cancer épithélial de l’ovaire, en fonction de l’exposition cumulée à l’alcool à vie et à différentes périodes d’âge.

Tableau 7. Estimations des rapports de cotes pour les cas de cancer épithélial de l’ovaire invasifs de type I et de type II, en fonction de l’exposition cumulée à l’alcool à vie et à différentes périodes

Tableau 8. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool sur la durée de la vie, par type de boisson alcoolisée

Tableau 9. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool, avant 25 ans, par type de boisson alcoolisée

Tableau 10. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool, de 25 à moins de 40 ans, par type de boisson alcoolisée

Table 11. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool, à partir de 40 ans, par type de boisson alcoolisée

Table 12. Estimations des rapports de cotes pour l’association entre la consommation d’alcool à vie et le risque de cancer épithélial de l’ovaire en ajustant avec le tabagisme et la durée de l’utilisation de contraceptifs oraux

Table 13. Estimations des rapports de cotes pour le risque de cancer épithélial de l’ovaire selon l’exposition cumulative à vie à l’alcool, par type de boissons alcoolisées et incluant les abstinents à vie dans le groupe de référence

Table 14. Synthesis of case-control studies on alcohol consumption and the risk of ovarian cancer

Table 15. Synthesis of cohort studies and pooled analysis on alcohol consumption and the risk of ovarian cancer

Liste des figures

Figure 1. Graphe dirigé acyclique (DAG) pour le contrôle de la confusion dans la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire

Figure 2. Organigramme de la sélection des cas et des témoins

Liste des sigles et des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARID1A	AT-Rich Interaction Domain 1A
BRAF	B-Raf
BRCA	Breast Cancer
CA125	Cancer Antigen 125
CE	Changement dans l'estimation
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CRCHUM	Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
DAG	Graphe Acyclique dirigé (<i>Directed Acyclic Graph</i>)
ESPUM	École de Santé Publique de l'Université de Montréal
FESP	Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
KRAS	Homologue d'oncogène viral Kirsten Rat Sarcoma
OR	Rapport de cotes (<i>Odds ratio</i>)
OCAC	Ovarian Cancer Association Consortium
PROVAQ	PRévention du cancer de l'OVAire au Québec
RR	Risque Relatif
TP53	suppresseur de Tumeur P53
UdeM	Université de Montréal

*En hommage à mon grand-père qui m'a enseigné l'altruisme,
À mes grands-mères qui m'ont appris la persévérance,
À mon père qui m'a transmis son amour des chiffres,
À ma mère qui m'a donné sa passion des mots,
Et aux autres qui m'ont appris la science de la vie.*

*Tous et toutes, vous m'avez montré à dépasser mes limites, à repenser l'actuel pour
le futur et à croire au vivre-ensemble.*

Remerciements

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers ma directrice de recherche, la Professeure Anita Koushik, dont sa passion pour l'épidémiologie, sa rigueur scientifique, sa grande disponibilité et ses judicieux conseils m'ont permis de réaliser ce mémoire.

J'adresse des remerciements sincères à mes collègues du CR-CHUM qui ont généreusement répondu à mes questions et qui m'ont distrait de la recherche aux moments venus.

Je tiens à exprimer une reconnaissance particulière au Dr Romain Pasquet pour son support moral et ses astuces de codage.

Je veux aussi remercier les professeurs de l'Université de Montréal pour les opportunités d'enseignement, pour les notions nécessaires à la réussite de mes études et pour m'avoir dirigé vers l'étude des habitudes de vie.

J'exprime à la Professeure Lise Gauvin ma sincère gratitude pour m'avoir présenté le domaine de l'épidémiologie.

Je veux souligner la patience et le soutien inépuisables de mon amoureuse Sabrina sans qui je ne serais pas parvenu à déposer ce mémoire.

Enfin, je tiens à témoigner du soutien incommensurable dont ont fait preuve ma famille et mes amis au travers de ce projet de recherche.

Chapitre 1 - Introduction

1.1. Contexte et rationnelle

Le cancer de l’ovaire est le plus meurtrier des cancers gynécologiques féminins [1]. Annuellement, environ 2 800 nouveaux cas de cancer de l’ovaire sont diagnostiqués et près de 1 800 décès des suites d’un cancer de l’ovaire sont constatés [1]. À ce jour, les méthodes de détection ne sont pas suffisamment sensibles, favorisant un diagnostic tardif et un faible pronostic, d’où l’importance de rechercher des facteurs de risque qui permettraient de prévenir l’occurrence de ce cancer [2]. Aux meilleures des connaissances actuelles, les facteurs de risque établis pour le cancer de l’ovaire sont difficilement modifiables [3]. Cependant, l’alcool éthylique, communément appelé alcool, est un facteur de risque potentiel couramment consommé dans les boissons alcoolisées comme la bière, le vin et les spiritueux [4]. Considérant que la prévalence de consommation de boissons alcoolisées est relativement élevée chez les Canadiennes et qu’il s’agit d’une habitude de vie modifiable, l’exposition à l’alcool représente une cible d’intérêt pour la prévention.

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l’alcool, est un carcinogène de groupe I, c’est-à-dire une substance pour laquelle il y a suffisamment de preuves scientifiques d’augmenter le risque de cancer chez l’animal et chez l’humain [5]. En effet, il a été associé à différents sites de cancer, dont le cancer du sein féminin, un cancer hormono-dépendant possédant des similitudes avec le cancer de l’ovaire [6]. Les mécanismes d’actions par lesquels il exerce son effet carcinogène sont multiples et encore à élucider, mais il perturbe notamment les processus biologiques en générant du stress oxydatif, des déséquilibres hormonaux, des carences en certains nutriments et des injures à l’ADN, tous des mécanismes qui pourraient influencer le risque de cancer de l’ovaire [7]. Pour toutes ces raisons, nous croyons que l’exposition à l’alcool, via la consommation de boissons alcoolisées, augmenterait le risque de cancer de l’ovaire.

Jusqu’à maintenant, les études épidémiologiques antérieures ont montré une association incertaine entre la consommation d’alcool et le risque de cancer de l’ovaire, principalement par l’évaluation de l’exposition sur une période relativement courte et proche du diagnostic, une

période probablement non pertinente dans l'étiologie de la maladie [8, 9]. Ainsi, nous avons décidé d'investiguer la consommation d'alcool au courant de la vie en relation avec le risque de cancer de l'ovaire.

1.2. Spécifications

À moins d'indications contraires, dans cet ouvrage, le terme *alcool* réfèrera à l'éthanol et le terme *boisson alcoolisée* réfèrera à une boisson contenant de l'éthanol.

1.2. Organisation du mémoire

Ce mémoire se conforme au Guide de présentation des mémoires et des thèses de la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales (FESP) de l'Université de Montréal (UdeM) et répond aux exigences du Département de Médecine Sociale et Préventive de l'École de Santé Publique de l'UdeM (ESPUM). Le chapitre suivant est une recension des écrits sur l'exposition et l'issue étudiées. Le chapitre 3 présente les objectifs du mémoire. Le chapitre 4 détaille la méthodologie appliquée au projet de recherche. Le chapitre 5 est une présentation des résultats obtenus. Le chapitre 6 discute et interprète les résultats obtenus. L'ouvrage se termine par une liste des références consultées et des annexes montrant du matériel supplémentaire.

1.3. Contribution de l'étudiant

Pour réaliser ce mémoire, Kevin L'Espérance, sous la supervision de la Dre Anita Koushik, était chargé de déterminer les objectifs de recherche, de recenser et de critiquer les écrits scientifiques, de concevoir un graphe dirigé acyclique (DAG) approprié, de nettoyer les données brutes sur la consommation d'alcool et d'assembler des variables sur l'exposition d'intérêt, de mener les analyses, d'interpréter les résultats, d'évaluer les limites du projet, d'atteindre les objectifs fixés, et de rédiger l'intégralité de ce mémoire.

Chapitre 2 - Recension des écrits

2.1. Le cancer de l'ovaire

2.1.1. Épidémiologie descriptive

Annuellement, plus de 290 000 nouveaux cas de cancer de l'ovaire sont diagnostiqués dans le monde [10]. L'incidence du cancer de l'ovaire est à sa plus élevée dans les pays de l'Europe du Nord et de l'Amérique du Nord et à son plus faible dans les régions de l'Afrique et de l'est de l'Asie [10]. Mondialement, le taux de survie global après 5 ans varie entre 30 et 45%, des chiffres qui ont peu changé depuis 1995 et qui témoignent d'une forte létalité [11]. Il est estimé qu'approximativement 190 000 femmes décèdent annuellement du cancer de l'ovaire [10].

Au Canada, le cancer de l'ovaire est le huitième cancer féminin le plus commun avec environ 2 800 nouveaux cas par année [12]. Il entraîne le décès d'environ 1 800 Canadiennes par année, positionnant le cancer de l'ovaire comme le plus meurtrier des cancers gynécologiques au Canada [12]. En 2017 au Québec, l'incidence cumulée normalisée par l'âge était de 14.0 cas par 100 000 habitantes et la mortalité normalisée par l'âge était de 8.2 décès par 100 000 habitantes [12]. Ces projections placent le Québec comme la seconde province, derrière l'Ontario, avec le plus de nouveaux cas et de décès de cancer de l'ovaire au Canada.

2.1.2. Sous-types et classification

Le cancer de l'ovaire désigne un groupe hétérogène de tumeurs provenant des ovaires, des tubes utérins ou de la cavité péritonéale [13, 14]. On distingue 3 types de tumeurs ovariennes selon l'origine cellulaire des transformations néoplasiques : stromal, germinal et épithélial [14]. Le cancer épithélial de l'ovaire est le plus commun, représentant 90% de tous les cas de cancers de l'ovaire [15, 16]. La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) le décrit selon 4 stades. Brièvement, au stade I, la tumeur est confinée à l'ovaire; au stade II, la tumeur a envahi le tissu des organes du bassin; au stade III, la tumeur a envahi d'autres régions de

l'abdomen; au stade IV, des métastases se retrouvent dans des régions éloignées du bassin et de l'abdomen [16].

Par ailleurs, une tumeur invasive est dite cancéreuse et possède un potentiel de métastase élevé contrairement à une tumeur bénigne qui est dite non cancéreuse et qui est limitée à l'ovaire [17]. Une tumeur qui paraît cancéreuse, mais qui n'a pas envahi les tissus extra-ovariens, est dite à la limite de la malignité [17]. Distinctivement, 75% des cas limites sont diagnostiqués au stade I en comparaison à seulement 20% des cas invasifs [18]. En plus, les cas limites affectent des femmes de 45 ans en moyenne en comparaison aux cas invasifs qui affectent des femmes de 55 ans en moyenne [18, 19]. Ces différences expliqueraient de meilleurs taux de survie pour les cas limites versus les cas invasifs, mais aussi une pathogenèse différente [20].

Traditionnellement, une classification basée sur l'histopathologie est utilisée pour décrire les types de cancers épithéliaux de l'ovaire [15, 21]. Les sous-types les plus communs sont séreux, endométrioïdes, mucineux et à cellules claires; 70% des cas sont des carcinomes séreux à haut grade, caractérisés par des cellules peu différenciées, à croissance rapide et à caractère invasif [15]. Plus récemment, une classification dualiste, type I et type II, a été développée pour mieux intégrer la pathogenèse des cancers épithéliaux invasifs de l'ovaire [21, 22]. Principalement, une tumeur de type I prend ses origines de lésions extraovariennes qui s'implantent à l'ovaire avant d'entamer une transformation maligne alors qu'une tumeur de type II se développe à partir de carcinomes intraépithéliaux situés au tube utérin et au péritoine [22]. Les tumeurs de type I sont généralement indolentes et limitées à l'ovaire [22, 23]. Elles sont génétiquement stables, comprenant des mutations spécifiques dans des voies de signalisation, comme KRAS, BRAF et ARID1A, mais rarement elles comportent des mutations dans le suppresseur de tumeur TP53 [22, 23]. Contrairement au type I, les tumeurs de type II sont agressives et envahissantes [22, 23]. Elles sont génétiquement instables, arborant fréquemment des mutations dans le gène TP53 et perturbant l'expression des gènes BRCA1/2 par mutation ou méthylation [22, 23].

2.1.3. Détection, traitement et pronostic

La majorité des cas de cancer épithélial de l’ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé alors que la survie relative, montrée au tableau 1, diminue grandement avec le stade au moment du diagnostic [24]. Cela s’explique d’une part par l’inaccessibilité relative des ovaires; l’examen physique de la région pelvienne étant difficile, il échoue à détecter de petites excroissances tumorales, se traduisant en un diagnostic tardif (stade III et IV) [2].

Tableau 1. Survie relative au cancer épithélial de l’ovaire après 5 ans par stade FIGO selon la Société Canadienne du Cancer, 2019¹.

Stade	Survie relative (%)
I	90
II	70
III	39
IV	17

¹Par manque de données canadiennes, les statistiques proviennent d’autres pays susceptibles de représenter des résultats similaires au Canada.

D’autre part, les techniques actuelles de dépistage, la sonographie transvaginale et le dosage sérique du *Cancer Antigen 125* (CA125), ne réduisent pas le diagnostic à un stade avancé et la mortalité spécifique au cancer de l’ovaire en plus d’être associées aux chirurgies non nécessaires [2]. De surcroît, le cancer de l’ovaire est asymptomatique, c’est-à-dire que les symptômes qui y sont associés sont très généraux (ex. nausée, ballonnement, urgence urinaire, etc.) et sont donc souvent confondus avec d’autres troubles gastro-intestinaux, contribuant à retarder le diagnostic [25, 26]. Ainsi, la résultante d’ignorer les symptômes non sévères et le manque de méthode de détection précoce efficiente contribuent dans la majorité des cas à la présentation d’un cancer à un stade avancé [2, 27].

En général, la chirurgie est la modalité de traitement favorisée pour le cancer de l’ovaire, particulièrement la chirurgie cytoréductive avec une chimiothérapie à base de platine pour les cas avancés [28]. S’il y a rechute, ce qui survient chez 60 à 70% des patientes avec une tumeur résiduelle de faible densité (<1 cm) et chez 80 à 85% des patientes avec une tumeur résiduelle à forte densité, le cancer de l’ovaire est souvent considéré comme incurable et des traitements en soins palliatifs sont mis en place [28-30]. En définitive, l’hétérogénéité du cancer épithélial de l’ovaire rend les traitements peu spécifiques et inefficaces, d’où la forte mortalité [14, 31].

2.1.4. Facteurs de risque

Encore que l'étiologie du cancer de l'ovaire demeure inconnue, plusieurs facteurs de risque sont établis : la nulliparité, l'endométriose et l'augmentation de la durée de l'utilisation de thérapie de remplacement hormonal [3]. L'historique familial de cancer, particulièrement du cancer de l'ovaire et du sein, est associé avec un plus grand risque de cancer de l'ovaire; les principaux gènes responsables sont les BRCA 1 et 2 et des gènes de réparation des mésappariements d'ADN [32-35]. Cependant, pas plus de 15% des cancers de l'ovaire sont d'origine héréditaire [34, 36]. Fumer a par ailleurs été associé avec une augmentation du risque de carcinomes mucineux de l'ovaire [37]. L'obésité, l'infertilité, l'utilisation de poudre de talc sur les parties génitales et un bas âge aux premières menstruations sont des facteurs de risque suspectés [3].

Les facteurs protecteurs connus sont l'augmentation du nombre de grossesses à termes et l'utilisation de contraceptifs oraux [3]. Plus spécifiquement, il a été avancé que chaque grossesse à terme diminue le risque de cancer de l'ovaire de 19% et que ce risque chez les femmes qui ont utilisé des contraceptifs oraux pendant trois années et plus était réduit de 30 à 50% en comparaison à celles qui en ont peu utilisé [38, 39].

2.1.5. Pathogenèse

Plusieurs hypothèses ont émergé au fil du temps afin d'expliquer comment certains facteurs épidémiologiques, comme l'utilisation de la pilule contraceptive, mèneraient au développement du cancer de l'ovaire. Une hypothèse répandue est celle de l'ovulation incessante. Cette dernière présume que le cycle répétitif de dommages et de réparations de la surface de l'épithélium de l'ovaire, causé par l'ovulation mensuelle, augmenterait la prolifération cellulaire et par conséquent, la formation de tumeur maligne [40]. Par exemple, la prise de contraceptifs oraux cible généralement la suppression des ovulations. En ce sens, plus la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux est longue, moins une femme ovule, ce qui en concordance avec la théorie de l'ovulation incessante, diminuerait son risque de cancer de l'ovaire à cause de la réduction du nombre d'injures que le corps a besoin de réparer. Dans le même ordre d'idée, plus une femme augmente son nombre de grossesses, moins elle subit d'ovulations et par conséquent, une diminution du nombre d'injures.

Cependant, bien que l'hypothèse de l'ovulation incessante soit attractive, elle échoue à expliquer le degré marqué de réduction du risque avec des facteurs comme la prise de contraceptifs oraux ou le nombre de grossesses; ces deux facteurs confèrent un degré de protection du cancer de l'ovaire qui dépasse largement les attentes considérant le nombre de cycles ovulatoires qui sont inhibés [38, 41, 42]. En plus, il a été rapporté que la grossesse avait un effet protecteur sur le risque de cancer de l'ovaire chez des femmes avec des dysfonctions ovulatoires et pour lesquelles leur grossesse n'influence pas leur nombre d'ovulations au courant de la vie [43]. Ainsi, les facteurs reproducteurs et hormonaux pourraient influencer le risque de cancer de l'ovaire par d'autres mécanismes biologiques que l'inhibition de cycles ovulatoires.

Des hypothèses alternatives sur la pathogenèse du cancer de l'ovaire ont aussi été avancées en lien avec des facteurs de risque. D'abord, plusieurs suggèrent que les facteurs reproducteurs puissent interagir directement avec le tissu ovarien en faisant la promotion d'hormones au potentiel cancérogène telles que les estrogènes et les androgènes [44, 45]. Ensuite, d'autres proposent que des médiateurs inflammatoires retrouvés dans l'environnement ovarien puissent endommager l'épithélium et les tubes utérins [20, 21]. Ces médiateurs inflammatoires pourraient être produits lors de l'endométriose ou par exposition à la poudre de talc [45]. L'hypothèse des menstruations rétrogrades suggère quant à elle une exposition de l'ovaire aux composés oxygénés réactifs et au fer oxydé du sang, des métabolites aux propriétés cancérogènes [46, 47]. Ainsi, une femme aux menstruations précoces serait davantage à risque de cancer de l'ovaire qu'une femme aux menstruations tardives parce qu'elle s'exposerait davantage à ces substances. Dernièrement, l'hypothèse des gonadotrophines supporte que la stimulation des hormones gonadotropes à la surface de l'épithélium de l'ovaire favorise la prolifération, la différenciation et la transformation maligne des cellules ovariennes [48]. En somme, la pathogenèse du cancer de l'ovaire n'est pas bien définie, mais elle semble impliquer de nombreux processus biologiques reliés à des facteurs ovulatoires, inflammatoires et hormonaux.

2.1.6. Identification de facteurs de risque modifiables

Le manque actuel de méthodes de détection précoces et le faible pronostic du cancer épithélial de l’ovaire soulèvent l’importance d’identifier des facteurs de risque dans le but d’en prévenir son occurrence et de mieux en comprendre son étiologie. À ce jour, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs discutés dans cet ouvrage sont difficilement modifiables. L’exposition à l’éthanol, par le biais de la consommation de breuvages alcoolisés, est d’intérêt, car il s’agit d’une habitude de vie modifiable, répandue chez les Québécoises et associée à de nombreux désordres de santé dont le cancer. Néanmoins, la relation entre la consommation d’alcool et le risque de cancer de l’ovaire demeure incertaine, mais son étude pourrait contribuer à réduire le fardeau du cancer de l’ovaire.

2.2. L’exposition à l’alcool

2.2.1. Introduction

L’éthanol, un composé chimique liquide et incolore de la famille des alcools, est naturellement produit par les levures lorsqu’elles décomposent les sucres pour relâcher l’énergie. Ce processus de fermentation est utilisé en industrie dans la production de boissons alcoolisées qui sont légalement vendues au Canada. L’éthanol, communément dénommé alcool, est un dépresseur du système nerveux central, c’est-à-dire une substance qui ralentit les fonctions neuronales. Miscible à l’eau, cette drogue récréative est le plus fréquemment consommée sous forme de bière, de vin et de spiritueux [4, 6]. En 2017, 89.0% des Canadiennes âgées de 15 ans et plus ont dit avoir consommé de l’alcool au moins une fois dans leur vie et 14.6% se sont engagées lors de la dernière année dans une consommation à risque pour la santé (10 consommations et plus par semaine) [49]. Les plus récentes données montrent que les Québécoises ont bu davantage en 2014 que le reste du Canada (79.7% vs 70.0%), une tendance relativement stable depuis 2005 [50].

2.2.2. Les types de boissons alcoolisées

2.2.2.1. La bière

La bière est une boisson alcoolisée, brassée à fermentation lente et obtenue à partir de céréales maltées. Elle contient généralement entre 5 et 7% d'alcool, mais ce nombre peut être supérieur. Des bières sans alcool et à faible teneur en alcool sont aussi disponibles. La composition de la bière varie énormément, mais on y retrouve plusieurs phénols et polyphénols, des composés aux propriétés antioxydants, des minéraux comme le magnésium et le potassium, et des vitamines comme le folate et la riboflavine [6]. Au Québec, les ventes de bières comptent pour 75,2% du total des ventes de boissons alcoolisées en litres d'alcool [4].

2.2.2.2. Le vin

Le vin est habituellement produit à partir de raisins broyés et ensuite fermentés, mais il peut aussi être produit à partir de différents fruits. Bien que le processus de vinification puisse varier, le vin a normalement une teneur en alcool se situant entre 9 et 15%. Des vins sans alcool et à faible teneur en alcool sont aussi disponibles. Le vin de raisins, particulièrement le vin rouge, contient de forts niveaux en phénols et polyphénols, notamment en resveratrol, anthocyanes, catéchines et tanins, des molécules aux propriétés antioxydantes [51]. Le vin se compose aussi de sucres et de plusieurs acides, vitamines et minéraux. Au Québec, les ventes de vin comptent pour 15,8% du total des ventes de boissons alcoolisées en litres d'alcool [4].

2.2.2.3. Les spiritueux

Les spiritueux sont des boissons à fortes teneurs en alcool en comparaison aux bières et aux vins; ils contiennent entre 35 et 50% d'alcool, une concentration qui peut être plus élevée. Les spiritueux populaires sont le rhum, le whiskey, le gin, la vodka et la tequila. Ces boissons alcoolisées sont obtenues par distillation de plantes et de céréales fermentées. Au Québec, les ventes de spiritueux comptent pour 5% du total des ventes de boissons alcoolisées en litres d'alcool [4].

2.2.2.4. Autres types de boissons alcoolisées

D'autres types de boissons à teneur variable d'alcool sont aussi vendues au Québec, mais dans des proportions moindres que la bière, le vin et les spiritueux [4]. Par exemple, les cidres et les hydromels, respectivement obtenus à partir de la fermentation de pommes et de miel, sont plus populaires selon les saisons et les régions.

2.2.3. Les patrons de consommation

L'utilisation de l'alcool varie largement entre les populations et au sein d'une population, principalement en fonction de l'accessibilité, du prix, de la culture, de la religion, du contexte sociopolitique et de la dépendance [4, 52]. Dans le monde, approximativement 52% de la population adulte a déjà consommé de l'alcool [53]. En 2016, la consommation d'alcool égalait 6.4 litres par personne de 15 ans et plus, soit l'équivalent d'une consommation standard par jour [53]. Au Canada, la consommation nationale d'alcool s'estimait récemment à 8.2 litres par personne de 15 ans et plus, soit 470 consommations standards de bière, de vin ou de spiritueux par année [54]. Cette proportion est à la baisse par rapport au niveau établi en 1978-1979 (11.5 litres) et la hausse par rapport au niveau record le plus bas établi en 1996-1997 (7.2 litres) [11]. La consommation d'alcool est particulièrement en hausse depuis les années 1960 chez les femmes; l'écart homme-femme dans la prévalence de la consommation d'alcool autorapportée durant la dernière année se réduit, une tendance observée dans la majorité des pays industrialisés [52, 54, 55].

À l'échelle individuelle, la fréquence et la quantité consommée sont d'intérêt. En 2010, 32.2% des Canadiennes disaient avoir consommé de l'alcool de 1 à 3 occasions par semaine durant la dernière année et 26.7% ont dit en avoir consommé moins d'une fois par mois [56]. Parmi les buveuses d'alcool, 76.4% rapportaient boire 1 à 2 verres par occasion [56]. En 2010, les données de l'enquête canadienne sur la dépendance montraient qu'une minorité considérable de femmes consommaient occasionnellement de l'alcool de sorte à accroître le préjudice; 20.4% des femmes buvaient 4 consommations ou plus au moins une fois par mois au cours de l'année précédente [54]. Par ailleurs, le Québec a le plus haut taux de consommatrices d'alcool, mais le plus faible taux de consommation excessive d'alcool (4 consommations et plus en une occasion) [4].

2.2.4. Lignes directrices et standards de consommation

L'alcool affecte de nombreux processus biologiques tant physiques que psychologiques. En effet, ces altérations nocives ont été associées à plus de 200 pathologies et blessures en plus de contribuer à un fardeau économique estimé à 14.6 milliards de dollars au Canada [6, 57, 58]. En bref, pour réduire les impacts sur la santé des femmes à long terme, Santé Canada recommande de ne pas boire plus de 10 consommations standards par semaine avec au plus 2 consommations la plupart des jours de la semaine [59]. Également, pour prévenir le risque de blessure et de méfait lors d'occasions spéciales, il est recommandé aux femmes de ne pas dépasser 3 consommations standards [59].

Au Canada, une consommation standard d'alcool correspond à une portion de 341 mL de bière, de 142 mL de vin et de 43 mL de spiritueux respectivement à 5, 12 et 40% de teneur en alcool [59]. Dépendant du pays, les lignes directrices et la définition de consommation standard peuvent varier. Par exemple, en Australie, il n'y pas de distinction entre les hommes et les femmes quant aux recommandations [60]. Au Japon, les limites sont moins restrictives que dans d'autres pays aux limites plus sévères comme la Finlande [60].

2.2.5. Alcool et cancer

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a désigné l'alcool, et son métabolite principal, l'acétaldéhyde, comme des substances carcinogènes chez l'animal et chez l'humain [5]. En plus, le Fond Mondial de Recherche contre le Cancer rapporte des preuves convaincantes d'une causalité entre la consommation d'alcool et un risque augmenté du cancer du tractus gastro-intestinal supérieur, du foie, du colon et du rectum masculins et du cancer du sein chez les femmes post-ménopausées, ainsi que des preuves probables d'un risque augmenté du cancer de l'estomac et du cancer du sein chez les femmes préménopausées [6]. D'ailleurs, l'impact de l'alcool sur le risque de cancer semble s'effectuer par un mécanisme dose-dépendant si bien qu'en termes de prévention du cancer, «il n'y a pas de limite sécuritaire en consommation d'alcool» selon la Société Canadienne du Cancer [4, 61]. Cependant, les mécanismes d'action par lesquels l'alcool mène son activité cancérigène ne sont pas bien élucidés à ce jour.

De manière générale, l'oxydation de l'alcool génère un stress oxydatif sur les tissus du corps humain par la production de composés oxygénés réactifs pouvant mener à des réponses cellulaires génotoxiques tandis que l'acétaldéhyde, le métabolite principal de l'alcool, perturbe la synthèse et la réparation d'ADN pouvant mener à une cascade cancérigène [7]. Il est aussi reconnu que l'alcool pourrait agir comme solvant pour ainsi faciliter la pénétration cellulaire de carcinogènes environnementaux et diététiques (ex. tabac) [7]. Également, les consommateurs chroniques d'alcool sont à risque de carences en nutriments essentiels comme le folate, pouvant affaiblir les tissus face à l'effet carcinogène de l'alcool [7].

De manière plus spécifique au cancer de l'ovaire, l'alcool augmente les niveaux d'estrogènes circulants en stimulant l'activité des aromatases et en altérant le métabolisme hépatique [62]. Cette augmentation pourrait surstimuler les récepteurs à l'estrogène exprimés à la surface des cellules ovariennes et entraîner un dérèglement des processus cellulaires [63]. La consommation d'alcool est également un inducteur de l'inflammation ce qui pourrait créer un microenvironnement dans le tissu ovarien favorable au développement de cancer [45].

2.3. L'alcool et le cancer de l'ovaire

Une recherche extensive de la littérature a permis d'identifier 28 études qui ont évalué la consommation d'alcool en relation avec le risque de cancer de l'ovaire. MEDLINE a été recherché pour des articles écrits en français ou en anglais selon des termes d'indexation et d'autres mots-clés spécifiques au sujet de recherche. La stratégie de recherche est détaillée à l'annexe 1. Brièvement, les résumés des articles émanant des recherches ont d'abord été examinés et les articles épidémiologiques sur l'alcool et le risque de cancer de l'ovaire étaient retenus. Ensuite, les articles qui présentaient une mesure d'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire en plus d'être écrits en anglais ou en français ont été sélectionnés pour la recension des écrits. Pour chaque article sélectionné, les informations pertinentes ont été extraites et présentées sous forme de tableau (voir les annexes 2 et 3). Une analyse descriptive et critique de la qualité des articles a ensuite été réalisée dans le but d'évaluer les connaissances actuelles sur la question de recherche. Par souci de clarté, les études ont été présentées par devis d'étude. De manière générale, la relation entre la consommation d'alcool et le cancer de l'ovaire demeure incertaine.

2.3.1. Méta-analyses

Récemment, une méta-analyse de 13 études prospectives conclut un risque relatif (RR) nul pour l'incidence du cancer de l'ovaire en comparant les buveuses d'alcool aux non-buveuses (RR=1.03 IC95% 0.96-1.10) [64]. Malgré une hétérogénéité faible entre les études ($I^2=34\%$), les auteurs ont conduit des analyses par sous-groupes et ont rapporté une diminution du risque pour les populations autres que les États-Unis d'Amérique [64]. Ces dernières observations n'ont pas été reproduites dans une autre méta-analyse incluant différentes études prospectives (n=4) et des études cas-témoins (n=23) [9]. Cependant, les auteurs rapportent aussi une association nulle lorsque les buveuses d'alcool sont comparées aux non-buveuses dans la mise en commun des 27 études incluses (RR=1.00 IC95% 0.95-1.05) [9]. L'Hétérogénéité entre les études est également relativement faible ($I^2=8.8\%$) [9]. Pour les deux méta-analyses, une consommation d'alcool faible, modérée ou élevée n'est pas associée au risque de cancer de l'ovaire.

Cependant, les résultats rapportés dans les méta-analyses pourraient être limités par l'inaccessibilité aux données individuelles, la différence des modèles ajustés entre les études et la définition d'une boisson alcoolisée standard utilisée dans la méta-analyse. Premièrement, les données individuelles sont plus précises que les données agrégées et permettraient des analyses plus détaillées pour des résultats plus compréhensifs. Deuxièmement, les facteurs utilisés dans les modèles ajustés pourraient jouer des rôles divers dans le développement du cancer de l'ovaire, d'où une comparaison difficilement fiable des résultats groupés. Troisièmement, les pays ont adopté une variété de définitions d'une consommation standard d'alcool (ex. 8 g d'alcool aux Royaume-Unis versus 19.75 g d'alcool au Japon) ce qui pourrait biaiser les résultats des méta-analyses [65].

2.3.2. Analyses groupées

Deux analyses groupées, une du *Ovarian Cancer Association Consortium* (OCAC), comprenant 12 études, et une du *Pooling Project of Prospective Studies on Diet and Cancer*, comprenant 11 études, rapportent un risque global nul entre la consommation d'alcool et le cancer de l'ovaire [66, 67]. Genkinker et ses collègues ont regardé la consommation de bière, de vin et de spiritueux, mais ils ne rapportent aucune association avec le cancer de l'ovaire [66]. Quant à eux,

Kelemen et ses collègues suggèrent un risque réduit pour l'augmentation de la consommation de vin, mais la valeur-p pour une tendance linéaire (p_L) est statistiquement non-significative à un seuil de 0.05 ($p_L=0.08$) [67]. Les auteurs ne rapportent aucune association pour la bière et les spiritueux [67]. La réduction du risque pourrait être causée par les propriétés antioxydantes du vin rouge, mais les deux études ne distinguent pas entre les différents types de vin [66, 67].

Une force majeure de ces deux études est d'avoir uniformisé le contrôle des variables de confusion et la classification de l'exposition à l'alcool contribuant à réduire l'hétérogénéité potentielle entre les études. Par ailleurs, par la combinaison de plusieurs études, les larges échantillons ont permis des analyses statistiquement puissantes par sous-types histologiques en comparaison aux études individuelles. Néanmoins, les études incluses dans les deux analyses groupées ont mesuré l'exposition à l'âge adulte ce qui ne permettrait pas de capturer la période étiologiquement pertinente dans le cancer de l'ovaire. Aussi, les mesures de l'exposition n'ont pas permis de saisir les variations dans la consommation d'alcool.

2.3.3. Études cas-témoins

Un total de 17 études cas-témoins ont examiné la relation entre la consommation d'alcool et l'incidence du cancer de l'ovaire [68-84]. Parmi elles, trois études absentes des méta-analyses et des analyses groupées précédentes ont montré une diminution du risque [68] et une association nulle [83, 84]. Dans l'ensemble, les études cas-témoins rapportent un risque global nul pour la consommation d'alcool total (indépendamment du type de boisson alcoolisée). Cependant, seulement 4 études ont mesuré l'exposition à l'alcool avec un questionnaire détaillé sur les habitudes de consommation sur la durée de la vie pour différents types de boissons alcoolisées [68, 70, 76, 81]. Cela présente plusieurs avantages par rapport aux autres études, soit de capturer la période étiologiquement pertinente pour le cancer de l'ovaire, d'évaluer l'effet des boissons alcoolisées et de saisir des variations dans la consommation d'alcool. Ainsi, deux études rapportent une réduction du risque de cancer de l'ovaire avec la consommation de vin rouge à vie, mais pas pour la bière, le vin blanc et les spiritueux [68, 70]. Dans les deux cas, la réduction du risque s'observe pour les cas invasifs [68, 70]. Une autre étude sur la durée de la vie ne montre aucune relation entre la consommation de bière, de vin, de grappa, d'amari et de spiritueux avec le risque

de cas invasif cancer épithélial de l'ovaire par rapport aux abstinentes à vie [81]. L'incapacité à séparer le vin blanc du vin rouge pourrait expliquer l'absence de la détection d'une association si les propriétés antioxydantes du vin rouge s'avèrent protectrices sur le risque de cancer de l'ovaire. Une dernière étude sur l'alcool spécifique à vie observe un rapport de cote (OR) élevée pour les cas mucineux avec une consommation d'alcool de 24 g ou plus par jour (environ deux consommations standards) par rapport aux abstinentes (OR=1.93 IC95% 1.02-3.65), mais pas pour les cas non-mucineux (OR=0.88 IC95% 0.57-1.37) [76]. Cette association est plus forte pour les spiritueux (OR=8.83 IC95% 2.89-27.01)[76]. Néanmoins, comme la plupart des études par sous-types histologiques, l'échantillon est relativement faible (n=6) réduisant la puissance statistique à détecter une vraie association [76]. Autrement dit, l'observation d'un tel résultat pourrait être due à la chance.

Incluant la dernière étude discutée, quatre études cas-témoins ont examiné la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire selon l'histologie [68, 72, 76, 82]. Sur le lot, une étude rapporte une diminution statistiquement significative du risque de cas mucineux avec une augmentation de la consommation d'alcool [82] et deux études ne rapportent pas de relations claires pour les différents types histologiques étudiés [68, 72]. Par ailleurs, des études ont été faites par comportement tumoral: une étude porte sur les cas à limite de la malignité [79], quatre études portent sur les cas invasifs [68, 78, 80, 81] et deux études portent sur les deux [70, 82]. Dans une étude, le risque de cancer limite de l'ovaire augmente avec la consommation d'alcool [79] alors que dans une autre étude, le risque diminue avec la consommation d'alcool qui augmente [82]. Les différences de résultats pourraient s'expliquer par l'instrument de mesure qui diffère entre les deux études : La première a utilisé un questionnaire auto-administré pour une courte période avant la date de référence et la seconde a utilisé un questionnaire administré par un interviewer pour la durée de la vie [79, 82]. Une autre étude note une incidence augmentée, par rapport aux abstinentes à vie, de cas séreux à la limite de la malignité pour les consommatrices de spiritueux (OR=2.66 IC95% 1.46-4.85), de cas séreux à la limite de la malignité pour les anciennes consommatrices de bière (1.96 IC95% 1.00-3.85) et de cas mucineux à la limite de la malignité pour les anciennes consommatrices de vin (OR=2.44 IC95% 1.04-5.72) [71]. L'exposition est catégorisée selon le statut de la consommation d'alcool ce qui limite les interprétations sur la relation dose-réponse et sur les patrons de consommation dans le temps. Cette étude ne montre pas d'association avec les

cas invasifs de cancer épithélial de l'ovaire suggérant une différence dans la pathogenèse selon le comportement tumoral [71].

Parmi les autres études sur le cancer invasif de l'ovaire, trois études ne montrent pas de relations avec la consommation d'alcool [78, 80, 81], une étude montre une réduction du risque avec une augmentation de la consommation de vin rouge [68] et une étude montre une réduction du risque avec une augmentation de la consommation de vin [82]. Cependant, l'étude des cas invasifs n'est pas représentative de la classification actuelle qui propose des pathogenèses distinctes pour les cancers invasifs de l'ovaire de type I et de type II [22]. Aucune étude n'a analysé le risque de cancer de l'ovaire selon cette nouvelle classification.

Avant de finir, une étude intéressante a mesuré l'alcool dans un passé récent (à 1 ou 5 ans avant la date de référence) et au début de l'âge adulte (20 à 30 ans) [77]. Les auteurs concluent à une absence de relation linéaire avec une augmentation de la consommation d'alcool pour un passé récent ($p_L=0.83$) et pour le début de l'âge adulte ($p_L=0.42$) [77]. La consommation régulière de bière (≥ 1 consommation standard par jour) au début de l'âge adulte, mais pas de vin et de spiritueux, est associée à un risque augmenté de cancer invasif de l'ovaire (OR=1.55 IC95% 1.07-2.26) [77]. Comme plusieurs études cas-témoins, l'étude est limitée par des taux de participation inégaux entre les cas (66%) et les témoins (81%) [77]. Dans ce cas-ci, il est possible que les cas qui ne participent pas à l'étude, à cause d'un décès rapide ou de la maladie, possèdent des patrons de consommation différents de ceux qui participent. Ainsi, si l'augmentation de la consommation d'alcool affecte défavorablement le temps de survie, les résultats présentés seraient sous-estimés par rapport à la vraie association.

Dernièrement, des considérations méthodologiques classiques des études cas-témoins sont à envisager. D'abord, les études en milieu hospitalier [74, 81, 84] pourraient mener à une distorsion de l'effet entre l'alcool et le cancer de l'ovaire dans la mesure où les témoins ne représenteraient pas la population à la base des cas [85]. Par ailleurs, certaines études mesurent l'exposition pour une période proximale au diagnostic et par conséquent, l'exposition à l'alcool pourrait être modifiée par les symptômes précliniques de la maladie. Le cancer de l'ovaire précéderait donc l'exposition ce qui mènerait à un biais de causalité inverse et à une fausse association.

2.3.4. Études de cohorte

Les études de cohorte examinant la relation en la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire ont présenté des résultats mitigés [86-92]. Une étude présente une réduction du risque pour une consommation modérée d'alcool (3-6 consommations par semaine) [86], une étude présente une augmentation du risque seulement pour la consommation de vin [87] et quatre études présentent un risque nul pour la consommation d'alcool total [89-92]. Une autre étude rapporte une augmentation du risque de cas invasifs de cancer épithélial de l'ovaire avec une augmentation de l'apport quotidien en folate pour une consommation d'alcool supérieure à 20 g par semaine [88]. Seulement trois études ont évalué le risque de cancer de l'ovaire selon le type de boisson alcoolisée [87, 90, 91]. La bière et les spiritueux n'influencent pas le risque de cancer de l'ovaire [87, 90, 91], mais une consommation de vin de 11.1 g par jour et plus augmente le risque (RR=1.57 IC95% 1.11-2.22) [87].

Cette dissonance de résultats pourrait s'expliquer par des mesures non pertinentes de l'exposition dans la biologie du cancer de l'ovaire. En effet, la majorité des études ont mesuré l'exposition à l'alcool à un point unique à la ligne de base ou pour une période courte près de la ligne de base [86, 88-90, 92]. Considérant que la consommation d'alcool puisse varier dans le temps, une telle mesure ne capturerait pas la nature de la vraie relation entre l'alcool et le cancer de l'ovaire. Aussi, la plupart des études ont mesuré l'alcool tardivement à l'âge adulte ce qui ne permettrait pas de cibler la période biologiquement importante pour le cancer de l'ovaire [86, 88-90, 92] au contraire de Tworoger et ses collègues qui ont mesuré l'exposition approximativement aux quatre ans pour un suivi allant jusqu'à 30 ans [91]. Néanmoins, les auteurs ne rapportent aucune relation pour l'alcool total, la bière, le vin et les spiritueux [91]. La moyenne d'âge à la ligne de base se situait à environ 40 ans ce qui pourrait exclure la période étiologiquement pertinente chez les femmes plus âgées à la ligne de base.

Dans le même ordre d'idée, Chang et ses collègues ont évalué le risque de cancer de l'ovaire selon la consommation d'alcool à différentes périodes de la vie [87]. De manière générale, les auteurs ne rapportent aucune association pour l'alcool total, la bière, les spiritueux et le vin, lorsque consommé de 18 à 22 ans et de 30 à 35 ans [87]. Cependant, il est possible qu'une erreur de classification de l'alcool à un passé distant, particulièrement difficile à se rappeler chez les

personnes plus âgées, ait biaisé les estimations. Or, par le devis prospectif, il serait peu probable que l'erreur de classification diffère entre les cas et les autres participantes.

Par ailleurs, le manque d'hétérogénéité dans la consommation d'alcool de certaines cohortes est à prendre en considération dans l'interprétation des résultats obtenus. Par exemple, dans une cohorte d'employés actifs ou retraités d'école de la Californie, la consommation de bière et de spiritueux était relativement faible limitant la puissance statistique à détecter un effet réel, s'il existe, particulièrement pour des niveaux de consommation supérieurs [87]. Autrement, les cohortes analysées sont à majorité composée de femmes caucasiennes limitant la généralisation des résultats à d'autres populations. Une étude menée dans une population asiatique, le Japon, un pays à faible incidence de cancer de l'ovaire montre une association nulle par gramme d'alcool consommé par semaine (RR=1.00 IC95% 0.99-1.00) [92]. Dernièrement, aucune des études de cohorte recensées n'ont examiné le cancer épithélial de l'ovaire selon le comportement tumoral et la nouvelle classification dualiste des cas invasifs.

2.3.5. Sommaire des études épidémiologiques

Dans l'ensemble, l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer épithélial de l'ovaire n'est pas claire. Par contre, plusieurs limitations sont récurrentes entre les études. Pour commencer, peu d'études ont évalué l'exposition à l'alcool sur la durée de la vie; la majorité des études cas-témoins évaluent l'exposition sur une période allant de 1 an à 5 ans avant le diagnostic et la plupart des études de cohorte ont mesuré l'alcool à une seule période tardive à l'âge adulte. Cependant, il est avancé que le cancer de l'ovaire possède une grande période de latence [3, 41, 45]. Pour ainsi dire, un devis d'étude qui mesure l'exposition à l'alcool pour une courte période proche du diagnostic serait impertinent pour capturer la période étiologiquement pertinente pour le cancer épithélial de l'ovaire si les habitudes de consommation avaient changé pendant la vie.

Par ailleurs, peu d'études ont présenté des mesures d'association pour l'alcool spécifique alors que la composition des boissons alcoolisées pourrait influencer différemment le risque de cancer de l'ovaire. Par exemple, le vin rouge contient des antioxydants qui pourraient contrer les effets pervers de l'alcool. En plus, la collecte de données sur les types d'alcool permettrait une meilleure estimation de la consommation d'alcool totale en utilisant des teneurs en alcool

uniformisées pour chaque type. Une autre lacune est que la plupart des études sont relativement âgées et que les modèles de pathogenèse du cancer de l’ovaire ont évolué [17, 21, 22, 93]. Très peu d’études ont regardé le risque selon le comportement tumoral (invasif ou limite) et aucune étude n’a observé les cancers de l’ovaire invasifs selon le type I et le type II. Ultimement, la plupart des études ont été limitées par de faibles échantillons ce qui pourrait avoir compromis l’observation des vraies associations entre l’alcool et le cancer de l’ovaire.

Chapitre 3 - Objectifs

- 1) Évaluer la relation entre la consommation d'alcool à vie et le risque de cancer de l'ovaire.
- 2) Évaluer la relation entre le type de boissons alcoolisées consommées à vie et le risque de cancer de l'ovaire.

Chapitre 4 - Méthodes

4.1. Devis et base d'étude

Ce projet de mémoire a utilisé les données de l'étude PROVAQ, une étude cas-témoins basée sur la population dirigée à Montréal, au Canada, par la Dre Anita Koushik et ses collègues entre mars 2011 et septembre 2016 [94]. Les participantes éligibles incluses dans l'étude étaient des citoyennes canadiennes âgées de 18 à 79 ans, résidaient dans la grande région de Montréal, et étaient capables de communiquer en français ou en anglais. Les cas éligibles avaient reçu, entre 2010 et 2016, un premier diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, du tube utérin ou du péritoine. Elles ont été identifiées à partir de 7 hôpitaux du Grand Montréal, dont trois hôpitaux d'enseignement avec des unités spécialisées en oncologie gynécologique, qui traitent la majorité des cas de cancer de l'ovaire de la région. Une fois les participantes identifiées et le consentement du médecin obtenu, une lettre de présentation leur a été envoyée. Ensuite, un appel téléphonique leur a été fait pour relayer les détails de l'étude, répondre aux questions éventuelles, obtenir un consentement préalable et organiser un entretien en personne avec des enquêteurs qualifiés. Au total, 741 candidates ont été identifiées à partir de quoi 47 étaient inéligibles parce qu'elles ne communiquaient ni en français, ni en anglais (n=23), qu'elles n'étaient pas citoyennes canadiennes (n=22), où qu'elles eussent quitté la région d'étude (n=2). Encore, 16 femmes n'étaient pas joignables, 13 femmes sont décédées avant d'être contactées, 8 femmes avaient des conditions médicales qui les empêchaient de participer, et 5 cas n'étaient pas incidents. Parmi les 652 femmes éligibles, 78% (n=507) ont accepté de participer. En moyenne, l'entrevue était conduite 4,8 mois après le diagnostic (5e-95e percentile : 2,2 – 8,9 mois).

Les témoins potentiels ont été identifiés à partir d'un échantillon aléatoire de la liste électorale du Québec et appariés par fréquence aux cas selon le district électoral et l'âge par incréments de 5 années. Au total, 2,125 femmes ont été retenues comme témoins potentiels parmi lesquelles 332 étaient inéligibles parce qu'elles ne communiquaient pas en français ou en anglais (n=91), qu'elles avaient quitté la région d'étude (n=27), ou qu'elles avaient subi une oophorectomie bilatérale (n=214). En plus, 117 candidates étaient non joignables, 13 femmes sont décédées avant

d'être contactées et 32 avaient des conditions médicales qui les empêchaient de participer. Sur 1 634 femmes éligibles, 56% (n=908) ont accepté de participer à l'interview.

4.2. Considérations éthiques

L'étude Prévention du cancer de l'ovaire au Québec (PROVAQ) a été approuvée par le Comité d'éthique à la recherche du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) et des autres hôpitaux qui ont participé. Toutes les participantes ont fourni un consentement écrit libre et éclairé. Les formulaires et les questionnaires de l'étude PROVAQ sont stockés dans un bureau sécurisé du CRCHUM et les données électroniques sont sauvegardées dans des serveurs sécurisés du CRCHUM. Toutes les données utilisées pour cette étude étaient anonymes et accessibles par le candidat via des accès sécurisés.

4.3. Évaluation de la variable de réponse

Un pathologiste travaillant avec l'équipe de recherche de l'étude PROVAQ a révisé les cas inclus dans l'étude pour confirmer le site tumoral (ovaire, tube utérin, ou péritoine), l'histologie, le grade et le stade. Après révision, 9 cas ont été exclus de l'étude sur la base d'avoir un cancer de l'ovaire d'origine non épithélial ou d'avoir un cancer de l'ovaire métastatique. Ultérieurement, les informations récoltées sur le grade et l'histologie ont servi à classifier les cancers invasifs en type I et type II.

4.4. Exposition à l'alcool

4.4.1 Collecte des données

D'abord, les participantes ont complété un calendrier des événements de la vie pour aider à la mémoire lors d'une entrevue avec un interviewer entraîné. L'entrevue en personne évaluait les caractéristiques sociodémographiques, l'historique menstruel, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'historique médical personnel, les antécédents de cancers familiaux, l'utilisation de médication, les caractéristiques anthropométriques, et d'autres facteurs du mode de vie. L'historique de grossesse, l'historique de résidence, l'historique de travail, et la participation à des activités

spécifiques ont été évalués par un questionnaire auto-administré pour réduire la lourdeur de l'entrevue en personne.

Dans le questionnaire administré par l'interviewer, une section concernait l'historique à vie des participantes de leur consommation de bière, de vin rouge, de vin blanc et de spiritueux (voir annexe 4). Pour chaque type de boisson alcoolisée, les participantes devaient rapporter l'âge au début et à la fin de la consommation, le nombre d'occasions où elles buvaient de l'alcool (quotidiennement, hebdomadairement ou mensuellement) et le nombre de consommations standards normalement absorbées pour une occasion. Dans la présente étude, il est assumé que l'exposition rapportée aux boissons alcoolisées correspondait à la définition canadienne de consommations standards [59]. Les participantes pouvaient aussi rapporter un arrêt ou un changement dans la consommation d'alcool au courant de leur vie en spécifiant de multiples intervalles d'âge pour chaque type d'alcool. Par exemple, une participante âgée de 64 ans a rapporté avoir bu une consommation standard de bière une fois par semaine de 30 à 40 ans et 1 consommation standard de bière 3 fois par semaine de 40 à 64 ans. Elle a aussi rapporté qu'elle consommait 3 fois par semaine 2 verres standards de vin blanc de 30 à 64 ans. Pour chaque période autospécifiée, le seuil minimum était une consommation d'alcool au moins une fois par mois pour au moins une année. Les participantes avaient aussi l'option de répondre ne pas connaître leur consommation ou préférer ne pas répondre. Elles pouvaient aussi faire des commentaires sur leur habitude de consommation de boissons alcoolisées. Si des divergences s'observaient entre les données rapportées et les commentaires, les quantités d'alcool étaient fixées aux valeurs des commentaires. Moins de 0.5% des données sur la consommation d'alcool étaient manquantes. Ainsi, 2 cas et 6 témoins ont été exclus des analyses de ce mémoire sur la prémisse de ne pas avoir complété ou d'avoir rempli partiellement le questionnaire sur la consommation d'alcool. Au total, 495 cas et 902 témoins ont servi aux analyses. Un organigramme résumant l'inclusion des cas et des témoins dans l'étude se trouve à l'annexe 5.

4.4.2. Conceptualisation des variables

Dans ce mémoire, les expositions à chaque alcool spécifique (bière, vin rouge, vin blanc et spiritueux) et à l'alcool total (indépendamment du type d'alcool) ont été représentées sur la durée de la vie (à partir de 15 ans et plus) et pour trois périodes d'âge raisonnées par des motifs reliés aux facteurs reproductifs et hormonaux qui affectent le cancer de l'ovaire.

D'abord, l'utilisation de contraceptifs oraux est plus prévalente chez les femmes de moins de 25 ans [95]. En plus, la plus grande accumulation de risque pour le cancer du sein, un cancer hormono-dépendant comme le cancer de l'ovaire, serait susceptible de se produire entre l'âge aux premières menstruations et la première grossesse, des événements qui surviennent avant la trentaine [96]. Conséquemment, parce que l'utilisation de contraceptifs oraux a un effet protecteur sur le risque de cancer de l'ovaire et que des phénomènes qui modifient le cycle ovulatoire, comme les menstruations et les grossesses, affecteraient le risque de cancer de l'ovaire, nous avons décidé de fixer la première période d'étude au début de l'âge adulte, c'est-à-dire avant 25 ans.

Ensuite, l'âge moyen de la première grossesse au Québec est de 29 ans alors qu'au sein de notre étude, il est respectivement de 29 et de 31 ans pour les cas et les témoins [97]. Parce qu'une augmentation du nombre de grossesses à terme réduit le risque de cancer de l'ovaire et que la ménopause, un processus biologique naturel qui déstabilise la reproduction, survient chez les femmes de 40 ans et plus, nous avons décidé d'établir la seconde période à partir de l'âge de 25 ans jusqu'avant l'âge de 40 ans, soit au milieu de l'âge adulte [98]. La dernière période étudiée est à partir de 40 ans.

Pour aider à la compréhension des calculs des variables principales de ce travail, utilisons l'exemple d'une participante fictive du tableau 2 pour trois périodes d'âge auto-rapportées à vie afin de calculer l'exposition cumulative à l'alcool et à la bière au courant de la vie.

Tableau 2. Données fictives de consommation d'alcool

Identification	Âge	Âge _{début} (années)	Âge _{fin} (années)	Fréquence (n fois / mois)	Intensité (n boissons / fois)	Type
001	54	17	32	2	5	Bière
001	54	22	54	4	3	Bière
001	54	19	33	1	1	Spiritueux

Pour chaque type de boissons alcoolisées et pour chaque période d'âge autospécifiée, le nombre de boissons consommées (V_1) a d'abord été déterminé : la fréquence de consommation (nombre d'occasions par mois) a été multipliée par l'intensité (nombre de boissons à chaque occasion) et ensuite par 12 pour obtenir le nombre de boissons par année pour la période autorapportée (1).

$$\begin{aligned}
 (1) \quad V_1 &= \text{Fréquence} \times \text{Intensité} \\
 V_1 \text{ (Période 1)} &= 2 \text{ fois} \cdot \text{mois}^{-1} \times 5 \text{ boissons} \cdot \text{fois}^{-1} \times 12 \text{ mois} \\
 &= 120 \text{ boissons standards} \cdot \text{années}^{-1} \\
 V_1 \text{ (Période 2)} &= 4 \text{ fois} \cdot \text{mois}^{-1} \times 3 \text{ boissons} \cdot \text{fois}^{-1} \times 12 \text{ mois} \\
 &= 144 \text{ boissons standards} \cdot \text{années}^{-1} \\
 V_1 \text{ (Période 3)} &= 1 \text{ fois} \cdot \text{mois}^{-1} \times 1 \text{ boissons} \cdot \text{fois}^{-1} \times 12 \text{ mois} \\
 &= 12 \text{ boissons standards} \cdot \text{années}^{-1}
 \end{aligned}$$

Par la suite, la durée (V_2) de chaque période en années, soit la différence entre l'âge à la fin et au début de la période, était déterminée (2). Pour éviter la causalité inverse, où les symptômes du cancer de l'ovaire influenceraient la consommation d'alcool et non l'inverse, les deux années avant le diagnostic pour les cas et l'entrevue pour les témoins ont été retranchés des calculs [99].

$$\begin{aligned}
 (2) \quad V_2 &= \hat{\text{Age}}_{\text{fin}} - \hat{\text{Age}}_{\text{début}} \\
 V_2 \text{ (Période 1)} &= 32 \text{ années} - 17 \text{ années} = 15 \text{ années} \\
 V_2 \text{ (Période 2)} &= 54 \text{ années} - 22 \text{ années} - 2 \text{ années} = 30 \text{ années} \\
 V_2 \text{ (Période 3)} &= 33 \text{ années} - 19 \text{ années} = 14 \text{ années}
 \end{aligned}$$

Pour poursuivre, V_1 a été multiplié par V_2 (3) pour chaque période autorapportée afin d'obtenir un nombre de boissons alcoolisées standards consommées pour la période d'intérêt (V_3).

$$\begin{aligned}
 (3) \quad V_3 &= V_1 \times V_2 \\
 V_3 \text{ (Période 1)} &= 15 \text{ années} \times 120 \text{ boissons*années}^{-1} = 1\,800 \text{ boissons standards} \\
 V_3 \text{ (Période 2)} &= 30 \text{ années} \times 144 \text{ boissons*années}^{-1} = 4\,320 \text{ boissons standards} \\
 V_3 \text{ (Période 3)} &= 14 \text{ années} \times 12 \text{ boissons*années}^{-1} = 168 \text{ boissons standards}
 \end{aligned}$$

À partir des calculs précédents, l'exposition cumulative (V_4) au courant de la vie a été obtenue en additionnant les V_3 (4). Pour l'exposition à l'alcool total, une addition de tous les V_3 a été réalisée (V_{4a}). Dans le cas échéant, pour un alcool spécifique, par exemple la bière, une addition pour des V_3 pour la période 1 et la période 2 a été réalisée (V_{4b}).

$$\begin{aligned}
 (4) \quad V_{4a} &= V_3 \text{ (Période 1)} + V_3 \text{ (Période 2)} + V_3 \text{ (Période 3)} \\
 V_{4a} &= (1\,800 + 4\,320 + 168) \text{ boissons standards} \\
 V_{4a} &= 6\,288 \text{ boissons standards} \\
 \\
 V_{4b} &= V_3 \text{ (Période 1)} + V_3 \text{ (Période 2)} \\
 V_{4b} &= (1\,800 + 4\,320) \text{ bières standards} \\
 V_{4b} &= 6\,120 \text{ bières standards}
 \end{aligned}$$

Pour obtenir une moyenne à vie (V_5), V_4 a été divisé par le nombre d'années de vie d'exposition à l'alcool de chaque participante moins la ligne de base fixée à 15 ans, un âge à partir duquel l'exposition à l'alcool est susceptible de se produire plus fréquemment (seulement 1% de la population d'étude a commencé à boire de l'alcool avant l'âge de 15 ans). Le quotient a été converti pour donner le nombre de boissons alcoolisées standards consommées en moyenne par semaine (5). L'exemple montre le calcul pour la consommation totale (V_{5a}) et pour la consommation de bière seulement (V_{5b}).

$$\begin{aligned}
(5) \quad V_{5a} &= V_{4a} / [52 \text{ années} \times (\text{âge} - 15)] \\
V_{5a} &= 6\,288 \text{ boissons} / [52 \text{ semaines} \times (54 \text{ années} - 15 \text{ années})] \\
V_{5a} &= 3.1 \text{ boissons alcoolisées standards} / \text{semaine} \\
\\
V_{5b} &= V_{4b} / [52 \text{ années} \times (\text{âge} - 15)] \\
V_{5b} &= 6\,120 \text{ boissons} / [52 \text{ semaines} \times (54 \text{ années} - 15 \text{ années})] \\
V_{5b} &= 3 \text{ bières standards} / \text{semaine}
\end{aligned}$$

Ce processus a été répliqué pour les différentes périodes d'âge, mais l'exposition cumulative pendant la période d'intérêt était divisée par le nombre d'années total de la période d'âge d'intérêt. Si l'âge d'une participante était à l'intérieur d'une période d'âge d'intérêt, le dénominateur était le nombre d'années d'exposition potentielle au sein de cette période. Par exemple, une participante âgée de 31 ans aurait pu s'exposer à l'alcool pendant 6 années au milieu de l'âge adulte (25 à moins de 40 ans).

Les variables ont ensuite été catégorisées en se basant sur la distribution de la consommation d'alcool total et spécifique à vie chez les témoins consommant de l'alcool (tableau 3). Pour ce faire, une catégorie contenant les non-consommatrices d'alcool a d'abord été créée. Par la suite, à partir des quartiles déterminés chez les consommatrices, un nombre entier de consommations standards par semaine, plus pertinent pour l'interprétation, a été fixé pour représenter les différentes limites des niveaux de consommation au sein des variables. Par exemple, pour la consommation d'alcool total, le premier quartile (Q1) était de 0.62 consommation hebdomadaire ce qui s'est traduit par 1 consommation hebdomadaire. Ainsi, la catégorie inférieure pour l'alcool total a été fixée à plus de 0 à moins d'une consommation standard par semaine. Les niveaux d'alcool total parmi les consommatrices étaient les suivants : $>0-<1$, $1-<3$ et ≥ 3 consommations standards par semaine. De la même manière, les niveaux de consommation de bière, de vin blanc et de vin rouge étaient les suivants : $>0-<1$, $1-<2$ et ≥ 2 consommations standards par semaine. Les effectifs de consommatrices de spiritueux étant trop faibles pour utiliser trois catégories de consommation, deux catégories ont été déterminées : $>0-<1$ et ≥ 1 consommation par semaine.

Tableau 3. Distribution de la consommation d'alcool chez les témoins non abstinents au courant de la vie (nombre de consommation par semaine)

Variables de consommation d'alcool à vie	Min.	Q1	Médiane	Q3	Max.
Totale	0,02	0,62	1,73	3,85	58,13
Spécifique					
<i>Bière</i>	0,01	0,23	0,63	1,61	27,33
<i>Vin rouge</i>	0,02	0,34	1,04	2,21	17,10
<i>Vin blanc</i>	0,02	0,25	0,65	1,38	14,59
<i>Spiritueux</i>	0,01	0,15	0,36	0,91	24,82

Pour la bière, le vin rouge et le vin blanc, les niveaux étaient de plus de 0 à moins de 1 consommation par semaine, de 1 à moins de 2 consommations par semaine et de 2 consommations et plus par semaine. Pour les spiritueux, les niveaux étaient de plus de 0 à moins de 1 consommation par semaine et de 1 consommation et plus par semaine.

4.5. Gestion de la confusion

Les facteurs de confusion potentiels dans l'association entre la consommation d'alcool à vie et le risque de cancer épithélial de l'ovaire ont été évalués par la combinaison d'un graphe acyclique dirigé (DAG) et de la procédure de changement dans l'estimation (CE) [100]. D'abord, un DAG est une représentation graphique qui montre des assomptions du chercheur quant au lien causal présumé entre des variables d'intérêts [101, 102]. Les directions de ces liens sont représentées par des flèches. Un DAG est considéré acyclique, car il ne peut pas se terminer par son point de départ [103].

Un *directed path* est un chemin où toutes les flèches pointent dans la même direction tandis qu'un *backdoor path* est un chemin qui commence par une flèche vers l'exposition et qui se termine par une flèche vers l'issue [103]. Un chemin est dit ouvert à moins qu'il contienne un *collider*, soit un facteur commun où deux flèches pointent en sa direction [104]. Le conditionnement d'un tel facteur dans un modèle ouvre le chemin et pourrait introduire une forme de biais de sélection [104, 105]. Tous les chemins ouverts représentent une relation causale alors que la confusion est représentée par un *backdoor path* ouvert [103]. À partir d'un DAG, un ensemble minimal suffisant est déterminé pour bloquer les chemins ouverts et ainsi réduire la confusion [103]. La détermination

d'un DAG final est un processus itératif qui se base sur les connaissances de la relation d'intérêt, sur les hypothèses du chercheur et sur l'adéquation au jeu de données. Pour établir un DAG final, la procédure CE peut être utilisée.

Dans un premier temps, les variables jugées importantes dans la relation à l'étude sont ajoutées une à la fois au modèle comprenant l'ensemble minimal suffisant pour voir si elles ont un effet notable sur le modèle [100]. Ensuite, à partir du modèle comprenant l'ensemble minimal suffisant, les variables sont enlevées une à une pour déterminer si elles changent considérablement l'estimation [100]. Une variation absolue de 5% et plus dans l'estimation était considérée comme seuil de détermination d'une variable de confusion pour la relation entre la consommation d'alcool total à vie et le risque de cancer de l'ovaire.

Dans cette étude, les facteurs potentiels de confusion étaient : L'âge, l'utilisation de thérapie de remplacement hormonal, le statut ménopausique, l'hystérectomie, la ligature des tubes utérins, l'historique familial de cancer du sein et de l'ovaire, l'indice de masse corporelle, le travail de nuit ou de jour, l'éducation, le nombre de grossesses à termes, le tabagisme et la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux. Le DAG final est présenté à la figure 1. Parmi ces facteurs, un ensemble minimal suffisant a été déterminé : l'âge au diagnostic (cas) ou à l'entrevue (témoins), le plus haut niveau d'éducation terminé (< école secondaire, école secondaire, le collégial/technique, le premier cycle universitaire, et les cycles supérieurs universitaires), la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux (jamais, >0-<2, 2-<10 et ≥ 10 années), le nombre de paquets-années (continu) et le nombre de grossesses à terme (0, 1, 2 et ≥ 3).

Pour minimiser un possible biais de sélection dans la différence d'éducation parmi les témoins participants et les témoins non participants [94], l'éducation a été forcée dans le modèle. L'âge, un facteur de risque important pour le cancer de l'ovaire et une variable d'appariement par fréquence dans l'étude PROVAQ, a aussi été forcé dans le modèle. Tel que montré par la procédure conjointe DAG/CE à l'annexe 6, aucun facteur de confusion potentiel identifié ci-haut n'a changé les estimations de 5% et plus lorsqu'il a été ajouté à l'ensemble minimal suffisant. Or, le retrait de l'ensemble minimal suffisant du nombre de grossesses à terme modifiait l'estimation de 9.7 % pour une consommation supérieure d'alcool. Le retrait de la variable d'éducation faisait aussi varier les

estimations au-delà de 5% par rapport au modèle comprenant l'ensemble minimal suffisant. Pour contrôler la confusion, les modèles finaux comprenaient donc l'âge, l'éducation et le nombre de grossesses à terme. Peu de données étaient manquantes pour les covariables (<5%). L'imputation directe basée sur la médiane (variable continue) ou sur le mode (variable catégorielle) a donc été réalisée.

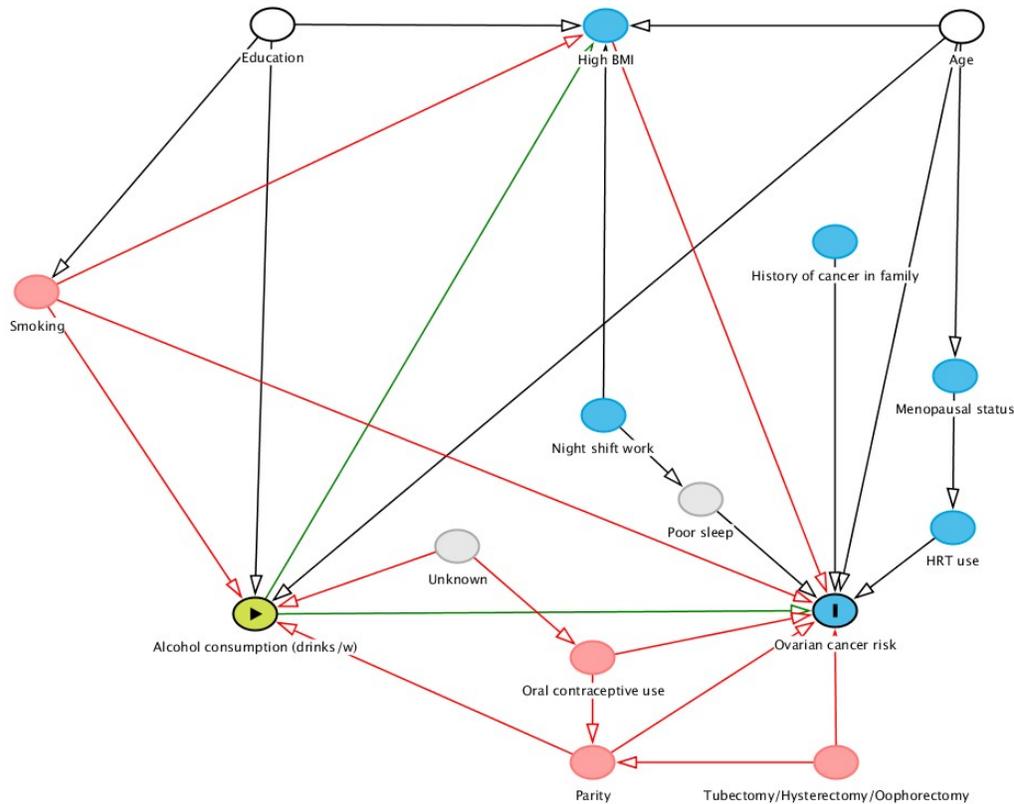


Figure 1. Graphe dirigé acyclique (DAG) pour le contrôle de la confusion dans la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire.

4.6. Analyse statistique

4.6.1. Description de caractéristiques des participantes

Tout d'abord, une analyse descriptive des cas et des témoins a été réalisée pour comparer des facteurs du mode de vie et des caractéristiques diverses entre les deux groupes (âge, niveau d'éducation, utilisation de contraceptifs oraux, etc.). Les tables de fréquences ont été utilisées pour décrire les variables catégorielles tandis que la moyenne et l'erreur-type ont été utilisées pour les variables continues. La médiane et l'étendue interquartile ont été estimées pour le nombre de paquets-années chez les fumeuses.

4.6.2. Analyses principales

La régression logistique multivariée est couramment utilisée en modélisation statistique pour investiguer l'association entre plusieurs variables indépendantes et une variable dépendante binaire [106]. Dans la population à l'étude, la modélisation par régression logistique inconditionnelle a permis l'estimation du rapport de cotes (OR) de la survenue du cancer de l'ovaire ou non pour différents niveaux d'exposition à l'alcool en considérant les autres variables du modèle constantes. À titre d'indication de la précision et de la signification statistique des estimations, les intervalles de confiance à 95% (IC95%) pour les OR ont été calculés.

Ainsi, en phase avec l'objectif 1, le risque global de cancer de l'ovaire, soit de tous les cas dans l'étude, a été estimé avec la consommation totale d'alcool à vie aux différents niveaux présentés à la section 4.4.2. Ces niveaux ont été comparés au groupe de référence qui consistaient aux participantes n'ayant pas bu d'alcool au moins une fois par mois durant au moins une année de leur vie. Ces participantes étaient considérées comme abstinentes pour l'étude. Le risque a aussi été calculé pour la consommation d'alcool aux différentes périodes de la vie en utilisant comme groupe de référence les participantes abstinentes pour la période d'intérêt. Des sous-analyses par comportement tumoral et par type de cancer de l'ovaire invasif ont aussi été réalisées pour la consommation à vie et aux différentes périodes de la vie. Les modèles ont été ajustés pour l'âge, le nombre de grossesses à termes et le plus haut niveau d'éducation complété. Des ajustements supplémentaires pour la consommation passée d'alcool ont été faits aux différentes périodes de la

vie étudiées (milieu de l'âge adulte et à partir de 40 ans). Par exemple, la consommation de bière à partir de 40 ans était contrôlée par la consommation totale d'alcool pour la période d'âge avant 25 ans (aucun, >0-<1, >1 consommation par semaine) et pour la période d'âge de 25 à moins de 40 ans (aucun, >0-<1, >1 consommation par semaine).

Par la suite, en concordance avec l'objectif 2, le risque de cancer épithélial de l'ovaire a été investigué selon le type d'alcool (bière, vin rouge, vin blanc et spiritueux). Chaque modèle comprenait les variables de contrôles pour l'âge, le nombre de grossesses à termes et le plus haut niveau d'éducation complété. Comme pour la consommation d'alcool total, des ajustements additionnels pour la consommation antérieure d'alcool ont aussi été réalisés pour différentes périodes de la vie (milieu de l'âge adulte et après 40 ans). Des analyses par comportement tumoral ont été réalisées. Le groupe de référence se constituait de participantes n'ayant pas bu le type d'alcool étudié pour la période d'analyse. Le groupe de référence pouvait donc contenir les consommatrices des autres types de boissons alcoolisées que celui étudié. À cette fin, le contrôle pour la consommation de chacune des autres boissons alcoolisées pour la période d'intérêt (aucun, >0-<1, >1 consommation par semaine) a été ajouté dans les modèles. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 9.4 du logiciel SAS (SAS Institute, Cary Inc.).

4.6.3. Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité pour la consommation d'alcool spécifique a été faite pour évaluer l'effet de l'inclusion des personnes abstinentes dans le groupe de référence. Ainsi, les mêmes modèles pour la consommation d'alcool spécifique à vie ont été réalisés, mais en incluant les abstinentes dans le groupe de référence. Des changements dans les estimations par rapport à celles des analyses principales, principalement pour la consommation de vin rouge à vie, ont été relevés et des investigations supplémentaires ont été faites pour en comprendre l'origine. Ces différences seront discutées ultérieurement dans cet ouvrage. Par ailleurs, étant donné que la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux et le tabagisme étaient des variables proposées dans l'ensemble minimal suffisant, mais que la procédure de variation dans l'estimation les excluait du modèle, des analyses de la consommation totale d'alcool avec le risque global de cancer épithélial de l'ovaire ont été réalisées en incluant ces variables aux modèles ajustés.

Chapitre 5 - Résultats

La distribution des caractéristiques de la population d'étude est présentée au tableau 4. Une majorité de participantes sont âgées de 55 ans et plus (61.4% chez les cas et 63,6 chez les témoins) et l'âge moyen était de 57.2 ans pour les cas et de 58.1 ans pour les témoins. Les Canadiennes françaises, le groupe ethnique majoritaire est représenté également entre les cas et les témoins (67.7% vs 67.1%). Les témoins étaient légèrement plus éduqués que les cas avec 69.3% qui ont complété un diplôme de niveau collégial, technique ou universitaire contre 61.2%. Il y avait une plus grande proportion d'anciennes fumeuses chez les cas (48.5%) que chez les témoins (39.7%), mais les témoins avaient une proportion d'actuelles fumeuses un peu plus élevées que les cas (13.4% vs 11.1%). De manière générale, les cas présentaient moins de grossesses à terme que les témoins. Par exemple, 14.6% des cas ont eu 3 grossesses à terme ou plus en comparaison à 21.4% des témoins et 33.3% des cas n'ont jamais eu de grossesses à terme en comparaison à 21.8% des témoins. L'utilisation de contraceptifs oraux pour une durée de 10 ans et plus variait entre les cas et les témoins (19.8% versus 26.6%).

Pour débiter, le risque global de cancer épithélial de l'ovaire a été estimé en relation avec la consommation totale d'alcool par semaine (tableau 5). Une relation en forme de U a été observée au travers des niveaux de consommation d'alcool à vie. En comparaison aux abstinences à vie, une réduction du risque statistiquement significative était d'abord observée pour un apport hebdomadaire moyen à vie plus élevé que zéro et plus faible qu'une consommation (OR=0.72, IC95% 0.52-0.99). Le risque remontait ensuite vers la valeur nulle pour un apport à vie d'une à moins de trois consommations par semaine (OR=0.83, IC95% 0.61-1.15) et pour un apport à vie de trois consommations ou plus par semaine (OR=0.98 IC95% 0.72-1.33). Cette relation en forme de U était aussi apparente pour la consommation pendant les différentes périodes de la vie étudiées.

Tableau 4. Description des caractéristiques de la population de l'étude PROVAQ.

	Cas (N = 495)	Témoins (N = 902)
Âge		
Moyenne ± écart-type (années)	57.2 ± 12.7	58.1 ± 12.6
<45 années	63 (12.7)	116 (12.9)
45 to <55 années	128 (25.9)	212 (23.5)
55 to <65 années	161 (32.5)	292 (32.4)
65 to <75 années	103 (20.8)	196 (21.7)
≥ 75 années	40 (8.1)	86 (9.5)
Groupe ethnique^a		
French Canadian	335 (67.7)	605 (67.1)
Other European ancestry	116 (23.4)	215 (23.8)
Other/mixed ancestry	43 (8.7)	81 (9.0)
Plus haut niveau d'éducation complété		
<Secondaire	52 (10.5)	81 (9.0)
Secondaire	140 (28.3)	196 (21.7)
Collégial/technique	144 (29.1)	277 (30.7)
Université, premier cycle	110 (22.2)	244 (27.1)
Université, cycles supérieurs	49 (9.9)	104 (11.5)
Tabagisme^b		
Jamais fumeuse	198 (40.0)	421 (46.7)
Fumeuse actuelle	55 (11.1)	121 (13.4)
Ancienne fumeuse	240 (48.5)	358 (39.7)
Paquets-années (médiane, (IQR)) ^d	14.7 (27.4)	15.2 (30.2)
Antécédent familial de cancer^c		
Cancer de l'ovaire	26 (5.2)	22 (2.4)
Cancer du sein	88 (17.8)	146 (16.2)
Durée de l'utilisation de contraceptifs oraux^d		
Moyenne ± écart-type (années)	5.1 ± 5.6	5.8 ± 5.9
Aucune	107 (21.6)	170 (18.8)
0 to <2 années	95 (21.6)	158 (17.5)
2 to <10 années	193 (39.0)	334 (37.0)
≥10 années	98 (19.8)	240 (26.6)
Nombre de grossesse		
Aucune	165 (33.3)	197 (21.8)
1	103 (20.8)	159 (17.6)
2	155 (31.3)	353 (39.1)
≥3	72 (14.6)	193 (21.4)

^a Âge à la date de référence, qui est la date de l'interview pour les contrôles et la date du diagnostic pour les cas

^b Informations manquantes: Groupe ethnique (1 témoin, 1 cas), tabagisme (7 témoins, 15 cas), durée de l'utilisation de contraceptifs oraux (2 cas) and antécédent familial de cancer (25 témoins, 9 cas)

^c L'intervalle interquartile et la médiane ont été calculés chez les fumeuses

^d Réfère à un proche au premier degré

Tableau 5. Estimations des rapports de cotes pour tous les cas de cancer épithélial de l’ovaire, en fonction de l’exposition cumulée à l’alcool à vie et à différentes périodes d’âge.

	Témoins	Cas	
	(N=902)	(N=495)	OR (95% CI) ^b
	n (%) ^a	n (%) ^a	
Durée de vie			
Jamais	236 (26.2)	148 (29.9)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	235 (26.1)	104 (21.0)	0.72 (0.52-0.99)
1-<3 cons. /semaine	216 (24.0)	108 (21.8)	0.83 (0.61-1.15)
≥3 cons. /semaine	215 (23.8)	135 (27.3)	0.98 (0.72-1.33)
Avant 25 ans			
Aucune ^c	547 (60.6)	315 (63.6)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	146 (16.2)	66 (13.3)	0.80 (0.57-1.11)
1-<3 cons. /semaine	123 (13.6)	56 (11.3)	0.76 (0.53-1.09)
≥3 cons. /semaine	86 (9.5)	58 (11.7)	0.96 (0.65-1.40)
De 25 à moins de 40 ans^d			
Aucune ^c	372 (41.2)	212 (42.8)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	140 (15.5)	68 (13.7)	0.86 (0.60-1.25)
1-<3 cons. /semaine	178 (19.7)	83 (16.8)	0.91 (0.64-1.30)
≥3 cons. /semaine	190 (21.1)	116 (23.4)	1.16 (0.79-1.72)
À partir de 40 ans^d			
Aucune ^c	235 (26.1)	152 (30.7)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	160 (17.7)	70 (14.1)	0.69 (0.46-1.03)
1-<3 cons. /semaine	161 (17.9)	80 (16.2)	0.83 (0.55-1.25)
≥3 cons. /semaine	260 (28.8)	140 (28.3)	0.86 (0.57-1.31)

^a Le nombre de participants peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d’inclusion pour des périodes d’âge spécifiques

^b Ajusté pour l’âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l’éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaires supérieurs)

^c Le groupe de référence est constitué de non-buveuses de tout type de boissons alcoolisées pendant la période considérée

^d Aussi ajusté pour la consommation d’alcool dans les périodes d’âge précédentes (> 0- <1, 1 <3 et ≥ 3 cons. / semaine)

Puisque les cancers invasifs et limites de l’ovaire sont distincts, une analyse avec la consommation d’alcool totale a été réalisée selon le comportement tumoral (tableau 6). Pour tous les niveaux de consommation d’alcool à vie, le risque de cas invasifs était réduit par rapport aux abstinentes. Cette réduction du risque était particulièrement plus forte pour une faible consommation d’alcool à vie (OR=0.64 IC95% 0.45-0.91). Des relations similaires étaient observées pour la consommation d’alcool au début de l’âge adulte et après 40 ans, mais les

estimations étaient statistiquement non significatives. Une faible relation en forme de U a été trouvée pour la consommation d'alcool au milieu de l'âge adulte.

Tableau 6. Estimations des rapports de cotes pour les cas invasifs et à la limite de la malignité de cancer épithélial de l'ovaire, en fonction de l'exposition cumulée à l'alcool à vie et à différentes périodes d'âge

	Témoins	Cas invasifs		Cas limites	
	(N=902)	(N=361)		(N=134)	
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b
Durée de vie					
Jamais	236 (26.2)	117 (32.4)	1.00 (ref.)	31 (23.1)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	235 (26.1)	74 (20.5)	0.64 (0.45-0.91)	30 (22.4)	1.11 (0.64-1.94)
1-<3 cons. /semaine	216 (24.0)	85 (23.6)	0.84 (0.59-1.18)	23 (17.2)	0.97 (0.53-1.76)
≥3 cons. /semaine	215 (23.8)	85 (23.6)	0.76 (0.54-1.08)	50 (37.3)	2.10 (1.25-3.54)
Avant 25 ans					
Aucune ^c	547 (60.6)	242 (67.0)	1.00 (ref.)	73 (54.5)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	146 (16.2)	44 (12.2)	0.72 (0.49-1.05)	22 (16.4)	1.04 (0.60-1.78)
1-<3 cons. /semaine	123 (13.6)	41 (11.4)	0.77 (0.52-1.15)	15 (11.2)	0.79 (0.43-1.47)
≥3 cons. /semaine	86 (9.5)	34 (9.4)	0.81 (0.52-1.26)	24 (17.9)	1.43 (0.82-2.50)
De 25 à moins de 40 ans^d					
Aucune ^c	372 (41.2)	167 (46.3)	1.00 (ref.)	45 (33.6)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	140 (15.5)	52 (14.4)	0.88 (0.59-1.32)	16 (11.9)	0.87 (0.45-1.69)
1-<3 cons. /semaine	178 (19.7)	62 (17.2)	0.88 (0.60-1.31)	21 (15.7)	1.03 (0.55-1.93)
≥3 cons. /semaine	190 (21.1)	75 (20.8)	0.97 (0.63-1.49)	41 (30.6)	1.95 (1.03-3.69)
À partir de 40 ans^d					
Aucune ^c	235 (26.1)	124 (34.4)	1.00 (ref.)	28 (20.9)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	160 (17.7)	55 (15.2)	0.65 (0.42-1.00)	15 (11.2)	0.88 (0.42-1.86)
1-<3 cons. /semaine	161 (17.9)	60 (16.6)	0.74 (0.47-1.16)	20 (14.9)	1.36 (0.64-2.87)
≥3 cons. /semaine	260 (28.8)	101 (28.0)	0.79 (0.50-1.25)	39 (29.1)	1.28 (0.59-2.79)

^a Le nombre de participantes peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d'inclusion pour des périodes d'âge spécifiques

^b Ajusté pour l'âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l'éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs)

^c Le groupe de référence est constitué de non-buveuses de tout type de boissons alcoolisées pendant la période considérée

^d Aussi ajusté pour la consommation d'alcool dans les périodes d'âge précédentes (> 0- <1, 1 <3 et ≥ 3 cons. / semaine)

Le risque de cancer de l'ovaire à la limite de la malignité était nul pour les niveaux faibles (>0-<1 consommation par semaine) et modérées (>0-<1 et 1-<2 consommations par semaine) d'alcool à vie. Un apport élevé (≥ 3 consommations par semaine) d'alcool à vie a été associé à une augmentation du risque (OR=2.10 IC95% 1.25-3.54). La consommation d'alcool avant 25 ans

montrait une association nulle pour un faible apport, une réduction du risque pour un apport modéré et une augmentation du risque pour un apport élevé. Une relation en forme de J était observée pour la consommation d'alcool au milieu de l'âge adulte et après 40 ans en comparaison aux non-buveuses d'alcool durant ces périodes; le risque de cas limites était d'abord diminué pour une consommation faible d'alcool pour ensuite augmenter avec des consommations supérieures d'alcool.

Tableau 7. Estimations des rapports de cotes pour les cas de cancer épithélial de l'ovaire invasifs de type I et de type II, en fonction de l'exposition cumulée à l'alcool à vie et à différentes périodes d'âge

	Témoins (N=902)	Cas de type I (N=361)		Cas de type II (N=134)	
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b
Durée de vie					
Jamais	236 (26.2)	28 (27.2)	1.00 (ref.)	31 (23.1)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	235 (26.1)	23 (22.3)	0.84 (0.46-1.54)	30 (22.4)	0.59 (0.39-0.87)
1-<3 cons. /semaine	216 (24.0)	24 (23.3)	0.99 (0.54-1.82)	23 (17.2)	0.80 (0.54-1.17)
≥3 cons. /semaine	215 (23.8)	28 (27.2)	1.00 (0.56-1.80)	50 (37.3)	0.70 (0.47-1.04)
Avant 25 ans					
Aucune ^c	547 (60.6)	64 (62.1)	1.00 (ref.)	73 (54.5)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	146 (16.2)	14 (13.6)	0.74 (0.39-1.41)	22 (16.4)	0.70 (0.45-1.09)
1-<3 cons. /semaine	123 (13.6)	15 (14.6)	0.85 (0.45-1.60)	15 (11.2)	0.72 (0.45-1.15)
≥3 cons. /semaine	86 (9.5)	10 (9.7)	0.62 (0.30-1.30)	24 (17.9)	0.93 (0.56-1.53)
De 25 à moins de 40 ans^d					
Aucune ^c	372 (41.2)	37 (35.9)	1.00 (ref.)	45 (33.6)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	140 (15.5)	14 (13.6)	0.97 (0.47-1.99)	16 (11.9)	0.87 (0.56-1.37)
1-<3 cons. /semaine	178 (19.7)	22 (21.4)	1.24 (0.66-2.33)	21 (15.7)	0.75 (0.48-1.19)
≥3 cons. /semaine	190 (21.1)	25 (24.3)	1.45 (0.73-2.90)	41 (30.6)	0.83 (0.50-1.38)
À partir de 40 ans^d					
Aucune ^c	235 (26.1)	29 (28.2)	1.00 (ref.)	28 (20.9)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	160 (17.7)	17 (16.5)	0.78 (0.36-1.69)	15 (11.2)	0.61 (0.38-0.98)
1-<3 cons. /semaine	161 (17.9)	14 (13.6)	0.62 (0.26-1.49)	20 (14.9)	0.80 (0.49-1.31)
≥3 cons. /semaine	260 (28.8)	27 (26.2)	0.69 (0.29-1.64)	39 (29.1)	0.85 (0.52-1.41)

^a Le nombre de participantes peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d'inclusion pour des périodes d'âge spécifiques

^b Ajusté pour l'âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l'éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs)

^c Le groupe de référence est constitué de non-buveuses de tout type de boissons alcoolisées pendant la période considérée

^d Aussi ajusté pour la consommation d'alcool dans les périodes d'âge précédentes (> 0- <1, 1 <3 et ≥ 3 cons. / semaine)

Le risque de cancer épithélial de l'ovaire invasif a aussi été investigué selon le type I ou le type II (tableau 7). Une relation en forme de U était observée pour les cas invasifs de type I au travers des niveaux de consommation d'alcool à vie tandis que des indications d'une réduction du risque étaient observées pour les cas invasifs de type II, particulièrement pour un apport moyen plus grand que zéro et plus petit qu'une consommation par semaine (OR=0.59 IC95% 0.39-0.87). Aucune relation claire n'est distinguée aux différentes périodes de la vie.

Ensuite, les estimations pour la relation entre la consommation d'alcool spécifique et le risque de cancer épithélial de l'ovaire sont présentées au tableau 8. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de relation claire pour la consommation de bière, de vin rouge, de vin blanc et de spiritueux pour tous les cas de cancer épithélial de l'ovaire. Pour la bière et pour les spiritueux, boire au moins 3 consommations par semaine à vie était associé à un risque plus grand de cancer limite l'ovaire, mais ces associations étaient statistiquement non-significatives (OR=1.84 IC95% 0.95-3.56 et 1.59 IC95% 0.79-3.19). De manière intéressante la relation au travers des niveaux de consommation de vin rouge apparaissait différente pour les cas invasifs versus les cas limites : pour les premiers, le risque augmentait par rapport à la valeur nulle avec les catégories inférieures et intermédiaires (>0- <1 et 1-<2 consommations par semaine) alors que pour les seconds, le risque diminuait par rapport à la valeur nulle avec ces mêmes catégories. Il n'y avait pas de différence apparente dans la relation entre les niveaux de consommation de vin blanc à vie et le risque de cancer invasif et limite. Pour la plupart des types d'alcool, la plus grande hausse du risque se trouvait au niveau supérieur de consommation durant la vie. Il est à noter que plusieurs niveaux d'analyse avaient des échantillons relativement faibles et de larges intervalles de confiance, d'où une interprétation prudente des résultats.

Tableau 8. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool sur la durée de la vie, par type de boisson alcoolisée

	Témoins	Tous les cas		Cas invasifs		Cas limites	
	(N=902)	(N=495)		(N=361)		(N=134)	
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b
Bière							
Aucune ^c	371 (41.1)	187 (37.8)	1.00 (ref.)	142 (39.3)	1.00 (ref.)	45 (33.6)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	194 (21.5)	86 (17.4)	0.82 (0.59-1.14)	59 (16.3)	0.76 (0.53-1.10)	27 (20.2)	1.03 (0.60-1.75)
1-<2 cons. / semaine	39 (4.3)	28 (5.7)	1.19 (0.69-2.04)	18 (5.0)	1.09 (0.59-2.02)	10 (7.5)	1.65 (0.74-3.69)
≥2 cons. / semaine	62 (6.9)	46 (9.3)	1.11 (0.70-1.76)	25 (6.9)	0.86 (0.50-1.48)	21 (15.7)	1.84 (0.95-3.56)
Vin rouge							
Aucune ^c	134 (14.9)	73 (14.8)	1.00 (ref.)	47 (13.0)	1.00 (ref.)	26 (19.4)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	256 (28.4)	131 (26.5)	1.11 (0.76-1.63)	91 (25.2)	1.18 (0.76-1.83)	40 (29.9)	0.93 (0.52-1.67)
1-<2 cons. / semaine	129 (14.3)	61 (12.3)	1.14 (0.73-1.78)	51 (14.1)	1.50 (0.91-2.45)	10 (7.5)	0.49 (0.22-1.11)
≥2 cons. / semaine	147 (16.3)	82 (16.6)	1.22 (0.80-1.87)	55 (15.2)	1.23 (0.76-2.00)	27 (20.2)	1.15 (0.60-2.21)
Vin blanc							
Aucune ^c	298 (33.0)	141 (28.5)	1.00 (ref.)	93 (25.8)	1.00 (ref.)	48 (35.8)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	230 (25.5)	134 (27.1)	1.36 (1.00-1.85)	97 (26.9)	1.44 (1.02-2.04)	37 (27.6)	1.17 (0.71-1.92)
1-<2 cons. / semaine	76 (8.4)	33 (6.7)	0.96 (0.59-1.55)	25 (6.9)	1.03 (0.60-1.77)	8 (6.0)	0.84 (0.37-1.94)
≥2 cons. / semaine	62 (6.9)	39 (7.9)	1.37 (0.84-2.21)	29 (8.0)	1.48 (0.87-2.51)	10 (7.5)	1.16 (0.52-2.59)
Spiritueux							
Aucune ^c	464 (51.4)	232 (46.9)	1.00 (ref.)	167 (46.3)	1.00 (ref.)	65 (48.5)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	154 (17.1)	78 (15.8)	0.95 (0.69-1.32)	55 (15.2)	0.93 (0.65-1.35)	23 (17.2)	1.00 (0.58-1.72)
≥1 cons. / semaine	48 (5.3)	37 (7.5)	1.25 (0.77-2.04)	22 (6.1)	1.04 (0.59-1.82)	15 (11.2)	1.59 (0.79-3.19)

^a Le nombre de participantes peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d’inclusion pour des périodes d’âge spécifiques

^b Ajusté pour l’âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l’éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs) et les autres types de boissons alcoolisées (aucune, 0-<1, ≥1 cons. / semaine)

^c Le groupe de référence est composé des buveuses des autres types d’alcool que le type à l’étude

Des analyses pour la consommation d'alcool spécifique aux différentes périodes de la vie ont aussi été réalisées. Les résultats sont présentés aux tableaux 9, 10 et 11. Généralement, la consommation des différents types de boissons alcoolisées avant 25 ans n'est pas associée au risque de cancer épithélial de l'ovaire par rapport aux abstinentes durant cette période. Il est à noter que les effectifs de femmes ayant consommé de l'alcool pour cette période sont relativement faibles d'où des estimations limitées. Au milieu de l'âge adulte, il n'y avait pas de tendances claires au travers des niveaux de consommation des différents types d'alcool bien que pour la plupart, la plus haute augmentation du risque s'observait pour la catégorie supérieure à la fois pour tous les cas de cancer épithélial de l'ovaire que pour les cas classés par comportement tumoral. Cette observation était la même pour la période à partir de 40 ans. À cette période, la consommation de vin, surtout de vin rouge, était plus élevée que dans les autres périodes analysées et une tendance d'augmentation du risque était observable pour les cas invasifs, mais pas pour les cas limites. Le risque semblait aussi augmenter chez les consommatrices de spiritueux après 40 ans, peu importe l'apport.

Tableau 9. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool, avant 25 ans, par type de boisson alcoolisée

	Témoins	Tous les cas		Cas invasifs		Cas limites	
	(N=902)	(N=495)		(N=361)		(N=134)	
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	n (%) ^a
Bière							
Aucune ^c	153 (17.0)	68 (13.7)	1.00 (ref.)	52 (14.4)	1.00 (ref.)	16 (11.9)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	95 (10.5)	48 (9.7)	1.09 (0.65-1.82)	29 (8.0)	0.91 (0.50-1.64)	19 (14.2)	1.93 (0.84-4.41)
1-<2 cons. / semaine	40 (4.4)	20 (4.0)	1.01 (0.53-1.95)	14 (3.9)	0.98 (0.47-2.04)	6 (4.5)	1.44 (0.48-4.30)
≥2 cons. / semaine	67 (7.4)	44 (8.9)	1.19 (0.69-2.06)	24 (6.7)	0.93 (0.49-1.76)	20 (14.9)	2.20 (0.96-5.08)
Vin rouge							
Aucune ^c	203 (22.5)	112 (22.6)	1.00 (ref.)	73 (20.2)	0.81 (0.46-1.43)	39 (29.1)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	95 (10.5)	38 (7.7)	0.77 (0.47-1.25)	26 (7.2)	0.56 (0.24-1.30)	12 (9.0)	0.56 (0.25-1.27)
1-<2 cons. / semaine	37 (4.1)	12 (2.4)	0.55 (0.26-1.15)	9 (2.5)	1.09 (0.46-2.54)	3 (2.2)	0.50 (0.13-1.89)
≥2 cons. / semaine	20 (2.2)	18 (3.6)	1.46 (0.70-3.06)	11 (3.1)	0.81 (0.46-1.43)	7 (5.2)	3.45 (1.14-10.50)
Vin blanc							
Aucune ^c	234 (25.9)	119 (24.0)	1.00 (ref.)	77 (21.3)	1.00 (ref.)	42 (31.3)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	95 (10.5)	41 (8.3)	0.94 (0.58-1.53)	26 (7.2)	0.86 (0.49-1.51)	15 (11.2)	1.17 (0.54-2.49)
1-<2 cons. / semaine	16 (1.8)	13 (2.6)	1.45 (0.63-3.35)	11 (3.1)	1.71 (0.69-4.22)	2 (1.5)	0.87 (0.17-4.50)
≥2 cons. / semaine	10 (1.1)	7 (1.4)	1.43 (0.50-4.09)	5 (1.4)	1.62 (0.51-5.17)	2 (1.5)	0.71 (0.10-4.89)
Spiritueux							
Aucune ^c	246 (27.3)	124 (25.1)	1.00 (ref.)	86 (23.8)	1.00 (ref.)	38 (28.4)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	66 (7.3)	31 (6.3)	0.92 (0.55-1.55)	17 (4.7)	0.65 (0.34-1.23)	14 (10.5)	1.74 (0.82-3.72)
≥1 cons. / semaine	43 (4.8)	25 (5.1)	0.82 (0.46-1.49)	16 (4.4)	0.80 (0.40-1.58)	9 (6.7)	1.02 (0.41-2.51)

^a Le nombre de participantes peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d’inclusion pour des périodes d’âge spécifiques

^b Ajusté pour l’âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l’éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs) et les autres types de boissons alcoolisées (aucune, 0-<1, ≥1 cons. / semaine)

^c Le groupe de référence est composé des buveuses des autres types d’alcool que le type à l’étude avant l’âge de 25 ans

Tableau 10. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool, de 25 à moins de 40 ans, par type de boisson alcoolisée

	Témoins	Tous les cas		Cas invasifs		Cas limites	
	(N=902)	(N=495)		(N=361)		(N=134)	
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	n (%) ^a
Bière							
Aucune ^c	294 (32.6)	156 (31.5)	1.00 (ref.)	117 (32.4)	1.00 (ref.)	39 (29.1)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	105 (11.6)	44 (8.9)	0.81 (0.53-1.25)	32 (8.9)	0.79 (0.49-1.28)	12 (9.0)	0.86 (0.41-1.80)
1-<2 cons. / semaine	42 (4.7)	22 (4.4)	1.04 (0.57-1.90)	12 (3.3)	0.81 (0.39-1.66)	10 (7.5)	1.82 (0.77-4.32)
≥2 cons. / semaine	67 (7.4)	45 (9.1)	1.16 (0.70-1.92)	28 (7.8)	1.00 (0.56-1.79)	17 (12.7)	1.71 (0.79-3.73)
Vin rouge							
Aucune ^c	140 (15.5)	73 (14.8)	1.00 (ref.)	52 (14.4)	1.00 (ref.)	21 (15.7)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	147 (16.3)	78 (15.8)	1.13 (0.73-1.75)	55 (15.2)	1.15 (0.70-1.89)	23 (17.2)	1.01 (0.49-2.10)
1-<2 cons. / semaine	81 (9.0)	38 (7.7)	1.09 (0.65-1.81)	29 (8.0)	1.17 (0.66-2.05)	9 (6.7)	0.82 (0.34-1.99)
≥2 cons. / semaine	140 (15.5)	78 (15.8)	1.27 (0.81-1.98)	53 (14.7)	1.21 (0.73-1.99)	25 (18.7)	1.37 (0.67-2.83)
Vin blanc							
Aucune ^c	250 (27.7)	126 (25.5)	1.00 (ref.)	92 (25.5)	1.00 (ref.)	34 (25.4)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	133 (14.8)	80 (16.2)	1.29 (0.89-1.87)	55 (15.2)	1.18 (0.77-1.78)	25 (18.7)	1.86 (0.99-3.49)
1-<2 cons. / semaine	53 (5.9)	16 (3.2)	0.60 (0.32-1.11)	12 (3.3)	0.60 (0.30-1.20)	4 (3.0)	0.59 (0.19-1.83)
≥2 cons. / semaine	72 (8.0)	45 (9.1)	1.25 (0.78-1.98)	30 (8.3)	1.11 (0.66-1.88)	15 (11.2)	1.89 (0.90-3.95)
Spiritueux							
Aucune ^c	373 (41.4)	191 (38.6)	1.00 (ref.)	137 (38.0)	1.00 (ref.)	54 (40.3)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	91 (10.1)	38 (7.7)	0.85 (0.55-1.32)	27 (7.5)	0.80 (0.49-1.31)	11 (8.2)	0.92 (0.45-1.91)
≥1 cons. / semaine	44 (4.9)	38 (7.7)	1.51 (0.90-2.51)	25 (6.9)	1.33 (0.74-2.38)	13 (9.7)	1.87 (0.86-4.03)

^a Le nombre de participantes peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d’inclusion pour des périodes d’âge spécifiques

^b Ajusté pour l’âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l’éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs), les autres types de boissons alcoolisées (aucune, 0-<1, ≥1 cons. / semaine) et l’exposition cumulative à l’alcool avant 25 ans (none, >0-<1, 1-<3 and ≥3 drinks/week)

^c Le groupe de référence est composé des buveuses des autres types d’alcool que le type à l’étude pour la période de 25 à moins de 40 ans

Table 11. Estimations des rapports de cotes pour le cancer épithélial de l’ovaire en fonction de l’exposition cumulative à l’alcool, à partir de 40 ans, par type de boisson alcoolisée

	Témoins (N=902)	Tous les cas (N=495)		Cas invasifs (N=361)		Cas limites (N=134)	
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	n (%) ^a
Bière							
Aucune ^c	404 (44.8)	203 (41.0)	1.00 (ref.)	154 (42.7)	1.00 (ref.)	49 (36.6)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	113 (12.5)	47 (9.5)	0.78 (0.52-1.17)	40 (11.1)	0.85 (0.55-1.31)	7 (5.2)	0.48 (0.21-1.12)
1-<2 cons. / semaine	30 (3.3)	11 (2.2)	0.66 (0.32-1.39)	5 (1.4)	0.41 (0.15-1.12)	6 (4.5)	1.51 (0.56-4.10)
≥2 cons. / semaine	34 (3.8)	29 (5.9)	1.71 (0.95-3.05)	17 (4.7)	1.37 (0.69-2.70)	12 (9.0)	2.34 (1.03-5.35)
Vin rouge							
Aucune ^c	108 (12.0)	56 (11.3)	1.00 (ref.)	38 (10.5)	1.00 (ref.)	18 (13.4)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	182 (20.2)	79 (16.0)	1.04 (0.66-1.63)	62 (17.2)	1.23 (0.74-2.04)	17 (12.7)	0.64 (0.30-1.35)
1-<2 cons. / semaine	89 (9.9)	46 (9.3)	1.40 (0.83-2.36)	34 (9.4)	1.65 (0.91-2.97)	12 (9.0)	0.86 (0.36-2.05)
≥2 cons. / semaine	202 (22.4)	109 (22.0)	1.42 (0.89-2.25)	82 (22.7)	1.75 (1.04-2.95)	27 (20.2)	0.83 (0.39-1.78)
Vin blanc							
Aucune ^c	268 (29.7)	116 (23.4)	1.00 (ref.)	87 (24.1)	1.00 (ref.)	29 (21.6)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	160 (17.7)	88 (17.8)	1.56 (1.08-2.24)	69 (19.1)	1.62 (1.09-2.42)	19 (14.2)	1.33 (0.68-2.60)
1-<2 cons. / semaine	64 (7.1)	32 (6.5)	1.28 (0.77-2.14)	21 (5.8)	1.11 (0.62-2.00)	11 (8.2)	1.92 (0.85-4.34)
≥2 cons. / semaine	89 (9.9)	54 (10.9)	1.55 (0.99-2.43)	39 (10.8)	1.58 (0.96-2.61)	15 (11.2)	1.71 (0.80-3.65)
Spiritueux							
Aucune ^c	464 (51.4)	217 (43.8)	1.00 (ref.)	161 (44.6)	1.00 (ref.)	56 (41.8)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	79 (8.8)	45 (9.1)	1.31 (0.86-2.01)	35 (9.7)	1.40 (0.88-2.22)	10 (7.5)	0.96 (0.45-2.06)
≥1 cons. / semaine	38 (4.2)	28 (5.7)	1.74 (0.99-3.07)	20 (5.5)	1.76 (0.94-3.28)	8 (6.0)	1.73 (0.71-4.24)

^a Le nombre de participantes peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d’inclusion pour des périodes d’âge spécifiques

^b Ajusté pour l’âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l’éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs), les autres types de boissons alcoolisées (aucune, 0-<1, ≥1 cons. / semaine) et l’exposition cumulative à l’alcool avant 25 ans et de 25 ans à moins 40 ans (none, >0-<1, 1-<3 and ≥3 drinks/week)

^c Le groupe de référence est composé des buveuses des autres types d’alcool que le type à l’étude à partir de 40 ans

Finalement, nous avons mené différentes analyses de sensibilité pour évaluer la robustesse de nos modèles face à certains changements dans la méthodologie. D'autre part, le modèle de risque pour la consommation totale d'alcool à vie a aussi été testé par l'inclusion d'autres facteurs identifiés par dans l'ensemble minimal suffisant, soit le tabagisme et la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux, mais exclus aux suites de la procédure CE (tableau 12). Dans les deux cas, les associations n'étaient pas différentes de celles rapportées au tableau 5.

Table 12. Estimations des rapports de cotes pour l'association entre la consommation d'alcool à vie et le risque de cancer épithélial de l'ovaire en ajustant avec le tabagisme et la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux

	Témoins (N=902)	Tous les cas (N=495)		
	n (%)	n (%)	OR (95% CI) ^{a, b}	OR (95% CI) ^{a, c}
Jamais	236 (26.2)	117 (32.4)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
0-<1 cons. /semaine	235 (26.1)	74 (20.5)	0.72 (0.53-0.99)	0.72 (0.53-0.99)
1-<3 drinks/week	216 (24.0)	85 (23.6)	0.87 (0.63-1.20)	0.84 (0.61-1.16)
≥3 drinks/week	215 (23.8)	85 (23.6)	1.03 (0.75-1.40)	1.00 (0.73-1.37)

^a Ajusté pour l'âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥3) et l'éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs)

^b Ajusté pour la durée d'utilisation de contraceptifs oraux (jamais, 0-<2, 2-<10 et ≥10 années)

^c Ajusté pour le tabagisme (nombre de paquets-années, continu)

D'autre part, pour la consommation par type de boissons alcoolisées, le risque de cancer de l'ovaire a aussi été évalué en incluant les abstinentes dans le groupe de référence. Pour la bière, les spiritueux et le vin blanc, les associations trouvées n'étaient pas modifiées (tableau 13). Pour le vin rouge, les associations sont passées d'un risque augmenté (tableau 8) à un risque diminué (tableau 12), mais les estimés étaient toujours situés près de la valeur nulle et étaient statistiquement non-significatifs.

Table 13. Estimations des rapports de cotes pour le risque de cancer épithélial de l’ovaire selon l’exposition cumulative à vie à l’alcool, par type de boissons alcoolisées et incluant les abstinentes à vie dans le groupe de référence

	Témoins (N=902)	Tous les cas (N=495)		Cas invasifs (N=361)		Cas limites (N=134)	
	n (%) ^a	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b	n (%) ^a	OR (95% CI) ^b
Bière							
Aucune ^c	607 (67.3)	335 (67.7)	1.00 (ref.)	259 (71.8)	1.00 (ref.)	76 (56.7)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	194 (21.5)	86 (17.4)	0,79 (0,58-1,07)	59 (16.3)	0,72 (0,51-1,02)	27 (20.2)	1,08 (0,65-1,78)
1-<2 cons. / semaine	39 (4.3)	28 (5.7)	1,19 (0,70-2,01)	18 (5.0)	1,08 (0,59-1,96)	10 (7.5)	1,73 (0,79-3,79)
≥2 cons. / semaine	62 (6.9)	46 (9.3)	1,13 (0,73-1,75)	25 (6.9)	0,87 (0,52-1,45)	21 (15.7)	1,96 (1,05-3,69)
Vin rouge							
Aucune ^c	370 (41.0)	221 (44.7)	1.00 (ref.)	164 (45.4)	1.00 (ref.)	57 (42.5)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	256 (28.4)	131 (26.5)	0,90 (0,67-1,21)	91 (25.2)	0,86 (0,62-1,20)	40 (29.9)	1,01 (0,62-1,64)
1-<2 cons. / semaine	129 (14.3)	61 (12.3)	0,89 (0,61-1,30)	51 (14.1)	1,04 (0,68-1,57)	10 (7.4)	0,52 (0,24-1,12)
≥2 cons. / semaine	147 (16.3)	82 (16.6)	0,98 (0,68-1,42)	55 (14.2)	0,89 (0,59-1,35)	27 (20.2)	1,23 (0,68-2,23)
Vin blanc							
Aucune ^c	534 (59.2)	289 (58.4)	1.00 (ref.)	210 (58.2)	1.00 (ref.)	79 (59.0)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	230 (25.5)	134 (27.1)	1.19 (0.90-1.58)	97 (26.9)	1.21 (0.88-1.66)	37 (27.6)	1.21 (0.76-1.93)
1-<2 cons. / semaine	76 (8.4)	33 (6.7)	0.83 (0.52-1.33)	25 (6.9)	0.87 (0.52-1.45)	8 (6.0)	0.87 (0.39-1.96)
≥2 cons. / semaine	62 (6.9)	39 (7.9)	1.19 (0.75-1.89)	29 (8.0)	1.22 (0.73-2.01)	10 (7.5)	1.16 (0.53-2.56)
Spiritueux							
Aucune ^c	700 (77.6)	380 (76.8)	1.00 (ref.)	284 (78.7)	1.00 (ref.)	96 (71.6)	1.00 (ref.)
>0-<1 cons. / semaine	154 (17.1)	78 (15.8)	0.91 (0.66-1.25)	55 (15.2)	0.86 (0.60-1.23)	23 (17.2)	1.03 (0.60-1.74)
≥1 cons. / semaine	48 (5.3)	37 (7.5)	1.22 (0.76-1.94)	22 (6.1)	0.98 (0.57-1.69)	15 (11.2)	1.66 (0.84-3.29)

^a Le nombre de participantes peut ne pas correspondre au total, car leur âge est inférieur à la limite d’inclusion pour des périodes d’âge spécifiques

^b Ajusté pour l’âge (continu), le nombre de grossesse à terme (aucune, 1, 2, ≥ 3) et l’éducation (< secondaire, secondaire, collégial / technique, premier cycle universitaire, cycles universitaire supérieurs) et les autres types de boissons alcoolisées (aucune, 0-<1, ≥1 cons. / semaine)

^c Le groupe de référence est composé des buveuses des autres types de boissons alcoolisées et inclut les abstinentes à vie

Chapitre 6 - Discussion

6.1. Sommaire des résultats

Pour débiter, la population d'étude était assez homogène entre les cas et les témoins pour différentes caractéristiques, mais elle présentait des différences dans la durée d'utilisation de contraceptifs oraux, le statut de tabagisme et le plus haut niveau d'éducation complété. Ensuite, en comparaison aux abstinences, le risque à vie de cancer épithélial de l'ovaire était réduit pour une consommation faible et modérée d'alcool alors qu'il était nul pour une consommation forte. Cette relation en forme de U était aussi apparente pour les différentes périodes d'âge spécifiques. La consommation d'alcool à vie présentait généralement une réduction du risque de cas invasifs, mais une augmentation du risque de cas à la limite de la malignité. Par ailleurs, différentes relations ont été observées pour la consommation d'alcool aux périodes d'âge spécifiques et le risque de cas invasifs ou limites de cancer épithélial de l'ovaire. Des associations différentes pour le risque de cancer invasif de type I et de type II ont aussi été observées avec la consommation d'alcool total.

Il n'y avait pas d'effet clair entre la consommation à vie de bière, de vin blanc, de vin rouge et de spiritueux sur le risque de cancer épithélial de l'ovaire. Néanmoins, les associations avec le vin rouge étaient augmentées pour le risque de cas invasifs et une relation en forme de U était distinguable pour le risque de cas limites. Par ailleurs, au travers des différentes périodes d'âge spécifiques, aucune association claire n'est observée, mais des indications d'une augmentation du risque étaient montrées pour une consommation élevée pour tous les types de boissons alcoolisées.

Les résultats de cette étude n'étaient pas affectés par l'inclusion dans les modèles de la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux ou du nombre de paquets-années fumés. Les estimations pour la consommation de vin rouge à vie, mais pas de bière, de vin blanc ou de spiritueux, avec le risque de cancer épithélial de l'ovaire, étaient inversées lorsque les abstinences étaient ajoutées au groupe de référence.

6.2. Comparaison avec la littérature

Notre étude a suggéré une relation en forme de U au travers de différents incréments de consommation d'alcool et le risque de cancer épithélial de l'ovaire. Cette relation en forme de U n'est pas observée dans les sept autres études cas-témoins évaluant l'alcool total à vie et le risque de cancer de l'ovaire [68, 70, 72, 74, 76, 81, 83] et par une analyse groupée de 12 études cas-témoins [67]. Cependant, la relation en forme de U pourrait cacher une relation en forme de J comme récemment observée dans une étude cas-témoin sur le cancer du sein [107]. Une relation en forme de J se caractérise par une diminution du risque pour une consommation faible et par une augmentation du risque pour une consommation plus élevée. Or, l'échantillon de participantes qui consomment de grandes quantités d'alcool au courant de la vie est faible dans l'étude PROVAQ ce qui pourrait empêcher d'observer un risque augmenté pour une consommation supérieure à vie si une telle association existe. Par ailleurs, l'évaluation de la consommation d'alcool à différentes périodes de la vie susceptibles d'influencer différemment le cancer de l'ovaire a généralement montré une relation en forme de U. Une seule étude cas-témoin a évalué l'alcool au début de l'âge adulte (20-30 ans), mais elle ne montre pas d'évidences d'une relation quelconque avec le risque de cancer de l'ovaire [77]. Une étude de cohorte a aussi tenté d'évaluer différentes périodes de la vie, mais aucune relation s'observe de 18 à 22 ans et de 30 à 35 ans [87].

Par la suite, peu d'études ont investigué le cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral [67, 68, 70, 80, 81]. Nos analyses pour la consommation d'alcool total ont montré des indications d'une réduction du risque de cas invasifs en contradiction avec deux études dont les résultats sont nuls [80, 81] et en concordance avec deux autres études sur la durée de la vie [68, 70]. Une augmentation possible du risque était proposée pour les cas à la limite de la malignité avec une augmentation de la consommation d'alcool, mais les intervalles de confiance étaient statistiquement non-significatives pour chaque niveau à l'exception du niveau de consommation supérieur. Ces résultats sont similaires à deux études cas-témoins [70, 79]. Par ailleurs, une analyse groupée montre une relation en forme de J non significative au travers des niveaux de consommation d'alcool pour le risque de cas limites de type séreux et mucineux [67]. Ces résultats suggèrent une pathogenèse différente selon le comportement tumoral. Les tumeurs à la limite de la malignité ont des caractéristiques communes aux tumeurs invasives, mais elles évoluent

différemment; elles sont des tumeurs prolifératives atypiques, c'est-à-dire qu'elles peuvent faire de la micro-invasion, un phénomène qui pourrait être exacerbé par l'alcool [93, 108, 109]. Les résultats pour les cas limites demeurent à interpréter avec prudence à cause d'échantillons relativement limités.

Par ailleurs, notre étude a mis de l'avant pour la première fois la consommation d'alcool selon le type de cancers invasifs de l'ovaire. Par rapport aux abstinences, il était suggéré que le risque de cas invasifs de type I suivrait une relation en forme de U avec l'augmentation de la consommation d'alcool à vie et que le risque de cas invasifs de type II serait réduit pour tous les niveaux de consommation d'alcool à vie. Malgré que ces associations n'étaient pas statistiquement significatives, les effets divergents selon le type de cancer invasif appuieraient l'existence de distinctions entre le type I et le type II [22].

Poursuivant, comme la plupart des études antérieures, nous n'avons pas trouvé des relations claires supportant le lien entre la consommation d'alcool spécifique et le risque de cancer épithélial de l'ovaire. De manière générale, nos résultats proposeraient un risque plus élevé aux catégories supérieures de consommation de bière, de vin rouge, de vin blanc ou de spiritueux particulièrement pour les cancers à la limite de la malignité. Néanmoins, la consommation d'alcool, plus restrictive chez les participantes plus âgées, pourrait avoir diminué la capacité à détecter un effet, surtout pour les niveaux de consommation supérieurs. Effectivement, les participantes de l'étude PROVAQ sont majoritairement issues de cohortes de naissances avant les années 70-80 pour lesquelles les mœurs de consommation d'alcool favorisaient une faible fréquence et de moins grandes quantités par rapport aux cohortes de naissances plus récentes [52].

Dernièrement, il a été montré que l'inclusion ou non des abstinences à vie dans le groupe de référence ne modifiait pas les relations trouvées pour la bière, le vin blanc et les spiritueux, mais que les associations étaient opposées dans le cas du vin rouge. D'une part, des statistiques descriptives non présentées dans ce mémoire ont montré dans l'étude PROVAQ que les abstinences à vie étaient moins éduquées que les consommatrices de vin rouge et les consommatrices des autres alcools (bière, vin blanc et spiritueux), constituant le groupe de référence sans les abstinences. D'autre part, un faible niveau d'éducation est une mesure d'inégalités sociales qui pourrait

prédisposer à une moins bonne santé que des niveaux d'éducation plus avancés [110]. Ainsi, les abstinentes seraient moins en santé. En ce sens, l'inclusion des abstinentes dans le groupe de référence rendrait les consommatrices de vin rouge plus en santé que ce qu'elles seraient réellement, d'où l'inversion de l'effet observé. Ce type de changement dans les estimations a été rapporté par Tim Stockwell notamment pour les études sur l'alcool et le risque de cancer du sein [111, 112]. Ses études proposent que les abstinents à l'alcool soient en moins bonne santé que les consommateurs légers ou occasionnels et que l'inclusion de ceux-ci dans le groupe de référence biaise les relations entre l'alcool et différentes issues de santé [111]. Somme tout, suite à l'inclusion des abstinentes à nos modèles d'alcool spécifique, une modification des estimations n'était apparente que pour le vin rouge, mais cette modification montrait des risques près de la valeur nulle.

6.3. Forces

Ce mémoire présentait de nombreux atouts. Premièrement, le large échantillon de cas a permis d'investiguer la relation entre l'alcool et le cancer épithélial de l'ovaire selon le comportement tumoral (invasif ou à la limite de la malignité) et selon le type de cancer invasif (type I ou type II), soit une nouvelle classification plus représentative de la pathogenèse connue actuellement [22]. L'étude des différents cas de cancer épithélial de l'ovaire est importante, car l'alcool pourrait agir sur ces différents mécanismes de carcinogénicité. Si une telle relation existe, les hypothèses qui en découlent pourraient aider la recherche expérimentale à éventuellement distinguer ces mécanismes.

Deuxièmement, l'utilisation de deux questionnaires, dont un administré en personne, a permis une collecte de données détaillées et plus précises pour différentes variables, dont la consommation d'alcool. Les participantes ont été questionnées sur leur consommation de bière, de vin rouge, de vin blanc et de spiritueux; ces boissons alcoolisées représentent 96% du volume d'alcool acheté au Québec [4]. Grâce à cette collection complète sur l'exposition, il a été possible de calculer une variable pour la consommation totale d'alcool qui tient en compte les teneurs moyennes en alcool contenu par chaque type de boissons alcoolisées. En plus, étant donné que la composition des boissons alcoolisées diffère, il a également été possible d'analyser l'effet de

chaque type d'alcool indépendamment des autres types, un avantage majeur par rapport à la plupart des études.

Troisièmement, la mesure de l'exposition s'est faite sur la durée de la vie. Les participantes devaient rapporter pour chaque période de la vie autospécifiée, la fréquence (quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle) et l'intensité habituelle (nombre de consommations standards) pour chaque type d'alcool. Elles avaient aussi les options «Ne sait pas» ou «Préfère ne pas répondre». Ce type de questionnaire permettrait d'une part de réduire les erreurs de classification, et d'autre part, de saisir les changements de consommation au court du temps. Par ailleurs, la période étiologiquement pertinente dans le cancer de l'ovaire n'est pas bien définie, mais il est davantage proposé qu'elle se situerait au début sinon au milieu de l'âge adulte. Au contraire de la majorité des études, la présente a permis de mesurer l'exposition à différentes périodes de la vie et au courant de la vie, capturant vraisemblablement le moment biologiquement important pour l'alcool dans le développement du cancer de l'ovaire. De plus, l'utilisation de données continues a permis d'observer la relation au travers des catégories d'alcool.

6.4. Limitations et sources de biais

Plusieurs limitations et sources de biais étaient présentes dans cette étude et ils sont à considérer dans l'interprétation des résultats.

6.4.1. Précision

Malgré le large échantillon recruté en comparaison à plusieurs études similaires, certaines analyses avaient des enjeux de précision. D'abord, au début de l'âge adulte, peu de participantes ont rapporté avoir consommé de l'alcool ce qui a résulté en des effectifs relativement petits pour les différents niveaux de consommation d'alcool spécifique. Ainsi, la puissance statistique limitée aurait restreint la détection de la vraie relation si elle existe. Par ailleurs, le nombre de participantes, particulièrement pour la consommation de bière et de vins, était faible pour le niveau supérieur de consommation d'alcool (≥ 2 consommations par semaine). En conséquence, la capacité à détecter une association, si elle existe, serait aussi limitée. En dépit de ces limitations d'échantillons, il a

été possible d'estimer le risque entre la consommation d'alcool totale pour les cas invasifs et limites de cancer épithélial de l'ovaire avec une bonne précision comparativement à d'autres études [70, 79, 80, 82].

Par ailleurs, l'étude contient près de 250 tests d'hypothèse à une probabilité d'erreur de type I de 5%. En d'autres mots, il est possible que 12 fois sur les 250 tests, les résultats statistiquement significatifs soient le résultat de la chance. Cependant, peu est connu sur la relation entre la consommation d'alcool et le cancer de l'ovaire. Par conséquent, examiner le risque à différents niveaux de consommation d'alcool et pour différents comportements tumoraux étaient nécessaires pour élucider quels niveaux de consommation contribueraient au cancer de l'ovaire. Bien que la multiplicité des tests puisse impacter les résultats sur la relation entre l'alcool et le cancer de l'ovaire, peu de risques significatifs ont été détectés et ils ont été interprétés avec précaution.

6.4.2. Biais de sélection

Les taux de réponse pour l'étude PROVAQ étaient de 78% pour les cas et de 58% pour les témoins. La validité interne de l'étude pourrait être compromise par la différence entre les non-participantes et les participantes. Cependant, il est peu probable que les habitudes de consommation d'alcool des participantes éligibles ont influencé leur décision à refuser de participer considérant le manque actuel de connaissances sur la relation possible entre l'alcool et le risque de cancer épithélial de l'ovaire. Une étude parmi les non-participantes a révélé que les témoins non participants éligibles étaient plus âgés et moins éduqués que leur contrepartie participante [94]. Pour gérer le risque de biais de sélection par cette différence, les modèles ont été ajustés pour l'âge et le statut d'éducation [105].

6.4.2.1. Biais de surveillance

Les résultats suggèrent un risque augmenté de cancer de l'ovaire à la limite de la malignité avec une consommation d'alcool plus élevée. Bien que ce résultat puisse être authentique, il pourrait aussi être la résultante d'un biais de surveillance considérant que les consommatrices de quantité supérieure d'alcool pourraient consulter davantage à l'hôpital pour des maux divers. Il a d'ailleurs été rapporté que la fréquence de diagnostic d'un cancer de l'ovaire à la limite de la

malignité était augmenté avec l'utilisation du dépistage par ultrason [113]. En ce sens, par rapport à la population générale, les fortes consommatrices d'alcool pourraient subir davantage de test médical, dont des imageries par ultrasons, menant à une distorsion de la représentation réelle des cas détectés de cancer de l'ovaire à la limite de la malignité dans la population d'étude.

6.4.2.2. *Biais du consommateur d'alcool sain*

Les résultats de ce mémoire montrent des effets potentiellement protecteurs pour une consommation moyenne d'alcool modérée, c'est-à-dire pour de faibles volumes. Or, ces observations pourraient être le résultat d'une surreprésentation de buveuses plus saines dont les comportements de consommation sont plus résilients et à plus faibles risques pour la santé [114]. En effet, la consommation d'alcool, généralement initiée à l'adolescence, aurait pu influencer la capacité d'une personne à s'enrôler dans notre étude. Par exemple, la consommation d'alcool peut contribuer à l'itinérance, aux maladies mentales et aux blessures physiques invalidantes, tous des facteurs pouvant limiter la participation ultérieure à l'étude [114]. De plus, des études ont montré que les buveurs d'alcool de la population générale de pays développés, comme le Canada, ont tendance à boire plus et à avoir plus de problèmes liés à l'alcool que les buveurs qui participent à des études [115, 116]. Avec un taux de participation de 58%, il est possible que les consommatrices de grandes quantités d'alcool soient sous-représentées chez les témoins de l'étude PROVAQ. En assumant qu'elles se retrouveraient davantage à la catégorie supérieure de consommation d'alcool, les estimations observées pour cette catégorie seraient supérieures à celles attendues réellement. Ainsi, pour cette catégorie, un risque augmenté observé serait par exemple surestimé par rapport au risque réel. Au contraire, les catégories de consommation faible et modéré contiendraient trop de témoins ce qui réduirait les estimations du risque par rapport à la réalité. Ainsi, un risque protecteur observé serait surestimé et un risque augmenté observé serait sous-estimé. Bref, la sous-représentation de témoins avec de fortes consommation d'alcool pourraient biaiser le risque réel dans n'importe quelle direction selon le niveau de consommation d'alcool étudié.

6.4.3. Biais d'information

6.4.3.1. Biais de rappel

De manière inhérente au devis d'étude cas-témoins, l'utilisation d'un questionnaire appelant à se souvenir d'expositions passées peut mener à une collecte d'information erronée. Les participantes étaient invitées à rapporter leurs habitudes de consommation de boissons alcoolisées à vie, mais elles pourraient avoir mal mémorisé certaines informations menant à un biais de rappel. Une telle erreur dans la classification de l'exposition mènerait généralement à des estimations vers la valeur nulle [117]. En effet, il est peu susceptible que les cas se rappellent davantage leur consommation d'alcool que les témoins parce que la relation entre l'alcool et le cancer de l'ovaire n'est pas bien établie et que l'exposition a été évaluée sur la durée de la vie de manière distante aux symptômes. En plus, l'entrevue en personne se faisait à l'aide d'un calendrier des événements majeurs pour aider à la mémoire. Cela pourrait avoir contribué à un meilleur rappel de la consommation d'alcool.

6.4.3.2. Causalité inverse

La possibilité d'un biais de causalité inverse a été une considération de cette étude. En effet, il serait possible que les habitudes envers l'alcool puissent diminuer chez les cas à cause des symptômes de la maladie comme les nausées ou les ballonnements. Autrement dit, l'issue précéderait l'exposition et la temporalité pour les associations observées serait biaisée. Pour éviter un tel biais, la consommation d'alcool pour les deux années précédant le diagnostic pour les cas et l'entrevue pour les témoins a été ignorée des calculs. Bien qu'il soit peu susceptible que des symptômes du cancer de l'ovaire influencent les habitudes face à l'alcool au-delà des 2 années avant le diagnostic, d'autres analyses excluant différentes périodes de temps auraient pu être testées.

6.4.3.3. Biais de désirabilité sociale

La collecte des données de l'étude PROVAQ a été effectuée par une entrevue en personne, ce qui pourrait suggérer un biais de désirabilité sociale. En effet, par souci de mieux paraître devant l'interviewer, les participantes, particulièrement les cas, auraient potentiellement sous-estimé

certains éléments sensibles comme leur consommation d'alcool [118]. Hypothétiquement, les cas pourraient attribuer la cause de leur maladie sur leurs comportements jugés nocifs, telle que la consommation d'alcool. Au contraire, les témoins ne ressentiraient pas cette culpabilité de consommer de l'alcool, car ils n'en verraient pas les conséquences néfastes. Dans ce cas de figure, l'erreur sur la consommation d'alcool entre les cas et les témoins serait différente, ce qui pourrait biaiser les estimations dans toutes les directions. Or, le lien entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire n'est pas connu. De plus, le statut des participantes était masqué à l'interviewer et la confidentialité était assurée. En ce sens, s'il y a une sous-estimation de la consommation d'alcool auto-rapportée, l'erreur serait probablement non-différentielle et le biais sur les risques estimés tendrait généralement vers la valeur nulle.

6.4.3.4. Autres mesures d'erreur

D'autres types d'erreurs sont à considérer dans l'étude. D'abord, bien que la collecte de données se soit faite pour les types d'alcool les plus communs, d'autres sources d'alcool comme le cidre n'ont pas été mesurées. Cependant, ces sources sont peu répandues et leur consommation ne devrait pas différer entre les cas et les témoins. La résultante serait généralement un très léger biais vers la valeur nulle. Aussi, l'utilisation de boissons alcoolisées standards entraînerait un risque d'erreur sur la mesure de l'exposition, car les consommations sont accessibles en différents volumes de liquide et en teneurs variées en alcool. Par exemple, il n'est pas rare de voir des formats réguliers de bière (341 ml) avec une teneur en alcool à 8% (v/v) au contraire du 5% (v/v) assumé. Si les cas s'exposaient davantage que les témoins à des variations dans la teneur et le volume de leurs consommations, l'erreur sur la mesure d'alcool serait imprédictible et les associations trouvées pourraient être biaisées dans n'importe quelle direction. Néanmoins, il n'y a pas d'indications que l'exposition à des consommations non standard soit différente entre les cas et les témoins. Il serait donc plus probable que l'erreur de classification soit non différentielle entre les cas et les témoins ce qui mènerait à des estimations biaisées vers la valeur nulle.

Une autre erreur de mesure sur l'exposition consiste à l'impossibilité de distinguer les anciennes consommatrices d'alcool aux consommatrices actuelles (pour la période d'analyse d'intérêt). Par exemple, une personne qui a fortement consommé au début de l'âge adulte pourrait ne pas avoir consommé au milieu de l'âge adulte. Les anciennes buveuses sont plus à risque d'être

moins en santé et d'ainsi modifier les estimations en les incluant dans le groupe de référence [111]. Pour contrer cette erreur de classification, nous avons contrôlé les analyses aux périodes de la vie spécifiques par la consommation d'alcool aux périodes antérieures. Dernièrement, l'erreur de classification sur l'issue est peu susceptible étant donné que chaque cas de cancer de l'ovaire a été revu par un pathologiste.

6.4.4. Confusion et modification d'effet

À partir du DAG et de la procédure de changement dans l'estimation, nous avons contrôlé les modèles par l'âge, le niveau d'éducation et le nombre de grossesses à terme. Deux autres variables étaient proposées dans l'ensemble minimal suffisant, mais ne changeaient pas les estimations au-delà de 5%: Fumer et l'utilisation de contraceptifs oraux. Des analyses supplémentaires en ajustant pour chacune de ces variables dans les modèles originaux ont montré que l'inclusion de celles-ci ne changeait pas les estimations. De plus, les variables de contrôles, l'âge, le niveau d'éducation et le nombre de grossesses sont faciles à se rappeler et les erreurs de classification seraient minimales. Aussi, bien que la mesure de l'éducation ne donne pas d'information sur la qualité de l'enseignement reçue, elle est un bon indicateur pour mesurer l'éducation dans une population au même régime éducationnel comme celle de l'étude PROVAQ [110]. Ainsi, il est peu susceptible que la confusion résiduelle se produise par une mauvaise classification dans les variables de confusion ou par une mesure imprécise de celles-ci. Néanmoins, parce que les relations causales avec le cancer de l'ovaire sont méconnues, la confusion par un facteur non-observé est possible.

Par ailleurs, certaines études suspectent une modification de l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire par le folate [72, 88, 89]. Ces études rapportent des modifications d'effet dans des directions différentes et pour des périodes courtes rapprochées au diagnostic. Par conséquent, la modification d'effet pourrait être un artefact dû à mauvaise classification des expositions et à l'observation d'associations à des moments non pertinents dans l'étiologie du cancer de l'ovaire. Dans l'étude PROVAQ, le questionnaire ne permettait pas d'assembler une variable précise pour l'apport total en folate, mais des données sur les multivitamines ont été récoltées. Des analyses stratifiées par l'apport en folate issu des

multivitamines seront prochainement réalisées pour faire suite à ce mémoire. D'autres études avec des données complètes sur l'apport en folate sont souhaitables pour mieux investiguer une possible modification d'effet sur la relation entre l'alcool à vie et le risque de cancer de l'ovaire.

6.5. Validité externe

L'étude PROVAQ est constituée à majorité de femmes caucasiennes d'ethnie canadienne-française. Cette proportion est plus grande que dans le reste du Canada, mais les mécanismes biologiques par lesquels l'alcool influence le risque de cancer épithélial de l'ovaire sont susceptibles d'être les mêmes. Également, les données sur les cas proviennent de 7 différents hôpitaux du Grand Montréal capturant la majorité des cas de cancer de l'ovaire de la région. L'utilisation d'un échantillon de cas provenant de multiples locations permet une meilleure représentation de la population générale [119]. Par ailleurs, l'étude a inclus des participantes âgées de 18 à 79 ans. Pour conclure, les résultats seraient généralisables aux Canadiennes d'âge adulte, particulièrement en contexte urbain similaire à Montréal et ses environs.

6.6. Conclusion

Dans cette étude, il a été possible d'examiner de manière efficiente la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer épithélial de l'ovaire sur la durée de la vie. Notre recherche a proposé une relation non linéaire entre l'alcool et le risque de cancer épithélial de l'ovaire. De surcroît, sur la durée de la vie, le risque de cancer invasif de l'ovaire pourrait être diminué alors que le risque de cancer de l'ovaire à la limite de la malignité pourrait être augmenté. Cela suggèrait une pathogenèse différente selon le comportement tumoral rappelant le besoin d'investiguer davantage les mécanismes biologiques par lesquels l'alcool exercerait une influence sur l'incidence du cancer épithélial de l'ovaire.

Au contraire de la plupart des études passées, l'évaluation de l'exposition à l'alcool sur la durée de la vie a permis non seulement une collecte de données plus précise, considérant que les patrons de consommation puissent varier au fil du temps, mais aussi de probablement capturer la période étiologiquement pertinente pour le cancer de l'ovaire. En plus, la collecte de données exhaustives a permis d'évaluer le risque selon les types de breuvages alcoolisés les plus répandus

dans la population d'étude; il a été possible d'évaluer le risque pour la consommation de vin rouge et de vin blanc distinctivement ce qui représente un avantage étant donné que ces deux boissons diffèrent sur leur composition respective. Un aspect novateur consistait à l'étude de l'effet de l'alcool sur le risque de cas invasif selon le type I et le type II alors que la majorité des études antérieures utilisaient une classification basée sur les sous-types histologiques. Le changement de paradigme vers une classification dualiste est important pour mieux saisir la pathogenèse du cancer épithélial de l'ovaire. Malgré les nombreux avantages de l'étude, certaines limites méthodologiques expliquées au chapitre 6 appellent à une interprétation prudente des résultats.

Notre étude ajoute aux preuves existantes d'une possible association entre l'alcool et le risque de cancer épithélial de l'ovaire, particulièrement selon le comportement tumoral. Malgré l'absence d'associations fortes, des relations au travers des niveaux d'alcool qui augmentent au courant de la vie ont été observées. Ainsi, d'un point de vue de la santé publique, nous rappelons que la consommation d'alcool est un carcinogène établi pour différents types de cancer et que son rôle dans l'établissement du cancer de l'ovaire n'est pas à exclure. Dans le but de prévenir les risques de cancer de l'ovaire, il serait avisé de limiter la consommation d'alcool dans la population de femmes canadiennes selon les recommandations prescrites par Santé Canada ou encore d'éviter complètement l'exposition à l'alcool.

Étant donné que les patrons de consommation changent chez les femmes, des recherches sur la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire sont à poursuivre. Des cohortes de naissances plus jeunes pourraient représenter des patrons de consommation plus actuels. Par ailleurs, les futures études devraient considérer la pathogenèse distincte des types de cancers épithéliaux de l'ovaire. Si une relation réelle existe avec l'alcool, de plus larges échantillons seraient souhaitables notamment pour saisir un plus grand éventail de personnes qui consomment les différents types de boissons alcoolisées et pour inclure davantage de participantes avec des consommations excessives ou des consommations plus élevées d'alcool.

Références

1. Sociétécanaidenneducancer, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017*. 2017: Toronto.
2. Reade, C.J., et al., *Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2013. **130**(3): p. 674-81.
3. Hunn, J. and G.C. Rodriguez, *Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology*. *Clin Obstet Gynecol*, 2012. **55**(1): p. 3-23.
4. Public Health Agency of Canada, *The Chief Public Health Officer's Report on the State of Public Health in Canada 2015: Alcohol Consumption in Canada*. 2015: Ottawa (ON).
5. IARC, *Alcohol consumption and ethyl carbamate*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2010. **96**: p. 1-1428.
6. World Cancer Research Fund, *Alcoholic Drinks and the Risk of Cancer*. 2018.
7. Seitz, H.K. and F. Stickel, *Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis*. *Nat Rev Cancer*, 2007. **7**(8): p. 599-612.
8. Kim, H.S., et al., *Wine drinking and epithelial ovarian cancer risk: a meta-analysis*. *J Gynecol Oncol*, 2010. **21**(2): p. 112-8.
9. Rota, M., et al., *Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(3): p. 758-63.
10. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
11. Allemani, C., et al., *Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. *Lancet*, 2015. **385**(9972): p. 977-1010.
12. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics, *Canadian Cancer Statistics 2017*. 2017: Toronto (ON).
13. Prat, J., *New insights into ovarian cancer pathology*. *Ann Oncol*, 2012. **23 Suppl 10**: p. x111-7.
14. Karst, A.M. and R. Drapkin, *Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution*. *J Oncol*, 2010. **2010**: p. 932371.
15. Reid, B.M., J.B. Permuth, and T.A. Sellers, *Epidemiology of ovarian cancer: a review*. *Cancer Biol Med*, 2017. **14**(1): p. 9-32.
16. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, *FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication*. *J Gynecol Oncol*, 2015. **26**(2): p. 87-9.
17. Prat, J., *Pathology of borderline and invasive cancers*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. **41**: p. 15-30.
18. Seong, S.J., et al., *Controversies in borderline ovarian tumors*. *J Gynecol Oncol*, 2015. **26**(4): p. 343-9.
19. Morice, P., *Borderline tumours of the ovary and fertility*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(2): p. 149-58.
20. Trope, C., et al., *Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art"*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009. **30**(5): p. 471-82.
21. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory*. *Am J Surg Pathol*, 2010. **34**(3): p. 433-43.

22. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded*. Am J Pathol, 2016. **186**(4): p. 733-47.
23. Koshiyama, M., N. Matsumura, and I. Konishi, *Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 934261.
24. Canadian Cancer Society. *Survival Statistics for Ovarian Cancer*. 2018 2019; Available from: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/ovarian/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=on>.
25. Goff, B.A., et al., *Ovarian carcinoma diagnosis*. Cancer, 2000. **89**(10): p. 2068-75.
26. Smith, L.H., et al., *Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier?* Cancer, 2005. **104**(7): p. 1398-407.
27. Lengyel, E., *Ovarian cancer development and metastasis*. Am J Pathol, 2010. **177**(3): p. 1053-64.
28. Jelovac, D. and D.K. Armstrong, *Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(3): p. 183-203.
29. Foley, O.W., J.A. Rauh-Hain, and M.G. del Carmen, *Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment*. Oncology (Williston Park), 2013. **27**(4): p. 288-94, 298.
30. Abdelbaset-Ismail, A., et al., *Vitamin D3 stimulates embryonic stem cells but inhibits migration and growth of ovarian cancer and teratocarcinoma cell lines*. J Ovarian Res, 2016. **9**: p. 26.
31. Kroeger, P.T., Jr. and R. Drapkin, *Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017. **29**(1): p. 26-34.
32. Zheng, G., et al., *Familial Ovarian Cancer Clusters with Other Cancers*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 11561.
33. Elit, L., *Familial ovarian cancer*. Can Fam Physician, 2001. **47**: p. 778-84.
34. Xiao, X., D.W. Melton, and C. Gourley, *Mismatch repair deficiency in ovarian cancer -- molecular characteristics and clinical implications*. Gynecol Oncol, 2014. **132**(2): p. 506-12.
35. Walsh, T., et al., *Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(44): p. 18032-7.
36. Frank, C., et al., *Concordant and discordant familial cancer: Familial risks, proportions and population impact*. Int J Cancer, 2017. **140**(7): p. 1510-1516.
37. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., et al., *Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. 946-56.
38. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women*. Collaborative Ovarian Cancer Group. Am J Epidemiol, 1992. **136**(10): p. 1184-203.
39. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., et al., *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls*. Lancet, 2008. **371**(9609): p. 303-14.
40. Fathalla, M.F., *Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?* Lancet, 1971. **2**(7716): p. 163.
41. Risch, H.A., et al., *Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer*. Am J Epidemiol, 1983. **117**(2): p. 128-39.

42. Yang, H.P., et al., *Lifetime Number of Ovulatory Cycles and Risks of Ovarian and Endometrial Cancer Among Postmenopausal Women*. *Am J Epidemiol*, 2016. **183**(9): p. 800-14.
43. Mosgaard, B.J., O. Lidegaard, and A.N. Andersen, *The impact of parity, infertility and treatment with fertility drugs on the risk of ovarian cancer. A survey*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997. **76**(2): p. 89-95.
44. Lukanova, A. and R. Kaaks, *Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(1): p. 98-107.
45. Mok, S.C., et al., *Etiology and pathogenesis of epithelial ovarian cancer*. *Dis Markers*, 2007. **23**(5-6): p. 367-76.
46. Ness, R.B. and C. Cottreau, *Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(17): p. 1459-67.
47. Burney, R.O. and L.C. Giudice, *Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis*. *Fertil Steril*, 2012. **98**(3): p. 511-9.
48. Cramer, D.W. and W.R. Welch, *Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis*. *J Natl Cancer Inst*, 1983. **71**(4): p. 717-21.
49. Government of Canada. *Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs (CTADS) Survey: 2017 detailed tables*. 2017; Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-tobacco-alcohol-drugs-survey/2017-summary/2017-detailed-tables.html>.
50. Institut National de Santé Publique du Québec, *Portrait de la consommation d'alcool au Québec de 2005 à 2015*. 2016.
51. Snopek, L., et al., *Contribution of Red Wine Consumption to Human Health Protection*. *Molecules*, 2018. **23**(7).
52. Slade, T., et al., *Birth cohort trends in the global epidemiology of alcohol use and alcohol-related harms in men and women: systematic review and metaregression*. *BMJ Open*, 2016. **6**(10): p. e011827.
53. World Health Organization (WHO). *World Health Statistics Data Visualizations Dashboard: SDG Target 3.5 Substance Abuse - Harmful Use of Alcohol - Alcohol Per Capita Consumption*. 2017; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.sdg.3-5-viz?lang=en>.
54. Thomas, G., *Levels and Patterns of Alcohol Use in Canada*. 2012, Canadian Centre on Substance Abuse.
55. Health Canada. *Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey*. 2017 30/10/2018; Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-tobacco-alcohol-drugs-survey.html>.
56. Health Canada. *Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey: Summary results for 2010*. 2012 [cited June 2019].
57. Rehm, J., Baliunas, D., Brochu, S., Fischer, B., Gnam, W., Patra, ...J., Taylor, B., *The costs of substance abuse in Canada 2002*. 2006.
58. Stockwell, T.a.a., *Canadian Substance Use: Costs and Harms*, in *Canadian Centre on Substance Abuse and Addiction*. 2018.
59. Canadian Centre on Substance Use and Addiction. *Canada's Low-Risk Alcohol Drinking Guidelines*. 2018 2019 09/05/2019; Available from: <https://www.ccsa.ca/canadas-low-risk-alcohol-drinking-guidelines-brochure>.

60. International Alliance for Responsible Drinking. *Drinking Guidelines: General Population*. 2017; Available from: <http://www.iard.org/resources/drinking-guidelines-general-population/>.
61. Burton, R. and N. Sheron, *No level of alcohol consumption improves health*. *Lancet*, 2018. **392**(10152): p. 987-988.
62. Grant, B.F., *Prevalence and correlates of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence in the United States: results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey*. *J Stud Alcohol*, 1997. **58**(5): p. 464-73.
63. O'Donnell, A.J., et al., *Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen*. *Endocr Relat Cancer*, 2005. **12**(4): p. 851-66.
64. Yan-Hong, H., et al., *Association between alcohol consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of prospective observational studies*. *BMC Public Health*, 2015. **15**: p. 223.
65. Dawson, D.A., *Methodological issues in measuring alcohol use*. *Alcohol Res Health*, 2003. **27**(1): p. 18-29.
66. Genkinger, J.M., et al., *A pooled analysis of 12 cohort studies of dietary fat, cholesterol and egg intake and ovarian cancer*. *Cancer Causes Control*, 2006. **17**(3): p. 273-85.
67. Kelemen, L.E., et al., *Recent alcohol consumption and risk of incident ovarian carcinoma: a pooled analysis of 5,342 cases and 10,358 controls from the Ovarian Cancer Association Consortium*. *BMC Cancer*, 2013. **13**: p. 28.
68. Cook, L.S., et al., *Adult lifetime alcohol consumption and invasive epithelial ovarian cancer risk in a population-based case-control study*. *Gynecol Oncol*, 2016. **140**(2): p. 277-84.
69. Godard, B., et al., *Risk factors for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study*. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **179**(2): p. 403-10.
70. Goodman, M.T. and K.H. Tung, *Alcohol consumption and the risk of borderline and invasive ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(6): p. 1221-8.
71. Gwinn, M.L., et al., *Alcohol consumption and ovarian cancer risk*. *Am J Epidemiol*, 1986. **123**(5): p. 759-66.
72. Harris, H.R., et al., *Folate, vitamin B(6) , vitamin B(12) , methionine and alcohol intake in relation to ovarian cancer risk*. *Int J Cancer*, 2012. **131**(4): p. E518-29.
73. Kuper, H., et al., *Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer*. *Int J Cancer*, 2000. **88**(2): p. 313-8.
74. La Vecchia, C., et al., *Alcohol and epithelial ovarian cancer*. *J Clin Epidemiol*, 1992. **45**(9): p. 1025-30.
75. McCann, S.E., et al., *Risk of human ovarian cancer is related to dietary intake of selected nutrients, phytochemicals and food groups*. *J Nutr*, 2003. **133**(6): p. 1937-42.
76. Modugno, F., R.B. Ness, and G.O. Allen, *Alcohol consumption and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 2003. **102**(6): p. 1336-43.
77. Peterson, N.B., et al., *Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study*. *Int J Cancer*, 2006. **119**(10): p. 2423-7.
78. Polychronopoulou, A., et al., *Reproductive variables, tobacco, ethanol, coffee and somatometry as risk factors for ovarian cancer*. *Int J Cancer*, 1993. **55**(3): p. 402-7.
79. Riman, T., et al., *Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study*. *Gynecol Oncol*, 2001. **83**(3): p. 575-85.

80. Riman, T., et al., *Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women*. Eur J Epidemiol, 2004. **19**(11): p. 1011-9.
81. Tavani, A., et al., *Coffee and alcohol intake and risk of ovarian cancer: an Italian case-control study*. Nutr Cancer, 2001. **39**(1): p. 29-34.
82. Webb, P.M., et al., *Alcohol, wine, and risk of epithelial ovarian cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. **13**(4): p. 592-9.
83. Whittemore, A.S., et al., *Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee*. Am J Epidemiol, 1988. **128**(6): p. 1228-40.
84. Yen, M.L., et al., *Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case-control study in a low-incidence population*. Gynecol Oncol, 2003. **89**(2): p. 318-24.
85. Szklo, M.N., FJ., *Epidemiology - Beyond the basis*. Jones and Bartlett.
86. Allen, N.E., et al., *Moderate alcohol intake and cancer incidence in women*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(5): p. 296-305.
87. Chang, E.T., et al., *Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort*. Cancer Causes Control, 2007. **18**(1): p. 91-103.
88. Larsson, S.C., E. Giovannucci, and A. Wolk, *Dietary folate intake and incidence of ovarian cancer: the Swedish Mammography Cohort*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(5): p. 396-402.
89. Navarro Silvera, S.A., et al., *Dietary folate consumption and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study*. Eur J Cancer Prev, 2006. **15**(6): p. 511-5.
90. Schouten, L.J., et al., *Alcohol and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study*. Cancer Causes Control, 2004. **15**(2): p. 201-9.
91. Tworoger, S.S., et al., *Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer*. Cancer, 2008. **112**(5): p. 1169-77.
92. Weiderpass, E., et al., *Risk factors for epithelial ovarian cancer in Japan - results from the Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort*. Int J Oncol, 2012. **40**(1): p. 21-30.
93. Hauptmann, S., et al., *Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria*. Virchows Arch, 2017. **470**(2): p. 125-142.
94. Koushik, A., et al., *Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer*. Cancer Causes Control, 2017. **28**(5): p. 393-403.
95. Rotermann, M., and al., . *Oral contraceptive use among women aged 15 to 49: Results from the Canadian Health Measures Survey*. 2012 27/11/2015; Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2015010/article/14222-eng.htm>.
96. Liu, Y., et al., *Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk*. J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(20): p. 1571-8.
97. Statistics Canada. *Report on the Demographic Situation in Canada - Fertility: Overview, 2012 to 2016*. 2012-2016 11/06/2018; Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/91-209-x/2018001/article/54956-eng.htm>.
98. Costanian, C., H. McCague, and H. Tamim, *Age at natural menopause and its associated factors in Canada: cross-sectional analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging*. Menopause, 2018. **25**(3): p. 265-272.
99. Yarmolinsky, J., et al., *Causal Inference in Cancer Epidemiology: What Is the Role of Mendelian Randomization?* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018. **27**(9): p. 995-1010.
100. Evans, D., et al., *Combining directed acyclic graphs and the change-in-estimate procedure as a novel approach to adjustment-variable selection in epidemiology*. BMC Med Res Methodol, 2012. **12**: p. 156.

101. Greenland, S., J. Pearl, and J.M. Robins, *Causal diagrams for epidemiologic research*. *Epidemiology*, 1999. **10**(1): p. 37-48.
102. Hernan, M.A., et al., *Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology*. *Am J Epidemiol*, 2002. **155**(2): p. 176-84.
103. Suttorp, M.M., et al., *Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs*. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. **30**(9): p. 1418-23.
104. Greenland, S., *Quantifying biases in causal models: classical confounding vs collider-stratification bias*. *Epidemiology*, 2003. **14**(3): p. 300-6.
105. Hernan, M.A., S. Hernandez-Diaz, and J.M. Robins, *A structural approach to selection bias*. *Epidemiology*, 2004. **15**(5): p. 615-25.
106. Kleinbaum, D.K., M., *Logistic Regression - A self-learning text*. 3rd ed. 2010: Springer.
107. Mourouti, N.K., D. Papavagelis, C. Psaltopoulou, T. Plytzanopoulou, P. Vassilakou, T. Malamos, N. Linos, A. Panagiotakos, D., *The J-shaped Association Between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Case-Control Study*. *Current Nutrition Food Science*, 2014. **10**(2): p. 120-127.
108. Meadows, G.G. and H. Zhang, *Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival*. *Alcohol Res*, 2015. **37**(2): p. 311-22.
109. Meng, Q., et al., *Stimulation of cell invasion and migration by alcohol in breast cancer cells*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000. **273**(2): p. 448-53.
110. Galobardes, B., et al., *Indicators of socioeconomic position (part 1)*. *J Epidemiol Community Health*, 2006. **60**(1): p. 7-12.
111. Stockwell, T., et al., *Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality*. *J Stud Alcohol Drugs*, 2016. **77**(2): p. 185-98.
112. Zeisser, C., T.R. Stockwell, and T. Chikritzhs, *Methodological biases in estimating the relationship between alcohol consumption and breast cancer: the role of drinker misclassification errors in meta-analytic results*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014. **38**(8): p. 2297-306.
113. Menon, U., et al., *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(4): p. 327-40.
114. Naimi, T.S., et al., *Selection biases in observational studies affect associations between 'moderate' alcohol consumption and mortality*. *Addiction*, 2017. **112**(2): p. 207-214.
115. Jousilahti, P., et al., *Total and cause specific mortality among participants and non-participants of population based health surveys: a comprehensive follow up of 54 372 Finnish men and women*. *J Epidemiol Community Health*, 2005. **59**(4): p. 310-5.
116. Rosengren, A., et al., *Non-participants in a general population study of men, with special reference to social and alcoholic problems*. *Acta Med Scand*, 1987. **221**(3): p. 243-51.
117. Baena, A., I.C. Garces-Palacio, and H. Grisales, *The effect of misclassification error on risk estimation in case-control studies*. *Rev Bras Epidemiol*, 2015. **18**(2): p. 341-56.
118. Althubaiti, A., *Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods*. *J Multidiscip Healthc*, 2016. **9**: p. 211-7.
119. Carlson, M.D. and R.S. Morrison, *Study design, precision, and validity in observational studies*. *J Palliat Med*, 2009. **12**(1): p. 77-82.
120. Kushi, L.H., et al., *Prospective study of diet and ovarian cancer*. *Am J Epidemiol*, 1999. **149**(1): p. 21-31.

121. Kelemen, L.E., et al., *Association of folate and alcohol with risk of ovarian cancer in a prospective study of postmenopausal women*. *Cancer Causes Control*, 2004. **15**(10): p. 1085-93.

ANNEXE 1. Stratégie de recherche pour la revue de littérature

Étape 1. Recherche dans la banque de données bibliographiques MEDLINE (septembre 2018)

Mots-clés et termes d'indexation utilisés:

"*alcohol drinking*" OR "*alcohol consumption*" OR "*ethanol*" OR "*alcohol*" OR "*alcoholic beverages*" OR "*wine*" OR "*beer*" OR "*spirit**" OR "*liquor**"

AND

("ovarian neoplasm*" OR "ovarian cancer*" OR "ovarian carcinoma*" OR "ovary neoplasm*" OR "ovary cancer*" OR "ovary carcinoma*" OR "ovarian tumor*")

AND

("epidemiology*" OR "risk" OR "incidence")

Étape 2. Identification des publications pertinentes sur la base des résumés (octobre 2018)

Étape 3. Révision des listes bibliographiques (octobre 2018)

Les listes de références des documents pertinents ont été passées en revue pour identifier d'autres études examinant la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'ovaire.

ANNEXE 2. Tableau synthèse des études cas-témoins

Table 14. Synthesis of case-control studies on alcohol consumption and the risk of ovarian cancer

Reference	Country	n cases (enrollment)	n controls (control type)	Exposure assessment	Comparison levels OR (95% CI)	Covariates	NOS	Note
[82]	Australia	696 (1990 -1993)	786 (population)	FFQ in the 12 months prior to diagnosis or interview (controls)			5	All EOC
				Total alcohol intake	≥ 2 drinks/day vs none	Age, age squared, level of education, BMI, smoking status, duration of OC use, parity and caffeine intake		Participation rates differ between cases and controls.
				<i>All cancers</i>	0,49 (0,30 – 0,81)			
				<i>Invasive cancers (n=570)</i>	0,46 (0,27 – 0,79)			
				<i>Borderline cancers (n=126)</i>	0,70 (0,30 – 1,61)			
				Specific alcohol intake	≥ 1 drink/day vs non-drinkers	Idem + Consumption of other types of alcohol		Analysis by subtypes were null.
				<i>Wine</i>	0,56 (0,33 – 0,93)			
				<i>Beer</i>	1,26 (0,65 – 2,46)			
				<i>Sherry and spirits</i>	1,07 (0,59 – 1,95)			
[79]	Sweden	193 (1993 – 1995)	3899 (population)	Self-administered mailed-questionnaire (exposure period not mentioned)		Age, parity, BMI, age at menopause, oral contraceptive use and hormone replacement therapy.	4	Borderline EOC
		Age at dx: 61,8 years	Age at interview: 63,4 years	Total alcohol intake	≥ 5g/day vs non-users 1,39 (0,88 – 2,18)			Non-response in 11% of controls.
[83]	USA	188 (1983 – 1985)	280 (hospital) 259 (population)	Structured interview at home		N/A	3	No association with amount or duration (textually reported).
		Age at dx: 91% > 40 years		Prior alcohol consumption (lifetime)	Yes vs no 0,74 (p = 0,14)			
[69]	Canada	153 (1995 – 1996)	152 (population)	Structured interview by phone or in-person		Age and residence region.	4	Response rates differ between cases and controls
				Total alcohol use All cases (sporadic/familial)	≥10 drinks/week vs none 0,30 (0,033 – 2,71)			
[81]	Italy	1031 (1992 – 1999)	2 411 (hospital)	Life-long questionnaire conducted at hospital		Study center, year of interview, age, education, parity, age at menopause, oral contraceptive use, BMI, energy intake	7	Invasive EOC
		Median age at dx: 56 years	Median age at admission: 57 years	Total alcohol intake	≥36g/day vs non-drinkers 1,09 (0,76 – 1,57)			Drinkers vs non-drinkers of Grappa, Amari, Beer
				Specific alcohol intake <i>Wine</i>	>39 g/day vs non-drinkers			

					1,03 (0,70 – 1,50)	and family history of cancer.		and Spirits => Null results
[80]	Sweden	334 (1993 – 1995) Mean age at dx: 62, 4 years	3340 (population) Mean age at questionnaire: 63,4 years	Self-administered questionnaire for the year before administration All invasive EOC Total alcohol intake	 ≥5 g/day vs non-users 0,99 (0,75 – 1,29)	Age, parity, BMI, age at menopause, duration of oral contraceptive use and ever use of HRT.	5	Subtype analysis non-significant
[84]	Taiwan	86 (1993 – 1998) Median age at dx: 47 years	369 (hospital) Median age at admission: 44 years	Structured interview at hospital for the 2 years before diagnosis or hospitalization Alcohol intake	 Yes vs No 0,71 (0,20 – 2,51)	Age, income during marriage and education.	6	Invasive EOC
[77]	USA	762 cases (1993 – 1995) (1998 – 2001) Mean age at dx: 57,5 years	6271 (population) Mean age at reference date: 59,8 years	Structured telephone interview for age 20-30 and 1 to 5 years before interview date All OC (Total alcohol intake) <i>Recent past</i> <i>Early adulthood (age 20-30)</i> Specific alcohol intake (beer, wine, liquor)	 ≥1 drinks/day vs None 0,89 (0,70 – 1,20) 1,27 (0,96 – 1,68) All non-significant	Age, state of residence and consumption of other alcohol type.	6	Participation rates differ between cases and controls Analysis by histologic subtypes were non-significant
[68]	Canada	1144 (2002 – 2012) Mean age at dx: 59,6 years	2513 (population) Mean age at questionnaire: 57,1 years	Self-administered questionnaire or telephone interview for lifetime variables All type of alcohol Red wine only	 Yes vs No 0,82 (0,68 – 0,99) Yes vs No (all types) 0,44 (0,19 – 0,92)	Study site, diagnosis/reference age, OC use, parity, current smoking and family history of ovarian/breast cancer.	6	Beer, spirits and white wine not associated with OC risk, only when combined with red wine intake
[74]	Italy	801 (1983 – 1990) Median age at dx: 54 years	2214 (hospital) Median age at admission: 54 years	Structured questionnaire for lifetime variables Total alcohol intake Duration of alcohol consumption	 ≥3 drinks/day vs none 1,3 90,9 – 1,8) ≥35 years vs non-drinkers 0,9 (0,7 – 1,1)	Age, education, smoking, menstrual and reproductive factors, oral contraceptive use and fat/vegetables intake	6	
[78]	Greece	189 (1989 – 1991)	200 (population)	Structured interview for an extended period before the onset/comparable period	>2 glasses/day vs never 1,62 (0,66 – 3,96)	Age		MH univariate analysis

[76]	USA	761 (1994 – 1998) Age at dx: 84,7% > 40 years	1367 (population) Age at interview: 80,8% > 40 years	Standardized in-person interview for lifetime variables Total ethanol consumption <i>Non-mucinous cases</i> <i>Mucinous cases</i> Specific alcohol intake <i>Mucinous cases (spirits)</i> <i>Current</i> <i>Former</i>	Former vs Never 1,12 (0,86 – 1,46) Current vs Never 0,96 (0,75 – 1,23) Ever vs Never 1,03 (0,84 – 1,26) Former vs Never 0,87 (0,51 – 1,49) Current vs Never 0,97 (0,60 – 1,57) Ever vs Never 0,92 (0,61 – 1,40) ≥24 g/day vs never drinker 8,83 (2,89 – 27,01) 2,69 (1,18 – 6,11)	Oral contraceptive use, ever had tubal ligation, family history of ovarian cancer, race, cigarette smoking, education level, number of live births and age.	7	Small simple sizes in specific alcohol intake analysis No association with former drinkers No association with beer and wine Excessive consumption seems to have deleterious effects
[75]	USA	124 (1986 – 1991) Mean age at diagnosis: 58,9 years	696 (population) Mean age at interview: 55,9 years	In-person interview with FFQ in the 12 months period 2 years before the interview Total alcohol intake	>12,9 g/day vs <0,2 g/day 0,62 (0,34 – 1,12)	Age, education, total moths menstruating, difficulty becoming pregnant, oral contraceptive use, menopause status and total energy.	7	Controls from women with driver license
[73]	USA	563 (1992 – 1997)	523 (population)	In-person interview and self- administered FFQ one year prior to diagnosis or the date of interview (controls)	>3 drink/day vs None 1,35 (0,80 – 2,26)	Age, center, marital status, parity, BMI, OC use, family history of breast/ovarian / prostate cancer, tubal ligation, education, alcohol consumption and packyears of smoking.	6	All EOC
[72]	USA	1910 (1992 – 2008)	1989 (population)	FFQ for at least the year before diagnosis (cases) and for more than one year before the interview (controls)	≥8,3 g/day vs none 0,86 (0,72 – 1,03)	Age, study center, total energy intake, oral contraceptive use, parity, tubal ligation, family history of ovarian cancer.	5	Participation rates differ between controls and cases

[71]	USA	433 (1980 – 1982)	2 915 (population)	In-person home interview by standardized questionnaire for the 5 years prior to the interview		Age, geographic region, religion, education, smoking, oral contraceptive use, smoking, parity, infertility and family history of ovarian cancer	5	Women < 55 years old Liquor, wine and beer analysis were null Adjusted specific analysis for consumption of other alcoholic beverages
				Total alcohol intake	Ever drank vs Never drank 0,9 (0,7 – 1,2) ≥250 g/week vs None* 0,5 (0,2 – 0,9) *Few cases (n = 12)			
[70]	USA	558 (1993 – 1999)	607 (population)	Structured in-person interview for lifetime exposure 9from a year before diagnosis / interview date)		Age, ethnicity, study site, use of oral contraceptives, parity and tubal ligation.		Sub-analysis are done on small sample size Being former beer drinker increases serous OC Being former wine drinker increases mucinous OC Being ever or former spirits drinker increases borderline OC
		Mean age at diagnosis: 54,8 years	Mean age at interview: 54,8 years	Total alcohol intake	Ever vs Never drinker 0,88 (0,67 – 1,16) Age starting drinking ≥ 31 years vs Never drinker 0,75 (0,51 – 1,10) ≥20 years of drinking vs None 1,15 (0,78 – 1,68) ≥14 drinks/week vs None 0,84 (0,55 – 1,28) ≥25 drink-years vs None 0,88 (0,58 – 1,34)			

ANNEXE 3. Tableau synthèse des études de cohortes et des analyses groupées

Table 15. Synthesis of cohort studies on alcohol consumption and the risk of ovarian cancer

Ref.	Country	Cohort, Sample size	Outcome	Baseline, Age at baseline, Follow-up	Exposure assessment	Comparison level RR (95% CI)	Covariates	NOS
[89]	Canada	CNBS, 48 776	264 incident EOC	1980 – 1985, 40 – 59 years, 801 467 p.-y.	Self-administered FFQ at baseline and to returning visits at screening centers	Non-drinkers 1,00 (ref.) >10 g/day 1,10 (0,74 – 1,65)	Data not shown	8
[92]	Japan	JPHC, 44 408	86 incident EOC	1990 – 2008, 40 – 69 years. N/A	Self-administered questionnaire at baseline Alcohol consumption (binary response) Continuous intake (g/week)	Ever vs Never 1,0 (0,5 – 1,8) 1,00 (0,99 – 1,00)	Age at menarche, parity, age at first birth, breastfeeding, exogenous hormones use, menopausal status, height, BMI, smoking status, exposure to second-hand smoke, physical activity during leisure time, usual sleep duration, family history of cancer in first-degree relative.	5
[88]	Sweden	SMC, 61 084	266 incident EOC	1987 – 2003, Mean: 53,7 years, Mean: 13,5 y./p.	Self-administered FFQ reporting alcohol consumption) in the previous 6 months	0 - <7 g/week 1,00 (ref.) 7-15,6 g/week 0,95 (0,66-1,32) 15,7-27,2 1,35 (0,91-1,88) >27,3 g/week vs 1,24 (0,84 – 1,81) p-trend = 0,14	Age at baseline, BMI, educational level achieved, family history of breast cancer, parity, age at first birth, oral contraceptive use, age at menarche, age at menopause, postmenopausal hormone use, total energy intake.	8
[86]	UK	MWS, 1 280 296	3559 cancers of the ovary	1996 – 2001, Mean: 55,9 years, Mean: 7,2 y./p.	Questionnaire at baseline and 3 years after recruitment	Former/never drinkers 1,00 (ref.) >0-≤2 drinks/week 1,00 (0,94 – 1,06) 3-6 drinks/week 0,89 (0,83 – 0,95) 7-14 drinks/week 0,97 (0,90-1,05) ≥15 drinks/week 0,94 (0,81-1,09)	Age, region of residence, SES, BMI, smoking, physical activity, use of oral contraceptives, hormone replacement therapy.	7
[90]	Netherlands	NCS, 2211	214 invasive EOC	1986 – 1995, Mean: 61,4 years, Mean: 9,3 y./p.	Self-administered FFQ at baseline	no alcohol intake	Age, use of oral contraceptives, parity, height, BMI, total energy	8

					Daily total alcohol intake (g/day)	1,00 (ref.) ≥15 g/day 0,92 (0,55–1,54)	intake, current cigarette smoking.	
					Alcohol from wine	no alcohol intake 1,00 (ref.) ≥ 15 g/day 1,00 (0,57– 1,75)		
					Alcohol from beer	Yes vs no 0,91 (0,52 – 1,58)		
					Alcohol from liquor	Yes vs no 0,76 (0,46 – 1,27)		
[87]	USA	CTS, 90 371	227 invasive EOC 26 borderline EOC	1995 – 2003, Median: 50 years, Median: 8,1 y./p.	Questionnaire at 3 time period over lifetime time		Race, total energy intake, parity, oral contraceptive use, strenuous exercise, menopausal status.	6
					Weekly total alcohol intake	> 20g/week vs None Year before baseline: 1,15 (0,71 – 1,84) Ages 30 -35 years: 0,99 (0,56 – 1,71) Ages 18 – 22: 1,00 (0,50 – 1,99)	consumption of other alcohol type in the same period (specific beverages intake)	
					Weekly beer intake	> 20g/week vs None Year before baseline: 0,54 (0,17 – 1,70) Ages 30 -35 years: 0,73 (0,32 -1,69) Ages 18 – 22: 1,30 (0,70 – 2,39)		
					Weekly wine intake	> 20g/week vs None Year before baseline: 1,57 (1,11 – 2,22) Ages 30 -35 years: 1,38 (0,87 – 2,19) Ages 18 – 22: 1,63 (0,76 – 3,50)		
					Weekly liquor intake	> 20g/week vs None Year before baseline: 0,82 (0,48 – 1,39) Ages 30 -35 years: 0,75 (0,42 – 1,36) Ages 18 – 22: 0,49 (0,19 – 1,26)		

[120]	USA	29 083, IWHS	139 common EOC	1986 – 1995, 55 – 69 years, N/A	Self-administered FFQ at baseline	none 1,00 (ref.) >10 g/d 0,49 (0,24 -1,01)	Age, total energy intake, number of livebirths, age at menopause, family history of ovarian cancer in first-degree relatives, hysterectomy/ unilateral oophorectomy status , waist-to-hip ratio, level of physical activity, cigarette smoking and educational level.	5
[91]	USA	NHS, 20 228	507 incident EOC	1980 – 2004, 34 -59 years, 1 463 876 p.-y.	Biannual self-administered FFQ reporting alcohol consumption (beer, liquor, wine) in the previous year			6
					Total alcohol intake (g/day)	15 g/day vs < 0,1 g/day 0,99(0,72 – 1,36)		
					Alcohol intake (drinks/day)	1+ drinks/day vs Never 0,97 (0,69 – 1,35)		
					Beer intake	1+ drinks/day vs Never 0,86 (0,44 – 1,68)		
					Wine intake	1+ drinks/day vs Never 0,85 (0,56 – 1,27)		
					Liquor intake	1+ drinks/day vs Never 1,13 (0,78 – 1,63)		
[121]	USA	IWHS, 27 205	147 common EOC	1986 – 2001, 55 – 69 years, 42 491 p.-y.	Self-administered FFQ at baseline	none 1,00 (ref.) >10 g/d 0,58 (0,30 -1,11)	age at menopause, physical activity, postmenopausal hormone use, oral contraceptive use, family history of breast cancer, family history of ovarian cancer, known diabetes at baseline, smoking, energy-adjusted intakes of total carotene, vitamin C and vitamin E.	5

Ne sait pas

Préfère ne pas répondre

De (âge)	à (âge)	À quelle fréquence buviez-vous du vin blanc ?	Au moment où vous buviez du vin blanc , combien de verres preniez-vous lors d'une journée typique?
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ verres
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ verres
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ verres
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ verres
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ verres
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ verres
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ verres

Ne sait pas

Préfère ne pas répondre

4. Nous parlerons maintenant des **SPRITUEUX**. Une consommation de spiritueux est égal à 1.5 oz. Nous débiterons par le moment où vous avez commencé à boire des **SPRITUEUX** au moins une fois par mois. Quel âge aviez-vous? _____ ans
- N'a jamais bu de **SPRITUEUX**

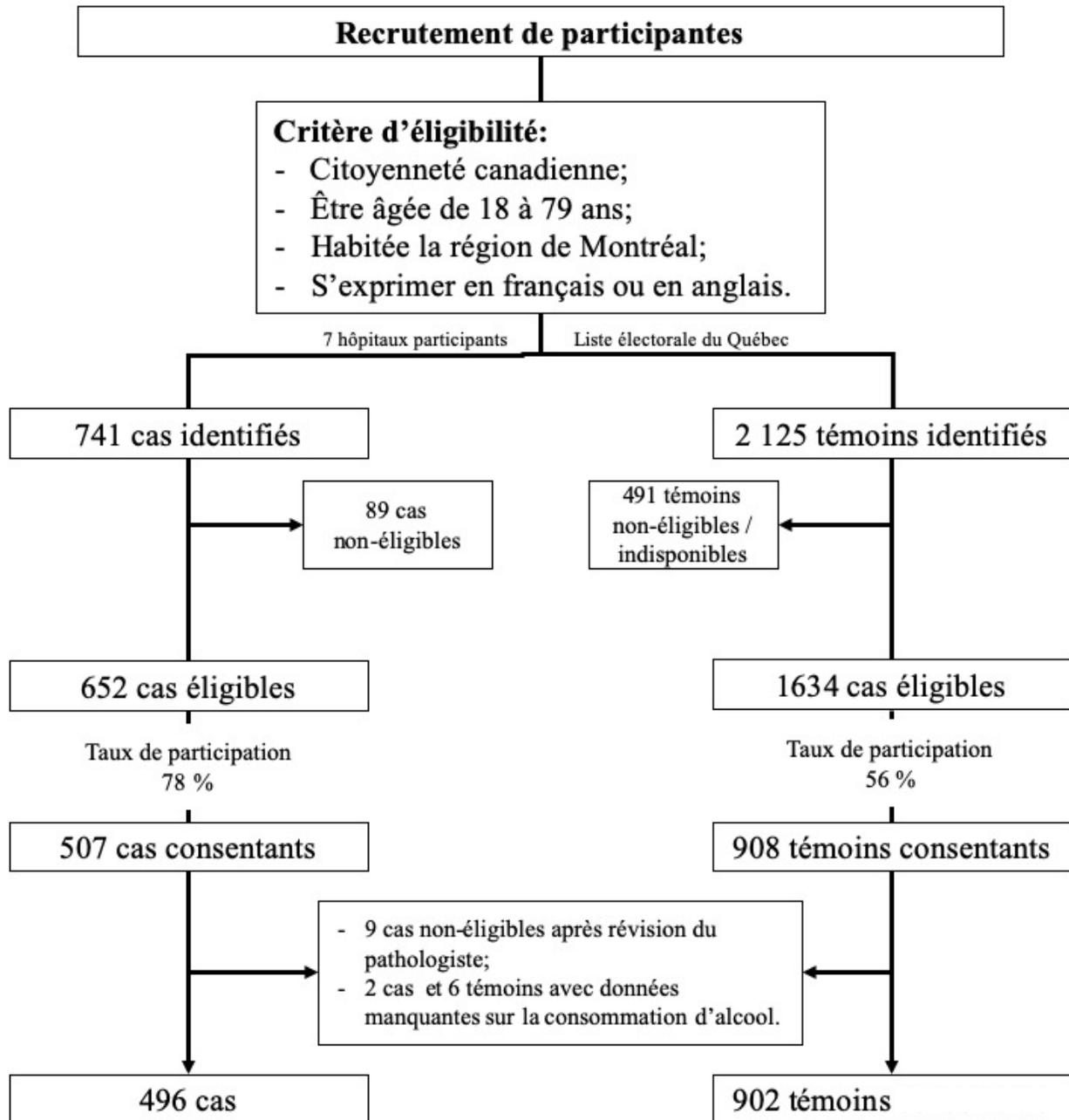
(VEUILLEZ NOUS FAIRE PART DE TOUTE INTERRUPTION DE PLUS D'UN AN)

De (âge)	à (âge)	À quelle fréquence buviez-vous?	Au moment où vous buviez des spiritueux, combien de verres preniez-vous lors d'une journée typique?
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ consommations
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ consommations
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ consommations
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ consommations
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ consommations
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ consommations
		_____ fois par <input type="radio"/> jour <input type="radio"/> semaine <input type="radio"/> mois	_____ consommations

Ne sait pas

Préfère ne pas répondre

ANNEXE 5. Organigramme de la sélection des cas et des témoins



ANNEXE 6. Procédure de changement dans l'estimation

Model	Level of alcohol intake ^d	Odds ratio	Odds ratios difference	Relative change (%)
Minimal sufficient adjustment set ^a	Low	0.721		
	Moderate	0.867		
	High	1.034		
Add-one pattern ^b <i>Ever use of HRT</i>	Low	0.716	0.005	0.70
	Moderate	0.861	0.006	0.70
	High	1.007	0.027	2.68
<i>Post-menopausal status</i>	Low	0.721	0	0.00
	Moderate	0.867	0	0.00
	High	1.033	0.001	0.10
<i>Hysterectomy</i>	Low	0.719	0.002	0.28
	Moderate	0.863	0.004	0.46
	High	1.033	0.001	0.10
<i>Tube ligation</i>	Low	0.723	-0.002	-0.28
	Moderate	0.861	0.006	0.70
	High	1.040	-0.006	-0.58
<i>History of ovarian cancer</i>	Low	0.727	-0.006	-0.83
	Moderate	0.884	-0.017	-1.92
	High	1.044	-0.01	-0.96
<i>History of breast cancer</i>	Low	0.720	0.001	0.14
	Moderate	0.864	0.003	0.35
	High	1.039	-0.005	-0.48
<i>History of breast/ovarian cancer</i>	Low	0.717	0.004	0.56
	Moderate	0.863	0.004	0.46
	High	1.040	-0.006	-0.58
<i>BMI</i>	Low	0.729	-0.008	-1.10
	Moderate	0.893	-0.026	-2.91
	High	1.074	-0.04	-3.72
<i>Ever working night shift</i>	Low	0.719	0.002	0.28
	Moderate	0.867	0	0.00
	High	1.038	-0.004	-0.39

Minus-one pattern ^c				
<i>Age</i>	Low	0.721	0	0.00
	Moderate	0.863	-0.004	-0.46
	High	1.026	-0.008	-0.77
<i>Number of pregnancies</i>	Low	0.734	0.013	1.80
	Moderate	0.881	0.014	1.61
	High	1.135	0.101	9.77
<i>Education level</i>	Low	0.691	-0.03	-4.16
	Moderate	0.809	-0.058	-6.69
	High	0.954	-0.08	-7.74
<i>Smoking</i>	Low	0.720	-0.001	-0.14
	Moderate	0.865	-0.002	-0.23
	High	1.026	-0.008	-0.77
<i>Oral contraceptive duration</i>	Low	0.719	-0.002	-0.28
	Moderate	0.828	-0.039	-4.50
	High	0.988	-0.046	-4.45

^a Age (continuous), number of packyears (continuous), education (less than high school, high school, college/technical school, undergraduate, postgraduate), oral contraceptive duration (none, 0 - 1 year, 2 - 9 years, 10 or more years) and number of pregnancies (none, 1 pregnancy, 2 pregnancies, 3 pregnancies or more).

^b Each covariate is added in turn to the minimal sufficient adjustment set.

^c Each covariate is removed in turn from the minimal sufficient adjustment set.

^d Reference group are lifetime never drinkers of any type of alcohol. Low = <1drink/week, moderate = 1 to <3 drinks/week and high = ≥ 3 drinks/week.