

HE4, NOUVEAU MARQUEUR DU CANCER DE L'OVAIRE

HE4 est une protéine de l'épididyme connue depuis 1991. Dès 1999, une surexpression a été identifiée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire dès les premiers stades (I et II), principalement dans les cancers de type séreux. Son expression est indépendante de celle du CA125, et est effective dans 50% des cas qui n'expriment pas le CA125.

En cas de masse pelvienne, l'algorithme ROMA évalue le risque de malignité en associant les mesures sériques de HE4, CA125 et le statut ménopausique.

LE CANCER DE L'OVAIRE (GÉNÉRALITÉS)

Le cancer de l'ovaire est la septième cause de cancer et la quatrième cause de décès par cancer, chez la femme. L'âge moyen de diagnostic est de 65 ans.

En fonction d'un diagnostic souvent tardif, le pronostic reste sombre, 75% d'entre eux étant diagnostiqués à un stade avancé (stade IIIB à IV);

Le facteur de risque le plus important est d'origine génétique, environ 10% d'entre eux sont liés à une mutation des gènes BRAC1 ou BRCA2.

Nous sommes tous porteurs des gènes BRAC1 et BRAC2. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Une mutation au niveau de l'un des 2 gènes entraîne un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire. 2 patients sur 1000 sont porteurs de l'une des 2 mutations (risque de cancer de l'ovaire x 60 si mutation de BRAC1 et x 30 si BRAC2).

On observe également un risque accru en cas de nulliparité, règles précoces et ménopause tardive. Le risque augmente en fonction de l'âge. La contraception orale, la grossesse, l'allaitement et la ligature des trompes sont en revanche associés à une diminution du risque.

Plus de 90% des cancers sont des cancers épithéliaux (adénocarcinomes). Les sous types sont : séreux, mucineux, endométrioïdes, à cellules claires, à cellules transitionnelles, mixtes, indifférenciés.

Les cancers non épithéliaux surviennent en général chez des patientes plus jeunes.

Le diagnostic est évoqué en cas de masse pelvienne. 20% des femmes auront une masse pelvienne durant leur vie. 13 – 21 % de ces masses sont malignes.

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie (échographie, IRM). Le diagnostic de certitude est anatomo-pathologique.

Chez les patientes porteuses d'une mutation BRAC1 ou BRAC2, un dépistage (annuel ?) associant imagerie et dosage des marqueurs est conseillé chez les patients de plus de 35 ans, lorsqu'une salpingo-ovariectomie n'a pas été possible.

Le CA 125 est présent en grande quantité dans les tumeurs épithéliales non mucineuses de l'ovaire, et est mis en évidence dans le sérum.

En cas de cancer de l'ovaire, la sensibilité du CA 125 dépend du stade de la maladie, les stades avancés étant en corrélation avec des taux élevés.

Des taux élevés ont également été observés lors de pathologies gynécologiques bénignes (endométriose, kystes ovariens, métaplasies ovariennes, fibromes) ou malignes (endomètre, sein), et aussi lors de pathologies non gynécologiques, bénignes ou malignes, souvent associées à de l'ascite.

La protéine HE4 (human epididymal protein 4) a été mise en évidence dans l'épithélium de l'épididyme (1991). Dès 1999, une surexpression a été identifiée chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire de type séreux. Elle est faiblement exprimée dans les tissus sains des appareils respiratoires et reproducteurs, y compris l'ovaire.

On retrouve des taux élevés dans le sérum des patientes atteintes d'adénocarcinome ovarien non mucineux (90% des cancers de l'ovaire), même au stades précoces (I et II). Les autres types histologiques de cancers ovariens (tumeur mucineuse ou tumeur des cellules germinales) expriment rarement le HE4.

Le HE4 montre une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que le CA 125. Il est détectable à des stades précoces, asymptomatiques. Lors du suivi, son élévation précéderait de 2 à 5 mois les récives cliniques.

Son expression est indépendante du CA 125, elle est effective dans 50% des cancers qui n'expriment pas le CA 125 (Moore, et col.).

Contrairement au CA 125, HE4 présente un intérêt pour le cancer de l'endomètre. Il ne s'élève pas en cas d'endométriose. Il peut être exprimé lors d'adénocarcinomes pulmonaires, mammaires, de mésothéliomes et de cancers thyroïdiens.

Le HE4 est plus spécifique que le CA 125. Cependant des valeurs faussement augmentées peuvent être observées en cas d'insuffisance rénale, de pathologies hépatiques, de tabagisme, et d'autres pathologies bénignes. Variations physiologiques : Les valeurs de HE4 semblent liées à l'âge et augmentent à la ménopause.

ROMA : Risk of Ovarian Malignancy Algorithm estime la probabilité de cancer ovarien en combinant les taux de HE4, CA 125 et le statut de la ménopause. Les patientes dont l'indice ROMA dépasse la valeur seuil ont un risque augmenté de cancer ovarien.

Dans une étude multicentrique incluant 457 femmes présentant une masse pelvienne, l'algorithme ROMA a correctement classé les stades bénins et les cancers épithéliaux chez 94,3% des patientes.

Références :

- Huhtinen et al. British Journal of cancer, 2009
- Moore et al. Am. Journal Obstet Gynecol, 2009
- Firme roche, HE4 et CA 125, améliorer la prise en charge du cancer de l'ovaire, 2015

Rédaction : Dr Edmond Renard
Médecin Biologiste
SYNLAB