

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine I
Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département de Biologie Animale**



Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie Animale

Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

Cancer de l'ovaire (Étude épidémiologique)

Présenté et soutenu par : TOUFOUTI Ahlem

le : 23/06/2014

ADJIMI Djohra

Jury d'évaluation :

Présidente du jury: N. CHAOUI Maitre de Conférences « B » - Université Constantine 1

Rapporteur : H. BENHIZIA Maitre de Conférences « B » - Université Constantine 1

Examinatrice : H. ZIADA Maitre Assistante « A » - Université Constantine 1

***Année universitaire
2013 – 2014***

Résumé

Le cancer de l'ovaire est le moins fréquent des cancers génitaux féminins, mais il est le plus grave parce que la majorité des cas ont une extension extra-pelvienne au moment du diagnostic et ne peuvent être guéris par le traitement local.

Le cancer de l'ovaire est d'évolution rapide, progressant sans symptômes, jusqu'à un stade évolué.

Il existe plusieurs facteurs de risque qui sont suspectés d'être en lien avec une augmentation des cancers de l'ovaire.

Notre travail a été réalisé sur 200 femmes atteintes de cancer de l'ovaire dans le but de déceler les facteurs de risques les plus courants chez les sujets présentant ce type de cancer.

Les résultats ont montré que l'apparition du cancer de l'ovaire, augmente proportionnellement avec l'âge. L'effectif le plus élevé a été observé pour des femmes ayant plus de 40 ans.

Le risque de développer un cancer ovarien serait plus accrue pour les femmes, ayant leurs premières règles précoces et qui ont leurs cycles menstruels irréguliers.

L'existence des facteurs antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, du sein, de l'utérus augmente le risque de cancer de l'ovaire, cela est lié à l'existence de gènes de prédispositions, comme les mutations des gènes BRCA1 et BRAC2, ces mutations font également augmenter le risque de cancer de l'ovaire.

L'étude a montré que la majorité des femmes atteintes du cancer de l'ovaire sont des femmes mariées et que 36% présentent des avortements.

Mots clés :Cancer , ovaire, BRCA1,BRCA2, épidémiologie

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE: Antigène Carcino-Embryonnaire

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AFP: Alpha-Fœtoprotéine

ARN: Acide Ribonucléique

BRCA 1 et 2: Breast cancer (cancer du sein)

CA 125: Carbohydate Antigène 125

CIRC: Center International de Recherche sur le Cancer

CT-SCAN: Computed Tomography scan

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FSH: Hormone Follicule-Stimulante

HCG: Gonadotrophine Chorionique Humaine

HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

HPV: Papillomas Virus Humains

HR: Recombinaison Homologue

HTS: Hormonothérapie Substitutive

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LDH: Lacticodéshydrogénase

LH: Hormone luthénisante

NHEJ: Non-Homologues End Joining

OMS: Organisation Mondial de la Santé

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie

SIDA: Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SSA: Single-Strand Annealing

TDM: Tomodensitométrie

TNM: Tumeur Node Métastase

UV: Ultra-Violet

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Appareil génitale chez la femme	6
Figure 2.	Coupe d'un ovaire	8
Figure 3.	Coupe d'un ovaire et cycle ovarien	11
Figure 4.	Variation des hormones au cours du cycle ovarien	13
Figure 5.	Les différents types de cancer de l'ovaire	20
Figure 6.	Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2.....	24
Figure 7.	Structure de gène BRCA1.....	24
Figure 8.	Les fonctions du gène BRCA1.....	26
Figure 9.	Le rôle de gène BRCA2 dans la réparation des cassures double brins.....	27
Figure 10.	Mutations bi-alléliques des BRCA.....	28
Figure 11.	Position des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2.....	29
Figure 12.	Répartition des patientes selon tranche d'âge.....	37
Figure 13.	Répartition des patientes selon les antécédents familiaux	38
Figure 14.	Répartition des patientes selon la situation familiales	39
Figure 15.	Répartition des patientes selon le nombre d'avortement	40
Figure 16.	Répartition des patientes selon l'âge des premières règles	41
Figure 17.	Répartition des patientes selon la régulation de cycle menstruel.....	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Classification anatomocliniques des cancers de l'ovaire	
	Correspondance FIGO-TNM.....	22

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
1- Le cancer	2
1-1- Définition.....	2
1-2- Les causes	2
1-3- Facteurs de risque	3
1-3-1- Facteurs liés à l'hôte.....	3
1-3-1-1- L'hérédité	3
1-3-1-2- Facteurs endocriniens	4
1-3-1-3- Facteurs immunologiques.....	4
1-3-2- Facteurs externes	4
1-3-2-1- Produits chimiques	4
1-3-2-2- Radiations.....	4
1-3-2-3- Les virus.....	5
1-3-2-4- L'alimentation.....	5
1-4- Symptômes généraux.....	5
1-4-1- Anorexie et amaigrissement	5
1-4-2- La fatigue	5
2- L'appareil génital féminin.....	6
2-1- Les ovaires	7
2-2- Anatomie de l'ovaire	7
2-3- Histologie de l'ovaire	9

2-3-1- Les follicules	9
2-3-2- Evolution des follicules	9
2-3-3- La fonction ovarienne	11
2-3-3-1- Fonction endocrine.....	11
2-3-3-2- Fonction exocrine.....	12
2-3-4- Le cycle ovarien	13
2-3-4-1- La phase folliculaire.....	13
2-3-4-2- La phase ovulatoire.....	14
2-3-4-3- La phase lutéale	14
3- Cancer des ovaires	15
3-1- Les causes	15
3-2- Les facteurs de risques.....	15
3-2-1- L'âge.....	15
3-2-2- Les facteurs hormonaux	15
3-2-3- Les facteurs environnementaux.....	16
3-2-4- Les facteurs familiaux et génétiques	16
3-2-4-1- Les facteurs familiaux	16
3-2-4-2- Les facteurs génétiques.....	16
3-3- Mode de propagation	17
3-4- Les symptômes.....	17
3-4-1- Les signes digestifs.....	17
3-4-2- Les signes gynécologiques.....	17
3-4-3- Altération de l'état général	17

3-5- Type de cancer des ovaires	18
3-5-1- L'adénocarcinome.....	18
3-5-2- Les tumeurs germinales	18
3-5-3- Tumeurs de stroma et des cordons sexuels	19
3-6- Stadification et classification anatomo-clinique	
de cancer de l'ovaire correspondance FIGO-TNM.....	21
3-7- Les trois grades de cancer de l'ovaire	22
3-8- Les gènes de susceptibilité et le cancer de l'ovaire	23
3-8-1- Généralité.....	23
3-8-2- Définition de gène BRCA.....	23
3-8-3- Structure de gène BRCA.....	24
3-8-3-1- Structure de gène BRCA1.....	24
3-8-3-2- Structure de gène BRCA2.....	25
3-8-4- Rôle des gènes BRCA.....	25
3-8-4-1- La fonction de gène BRCA1.....	25
3-8-4-2- La fonction de gène BRCA2.....	26
3-8-5- Mutation germinale de BRCA.....	27
3-8-6- Mutation fréquentes de gène BRCA chez certaines populations.....	29
3-8-7- Autres liens génétiques au cancer de l'ovaire	30
3-8-8- Corrélation génotype-phénotype.....	30
3-9- Diagnostic.....	31
3-9-1- L'examen clinique et gynécologique	31
3-9-2- Analyses biochimiques sanguines	31

3-9-3- Dosage des marqueurs tumoraux	31
3-9-4- L'imagerie médicale.....	32
3-9-5- Biopsie.....	33
3-9-6- Laparoscopie.....	33
3-10- Traitement du cancer des ovaires	34
3-10-1- La chirurgie des cancers de l'ovaire	34
3-10-2- La chimiothérapie du cancer des ovaires	34
3-10-3- La radiothérapie du cancer des ovaires.....	35
3-10-4- L'hormonothérapie du cancer des ovaires	35
3-11- Prévention.....	35
3-11-1- Contraceptifs oraux	35
3-11-2- Grossesse	35
3-11-3- Allaitement	35
3-11-4- Ligature des trompes.....	36
3-11-5- Eviter l'hormonothérapie substitutive	36
3-11-6- Ablation préventive des ovaires.....	36
3-11-7- Eviter de s'exposer à l'amiante	36
3-11-8- Régime alimentaire pauvre en graisses et riche en fibres et vitamine.....	36
 ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	
1- Epidémiologie.....	37
1-1- Répartition des patientes selon l'âge.....	37
1-2- Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.....	38
1-3- Répartition des patientes selon la situation familiale	39

1-4- Répartition des patientes selon le nombre d'avortement	40
1-5- Répartition des patientes selon l'âge des premières règles	41
1-6- Répartition des patientes mariée selon la régulation de cycle menstruel.....	42
Conclusion.....	43
Références bibliographique	45

Introduction

Le cancer de l'ovaire est le septième cancer chez la femme [1], il se situe en quatrième position des cancers gynécologiques, derrière le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus, et le cancer de l'endomètre [2] et représente la quatrième cause de décès par cancer chez la femme [1] et la première cause de décès par cancer gynécologique [2]. Les tumeurs les plus fréquentes sont les tumeurs épithéliales, adénocarcinome [3].

Le taux de survie de cancer de l'ovaire est plus faible de tous les cancers gynécologiques [4], (la survie à 5ans pour les cancers de stade avancé est environ 40%) [5]. Il se caractérise partout dans le monde par un manque de connaissance des symptômes et un diagnostic à un stade avancé, et pour lequel il n'existe aucun moyen de guérison.

Chaque année, près d'un quart de million de femmes à travers le monde reçoivent un diagnostic de cancer de l'ovaire et la maladie cause 140.000 décès. Contrairement à d'autre forme de cancer, les pays développés et en voie de développement sont touchés de la même façon par la maladie [4].

En Algérie, près de 2000 femmes algériennes atteintes de cancer de l'ovaire chaque année avec une fréquence accrue aux alentours de la quarantaine et de la soixantaine [6].

Le cancer de l'ovaire touche le plus souvent des femmes âgées de plus de 45 ans, il s'agit d'un cancer silencieux et récidivant qui impose une plus grande vigilance [7].

Les cancers de l'ovaire sont liés à une prédisposition génétique dans environ 5 à10% des cas. Les gènes BRCA1et BRCA2 sont responsables de cette prédisposition [8]. Il n'existe pas de dépistage du cancer ovarien à un stade précoce [7].

Notre travail consiste à donné une idée générale sur le cancer de l'ovaire et ces facteurs de risque

Ce travail est subdivisé en deux parties :

- la première partie : une étude bibliographique dans laquelle nous présentons des notions générales sur le cancer de l'ovaire ;
- la deuxième partie : étude épidémiologique pour déceler les facteurs de risque de cancer de l'ovaire.

1- Le cancer

1-1- Définition

Le cancer est une maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante. Cette prolifération anarchique du cancer s'oppose à la prolifération contrôlée, harmonieuse et le plus souvent intermittente qui caractérise les tissus normaux et qui n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression et les pertes naturelles par vieillissement.

Le cancer recouvre un vaste ensemble de maladies, regroupé selon les cellules et les tissus à partir desquels les cancers se forment. La tumeur développée dans un organe (tumeur primitive) va se greffer à distance sur d'autres organes (cerveau, poumon, foie, etc.), en passant par les voies lymphatiques ou sanguines. Ces tumeurs secondaires, qui reproduisent la structure de la tumeur mère, s'appellent des métastases [9].

1-2- Causes

Le cancer apparaît à partir d'une seule cellule. La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale est un processus passant par plusieurs étapes. Il y a classiquement une évolution vers une lésion précancéreuse puis vers une tumeur maligne. Ces modifications proviennent des interactions entre les facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs pouvant être classés en trois catégories:

- les cancérogènes physiques, comme le rayonnement ultraviolet et les radiations ionisantes;
- les cancérogènes chimiques, comme l'amiante, les composants de la fumée du tabac, l'aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires) ou l'arsenic (polluant de l'eau de boisson);
- les cancérogènes biologiques, comme des infections dues à certains virus, bactéries ou parasites.

Par le biais de son institution spécialisée, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'OMS tient à jour une classification des agents cancérogènes.

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l'apparition du cancer. On observe en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec l'âge [10].

1-3- Les facteurs de risque

Les facteurs qui favorisent l'apparition d'un cancer sont liés à l'hôte et/ou à son environnement. Les mécanismes de la carcinogenèse sont d'ordre génétique ; l'apparition d'un clone cellulaire malin procède de l'accumulation dans une seule cellule d'événements rares et non liés entre eux. On estime entre 2 et 7 le nombre d'événements indépendants, non obligatoirement tous mutagènes, nécessaires dans une même cellule pour entraîner sa transformation en cellule maligne. Ces événements sont éventuellement favorisés par la constitution de l'hôte ; la première modification génomique est le plus souvent due à un facteur externe ; dans tous les cas, l'expression d'un cancer clinique est aboutissement de plusieurs étapes.

1-3-1- Facteurs liés à l'hôte

1-3-1-1- L'hérédité

Un facteur héréditaire peut être soupçonné dans une famille où plusieurs sujets ont un cancer. Cette situation ne concerne en fait que les pathologies ayant un mode de transmission mendélien (dominant ou récessif) qui représentent 5 à 10% des cancers. Les pathologies héréditaires à transmission mendélienne sont rares.

Les pathologies héréditaires touchant des localisations communes, coliques ou mammaires, sont moins rares des exemples en sont le syndrome sein-ovaire lié à BRCA1 et BRCA2, le syndrome de Lynch 1, où plusieurs sujets d'une même famille ont une même localisation (colon-rectum), et le syndrome de Li-Fraumeni, où des tumeurs de localisations différentes sont associées chez un même sujet ou d'un membre à l'autre d'une famille (cancer du sein, sarcomes).

Enfin, ont été mis en évidence des composantes héréditaires interagissant avec l'environnement.

1-3-1-2- Facteurs endocriniens

Ils sont liés à un déséquilibre aboutissant à une stimulation excessive de la division cellulaire : œstrogènes induisant un cancer du sein, testostérone favorisant l'évolution d'un cancer prostatique.

1-3-1-3- Facteurs immunologiques

Les altérations et déficits de la réponse immunitaire augmentent l'incidence des cancers ; il s'agit surtout de leucémies et de lymphomes. On le constate dans des situations héréditaires ou acquises (SIDA ou immunodépression thérapeutique).

1-3-2- Facteurs externes

L'importance pratique des facteurs externes de la carcinogenèse est majeure, parce qu'il est plus facile de les influencer que de modifier la constitution génétique d'un individu. Trois catégories de facteurs méritent une mention particulière : les produits chimiques, les radiations, et les virus. Le rôle d'autres facteurs, alimentaires en particulier, est plus difficile à cerner.

1-3-2-1- Produits chimiques

Beaucoup de produits chimiques ont vu leur responsabilité démontrée dans l'initiation de cancers, les mieux connus étant le benzène (leucémies myéloïdes chroniques) et l'amiante (tumeurs de la plèvre), mais surtout le tabac (tumeurs bronchiques, vésicales). Ces toxiques chimiques ou leurs métabolites se fixent sur l'ADN dont ils provoquent la mutation.

Les additifs alimentaires (conservateurs et modificateurs du goût) ont également été incriminés ceux qui dans des conditions expérimentales sont mutagènes.

1-3-2-2- Radiations

Les rayonnements ionisants, qui lèsent le génome, ont provoqué des cancers à la suite de leur usage sans précaution au début de la radiologie et de la radiothérapie, chez des scientifiques et des médecins. Le type de rayonnement influence l'organe touché : à la suite du bombardement d'Hiroshima, on a observé une augmentation de l'incidence des leucémies. Les champs électriques ou magnétiques sont aussi suspectés d'augmenter modestement l'incidence des leucémies et des tumeurs cérébrales.

L'exposition aux rayonnements UV, par la pratique du bronzage, est responsable de l'augmentation régulière du nombre annuel de cancers cutanés.

1-3-2-3- Les virus

Un effet cancérigène viral est démontré chez l'homme pour quelques virus. Le virus d'Epstein-Barr est incriminé dans l'affection maligne. Le papillomavirus (HPV) est responsable de lésions précancéreuses puis cancéreuses du col utérin. Les virus B et C de l'hépatite sont en cause dans le développement d'hépatomes...etc.

1-3-2-4- L'alimentation

Le rôle de l'alimentation comme facteur de risque est un débat récurrent et passionnel. Le rôle d'une alimentation déséquilibrée, riche en graisses et pauvre en fibres (légumes, fruits, etc.), dans l'apparition des cancers du colon ou du sein est périodiquement débattu sans entraîner une forte conviction.

1-4- Symptômes généraux

1-4-1- Anorexie et amaigrissement

L'anorexie et l'amaigrissement sont des symptômes très courants chez les patients cancéreux, davantage que Les symptômes douloureux. Ils peuvent être observés au moment du diagnostic de la tumeur mais ils sont beaucoup plus fréquents lorsque la maladie à évolué, est devenue incurable. Certaines localisations (ORL, digestives), ou leur traitement local peuvent provoquer ou aggraver ces symptômes.

1-4-2- La fatigue

Ce symptôme atteint presque tous les patients à un moment ou l'autre de leur évolution. La fatigue est subjective, comportant un élément psychologique d'anticipation, mais elle est aussi objectivement mesurable par l'incapacité à maintenir des performances physique auparavant aisés [11].

2- L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes chargés de la reproduction chez la femme [12]. Il se compose : de deux glandes, les ovaires qui produisent les ovules, de deux trompes utérines qui produisent les ovules jusqu'à dans l'utérus, de l'utérus dans lequel se développe l'œuf fécondé, du vagin et de la vulve qui constituent les organes de la copulation [13]. L'activité génitale de l'appareil génital féminin est de durée relativement courte (30 à 35ans). Elle Commence à la puberté et fini à la ménopause [14].

L'appareil génital féminin possède six fonctions principales:

- La production de gamètes femelle, les ovules, par le processus de l'ovogenèse ;
- L'accueil des gamètes males, les spermatozoïdes ;
- La constitution d'un environnement approprié a la fécondation ;
- La constitution d'un environnement pour le développement du fœtus ;
- L'expulsion du fœtus à maturité;
- La nutrition du nouveau -né.

Ces fonctions sont toutes sous le contrôle de mécanismes hormonaux et nerveux [15].

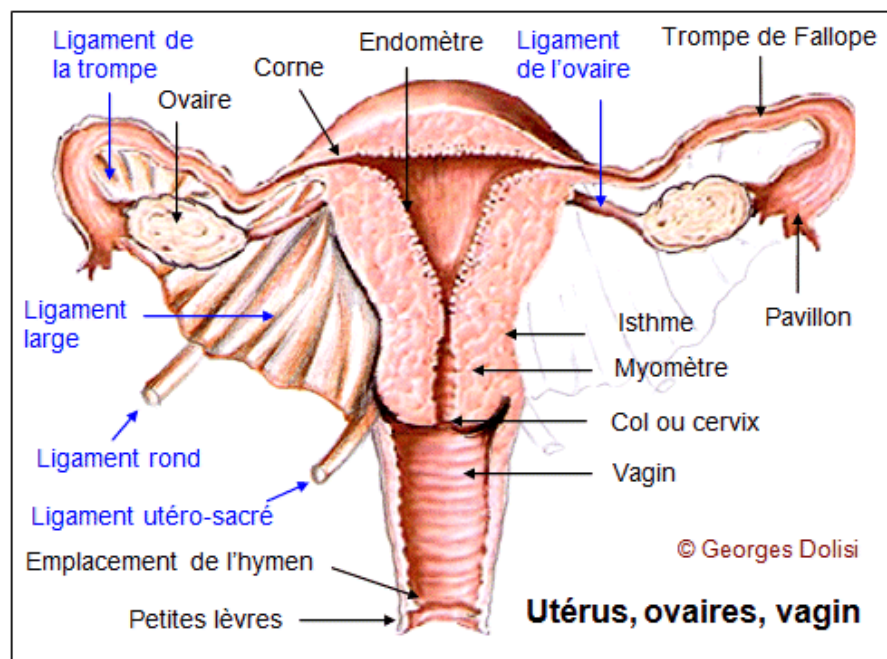


Figure 1. Appareil génital chez la femme [16].

2-1- Les ovaires

Glandes génitales féminines au nombre de deux [17], situées dans le petit bassin, contre sa paroi latérale, de part et d'autre et a distance de l'utérus [18], font partie de l'appareil reproducteur interne des femelles, leurs fonction est la production des ovules et la sécrétion hormonale. En effet, les ovaires renferment de nombreux ovules; ceux-ci sont formés une fois pour toutes au 5ème mois de la vie intra utérine. A partir de la puberté, au milieu de chaque cycle menstruel, l'un de ces ovules sera libéré pour être capté par la trompe. Un corps jaune va se former au niveau du follicule ovarien qui a libéré cet ovule en l'absence de fécondation, le corps jaune va se dégénérer. Les ovaires ont une forme d'une amande de couleur blanc rosée, leur volume est variable selon l'âge :

- Chez l'enfant l'ovaire pèse de 2 à 3 g ;
- Chez la femme adulte pèse 6 à 8 g et mesure 1 cm d'épaisseur, 2cm de largeur et 4 cm de longueur mais pendant le cycle menstruel, l'ovaire responsable de la ponte de l'ovule peut doubler ou tripler de volume quand l'ovule arrive à la maturité ;
- Après la ménopause, l'ovaire pèse 1 à 2 g parce qu'il tend à s'atrophier et devenir lisse et dur. L'ovaire droit avoisine la trompe droite et vice-versa de l'autre coté ; cette position permet à la trompe de capter l'ovule expulsé par l'ovaire lors de l'ovulation, mais une trompe peut aussi capter un ovule provenant de l'autre ovaire [17].

2-2- Anatomie de l'ovaire

Les ovaires sont des petites glandes, grosses comme des amandes, enfouies profondément dans la partie supérieure du petit bassin. Ils sont reliés à l'utérus de part et d'autre par des ligaments et les trompes de Fallope ; ils sont en contact avec l'abdomen, les organes digestifs et le péritoine (Le péritoine est une grande poche de forme un peu compliquée et qui solidarise tous les organes digestifs) [19]. Chaque glande comporte un canal excréteur qui mesure 10 mm de longueur et 2 mm de largeur, chaque canal vient se jeter par un petit orifice dans le sillon nympho-hyménal [20]. Les ovaires sont maintenus en place dans l'abdomen grâce à trois ligaments :

- les ligaments propres de l'ovaire tendus entre la corne utérine et l'extrémité utérine de l'ovaire;
- ligaments suspenseur de l'ovaire, attachant l'extrémité tubaire de l'ovaire au rétro péritoine;
- le péritoine, formant le mésovarium, adhérent au bord antérieur de l'ovaire.

La structure histologique de l'ovaire :

- La région médullaire ou centrale, où se trouvent des tissus conjonctifs et des vaisseaux sanguins ;
- La zone corticale qui comprend des structures cellulaires : les follicules ovariens [18].

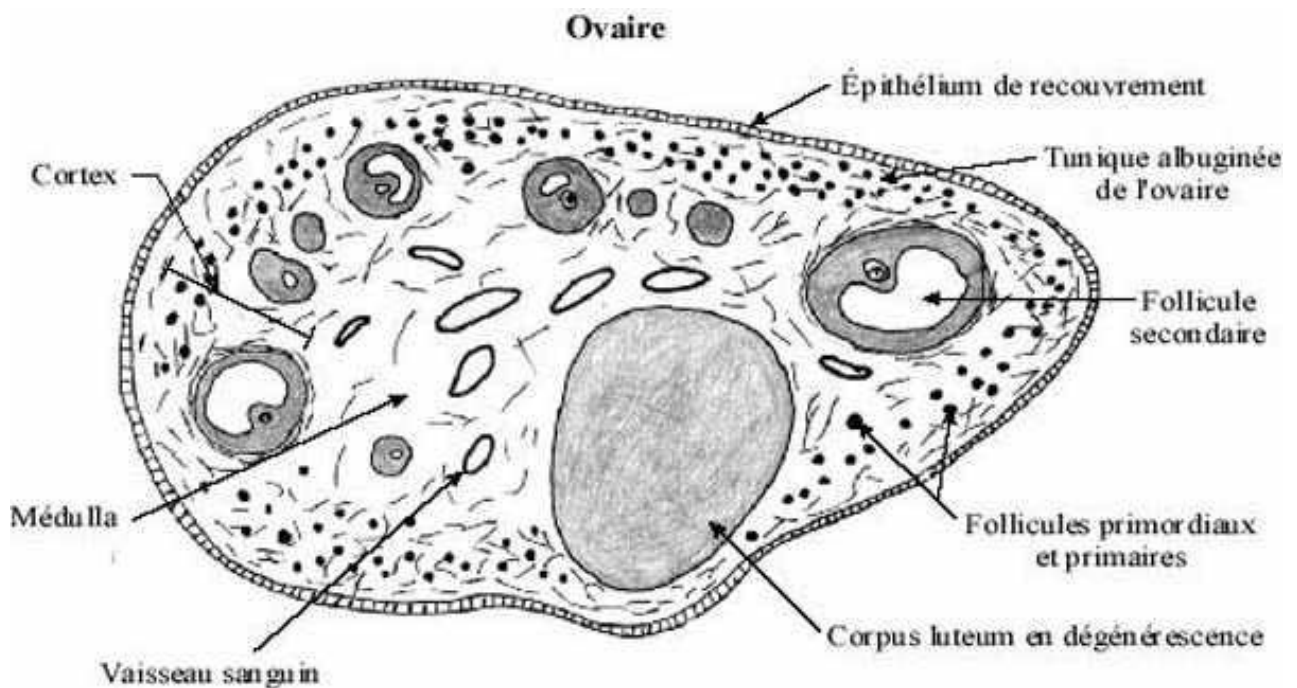


Figure 2. Coupe d'un ovaire [21]

2-3- Histologie de l'ovaire

2-3-1- Les follicules

Plusieurs millions de follicules ovariens sont présents dès la naissance, mais seuls 300 ou 400 d'entre eux parviendront à maturité dès la puberté au début de chaque cycle menstruel.

Chez la femme normalement, tous les 28 jours, un follicule grossit, saille à la surface de l'ovaire et éclate pour libérer un ovule au 14^{ème} jour : c'est l'ovulation. Ensuite, le follicule dégénère, prenant le nom de corps jaune laisse une cicatrice à la surface de l'ovaire : le corps blanc.

Un follicule ovarien est pourvu de 2 enveloppes : les thèques interne et externe. La thèque interne secrète des hormones, surtout des hormones femelles telles que : les œstrogènes, mais aussi des hormones mâles comme la testostérone. Après la ménopause, il n'y a plus d'ovulation, mais dans l'ovaire, quelques follicules continuent à sécréter de petites quantités d'hormones mâles surtout [22].

2-3-2- Evolution des follicules

Les follicules sont contenus dans le stroma cortical; on distingue deux types de follicules : les follicules évolutifs ou gamétogénèse dont un seul par cycle atteindra la maturité et pondra un ovule et les follicules involutifs, les "non élus", qui dégèneront. Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique; ce sont chronologiquement :

- Le follicule primordial: l'ovaire qui commence à se former à partir de la huitième semaine de la vie embryonnaire fait apparaître les follicules primordiaux dès le troisième mois de la vie intra-utérine; ainsi, un follicule primordial est une petite sphère contenant un ovocyte de petite taille entouré de quelques cellules folliculaires. Un grand nombre de ces follicules dégènerent avant la puberté ;

- Le follicule primaire apparait à la puberté; ainsi le follicule augmente de taille et l'ovocyte est entouré d'une couche régulière de cellules folliculaires ;

- Le follicule secondaire ou follicule plein : les cellules folliculaires forment un massif de plus en plus dense : c'est la granulosa qui s'entoure d'une couche cellulaire qui contient des vaisseaux sanguins, ce sont les thèques qui se forment. En même temps, l'ovocyte s'entoure d'une petite couche de la zone pellucide ;

- Le follicule tertiaire ou follicule cavitaire : la granulosa se creuse de cavités folliculaires qui se remplissent de liquide folliculaire qui devient de plus en plus abondant et pousse petit à petit la granulosa à la périphérie du follicule. En même temps, les thèques interne et externe se différencient et sont fonctionnelles. La thèque interne est formée de cellules glandulaires et d'autres cellules aplaties et la thèque externe est formée de fibres contractiles ;

- Le follicule mûre ou follicule de DE Graff: il est de 16 à 23 mm de diamètre. Sa grande partie est occupée par le liquide folliculaire dans lequel baigne l'ovocyte qui reste attaché à la granulosa par une fine couche massive de cellules folliculaires. Ainsi, il est prêt à être expulsé [23].

- Les follicules involutifs : tous ceux qui subissent, à un moment quelconque un arrêt de développement, ils se classent en follicules atrétiques, dégénératifs ou kystiques, les follicules atrétiques sont souvent des follicules cavitaires qui involuent, ils se caractérisent par une dégénérescence lente des parties épithéliales alors que les parties mésenchymateuses subsistent plus longtemps [24].

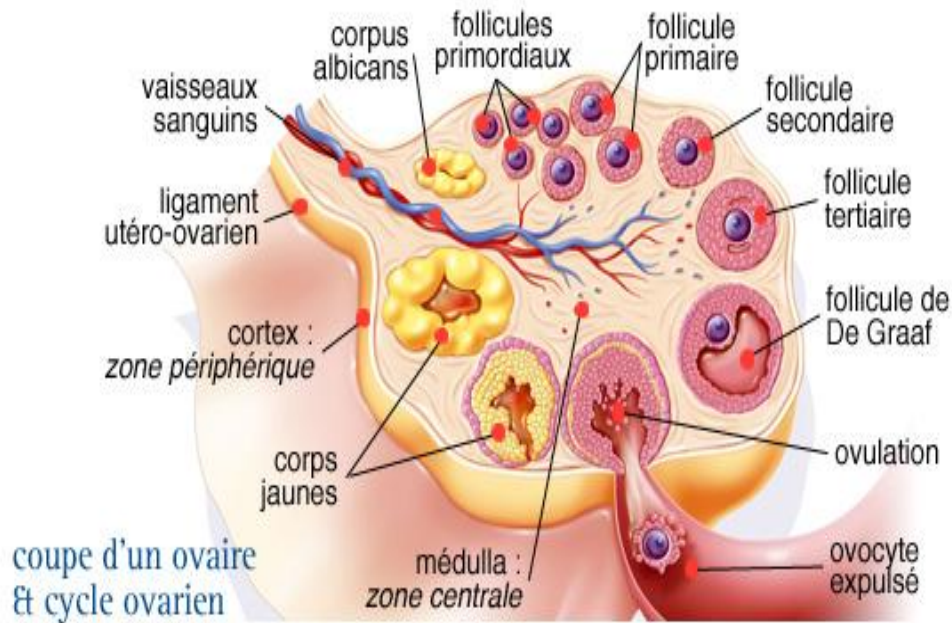


Figure 3. Coupe d'un ovaire et cycle ovarien [14].

2-3-3- La fonction ovarienne

Les glandes sexuelles féminines assurent deux fonctions essentielles :

- Exocrine : élaboration de l'ovocyte « production d'ovocyte mature ovules ».
- Endocrine : sécrétion d'hormones stéroïdes [25].

2-3-3-1- Fonction endocrine

L'ovaire assure la sécrétion de trois types d'hormones sexuelles : les œstrogènes, la progestérone et les androgènes [26]. Les œstrogènes : on a trois types d'œstrogènes secrétés par l'ovaire:

- l'oestrone (E1)
- l'oestradiol (E2)
- l'oestriol (E3) [17].

Les œstrogènes

Sont des stéroïdes secrétés par les ovaires. Ils interviennent lors de la puberté dans l'apparition des caractères sexuels féminins secondaires, et par la suite dans le cycle menstruel [27].

La progestérone

C'est une autre hormone féminine qui sert à préparer l'utérus pour une grossesse, elle est produite dans la seconde phase du cycle menstruel, après l'ovulation période pendant laquelle ses taux augmentent pendant quelques jours puis diminuent en l'absence de fécondation, elle est permet la survenue des règles à la fin de chaque cycle menstruel. Son rôle consiste à préparer d'une part l'utérus à la nidation, d'autre part à préparer la glande mammaire à la lactation [28].

Les androgènes

Les androgènes sont produits chez la femme, durant la vie reproductive par les ovaires, les surrénales et la périphérique. Leur rôle est la substitution d'androgènes chez la femme ménopausée et la synthèse des œstrogènes [17].

2-3-3-2- La fonction exocrine

L'ovaire permet la production des gamètes femelles a lieu au cours d'une maturation à partir de follicules, ceux-ci, au nombre de 40000 environ ,sont composés d'un ovocytes entouré de quelques cellules particulières,400 de ces follicules arrivèrent au stade mûr de follicule de De Graff, sur sa paroi interne existe un petit monticule qui fait saillie dans la cavité et s'appelle le cumulus proligère, il contient l'ovocyte, le tissu du cumulus s'étend sur le pourtour, où il s'appelle granulosa, la zone interne de la paroi folliculaire où s'implante le cumulus s'appelle thèque interne, c'est elle qui secrète les œstrogènes, arrivé à maturation, la follicule se rompt et l'ovule est projeté lors de l'ovaire pour être capté par la trompe : c'est l'ovulation [29].

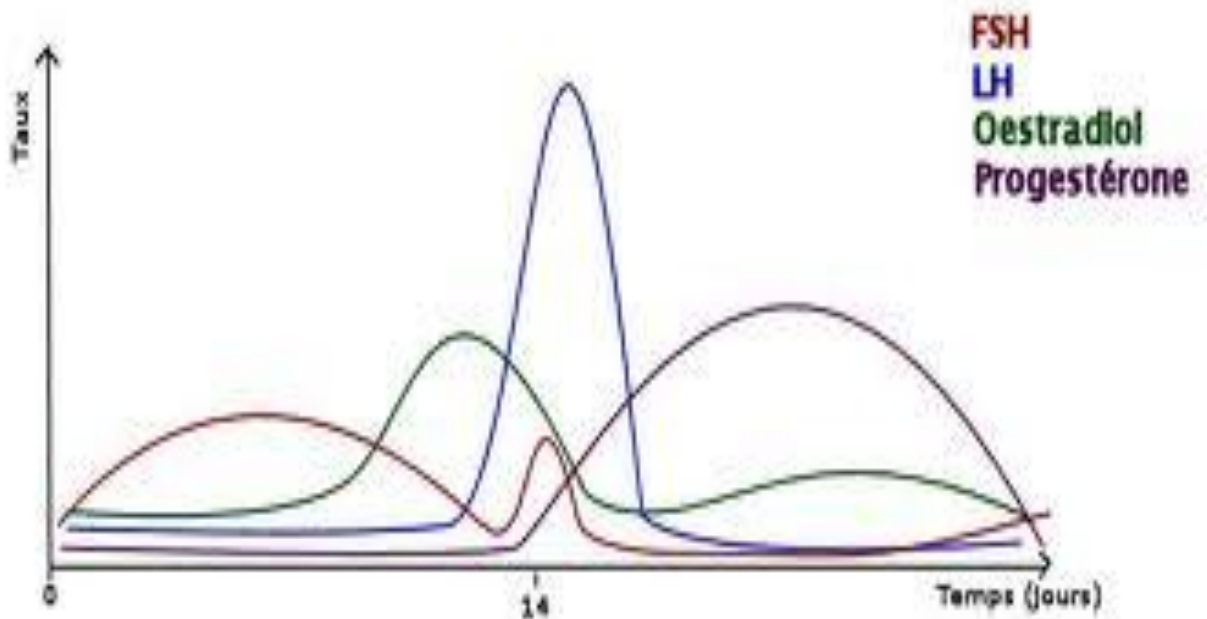


Figure 4. Variation des hormones au cours du cycle ovarien [30].

2-3-4- Le cycle ovarien

Le cycle ovarien ou le cycle menstruel est l'ensemble des modifications de l'appareil génital féminin, du 1er jour des règles jusqu'au 1er jour des règles à venir. Le cycle menstruel dure 28 jours, ce cycle débute et se termine par les menstruations « règles » et comporte 3 grandes phases : La phase folliculaire (ovulation) et la phase lutéale.

2-3-4-1- La phase folliculaire

C'est la phase de croissance folliculaire, cette phase s'étend du 1^{er} jour du cycle jusqu'à l'ovulation qui a généralement lieu le 14eme jour d'un cycle idéal de 28 jour. Il dur donc en moyenne 14 jour, mais sa durée peut varier considérablement d'une femme à l'autre.

Du 1^{er} au 14eme jour du cycle : la maturation folliculaire s'effectue sous l'influence de la FSH hypophysaire qui est déclenchée par la GnRH hypothalamique. Dès que les follicules sont assez gros, ils commencent à sécréter des œstrogènes, dont le taux va commencer à augmenter dès le 5eme jour du cycle. Ces œstrogènes vont alors diminuer la synthèse de la

FSH par l'hypophyse, et la plupart des follicules qui ne sont plus stimulés par cette FSH vont commencer à dégénérer. Seul un follicule en générale, le plus sensible à la FSH va poursuivre sa croissance et arriver à maturation à la fin de cette phase. C'est le follicule dominant qu'à maturité portera le nom de follicule de De Graaf. Pendant ce temps, au niveau de l'utérus sous l'influence des œstrogènes, l'endomètre qui avait été éliminé lors des règles, commence à se régénérer; c'est la phase proliférative.

2-3-4-2- Phase ovulatoire

L'ovulation est une période de courte durée (en moyenne 48 heures) qui se caractérise par la libération de l'ovocyte mature par l'ovaire et sa captation par l'ampoule de la trompe de Fallope. Dès que le taux d'œstrogène atteint un seuil, il stimule la sécrétion de LH par hypophyse.

Le taux de cette hormone augmente alors rapidement (c'est le pic de LH), et déclenche l'ovulation proprement dite, qui survient en moyenne 36 à 48 heures après le début de pic.

2-3-4-3- La phase lutéale

Cette phase s'étend de l'ovulation à l'arrivée des règles, sa durée est relativement constante et peu variable, de 12 à 16 jours. Elle est caractérisée par 2 phénomènes:

- la formation et ensuite la dégénérescence du corps jaune: le follicule de De Graaf qui a libéré l'ovocyte mature va se remplir de sang « follicule hémorragique » et ses cellules vont se modifier, il va dès lors sécréter principalement de la progestérone (et aussi un peu d'œstrogènes) qui atteint un pic maximal vers le 9^{ème} jour post-ovulatoire. En l'absence de fécondation et nidation, le corps jaune va commencer à régresser dès le 9^{ème} jour qui suit l'ovulation et le taux de progestérone et des œstrogènes vont diminuer.

- le développement de l'endomètre qui se prépare à une éventuelle nidation : sous l'action de la progestérone, la paroi de l'endomètre s'épaissit et se vascularise (phase sécrétoire). En absence de nidation suite à la chute de la progestérone, cette paroi va être éliminée en fin de cycle, ce qui déclenche des saignements : les menstruations [31].

3- Cancer des ovaires

Un cancer de l'ovaire survient lorsque des cellules de l'ovaire, initialement normales, se transforment et se multiplient de façon anarchique jusqu'à former une tumeur maligne. Dans près de 9 cas sur 10, le cancer de l'ovaire se développe à partir des cellules épithéliales, on parle d'adénocarcinome. D'autres formes de cancers peuvent se développer à partir des follicules ovariens (tumeurs germinales malignes) ou du tissu de soutien qui forme le corps des ovaires (tumeurs du stroma et des cordons sexuels). Ces cancers sont rares.

Des tumeurs dites frontières, ou borderline c'est-à-dire à la limite entre tumeurs bénignes (non cancéreuses) et tumeurs malignes (cancéreuses) sont également possible [32].

3-1- Les causes

La prédisposition génétique est la principale cause qui impacte sur l'incidence du cancer de l'ovaire 10% des cancers de l'ovaire sont ainsi directement liés à une cause d'origine génétique. En effet, les gènes BRCA1 ou BRCA2 sont les gènes qui, avant l'âge de 60 ans, subissent une mutation qui va influencer le développement du cancer de l'ovaire. Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant, les femmes ménopausées sur le tard et les femmes qui ont eu leurs règles très jeunes sont plus susceptibles d'avoir un cancer de l'ovaire [33].

3-2- Les facteurs de risques

Il existe plusieurs facteurs de risque sont suspectés d'être en lien avec une augmentation des cancers de l'ovaire [34]. En dehors de l'âge, on peut distinguer trois grands types de facteurs de risque : génétiques, hormonaux et ceux liés à l'environnement [35].

3-2-1- L'âge

Les femmes plus âgées sont plus susceptibles de développer un cancer de l'ovaire (en particulier les femmes dès ou après 50ans); mais le risque diminue chez la jeune femme [36].

3-2-2- Les facteurs hormonaux

Les risques de développer un cancer de l'ovaire sont plus élevés chez les femmes :

- qui n'ont pas eu d'enfants,
- première grossesse tardive (qui a eu leur premier enfant à un âge tardif),

- hypofertilité,
- qui ont eu une puberté précoce,
- ménopause tardive (> 55ans),
- l'impacte de l'utilisation des traitements hormonaux, comme les femmes qui prennent des pilules contraceptives durant au moins 5ans ont un risque plus faible de cancer de l'ovaire [37].

3-2-3- Les facteurs environnementaux

Environ 5 à 10% des cancers serait liés à des facteurs environnementaux. Les différents agents environnementaux et professionnels qui pourraient constituer des facteurs de risque est permet l'augmentation de cancer de l'ovaire sont : les solvants et produits dérivés, les poussières minérales de type fibres vitreuses synthétique, les pesticides, même les alimentations riche en graisses animales et les régimes riche en fruits et légumes, les composés organochlorés et organophosphorés, l'atrazine et les dithiocarbamates, des herbicides à base d'acide phénoxy [38].

3-2-4- Les facteurs familiaux et génétiques

3-2-4-1- Les facteurs familiaux

Les études familiales ont montré que 5% à 10% des cas de cancers de l'ovaire ont une composante héréditaire simple, à transmission mendélienne dominante. Les femmes ayant une mère ou une sœur ou d'autres personnes dans leur famille atteintes du cancer de l'ovaire ont un plus grand risque de développer le cancer de l'ovaire, du colon du sein, que les femmes n'ayant pas d'antécédents familiaux de cette maladie.

3-2-4-2- les facteurs génétiques

Anomalie des gènes BRCA: le cancer de l'ovaire est dû à des facteurs héréditaires, le plus souvent à une mutation du gène BRCA (BRCA1 ou BRCA2), ce ne sont pas toutes les femmes porteuses de ces mutation qui seront atteintes d'un cancer de l'ovaire, dans l'ensemble le BRCA1 accroît davantage le risque de cancer de l'ovaire que le BRCA2 [39].

Le cancer de l'ovaire est plus susceptible de se manifester avant 50ans chez les femmes porteuses d'une mutation du BRCA1 et après 60ans chez les femmes porteuses d'une

mutation du BRCA2. Syndrome de Lynche ou HNPCC associant cancers colorectaux, de l'endomètre et de l'ovaire (risque cumulé de cancer de l'ovaire de 10%) [11].

3-3- Mode de propagation

La tumeur ovarienne peut se développer initialement et probablement au niveau d'un seul ovaire. Cependant la naissance simultanée de plusieurs foyers néoplasiques sur les deux ovaires et dans le péritoine a été évoquée devant l'apparition de carcinomes péritonéales chez les femmes présentant une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ovariectomies. Dès que la tumeur s'étend, un risque de dissémination menace la cavité abdominale.

Les métastases peuvent apparaître au niveau des ganglions lymphatiques par dissémination via la lymphe. Par ailleurs des métastases par voies sanguines n'apparaissent que rarement dans le cas du cancer de l'ovaire contrairement à d'autres types de cancer. Ensuite on peut observer parfois une dissémination de la tumeur en direction des poumons et d'autres organes [40].

3-4- Les symptômes

Souvent, il n'y a pas de symptômes dans les premiers stades, ensuite plus de 70% des tumeurs ovariennes peuvent atteindre un volume important avant de provoquer des signes et des symptômes qui peuvent être très variés et ne sont jamais spécifiques. On rencontre :

3-4-1- Les signes digestifs (70% des cas)

- douleurs abdominales vagues,
- augmentation de volume de l'abdomen pouvant être due au volume tumoral et/ou à de l'ascite. Troubles du transit intestinal et constipation.

3-4-2- Les signes gynécologiques (35% des cas)

- douleurs pelviennes, dyspareunie,
- métrorragies et troubles menstruels, tels que des saignements anormaux ou des saignements post-ménopausiques.

3-4-3- Altération de l'état général (15% des cas)

On peut aussi observer une perte d'appétit, essoufflement, perte de poids et fatigue inexplicables. Ces symptômes peuvent être causés par autre chose que le cancer [11].

3-5- Type de cancer des ovaires

Le cancer des ovaires peuvent atteindre une seule des glandes ou les deux (dans 1/3 des cas). Parfois une tumeur peut être bénigne touchant généralement des femmes jeunes; il s'agit alors d'un kyste (masse solide non cancéreuse) qui ne prolifère pas mais qu'il est indispensable d'enlever par intervention chirurgicale s'il persiste ou s'il grossit. Ensuite les tumeurs malignes qui existe a trois principales types de cancer de l'ovaire classifié en fonction du type de cellule à partir du quel ils se développent [41].

3-5-1- L'adénocarcinome

C'est le type le plus fréquent de cancer de l'ovaire (environ 90% des cas) .cette tumeur se développe dans les cellules qui forment la couche externe de l'ovaire (les cellules épithéliales). Un seul ovaire ou les deux ovaires peuvent être atteints [42]. Il en existe plusieurs formes:

- les tumeurs séreuses (50% des cas),
- les tumeurs mucineuses (10% des cas),
- tumeurs endométrioïdes (15% des cas),
- les adénocarcinomes à cellules claire,
- les tumeurs de Brenner.
- les tumeurs mixtes épithéliales,
- les carcinomes indifférenciés.

3-5-2- Les tumeurs germinales

Tumeurs des cellules germinales sont un type rare de tumeurs de l'ovaire. Environ 5 à 10% des cas. Ils commencent dans les cellules qui forment les ovules dans l'ovaire. Ils sont habituellement trouvés dans des adolescentes et jeunes femmes. Et ils touchent généralement un seul ovaire. Contrairement à d'autres types de cancer de l'ovaire, qui n'ont pas tendance à avoir des symptômes très tôt, les cancers des cellules germinales causer de la douleur et l'inconfort qu'à ses débuts [43]. Elles comprennent les sous types suivants :

- dysgerminomes ;
- tumeurs du sinus endodermique ;
- carcinome embryonnaire, tératome malin, choriocarcinome, polyembryome et tumeurs mixtes des cellules germinales [41].

3-5-3- Tumeurs du stroma et des cordons sexuels

Environ moins de 5% des cas de cancer de l'ovaire, elles se développent à partir des cellules qui soutiennent les ovaires. Ces tumeurs touchent généralement les femmes âgées de moins de 50ans [41]. Il en existe deux sortes de kystes :

Les kystes fonctionnelles

Il représente la grande majorité des cas de kystes de l'ovaire (environ 90%), il évolue au cours du cycle menstruel et est souvent lié à une maturation anormale d'un ou plusieurs ovules, il peut disparaître spontanément en quelques mois ou après un traitement oestroprogestatif.

Les kystes organiques

Elles se caractérisent par des végétations internes, un diamètre supérieur à 6cm, une partie solide et une paroi épaisse. Ces kystes résultent d'un développement anormal des cellules de l'ovaire, dans de rares cas il peut s'agir d'un cancer qui doivent être enlevés chirurgicalement car ils peuvent se compliquer ou dégénérer, il en existe plusieurs formes des kystes organiques classifiés selon le type de cellule qui structurent le kyste :

- les kystes muqueux (les plus fréquents),
- les kystes séreux,
- les kystes dermoïdes [44].

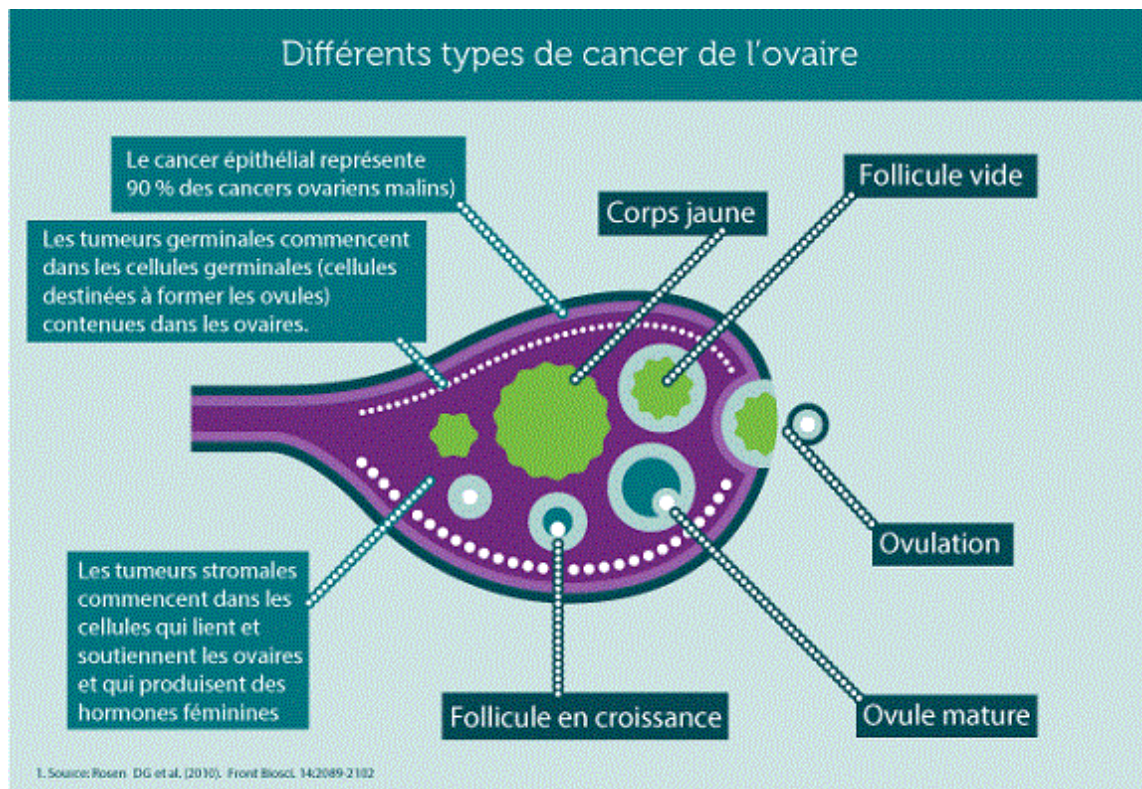


Figure 5. Les différents types de cancer de l'ovaire [45].

3-6- Stadification et classification anatomo-clinique des cancers de l'ovaire correspondance FIGO-TNM

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans le corps. Le système de stadification auquel on le plus souvent recourt dans le cas du cancer de l'ovaire est la classification TNM.

La classification TNM sert de base à la classification de la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO).

Les stades sont exprimés par un chiffre allant de 0 (le moins avancé) à IV (le plus avancé)

La classification TNM signifie et prend en compte :

T : « Tumeur » suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 décrit la taille de la tumeur et son extension.

N : « Node terme anglais pour les ganglions lymphatiques » suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques situé près de l'organe.

Si les ganglions touchés sont fixés à d'autres structures anatomiques.

M : « Métastase » suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants (s'il a métastasé) [46].

Tableau1. Classifications anatomo-clinique des cancers de l’ovaire correspondance FIGO-TNM [47].

Stade de la FIGO	TNM	Description
Stades I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA	T1a	1 ovaire. capsule intacte, cytologie péritonéale négative
IB	T1b	2 ovaires, capsules intactes, cytologie péritonéale négative
IC	T1c	1 ou 2 ovaires ou rupture capsulaire ou cytologie positive
Stades II	T2	Tumeur limitée au pelvis
IIA	T2a	Extension à l’utérus ou aux trompes, cytologie péritonéale négative
IIB	T2b	Extension autres organes du pelvis (vessie, colon, rectum), cytologie péritonéale négative
IIC	T2c	IIA ou IIB + cytologie péritonéale positive
Stades III	T3 et/ou N1	Tumeur limité à l’abdomen
IIIA	T3a	Extension péritonéale microscopique
IIIB	T3b	Extension péritonéale ≤ 2 cm
IIIC	T3c	Extension péritonéale > 2 cm
	N1	Ganglions rétro-péritonéaux ou inguinaux
stades IV	M1	Métastases à distance

.3-7- les trois grades de cancer de l’ovaire

Le grade du cancer correspond à son degré de malignité, c'est-à-dire à son agressivité, il est déterminé par l’analyse au microscope de cellules cancéreuses prélevées lors de la chirurgie ou lors d’une biopsie.

Il existe trois grades, numérotés de 1 à 3:

- le grade 1 correspond aux tumeurs les moins agressives, qui se développent lentement et sont bien différenciées ;
- le grade 2 est un grade intermédiaire ;

- le grade 3 correspond aux tumeurs les plus agressives qui se développent rapidement et présentent un risque élevé de se disséminer dans d'autres parties du corps [48].

3-8- Les gènes de susceptibilité et le cancer de l'ovaire

3-8-1- Généralité

Les cancers de l'ovaire sont liés à une prédisposition génétique rare environ 5 à 10% des cas. Deux gènes sont principalement responsables de cette prédisposition : le gène BRCA1 et à un degré moindre le gène BRCA2, ces deux gènes jouent un rôle dans la prédisposition au cancer du sein environ 12% et 1.4% pour le cancer de l'ovaire. Ces risques sont augmentés chez une femme présentant une anomalie des gènes BRCA1 ou BRCA2 [11].

3-8-2- Définition de gène BRCA

Les gènes BRCA (Breast cancer =cancer du sein) sont des gènes de l'espèce humaine appartenant à une classe de gènes dits (gènes suppresseurs de tumeurs) ont été découverts en 1994 et 1995, respectivement le gène BRCA1 situé sur le bras long du chromosome 17 en 17q21 (plus de 600 mutations ou variations de séquence ont été identifiées sur ce gène. Le risque de développer au cours de la vie d'une femme un cancer du sein est d'environ 65% et un cancer de l'ovaire est d'environ 45%) et le gène BRCA2 situé sur le bras long du chromosome 13 en 13q12 (plus de 100 mutations ou variations de séquence ont été identifiées sur ce gène, chez une femme porteuse, le risque de développer au cours de sa vie un cancer du sein et d'environ 70% et un cancer de l'ovaire d'environ 15%.)

Les gènes BRCA1 et BRCA2 Ce sont des gènes de très grandes tailles environ 80 kb et présentant de grandes similitudes [49].

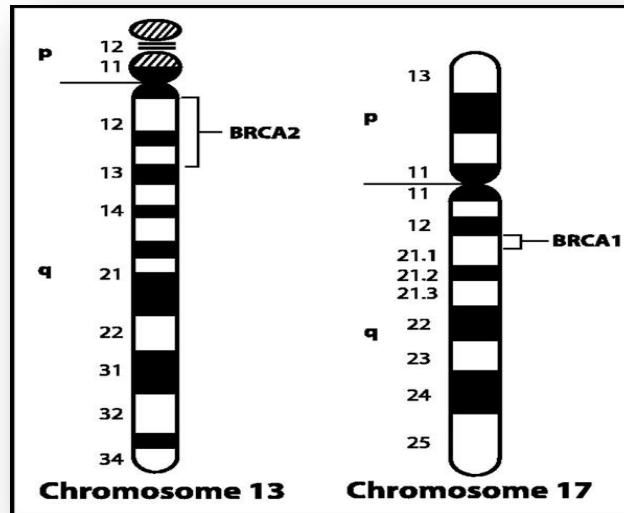


Figure6. Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2 [50].

3-8-3- Structure des gènes BRCA

3-8-3-1- Structure de gène BRCA1

Le gène BRCA1 est localisé sur le chromosome 17 en 17q21-1, il est constitué de 24 exons répartis sur 81 Kb d'ADN, dont 22 sont codants. La caractéristique de BRCA1 est la présence d'un grand exon central, l'exon 11 de 3426 Pb, qui représente 60% de la séquence codante, la taille des autres exons varie de 41 à 311 Pb. Les introns quant à eux représentent 91% de la séquence du gène et comportent de nombreuses séquences répétées dont 42% sont de type Alu. BRCA1 est ainsi l'un des plus riches gènes humains en séquence Alu. Le gène BRCA1 code pour une phosphoprotéine de 1863 acides aminés. Il donne naissance à un ARN messager d'une longueur de 7.8 Kb [51].

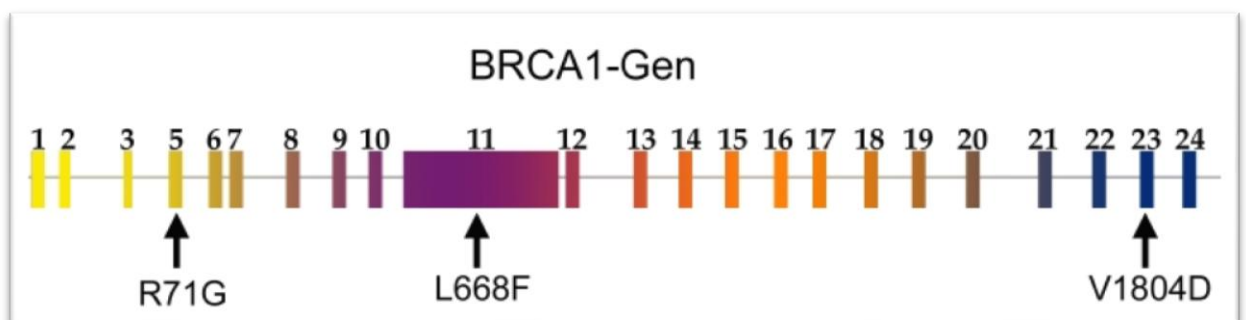


Figure 7. Structure de gène BRCA1 [52].

3-8-3-2- Structure de gène BRCA2

Le gène BRCA2 se trouve sur le bras long du chromosome 13 en 13q12-13, il est constitué de 27 exons, dont 26 sont codants, répartis sur 84Kb d'ADN. Deux exons centraux de grandes tailles. Les exons 10 de 116pb et 11 de 4932pb représentent 59% de la séquence codante. Les introns représentent 86% de la séquence génomique. Les éléments répétés occupent 47% de la séquence génomique de BRCA2, le transcrit principal de BRCA2 de 11 Kb code pour une phosphoprotéine de 3418 acides aminés

Les deux gènes présentent donc un grand exon 11, et des sites d'initiations de la traduction dans l'exon 2 [51].

3-8-4- Rôle des gènes BRCA

3-8-4-1- La fonction du gène BRCA1

Le gène BRCA1 appartient à une classe de gènes appelés gènes suppresseurs de tumeur. Comme beaucoup d'autres suppresseurs de tumeurs, la protéine produite à partir du gène BRCA1 aide à empêcher les cellules de se développer, et en divisant trop rapidement ou de manière incontrôlée.

Le gène BRCA1 se lie à de très nombreuses protéines cellulaires *in vivo* et semble avoir de multiples fonctions dépendantes du contexte cellulaire, dans les domaines de la réparation des dommages de l'ADN, en particulier par recombinaison homologue.

En aidant la réparation de l'ADN, BRCA1 joue un rôle dans le maintien de la stabilité de l'information génétique d'une cellule et dans les phénomènes d'apoptose et dans le contrôle de différentes phases du cycle cellulaire. Le gène BRCA1 régule aussi la transcription de très nombreux gènes cibles comme GADD45, mdm2, c-myc, Elk1, p21 mais aussi de nombreux gènes impliqués dans les voies de signalisation des hormones sexuelles dont $RE\alpha$ [53].

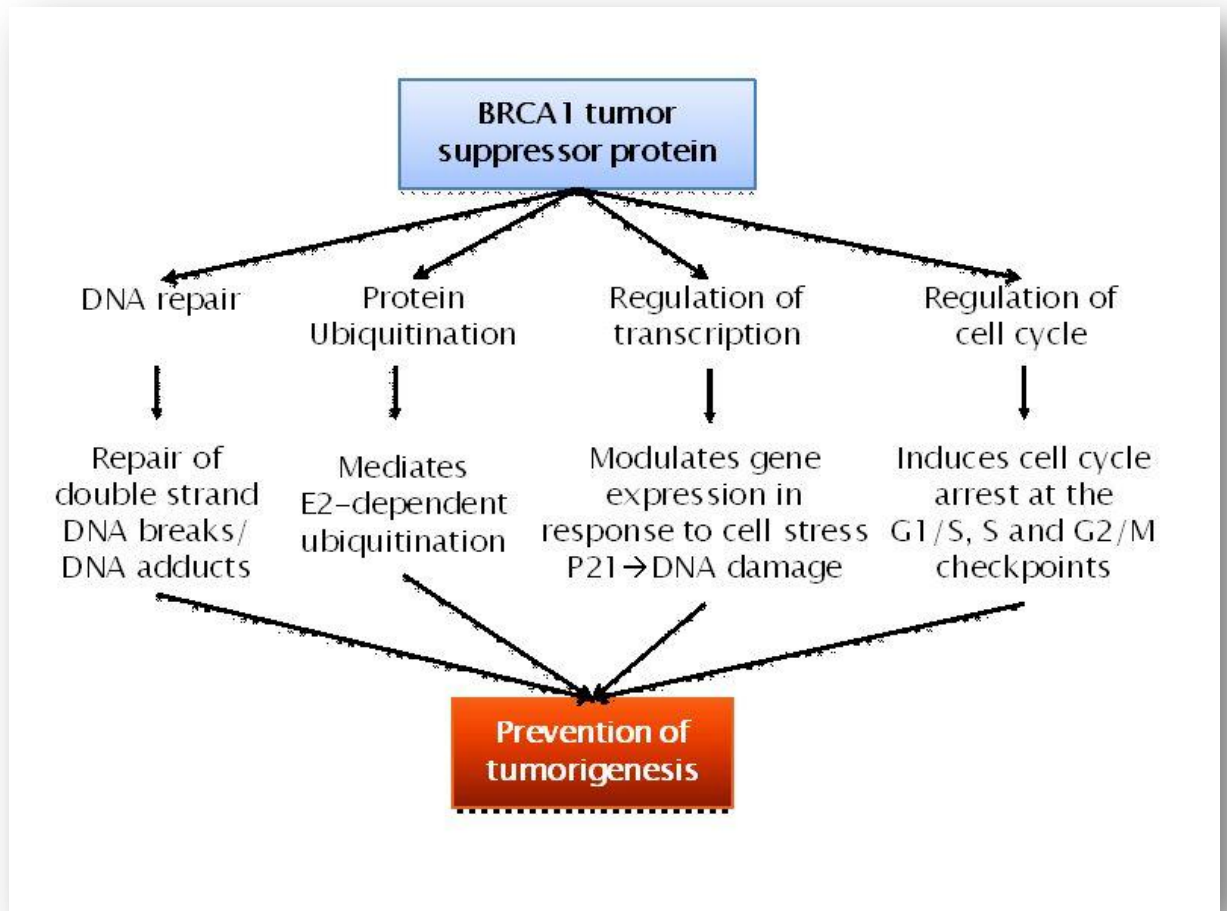


Figure 8. Les fonctions de gène BRCA1 [54].

3-8-4-2- La fonction du gène BRCA2

Le gène BRCA2 agit comme des gardiens du génome, il est l'une des protéines majeures du complexe de réparation des lésions de l'ADN par recombinaison homologue (HR) avec rad51. Le BRCA2 implique dans la régulation du cycle cellulaire et dans le maintien de la stabilité génomique.

Le gène BRCA2 joue un rôle essentiel dans la régulation de la transcription et dans le remodelage de la chromatine.

Globalement, les deux protéines BRCA1 et BRCA2 intervient donc de façon majeure dans la réponse cellulaire aux lésions gènotoxiques [55].

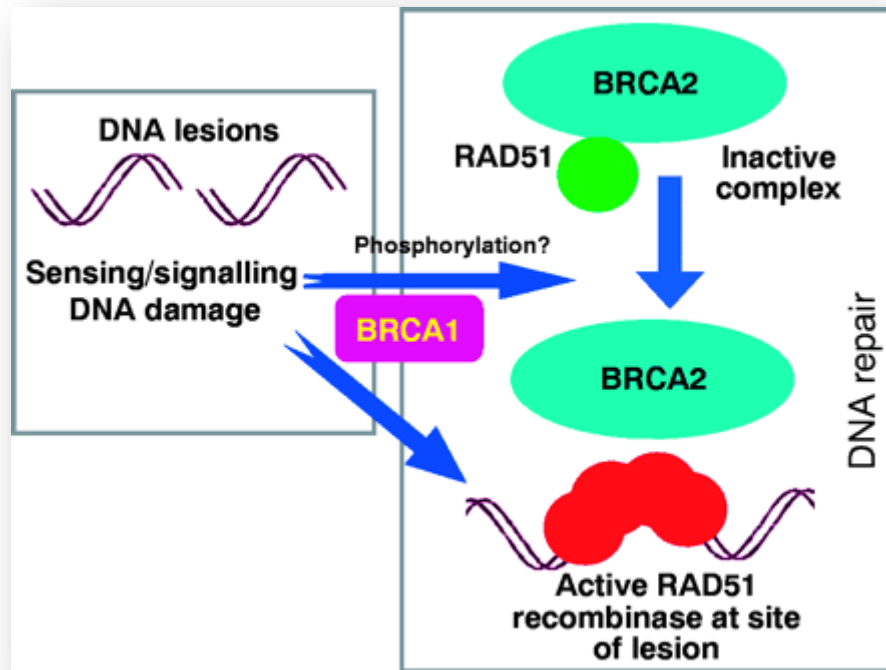


Figure 9. Le rôle de BRCA2 dans la réparation des cassures double brins [56].

3-8-5- Mutation germinale de BRCA

Seul un petit nombre de cancers de l’ovaire (environ 5 à 10%) sont liés à une mutation génétique héréditaire spécifique. Héritière d’une BRCA1 défectueuse ou le gène BRCA2 est impliqué dans la plupart des cas de cancers de l’ovaire héréditaire.

La plupart des hommes et des femmes ont deux copies normales du gène BRCA1 et BRCA2. Certaines femmes ont un défaut génétique dans une copie de leurs gènes BRCA1 ou BRCA2 et donc ils ne produisent pas une quantité normale de ce gène de lutte contre le cancer. Ces femmes sont plus à risque de développer des cancers du sein ou de l’ovaire (et de certains autres cancers). Les femmes qui héritent d’un gène BRCA1 défectueux ont approximativement un risque de 40% de développer un cancer de l’ovaire. Tandis que les femmes qui héritent d’un gène BRCA2 défectueux ont un risque de développer un cancer de l’ovaire de 10 à 15%. Vous héritez d’une copie de chacun de vos gènes de votre mère et une deuxième copie de chacun de vos gènes de votre père.

Si l’un de vos parents a un gène BRCA1 ou BRCA2 défectueux, il y a une chance de 50% que vous pouvez hériter de leur copie défectueuse et une probabilité de 50% que vous pouvez

hériter de leur copie normale. Si vous héritez d'une copie défectueuse, chacun de vos enfants a une chance d'hériter auprès de vous de 50%. Les hommes et les femmes peuvent transmettre le gène BRCA même si les hommes n'ont pas les ovaires. Ces mutations sont héritées dans un mode autosomique dominant. C'est ce qu'on appelle une mutation de lignée germinale.

Les personnes porteuses d'une mutation germinale hétérozygote du gène BRCA1 ou BRCA2 ont un risque augmenté de développer un cancer de l'ovaire jusqu'à l'âge de 70 ans de 15 à 40%. Les gènes BRCA1 et BRCA2 encodent des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation de l'ADN par le HR, lorsqu'une cellule hétérozygote pour BRCA perd son unique allèle fonctionnel au cours d'un accident évolutif l'activité de HR s'arrête au profit des voies alternes telles que le NHEJ et le SSA. L'instabilité génétique en découle explique le potentiel carcinogénique de cette mutation [57].

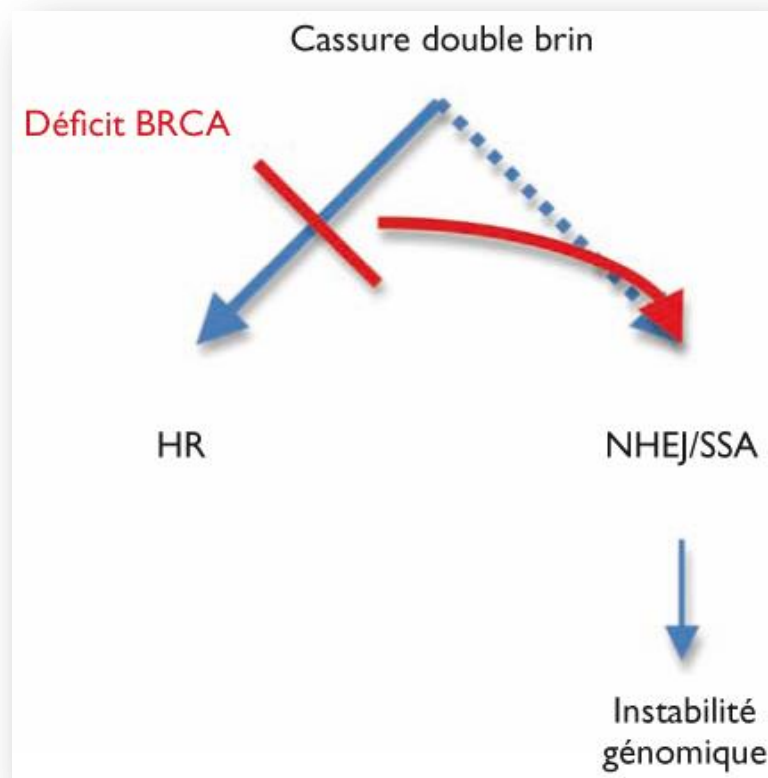


Figure 10. Mutations bi-alléliques de BRCA [58].

3-8-6- mutation fréquentes de gène BRCA chez certaines populations

Un spectre très étendu de mutation, répartis sur l'ensemble de la séquence codante, ait été observé à la fois pour BRCA1 et BRCA2 des mutations fréquentes, avec ou sans ancêtre commun, ont été décrites. Ainsi, pour BRCA1 la mutation 185delAG est retrouvée essentiellement dans la population Juive Ashkénaze. Pour BRCA2 ; la mutation 6174del T est également retrouvée aussi dans la population Juive Ashkénaze.

La grande majorité de ces mutations donnent naissance à des protéines tronquées au modifient un motif protéique considère comme fonctionnellement important, tel le domaine Ring-Finger. Par ailleurs, le type et la position des mutations dans le gène conditionneraient, tout au moins pour partie, le phénotype, en termes de pénétrance d'expressivité de la maladie, de spectre et de prolifération tumorale. Ainsi, les mutations siégeant dans la partie proximale de BRCA1 (avant l'exon 13) seraient associées à une plus grande incidence de cancer de l'ovaire, celles siégeant dans les régions conservées donneraient le plus souvent naissance à des tumeurs hautement prolifératives et pour celles impliquant la région distale on retrouverait une surexpression de P53. Pour BRCA2, on observerait une prédominance de cancer de l'ovaire pour les mutations impliquant l'exon11 [11].

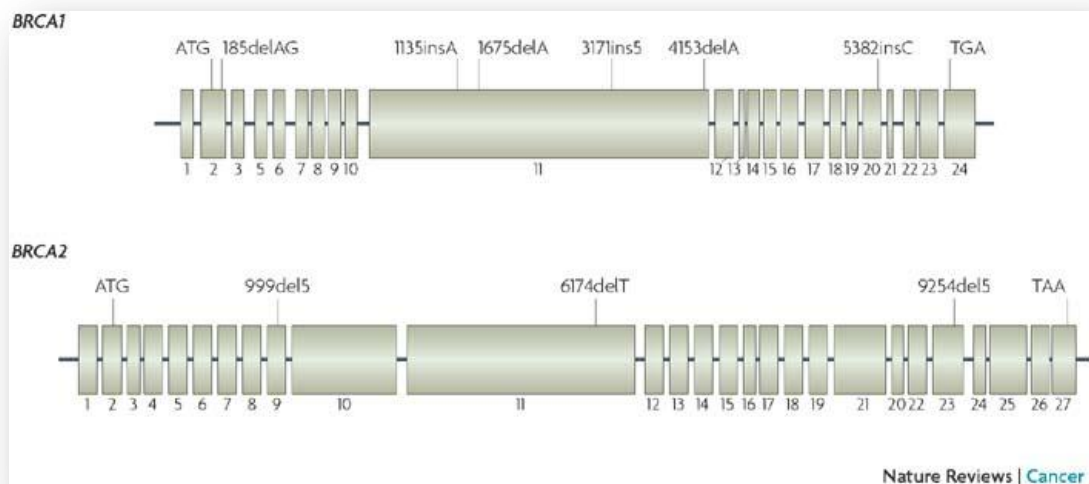


Figure 11. Position des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 [59].

3-8-7- Autres liens génétique au cancer de l'ovaire

Il existe plusieurs autres conditions génétiques associées à un risque accru de cancer de l'ovaire. Parmi les plus courants sont :

-Syndrome de Lynch, également connu sous le nom cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), elle est causée par des mutations dans plusieurs gènes différents se syndrome augmente le risque de cancer de l'ovaire de 10%.

-Syndrome de Li-Fraumeni, lié à une mutation constitutionnelle du gène P53, localisé sur le chromosome 17 comme BRCA1, mais sur le bras court ; ils peuvent aussi augmente le risque de cancer de l'ovaire [11].

- La mutation inactivatrice de RAD51D multiple le risque de cancer de l'ovaire par 6. Une femme qui porte une mutation de RAD51D aurait environ un risque de 10% de développer un cancer de l'ovaire au moment où elle a atteint l'âge de 8ans [57].

3-8-8- Corrélations génotype-phénotype

L'existence de différents syndromes (sein seul, sein ovaire, ovaire seul) ou phénotypes (cancers faiblement ou fortement prolifératifs), laissaient augurer de possibles corrélations entre génotype (type de mutation) et de phénotype (manifestations cliniques). Ainsi il a été observé que les mutations siégeant avant l'exon 13 de gène BRCA1 étaient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire. des analyses de transfection ont également montré que les mutations du gène BRCA1 entraînant une troncation de la protéine dans la région 5' étaient incapables d'inhiber la prolifération de lignées de cancers de l'ovaire, alors que l'allèle sauvage avait cette propriété. Cette région semble donc jouer un « protecteur », ou tout au moins limitant, dans le développement des cancers de l'ovaire [60].

3-9- Diagnostic

Les cancers de l'ovaire sont des cancers de mauvais pronostic, environ 80% des cas sont trop souvent diagnostiqués à un stade avancé.

Le diagnostic du cancer de l'ovaire se fait à partir de l'examen chimique, gynécologique et par un dosage du marqueur tumoral, complété par des examens d'imagerie médicale, dont l'échographie pelvienne et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Mais ce n'est que l'exploration chirurgicale qui permet d'établir le diagnostic et de faire un bilan précis de l'extension locale du cancer de l'ovaire.

3-9-1-l'examen clinique et gynécologique

L'examen gynécologique permet au médecin de rechercher tout signe de cancer de l'ovaire. Lors de ces examens, il est possible que le médecin :

- fasse un examen pelvien pour vérifier l'utérus, le vagin, les ovaires, les trompes de Fallope, la vessie et le rectum à la recherche de changement inhabituels.
- palpe l'abdomen à la recherche d'une masse, d'un ballonnement ou de l'enflure d'organes comme le foie.

3-9-2- analyses biochimiques sanguines

Lors d'une analyse biochimique sanguine, on mesure le taux de substances chimiques dans le sang. Elle permet d'évaluer la qualité de fonctionnement de certains organes et aussi de détecter des anomalies.

3-9-3- dosage des marqueurs tumoraux

Un marqueur tumoral est une substance habituellement une protéine observée dans le sang qui pourrait indiquer la présence d'un cancer de l'ovaire. Le dosage d'un marqueur tumoral permet de vérifier la réaction d'une personne au traitement du cancer, mais il peut aussi permettre de diagnostiquer certaines des formes moins courantes de cancer de l'ovaire.

Dans le cas du cancer de l'ovaire, on peut mesurer les marqueurs tumoraux suivants :

- Le dosage de l'antigène tumoral CA125 (carbohydrate antigène) peut être plus élevé chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'une affection bénigne ou d'un autre cancer.
- Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) peut être plus élevé chez les femmes

atteintes d'un cancer de l'ovaire ou d'une affection bénigne

-Le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG ou BHCG) peut être plus élevé chez les femmes atteintes d'une tumeur germinale de l'ovaire

-Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) peut être plus élevé chez les femmes atteintes d'une tumeur germinale de l'ovaire

3-9-4- l'imagerie médicale

Quand un médecin découvre une anomalie ou une augmentation du volume des ovaires

une échographie, une tomodensitométrie ou une IRM sont souvent prescrites pour affiner les résultats.

Échographie transvaginale

Lors d'une échographie, on a recours à des ondes sonores de haute fréquence pour produire des images des structures du corps. On a recours à l'échographie transvaginale pour :

- trouver une masse à l'ovaire et voir si c'est une tumeur solide ou un kyste rempli de liquide,
- voire la forme et la taille de l'ovaire ainsi que son contenu,
- voir s'il y a une accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite).

Tomodensitométrie (TDM)

Lors d'une TDM, on emploie des appareils radiographiques particuliers afin de produire des

images à 3 dimensions et en coupes des organes, tissus, os et vaisseaux sanguins du corps. Un ordinateur assemble les clichés en images détaillés. On y a recours pour :

- Evaluer le bassin, l'abdomen et les ganglions lymphatiques entourant les ovaires,
- Savoir si le cancer c'est propager à d'autre organes ou tissus,
- Aider le médecin à faire la biopsie d'une région qu'on croit affectée par les métastases..

IRM

Imagerie à résonance magnétique abdomino-pelvienne technique médicale utilisé pour

permet de faire des coupes d'organes. L'IRM ressemble à un CT-scan, dont on aurait remplacé les rayons X par des champs magnétiques très puissants. Ici aussi, le médecin peut obtenir une sorte de coupe transversale virtuelle de l'organisme. Les différents organes sont visualisés sur un écran ordinateur. Un produit de contraste (gadolinium) est généralement injecté avant l'examen. L'IRM donne en générale de meilleures images que le CT-scan au niveau des tissus mous.

3-9-5- biopsie

Une biopsie consiste à prélever du tissu ou des cellules du corps afin de les analyser en laboratoire. Le rapport de pathologie issu du laboratoire confirmera la présence de cellules cancéreuses dans le prélèvement.

La biopsie, dans le cas du cancer de l'ovaire, est pratiquée lors d'une laparotomie. On a recours à cette chirurgie pour diagnostiquer, stadifier et traiter le cancer de l'ovaire, souvent tout à la fois. Le chirurgien fait une grande incision dans l'abdomen afin d'examiner les organes situés dans la cavité abdominale. Lors de cette opération, le chirurgien enlève du tissu dans différentes parties du bassin et de l'abdomen. On enlève habituellement toute la tumeur au cours de cette intervention. Les prélèvements de tissu sont expédiés au laboratoire pour aider à établir le stade du cancer : on parle alors de stadification chirurgicale.

3-9-6-laparoscopie

Lors d'une laparoscopie, le médecin insère un tube mince (laparoscope) dans la cavité abdominale à travers une petite incision pratiquée dans l'abdomen. Il peut glisser des instruments chirurgicaux dans le laparoscope, ce qui permet d'enlever des fragments de tissu.

On a recours à la laparoscopie pour :

- Chercher des masses anormales et prélever du tissu des ovaires et d'autres organes abdominaux,
- Enlever des tumeurs ou des kystes qui semblent très petits à l'imagerie,
- Aider à confirmer le stade du cancer
- Planifier la chirurgie ou d'autres traitements [61] [62].

3-10- Traitement du cancer des ovaires

Le traitement du cancer de l'ovaire peut varier d'un établissement à l'autre, mais les plans de traitements sont généralement basés sur les éléments suivants :

- le stade du cancer de l'ovaire,
- le type et la taille de la tumeur,
- L'âge de la femme et son état de santé générale,
- Le fait que le cancer vient d'être diagnostiqué ou est réapparu [63].

Les traitements du cancer des ovaires sont la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie.

3-10-1-La chirurgie des cancers de l'ovaire

Le traitement des cancers des ovaires par chirurgie reste quasiment incontournable.

Souvent, il est procédé à l'ablation des ovaires, des trompes de Fallope et de l'utérus.

3-10-2-La chimiothérapie du cancer des ovaires

Au niveau de la chimiothérapie utilisée en cas d'adénocarcinomes ou tumeurs épithéliales, les médicaments peuvent être :

- du sel de platine (carboplatine, oxaliplatine, cisplatine, etc.),*
- du taxane.*

Pour les tumeurs germinales ou stromales les médicaments peuvent être

- du sel de platine (carboplatine, oxaliplatine, cisplatine, etc.)*
- de l'etoposide*
- du bléomycine*

La chimiothérapie est programmée par cycle ou cure. Leur nombre est variable et dépend du protocole de soins [64].

3-10-3- La radiothérapie du cancer des ovaires

La radiothérapie est un traitement utilisé dans le cancer des ovaires .Elle a pour but de

détruire les cellules cancéreuses à l'aide d'appareils qui émettent des rayons .Ces rayons doivent détruire les cellules cancéreuses qui pourraient subsister après la chirurgie [65].

Ce traitement utilisé pour soulager des douleurs provoquées par la tumeur ou si la patiente ne peut recevoir la chimiothérapie [64]. Un traitement par radiothérapie peut entraîner certains effets désagréables. Les réactions les plus fréquentes sont des perturbations du système digestif [65].

3-10-4- L'hormonothérapie du cancer des ovaires

Ce traitement concerne essentiellement les tumeurs stromales [64].

3-11- Prévention

Il n'y a aucun moyen connu de prévenir le cancer de l'ovaire mais il y'a des moyens de prévention qui peuvent diminuer vos chances d'obtenir le cancer de l'ovaire :

3-11-1- Contraceptifs oraux

La recherche a démontré que la prise des contraceptifs oraux (la pilule) réduisent le risque d'apparition de tous les types de cancer de l'ovaire. Prendre des contraceptifs oraux pendant plus de 5ans engendre la plus grande réduction du risque. Cette protection dure au moins 20 ans après que vous ayez cessé de prendre la pilule.

3-11-2- Grossesse

Avoir été enceinte réduit le risque de cancer de l'ovaire, plus le nombre de fois où vous avez été enceinte augmente, plus l'effet protecteur augmente. Ainsi, une femme ayant mené à terme 4 grossesses voire plus, ont réduit leur risque de cancer de l'ovaire de 64%.

3-11-3- Allaitement

Selon certaines études, l'allaitement réduit légèrement le risque de cancer de l'ovaire, mais seulement s'il fait cesser ou ralentit l'ovulation.

3-11-4- Ligature des trompes

Les femmes qui ont subi une ligature de trompes ou une chirurgie pour obstruer les trompes de Fallope afin de ne pas tomber enceintes sont sensiblement moins susceptibles de développer un cancer de l'ovaire. Cette opération réduit également le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2.

3-11-5- Eviter l'hormonothérapie substitutive (HTS)

L'hormonothérapie substitutive est associée à une faible augmentation du risque de développer un cancer de l'ovaire.

3-11-6- Ablation préventive des ovaires

Cette opération est connue sous le nom d'ovariectomie prophylactique. Des études ont confirmé que pour une femme ayant hérité de mutations génétique BRCA1 ou BRCA2 ou d'un côlon héréditaire sans polypose, la chirurgie prophylactique réduit sensiblement l'apparition du cancer de l'ovaire jusqu'à 90%.

L'hystérectomie (chirurgie qui permet d'enlever l'utérus) peut réduire le risque de cancer de l'ovaire.

3-11-7- Eviter de s'exposer à l'amiante

L'exposition professionnelle à l'amiante accroît le risque de cancer de l'ovaire, une femme qui travailler dans un milieu où l'amiante est présent devrait toujours respecter les mesures de sécurité qui s'imposent pour limiter son exposition.

3-11-8- Régime alimentaire pauvre en graisses et riche en fibres et vitamines

La recherche récente suggère également qu'un régime à teneur élevée en fibres, fruits et légumes réduit le risque pour une femme de développer le cancer de l'ovaire.

Certaines études ont démontré que l'obésité peut accroître votre risque de cancer de l'ovaire, vous pouvez réduire votre risque en ayant un poids santé. Bien mangé et être active physiquement peut vous aider à avoir un poids santé [66].

1- Epidémiologie

Notre étude épidémiologique a été réalisée sur 200 dossiers des patientes atteintes du cancer de l'ovaire entre 2000 et 2014. Ces patientes sont âgées de 13 à 96 ans, toutes de l'Est algérien, affectées au service gynécologie obstétrique à l'hôpital Ibn Badis. La présence de tumeur chez ces patientes a été prouvée par des examens cliniques (Scanner, échographie, IRM) et biochimique (dosage du marqueur tumoral CA 125 ou autre).

Notre travail est dans le but de déceler les facteurs de risques les plus courants chez les sujets présentant ce type de cancer.

1-1- Répartition des patientes selon l'âge

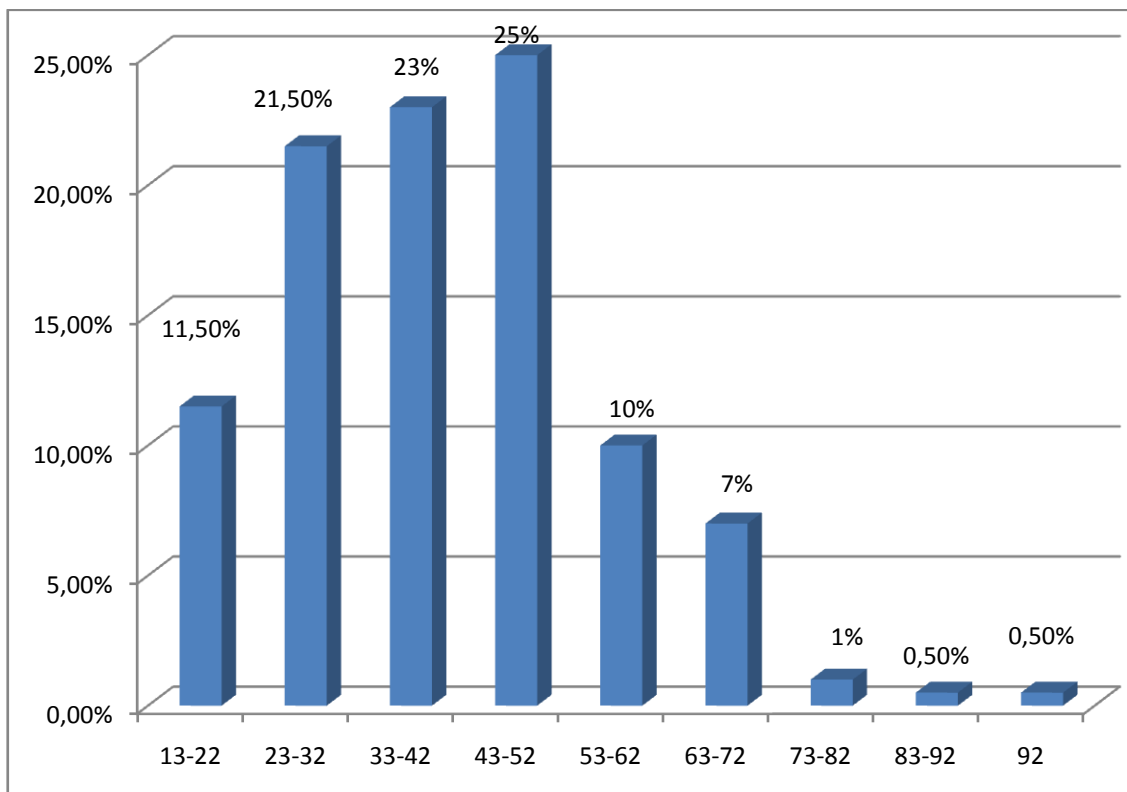


Figure 12. Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

En ce qui concerne la répartition des patientes selon les tranches d'âge, la figure 12 et le tableau 2 montrent que le cancer de l'ovaire peut survenir à tout âge avant ou après la ménopause, comme montrent les résultats de notre étude (11.5%, 21.5%, 23%, 25%, 10%, 7%, 1% et 0.50%) respectivement pour les tranches d'âge [13-22], [23-32], [33-42], [43-52], [53-62], [63-72], [73-82], [83-92] et > 92ans.

Le cancer de l’ovaire augmente proportionnellement avec l’âge jusqu’à 52ans puis diminue à 0.5% à partir de 83 ans. La fréquence maximale de tumeur de l’ovaire se situe entre 43 et 52 ans. Ce qui coïnciderait avec la ménopause (facteur qui augmente le risque d’apparition de cancer de l’ovaire).

1-4- Répartition des patientes selon le facteur antécédent familial

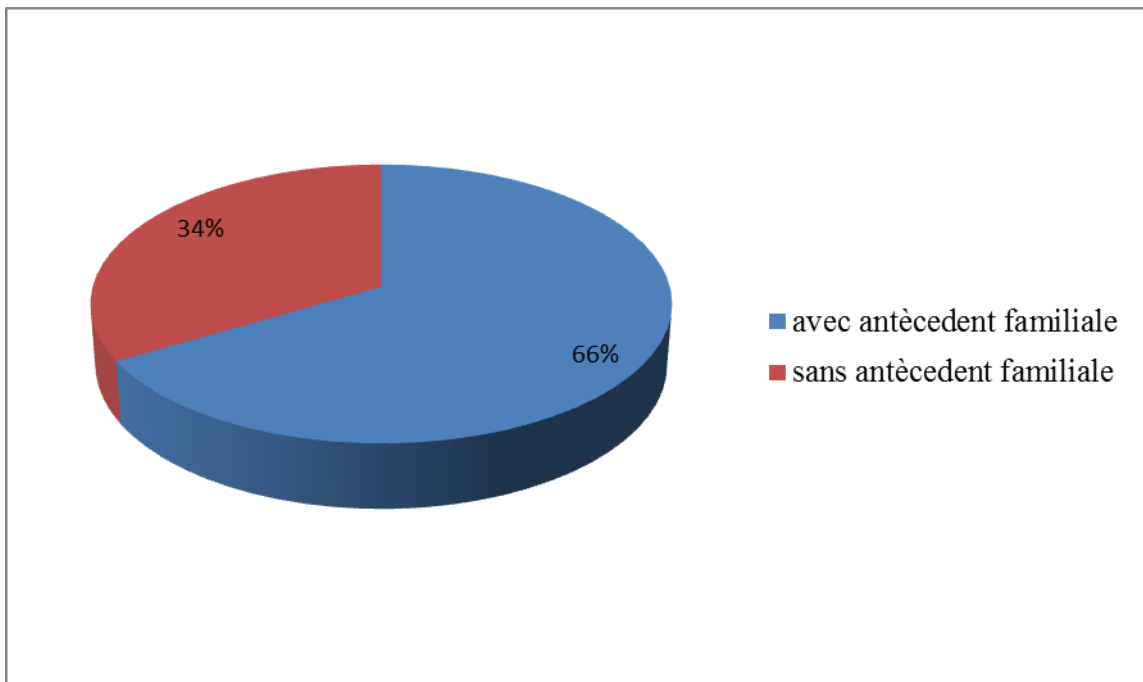


Figure 15. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.

Pour la relation entre le cancer de l’ovaire et le facteur antécédent familial, la figure 15 et le tableau 5, montrent que parmi les 200 patientes, 66% présentent des antécédents familiaux, par contre seulement 34% ne présentent pas des antécédents familiaux.

Quand il y a des antécédents familiaux de cancer de l’ovaire, cela signifie que une ou plusieurs proches parentes par le sang ont eu ce type de cancer. Si plusieurs de vos parentes sont atteintes du cancer de l’ovaire, du sein, de l’utérus ou du colon, votre risque de l’avoir peut être plus élevé. Chez environ 5 à 10 % des femmes atteintes du cancer de l’ovaire, un membre de leur famille a aussi eu cette maladie, cela est liée à l’existence de gènes de prédispositions, comme les mutations des gènes BRCA (BRCA1 et BRCA2). Ces mutations font également augmenter le risque de cancer de l’ovaire, ce ne sont pas toutes les femmes porteuses de ces mutations qui seront atteintes d’un cancer de l’ovaire [67].

1-2- répartition des patientes selon la situation familiale

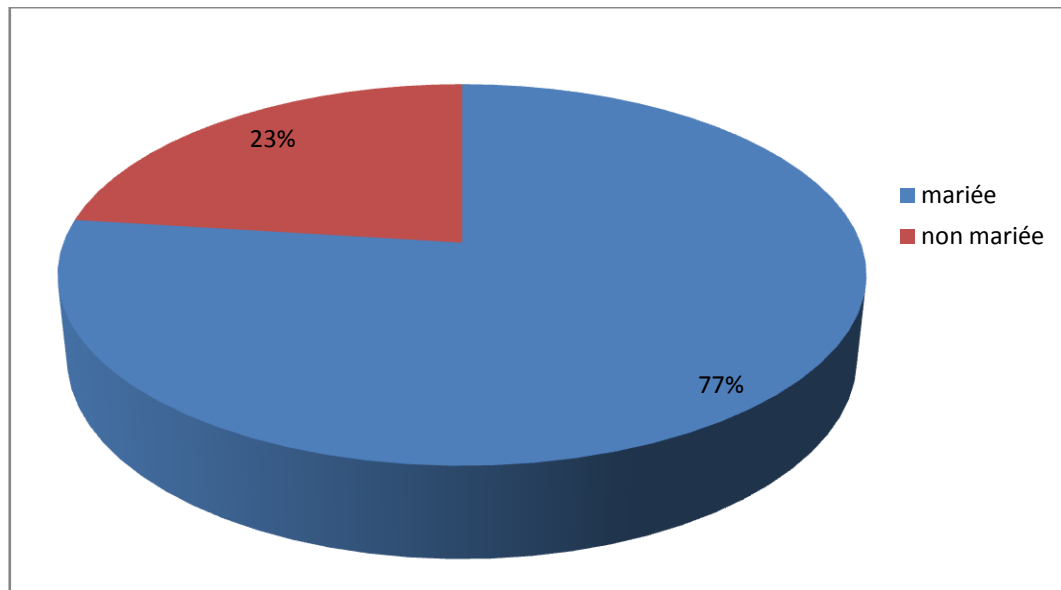


Figure 13. Répartition des patientes selon la situation familiale.

En ce qui concerne la répartition des patientes selon la situation familiale, la figure 13 et le tableau 3 montrent que le cancer de l’ovaire peut toucher toutes les femmes, mariées et les non mariées. La majorité des femmes atteintes de cancer de l’ovaire sont des femmes mariées avec 77%. Dans la littérature, le mariage n’est pas considéré comme un facteur de risque pour le cancer de l’ovaire au contraire une étude a montré que le mariage peut être plus efficace que la chimiothérapie pour traiter certains cancers [68].

1-6- Répartition des patientes mariées selon le nombre d'avortement

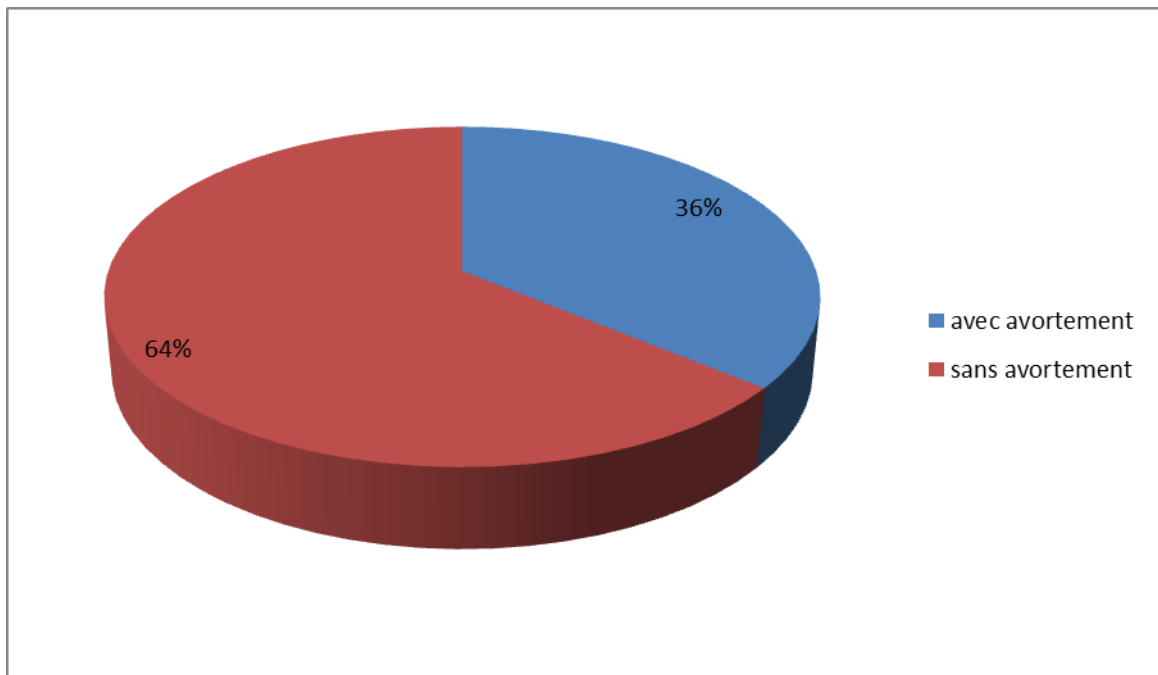


Figure 17. Répartition des patientes selon le nombre d'avortement.

En ce qui concerne la répartition des patientes mariées selon le nombre d'avortement, le tableau 7 et la figure 17 montrent bien que parmi 154 patientes mariées, 36 % présentent des avortements. Cela indique que l'avortement pourrait également avoir une incidence sur le risque du cancer des ovaires. Une femme qui a subi un seul avortement a un risque de 2,3 fois et 4.92 fois plus si elle a subi 2 ou 3 avortements de développer un cancer du col de l'utérus, ovaires, foie ou du sein.

Ces risques sont certainement dus à la forte perturbation hormonale causée par le déclenchement de l'IVG [69] et [70].

1-3- Répartition des patientes selon l'âge des premières règles

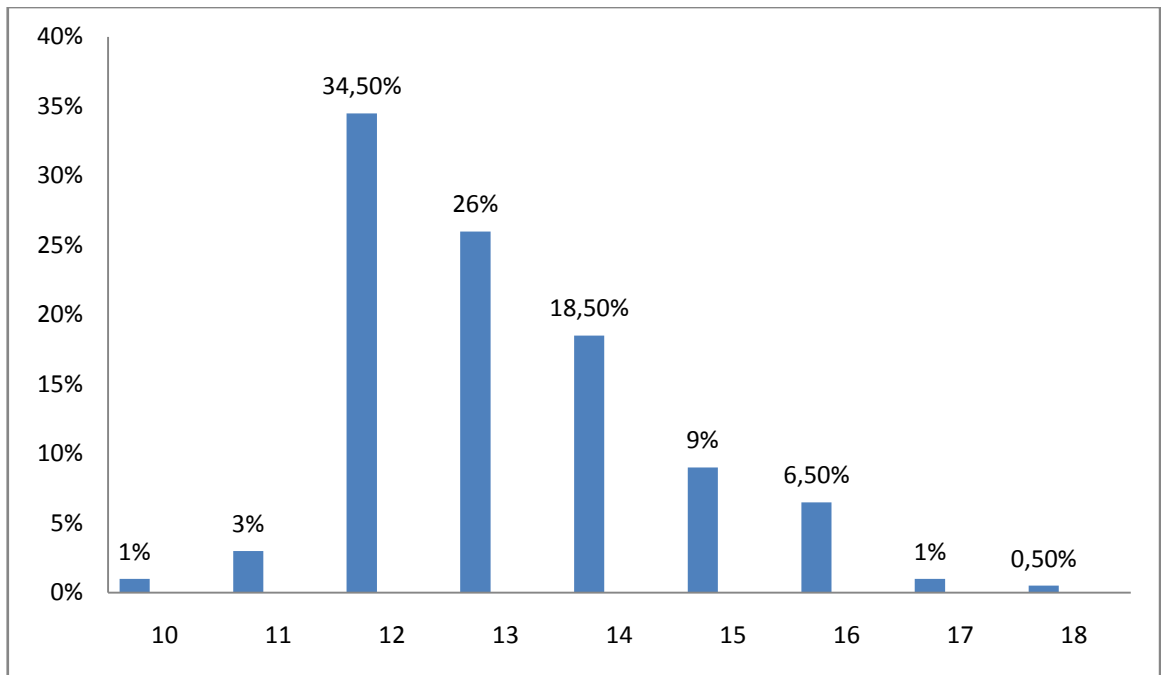


Figure 14. Répartitions des patientes selon l'âge des premières règles.

En ce qui concerne la répartition des patientes selon l'âge des premières règles, le tableau 4 et la figure 14 montrent bien que la majorité des patientes (79% des cas) ont présenté leurs premières règles entre 12 et 14 ans.

En effet, il a été démontré suite à une étude en France, que les femmes ayant leurs premières règles à l'âge de 12 ans ou avant (puberté et ménopause précoces), présentaient un risque légèrement augmenté en raison d'un nombre accru de cycles menstruels et donc le nombre d'ovulations. Donc, il semble qu'il y ait une relation entre l'âge des premières règles et le nombre de cycles menstruels et donc le nombre d'ovulations pendant la vie d'une femme et le risque de développer un cancer de l'ovaire [71].

1-5- répartition des patientes selon la régulation du cycle menstruel

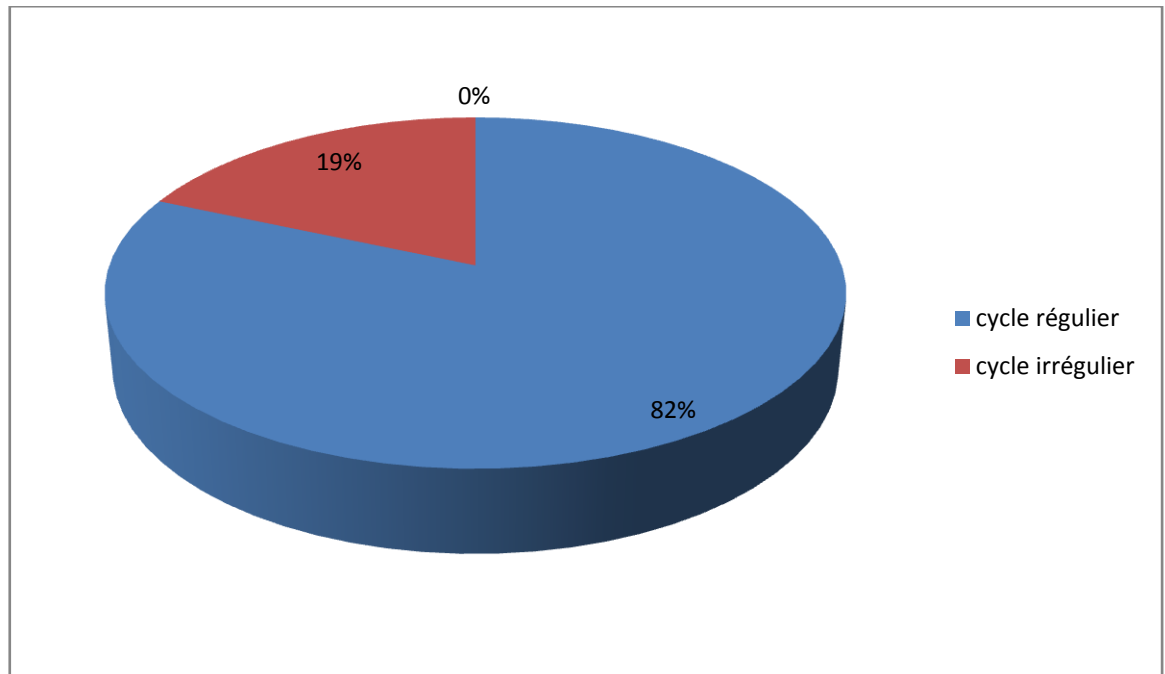


Figure 16. Répartition des patientes selon la régulation de cycle menstruel.

19% des patientes ont leurs cycle menstruel irrégulier, par contre 82 % ont un cycle menstruel régulier. En règle générale le trouble du cycle menstruel est un facteur qui peut indiquer un cancer de l’ovaire [72].

Quand un nombre important d’ovulations au cours de la vie accroît manifestement le risque de cancer de l’ovaire mais aussi le caractère agressif de celui-ci. Sans doute la succession de rupture-cicatrisation de l’enveloppe de l’ovaire lors de la libération menstruelle d’un ovule favorise-t-elle l’apparition d’anomalies génétiques à l’origine de la cancérisation [73].

Conclusion

Le cancer de l'ovaire est un cancer grave dont le taux de mortalité est important car il évolue sournoisement sans signe d'alerte, le diagnostic est donc très souvent fait tardivement à un stade relativement avancé ou les traitements sont moins efficaces. La prédisposition génétique est la principale cause qui impacte sur l'incidence du cancer de l'ovaire. 5 à 10% des cancers de l'ovaire sont ainsi directement liés à une cause d'origine génétique, dont 45% sont en rapport avec une mutation constitutionnelle du gène BRCA1 et 15% sont en rapport avec une mutation constitutionnelle du gène BRCA2. Par ailleurs, certains métabolites permettent l'augmentation du cancer de l'ovaire comme par exemple les solvants et produits dérivés.

Plus 70% des tumeurs ovariennes peuvent atteindre un volume important avant de provoquer des signes et des symptômes, donc environ 80% des cas sont trop souvent diagnostiqués à un stade avancé.

Les résultats de notre étude ont montré que l'apparition du cancer de l'ovaire, augmente proportionnellement avec l'âge. La fréquence la plus élevée a été observé pour des femmes entre 43 et 52ans. Ce qui coïnciderait avec la ménopause.

77% de femmes malades sont mariées, parmi lesquelles 36% présentent des avortements. L'augmentation du nombre d'avortement pourrait également avoir une incidence sur le risque de cancer des ovaires.

66% des patientes présentent des antécédents familiaux. La présence d'un antécédent familial du cancer de l'ovaire, du sein, de l'utérus ou du colon peut augmenter considérablement le risque de développer le cancer ovarien.

Environ 79% des patientes ont présenté leurs premières règles entre 12 et 14 ans. En effet plus l'âge des premières règles est précoce plus le risque de développer un cancer de l'ovaire est important en raison de nombre d'ovulations.

La majorité des patientes ont leurs cycle menstruel régulier environ 81% pour seulement 19% ont leurs cycle menstruel irrégulier, donc en règle générale le trouble du cycle menstruel est un facteur qui peut indiquer un cancer de l'ovaire.

Tous ces facteurs peuvent augmenter le risque de développer un cancer de l'ovaire, mais on peut réduire le risque d'avoir le cancer de l'ovaire par la grossesse et l'allaitement, la prise des contraceptifs oraux, la ligature des trompes et l'ablation préventive des ovaires.

Références bibliographiques

- [1] [www.cancer-environnement.fr/les cancers>ovaire](http://www.cancer-environnement.fr/les-cancers/ovaire) 23avr.2014
- [2] http://fr.maieutapedia.org/wiki/Cancer_de_l'ovaire#.U59WhBvjhjo le08déc 2013
- [3] <http://www.cancer-environnement.fr/220-ovaire.ce.aspx>
- [4] <http://ovariancancerday.org/fr/>
- [5] <http://www.planetesante.ch/Mag-sante/cancer/le-cancer-de-l'ovaire-reste-difficile-a-dépister> 16.01.2014
- [6] <http://www.dziriyia.net/forums/sujet-sante.php?p=527836&l=1&topic=-pres-de-2000-algériennes-atteintes-de-cancer-de-l'ovaire-chaque-année>
- [7] <http://www.allodocteurs.fr/actualité-sante-lescancers-les-plus-fréquents-a-la-menopause-11511.asp?l=1#2>
- [8] www.Link.springer.com
- [9] www.cancer.be/lecancer
- [10] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
- [11] **SCOTTE, F. COLONNA, P. ANDRIEU, J.** cancérologie ,ed.marketing S.A.,2002
- [12] <http://www.docteurclic.com/encyclopedie/appareil-genital-feminin.aspx>
- [13] <http://www.docteur-benchimol.fr/gynecologie/94-anatomie-fonctionnelle-de-l-appareil-genital-feminin.html>
- [14] netter,F.H.atlasd'anatomieHumaine,ed.Novarits,1999.p525.
- [15] http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/genfem.pdf
- [16] www.kartable.fr/premeire-es/sciences/709/cour/devenir-homme-ou-femme,1ESL14049
- [17] www.Aly-abbara.com
- [18] http://www.soins-infirmiers.com/appareil_genital_feminin.php

- [19] <http://sante-az.aufeminin.com/w/sante/s194/maladies/cancer-ovaire.html>
- [20] www.docteur-benchimol.com/glandes-bartholin-html
- [21] misscatastrophe.over-blog.com/article-les-ovaires-98457580.html
- [22] http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/follicule_ovarien/13178
- [23] <http://www.svt.edunet.tn/zaghuan/svtza01/reproduction/reproducF.htm>
- [24] <http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/histohuma/index.php?go=img&chap=80&pos=1>
- [25] www.gyneweb.fr/sources/gdpublic/cycle/cm14.html
- [26] www.natisens.com/articles/anatomie-femme/secretion-hormones-femmes-html
- [27] <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-oestrogene-2786/>
- [28] www.chu-toulouse.fr
- [29] sante.lefigaro.fr
- Promo.2004.2007.free.fr/GYNMAT/GYNMAT-physio-html
- [30] Hennen, G, La fonction ovarienne *In : Biochimie humaine/Introduction Biochimique à la médecine interne*, ed. De Boeck&Larcier s.a, 1996.p792
- [31] http://www.natisens.com/articles/anatomie/anatomie_femme/cycle_ovarien.html
- [32] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-lovaire/les-ovaires>
- [33] http://www.santeweb.ch/santeweb/Maladies/khb.php?Cancer_de_1_ovaire_Cancer_ovarien&khb_lng_id=2&khb_content_id=5491
- [34] www.Facteurs-risque-cancer.ovaire.html
- [35] www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer.ovaire/1270

- [36] www.societe de recherche sur le cancer.ca
- [37] www.votreriisque de cancer.mcgill.ca
- [38] www.emcom.ca
- [39] www.cancer.ca
- [40] <http://www.cancer.be/cancer-de-lovaire>
- [41] <http://ovairecanada.org/about-ovarian-cancer/disease-basics/what-is-ovarian-cancer>
- [42] http://www.canceronet.com/public/types_cancer/types_cancer07.asp
- [43] <http://repli.net/larticle/comprendre-votre-type-de-cancer-de-lovaire>
- [44] <http://www.femmeactuelle.fr/sante/sante-des-femmes/femme/kyste-de-l-ovaire-00901>
- [45] ovriancancerday.org/fr/about-ovarian
- [46] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/forme-de-la-maladie/les-stades-figo-html>
- [47] <http://smartfiches.fr/gynecologie/item-153-2-cancer-de-lovaire>
- [48] <http://www.stopaucancer.com/le-cancer-de-l-ovaire>
- [49] <http://college-genetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genformclin/gencancer.htm>
- [50] <http://merylkoch.wordpress.com/>
- [51] <http://www.cancernetwork.com/review-article/predisposition-testing-inherited-breast-cancer-0>
- [52] <http://www.pflege-und-medizin.de/Brustkrebs/Risiko/mutationen%20auf%20dem%20BRCA1-Gen.html>
- [53] <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23063/ch01.html>
- [54] <http://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-a-clinical-and-translational-update/preventive-stratigies-for-ovarian-canc>

- [55] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g02_Prevention/Index/Index_pr35.php
- [56] <http://jcs.biologists.org/content/114/20/3591/F2.expansion.html>
- [57] <http://blog.santelog.com/2011/08/15/cancer-de-lovaire-une-mutation-genetique-rare-multiplie-le-risque-par-6-nature-genetics/>
- [58] <http://rms.medhyg.ch/numero-296-page-1137.htm#rb4>
- [59] http://www.nature.com/nrc/journal/v7/n12/fig_tab/nrc2054_F1.html
- [60] <http://www.bioxa.fr/BRCA1>
- [61] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancertype/ovarian/diagnosis/?region=on#ixzz3li8pAw58>
- [62] http://www.dactissimo.fr/html/dossiers/cancer_avaire/12784-diagnostic-cancer-ovaire.htm
- [63] <http://ovairecanada.org/about-cancer/treatment?lang:fr.co>
- [64] <http://www.chimio-pratique.com/cancer-de-l-ovaire-quels-traitements/>
- [65] <http://curie.fr/sites/default/files/cancer-ovaire.pdf> radiothérapie
- [66] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/risks/risk-reduction-strategies/?region=on#ixzz32olBLr5k>
- [67] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/risks/?region=on#ixzz33UGiAyKR>
- [68] www.docteurjd.com/2013/09/23/cancer-le-mariage-peut-etre-efficace-la-chimiotherapie/
- [69] <http://reactions-avortement.e-monsite.com/pages/l-avortement/les-risques-medicaux-et-psychologiques.html>
- [70] <http://www.sosfemmesenceintes.fr/consequences.html>

- [71] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/facteurs-de-risque/les-facteurs-gynecologiques.html>
- [72] <http://www.e-sante.fr/cancer-ovaire-facteurs-risque/guide/599#paragraphe2>
- [73] <http://www.planetesante.ch/Maladies/Cancer-de-l-ovaire-carcinome-ovarien>

Abstract

Ovarian cancer is the least common cancer compared to female genital mutilation. However, it is considered as the most dangerous one because, in the majority of cases, it cannot be diagnosed. Moreover, this cancer tends to be extended outside the basin which makes it difficult to be treated. Also, the ovarian cancer develops quickly without knowing the symptoms until late stages.

There are many factors that would increase the incidence of ovarian cancer. For this reason, we have conducted a study on 200 women infected with ovarian cancer. In order to determine the factors that lead to an increased risk of this cancer.

The results show that the development of ovarian cancer develops with age; the majority of women are injured after the age of 40. Furthermore, the onset of menstruation in early is the cause of the increased risk of this cancer. In addition to that a family history of ovarian, breast and uterus cancer increase the risk of ovarian cancer and this is linked to the presence of mutations in the genes. Our study also shows that the majority of women who suffer from ovarian cancer are married women and 36% of them have abortions.

ملخص

سرطان المبيض هو السرطان الأقل شيوعاً مقارنة بسرطان الأعضاء التناسلية الأنثوية لكنه يعتبر الأكثر خطورة لأنّ أغلبية الحالات لا يمكن تشخيصها مما يصعب علاجها موضعياً كما أنّه يتطوّر بسرعة دون معرفة الأعراض حتّى مرحلة متأخرة . هناك العديد من العوامل التي من شأنها زيادة الإصابة بسرطان المبيض .

لهذا السبب أجرينا دراسة على 200 امرأة مصابة بسرطان المبيض من أجل تحديد العوامل التي تؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بهذا السرطان ؛ فأظهرت النتائج أن تطوّر سرطان المبيض يتطور مع التقدم بالسن ، حيث أنّ إصابة العديد من النساء تكون بعد سنّ 40 كما ان بدء الحيض في وقت مبكر و عدم انتظام الدورة الشهرية يعد سبباً في زيادة خطر الإصابة بهذا السرطان . بالإضافة أنّ النساء اللواتي لديهنّ تاريخ عائلي لسرطان المبيض و الثدي و الرّحم يزيد من خطر الإصابة بسرطان المبيض وهذا مرتبط بوجود طفرات في الجينات BRCA1 و BRCA2 .

كما بينت دراستنا أنّ غالبية النساء المتزوجات هنّ الأكثر إصابة حيث 36% من بينهن لديهن حالات إجهاض.