

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



**Université des Frères Mentouri Constantine
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 : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

Etude statistique et moléculaire du cancer de l'ovaire

Présenté et soutenu par :

Le : 30/06/2015

CHERIET WISSEM & ZAHI ASSIA

Jury d'évaluation :

Président du jury : SATTI D. (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : CHAOUI N. (M.C- UFM Constantine).

Examineur : SEMMAM O (M.A- UFM Constantine).

***Année universitaire
2014 - 2015***

AU NOM DE DIEU, LE MISÉRICORDIEUX

*Nous remercions le bon Dieu, notre créateur
de nous avoir donné les forces et la volonté,
le courage et la patience afin d'accomplir
ce travail modeste.*

*« On ne veut pas savoir de quel Pays tu viens,
On ne veut pas savoir de quelle religion tu es,
Tu souffres d'un cancer, cela nous suffit. »*

Puisse dieu te venir en aide inshallah

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, nous souhaiterons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nous tenons à remercier sincèrement Madame **SATTA D** qui, en tant que responsable de la filière Génétique Moléculaire à l'Université Des Frères Mentouri, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer malgré ses charges académiques et professionnelles.

Nos remerciements s'adressent également à Madame **CHAOUIN** notre promotrice pour sa générosité et la grande patience dont elle a su faire preuve. Son encadrement, ses critiques constructives, ses précieux conseils nous ont été d'une aide précieuse. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers elle qui a eu la gentillesse de lire et corriger ce travail et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous remercions l'honorable jury qui a consenti à juger notre modeste travail. Nous leurs témoignons notre profonde considération.

On ne terminera pas sans avoir exprimé des remerciements à l'ensemble des enseignants de la Faculté des sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Des Frères Mentouri.

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

Mes chers parents Nacira et Abed el fetah, dont le sacrifice et le dévouement furent pour moi un constant encouragement. Qu'ils trouvent ici le meilleur témoignage de mon amour et profonde reconnaissance.

Mon cher fiancé Zine el abidine, qui a toujours été là pour moi, qui a cru en moi Et qui m'a beaucoup aidé et encouragé. Qu'il trouve ici l'expression illimitée de ma profonde gratitude.

Ma grande sœur Wafa et son Mari Fares, Ma petite sœur Nawel en reconnaissance de leurs grande tendresse et leurs immense bonté. Qu'elles trouvent ici l'expression sincère de mon Fidel et profond respect.

Mes grands parents maternels Warda et Rabeh, ma tante fouzia, pour le soutien la gentillesse et l'encouragement qui m'ont accordé. Ma chère tante Lilia, son mari et son unique perle Malak Sabrin symbole de sagesse.

Ma jeune tante Mounia, son Mari et leurs enfants : Choubaila symbole de bonneté, Mouhamed Adlen symbole de bravoure et mon petit cœur Mouhamed Amir symbole d'intelligence.

*Mon oncle Mourad, sa femme Dora et leurs enfants : Senda,
Rania, Imad Eddine.*

*Mon Oncle Nasr Eddine, sa femme Dina et leurs trois petites
princesses : Hiba, Lina et Lamis.*

*Mes grands parents paternels Zirouda et Abdel Rahman. Que
leurs âmes reposent en paix.*

*Mes oncles paternels : Mouloud, Abdellkrim, Alawa. Leurs
femmes et leurs enfants.*

*Ma tante Rachida, son mari et ses enfants : Rayan,
Redha, Zine Eddine, Ines.*

Ma tante Hassina et ses filles : Ismahan et Chahinez.

Mes beaux parents : Nacira et Omar

*Ma belle sœur Nawel et ses petites fleurs : Meriem et Batoul et
Nour et Houda.*

Mes beaux frères : Mouhamed Zakaria et Chawky.

*Je dédie particulièrement ce mémoire à ma petite cousine Khouloud
que dieu la protège et la guérisse.*

Mes chères amies : Nouha, Hadjer, Assia, Maïca et Sonia

Et en fin à toute la promotion de génétique 2014/2015.

Wissem

“ Dédicaces ”

Je vous dédie ce modeste travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de longue vie :

« À La source de tendresse et l'exemple du dévouement

- Mes parents- MASSOUD & NASSIRA »

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance.

« Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse

- mon fiancé- MOUSSA »

Tes encouragement, tes conseil, ton soutien moral, ta gentillesse sans égal –malgré la distance- m'ont permis de réussir ce mémoire.

« Mon chers frère ANIS & mes chères sœurs AMIRA & DOUNIA »

Les mots ne suffisent guère, pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous mes chers. je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

« À La mémoire de mes grands-parents & ma grand-mère »

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

« À tous les membres de ma famille, petits et grands »

Spécialement à : Ma grand-mère « M'ami », mes beaux parents, Mes tantes (Khalti Zohra), mes oncles, mes belles sœurs, mes cousins, mes cousines, mon beau frère ..., Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection.

« À tous mes enseignants depuis mes premières années d'études »

Mme Satta D ,Mme Guargouri I, Mme Karbouch, Mn Bouhouf N, Mn Mili M, Mn Chettoum A ...

« À mes chères amies & mes chers collègues »

Spécialement à : Nihad , Halima , Narimane, Kamilia, Djamila , Gihane, Foufa, , lyna amira, Maymi, Ikram.B, Manel, Rayan.M, Romayssa ,Waffa, Bessma, ma binôme et très chère Wissem

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble je vous dédie ce travail.

« À ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continue... »

« À tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer... »

“ ASSJA ”

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Appareil génital féminin (vu de face).....	3
Figure 2 : Schéma d'une coupe d'ovaire.....	4
Figure 3 : Représentation schématique d'un ovaire humain contenant les différents stades de croissance (Folliculogenèse).....	6
Figure 4 : Variation des hormones au cours du cycle ovarien.....	8
Figure 5 : Localisation de gène MTHFR sur le chromosome 1.....	16
Figure 6 : Schéma simplifié des enzymes clés impliqués dans le métabolisme du folate.....	17
Figure 7 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % des fragments amplifiés (198 pb) par PCR (B : blanc ; 1-10 : patients ; M : marqueur de taille).....	25
Figure 8 : Répartition des patientes selon l'âge.....	28
Figure 9 : Répartition des patientes selon la situation familiale.....	29
Figure 10 : Répartition des patientes selon le nombre de grossesses.....	29
Figure 11 : Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs oraux.....	30
Figure 12 : Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien.....	31
Figure 13 : Répartition des patientes selon le facteur antécédent familial.....	32
Figure 14 : Répartition des patientes selon l'âge des premières règles.....	33
Figure 15 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3 %) des fragments issus du clivage par HinfI présentant différents génotypes d'MTHFR.....	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification anatomo-cliniques des cancers de l'ovaire. Correspondance FIGO – TNM.....	9
Tableau 2 : Préparation du milieu réactionnel de PCR pour MTHFR.....	24
Tableau 3 : Programmation des cycles de PCR.....	24
Tableau 4 : Préparation du milieu de digestion par l'enzyme Hinf I.....	25
Tableau 5 : Fréquences génotypiques du polymorphisme C677T de la MTHFR parmi témoins et patients et association au risque du cancer ovarien.....	34

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A : Delta 4 androstènedione.

AA : Acide Aminé.

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire.

AFP: Alpha- FoetoProtéine.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ARN: Acide RiboNucléique.

A1298C: La substitution de l'acide aminé Glutamate en acide aminé Alanine au niveau du codon 429.

BBP : Bleu de BromoPhénol.

BET : Bromure d'ETHidium.

BRCA 1 / 2: Breast Cancer.

CASA: Cancer Associated Serum Antigen.

CA125 : Cancer Antigen 125.

C677T: Substitution du nucléotide cytosine par la thymine en position 677.

DHEA: DéHydroEpiAndrostérone.

DO: Densité Optique.

DNase: Deoxyribonuclease.

E1: œstrone.

E2: œstradiol.

E3: œstriol.

EDTA: Acide Ethylène Diamine Tétracétique.

EGF: Epidermal Growth Factor.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

FAD: Flavine Adénine Dinucleotide.

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique.

FSH: Hormone Stimulant le Follicule.

GDP: Guanosine Di-Phosphate.

GTP: Guanosine Tri-Phosphate.

GTBP: GT mismatch Binding Protein.

Hinf I: Enzyme de restriction produite par la bactérie *Haemophilus influenzae*.

hMLH1: human MutL Homolog 1.

hMSH2: human MutS Homolog 2.

hPMS1/2: human Postmeiotic SegregationIncreased .

IRM: L'Imagerie par Résonance Magnétique.

HCG: Gonadotrophine Chorionique Humaine.

HRT: *Hormone Replacement Therapy*.

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colon Carcinoma.

HRAS: Similaire du gène transformant isolé à partir du HARVEY Rat Sarcoma virus.

KRAS: Similaire du gène transformant isolé à partir du Kirsten Rat Sarcoma virus.

LDH: Lactate DésHydrogénase.

LH: Hormone Lutéinisante.

LPA: Acide lysoPhosphatidique Lipidique.

MIX : Milieu réactionnel.

Mg 2+: Magnesium ion.

MMR: MisMatch Repair.

MTHFR: 5,10-Méthylène TétraHydroFolate Réductase.

MUC16 : Mucin 16, Cell Surface Associated.

NaCl : Sodium Chloride.

NADPH : Nicotine Adénine DiNucleotide Phosphate.

NRAS : Similaire du gène transformant identifié dans les cellules de Neuroblastome humain.

NSE: Enolase Neurone-Spécifique.

OC125 : anticorps monoclonal 125.

P53 : Protéine 53.

PCR : Réaction en chaîne par polymérase.

SAH: S-AdénosylHomocystéine

SAM: S-AdénosylMéthionine.

SDS: Sodium Dodécyl Sulfate.

T : Testostérone.

TNM: Tumeur Node Metastase.

TEP: Tomographie par Emission de Positons.

THS: Traitements Hormonaux Substitutifs.

UICC : l'Union Internationale Contre le Cancer

UV: Ultra-Viole

SOMMAIRE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction.....	01
1. Anatomie et physiologie de l’ovaire.....	03
1. 1. Anatomie.....	03
1.1.1. Appareil génital féminin.....	03
1.1.2. Les ovaires.....	03
1.1.2.1. Anatomie macroscopique.....	03
1.1.2.2. Anatomie microscopique.....	04
1.1.3. Les follicules.....	04
1.2. Physiologie.....	06
1. 2.1. L’ovogenèse.....	06
1. 2.2. La folliculogenèse.....	07
1. 2.3. Synthèse des hormones sexuelles féminines.....	07
2. Le cancer de l’ovaire.....	08
2. 1. Type de cancer de l’ovaire.....	09
2.1.1. L’adénocarcinome.....	09
2.1.2. Les tumeurs germinales.....	09
2.1.3. Les tumeurs du mésenchyme.....	09
2.2. Classification anatomo-cliniques des cancers de l’ovaire correspondance FIGO -	
TNM.....	09
3. Etude épidémiologique.....	10
3. 1. Epidémiologie descriptive.....	10
3. 2. Epidémiologie analytique.....	10
4. Génétique du cancer ovarien.....	12

4. 1. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien.....	13
4. 1.1 Les gènes BRCA (pour BReast CAncer).....	13
4. 1.2.Le gène P53.....	14
4. 1.3.Les gènes MMR (pour mismatch repair).....	14
4. 1.4.Les gènes RAS.....	15
5. Les marqueurs tumoraux.....	15
5. 1. La CA 125 (cancer antigen 125).....	15
5. 2. Autres marqueurs tumoraux.....	15
6. Le gène MTHFR.....	16
6.1. Les polymorphismes du gène MTHFR.....	18
6.1.1 Le Polymorphisme <i>C677T</i> du gène de la <i>MTHFR</i>	18
6.1. 2.Le polymorphisme <i>A1298C</i> du gène de la <i>MTHFR</i>	18
7. Diagnostic.....	19
8. Traitement.....	19
8. 1. Le traitement locorégionale.....	19
8. 2. Le traitement systémique.....	19
8. 3. Le traitement adjuvant.....	19
9. Prévention.....	19

PARTIE PRATIQUE

Patients et méthodes.....	21
1. Etude statistique.....	21
2. Etude Génétique.....	21
2.1. Population d'étude.....	21
2.2. Prélèvement sanguin.....	22
2.3. Extraction d'ADN.....	22
2.4. Génotypage du polymorphisme MTHFR <i>C677T</i>	23

3. Statistique.....	25
3.1. Statistique descriptive.....	25
3.2. Statistique analytique.....	26
3.2.1. Calcul de l'Odds Ratio.....	26
3.2.2. Les intervalles de confiance.....	26
3.2.3. Choix de la "p value ".....	27
Résultats et Discussion.....	28
1. Etude statistique.....	28
1.1. Répartition des patientes selon l'âge.....	28
1.2. Répartition des patientes selon la situation familiale et nombre de grossesses.....	29
1.3. Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs oraux.....	30
1.4. Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien.....	31
1.5. Répartition des patientes selon le facteur antécédent familial.....	32
1.6. Répartition des patientes selon l'âge des premières règles.....	33
2. Etude génétique.....	33
2.1. Profils RFLP obtenus.....	33
2.2. Répartition des fréquences génotypiques et association au risque du cancer ovarien.....	34
Conclusion.....	36
Références bibliographiques.....	38



ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Anatomie et physiologie de l'ovaire

1.1. Anatomie

1.1.1. Appareil génital féminin

Ensemble des organes de la femme assurant la fonction de reproduction.

L'appareil génital féminin se compose d'organes externes et internes.

Les organes génitaux externes sont formés par le mont du pubis (mont de Vénus), les grandes lèvres, les petites lèvres, le clitoris, l'orifice génital, l'hymen, l'orifice urinaire (méat urétral), les glandes de Bartholin.

Les organes génitaux internes comprennent deux [glandes](#) sexuelles, les [ovaires](#), et les voies génitales, formées des [trompes utérines](#) (trompes de fallope), de l'[utérus](#) et du [vagin](#) [5].

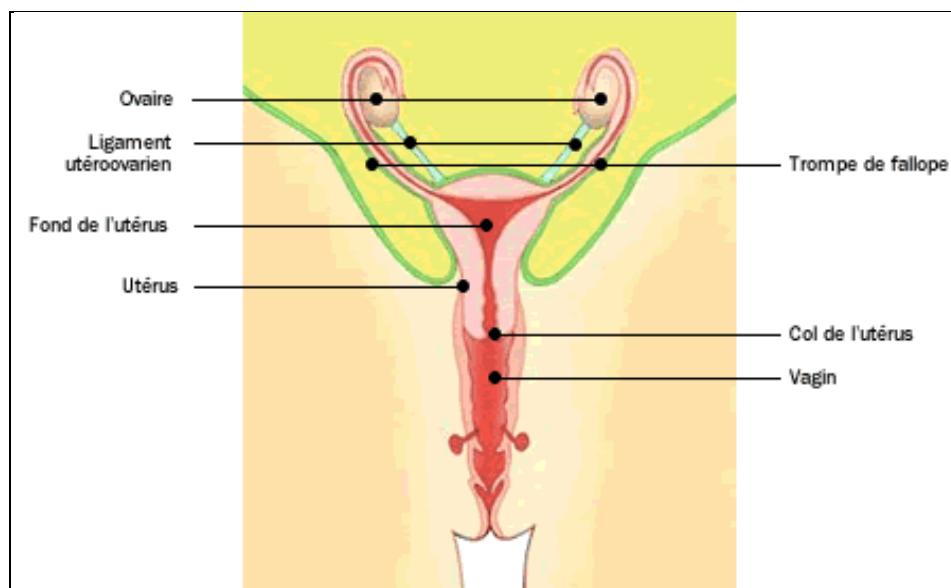


Figure 1 : Appareil génital féminin (vu de face) [6].

1.1.2. Les ovaires

Les ovaires sont des organes pairs situés dans une fossette peu profonde de chaque côté de la cavité pelvienne, de part et d'autre de l'utérus.

1.1.2.1. Anatomie macroscopique

Deux ovaires droite et gauche, de forme ovoïde ; ils mesurent environ 3,5 cm de longueur, 2 cm de largeur, et 1 cm d'épaisseur. Leur consistance est ferme,

avec une couleur blanche rosée. Leur volume est variable selon l'âge. Ils sont reliés à la paroi lombaire par le ligament lombo-ovarien qui contient les vaisseaux ovariens. Ils sont reliés à l'utérus par le ligament utéro-ovarien [7].

1.1.2.2. Anatomie microscopique

La surface des ovaires est revêtue par un épithélium cubique simple appelé épithélium germinatif. Sous cet épithélium, le stroma réalise une couche conjonctive dense, mal limitée, parfois appelée albuginée. Cette albuginée est responsable de la couleur blanchâtre des ovaires [8].

A l'intérieur, l'ovaire se compose de deux zones:

- Une zone périphérique, appelée cortex, constitué d'un stroma cellulaire compacte qui contient des follicules ovariens. Ces follicules renferment des gamètes femelles à différents stades de développement.
- Une zone plus profonde, la médulla qui contient les cellules musculaires, les nerfs et les vaisseaux sanguins principaux (artères et veines tortueuses qui irriguent le cortex). Elle est en continuité avec le hile ovarien [9].

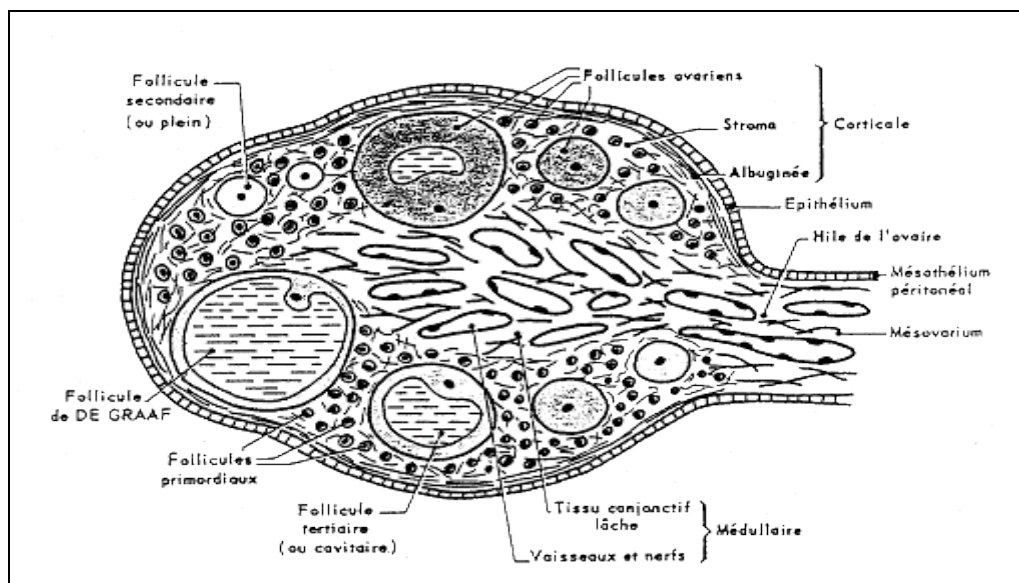


Figure 2 : Schéma d'une coupe d'ovaire [10].

1.1.3. Les follicules

C'est une cavité de l'ovaire dans laquelle se développe un ovule.

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, seul un follicule grossit, saillit à la surface de l'ovaire et inhibe les autres qui dégèrent. Son diamètre va passer de 40µm à 22mm.

Il existe plusieurs types de follicules évolutifs, correspondant à différents stades de maturation. Ce sont chronologiquement (figure 3) :

Le follicule primordial (35µm) : Les cellules folliculaires forment une couronne de cellules aplaties qui entourent l'ovocyte.

Le follicule primaire (environ 45 µm) : Les cellules folliculaires primaires forment une seule couche de cellules cubiques.

Le follicule secondaire (50 à 180 µm) : Les cellules folliculaires se sont multipliées pour former 4 à 5 couches de cellules qui constituent la granulosa.

Le follicule tertiaire cavitaire ou antral (200µm à 10-12mm) : la Croissance devient importante. Une cavité apparaît au sein de la granulosa : des espaces remplis de liquide apparaissent entre les cellules de la granulosa puis convergent pour former une cavité unique : l'antrum.

- Début de formation du Cumulus oophorus/Corona radiata.

Follicule mature pré ovulatoire ou follicule de De Graaf (20 mm) : Augmentation de la taille du follicule essentiellement par augmentation du volume de liquide folliculaire (antrum volumineux).

Le follicule déhiscent : C'est l'image de la rupture du follicule mur. Le follicule vidé se transforme en corps jaune.

Les follicules involutifs : La plupart des follicules subissent une involution : atrophie folliculaire [7].

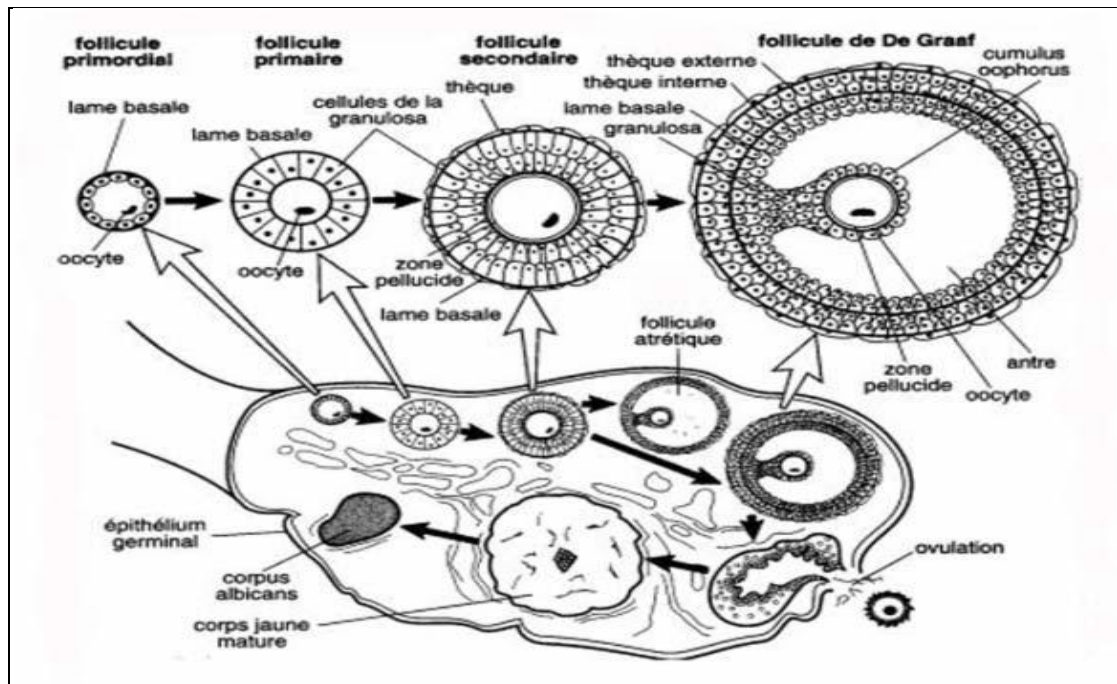


Figure 3 : Représentation schématique d'un ovaire humain contenant les différents stades de croissance (Folliculogénèse) [11].

1.2. Physiologie

Les ovaires sont des glandes génitales femelles assurant une double fonction : d'une part ils représentent les sites de l'ovogénèse en libérant les ovules au cours de l'ovulation de manière cyclique pendant l'année. Ce cycle s'interrompt au cours de la grossesse. D'autre part les ovaires sont également des organes endocrine produisant des hormones, les œstrogènes, la progestérone et les androgènes. Ces deux processus d'ovulation et de sécrétion hormonale ovarienne sont contrôlés par la libération cyclique d'hormones gonadotropes par l'antéhypophyse, l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone stimulant le follicule (FSH) [12].

1.2.1. L'ovogénèse

Ensemble des phénomènes qui concourent à la formation des ovules.

Issue d'une intense multiplication cellulaire, l'ovogonie entre dans une longue phase d'accroissement.

L'ovogénèse, qui débute dès la vie intra-utérine, comprend deux phases.

- **Entre le 4^e et le 7^e mois de grossesse**, les ovogonies, cellules d'origine des ovocytes, se multiplient, ce qui aboutit à la formation d'environ 300 000 ovocytes dits

de premier ordre, contenant chacun 46 chromosomes. Ces ovocytes demeurent dans les follicules ovariens sans y subir de modification jusqu'à la puberté.

- **À partir de la puberté**, à chaque cycle menstruel, un ovocyte de premier ordre donne un ovocyte de second ordre, ou ovule, qui ne contient plus que 23 chromosomes, car il a subi une division cellulaire particulière, la méiose. Cet ovule est expulsé chaque mois au moment de l'ovulation.

S'il n'est pas fécondé, il dégénère ; s'il est fécondé, il achève sa transformation cellulaire et devient embryon à 46 chromosomes (les siens plus les 23 chromosomes du spermatozoïde)

[7].

1.2.2. La folliculogénèse

Ensemble des processus par lesquels un follicule primordial va évoluer vers un follicule mûr pour atteindre l'ovulation ou régresse par apoptose.

Se fait à partir du stock des follicules primordiaux constitué pendant la vie intra utérine. Associée à l'ovogénèse.

La folliculogénèse n'est complète qu'à partir de la puberté.

Cette croissance est strictement parallèle à la croissance ovocytaire, tant au point de vue de la durée que de la cinétique. En fin de croissance, sous l'effet du pic de LH, le follicule éclate pour libérer un ovule au 14^e jour : c'est l'ovulation. Ensuite, le follicule dégénère, prenant le nom de corps jaune laissant une cicatrice à la surface de l'ovaire, le corps blanc : c'est la lutéolyse. Cependant s'il y a grossesse le corps jaune se maintient pendant le 1^{er} trimestre [7].

1.2.3. Synthèse des hormones sexuelles féminines

L'ovaire assure la sécrétion de 3 types d'hormones :

Les œstrogènes : sont des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol ; ils comprennent : l'œstrone (E1), l'œstradiol (E2) et l'œstriol (E3). Les œstrogènes sont produits par les ovaires, le placenta et en petite partie, par les surrénales [13].

Ces hormones, indispensables à la fonction de reproduction, interviennent dans l'ovogénèse et la maturation du follicule, le développement des caractères sexuels secondaires de la femme, les poussées de croissance et l'activité des organes reproducteurs [12].

La progestérone : La progestérone est une hormone stéroïde sécrétée en deuxième phase du cycle ovarien essentiellement après l'ovulation, par le corps jaune (les cellules de la granulosa du follicule de De Graaf).

La progestérone est l'hormone de la gestation, importante dans la préparation et le maintien de la grossesse. Elle favorise la croissance de l'endomètre et des seins, entraîne des modifications du mucus cervical et inhibe l'activité musculaire de l'utérus [14].

Les androgènes : le terme Androgène se dit d'une substance hormonale qui provoque le développement des caractères sexuels mâles. Cependant les androgènes sont produits aussi chez la femme, durant la vie reproductive par : les ovaires et les surrénales.

Les principaux androgènes sont représentés par : Delta 4 androstènedione (A), Déhydroépiandrostérone (DHEA) et la Testostérone (T) dont la fonction essentielle est de participer à la synthèse des œstrogènes [15].

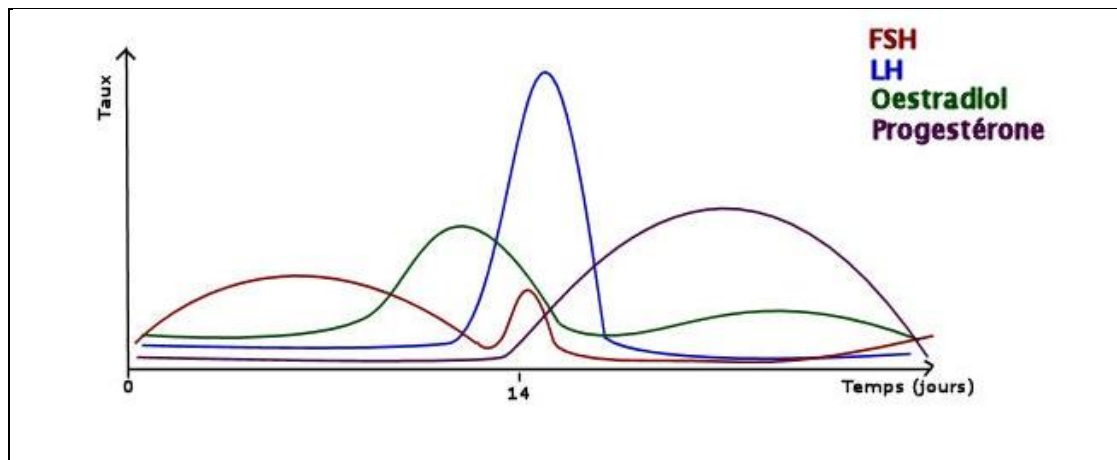


Figure 4 : Variation des hormones au cours du cycle ovarien [16].

2. Le cancer de l'ovaire

C'est un Processus prolifératif primitif ou secondaire, bénin ou malin, kystique, solide ou végétant, siégeant au niveau de l'ovaire et dont la croissance n'est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal.

De façon générale, les cancers de l'ovaire restent longtemps limités à la cavité abdominale.

Toutefois, les cellules cancéreuses peuvent aussi se propager en dehors de la cavité abdominale (aux poumons ou au cerveau par exemple) : On parle alors de métastases. Les formes avancées sont très fréquentes car les symptômes du cancer de l'ovaire ne sont pas particuliers au cancer de l'ovaire et ne facilitent donc pas un diagnostic précoce [17].

La présence d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé (quand il existe des lésions péritonéales) peut s'accompagner d'une accumulation de liquide libre (ascite) dans la cavité abdominale [18].

2.1. Type de cancer de l'ovaire

Selon le type des cellules de l'ovaire où le cancer prend naissance, on distingue 3 principales formes de cancer de l'ovaire.

2.1.1. L'adénocarcinome (épithélioma papillaire ou la tumeur épithéliale maligne)

Cette tumeur se développe à partir du tissu d'enveloppe ; ce sont les plus fréquentes.

Elles peuvent être solides mi-solides et /ou mi-kystes. Un seul ovaire ou les deux ovaires peuvent être atteints.

Au sein de ce type de tumeurs malignes, il existe des tumeurs qui sont à la limite de la malignité : les tumeurs « border Line », ces tumeurs touchent la femme jeune.

2.1.2. Les tumeurs germinales (dysembryome, choriocarcinome, tératome...)

Sont celles développées à partir du « stock d'ovules ». Elles touchent aussi la femme jeune.

2.1.3. Les tumeurs du mésenchyme (les kystes)

Elles se développent à partir du tissu de soutien. Il existe deux sortes : les kystes fonctionnels et les kystes organiques [19].

2.2. Classification anatomo-cliniques des cancers de l'ovaire correspondance FIGO-TNM :

Depuis 1987, l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et American Joint Committee on Cancer (AJCC) émettent conjointement une classification TNM qui

décrit l'étendue locale de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et la présence de métastase(s) à distance (M) [20].

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

N : (Node) suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques situés près de l'organe, si les ganglions touchés sont fixés à l'autre structure anatomique saine.

M : (Métastase) suivie d'un 0 ou 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants [21].

L'étendue des cancers gynécologiques peut être évaluée à l'aide de ce système ou à l'aide du système de la FIGO puisque les deux classifications sont superposables. La dernière révision a été effectuée en 1988 par la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO) [6] dont les stades sont exprimés par un chiffre allant de 0 (le moins avancé) à IV (le plus avancé) elle est présentée au **Tableau 1** (Annexe 1)

3. Etude épidémiologique

L'étude épidémiologique des tumeurs de l'ovaire est rendue difficile par la multiplicité des types histologiques, la géographie et l'étiologie de la maladie.

3.1. Epidémiologie descriptive

Le cancer des ovaires est le sixième cancer le plus fréquent chez les femmes (et le 18ème au total des cancers les plus fréquents) dans le monde entier. Environ 239 000 cas ont été enregistrés en 2012, soit près de 4% de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes (2% au total). Ce cancer est généralement fatal, et est la huitième cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes dans le monde entier (14ème au total) [22]. En Algérie c'est le troisième cancer gynécologique chez la femme après le cancer du sein et du col utérin [1].

Partout dans le monde, des taux d'incidence normalisés selon l'âge varient de plus de 11 pour 100 000 femmes en Europe centrale et orientale à moins de 5 pour 100 000 dans certaines parties de l'Afrique. Les taux d'incidence sont de 11,7 pour 100 000 au Royaume-Uni, 8,0 pour 100 000 aux États-Unis, 5,2 pour 100 000 au Brésil et de 4,1 pour 100 000 en Chine.

Une évaluation épidémiologique globale montre que le cancer de l'ovaire touche surtout les femmes entre 60 et 70 ans mais la possibilité d'atteintes plus précoces est reliée à une prédisposition héréditaire chez des patientes avec des liens de parenté au premier degré [22].

3.2. Epidémiologie analytique

Les facteurs de risques

Actuellement la cause du cancer de l'ovaire n'est pas totalement élucidée. Cependant, un certain nombre de facteurs de risque du cancer de l'ovaire ont été identifiés. Certaines femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque ne développeront jamais de cancer de l'ovaire, tandis que d'autres ne montrant aucun de ces facteurs peuvent néanmoins en développer un [23]. Parmi ces facteurs :

- **Terrain génétique et familial**

On estime qu'au moins 5 à 10 % des cas de cancers de l'ovaire surviennent dans le contexte d'une prédisposition génétique majeure [24]. Une histoire familiale est souvent retrouvée, avec un risque augmenté chez les femmes ayant des antécédents familiaux de la maladie ou d'autres cancers comme le cancer du sein, de l'estomac, de l'intestin, du poumon ou d'un lymphome [25]. Ce risque est plus élevé si les parents au premier degré sont touchés, d'autant plus s'il s'agit d'une mère et d'une sœur [24].

- **L'âge**

Comme pour la plupart des cancers, l'âge est un facteur de risque important de cancer de l'ovaire. Lorsqu'une femme vieillit, des mutations de l'ADN au sein des tissus ovariens peuvent s'accumuler, augmentant le risque de développer un cancer de l'ovaire [23]. Le risque est maximal au tour de 75 ans et l'âge médian au diagnostic est de 65 ans [26].

- **Les facteurs liés à l'activité de reproduction**

À chaque cycle ovarien, le follicule libère l'ovocyte de l'épithélium de l'ovaire qui subit un traumatisme. Donc, plus le nombre d'ovulation est élevé, plus les cicatrices sont nombreuses et le risque de la survenue d'un cancer ovarien serait augmenté [27].

- **Les facteurs hormonaux**

Le risque de cancer de l'ovaire est plus élevé chez les femmes n'ayant pas eu d'enfant, ayant eu leur premier enfant tardivement, une puberté précoce ou une ménopause tardive. Il est au contraire moins élevé chez les femmes ayant eu plusieurs enfants, ayant allaité, ou ayant utilisé une contraception orale [28].

L'impact de l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs (THS) des effets de la ménopause est encore débattu, mais il semblerait que les œstrogènes et les œstroprogestatifs augmentent le risque de cancer de l'ovaire [29].

Certains médicaments inducteurs de l'ovulation pourraient jouer un rôle dans l'apparition du cancer de l'ovaire, mais les éléments probants sont contradictoires [23].

- **Les Facteurs liés à l'environnement et au mode de vie (nutrition, profession)**

- Les variations internationales des taux d'incidence de ce cancer indiquent que le mode de vie ou des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle dans la survenue du cancer de l'ovaire.
- L'obésité et/ou une consommation élevée de graisses et protéines animales augmenteraient le risque de cancer de l'ovaire. L'activité physique semble diminuer le risque, de même que la consommation de fruits ou de légumes.
- L'utilisation de poudre de talc dans la région génitale a été évoquée comme un facteur de risque [28]. Le talc peut atteindre les ovaires par l'appareil reproducteur et peut irriter l'épithélium ovarien [23].
- Le tabagisme semble augmenter le risque de cancers de l'ovaire, en particulier ceux de type mucineux [30].

- Les différents agents environnementaux et professionnels qui pourraient constituer des facteurs de risque sont : les solvants et produits dérivés, les poussières minérales de type fibres vitreuses synthétiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les polychlorobiphényles et les pesticides. Mais ces derniers facteurs de risque ne sont pas clairement établis [28].

- **L'origine ethnique**

Les femmes du type caucasien ont un risque de 30 à 40 % plus élevé de développer un cancer de l'ovaire que les femmes de type africain ou hispanique. Cette différence due à l'origine ethnique reste inexplicée. On pense que les différences du nombre d'accouchement et de fréquence des interventions chirurgicales gynécologiques liées à l'origine géographique pourraient jouer un rôle majeur à cet égard [23].

4. Génétique du cancer ovarien

Toute transformation cancéreuse est due à une altération d'origine génétique ou épigénétique de l'ADN cellulaire.

Jusqu'à 90 % des cancers de l'ovaire sont des cancers sporadiques, il semble que la stimulation répétitive des tissus ovariens pendant les cycles ovulatoires augmente le risque de lésions de l'ADN des cellules, ce qui peut générer un cancer [23].

On estime que 10 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire l'ont hérité d'une mutation génétique susceptible de l'avoir provoqué [23].

En général, une femme dont une parente au premier degré (mère, fille ou sœur) a eu un cancer de l'ovaire présente un risque trois fois plus élevé de développer elle-même ce cancer. De plus, le risque augmente si l'on dénombre plus d'une parente au premier degré ayant des antécédents du cancer ovarien [23].

4.1. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien

Certains sous-types de cancers épithéliaux de l'ovaire sont associés à des mutations bien connues, par exemple les mutations *BRCA1* et *BRCA2* [23] sont présentes dans 90% des cancers de l'ovaire héréditaires [31]. En général, pour les femmes porteuses de la mutation *BRCA1*, le risque estimé de développer un cancer de

l'ovaire au cours de sa vie se situe entre 26 et 54 %, et il se situe entre 10 et 23 % pour celles porteuses de la mutation *BRCA2* [23].

Les 10 % restante, sont associées à des histoires familiales du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Carcinoma) qui est du à des mutations au niveau des gènes de réparation de l'ADN (MMR : DNA MisMatch Repair genes) [31]. Il apparait souvent que ces gènes sont transmis selon le mode autosomique dominant.

4.1. 1. Les gènes BRCA (pour BREast CAncer)

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont considérés comme étant des gènes suppresseurs.

BRCA1 : a été cloné et localisé en 1994 sur la région chromosomique 17q 12-21. Les 24 exons du gène *BRCA1* sont transcrits en un ARN messager de 5,7 Kb, dont 22 exons codent pour une protéine de 1863 acides aminés (220 kDa) [32].

BRCA2 : quant à lui été localisé sur le chromosome 13q12. Les 27 exons du gène *BRCA2* sont transcrits en un ARN messager de près de 10,5 (Kb), dont 26 exons codent pour une protéine constituée de 3 418 acides aminés (380 kDa) [33].

Fonction de la protéine

Les protéines BRCA contribuent à la réparation de l'ADN et à la régulation de la transcription en réponse aux dommages causés à l'ADN ainsi que leur implication aux points de restriction lors du cycle cellulaire. Leur altération n'est pas la cause du processus tumoral, mais est la première étape vers ce processus [34].

4.1. 2. Le gène P53

Le gène *P53*, situé sur le bras court du chromosome 17, est le premier gène dont les mutations constitutionnelles ont été associées au cancer du sein. Il est très fréquemment altéré au niveau somatique dans tous les types de tumeurs [35].

C'est l'un des plus importants suppresseurs de tumeur puisqu'il est muté dans près de la moitié des cas de cancers humains [36].

Le gène *P53* a une taille de 20kb, il contient 11 exons dont le premier est non codant. Son ARN transcrit a une taille de 2,8kb [36].

Fonction de la protéine

P53 est une phosphoprotéine nucléaire de 53kDa. Elle est très conservée entre les différentes espèces vu son importance fonctionnelle. Elle contrôle la prolifération cellulaire normale à 4 niveaux : régulation du cycle cellulaire et de l'activité transcriptionnelle, implication dans la réplication de l'ADN et dans la différenciation cellulaire.

En cas de défaut, la protéine P53 arrêterait le cycle permettant une réparation, ou induirait la mort cellulaire. Un dysfonctionnement de P53 permettrait notamment à une cellule anormale de se diviser [37].

4.1. 3. Les gènes MMR (pour MisMatch Repair)

Cinq gènes de prédisposition aux cancers familiaux du colon sans polypose ont été identifiés. Il s'agit des gènes *hMSH2* sur le chromosome 2 (73Kb -16 exons), *hMLH1* sur le chromosome 3 (58 Kb- 19 exons), *hPMS1* et *hPMS2* respectivement sur les chromosomes 2 et 7, *hMSH6* sur le chromosome 2 (ou GTBP pour GT mismatch binding protein, formant un hétérodimère avec hMSH2) [38].

Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur acquérant un caractère oncogène par perte de fonction et appartenant à la catégorie des caretakers, gènes participant au maintien de l'intégrité du génome [38].

Fonction de la protéine

Les gènes MMR codent pour des protéines impliquées dans les mécanismes de reconnaissances et de réparations des mésappariements de l'ADN (système MMR). La fidélité de la réplication de l'ADN est assurée par ce système qui identifie, excise et corrige les séquences contenant des mésappariement de 1 à 3 bases.

4.1. 4. Les gènes RAS

RAS est le premier oncogène identifié chez la souris puis chez l'homme.

L'histoire de Ras commence dans les années 80, quand deux gènes ras humains sont identifiés: *HRAS* (similaire du gène transformant isolé à partir du HARVEY rat sarcoma virus) et *KRAS* (similaire du gène transformant isolé à partir du Kirsten rat sarcoma virus) situés respectivement sur les chromosomes 11 (11p15.5) et 12 (12p11.22) [39].

Un troisième gène ras a ensuite été découvert nommé *NRAS*, pour son identification initiale dans des cellules de neuroblastome humain situé sur le chromosome 1 (1p11-13) [39].

Fonction de la protéine

La protéine RAS est une protéine intracytoplasmique liée à la membrane plasmique. RAS a une activité GTPasique [14]. Elles constituent une composante essentielle de la voie de signalisation en aval du récepteur membranaire à l'EGF (EGFR) RasGTP est actif tandis que RasGDP est inactif [40].

5. Les marqueurs tumoraux

5.1. La CA 125 (cancer antigen 125)

Est une glycoprotéine codée par le gène *MUC16*, connue depuis 1980. Il s'agit d'un déterminant antigénique de différenciation coelomique reconnu par l'anticorps monoclonal OC 125 trouvée dans le sérum sous forme de polymères de 200 à 1 000 kDa.

Le CA125 est le marqueur le plus sensible et le plus utilisé dans la prise en charge des cancers ovariens à différents stades de la maladie. En effet, environ 50% des patientes ayant un cancer de l'ovaire de stade FIGO I et 90% des patientes de stade FIGO II à IV ont une augmentation du CA125 [41].

5.2 Autres marqueurs tumoraux

Dans certaines circonstances, d'autres marqueurs tumoraux sont dosés :

Le CA 19.9, Fas, acide lysophosphatidique lipidique (LPA), antigène carcino-embryonnaire (ACE), CA15-3, CA72-4, CA54-61. Prostacrine, ostéopontine [42].

Si de jeunes femmes présentent des signes de masse pelvienne, leur âge doit permettre de soupçonner qu'il s'agit de tumeurs des cellules germinales. Des niveaux élevés de protéines appelées gonadotrophine chorionique humaine (hCG), alpha- foetoprotéine (AFP) et lactate déshydrogénase (LDH) peuvent être observés chez les patientes atteintes de ces tumeurs [23].

L'inhibine et l'estradiol sont des hormones sécrétées par les tumeurs de la granulosa, qui peuvent être mesurées comme marqueur pour cette maladie [23].

L'énolase neurone-spécifique(NSE) est une protéine dont le taux peut être élevé dans certaines tumeurs ovariennes neuro-endocrines [23].

Le CASA (Cancer Associated Serum Antigen) est un nouveau marqueur du cancer ovarien qui présente un intérêt dans la prise en charge de ce cancer, notamment après chirurgie, du fait que son taux est corrélé à la persistance d'une tumeur résiduelle [43].

6. Le gène *MTHFR*

Dans notre travail expérimental nous avons choisis d'étudier le polymorphisme du gène *MTHFR*.

Le gène *MTHFR* est localisé au niveau du bras court du chromosome (1) (1p36.3) et il comporte 11 exons [44].

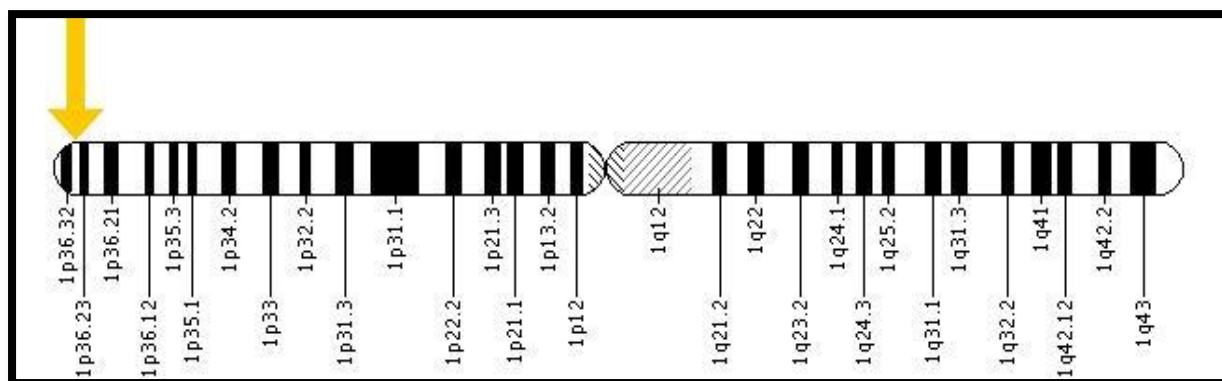


Figure 5: Localisation du gène *MTHFR* sur le chromosome 1 [3w].

Protéine

Le gène *MTHFR* code pour une flavoprotéine dimère, qui est une enzyme cytosolique ubiquitaire, isolée initialement à partir du foie porcin. Le produit du gène *MTHFR* est majoritairement une protéine de 77 KDa. Cependant, des études sur western blot ont montré qu'il existait un second isoforme d'approximativement 70KDa. Les tailles différentes des transcrits résultent des sites alternés du commencement de la transcription [45]. Cependant, l'expression de la protéine *MTHFR* de 77 KDa est la plus abondante, et contient deux domaines: un domaine catalytique N terminal de 40 kDa qui contient un site de fixation de la flavine adénine dinucleotide (FAD), nicotine adénine dinucleotide phosphate (NADPH) et CH₂-THF,

et un domaine régulateur C terminal de 37 kDa, qui possède un site de fixation de la S-Adénosylméthionine (SAM), un inhibiteur allostérique important de la MTHFR . A la jonction de ces deux domaines se trouve une région hydrophobe avec une séquence d'AA: Lys-Arg- Arg-Glu-Glu, représentant le site de clivage par la trypsine. La digestion de la MTHFR par la trypsine n'a pas d'effet sur sa fonction catalytique mais la rend plutôt insensible à sa régulation par la S-adénosylméthionine. La SAM a un rôle inhibiteur de la MTHFR, alors que la S-adénosylhomocystéine (SAH) est un régulateur de l'activité de la MTHFR [44].

Fonction

La 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase, plus communément appelée MTHFR, représente l'enzyme clé du métabolisme des folates. C'est une flavoprotéine cytosolique qui agit avec le dinucléotide adénine flavine (FAD) comme cofacteur en catalysant la réduction irréversible du 5,10-méthylène tétrahydrofolate en 5-méthyl tétrahydrofolate, un substrat clé donneur de folate et de carbone indispensable à la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. La MTHFR utilise comme donneur d'électron le NADPH [46].

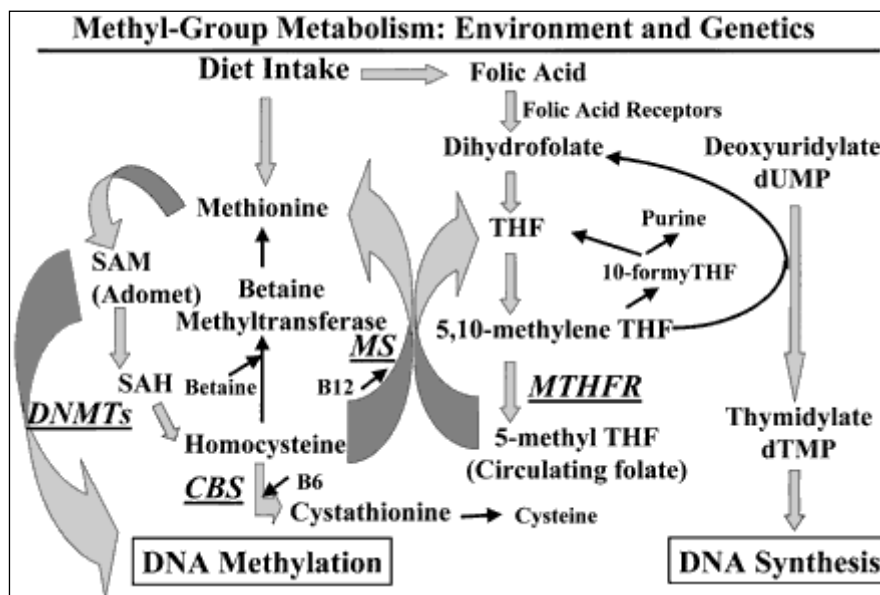


Figure 6 : Schéma simplifié des enzymes clés impliqués dans le métabolisme du folate [47].

6.1. Les polymorphismes du gène MTHFR

Les données concernant le gène MTHFR rapportent principalement deux polymorphismes, le $677C>T$ et le $1298A>C$. Ils représentent les polymorphismes les plus communs et les mieux décrits du gène *MTHFR*. Par ailleurs, un autre SNP a été également rapporté, le $G1793A$. Ce dernier est moins commun, et il n'existe aucune certitude concernant son impact fonctionnel sur la protéine [48].

6.1.1. Le Polymorphisme C677T du gène de la MTHFR

Le polymorphisme $677C>T$ se situe à la base du site de fixation au cofacteur Flavin-Adénine-Dinucléotide (FAD) du gène *MTHFR* et survient au niveau de l'exon 4. Il est caractérisé par une transition du nucléotide cytosine par la thymine en position 677, il s'ensuit une substitution du résidu alanine par la valine en position 222 (A222V) [45]. Cette mutation, à l'état homozygote ou hétérozygote est corrélée avec une réduction de l'activité enzymatique est une augmentation de la thermolabilité enzymatique [49]. En comparaison au génotype homozygote de l'allèle sauvage du polymorphisme $677C>T$, les individus ayant un génotype 677TT ne présentent que 30% de l'activité enzymatique de MTHFR in vitro, tandis que les individus hétérozygotes 677CT présentent une activité enzymatique de MTHFR s'élevant à 60% [50]. L'allèle 677T a été associé à un taux élevé d'homocystéine dans le plasma, associée à une baisse du taux des folates ce qui augmenterait le risque des maladies cardiovasculaires et le risque des malformations congénitales, particulièrement celles du tube neural [45].

6.1.2. Le polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR

Le second polymorphisme, $1298A>C$ au niveau de l'exon 7, engendre la substitution de l'acide aminé Glutamate en acide aminé Alanine au niveau du codon 429. Ce polymorphisme siège au niveau du domaine régulateur S-adénosyl-méthionine de cette enzyme. La fixation de la S-adénosylméthionine (SAM) résulte dans le changement de conformation de l'enzyme MTHFR qui, à son tour inhibe son activité enzymatique [51]. Des lymphocytes d'individus de génotype 1298CC ont montré une activité enzymatique de MTHFR évaluée à 60% par rapport au type sauvage. Cependant, ce polymorphisme ne semble pas atténuer suffisamment la fonction enzymatique au point d'altérer la reméthylation de l'homocystéine. Il a été rapporté que le génotype homozygote 1298CC ne conférait pas de thermolabilité à

l'enzyme MTHFR [52]. Cependant, le génotype hétérozygote 1298AC associé au génotype hétérozygote du polymorphisme 677C>T, augmenterait le risque de survenue de l'hyperhomocystéinémie et la diminution du taux plasmatique de folate [51]. L'allèle 1298C est présent à une fréquence similaire (approximativement 9 à 10% d'homozygotie) à celle de l'allèle 677T chez la population Caucasienne [53].

7. Diagnostic

Poser un diagnostic précoce de cancer de l'ovaire reste de nos jours encore difficile. Ce diagnostic repose principalement sur : l'examen clinique du pelvis, l'échographie et le dosage sérique du Ca 125 [54] qui peut être de bon pronostic en cas de baisse très rapide du CA125 au cours du traitement [55].

D'autres examens radiologiques peuvent être réalisés telle que L'échographie transvaginale, L'imagerie par résonance magnétique (IRM), le scanner et La tomographie par émission de positons (TEP ou PET-scan).

Seule la chirurgie (cœlioscopie et biopsie) permet d'établir un standing tumoral précis. Il n'existe pas actuellement de technique de dépistage valable [54].

8. Traitement

8.1. Le traitement locorégionale : est utilisé pour traiter la tumeur où elle est située soit par la chirurgie qui a pour objectif une cytoréduction maximale, soit par la radiothérapie utilisant des [radiations](#) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier [56].

8.2. Le traitement systémique : est utilisé afin d'atteindre et de détruire les cellules cancéreuse qui pourraient s'être répondues au-delà de l'ovaire et des ganglions adjacents comme la chimiothérapie.

8.3. Le traitement adjuvant : est le traitement systémique administré aux patientes qui n'ont plus de cancer après la chirurgie [57].

9. Prévention [23]

- une alimentation saine riche en vitamines, calcium en portions de fruits et de légumes, y compris les tomates et les carottes, ainsi le lait ; les viandes, les poissons...
 - Eviter l'excès de poids.
 - L'exercice physique régulier.
 - Eviter de fumer et éviter l'utilisation à long terme de HRT.
 - Suivi gynécologique régulier notamment les femmes qui ont des antécédents de cancer de l'ovaire dans leur famille.
-
- **Un nombre important de naissances (grossesse) :** le risque de cancer de l'ovaire diminue avec le nombre de naissances chez une femme, l'effet maximal s'exerçant pour 5 naissances. La réduction du nombre total de cycles d'ovulation et une meilleure élimination des cellules précancéreuses pourraient expliquer cette diminution du risque.
 - **L'allaitement :** a un effet protecteur car il supprime l'ovulation, ce qui réduirait le nombre de cycles de la femme durant sa vie.
 - **Les contraceptifs oraux** (pilules combinées ou oestro-progestatives) : suppriment l'ovulation et donc, exercent un effet protecteur. Son utilisation à long terme réduit le risque de cancer de l'ovaire jusqu'à 50 %. En outre, cette protection persiste plus de 30 ans après la dernière utilisation de la contraception.
 - **La chirurgie gynécologique :** la ligature des trompes et l'hystérectomie sont associées à une réduction du risque de cancer de l'ovaire. On pense que ces interventions chirurgicales perturbent la circulation sanguine vers les ovaires et leur fonction (l'ovulation). Cela réduirait le nombre total de cycles ovulatoires d'une vie, et donc, le risque de développer un cancer de l'ovaire.
 - **L'ovariectomie :** l'ablation chirurgicale des ovaires réduit considérablement le risque de cancer de l'ovaire.
 - Eviter l'hormonothérapie substitutive ainsi que certains médicaments inducteurs de l'ovulation.



INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire conserve une réputation redoutable, d'abord par ce qu'il présente le taux de survie le plus faible de tous les cancers gynécologiques (45 % des femmes atteintes du cancer de l'ovaire sont susceptibles de survivre au-delà de cinq ans), ensuite par ce qu'il se caractérise partout dans le monde par un diagnostic à un stade avancé (ce qui explique leur pronostic défavorable) et un manque de connaissance des symptômes qui peuvent être confondus avec ceux de maladies moins graves, en particulier de malaises gastro-intestinaux [1w].

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 [1w]. En Algérie, il touche chaque année près de 2000 femmes [2w], en 2012, sa fréquence était de l'ordre de 3,4% et son incidence de l'ordre de 6,1. C'est le sixième cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein, du colorectum, de la Thyroïde, du système hématopoïétique et du col utérin et le troisième cancer gynécologique après le cancer du sein et du col utérin [1]. C'est une maladie multifactorielle dans laquelle interviennent à la fois plusieurs facteurs acquis et environnementaux (patrimoine génétique, nulliparité, nombre total d'ovulation, ethnie, nutrition, hormones, obésité...) [2].

Si la plupart des cancers de l'ovaire sont sporadiques, ceux survenant dans un contexte de prédisposition héréditaire représentent environ 5% à 10 %, dont 90 % sont en rapport avec une mutation constitutionnelle délétère de *BRCA1* ou *BRCA2*. Il existe donc une population à risque en particulier lorsque la mutation d'un gène *BRCA1* ou 2 est identifiée [3].

Certaines études ont montré l'implication de nombreux oncogènes autres que les *BRCA1* ou *BRCA2*. Par ailleurs, certains métabolites sont présumés influencer la carcinogénèse tels que le folate. En effet, on a présumé que le folate pouvait influencer la carcinogénèse en raison de son rôle dualiste d'une part dans la méthylation de l'ADN, qui règle l'expression des oncogènes et d'autre part dans la synthèse de purine et thymidine, qui est essentiel à la réparation d'ADN [4].

Plusieurs études préalables ont montré qu'un taux bas de folate est associé à l'augmentation des risques de plusieurs cancers. Son influence sur le risque du cancer

de l'ovaire n'est pas encore claire et peut dépendre de d'autres facteurs ; tel que la variation génétique de la voie du métabolisme du folate. Parmi les gènes impliqués dans cette voie nous citons le gène *MTHFR* dont deux polymorphismes (*C677T* et *A1298C*) ont été associés au risque de plusieurs cancers [4].

Au cours de ce travail nous allons :

- Essayer suite à une étude épidémiologique de déceler les facteurs de risques les plus incriminés dans la carcinogénèse ovarienne.
- Suite à une étude moléculaire de rechercher l'association entre le polymorphisme du gène *MTHFR C677T* et le cancer des ovaires.



PATIENTS &
METHODES

Patients et méthodes

Deux études ont été entreprises, l'une épidémiologique réalisée suite à la consultation des questionnaires complétés préalablement pour des patientes atteintes du cancer ovarien (Annexe N° 2) recrutées au niveau du service de cancérologie du centre hospitalier universitaire Benbadis de Constantine (CHUC), L'autre génétique établie au sein du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire (CHUC).

1. Etude Statistique

Une étude épidémiologique a été réalisée sur un ensemble de 30 patientes atteintes du cancer des ovaires de différents types et stades.

Ces patientes sont âgées de 15 à 79 ans avec une moyenne d'âge de $44,8 \pm 11,96$ ans toutes originaires de l'est algérien. Elles étaient soit hospitalisées pour réaliser une chimiothérapie au niveau du service d'oncologie (CHUC), ou venaient pour contrôles mensuels (§ critères d'inclusion et d'exclusion en 2.1).

L'objectif de cette étude est d'établir la répartition des patientes selon les paramètres étudiées (âge, nombre de grossesses, prise de pilule, âge des premières règles, antécédents familiaux) dans le but de déceler lequel de ces facteurs est impliqué dans la carcinogénèse ovarienne.

2. Etude Génétique

2.1. Population d'étude :

Les patients : 12 patientes ont été recrutés pour l'étude génétique présentant des tumeurs ovariennes de différents stades et grades, âgés de 15 à 79 ans et toutes originaires de l'est Algérien. L'ADN de ces patientes a été pris à partir de la banque d'ADN du Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire du (CHUC).

Les témoins : Population générale de référence -prise aléatoirement- à partir de la banque de données du Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire du (CHUC). Sujets présumés sains âgés de 23 à 76 ans.

Critères d'inclusion :

Patients :

- ✓ Patients présentant une tumeur ovarienne.

Témoins :

- ✓ Sujets présumés sains.

Critères d'exclusion :

Patients :

- ✓ Sujets ayant subis une transfusion sanguine.

Témoins :

- ✓ Sujets avec antécédents familiaux d'un type de cancer.

2.2. Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins préconisés pour l'extraction de l'ADN génomique ont été recueillis stérilement dans des tubes vacutainer EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétracétique), en quantité de 5 à 10 ml après avoir obtenu le consentement des patientes. Un questionnaire a été complété aussi bien pour les patientes que pour les sujets témoins.

L'EDTA : est un agent chélateur des ions divalents, comme le Mg^{2+} , nécessaires au fonctionnement des enzymes DNase (nucléases). Il est donc utilisé comme inhibiteur indirect des nucléases et ce, pour que notre acide désoxyribonucléique reste intacte.

2.3. Extraction d'ADN :

L'ADN génomique est extrait à partir des leucocytes en utilisant la méthode d'extraction au NaCl (§ Annexe 3).

Principe :

Les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique des globules rouges ; ils seront ensuite traités par :

- Le détergent SDS (Sodium Dodécyl Sulfate) qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire et inhibe l'action des nucléases.
- La protéinase K dénature et dégrade les protéines (Purification du surnageant).
- L'ADN nucléaire est libéré dans le lysat et les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur.
- L'ADN est ensuite solubilisé en phase aqueuse (eau stérile bidistillée).
- La pureté de l'ADN est estimée par spectrophotométrie à UV.

Détermination de la pureté de l'ADN :

- L'ADN absorbe à 260 nm (longueur d'onde d'absorption des acides nucléiques) alors que les protéines qui représentent les témoins de contamination absorbent à 280 nm (longueur d'onde d'absorption des protéines).
- L'échantillon est dilué au 1/100 dans l'eau distillée :
10 µl de l'ADN solubilisé dans 990 µl d'eau distillée.
- Les DO (densité optique) sont lus à 260 et 280 nm.
- En effectuant le rapport de DO 260 nm/ DO 280 nm, la pureté de l'ADN est déterminée en vérifiant la contamination de l'ADN par les protéines ou par les ARN. On considère que :
 - L'ADN est suffisamment pur lorsque : Le rapport $R = DO_{260} / DO_{280}$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$).
 - L'ADN est contaminé par les protéines si: $DO_{260} / DO_{280} < 1,6$.
 - L'ADN est contaminé par les ARN si: $DO_{260} / DO_{280} > 2$.

La pureté de l'ADN est nécessaire pour une bonne amplification génique et pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Les ADN purs sont conservés à + 4 °C jusqu'à utilisation.

2.4. Génotypage du polymorphisme *MTHFR C677T* :

Le génotypage de la *MTHFR* consiste à amplifier une partie de l'ADN contenant le gène de la *MTHFR*, puis de différencier les génotypes par digestion à l'aide d'une enzyme de restriction spécifique (Hinf I) : méthode décrite par Frosst *et al.* en 1995 [49].

La détermination du génotype est effectuée en plusieurs étapes successives :

- PCR (Polymerase Chain Reaction) et contrôle de PCR sur gel d'agarose 2%,
- Digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction HinfI,
- Séparation des produits de digestion par migration électrophorétique sur un gel d'agarose à 3% et distinction des différents génotypes par transillumination sous UV.

PCR (Polymerase Chain Reaction) :

Pour l'amplification du variant *MTHFR C677T*, le milieu réactionnel (ou MIX) est préparé comme indiqué dans l'Annexe 4 (*Tableau 2*).

Les amorces utilisées ont été comme suit :

L'Oligo F (Sens) : 5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3' et

L'Oligo R (Antisens) : 5'-TGA AGG AGA AGG TAT CTG CGG GA-3'

30 cycles ont été réalisés. Chaque cycle repose sur trois étapes indispensables : la dénaturation, l'hybridation et l'élongation (*Annexe 4 : Tableau 3*).

Contrôle PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % additionné de 10 µl de BET (Bromure d'éthidium). Ce dernier est un réactif intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice et qui rendra les ADN fluorescents par exposition aux UV (*Annexe 4*).

Dans chaque puits du gel, on dépose :

10 µl de produit d'amplification + 3 µl BBP (Bleu de Bromophénol) qui permet de suivre le front de migration.

Les dépôts se font du coté cathode (-). La migration électrophorétique se réalise sous un courant de 100 volts pendant 30 min. Cette analyse permet aussi, d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce à un puits contenant le blanc (Témoin négatif). Après la migration, le gel est soumis au rayon UV. Les molécules de bromure d'éthidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes de même taille.

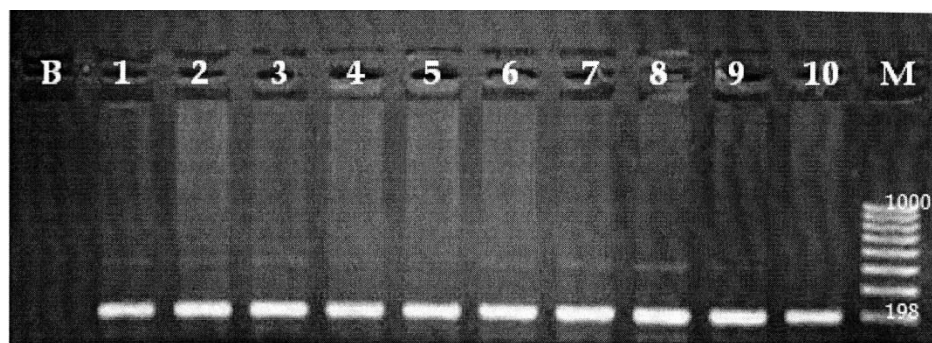


Figure 7 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % des fragments amplifiés (198 pb) par PCR (B : blanc ; 1-10 : patients ; M : marqueur de taille)

Digestion des produits de PCR:

Les produits PCR sont soumis à une digestion enzymatique par *HinfI* (enzyme de restriction produite par la bactérie *Haemophilus influenzae*) (Annexe 5 : Tableau 4) et sont placés pendant 24 heures dans une étuve à 37 °C. Cette enzyme reconnaît et clive la séquence G/ANTC codant pour l'Alanine en position 222 [49].

La migration des produits de digestion est réalisée sur gel d'agarose dont sa préparation est mentionnée dans l'Annexe 5.

On dépose dans chaque puits du gel 10µl du produit digéré et 3 µl BBP (bleu de Bromophénol).

La migration électrophorétique se réalise sous un courant de 100 volts pendant 1 heure 30min.

3. Statistique

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi que tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel Epi info version 6.0

3.1. Statistique descriptive :

Dans cette étude descriptive nous avons:

- Fait le calcul de la moyenne arithmétique et de l'écart type selon ces 2 formules :

$$X_a = \sum x / n_a$$

$$S_a^2 = \sum (x - x_a)^2 / n_a - 1$$

- Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm 1 écart type

3.2. Statistique analytique :

Dans ce travail nous avons effectué une étude statistique d'association entre le polymorphisme de la *MTHFR C677T* et le cancer ovarien. L'étude statistique est basée sur l'Odds ratio (OR) dans le but de :

- Déterminer s'il existe une association significative entre le polymorphisme étudié et le cancer : ceci se fait par la comparaison du nombre de fois où l'allèle est observé chez les patients par rapport au nombre de fois où il est présent chez les contrôles.

3.2.1. Calcul de l'Odds Ratio

Pour calculer l'Odds ratio nous avons établi un tableau de contingence : Il est sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade (témoin) des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

	Malades	Témoins	
Exposés (E+)	a	b	a+b
Non exposés (E-)	c	d	c+d
	a + c	b+d	Total

L'intensité de l'association entre le polymorphisme et la maladie est calculée comme suit :

$$OR = a * d / b * c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (prévalence <5%). Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

3.2.2. Les intervalles de confiance :

Les intervalles de confiance : ont été calculés par la méthode de Cornfield. L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle. L'intervalle de confiance pour les Odds ratio a été calculé à partir de l'approximation de Fleiss.

3.2.3. Choix de la "p value " :

Le seuil critique a priori est de 0,05 (risque α). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative.



RESULTATS &
DISCUSSION

. Etude Statistique

1.1. Répartition des patientes selon l'âge

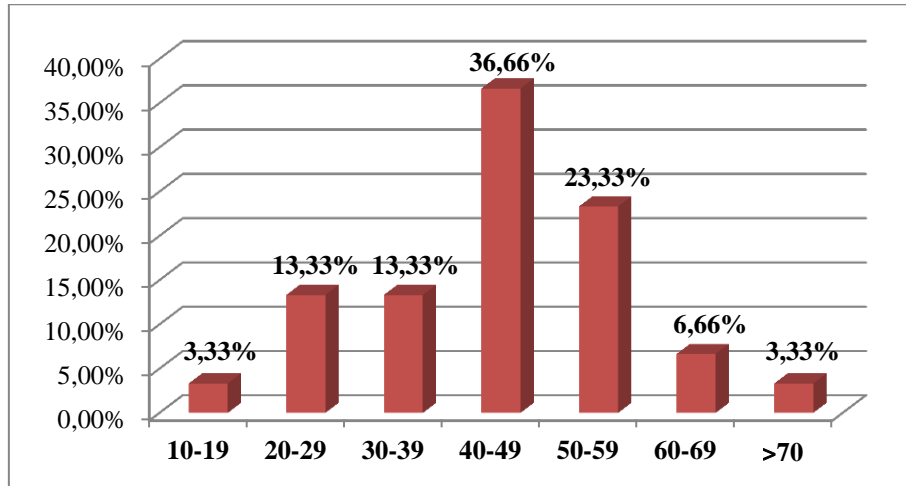


Figure 8 : Répartition des patientes selon l'âge.

Concernant la répartition des patientes selon les tranches d'âge **la figure 8** montre bien que l'apparition du cancer ovarien augmente proportionnellement avec l'âge. L'effectif maximal a été observé pour des femmes âgées de **40 à 49** ans avec 36,66 % des cas; ce qui coïnciderait avec la pré- ménopause ou ménopause.

En effet on a montré que les hormones hypophysaires LH et FSH sont augmentées, respectivement 5 à 15 fois après la ménopause. Ces changements, associés à la constatation d'une augmentation de l'incidence du cancer de l'ovaire à la même période ou retardée, ont conduit à évoquer un rôle étiologique hormonal hypophysaire dans la carcinogenèse ovarienne [21].

Il a été rapporté que des niveaux élevés de gonadotrophines entraînerait une augmentation de la stimulation des cellules épithéliales ovariennes par les œstrogènes, ce qui peut provoquer leur piégeage dans le tissu conjonctif et la formation de kystes d'inclusion subissant des transformations malignes [58-60].

Toutefois on remarque que les tumeurs ovariennes peuvent toucher n'importe quel femme quelque soit son âge comme le montrent bien les résultats de notre étude

(3,33 %, 13,33%, 13,33%, 23,33% 6,66 % et 3,33%) respectivement pour les tranches d'âge ([10-19], [20-29], [30-39], [50-59], [60-69] et >70).

Deux cas ont été diagnostiqués à un âge très précoce : 15 ans (stade I) et 20 ans (Stade IV). On constate que pour ces jeunes patientes il existe un lien de parenté de 1^{er} et 2^{ème} degrés avec le cancer familial sein et /ou ovaire. En effet on a rapporté que les syndromes cancer sein/ovaire représentent 50 à 90 % des cancers héréditaires de l'ovaire [61] et que les tumeurs de l'ovaire chez l'enfant sont rare mais sont malignes dans 20 % des cas [62].

1.2. Répartition des patientes selon la situation familiale et nombre de grossesses

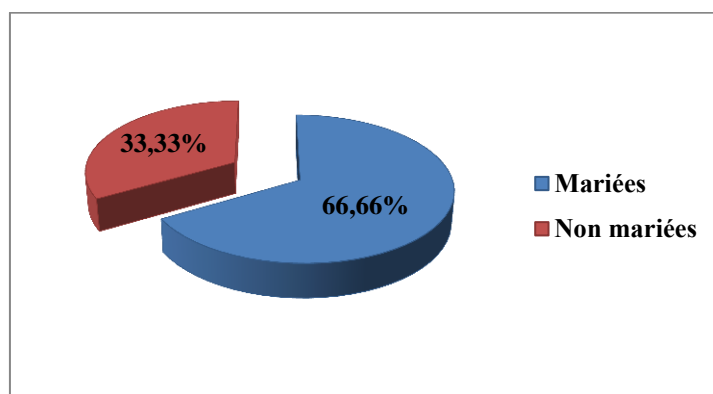


Figure 9 : Répartition des patientes selon la situation familiale.

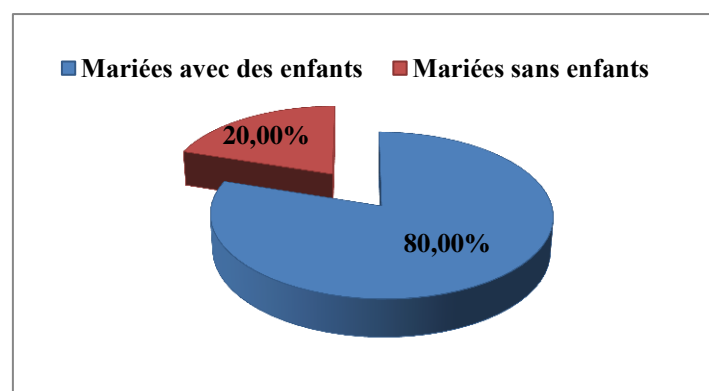


Figure 10 : Répartition des patientes selon le nombre de grossesses.

66,66% des patientes sont mariées. En revanche, 33,33% ne le sont pas ; parmi celles qui sont mariées 20% n'ont pas eu d'enfants. Parmi les patientes fécondes 37,5 % présentent un nombre de grossesse réduit. En effet, Chiaffarino *et al.* [63],

Whiteman *et al.* [64], La Vecchia *et al.* [65], Lopes *et al.* [66] ont rapporté que le risque du cancer de l’ovaire serait plus élevé pour les femmes n’ayant pas eu d’enfant (et dont l’ovulation n’a jamais été interrompue) ou qui ont eu leur premier enfant à un âge tardif, ou encore qui ont eu une stimulation de l’ovulation (entraînant alors des ovulations multiples) et même pour les femmes ayant une puberté précoce ou une ménopause tardive. À l’inverse, les femmes multipares ont un risque réduit de cancer de l’ovaire [63 - 66]. La théorie de Fathalla [27] suggère que le risque du cancer de l’ovaire augmente avec le nombre d’ovulations, du fait que chaque cycle ovarien fait subir à l’épithélium de l’ovaire un traumatisme dont il devra cicatrifier et plus les cicatrices sont nombreuses la survenue d'un cancer de l'ovaire serait risquée [27].

1.3. Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs oraux

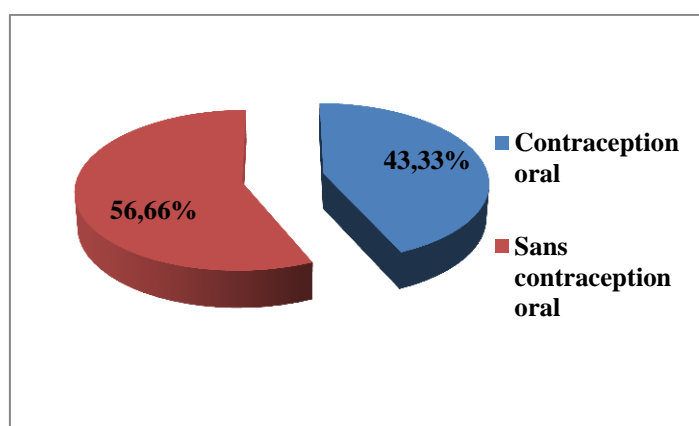


Figure 11 : Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs oraux

Sur l’ensemble de notre échantillon, **56,66%** de femmes s’avèrent ne pas prendre la pilule. En effet, il a été démontré que la prise de pilule contraceptive diminuerait de **70%** le risque de survenue du cancer si la pilule a été prise pendant plus de 6 ans [67, 68] et de **40 à 50%** pour les femmes ayant pris la pilule comparées à celles qui ne l’ont jamais prise [69, 70]. Il a été démontré également que l’utilisation des contraceptifs oraux même à faible dose confère une protection contre le développement du cancer ovarien [71].

Par ailleurs, si cet effet protecteur tend à diminuer avec le temps, il persiste néanmoins au-delà de 30 ans après l'arrêt de la pilule [72]. Ceci est aussi valable pour

les femmes présentant des antécédents familiaux par rapport à ce type de cancer [73]. Gross & Schlesselman [74]. Ont montré que les femmes qui ont une histoire familiale de cancer ovarien et qui utilisaient la contraception oestroprogestative pendant 10 ans pouvaient réduire leur niveau de risque du cancer de l'ovaire en dessous de celui des femmes sans histoire familiale et qui n'utilisaient pas la contraception oestroprogestative [74]. L'implication de la pilule dans la réduction du risque du cancer ovarien a été expliquée par le fait que son effet protecteur est dû à la diminution des taux des œstrogènes intra ovariens ce qui réduit la fréquence des ovulations et de ce fait réduit les mutations à la surface épithéliale ovarienne [75].

1.4. Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien

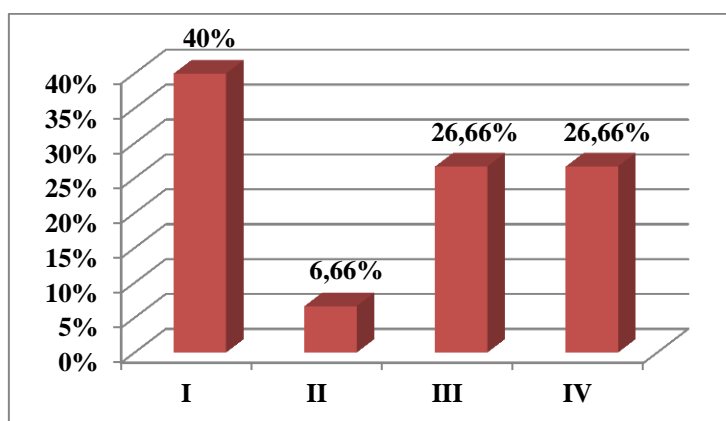


Figure 12 : Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien.

Pour la répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien **la figure 11** montre que 40 % des cas ont été diagnostiqués à un stade FIGO très précoce (stade I).

Ceci est dû probablement à la conscience et la réceptivité de la femme algérienne qui est devenue plus ouverte, réalise quotidiennement au moindre doute et au moindre signe des consultations cliniques et gynécologiques. D'autant plus les femmes ayants des antécédents familiaux de cancer ovarien pouvant faire craindre une forme héréditaire de cancer de l'ovaire sont généralement adressées en consultation d'oncogénétique avec suivi tous les six mois à un an par dosage du CA125 circulant et échographie endovaginale.

En outre **la figure 11** montre bien que ~ **53 %** des patientes ont été diagnostiquées à un stade très tardif (III, IV).

En réalité, le cancer de l'ovaire peut se développer pendant une longue période de temps sans qu'aucun signe ou symptôme ne se manifeste. L'absence de symptomatologie spécifique est due à ce que la cavité abdominale offre suffisamment d'espace pour qu'une tumeur s'y développe et prenne l'ampleur. Les symptômes apparaissent lorsque la masse commence à exercer une pression sur d'autres structures et organes, nuisant à leur fonctionnement normal [76, 77].

1.5. Répartition des patientes selon le facteur antécédent familial

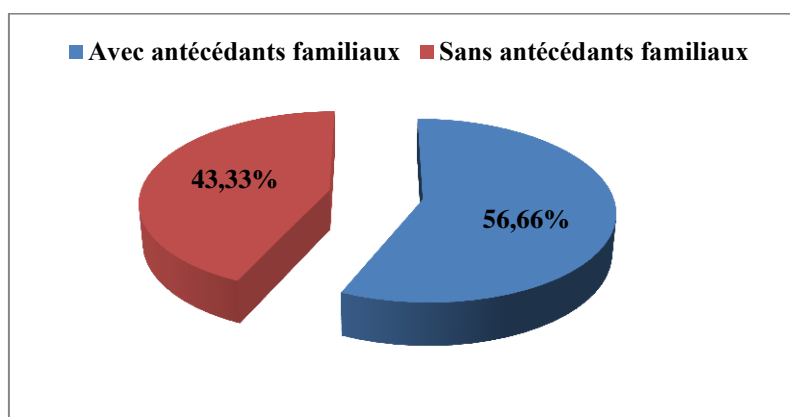


Figure 13 : Répartition des patientes selon le facteur antécédent familial.

Dans notre étude **56, 66 %** des patientes possèdent des antécédents familiaux. Cette fréquence est très élevée si on la compare à celle rapportée par la littérature où les formes héréditaires de ce type de cancer sont retrouvés dans 5% à 10% des cas [24]. Cependant certaines études réalisées sur des femmes juives d'origine ashkénaze ont rapporté une probabilité particulièrement élevée de porter une mutation héréditaire qui prédispose au cancer de l'ovaire. Parmi toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, jusqu'à 40 % des femmes juives ashkénazes présentent la mutation des gènes *breast cancer BRCA1* et/ou *BRCA2*, alors que cette mutation n'est retrouvée que chez 10 % de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

En général, on suppose qu'une femme dont une ou plusieurs parente au premier degré (mère, fille ou sœur) ont eu un cancer autre que le cancer ovarien présente un risque augmenté de développer ce cancer, alors qu'il est trois fois plus élevé si cette

femme présente des antécédents du cancer de l'ovaire [23]. Cette augmentation du risque est due à une prédisposition génétique. Les gènes de susceptibilité *BRCA1* et *BRCA2* sont fréquemment impliqués, et à un moindre degré les gènes du système de réparation des misappariements de l'ADN (gènes MMR pour MisMatch Repair) dans le cadre du syndrome de Lynch II ou syndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) [78, 79].

1.6. Répartition des patientes selon l'âge des premières règles

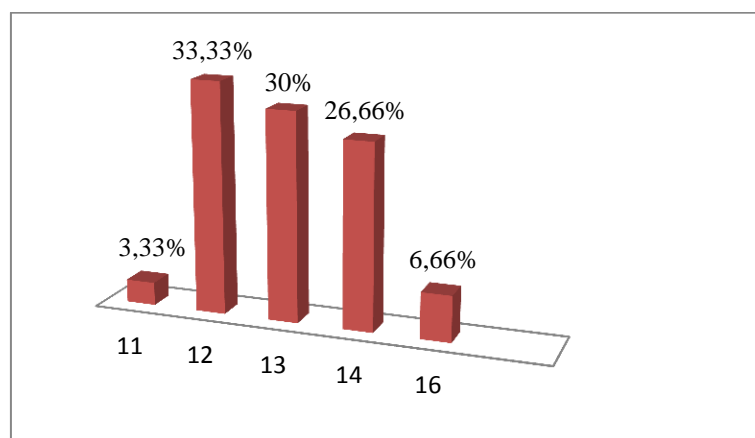


Figure 14 : Répartition des patientes selon l'âge des premières règles.

D'après notre étude la majorité des patientes ont présenté leurs premières règles entre **12 et 14 ans (~90%)**. Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées dont le but de déceler la relation entre l'âge des premières règles et le risque de développer un cancer ovarien. Ces études ont rapporté un risque élevé de ce type de cancer pour des femmes ayant leurs ménarches à 12 ans par rapport aux femmes ayant leurs ménarches au delà de 14 ans [80,81]. Cette association inverse entre l'âge des premières règles et le cancer ovarien serait attribuée à la théorie de l'ovulation incessante.

2. Etude génétique

2.1. Profils RFLP obtenus :

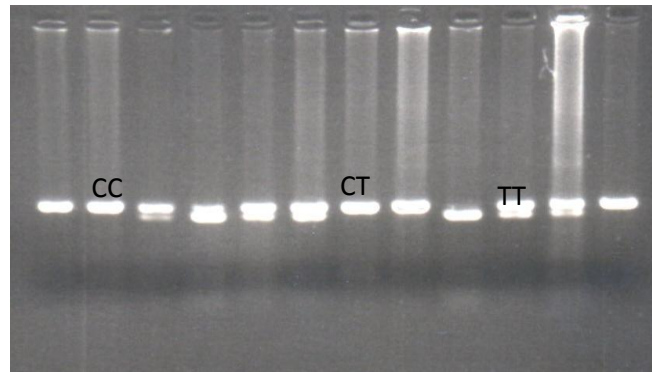


Figure 15 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3 %) des fragments issus du clivage par *HinfI* présentant différents génotypes d'MTHFR.

Les fragments d'ADN obtenu sont de :

- 198 pb en cas d'absence de la mutation et les fragments d'ADN amplifiés et digérés apparaissent sur le profil électrophorétique sous forme d'une seule bande qui correspond au type homozygote sauvage (CC).
- 175 pb s'il y a mutation et les fragments d'ADN apparaissent sur le profil électrophorétique sous forme d'une seule bande qui correspond au type homozygote muté (TT).
- Les deux bandes ensemble de 175 pb et 198 pb, correspondent au type hétérozygote (CT) **Figure 14**.
- Une bande de 23 pb qui n'est pas visible sur le profil électrophorétique à cause de son intensité trop faible.

2.2. Répartition des fréquences génotypiques et association au risque du cancer ovarien

Tableau 5 : Fréquences génotypiques du polymorphisme C677T de la MTHFR parmi

témoins et patients et association au risque du cancer ovarien.

MTHFR C677T Genotype	Patients N= 12 N (%)	Témoins N=15 N (%)	OR	95% CI	p value*
-------------------------	----------------------------	--------------------------	----	--------	----------

CC	5	41,66	4	26,66	-	-	-
CT	6	50	10	66,66	0,48	0,07 -3,34	0.65
TT	1	8,33	1	6,66	0,80	0,01-43,61	0.52
CT + TT	7	58,33	11	73,32	0,43	0,06-2,77	0.52
C allèle	16	66,66	18	59,99	-	-	-
T allèle	8	33,33	12	39,99	0.53	0,08-3,38	0.70

*p- value non significatif si $p \geq 0,05$.

Le calcul des Odds ratio, de la p-valeur ainsi que des fréquences alléliques (Tableau 5) montre bien qu'il n'existe pas d'association entre le polymorphisme *MTHFR C677T* et le cancer ovarien. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Li *et al.* [82] et MA *et al.* [83] lors de méta-analyses respectivement réalisées sur 10 publications incluant 1158 cas et 1500 témoins et 13 études cas témoins incluant 5 932 patientes et 12 696 témoins.

Une autre méta-analyse a été réalisée en 2014 par Pu *et al.* [84] se rapportant sur 21 articles incluant 3493 patientes présentant le cancer ovarien et 3863 témoins a montré qu'il n'existe pas également d'association entre le cancer ovarien et le polymorphisme *MTHFR C677T*.

Par ailleurs, ces mêmes auteurs effectuant des analyses sur des sous groupes ethniques asiatiques et caucasiens ont rapporté l'implication du polymorphisme *C677T* dans la carcinogénèse ovarienne chez les femmes asiatiques. Ce risque se trouve plus accru pour des femmes de génotype TT.



CONCLUSION

Le cancer de l'ovaire est une maladie relativement rare mais grave et mortelle en raison de son diagnostic le plus souvent tardif. Il est donc important d'avoir un outil de diagnostic le plus précoce que possible permettant ainsi d'améliorer probablement le pronostic. Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés afin de déceler lequel est vraiment impliqué dans la carcinogénèse ovarienne.

Les résultats de notre étude ont montré que l'apparition du cancer de l'ovaire, augmente proportionnellement avec l'âge. L'effectif le plus élevé a été observé chez les femmes âgées entre 40 et 49 ans. Ce qui coïnciderait avec la pré- ménopause ou la ménopause.

Parmi nos patientes **33,33%** ne sont pas mariées; **20%** sont mariées et n'ont pas eu d'enfants. Parmi les patientes fécondes **37,5 %** présentent un nombre de grossesses réduit. Le risque du cancer de l'ovaire serait plus élevé pour les femmes n'ayant pas eu d'enfant (et dont l'ovulation n'a jamais été interrompue) ou qui ont eu leur premier enfant à un âge tardif, ou encore qui ont eu une stimulation de l'ovulation (entraînant alors des ovulations multiples).

Dans la population d'étude, **56,66%** des femmes s'avèrent ne pas prendre la pilule. Il a été démontré que l'utilisation des contraceptifs oraux même à faible dose confère une protection contre le développement du cancer ovarien. Même si cet effet protecteur tend à diminuer avec le temps, il persiste néanmoins au-delà de 30 ans après l'arrêt de la pilule.

Le taux des patientes diagnostiquées à un stade FIGO très avancé III ou IV est de 53%. Ceci s'explique par la situation anatomique profonde des ovaires qui rend les tumeurs très peu symptomatiques ou asymptomatiques à des stades précoces. Associé au fait que les ovaires sont difficiles à examiner, explique bien la découverte du cancer ovarien à des stades souvent évolués.

Les antécédents familiaux sont retrouvés chez **56,66 %** des patientes. En réalité, La présence d'antécédent d'une ou plusieurs parentes au premier degré de la maladie, ou d'autres cancers tel que le cancer du sein, de l'utérus ou du colon augmente considérablement le risque de développer le cancer ovarien.

La quasi-totalité (~ **90%**) des patientes ont eu leurs premières règles entre **12 et 14 ans**. Plus l'âge des premières règles est tardif, plus le risque du cancer ovarien est élevé. Cette association inverse entre l'âge des premières règles et le cancer ovarien serait attribuée à la théorie de l'ovulation incessante.

Les résultats de l'étude génétique réalisée sur 12 patientes ont infirmé le lien entre le polymorphisme *MTHFR C677T* et le cancer ovarien. Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux rapportés par la littérature où les analyses des sous-groupes selon l'origine ethnique d'Asie et du Caucase ont rapporté l'implication du polymorphisme *C677T* dans la carcinogénèse ovarienne chez les femmes asiatiques.

En perspectives

- Pour mieux évaluer s'il y a association ou non entre polymorphisme *MTHFR C677T* et le cancer de l'ovaire il serait plus judicieux d'étudier en plus de ce polymorphisme d'autres variants génétiques dans la voie du métabolisme des folates en utilisant une plus grande population d'étude.
- Etablir une étude cytogénétique visant la recherche d'anomalies du chromosome 12 chez les patientes atteintes du cancer ovarien.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hammouda D. *et al.*, (2012). Registre des tumeurs d'Alger, Algérie, Institut national de sante publique (Ed), 36p.
- [2] Uhrhammer N. *et al.*, (2005). Quelle place tiennent les gènes BRCA1 et BRCA2 dans les risques héréditaires de cancer de l'ovaire ?, Les cancers de l'ovaire. *Oncologie*, 7 : 526-530.
- [3] Sueblinvong T & Carney MEC. (2009). Current Understanding of Risk Factors for Ovarian Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 10: 67-81.
- [4] Terry KL. *et al.*, (2010). MTHFR polymorphisms in relation to ovarian cancer risk *Gynecologic Oncology*, 119: 319-324.
- [5] Wainsten JP., (2012). Larousse médical, Larousse (Ed), France, 1113p.
- [6] Weir J. *et al.*, (2011). Anatomie du corps humain. Atlas d'imagerie, Elsevier Masson(Ed), France, 249 p.
- [7] Ramé A. & Théron S. (2009). Anatomie et physiologie, Elsevier Masson (Ed), France, 318p.
- [8] Maillet M. *et al.*, (2001). Histologie 2^{ème} édition, PICCIN NUOVA (Ed), Padoue Italie 485p.
- [9] Leeson TS. & Leeson CR. (1980). Histologie 2^{ème} édition, Masson(Ed), Paris France, 531p.
- [10] Poirier J. & Ribadeau dumas JL. (1994). Abrégé d'histologie 4^{ème} édition, Médecine-Sciences Flammarion(Ed), Paris, 205p.
- [11] Guénard H. *et al.*, (1996). Physiologie Humaine, pradel (Ed), Paris France.
- [12] Heath JW. *et al.*, (2008). Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather, De Boeck université (Ed), Bruxelles Belgique , 432p.
- [13] Fang H. *et al.*, (2001). Structure-activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic, and environmental estrogens. *Chem.Res.Toxicol*, 14 : 280-294.
- [14] Brooker C., (2001). Le corps humain : étude, structure et fonction, De Boeck université(Ed), Bruxelles Belgique, 525p.
- [15] Engelmann P., (1983). Gynécologie hormonale, Maloine (Ed) : 197-210.
- [16] Henne G., (1996). La fonction ovarienne : Biochimie humaine/Introduction Biochimique à la médecine interne, De Boeck & Larcier s.a (Ed), Belgique, 792p.
- [17] LANSAC J., (1999). Gynécologie pour le praticien. 5^{ème} édition, Masson (Ed) : 173-186.
- [18] Pexa-Titti E. *et al.*, (2012). Ascite étiologie, investigations et traitement. *Forum Med Suisse*, 12 (49) : 951-954.

- [19] Ray L., (2004). Tumeurs ovariennes. Encyclopédie Orphanet .
- [20] Lotz, J.P. *et al.* , (1997). Cancer de l’ovaire. In : *Cancer : évaluation, traitement et surveillance*, Andrieu, J .M & Colonna P (Ed.), Paris.
- [21] Morr AK., (2005). Les aspects cliniques du cancer de l’ovaire. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 1 (4) : 10-12.
- [22] Ferlay J. *et al.*, (2013). Globocan 2012: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. *IARC CancerBase*, 1(11): p1.
- [23] Billiau A., (2014). Qu’est-ce que le cancer de l’ovaire ?, Cancer de l'ovaire : guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l’ESMO -v.2014.1, fourni par le Fonds Anticancer, 47p.
- [24] Jolissaint L. *et al.* , (2012). Formes héréditaires des cancers de l’ovaire. *Bulletin du Cancer*, 99 (4) : 453-462.
- [25] Negri E. *et al.*, (2003). Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 39 : 505-510.
- [26] Invs, Inserm, Francim, Hopitaux de Lyon. (2003). Évolution de l’incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice, France, InVS.
- [27] Fathalla M F., (1971). Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 298 : 163-169.
- [28] Baldi I. *et al.*, (2008). Cancer et environnement : expertise collective, Ed INSERM, 889 p.
- [29] Lacey JVJR *et al.*, (2006). Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*, 98: 1397-1405.
- [30] Kurian AW. *et al.*, (2005). Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors?. *Gynecologic Oncology*, 96 : 520-530.
- [31] Fasching PA. *et al.*, (2009). Role of genetic polymorphisms and ovarian cancer susceptibility. *Molecular Oncol*, 3: 171-181.
- [32] Pavlicek A. *et al.*, (2004). Evolution of the tumor suppressor BRCA1 locus in primates: implications for cancer predisposition. *Hum Mol Genet*, 13: 2737-51
- [33] Smith TM. (1997). Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1. *Genome Res*, 06: 1029-1049.
- [34] Verhoog LC. *et al.* , (1998) . Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*, 351 : 316-21.

- [35] Srivastava S. *et al.*, (1990). Germ-line transmission of a mutated P53 gene in a cancer-prone family with LiFraumeni syndrome. *Nature*, 348 : 747-749.
- [36] May PA.& Evelyne M. (1999). Rôles de P53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Revue Française des Laboratoires*, 1999 (311) : 35–42.
- [37] Vilotte J. *et al.* , (1996). Proctologie, ESTEM(Ed), Paris France, 637p.
- [38] Les cancers coliques familiaux sans polypose ou syndrome HNPCC. (2011). *Annales de Médecine Interne*, 152 (5): 317-321.
- [39]Rey JP. *et al.*, (2009). Recherche des mutations de KRAS dans les cancers colorectaux. *Caduceus express*, 11(3):p1.
- [40] Amado RG. *et al.*, (2008). Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (10): 1626-1634.
- [41] Coussy F. *et al.*, (2011). Intérêt du dosage du CA125 dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 39(5): 296-301.
- [42] Buamah P., (2000). Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol*, 75: 264-5.
- [43] Parson CDL ., (2009). Screening for ovarian cancer. *New Engl j Med*, 361: 170-177.
- [44] Goyette P. *et al.*, (1998). Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR).Mammalian genome. *Offic. J. Intern. Mammal. Gen. Soc.*, 9: 652-656.
- [45] Frosst P. *et al.*, (1995). A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 10:111-113.
- [46] Miner SE. *et al.*, (1997). Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism : an update. *Clin Biochem*, 30: 189-201.
- [47] Paz. *et al.*, (2002). Germ-Line Variants in Methyl-Group Metabolism Genes and Susceptibility to DNA Methylation in Normal Tissues and Human Primary Tumors. *Cancer Res*, 62 (15) : 4519-4524.
- [48] Robien K. & Ulrich CM. (2003). 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk. *Am J Epidemiol*, 157: 571-582.
- [49] Selzer RR. *et al.*, (2003). Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *New Eng. J. Med.* 349: 45-50.
- [50] Semenza JC. *et al.*, (2003). Breast cancer risk and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism. *Breast Cancer Res Treat*, 77: 217-223.

- [51] Weisberg IS. *et al.*, (2001). The 1298A>C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis*, 156: 409-415.
- [52] Szczeklik A. *et al.*, (2001). Mutation 1298A>C of methylenetetrahydrofolate reductase: risk for early coronary disease not associated with hyperhomocysteinemia. *Am J Med Genet*, 101: 36-39.
- [53] Schwahn B. & Rozen R. (2001) . Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. *Am J Pharmacogenomics*, 1: 189-201.
- [54] Belghiti L. *et al.* , (2002). Diagnostic des cancers de l'ovaire = Ovarian cancer diagnosis, *Espérance médicale*, 9 (89) : 642-645.
- [55] Taieb S. & Vennin P. (2011). Dépistage du cancer de l'ovaire : le point en 2011. *Femme*, 97 : in press.
- [56] Mazon J. *et al.*, (2008). *Techniques d'irradiation des cancers : La radiothérapie conformationnelle*, Maloine (Ed), Paris, 428 p.
- [57] Poveda VA & Casado HA. (2002). Treatment of ovarian cancer. *Clin. Trans. Oncol*, 9 (11): 308-16.
- [58] Hanna L., (2006). Prevention of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 20 : 339-362.
- [59] Zheng H. *et al.*, (2007). Hormonal therapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 17: 325-338.
- [60] Brown SB. & Hankinson SE. (2015). Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial cancers. *Steroids*, 99 : 8-10.
- [61] Colombo N. *et al.*, (2006). Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 60 : 159-79.
- [62] Crouet H. *et al.*, (1985). Hyperplasie kystique lutéinisée des ovaires au cours d'une grossesse normale. *J. Gynécol. Obst et Biol*, 14 : 613-618.
- [63] Chiaffarino F., *et al.*, (2001). Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* , 12 : 337-341.
- [64] Whiteman DS., *et al.*, (2003). Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12: 42-46.
- [65] La Vecchia C. *et al.*, (2006). Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev*, 15: 117-124.

- [66] Lopes P., *et al.*, (2015). Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer de l'ovaire. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité*, 43 : 324-328 .
- [67] Hennessy BT. *et al.*, (2009). Ovarien Cancer. *The Lancet*, 374 : 1371-1382.
- [68] Maitre S., (2005). Actualité en endocrinologie de la reproduction. *Endocrinologie*, 2: 198-208.
- [69] Purdie D. *et al.*, (1995). Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer : an australian case-control study. *Int.J.Cancer*, 62 : 678-684.
- [70] Rosenberg L. *et al.*, (1994). A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J. Epidemiol*, 139 : 654-661.
- [71] Royar J. *et al.*, (2001). Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int. J. Cancer*, 95: 370-374.
- [72] [Eustache I.](#), (2008). [Pilule contraceptive : avantages, risques et inconvénients.](#) *The Lancet*, 371 : 303-14.
- [73] Narod SA. *et al.*, (1998). Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary ovarian cancer clinical study group. *N. Engl. J. Med*, 339 : 424-428.
- [74] Gross TP. & Schlesselman JJ. (1994). The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 83 : 419-24.
- [75] Pike MC & Spicer DV. (2000). Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. *Endocr. Relat. Cancer*, 7 : 73-83.
- [76] Argento M. *et al.*, (2008). Le cancer de l'ovaire et les perspectives d'amélioration de la précocité du diagnostic. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*, 23 (5) : 251-259.
- [77] Dauplat J., (2011). Prise en charge du cancer de l'ovaire. *Cancer/Radiothérapie*, 5(1) : 149-161.
- [78] Grase E. *et al.*, (2001). Microsatellite instability, MLH1 promoter hypermethylation, and frame shift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer*, 92 : 2829-2836.
- [79] Wenham RM. *et al.*, (2003). Polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 9: 4396-4403.
- [80] Sueblinvong T. & Carney ME. (2009). Current Understanding of Risk Factors for Ovarian Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 10: 67-81.
- [81] Gong TT. *et al.*, (2013). Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*, 132 (12): 2894-2900.

[82] [Li C.](#) *et al.*, (2013). Folate intake and MTHFR polymorphism C677T is not associated with ovarian cancer risk: evidence from the meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 40 (12):6547-60.

[83] [Ma C.](#) *et al.*, (2013). The association between MTHFR C677T polymorphism and ovarian cancer risk: a meta-analysis of 18,628 individuals. *Mol Biol Rep.* 40(3): 2061-8.

[84] [Pu D.](#) *et al.*, (2014). Association between MTHFR gene polymorphism and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of the literature. *Curr Pharm Des.* 20 (11): 1632-8.

Webographie

[1w] Qu'est-ce que le cancer de l'ovaire?, <http://ovariancancerday.org/fr/about-ovarian/>, consulter le 2/05/2015, 11:20:50.

[2w] Près de 2000 algériennes atteintes de cancer de l'ovaire chaque année
<http://www.dziriya.net/forums/sujet-sante.php?p=527836&l=1&topic=-pres-de-2000-algeriennes-atteintes-de-cancer-de-l%92ovaire-chaque-annee>, consulter le 2/05/2015, 13:06:30.

[3w] Gene *MTHFR*, <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR>, consulter le 13/06/2015, 15:10:20.



ANNEXES

Annexe 1 :

Tableau 1 : Classification FIGO et correspondance TNM des tumeurs ovariennes [20].

Stades FI G O	Classification TNM	
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
IB	T1b	Tumeur des deux ovaires, capsule intacte
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou lavage péritonéal
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	T3 et /ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou Adénopathies métastatiques régionales
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2cm

IIIC	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales > 2cm et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases Péritonéales)

Annexe 2 :

Questionnaire

Date de prélèvement :.../.../.....

N° de patiente :

Nom :

Prénom :

Age :ans

Poids :kg

Profession :

Age de diagnostic :

Marqueurs biologiques :

- CA125
- ACE
- Autre

Examens :

- Biopsie
- Echographie
- Scanner
- IRM

Traitements :

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Traitement adjuvant

Histologie :

- Classification TNM
- D'autres tumeurs: oui non

Antécédent familial : oui non

- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : **la pelote d'ADN se forme** visible à l'œil nu. (Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube eppendorf stérile.

Solubilisation de l'ADN :

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jours).
- Par le moyen du rapport de DO 260 nm/ DO 280 nm, la pureté de l'ADN est déterminée en indiquant la contamination de l'ADN par les protéines ou par les ARN.

Annexe 4 :

Tableau 2 : Préparation du milieu réactionnel de PCR pour MTHFR :

PCR	MIX	X Nombre d'échantillons	Quantité µl
H2O	35,2µl		
Tampon 10 X sans mg cl2	5µl		
Dntp 2mM	5µl		
MgCl2 25 mM (1,5 mM)	3µl		
Oligo F (100 pmol/ µl)	0,2µl		
Oligo R (100pmol/µl)	0 ,2µl		
Taq polymérase	0,4µl		

Dans l'eppendorf :

- 2µl ADN de chaque échantillon + 49µl Mix
- Le blanc : 2µl d'eau distillée + 49µl Mix

Le thermocycleur : avant de placer les plaques PCR dans le thermocycleur on ajoute une goutte d'huile dans chaque puit afin d'éviter l'évaporation du contenu des puits.

Le thermocycleur est programmé pour l'MTHFR :

Tableau 3 : Programmation des cycles de PCR

Nombre de cycle	Etape	Température	Durée
X1	Dénaturation	94 °C	5min
X30	Dénaturation	94 °C	30s
	Hybridation	65°C	30s
	Elongation	72 °C	40s
		72 °C	10min

Préparation du gel d'agarose 2%:

- 2 g d'agarose + 100 ml de TBE (1X) + 10µl BET (Bromure d'Etidium)

Annexe 5 :

Tableau 4 : Préparation du milieu de digestion par l'enzyme *Hinf I*

Milieu de digestion	Quantité en µl	X Nombre d'échantillons	Totale
H2O	4		
Tampon 10 x	5		
Hinf I	1		
BSA (Bovine sérum albumine)	0,2		

- 30 µl du produit PCR +10 µl du Mix
Mettre à l'étuve pendant 3h à 56 °C

Préparation du gel d'agarose 3%

3 g d'agarose + 100 ml TBE 1X + 10 µl BET (Bromure d'etidium)

ملخص

أجريت دراسات إحصائية وجينية على مرضى مصابين بسرطان المبيض في مراحل مختلفة بهدف الكشف عن عوامل الخطر الأكثر تورطاً في ظهور هذا النوع من السرطان و كذا تأكيد أو إلغاء العلاقة بين تعدد الأشكال الجينية MTHFR C677T و سرطان المبيض .

أظهرت النتائج ما يلي :

- ظهور سرطان المبيض يتزايد بشكل متناسب مع التقدم في السن، وقد لوحظ أن النسبة القصوى كانت لنساء متوسط عمرهن 45 عاماً، وهو ما يتزامن مع مرحلة ما قبل انقطاع الطمث أو سن اليأس.
- هذا الخطر يزيد عند النساء اللواتي لم تنجب الأطفال أو اللاتي أنجبن أول أبنائهن في سن متأخرة أو اللاتي لديهن عدد محدود من الحمل.
- أخذ حبوب منع الحمل يبدو أنها تمنح الحماية ضد الإصابة بسرطان المبيض، 56.66 في المائة من النساء اتضح عدم تناولهن حبوب منع الحمل.
- نظراً للتشخيص الذي عادة ما يكون في وقت متأخر (حوالي 53 % من النساء المرضي لديهن ورم حاد الخطورة).
- نسبة الاستعداد الوراثي العائلي تصل الى 56.66%. وجود تاريخ عائلي يزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بسرطان المبيض.
- أغلبية المريضات بلغن سن المحيض ما بين سن 12 و 14 عاماً (حوالي 90 %). كلما كان سن الحيض في وقت مبكر ، كان خطر الإصابة بسرطان المبيض مرتفع، وهذه العلاقة العكسية تنسب لنظرية الإباضة المتواصلة.
- أظهرت الدراسة الوراثية التي أجريت على 12 مريضاً أنه لا يوجد أي ارتباط بين تعدد الأشكال MTHFR C677T و سرطان المبيض.

MTHFR الوراثة الخطر، علم عوامل المبيض، : سرطان المفتاحية الكلمات

Abstract

Epidemiological and molecular studies have been conducted on patients affected by ovarian cancer in order to identify the most common risk factors and to investigate the association between the polymorphism *MTHFR C677T* and the risk of ovarian cancer. The results showed that:

- The appearance of ovarian cancer, increases proportionally by age. The maximal frequency is observed for an average age of 45 years, which coincides with the pre-menopause or menopause.
- This risk would be increased for nulliparous women, for those who had a late age at first birth or for those who had a reduced number of pregnancies.
- The use of oral contraceptives appears to confer protection against the development of ovarian cancer, 56.66% of women's prove not to take the pill.
- Because the diagnosis which is usually late, 53% of patients had presented high tumor aggressiveness.
- Familial predisposition were 56.66%. The presence of a family antecedent greatly increases the risk of developing ovarian cancer
- The majority of patients had their first period between 12 and 14 years (90%). There is an inverse association between menarcheal age and the risk of ovarian cancer.

- The genetic studies established on 12 patients showed that there is no association between *MTHFR C677T* polymorphism and ovarian cancer.

Key words : Ovarian Cancer, risk factors, MTHFR.

Etude statistique et moléculaire du cancer de l'ovaire

NATURE DU DIPLOME : Master II en Génétique Moléculaire.

Résumé

Des études statistiques et génétiques ont été réalisées sur des patientes atteintes du cancer ovarien à différents stades afin de déceler les facteurs de risque les plus incriminés dans l'apparition de ce type de cancer ainsi qu'affirmer ou infirmer l'association entre le polymorphisme du gène *MTHFR C677T* et le cancer de l'ovaire. Les résultats ont montré que :

- L'apparition du cancer ovarien, augmente proportionnellement avec l'âge. L'effectif maximal a été observé pour une moyenne d'âge de **45 ans**, ce qui coïnciderait avec la pré- ménopause ou la ménopause.
- Ce risque serait plus accru pour les femmes nullipares, ou pour celles qui ont eu leur premier enfant à un âge tardif, ou encore pour celles qui ont eu un nombre de grossesses réduit.
- la prise de pilule contraceptive semble conférer une protection contre le développement du cancer ovarien, **56,66%** de femmes s'avèrent ne pas prendre la pilule.
- Suite au diagnostic qui est généralement tardif, ~ **53%** des patientes ont présenté une forte agressivité tumorale.
- La prédisposition familiale est de **56,66%**. La présence d'antécédents familiaux augmente considérablement le risque de développer le cancer ovarien.
- la majorité des patientes ont présenté leurs premières règles entre **12 et 14 ans (~90%)**. Plus l'âge de premières règles est précoce, plus le risque du cancer ovarien est élevé.
- l'étude génétique établie sur 12 patientes a montré qu'il n'existe pas d'association entre le polymorphisme *MTHFR C677T* et le cancer ovarien.

Mots Clés : Cancer de l'ovaire, facteurs de risque, MTHFR.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie et génétique moléculaire **CHUC**.

Jury d'évaluation :

Président du jury : SATTI. D (Pr. UFMC)
Rapporteur : CHAOUIN (M.C. UFMC)
Examineurs : SEMMAM O (M.A UFMC)

Date de soutenance: 30/06/2015

