



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : 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*

Intitulé :

Polymorphisme G135C du gène *RAD51* et cancer des ovaires : méta-analyse

Présenté et soutenu par : BOULOUDNINE Salsabil

Le : 23/09/2021

SEGUENI Hadil

Jury d'évaluation :

Président : CHELLAT Djalila (Prof. Université des frères Mentouri, Constantine 1)

Encadreur : CHAOUI Naouel (Prof. Université des frères Mentouri, Constantine 1)

Examineur : REZGOUN Med Larbi (MCA. Université des frères Mentouri, Constantine 1)

Année universitaire

2020-2021

Remerciements

Au nom de Dieu, le Miséricordieux

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

Nous tiens à adresser notre plus profonde reconnaissance et nos plus sincères remerciements...

A Notre professeur Madame CHAOUI N,

Pour avoir acceptée d'être la directrice de ce mémoire et pour sa générosité et la grande patience dont elle a su faire preuve. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos soutiens, durant ce travail. Merci aussi pour l'ensemble de vos enseignements, tout au long de cette année d'étude, malgré toutes vos circonstances difficiles.

A nos professeurs Madame et Monsieur REZGOUNE,

Merci beaucoup d'avoir acceptées nous soutenir et nous aider à mener à bien ce travail malgré le temps limité. Merci beaucoup nos chers professeurs, pour vos efforts de lecture et de correction ce travail, et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour

A Monsieur HIRECHE Ahmed

Nous vous remercions vivement pour votre aide précieuse dans la réalisation des techniques de biologie moléculaire.

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 Constantine 1.

Dédicaces

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents, source de vie, d'amour et d'affection, la lumière de ma vie, aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'ai pour vous. Je prie le bon Dieu de les garder en bonne santé pour une longue vie, et m'aide à être toujours leur fierté.

A mes frères et sœurs, source de joie et de bonheur, que j'aime infiniment, pour leur soutien moral et leur présence à mes côtés.

A la mémoire de mes grands-pères et ma grand-mère Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, que Dieu le miséricordieux vous accueille dans sans éternel paradis...

A toutes ma famille source d'espoir et de motivation.

A toutes les personnes qui m'ont soutenue et ont contribué à ma joie que ce soit de près ou de loin.

A tous mes amis, tout particulièrement Salsabil, ma chère amie avant d'être le binôme de mémoire qui m'a soutenue toute au long de ce travail.

SEGUENI HADIL

Dédicaces

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce modeste travail :

*A mes très chers parents **Faouzia et Mohamed**, source de vie, d'amour et d'affection, la lumière de ma vie, aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'ai pour vous. Je prie le bon Dieu de les garder en bonne santé pour une longue vie, et m'aide à être toujours leur fierté.*

*A mes frères **Bilal, Hazar et ma sœur Noor El Houda**, source de joie et de bonheur, que j'aime infiniment, pour leur soutien moral et leur présence à mes côtés.*

A toutes ma famille source d'espoir et de motivation.

A toutes les personnes qui m'ont soutenue et ont contribué à ma joie que ce soit de près ou de loin.

*A tous mes amis, tout particulièrement **Hadil**, ma chère amie avant d'être le binôme de mémoire qui m'a soutenue toute au long de ce travail.*

BOULOUNINE SALSABIL

Tables des matières

Remerciements et dédicaces

Tables des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Rappel physiologique et anatomo-histologique 3

I. Rappel Anatomique..... 3

I.1. Description générale (L'appareil génital féminin)..... 3

I.2. Les ovaires..... 3

I.3. Le trompe de Fallope..... 4

I.4. L'utérus..... 5

I.5. Le vagin..... 5

II. Rappel Histologique..... 5

II.1. La zone corticale..... 5

II.1.1 L'épithélium ovarien (capsule) 5

II.1.2 L'albuginée..... 5

II.1.3 Le stroma corticale..... 6

II 2. La zone médullaire..... 6

III. Fonctionnement et physiologie des ovaires..... 6

III.1. L'ovogenèse..... 6

III.2. La folliculogenèse..... 7

III.3. La stéroïdogénèse..... 8

III.4. Contrôle de la fonction ovarienne..... 9

Chapitre 2 : Facteurs de risques et épidémiologie des cancers ovariens 11

I. Epidémiologie du cancer des ovaires..... 11

II. Facteurs de risque..... 12

II.1. Le vieillissement..... 12

II.2. Activité reproductrice..... 13

II.3. L'IMC, le poids, la taille..... 13

II.4. Les facteurs environnementaux..... 13

II.5. Les facteurs génétiques..... 13

III. Les Facteurs préventifs.....	14
IV. Classification des cancers ovariens.....	14
Chapitre 3 : Génétique de tumeurs ovariennes	15
I. Les gènes impliquent dans le cancer des ovaires.....	15
I.1. Les gènes <i>BRCA</i>	15
I.2. Le gène (protéine) <i>P53</i>	16
I.3. Les gènes <i>MMR</i> (DNA Mismatch Repair)	16
I.4. Les gènes <i>RAS</i>	17
I.5. Les gènes <i>XPC</i>	17
II. Gène d'intérêt : gène <i>RAD51</i>.....	17
II.1. Localisation de <i>RAD51</i>	18
II.2. Mécanisme de <i>RAD51</i>	18
II.3. Polymorphisme de <i>RAD51</i>	18
III. Profil cytogénétique de tumeurs ovariennes.....	20
Chapitre 4 : Rappel sur les symptômes, la prise en charge diagnostique et thérapeutique et les traitements du cancer des ovaires	21
I. Symptômes.....	21
II. Prise en charge diagnostique.....	21
III. Traitements.....	22
Partie pratique : Méta-analyse	24
Méta-analyse	24
I.1. Stratégie de recherche.....	24
I.2. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés.....	24
I.2.1. Critères d'inclusion.....	24
I.2.2. Critères d'exclusion.....	24
I.3. Extraction d'informations.....	25
I.4. Analyse statistique.....	25
Résultats et discussion.....	33
Conclusion et perspectives.....	38
Références bibliographiques.....	39
Résumés	

Liste des abréviations

A :	androstènedione.
ADN :	Acide désoxyribonucléique.
ARN :	Acide RiboNucléique.
BRCA :	Breast cancer
BRIP1 :	<i>BRCA1</i> Interacting Helicase 1
CA125 :	Cancer-Antigen 125.
DHEA :	Déhydroépiandrostérone.
DHT :	Dihydrotestostérone.
E1 :	OEstrone.
E2 :	OEstradiol.
E3 :	Oestriol.
EDTA :	acide éthylène diamine tétra-acétique
EXO1 :	Exonucléase 1
FAP :	Fraction Attribuable dans la Population
FIGO :	Fédération internationale de gynécologie et obstétrique.
FSH :	Hormone Stimulant le Follicule.
GnRH :	Gonadotropin releasing hormone.
IC :	Intervalle de Confiance
IMC :	Indice de masse corporelle
IRM :	Imagerie par résonance magnétique.
kDa :	Kilo dalton.
LH :	Hormone Lutéinisante
MMR :	<i>DNA MisMatch Repair</i>
NaCl :	Chlorure de sodium.
NER :	nucleotide excision repair
OR :	Odd ratio
PCR :	Réaction en chaîne par polymérase.
PET- scan :	position emission tomography.
PFR :	Proportion Facteur de Risque
P53 :	Protéine 53.
p :	Bras petit du chromosome
q :	Bras long du chromosome.
RAS :	Sarcome du rat
RE :	Risque chez les exposés
RNE :	Risque chez les non-exposés
RR :	Risque Relatif
SDHEA :	Sulfate de déhydro épiandrostérone
SDS :	sodium dodecyl sulfate
T :	Testosterone.
TNM :	Tumeur Node Metastase.
XPC :	<i>Xeroderma Pigmentosum, Complementation group C.</i>

Liste des tableaux

Tableau 01 :	Classification FIGO et correspondance TNM des tumeurs ovariennes	14
Tableau 02 :	Les traitements recommandés en fonction du stade et du grade du cancer.....	23
Tableau 03 :	Principaux caractéristiques des 15 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.....	27
Tableau 04 :	Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la population caucasienne	32
Tableau 05 :	Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la population indienne.....	33
Tableau 06 :	Calculs statistiques des fractions attribuables à tout le monde.....	33

Liste des figures

Figure 01 :	Appareil génital féminin.....	3
Figure 02 :	L'anatomie de l'ovaire.	4
Figure 03 :	les phases de l'ovogénèse.	7
Figure 04 :	Complexe hypothalamo-hypophyse-gonade chez la femelle	10
Figure 05 :	Nombre de nouveaux cas en 2020, les deux sexes, tous âges.....	11
Figure 06 :	Nombre de décès en 2020, les deux sexes, tous âges.....	12
Figure 07 :	Nombre de nouveaux cas en 2020 femmes, tous âges.....	12
Figure 08 :	Modèle pour les fonctions Rad54 en recombinaison homologue.	19
Figure 09 :	Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins de notre méta-analyse.	30

Introduction

Le cancer est l'une des maladies mortelles les plus courantes, qui résulte d'interactions complexes entre des facteurs environnementaux et génétiques. De plus en plus d'études se sont intéressées au rôle des polymorphismes des gènes dans l'étiologie des cancers. Ainsi, le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) pourrait jouer un rôle important dans la cancérogenèse (**Cheng *et al.*, 2014**).

Le cancer de l'ovaire est l'un des cancers gynécologiques les plus mortels dans le monde (**Geetanjali & Minakshi, 2019**). Bien qu'il ne présente que 3% de tous les cancers féminins, son taux de mortalité est extrêmement élevé ce qui en fait la 5^{ème} cause de décès par cancer chez la femme (**Globocan, 2020**).

Selon les estimations mondiales globales du cancer, 313,959 femmes à travers le monde sont diagnostiquées avec le cancer des ovaires en 2020, et au moins 207,252 femmes sont décédées de ce type de cancer. En Algérie, près de 1042 algériennes ont été atteintes de ce type de cancer en 2020 avec un nombre de décès de 685. Il ne représente que 3,4% de l'ensemble des cancers féminins de notre pays (**Globocan, 2020**).

Le cancer des ovaires est une maladie multifactorielle dans laquelle interviennent à la fois plusieurs facteurs acquis et environnementaux (patrimoine génétique, nulliparité, nombre total d'ovulation, nutrition, hormones, contraceptifs oraux ...) (**Sumanazekera *et al.*, 2018**). Cependant, le facteur de risque le plus important dans la survenue de ce type de cancer est d'origine génétique. En effet, 90% des cancers ovariens s'avèrent sporadiques et dans 10% des cas, ils surviennent dans un contexte de prédisposition génétique qui sont souvent liés à une mutation des gènes *BRCA1* (BREast Cancer 1) ou *BRCA2* (BREast Cancer 2), ou à des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN (MMR : DNA MisMatch Repair genes) (**Billiau, 2014**).

Il est nécessaire de rappeler également que l'intégrité de l'ADN est constamment menacée soit par des activités métaboliques ou par des facteurs environnementaux. Dans ce sens, des systèmes de réparation de l'ADN ont été élaborés par les cellules pour maintenir l'intégrité génomique en contournant les menaces posées par les lésions de l'ADN. Une déficience dans les voies de réparation de l'ADN pourrait rendre ces lésions non réparées ou mal réparées, entraînant éventuellement une instabilité du génome ou des mutations pouvant contribuer directement au cancer.

Parmi les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, le gène RAD51, un homologue de *recA* chez *Escherichia coli*, cartographié en 15q15.1 chez l'homme (**Shinohara *et al.*, 1993**).

En effet, plusieurs preuves ont montré que la protéine RAD51, régulée par la protéine BRCA2, possède un rôle irremplaçable dans le maintien de la stabilité génomique et la réparation des cassures double brin de l'ADN (**Lo et al., 2003**). Ces ruptures peuvent être causées par des radiations naturelles ou médicales. Elles se produisent également lors des divisions cellulaires : échanges de matériel génétique entre chromosomes (crossing-over). La protéine BRCA2 transporte la protéine RAD51 vers les sites endommagés de l'ADN dans le noyau cellulaire. RAD51 se lie ensuite à l'ADN endommagé et l'enveloppe dans une gaine protéique, ce qui est une première étape essentielle du processus de réparation. En plus de son association avec BRCA2, la protéine RAD51 interagit également avec la protéine codée par le gène *BRCA1*. Donc, ces trois protéines interagissent toutes pour maintenir la stabilité du génome humain (**Cheng et al., 2014**).

Selon plusieurs études, les variations génétiques de *RAD51* pourraient contribuer au développement de cancers (**Wang et al., 2014 ; Zhang et al., 2014**). Un polymorphisme fonctionnel d'un seul nucléotide, 135G/C (rs1801320), a été identifié dans la région 5' non traduite du gène *RAD51* et il a été rapporté qu'il affecte l'activité de transcription du gène (**Wang et al., 2010**).

Jusqu'à présent, diverses études épidémiologiques moléculaires ont été menées pour estimer l'association entre le polymorphisme *RAD51* 135G/C et le risque de divers cancers y compris le cancer ovarien (**Cheng et al., 2014 ; Zhao et al., 2014 ; Hu et al., 2015**). Cependant, les résultats n'ont pas été concluants.

Objectif

Dans ce contexte, nous avons mené une recherche détaillée sous forme de méta-analyse regroupant 10552 sujets dont 4165 cas souffrant de cancers ovariens de différents stades et grades et 6387 témoins présumés sains. Les individus étaient originaires de plusieurs pays différents à travers le monde, et ont été classés en trois populations bien distinctes : asiatique, caucasienne et mixte afin d'évaluer l'association entre le polymorphisme *RAD51* 135G/C et le risque du cancer des ovaires.

Partie théorique

Chapitre 1: Rappel physiologique et anatomo- histologique

I. Rappel Anatomique

I.1. Description générale

L'appareil génital féminin est un ensemble des organes de la femme assurant la fonction de reproduction, il produit les gamètes (les ovocytes) et soutien la croissance de l'embryon (Wainsten, 2012) (Figure 01).

Il se compose de :

- Organes génitaux internes : ovaires, trompes utérines, utérus et vagin.
- Organes génitaux externes : vulve et glandes mammaires.

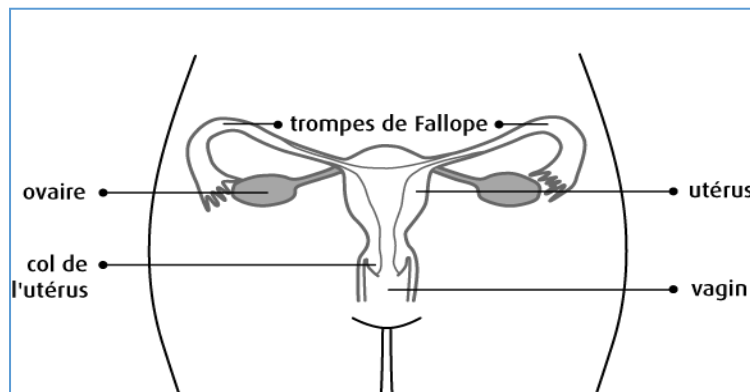


Figure 01 : Appareil génital féminin

(<https://www.cancer.ca/~media/CCE/4340/f755d42c07b7957527591625ecf72db3.png>)

I.2. Les ovaires

Les ovaires ou gonades féminines sont 2 glandes paires et symétriques assurant une double fonction :

- fonction exocrine (production des ovocytes).
- fonction endocrinien (production les hormones stéroïdes sexuelles : œstrogènes et progestatifs) (Martelli & Patte, 2003).

L'ovaire est situé dans la grande cavité péritonéale entre la paroi pelvienne, un peu au-dessous du détroit supérieur en arrière du ligament large. Il est situé un peu plus postérieur et plus bas chez la multipare par rapport à la nullipare (Mc carville *et al.*, 2001).

La forme de l'ovaire est ovoïde, un peu aplati, verticale et presque sagittale chez la multipare. Pendant la période d'activité génitale, l'ovaire mesure 3,5 cm de longueur, 2 cm de largeur, 1 cm d'épaisseur et pèse 8 grammes (Rame & Therond, 2009). Chaque ovaire comprend :

- deux faces ; externe et interne convexes.
- deux bords ; Postérieur convexe et antérieur épais, rectiligne.

- deux extrémités ou pôles : supérieur et inférieur (Merras-Salmio *et al.*, 2002).

L'ovaire a une consistance ferme, son aspect varie au cours des phases de la vie génitale. Avant la puberté, il est lisse et régulier. Cependant, pendant la période d'activité génitale, la surface de l'ovaire est mamelonnée par les follicules de de GRAAF évolutifs, leurs cicatrices, et un éventuel corps jaune. Après la ménopause, l'ovaire s'atrophie et les irrégularités cicatricielles s'atténuent (Plantaz *et al.*, 1992) (Figure 02).

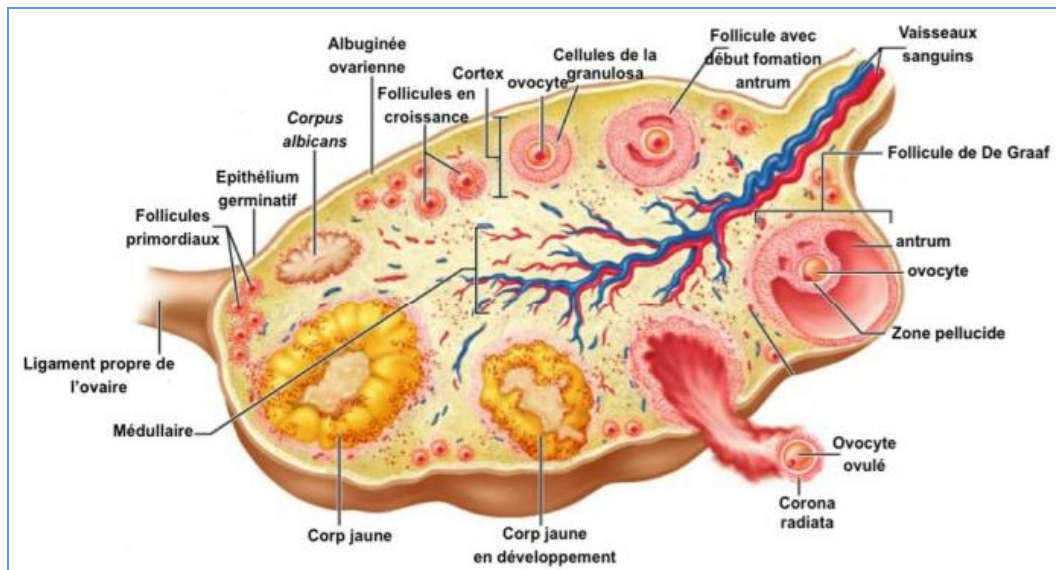


Figure 02 : Anatomie de l'ovaire (adaptée de <http://apbrwww5.apsu.edu>).

I.3. Les trompes de Fallope

Ce sont deux conduits musculo-membraneux d'environ 12 cm de long qui s'étendent de l'utérus aux ovaires et assurent la captation de l'ovocyte après ovulation et le transport de l'ovule fécondé vers l'utérus. Les trompes se divisent en quatre segments :

- Le pavillon, évasé hérissé de franges situé au-dessous de l'ovaire.
- L'ampoule tubaire, dilatée fait suite au pavillon.
- L'isthme de la trompe, partie moyenne.
- Le segment intra-mural (partie interstitielle), située dans l'épaisseur de la paroi utérine.

Histologiquement les trompes de Fallope sont structurées en : une **muqueuse interne**, une **muscleuse** et une **couche externe**.

Les trompes assurent plusieurs fonctions :

- Acheminement de l'ovocyte vers l'utérus grâce aux mouvements ciliaires et aux contractions de la muscleuse.

- Nutrition de l'ovocyte par sécrétion des cellules glandulaires.
- Migration et survie des spermatozoïdes depuis la cavité utérine jusqu'au lieu de la fécondation.

I.4. L'utérus

Organe musculaire creux médian (7 cm de long, 4 cm de large, légèrement aplati d'avant en arrière). La paroi de l'utérus est constituée de 3 tuniques :

- **la séreuse** : la plus externe.
- **le myomètre** : tunique la plus épaisse de la paroi. Composé de fibres musculaires lisses groupées en faisceaux et organisés en 4 couches ayant une orientation différente. La quantité de muscle lisse décroît au niveau de l'isthme et disparaît presque complètement au niveau du col.
- **la muqueuse utérine** : la plus interne, de 2 types :

I.5. Le vagin

La paroi du vagin est le conduit musculo-membraneux formé d'une muqueuse et d'une tunique musculaire entourée d'une adventice constituée de 3 tuniques : l'adventice, la musculeuse et la muqueuse.

II. Rappel histologique

II.1. La zone corticale

Elle comprend, de l'extérieur vers l'intérieur :

II.1.1. L'épithélium ovarien (capsule)

Il possède une forme cubique simple, dont les cellules, petites, ont un cytoplasme peu abondant et un noyau hyper chromatique.

II.1.2 L'albuginée

C'est une couche mince de tissu conjonctive fibreuse dense sous épithéliale faite d'un tissu conjonctif riche en cellules : fibroblastes, myofibroblastes et pauvre en fibres de collagène (Mamadou Namory Traore, 1986).

II.1.3 Le stroma cortical

Située sous l'albuginée formée de cellules d'aspect fibroblastique et de fibres conjonctives, au sein duquel on distingue des "organites ovariens" de taille variable et de structure diverse :

follicules, corps jaune (produit d'évolution des follicules), corps aréiques (produits de dégénérescence des follicules et des corps jaunes).

II.2 La zone médullaire

C'est la région profonde de l'ovaire, elle comprend le stroma et les vaisseaux pénétrant dans l'ovaire, on lui distingue :

- une zone hilaire : contient des reliquats embryonnaires, des artères et veines ovariennes, vaisseaux lymphatiques, rameaux nerveux et des cellules ganglionnaires.
- une zone parenchymateuse : faite de tissu conjonctif lâche parcouru par les vaisseaux qui se distribuent à la corticale ou en proviennent.

III. Fonctionnement et physiologie des ovaires

III.1. L'ovogenèse

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.

La formation des ovocytes, se déroule au sein des follicules situés dans l'ovaire et débute lors de la vie embryonnaire.

- Entre le 4^{ème} et le 7^{ème} 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.
- A la naissance, il y a un stock d'environ 300.000 ovocytes I.
- A partir de la puberté et jusqu'à la ménopause, 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. Pendant cette phase de croissance, l'ovocyte va acquérir le matériel cellulaire nécessaire aux premières étapes du développement embryonnaire. A cette croissance, fait suite une étape de maturation, d'une durée de 36 h, permettant la formation d'un ovocyte mature ou ovocyte II. La maturation de l'ovocyte est déclenchée par le pic de LH. Cet ovule est expulsé chaque mois au moment de l'ovulation. Elle va permettre à l'ovocyte de devenir fécondable par un spermatozoïde s'il est fécondé, il achève sa transformation cellulaire et devient embryon à 46 chromosomes. S'il n'est pas fécondé, il dégénère (John et al., 2008 ; Rame & Therond, 2009) (Figure 03).

-

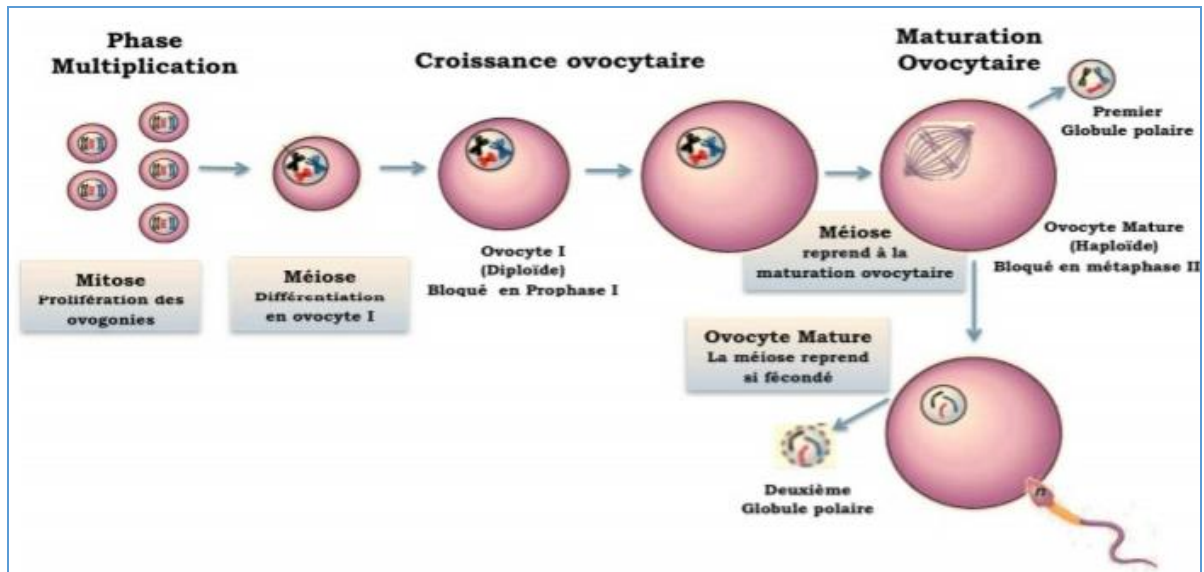


Figure 03 : Les phases de l'ovogénèse (adapté de <http://www.as.miami.edu>)

III.2. La folliculogénèse

C'est le développement et la maturation d'un follicule primordial vers un follicule mûr pour atteindre l'ovulation ou régresse par apoptose. La maturation continue depuis la puberté jusqu'à l'épuisement du stock (**Gougeon 1986**). La folliculogénèse est caractérisée par 3 grandes étapes :

- **Quiescence** : étape de « dormance » des follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne jusqu'à la puberté où ils sont recrutés en vague pour débiter leur croissance.
- **Croissance basale** : évolution des follicules du stade primordial jusqu'au stade antral régulée par des facteurs autocrines et paracrines produits par l'ovaire.
- **Croissance terminale** : étape cyclique dépendante des gonadotrophines sécrétées par l'antéhypophyse (FSH et la LH) qui mène à l'ovulation. Dans cette étape il y a le recrutement des follicules antraux susceptibles d'ovuler, la sélection du follicule qui poursuivra sa croissance et sa dominance qui le mènera à l'ovulation (**Tacdjani et al., 2012**).

Chaque follicule ovarien est pourvu de deux enveloppes, les thèques interne et externe. La thèque interne sécrète des hormones femelles telles que les œstrogènes, mais aussi des hormones mâles comme la testostérone en petites quantités. Après la ménopause, il n'y a plus d'ovulation mais, l'ovaire continue à sécréter de petites quantités d'hormones.

Le follicule primaire : son diamètre passe de 45 à 50 μm (croissance ovocytaire) entouré d'une seule couche de cellules folliculeuses cubiques. Prismatique autour de son ovocyte.

Le follicule secondaire : son diamètre passe de 50 à 180 μm à cause de la prolifération des cellules folliculeuses, dont le nombre atteint 1 million, se forme lorsque deux ou plusieurs couches de cellules granuleuses entourent l'ovocyte formant la granulosa.

Le follicule tertiaire ou à antrum : son diamètre passe de 200 μm à 12 mm. 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. La cavité folliculaire ou antrum. En outre, la thèque se différencie en 2 couches, les thèques interne et externe, de structure histologique différente.

Le follicule mûr ou de De Graaf (follicule pré-ovulatoire) : son diamètre atteint juste avant l'ovulation environ 20 mm, l'accroissement du volume de la cavité folliculaire. Chaque mois, chez la femme en âge de procréer, un des follicules mûrs éjecte son ovocyte de l'ovaire c'est l'ovulation. Après l'ovulation, les cellules granuleuses et celles de la thèque interne du follicule rompu se transforment et le follicule devient une structure glandulaire d'aspects très différents appelée corps jaune à cause de la couleur d'un pigment contenu dans ses cellules qui finit par dégénérer (**Ramé & Thérond, 2009**).

III.3. La stéroïdogénèse

Les ovaires font aussi partie du dispositif endocrinien par la synthèse de 3 types d'hormones sexuelles :

La progestérone : hormone stéroïde dérivée du cholestérol sécrétée principalement par le corps jaune des ovaires, qui intervient lors de la deuxième phase du cycle menstruel féminin sa sécrétion est stimulée par la LH. Le rôle de la progestérone :

- Elle prépare l'utérus à la nidation.
- Elle maintient la grossesse au tout début.
- Elle participe à la préparation de la glande mammaire pour la lactation (**Brooker, 2001**).

Les œstrogènes : c'est une hormone naturelle, sécrétée par l'ovaire, assurant la formation, le maintien et le fonctionnement des organes génitaux et des seins. Chez la femme l'ovaire sécrète 3 types d'œstrogènes, l'œstrone (E1), l'œstradiol (E2), l'œstriol (E3) sécrétés durant la première phase du cycle ovarien par les cellules de la granulosa des follicules en croissance. Ils jouent un rôle dans le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires

chez la jeune femme à la puberté et intervient dans la sélection du follicule dominant (**Heath et al., 2008**).

Les androgènes : ce sont des hormones de nature stéroïdes qui provoquent l'apparition des caractères sexuels masculins, ils sont produits aussi chez la femme par les ovaires et les glandes surrénales. Ils jouent un rôle important dans le développement folliculaire ovarien. Les principaux androgènes sont représentés par: la déhydroépiandrostérone-sulfate (SDHEA), la déhydroépiandrostérone (DHEA), l'androstènedione (A), la testostérone (T) et la dihydrotestostérone (DHT) (**Engelmann, 1983**).

III.4. Contrôle de la fonction ovarienne

Le système hormonal qui contrôle la fonction ovarienne composé de la GnRH, des gonadotrophines antéhypophysaires FSH et LH, et des hormones sexuelles gonadiques œstrogènes et progestérone.

Les cellules neuroendocriniennes hypothalamiques sécrètent la GnRH et la fréquence et l'amplitude de ces sécrétions sur une période de 24h varient selon le moment du cycle menstruel. Il en est de même de la réponse à la fois de l'antéhypophyse à la GnRH et des ovaires à la FSH et la LH (**Widmaier et al., 2013**) (**Figure 03**).

En phase folliculaire précoce

L'antéhypophyse sécrète des hormones gonadotropes, la FSH et la LH. La FSH stimule la prolifération des cellules de la granulosa et leur sécrétion d'œstrogènes et la LH la prolifération des cellules thécales et leur sécrétion d'androgènes que les cellules de la granulosa utilisent pour synthétiser des œstrogènes qui exercent un rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse en inhibant la sécrétion des gonadotrophines. Ils inhibent également la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et inhibine essentiellement la sécrétion de FSH.

En phase folliculaire tardive

Les taux d'œstrogènes plasmatiques une fois augmenté déclenchent la sécrétion de LH qui entraîne la fin de la première division de la méiose ce qui induit l'ovulation et la formation du corps jaune.

En phase lutéale

À la présence de petites quantités de LH, le corps jaune sécrète des œstrogènes et de la progestérone. La dégénérescence du corps jaune fait disparaître la sécrétion de ces hormones (**Widmaier et al., 2013**).

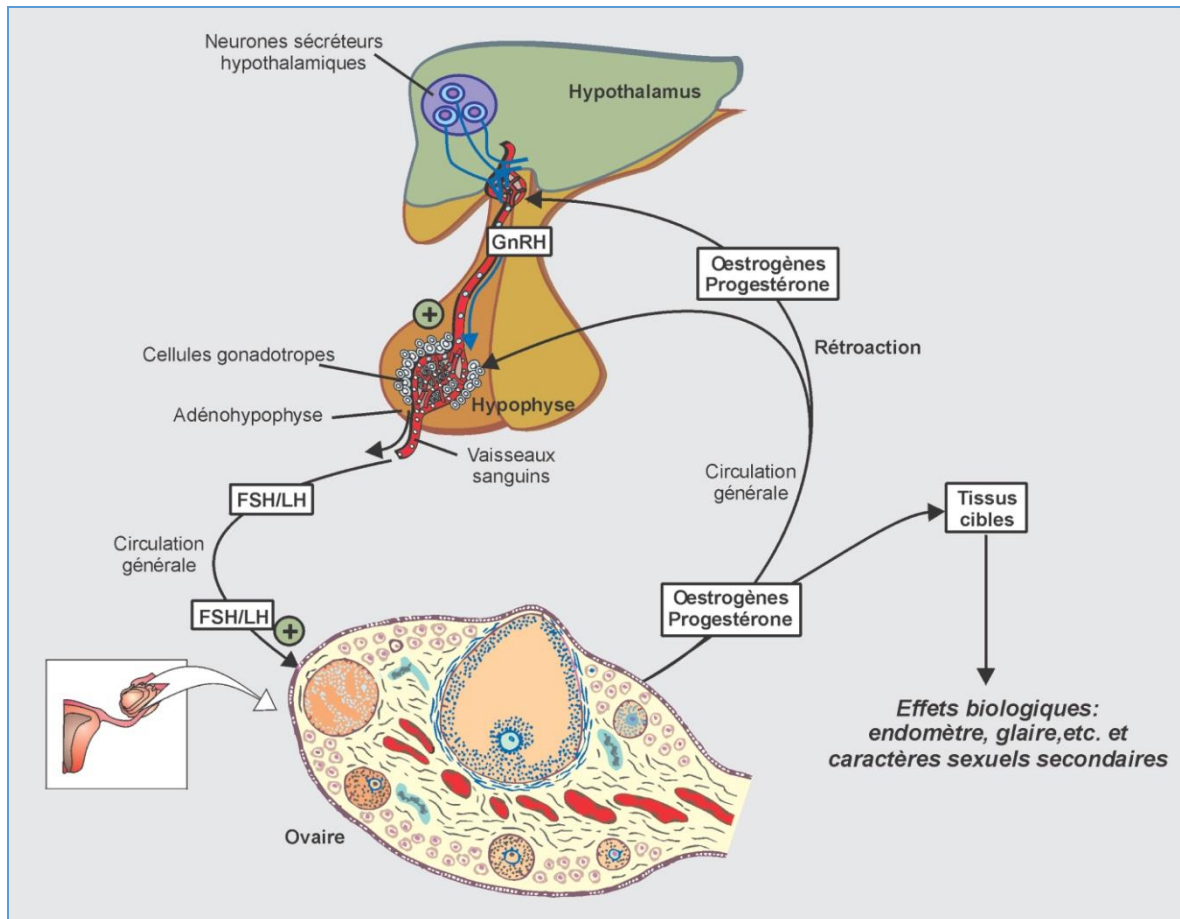


Figure 04 : Complexe hypothalamo-hypophyse-gonade chez la femelle
(https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_10.html)

Chapitre 2: Facteurs de risque et épidémiologie des cancers ovariens

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires. Il peut aussi se propager (métastases) à d'autres parties du corps. On classe les tumeurs cancéreuses de l'ovaire selon le type de cellules dans lequel le cancer apparaît (**Pexa-Titti *et al.*, 2012**).

Il y a 3 types principaux de cancer de l'ovaire :

- L'adénocarcinome (épithélioma papillaire ou la tumeur épithéliale maligne).
- Les tumeurs germinales (dysembryome, chorio-carcinome, tératome...).
- Les tumeurs du mésenchyme (les kystes) (**Ray, 2004**).

I. Epidémiologie du cancer des ovaires

Le cancer des ovaires est le 6^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes et le 16^{ème} parmi tous les cancers avec 313 959 nouveaux cas qui ont été enregistrés en 2020 (**International agency for Research on cancer, 2020**).

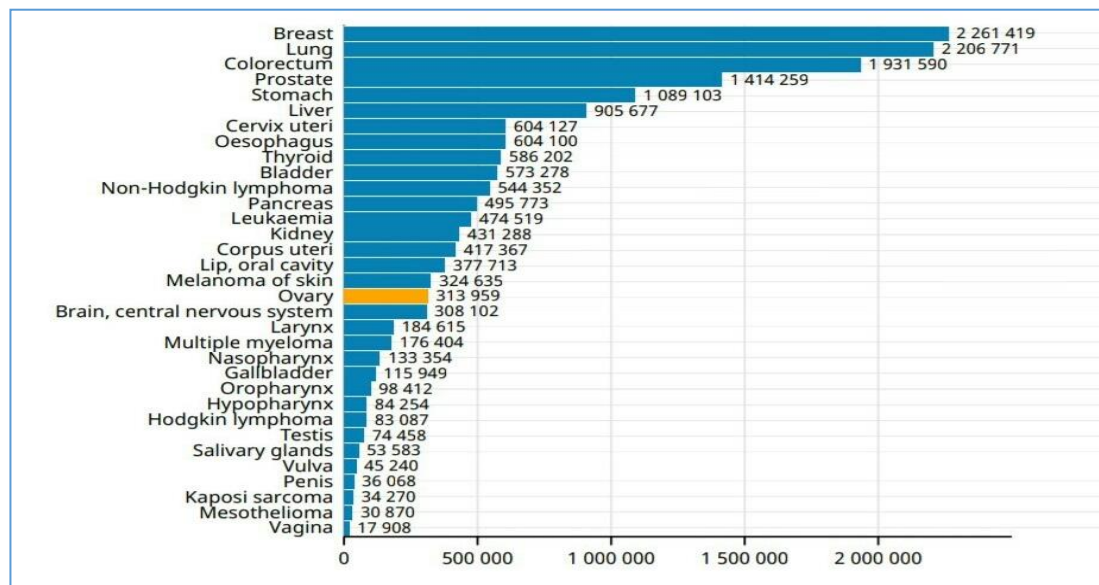


Figure 05 : Nombre de nouveaux cas en 2020, les deux sexes, tout âge (International agency for Research on cancer, 2020).

Ce cancer est généralement fatal, et est la huitième cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes dans le monde et le 14^{ème} par rapport au nombre de décès en 2020, environ 207 252 cas ont été enregistrés en 2020 (**International agency for Research on cancer, 2020**).

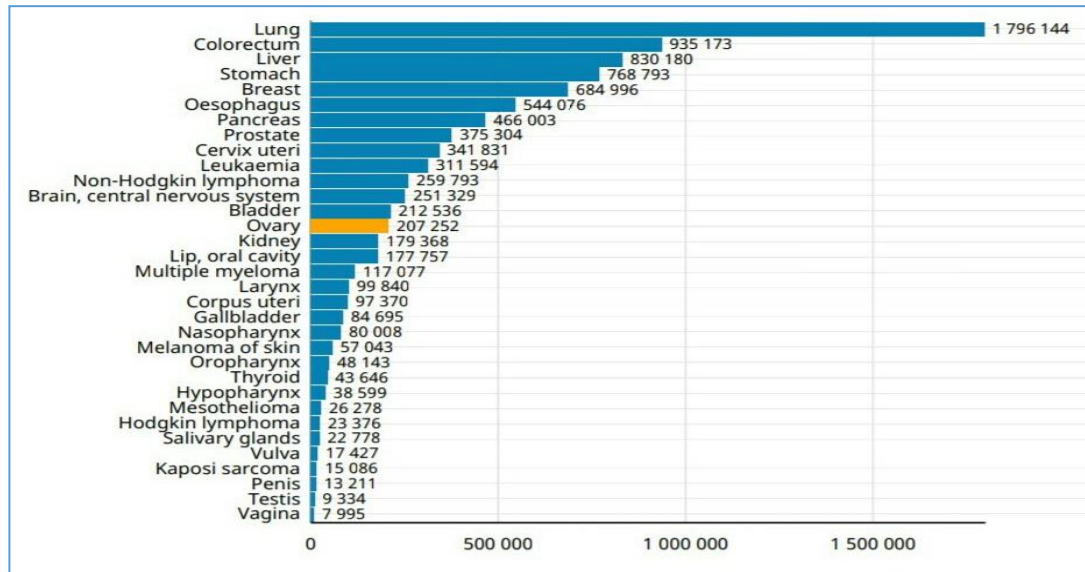


Figure 06 : Nombre de décès en 2020, les deux sexes, tout âge (International agency for Research on cancer, 2020).

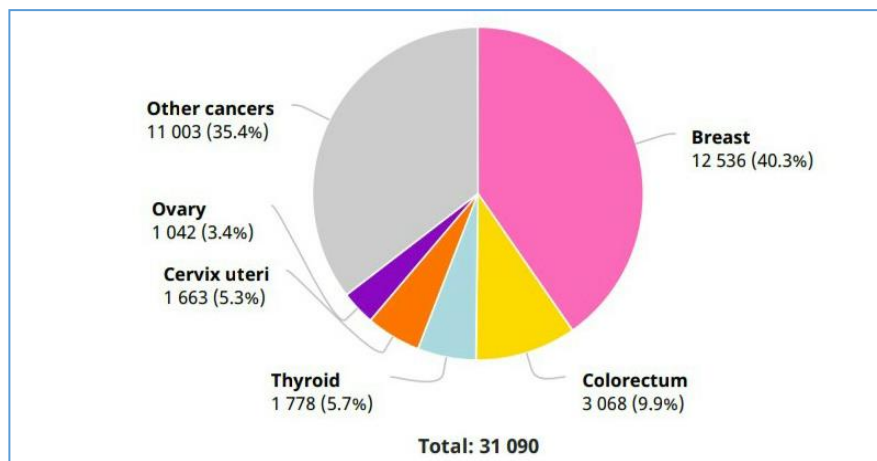


Figure 07 : Nombre de nouveaux cas en 2020 femmes, tout âge (International agency for Research on cancer, 2020).

II. Facteurs de risque

Jusqu'à maintenant, la cause du cancer de l'ovaire n'est pas totalement élucidée mais un certain nombre de facteurs de risque du cancer de l'ovaire ont été identifiés (**Booth et al., 1989 ; Salehi et al., 2008**).

II.1. Le vieillissement

Telle que pour la plupart des cancers, l'âge est un facteur de risque important de cancer de l'ovaire. Le risque de développer un cancer de l'ovaire augmente régulièrement avec l'âge. Le

risque est maximal au tour de 70 ans et l'âge médian au diagnostic est de 60 ans (**Gauthier et al., 2012**).

II.2. Activité reproductrice

À chaque cycle ovarien, le follicule libère l'ovocyte, la répétition fréquente des ovulations entraînant une rupture et une réparation ce qui fait subir à l'épithélium de l'ovaire un traumatisme dont il devra cicatriser et qui pourrait être à l'origine de la transformation maligne. 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.

Le risque de cancer de l'ovaire augmente chez les femmes nullipares (qui n'ont pas eu d'enfant), ainsi que chez celles ayant eu une puberté précoce et une ménopause tardive. Il est en revanche clairement établi que le risque de cancer de l'ovaire diminue à chaque nouvelle grossesse (**Fathalla, 1971 ; Reade et al., 2013**).

II.3. L'IMC, le poids, la taille

Il existe probablement une association entre l'obésité, mesurée par l'IMC, et le risque de cancer de l'ovaire (**WCRF, 2014**).

II.4. Les facteurs environnementaux

Les graisses, les protéines animales, les produits laitiers, le café et l'alcool semble être des facteurs de risque pour le cancer des ovaires (**Bandera, 2007**).

Il a été constaté que la poussière de silice, les gaz d'échappement diesel et les solvants organiques, augmentent le risque de cancer de l'ovaire (**Charbotel, 2014**). Aussi, la fumer de manière régulière multiplie le risque de développer une tumeur de l'ovaire (**Faber et al., 2013**).

II.5. Les facteurs génétiques

L'histoire familiale de cancer des ovaires représente le principal facteur de risque, par transmission de gènes de prédisposition. Les 2 gènes les plus fréquemment retrouvés sont les gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui jouent un rôle important dans la réparation de l'ADN et dont la transmission est autosomique dominante. Environ 5 à 10% des cancers des ovaires apparaissent à un âge plus précoce (avant 60 ans) (**HAS, 2010**). Les mutations des gènes *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* et *PMS2*, favoriseraient également l'apparition du cancer de l'ovaire.

Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et du côlon, peuvent avoir un plus grand risque de développement de cancer de l'ovaire (**Hunn & Rodriguez, 2012**).

III. Les facteurs préventifs

III.1 La multiparité

Le risque de cancer de l'ovaire diminue via l'inhibition de sécrétion des gonadotrophines : les FSH et LH aboutissant à l'interruption de l'ovulation chez les femmes allaitantes.

III.2 La contraception

La contraception peut diminuer le risque de survenue d'un cancer de l'ovaire mais cette protection est reliée avec la durée de la prise de contraceptifs.

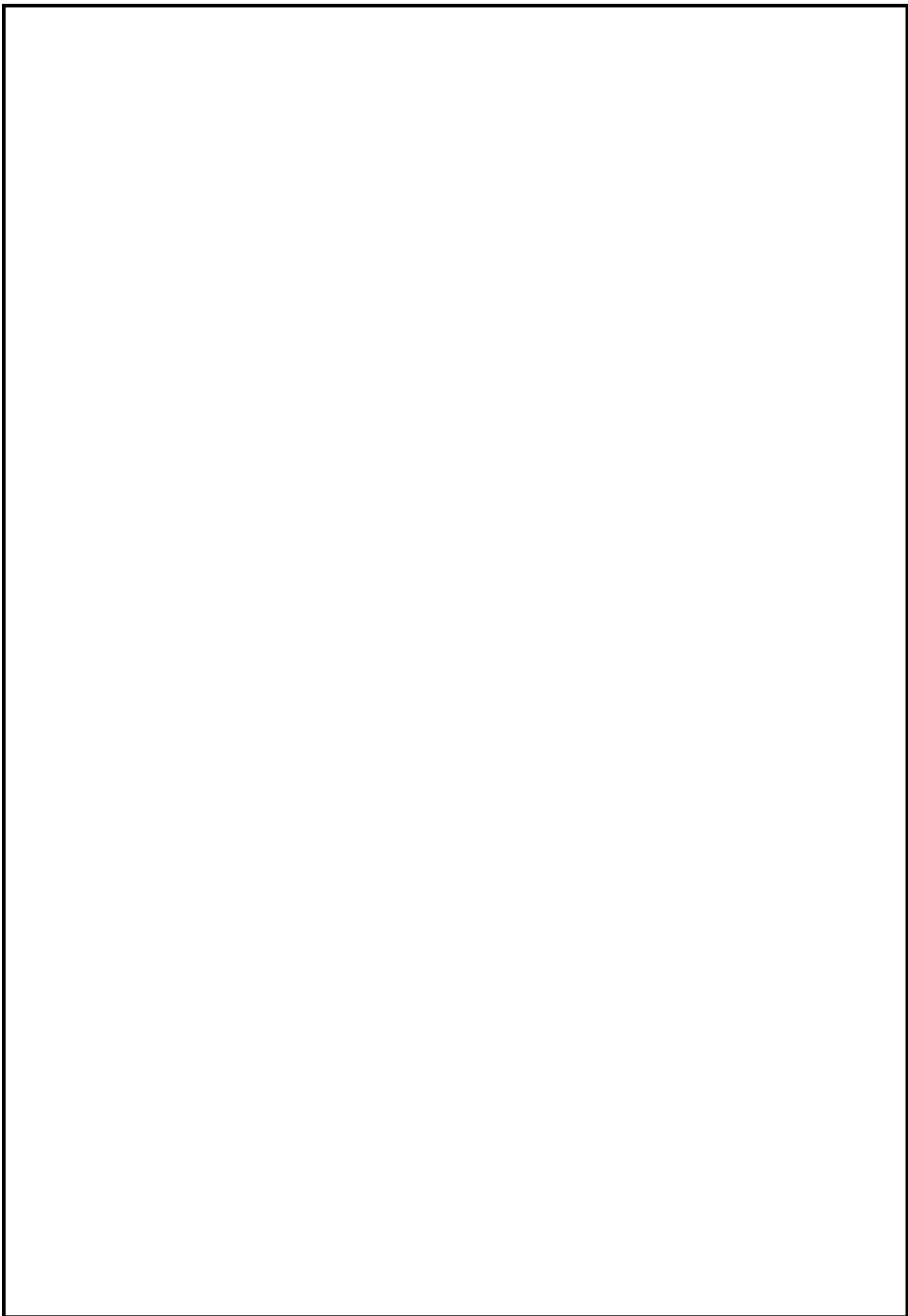
L'effet du contraceptif oral est validé à condition que la durée minimum soit de cinq ans (Tewari & Monk, 2015).

IV. Classification des cancers ovariens

La stadification peut se faire selon deux systèmes FIGO et TNM. Elle permet d'adapter la conduite du traitement ainsi que les modalités chirurgicales et il s'agit d'une stadification anatomopathologique établie selon : l'extension tumorale (T) ; L'envahissement ganglionnaire loco-régional (N) et les localisations métastatiques (M).

Tableau 01 : Classification FIGO et correspondance TNM des tumeurs ovariennes (FIGO Guidelines, 2014).

Stades FIGO	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)



Chapitre 3: Génétique des tumeurs ovariennes

Environ 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.

En général, les femmes qui n'ont pas eu d'enfant, les femmes ménopausées tardivement et les femmes dont une parente au premier degré (mère, fille ou sœur) a eu un cancer de l'ovaire présentent 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 (Billiau, 2014).

I. Les gènes impliqués dans le cancer des ovaires

Certains sous-types de cancers de l'ovaire sont associés à des mutations bien connues.

I.1. Les gènes *BRCA*

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont considérés comme étant des gènes suppresseurs de tumeur ou plus précisément des gènes « caretaker ». Ces gènes codent pour une phosphoprotéine nucléaire qui joue un rôle dans le maintien de la stabilité génomique. La protéine codée se combine avec d'autres suppresseurs de tumeurs, des détecteurs de mutations dans l'ADN et des transducteurs de signaux pour former un grand complexe de protéines multi sous-unités connu sous le nom de complexe de surveillance du génome associé au *BRCA1* (McLaughlin *et al.*, 2013 ; Zhong *et al.*, 2015 ; Petrucelli *et al.*, 2016).

I.1.1. Gène *BRCA1*

Le gène *BRCA1* a été identifié en 1994 comme gène majeur de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (Mavaddat *et al.*, 2013). Il est à transmission autosomique dominante, et est localisé sur le chromosome 17 et sa séquence est composée de 5592 nucléotides comportant 24 exons et code une protéine de 1863 acides aminés (220 kDa) (Spurdle *et al.*, 2012).

BRCA1 intervient dans de nombreux processus cellulaires tels que la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologe, la régulation de la transcription et le contrôle du cycle cellulaire. Des études antérieures ont montré que les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ont des risques cumulés à 70 ans de 59% [43-76%] pour le cancer de l'ovaire (Mavaddat *et al.*, 2013).

I.1.2. Gène *BRCA2*

Le gène *BRCA2* a été identifié en 1995 comme gène majeur de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (Mavaddat *et al.*, 2013). Il a été identifié par clonage positionnel de la

région chromosomique 13q13-q13 impliquée dans des histoires familiales de cancer du sein. La séquence codante du gène *BRCA2* est composée de 10254 nucléotides et comporte 27 exons avec trois grands exons : l'exon 10 (1,1 kb), l'exon 11 (4,9 kb) et l'exon 27 (1,5 kb). Il code une protéine de 3418 acides aminés (380 kDa) qui ne présente aucune homologie avec *BRCA1* (Bolton *et al.*, 2012).

Le *BRCA2* intervient dans la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologe. Il a été démontré que les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2* ont des risques cumulés à 70 ans de 16,5% [7,5-34%] pour le cancer de l'ovaire (Mavaddat *et al.*, 2013).

I.2. Le gène (protéine) *P53*

Le gène *TP53* a été identifié en 1990 comme responsable du syndrome de Li-Fraumeni. (Masciari *et al.*, 2012). C'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 (Srivastava *et al.*, 1990).

C'est l'un des plus importants suppresseurs de tumeur muté puisqu'il est muté dans près de la moitié des cas de cancers humains car l'inactivation de *p53* par le changement d'un seul acide aminé contribue au phénotype néoplasique et confère une résistance aux traitements thérapeutiques (May & Evelyne, 1999).

Le gène *p53* est situé en 17p13, a une taille de 20kb, il contient 11 exons. Son ARN transcrit a une taille de 2,8kb et code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53 kDa (393 acides aminés) dont l'un de ses principaux rôles est de contrôler la réponse cellulaire aux dommages causés à l'ADN. En l'absence de protéine *p53* fonctionnelle, le génome est très instable et le désordre génétique est accru si les mécanismes de réparation de l'ADN sont déficitaires. Dans le cancer de l'ovaire, sa mutation est favorisée par le traumatisme récurrent de l'ovulation (Muller & Vousden, 2014 ; Cole *et al.*, 2016 ; Vanet *et al.*, 2016).

I.3. Les gènes *MMR* (*DNA Mismatch Repair*)

Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur acquérant un caractère oncogène par perte de fonction et appartenant à la catégorie des caretakers (Barbara ., 2011).

Les mutations constitutionnelles des gènes *MMR* peuvent également jouer un rôle dans la genèse de toute une série d'autres cancers touchant un grand nombre d'organes.

Les protéines *MMR* sont des enzymes nucléaires, qui participent à la réparation de l'incompatibilité base-base qui se produit pendant la réplication de l'ADN dans les cellules prolifératives (Bonadona *et al.*, 2011 ; Volleberg *et al.*, 2012).

Le niveau de risque de cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes *MMR* est élevé, dans le cadre d'un syndrome de Lynch similaire à celui observé chez les femmes porteuses de mutations sur le gène *BRCA2* (Valérie *et al.*, 2011).

I.4. Les gènes *RAS*

L'histoire de *Ras* commence dans les années 80, il est le premier oncogène identifié chez la souris puis chez l'homme (Ray *et al.*, 2009).

Le gène *RAS* situé sur le chromosome 12 (12p11.22) est un oncogène similaire du gène transformant isolé à partir du Kirsten Rat Sarcoma virus (Ray *et al.*, 2009).

La famille des proto-oncogènes *RAS* comprend trois gènes bien caractérisés : *HRAS* (Harvey *RAS*), *NRAS* (Neuroblastoma *RAS*) et *KRAS* (Kirsten *RAS*).

Des mutations oncogéniques touchant un des gènes *RAS* sont observées dans environ 30% des cancers humains. Les protéines *RAS* font partie de la famille des GTPases, elles ont un poids moléculaire de 21 kDa, d'où leurs noms p21. Certaines mutations dans ce gène activent la protéine Ras de façon permanente, ce qui peut entraîner une propagation erronée des signaux intracellulaires. Une telle dérégulation de la signalisation de Ras peut ultimement mener à la croissance tumorale et aux métastases (Dobrzycka *et al.*, 2009).

I.5. Les gènes *XPC (xenoderma pigmentosum groupe c)*

Une connaissance détaillée de la structure génomique du gène *XPC* humain est cruciale pour identifier le génotype des individus présentant des anomalies héréditaires et un risque accru de cancer (Khan *et al.*, 2002.)

Le gène *XPC* est situé sur le chromosome 3 (3p25.1). Il est formé de 16 exons et de 15 introns, d'une taille de 33 kb et un poids moléculaire de 105 kDa et est composée de 940 acides aminés (Khan *et al.*, 2002.)

Elle forme un hétéro-dimère avec la protéine hHR23B qui est impliquée dans la reconnaissance du dommage de l'ADN par le système de réparation par excision des nucléotides (NER) (Wood, 1999 ; Lainé *et al.*, 2006).

II. Gène d'intérêt : gène *RAD51*

Les progrès récents des technologies de séquençage de nouvelle génération à haut débit ont permis l'analyse rapide et ciblée de plusieurs gènes candidats dans de grandes populations et ont identifié de nouveaux gènes de susceptibilité pour le cancer de l'ovaire, notamment *RAD51C*, *RAD51D* et *BRIP1*. Les données existantes suggèrent que la prévalence dans la population des mutations germinales dans ces gènes est faible, mais les estimations de risque

publiées suggèrent que les tests génétiques de ces gènes peuvent avoir une utilité clinique (Meindl *et al.*, 2010 ; Loveday *et al.*, 2011 ; Rafnar *et al.*, 2011).

II.2. Localisation de *RAD51*

Le gène *RAD51* est situé en 15q15.1. Il contient 10 exons et recouvre au moins 30 Kb. Au cours de la progression normale du cycle cellulaire, la transcription de *RAD51* est induite pendant la phase S et G2 (Shinohara *et al.*, 1993 ; Schumutte *et al.* 1999 ; Flygare *et al.*, 1996).

Une mutation pathogène de *RAD51C* et *RAD51D* était présente dans environ 1% à 3% des cancers de l'ovaire non sélectionnés. Parmi les porteurs de ces mutations, le risque à vie de cancer de l'ovaire était d'environ 10 à 15%, soit un risque du même ordre que celui connu pour le gène *BRCA2* (Song *et al.*, 2015 ; Sopik *et al.*, 2015).

II.3. Polymorphisme de *RAD51*

Le polymorphisme du gène *RAD51* est situé dans la région non codante, ainsi il pourrait affecter l'expression du gène, conduisant à un niveau altéré de concentration de la protéine *RAD51*, qui pourrait influencer l'activité du complexe protéique de la réparation d'ADN, incluant *BRCA1*, *BRCA2* et *RAD51* (Synoweic *et al.*, 2008 ; Romanowicz-Makowska *et al.*, 2012).

Les variantes courantes de *RAD51* qui modifient les niveaux d'expression de la protéine *RAD51* peuvent influencer le risque de maladie et peuvent donc être considérées comme un facteur génétique de susceptibilité au cancer (Tavassol *et al.*, 2003).

Un polymorphisme fonctionnel d'un seul nucléotide dans le gène *RAD51*, changeant une guanine G en cytosine C à la position 135 dans la région non traduite, a été identifié, qui est associé à une activité promotrice accrue qui peut modifier le risque de la maladie (Rakha *et al.*, 2008).

En ce qui concerne le risque de cancer héréditaire de l'ovaire, il existe peu de données incohérentes sur l'effet modificateur de l'allèle C (Bourgier *et al.*, 2012).

II.1. Mécanismes d'interaction de *RAD51*

Le transcrite de *RAD51* est fortement exprimé dans certains tissus comme les testicules, la rate, le thymus et les ovaires (Morita *et al.*, 1993).

Un acteur central de la recombinaison homologe est la recombinase *RAD51* qui se lie à l'ADN simple brin aux sites de rupture (Suwaki *et al.*, 2011). La liaison de *RAD51* à l'ADN est facilitée par plusieurs protéines dont *BRCA2* et les cinq paralogues *RAD51* *RAD51B*,

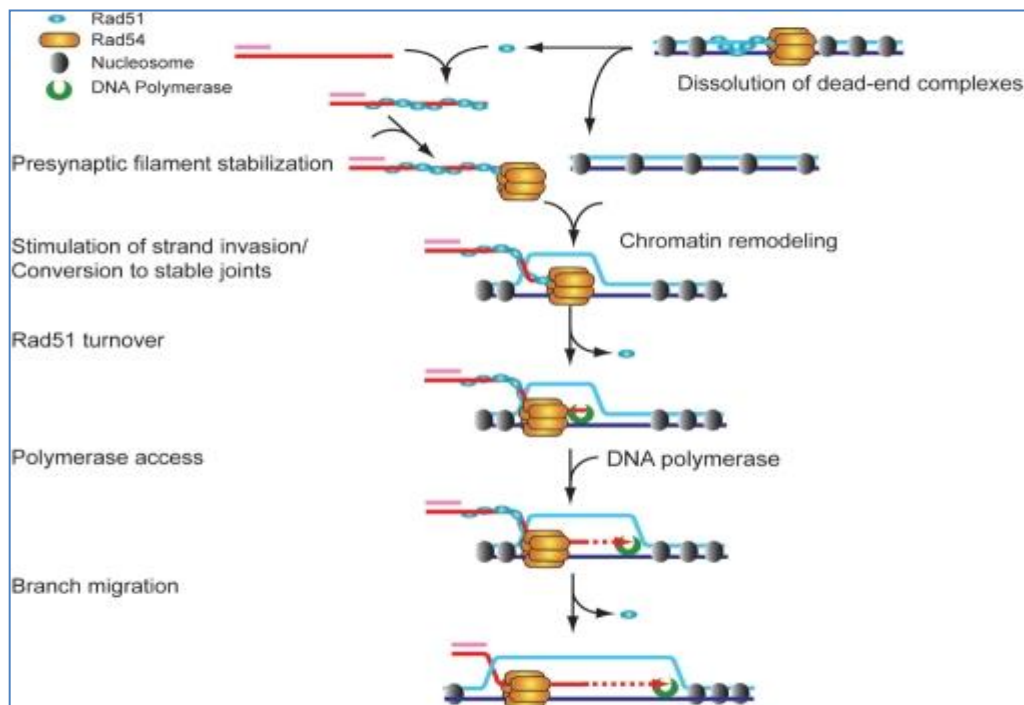
RAD51C, *RAD51D*, *XRCC2* et *XRCC3*. Des mutations germinales délétères dans les gènes *RAD51C* et *RAD51D* confèrent un risque accru de cancer de l'ovaire (Loveday *et al.*, 2011, 2012).

En effet, *RAD51* fixe l'ADN simple et double brin, et forme également un filament nucléoprotéique sur l'ADN simple brin mais en absence d'ATP, c'est-à-dire un filament inactif (Benson *et al.*, 1994 ; Baumann *et al.*, 1996 ; Gupta *et al.*, 1997).

La protéine *RAD51* est une protéine nucléaire, exclue du nucléole. Environ 10% de cellules asynchrones montrent des foyers discrets de *RAD51*, et ces foyers sont spécifiques de la phase S (Tashiro *et al.*, 1996 ; Haaf *et al.*, 1995).

De nombreuses interactions impliquant *RAD51* sont décrites. D'une part, *RAD51* interagit avec *RPA*, *RAD54* et *RAD52*, tout comme chez *S. cerevisiae*, ce qui suggère une conservation d'une partie des mécanismes de la recombinaison homologue. D'une part, *RAD51* interagit avec les suppresseurs de tumeurs *BRCA1* et *BRCA2*. Des interactions physiques et des co-localisations cellulaires au cours de la phase S sont décrites (Mizuta *et al.*, 1997 ; Sharan *et al.*, 1997 ; Chen *et al.*, 1998; Katagiri *et al.*, 1998).

D'autre part, le produit du gène suppresseur de tumeur *p53* interagit également avec *RAD51*



(Sturzbecher *et al.*, 1996 ; Buchhop *et al.*, 1997).

Figure 08 : Modèle pour les fonctions Rad54 en recombinaison homologue.

III. Profil cytogénétique des tumeurs des ovaires

L'étude analytique de 114 cas de cancer des ovaires ont été analysées par des approches de cytogénétiques et de cytogénétique moléculaire avec des sondes spécifique du chromosome 6. Trois groupes d'anomalies chromosomiques ont été identifiés :

Le premier groupe comprenait des anomalies communes à toutes les classes de tumeurs (pertes des chromosomes 6, 8, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 et X ; gains des chromosomes 1, 3, 5 et 12; 6q24 ~ qter suppressions).

Le deuxième groupe présentait des anomalies spécifiques présentes dans les tumeurs malignes mais pas dans les tumeurs bénignes (pertes des chromosomes 2, 7, 13 et 14; gains du chromosome 4 et des marqueurs chromosomiques).

Le dernier groupe comprenait des anomalies propres aux carcinomes invasifs (perte du chromosome 4 ; gains des chromosomes 2, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18, 19, 20 et 21; 6q16 ~ q24 suppressions; réarrangements de Régions 3p, 3q, 13q et 21q) (**Tibiletti *et al.*, 2003**).

Chapitre 4: Symptômes, diagnostic et traitement

I. Les symptômes

Le cancer de l'ovaire à un stade précoce provoque rarement des symptômes (asymptomatiques). En raison de sa classique mutité clinique, il est découvert dans plus de 70% des cas à un stade évolué. Seulement 5 à 10% des femmes n'accusent aucune symptomatologie, et les signes sont similaires dans les stades précoces et les plus évolués (**Flam et al., 1988 ; Finn et al., 1992**).

Le retard diagnostique vient de l'absence de spécificité et d'apparente gravité des signes. Les symptômes les plus courants sont (**Olson et al., 2001**):

- gonflement abdominaux.
- pression dans l'abdomen, douleur abdominale inhabituelle ou douleur au bas du dos.
- perte de poids avec le manque d'énergie.
- des leucorrhées anormales ou des métrorragies.

II. Diagnostic

Le diagnostic du cancer de l'ovaire est basé sur les examens suivants :

- **l'auscultation** : examen direct par palpation abdominale.
- **les tests par imagerie** : la radiologie basée sur l'échographie transvaginale, l'IRM le scanner, la tomographie par émission de positons (PET-scan), marqueur CA125, en particulier chez les femmes ménopausées (**Partridge et al., 1999 ; ACOG committee opinion, 2003**).

Le diagnostic du cancer de l'ovaire se fait et basé sur les antécédents gynécologiques personnels et familiaux, les antécédents chirurgicaux, les signes génito-urinaires, la régularité des cycles, les signes d'infection gynécologique. L'examen clinique doit analyser le développement pubertaire, rechercher des signes de virilisation ou de puberté précoce, rechercher des signes de péritonite et doit comporter un examen gynécologique.

(**Helmrath et Shin, 1998**).

Le dosage du l'antigène cancéreux CA125 peut être contributif en cas de suspicion de tumeur épithéliale maligne habituellement recherché dans l'évaluation d'une masse annexit (**Cardenas, 2014**).

III. Traitement

Les recommandations thérapeutiques actuelles dépendent de plusieurs facteurs pronostiques, notamment l'âge du patient au moment de la présentation, son état de performance et le stade de la maladie.

III.1 La chimiothérapie

Peut être réalisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et faciliter l'opération. Lorsque le cancer est découvert à un stade très avancé la chimiothérapie peut être le seul traitement utilisé (**Standards, Options et Recommandations, 1998**).

III.2 La chirurgie

C'est le traitement principal du cancer de l'ovaire, elle a pour objectif de guérir du cancer en supprimant la totalité de la tumeur, elle peut être le seul traitement nécessaire si le cancer est détecté à un stade précoce et qu'il paraît peu agressif et la chimiothérapie est souvent administrée après la chirurgie, pour éliminer d'éventuelles cellules cancéreuses restantes et réduire le risque de récurrence dans certains cas (**Standards, Options et Recommandations, 1998**).

III.3 La radiothérapie

La radiothérapie consiste en l'un des traitements complémentaires possibles des cancers ovariens dans le cadre d'une stratégie thérapeutique pluridisciplinaire. Il y'a la radiothérapie externe et la curiethérapie isotopique. Leurs objectif et de contrôler la maladie. Elle consiste à diriger des rayons sur la région de la tumeur (**Standards, Options et Recommandations, 1998**).

Tableau 02 : Traitements recommandés en fonction du stade et du grade du cancer (Les traitements des cancers de l’ovaire, collection Guides patients Cancer info, INCa, septembre 2020).

Stade et grade du cancer	Possibilités de traitement
Stade IA et IB de grade 1	La chirurgie est le seul traitement recommandé. Elle consiste à retirer les ovaires, les trompes de Fallope et l’utérus (hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie ou hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale). Chez les femmes jeunes désirant avoir une grossesse, un traitement conservateur peut être discuté : il consiste à n’enlever que l’ovaire atteint et la trompe de Fallope qui lui est liée.
Stade IA et IB de grade 2	La chirurgie est le traitement principal. Elle consiste à retirer les ovaires, les trompes de Fallope et l’utérus. Une chimiothérapie peut être discutée mais elle n’est pas toujours nécessaire
Stades IA et IB de grade 3 Stade IC Stades II (A, B et C) Stades IIIA et IIIB	Le traitement comprend une chirurgie (ablation des ovaires, des trompes de Fallope, de l’utérus), suivie d’une chimiothérapie
Stade IIIC	Le traitement comprend une chirurgie (ablation des ovaires, des trompes de Fallope, de l’utérus), suivie ou éventuellement précédée d’une chimiothérapie. Une chimiothérapie intrapéritonéale peut être discutée : elle consiste à injecter les médicaments de chimiothérapie directement dans la cavité abdominale, au cours d’une chirurgie.
Stade IV	La chimiothérapie est le traitement principal. La chirurgie n’est pas systématique. Elle peut être discutée au cas par cas, si le chirurgien pense pouvoir enlever la totalité de la tumeur, ainsi que les métastases.

Partie pratique

Méta-analyse

I. Stratégie de recherche de publications

Notre étude analytique est basée sur la recherche d'articles scientifiques qui traitent l'implication du gène *RAD51* polymorphisme G135C dans la carcinogénèse de l'ovaire. Afin d'extraire tous les documents nécessaires à notre méta-analyse, nous avons en premier lieu examiné ces documents par rapport au titre et au résumé. Afin d'éviter toute perte d'informations, des recherches secondaires ont été effectuées, à partir des listes de références des études originales ou des articles de synthèse (revues systématiques) se rapportant sur l'association entre le gène *RAD51* polymorphisme G135C et le cancer de l'ovaire. Des articles publiés uniquement en langue anglaise sont pris en considération au cours de cette étude. Cette analyse a été établie en consultant plusieurs moteurs de recherche y compris " Pubmed", " Google scholar", "Science direct", "Sementic scholar", "Europe PMC" en utilisant comme mots clés : «*RAD51*», «ovarian cancer» et « *RAD51* polymorphisme G135C ».

I.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés

Les articles sélectionnés au cours de cette méta-analyse sont inclus ou exclus selon les critères suivants :

I.1.1 Critères d'inclusion

- Les articles utilisés ont porté sur une période allant de 2001 à 2019.
- L'étude de l'implication du gène *RAD51* avec le risque du cancer de l'ovaire.
- Études "cas-témoins" en utilisant les méthodes de génotypage.
- Des informations suffisantes pour estimer les rapports des odds ratios (ORs), et des intervalles de confiances à 95% (IC à 95%).
- Seules les données génétiques sont incluses dans notre étude, conformément aux objectifs de notre méta-analyse.
- Fournir les données disponibles pour acquérir la fréquence génotypique du *RAD51* G135C.

I.1.2. Critères d'exclusion

- Les travaux effectués sur des animaux ou des cellules, ainsi que les études *in vitro*.
- Les articles qui manquent de données statistiques spécifiques au polymorphisme G135C du *RAD51*.
- Les articles éditoriaux, les méta-analyses précédentes ainsi que les rapports de réunions sont également exclus.

- Toute étude avec des données erronées ou des données incohérentes.

I.3. Extraction d'informations

Les informations suivantes ont été extraites après l'analyse approfondie des articles inclus :

- le nom du premier auteur, et l'année de publication.
- les groupes ethniques.
- le nombre total des cas et des témoins.
- les valeurs des (ORs) et des IC à 95%.
- la p valeur.
- le nombre des cas et des témoins pour chaque génotype testé (génotype à risque du gène d'intérêt et le génotype sauvage).

Génotype à risque : CC + GC (homozygote récessif + hétérozygote).

Génotype sauvage : GG (homozygote dominant)

I.4. Analyse statistique

Dans notre étude, nous avons mesuré la relation entre le facteur de risque (génotype à risque du polymorphisme G135C du gène *RAD51*), et le cancer de l'ovaire, par le rapport des cotes « odd ratio » (OR) avec un « Intervalle de confiance » (IC) de 95%.

L'Odds ratio et la p valeur sont calculés par l'utilisation du logiciel R software version 3.2.3. Ces mêmes paramètres ont été recalculés par l'application du logiciel Epi-info (version 6).

II. Résultats et discussions

Au cours de notre investigation et à partir des mots-clés choisis, plus de 26008 documents potentiels ont été trouvés dans le cadre de notre stratégie de recherche dont 21300 de "Google scholar", 5 de "Sementic sholar", 4383 de "Europe PMC" et 320 de "Pub Med".

Selon nos critères d'exclusion et d'inclusion, un total de 15 études cas-témoins ont été sélectionnées pour cette méta-analyse. Ces études ont été prises à partir de 10 publications comme suit : **Wang *et al.*, 2001 ; Levy-Lahad *et al.*, 2001 ; Webb *et al.*, 2005 ; Auranen *et al.*, 2005 ; Jakubowska *et al.*, 2007 ; Romanowicz-Makowska *et al.*, 2012 ; Smolarz *et al.*, 2013 ; Malisic *et al.*, 2015 ; Smolarz *et al.*, 2019 ; Geetanjali *et al.*, 2019.** (Tableau 03).

Les 15 études ont englobé un total de 10552 sujets dont 4165 cas souffrant de cancers ovariens de différents stades et grades et 6387 témoins présumés sains. Les sujets sont des femmes, d'âges variables, issues de différents groupes ethniques d'origine caucasienne, asiatique et mixte.

Un graphique en forêt « Forest- plot » a été établi, afin d'indiquer les OR et les IC à 95% pour chaque étude (**Figure 13**).

Nom de l'auteur principal, l'année	Pays	Groupe ethnique	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR/ IC à 95%	p-valeur	Technique de génotypage	Génotype à risque du gène étudié		Génotype sauvage	
								Cas	Témoins	Cas	Témoins
Wang <i>et al.</i>, 2001	Israël (population juive)	Caucasien	206	144	1,16 (0,57-2,36)	0,79	PCR/RFLP	26	16	180	128
Wang <i>et al.</i>, 2001	Israël Population non juive)	Caucasien	98	77	0,75 (0,32-1,76)	0,6	PCR/RFLP	15	15	83	62
Levy-Lahad <i>et al.</i>, 2001	Israël	Caucasien	42	90	1,79 (0,46-7,04)	0,64	PCR/RFLP	4	5	38	85
Webb <i>et al.</i>, 2005	Australie	caucasien	451	953	1,20 (0,87-1,65)	0,3	PCR/RFLP	68	123	383	830
Auranen <i>et al.</i>, 2005	USA	Caucasien	326	419	1,19 (0,8-1,7)	0,43	TaqMan	56	62	270	357
Auranen <i>et al.</i>, 2005	Danemark	Caucasien	278	699	1,14 (0,74-1,76)	0,61	TaqMan	37	83	241	616

Auranen et al., 2005	Royaume- Uni	Caucasien	296	840	0,69 (0,44 -1,08)	0,1	TaqMan	30	118	266	722
Auranen et al., 2005	Royaume- Uni	Caucasien	729	847	1 (0,7-1,3)	0,99	TaqMan	87	102	642	745
Jakubowska et al ., 2007	Pologne	Caucasien	127	127	0,52 (0,28-0,97)	0,04	PCR/ RFLP	23	38	104	89
Romanowicz- Makowska et al., 2012	Pologne	Caucasien	120	120	3,12 (1,47-6,70)	0,0018	PCR/ RFLP	107	87	13	33
Smolarz et al ., 2013	Pologne	Caucasien	210	210	1,66 (1,04-2,67)	0,033	PCR/ RFLP	167	147	43	63
Malisic et al., 2015	Serbie	Caucasien	50	78	2,83 (1,21-6,62)	0,025	PCR/ RFLP	17	12	33	66
Smolarz et al., 2019	Pologne	Caucasien	600	600	1,86 (1,39- 2,50)	<0,0001	PCR / RFLP	511	453	89	147

Total		Caucasien	3533	5204	1,51 (1,37-1,66)	<0,0001	PCR / RFLP TaqMan	1148	1261	2385	3943
Geetanjali et al., 2019	Inde	Asiatique	86	57	3,32 (1,44- 7,64)	0,006	TaqMan	33	9	53	48
Total		Asiatique	86	57	3,32 (1,44- 7,64)	0,006	TaqMan	33	9	53	48
Webb et al., 2005	Australie	Mixte	546	1126	1,22 (0,92-1,62)	0,19	PCR/ RFLP	89	155	457	971
Total		Tout le monde	546	1126	1,22 (0,92-1,62)	0,19	PCR/ RFLP	89	155	457	971
Total des trois populations étudiées		Caucasienn e, Asiatique et Mixte	4165	6387	1,53 (1,40-1,67)	<0,0001	PCR / RFLP TaqMan	1270	1425	2895	4962

Tableau 03 : Principaux caractères des 15 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.

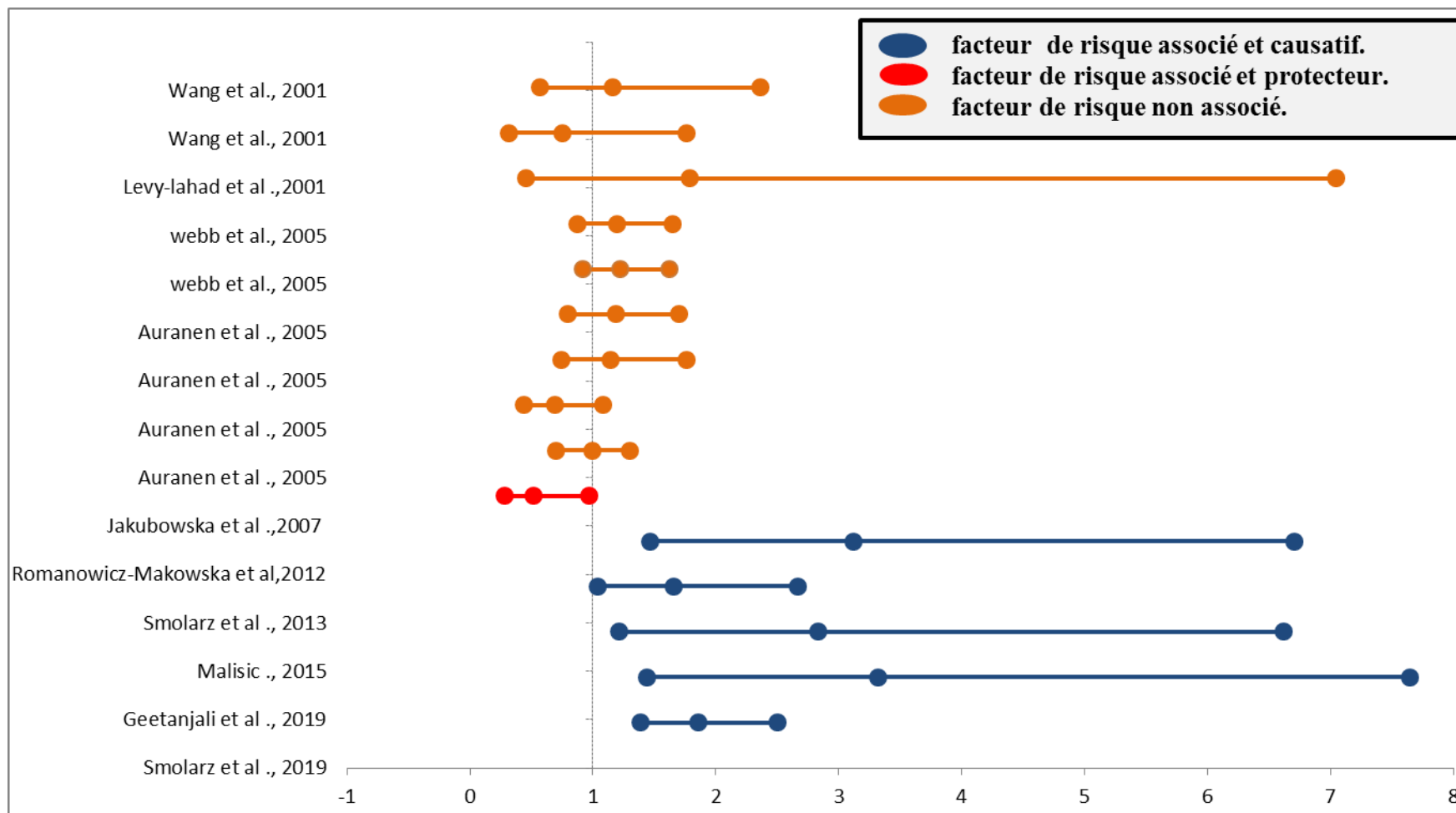


Figure 09 : Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins de notre méta-analyse.

Ce graphe montre d'après les 15 études cas-témoins que nous avons regroupés assemblant plusieurs groupes ethniques (caucasiens, asiatiques, et population mixte) que le génotype à risque pouvait augmenter la possibilité d'avoir une tumeur ovarienne.

En effet, l'étude de Romanowicz-Makowska *et al.* (2012) (OR= 3,12 ; 95%IC= [1,47-2,67] ; P Valeur = 0,0018), de Smolarz *et al.* (2013) (OR= 1,66, 95%IC= [1,04-6,70] ; P Valeur = 0,033, celle de Malisic *et al.* (2015) (OR= 2,83 ; 95%IC= [1,21-6,62] ; P Valeur = 0,025), de Smolarz *et al.* (2019) (OR= 1,86 ; 95%IC= [1,39- 2,50] ; P Valeur <0,0001), et celle de Geetanjali *et al.* (2019) (OR= 3,32 ; 95%IC= [1,44- 7,64] ; P Valeur= 0,006), ont montré une association significative entre le génotype à risque et la carcinogénèse ovarienne.

Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le polymorphisme étudié et le cancer ovarien pour les études cas-témoins restantes à savoir : celle de Wang *et al.* (2001) réalisée en Israël et portée à la fois sur une population juive (OR= 1,16; 95%IC= [0,57-2,36] ; P Valeur = 0,79) et une population non juive (OR= 0,75 ; 95% IC= [0,32-1,76] ; P Valeur = 0,6), celle de Levy-Lahad *et al.* (2001) (OR= 1,79; 95% IC= [0,46-7,04] ; P Valeur = 0,64), celle de Webb *et al.*, (2005) portées sur deux populations : caucasienne (OR= 1,20; 95%IC= [0,87-1,65] ; P Valeur = 0,3) et mixte (OR= 1,22; 95%IC= [0,92-1,62] ; P Valeur = 0,19) et enfin, celle de Auranen *et al.* (2005) concernant une population américaine (OR= 1,19; 95%IC= [0,8-1,7] ; P Valeur = 0,43), une population danoise (OR= 1,14; 95% ; IC= [0,74-1,76] ; P Valeur = 0,61) et deux populations anglaises issues de deux régions différentes du Royaume-Uni (OR= 0,69 ; 95% IC = [0,44 -1,08] ; P Valeur = 0,1 ; OR= 1 ; 95% IC= [0,7-1,3] ; P Valeur = 0,99).

Seule l'étude de Jakubowska *et al.* (2007) (OR= 0,52; 95%IC= [0,28-0,97] ; P Valeur = 0,04), montre que le facteur testé est un facteur de protection.

D'après le tableau 03, les résultats globaux ont indiqué que le génotype GC+CC du polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* semble augmenter le risque de la tumeur ovarienne (OR= **1,53** ; 95%IC= [**1,40-1,67**] ; P Valeur **<0,0001**) en comparaison avec le génotype sauvage.

Ce risque diffère dans les trois populations étudiées. En effet, dans la population **caucasienne**, représentée dans cette méta-analyse par 13 études cas-témoins, l'effet du génotype à risque est important (OR= **1,51** ; 95%IC= [**1,37-1,66**] ; P Valeur **<0,0001**). La population **asiatique** n'est représentée que par l'étude indienne, montrant également que l'association entre le génotype à risque et le cancer des ovaires est significative (OR= **3,32** ; 95%IC= [**1,44-7,64**] ;

P Valeur = **0,006**). Par contre, l'étude portée sur une population **mixte** n'a rapporté aucune association (OR= **1,22** ; 95%IC= [**0,92-1,62**] ; P Valeur = **0,19**).

Néanmoins, pour pouvoir avoir une confirmation sur la différence qu'il y a entre les trois principaux groupes ethniques, caucasien, asiatique et mixte, d'autres tests statistiques doivent être pris en considération, notamment la valeur de la Fraction Attribuable sur la Population (FAP) qui sera représentée dans les tableaux 5,6 et 7.

Tableau 04 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la population caucasienne.

Cancer de l'ovaire	Génotype à risque du gène étudié	Le génotype sauvage	Total
Atteint	1148	2385	3533
Non atteint	1261	3943	5204
Total :	2409	6328	8737
Risque chez les exposés (RE) = $\frac{\text{Exposés Atteints}}{\text{Total des Exposés}} = 0,4765462847 = 47,65 \%$			
Risque chez les non-exposés (RNE) = $\frac{\text{Atteint Non Exposés}}{\text{Total Non Exposés}} = 0,3768963337 = 38\%$			
Risque Relatif (RR) = $\frac{RE}{RNE} = 1,2539473684$			
Proportion Facteur de Risque (PFR) = $\frac{\text{Exposés total}}{\text{Effectif Total}} = 0,2757239327 = 28\%$			
Fraction Attribuable dans la Population (FAP) = $\frac{PFR (RR-1)}{(1+PFR (RR-1))} = 0,0619388863 = 6\%$			

Tableau 05 : Calculs statistiques des fractions attribuables dans la population indienne.

Cancer de l'ovaire	Génotype à risque de gène étudié	Génotype sauvage	Total
Atteint	33	53	86
Non atteint	9	48	57
Total :	42	101	143
Risque chez les exposés (RE) = $\frac{\text{Exposés Atteints}}{\text{Total des Exposés}} = 0,7857142857 = 78 \%$			
Risque chez les non-exposés (RNE) = $\frac{\text{Atteint Non Exposés}}{\text{Total Non Exposés}} = 0,5247524752 = 52 \%$			
Risque Relatif (RR) = $\frac{RE}{RNE} = 1,4973056171$			
Proportion Facteur de Risque (PFR) = $\frac{\text{Exposés total}}{\text{Effectif Total}} = 0,2937062937 = 29 \%$			
Fraction Attribuable dans la Population (FAP) = $\frac{PFR (RR-1)}{(1+PFR (RR-1))} = 0,1244199282 = 12 \%$			

Tableau 06 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables à d'origine tout le monde.

Cancer de l'ovaire	Génotype à risque de gène étudié	Génotype sauvage	Total
Atteint	89	457	546
Non atteint	155	971	1126
Total	244	1428	1672
Risque chez les exposés (RE) = $\frac{\text{Exposés Atteints}}{\text{Total des Exposés}} = 0,3647540984 = 36 \%$			
Risque chez les non-exposés (RNE) = $\frac{\text{Atteint Non Exposés}}{\text{Total Non Exposés}} = 0,3200280112 = 32\%$			
Risque Relatif (RR) = $\frac{RE}{RNE} = 1,139756789$			
Proportion Facteur de Risque (PFR) = $\frac{\text{Exposés total}}{\text{Effectif Total}} = 0,1459330144 = 15 \%$			
Fraction Attribuable dans la Population (FAP) = $\frac{PFR (RR-1)}{(1+PFR (RR-1))} = 0,02056807052 = 2 \%$			

Le cancer de l'ovaire est la huitième cause de décès par cancer chez la femme et la première cause de mortalité par cancer gynécologique. Environ 313 959 nouveaux cas et 207 252 décès par cancer de l'ovaire signalés dans le monde chaque année (**International agency for Research on cancer, 2020**).

Après de nombreuses recherches, la pathogenèse du cancer de l'ovaire n'est pas encore entièrement comprise. Des études épidémiologiques approfondies ont montré que certains facteurs peuvent potentiellement entraîner un cancer de l'ovaire, tels que l'âge, le statut de procréation, l'infertilité, les facteurs alimentaires et les maladies gynécologiques (endométriose, kystes ovariens, maladie inflammatoire pelvienne) (**Momenimovahed et al., 2019**), Cependant, certaines femmes exposées aux mêmes facteurs de risque peuvent ne pas développer de cancer de l'ovaire alors que de nombreux cas de cancer se développent chez des personnes sans ces facteurs de risque connus. De nombreuses études montrent que les facteurs génétiques jouent également un rôle important dans le développement du cancer de l'ovaire (**Hu et al., 2015**). Cela suggère que les polymorphismes des gènes peuvent expliquer les différences individuelles dans le risque de cancer de l'ovaire.

Des études antérieures ont déjà montré que les systèmes de réparation de l'ADN sont cruciaux pour préserver l'intégrité génomique en contrecarrant les menaces posées par les lésions de l'ADN. Une déficience dans les voies de réparation de l'ADN pourrait entraîner la non ou la mal réparation de ces lésions, causant éventuellement une instabilité du génome ou des mutations pouvant conduire à une susceptibilité accrue au cancer (**Wood et al., 2005**). La

réparation des cassures double brin est l'un des mécanismes clés de la réparation de l'ADN, elle peut réparer les cassures double brin par deux voies principales : la recombinaison par réunion d'extrémités non homologues (**NHEJ** pour *nonhomologous end joining*) et la recombinaison par réunion d'extrémités homologues (**HR** pour *homologous recombination*). La réparation par NHEJ est réalisée chez les eucaryotes dans les cellules qui ne se divisent plus (cellules en phase G1). La réparation sans erreur dans ce cas est impossible car aucune source d'ADN non endommagée ne peut servir de matrice pour une nouvelle synthèse d'ADN. En effet, la complémentarité ne peut être exploitée car les deux brins sont endommagés, et en l'absence de réplication il n'y a pas de chromatide sœur. Pour la réparation, il y a réunion des extrémités libres même s'il y a une partie de la séquence qui est perdue. En ce qui concerne la recombinaison par réunion d'extrémités homologues, est réalisée dans les cellules eucaryotes qui se divisent (fin de la phase S ou en phase G2). Le mécanisme se sert de la chromatide sœur pour réparer les cassures double brin. Pour cette raison la réparation est dépourvue d'erreurs (**Pourquier, 2006 ; Karpenshif & Bernstein, 2012**). RAD51 humaine est un analogue de la protéine RecA bactérienne ; C'est une protéine de 339 AA, omniprésente jouant un rôle irremplaçable lors de la réparation par recombinaison homologue en se liant à l'ADN pour favoriser les réactions d'appariement homologue et de transfert de brin dépendant de l'ATP (**Richardson, 2005**). Il fonctionne en formant des filaments de nucléoprotéines sur l'ADN simple brin, induisant des appariements homologues et médiant des réactions d'échange de brins entre l'ADN simple et double brin pendant la réparation (**Vispe & Defais, 1997**). Le gène *RAD51* est situé sur le chromosome humain 15q15.1 (**Shinohara et al., 1993**). Deux polymorphismes couramment étudiés du gène *RAD51* sont G135C (rs1801320), une transversion G en C en position +135, et G172T (rs1801321), une transversion G en T en position 172. Les deux sont situés dans la région non traduite 5' et semblent avoir une pertinence fonctionnelle. Il a été démontré que ces deux polymorphismes affectent la stabilité de l'ARNm ou l'efficacité de la traduction, entraînant des niveaux de produits polypeptidiques altérés pouvant altérer la fonction de la protéine *RAD51*, ce qui peut influencer dans une certaine mesure la capacité de réparation de l'ADN (**Hasselbach et al., 2005 ; Thacker, 2005**).

D'autres travaux ont rapporté que le polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* peut être lié à la surexpression de la protéine *RAD51* et à l'augmentation de la réparation de l'ADN (**Richardson et al., 2004**). Des méta-analyses antérieures ont démontré que le polymorphisme du gène 135G/C de *RAD51* était associé à une susceptibilité au cancer du sein et au cancer de la tête et du cou (**Kayani et al., 2014 ; Zhou et al., 2011**).

Récemment, diverses études se sont concentrées sur l'association entre le polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* et le cancer de l'ovaire. Cependant, les associations observées de ces études n'étaient pas concluantes. La raison la plus probable des incohérences entre ces études est qu'il s'agit d'études cas-témoins uniques avec des échantillons de petite taille. Par conséquent, nous avons mené une méta-analyse pour résumer les effets du polymorphisme du gène 135G/C *RAD51* sur le risque de cancer de l'ovaire.

La méta-analyse actuelle a inclus 4165 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et 6387 témoins et a exploré l'association entre le polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* et le risque de cancer de l'ovaire. D'après le tableau 03, les résultats globaux ont indiqué que les génotypes GC+CC du polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* est associé à une augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire (OR = **1,53**, 95%IC= [**1,40-1,67**], **p <0,0001**). Néanmoins, ce risque se trouve différer d'une population à l'autre. En effet, l'association entre le polymorphisme étudiée et la carcinogénèse ovarienne n'a été enregistrée que dans les groupes ethniques caucasien et asiatique. Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux de **Zhao et al ., (2014)** qui ont mené une méta-analyse incluant 54 études cas-témoins, cherchant l'implication des deux polymorphismes du gène *RAD51* dans le développement de plusieurs types de cancers. En ce qui concerne le cancer des ovaires, ces auteurs n'ont enregistré aucune association avec le polymorphisme 135G/C du gène d'intérêt (OR =1.000 ; 95%IC= [0,861-1,163], **p = 0,056**). Par contre, la stratification des génotypes selon l'ethnicité a montré des résultats comparables aux nôtres (contrairement à la population mixte, l'association entre le génotype à risque et le cancer étudié n'a été enregistrée que dans les populations asiatique et caucasienne).

Nos résultats sont également partiellement en accord avec les résultats de la méta-analyse de Zhang *et al.* (2014), incluant 45 études cas-témoins, englobant 28,956 patients et 28,372 témoins, cherchant l'implication du polymorphisme étudié dans l'apparition de plusieurs cancers dans plusieurs groupes ethniques. Ces auteurs ont rapporté l'association du polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* dans plusieurs cancers y compris le cancer ovarien (CC vs. GG : OR 2,34 ; 95 % CI [1,46–3,75] **p <0,0001**). Cependant, ce risque s'avère être élevé chez les caucasiens (OR = 1,08 ; 95 % CI 1,02–1,15, p = 0,013) contrairement chez les asiatiques ou chez une population mixte (OR= 1,02 ; 95 % CI [0,89–1,17] ; p=0,806 ; OR= 0,984 ; 95 % CI [0,89–1,17], p=0,4), respectivement.

Nos résultats sont contradictoires à ceux rapportés par la méta-analyse de **Shi et al. (2014)** portant sur 13 études cas-témoins et incluant 5927 cas et 10303 témoins, ou ceux rapportés

par **Cheng *et al.* (2014)** portant sur un total de 22 études cas-témoins avec 6836 cas et 8507 témoins, ou ceux trouvés par **Hu & Sun (2015)** impliquant 8 études cas témoins avec 2336 cas de cancers des ovaires et 3548 contrôles, ou encore ceux de **Zeng *et al.* (2018)**, portant sur un total de 14 études cas-témoins avec 4097 cas et 5890 témoins. En effet, selon ces auteurs aucune association significative n'a été trouvée entre le génotype à risque et la carcinogénèse ovarienne que ce soit dans la population générale, ou dans tous les groupes ethniques.

Outre les nombreux avantages des méta-analyses dans l'évaluation des biomarqueurs, il est important de mentionner que les conclusions de ces méta-analyses doivent être acceptées avec une certaine prudence car les populations de nombreux pays et/ou régions du monde n'ont pas été incluses. La majorité des études individuelles portant sur le rôle des polymorphismes nucléotidiques dans le développement du cancer ont été réalisées sur la population européenne (caucasienne) qui n'est qu'une petite partie de la population mondiale (**Zhao *et al.*, 2014**) ou la Chine d'Asie (**Malisic *et al.*, 2015**). Si nous regardons la population européenne de notre méta-analyse cherchant l'implication du polymorphisme G135C du gène *RAD51* dans la carcinogénèse ovarienne, les études n'ont inclus qu'un petit nombre de pays : la Pologne, la Serbie, le Danemark, Israël, et le Royaume-Uni ; a été incluse également une population américaine vivant en Europe. De ce fait, le risque de ce polymorphisme dans la population caucasienne (FAP) a été estimé à 6%. Par rapport à la population asiatique et mixte, la FAP a été estimée à 12% et 2% respectivement, ce qui n'est pas vraiment représentatif vu le nombre restreint d'études impliqués : une seule étude indienne (**Geetanjali *et al.*, 2019**) et une seule étude mixte (**Webb *et al.*, 2005**).

Il est à signaler, même si certaines méta-analyses n'ont montré aucune association entre le polymorphisme étudié et le risque du cancer ovarien, d'autres facteurs doivent être pris en considération pour de nombreuses populations tels que les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux spécifiques ou entre gène –gène. Dans ce contexte, il est bien connu qu'il existe une interaction entre le polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* et les gènes *BRCA1/BRCA2* impliqués dans la recombinaison homologe et la réparation des cassures double brins. Très peu d'études ont testé l'implication de l'association entre les gènes *RAD51* et *BRCA1* et *BRCA2* dans la carcinogénèse ovarienne. En effet, selon l'étude de **Jakubowska *et al.* (2007)**, l'allèle *RAD51 C* semble être protecteur contre le cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1*. De même, une autre étude a rapporté que l'allèle C est associé à une diminution du risque du cancer ovarien chez les

porteurs des mutations *BRCA1/2* (**Wang *et al.*, 2001**). D'autres part l'étude de **Levy-Lahad *et al.* (2001)**, portant sur des patientes présentant le cancer du sein et/ou le cancer des ovaires, n'a montré que l'association entre l'allèle RAD51 C et l'apparition du cancer du sein pour des femmes porteuses de mutations BRCA2.

Conclusion

Le cancer de l'ovaire est un cancer silencieux dont le taux de survie dépend principalement de sa détection à un stade précoce. Avec un processus complexe, le cancer de l'ovaire est affecté par de multiples aspects, tels que l'obésité, l'exposition hormonale, les antécédents familiaux, le statut reproductif, l'âge des ménarches et le nombre de cycles ovulatoires. Outre ces éléments, il a également été démontré que les facteurs génétiques jouent un rôle essentiel dans le développement de cette tumeur maligne.

Une analyse approfondie portée sur le gène de *RAD51* a été effectuée sous forme d'une méta-analyse, dans les trois groupes ethniques (caucasiens, asiatiques, et population mixte), afin d'affirmer ou d'infirmier l'implication du variant 135G/C du gène *RAD51* dans la survenue du cancer ovarien.

Les résultats de notre méta-analyse ont indiqué que le génotype GC+CC du polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* pouvait augmenter la possibilité d'avoir une tumeur ovarienne en comparaison avec le génotype sauvage GG. Le risque est différent dans les trois populations étudiées, où l'association entre le polymorphisme étudié et la carcinogénèse ovarienne n'a été enregistrée que dans les groupes ethniques caucasien et asiatique, par contre, l'étude portée sur la population mixte n'a rapporté aucune association.

Concernant le risque de ce polymorphisme dans la population caucasienne (FAP), il a été estimé à 6 %. Pour la population asiatique et mixte, la FAP a été estimée à 12% et 2% respectivement, ce qui n'est pas vraiment représentatif vu le nombre restreint d'études impliqués. Cette fraction attribuable diffère d'un groupe ethnique à l'autre selon sa constitution allélique et ses propriétés démographiques.

En perspective

Afin d'avoir des résultats concluants nous pouvons envisager de :

- élargir la taille de notre échantillon d'étude cas-témoins, en visant plusieurs populations : asiatique, africaine car les effectifs disponibles par rapport à ces deux populations sont nettement plus bas en comparaison avec la population caucasienne.
- étudier l'effet des variants du gène sur les niveaux d'expression et le rôle fonctionnel possible de ces derniers dans la survenue de ce cancer
- étudier les effets de l'interaction gène-gène, gène-environnement pour une compréhension globale de l'association entre le polymorphisme 135G/C de *RAD51* et le risque du cancer ovarien.

Références

Bibliographiques

- ACOG committee opinion.** (2003). The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 80: 235-8.
- Bandera EV.** (2007). Nutritional factors in ovarian cancer prevention: what have we learned in the past 5 years?. *Nutrition and cancer*, 59(2):142-151.
- Baumann P, Benson FE, et West SC.** (1996). Human Rad51 protein promotes ATP dependent homologous pairing and strand transfer reactions in vitro. *Cell* 87, 757-66.
- Benson FE, Stasiak A, et West SC.** (1994). Purification and characterization of the human Rad51 protein, an analogue of *E. coli* RecA. *EMBO J.* 13, 5764-71.
- 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. fourni par le Fonds Anticancer.1: 47p.
- Blanco A, Gutiérrez-Enríquez S, Santamariña M, et al.** (2014). RAD51C germline mutations found in Spanish site-specific breast cancer and breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Res. Treat.* 147, 133–143.
- Bolton KL, Chenevix-Trench G, et al.** (2012). Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*, **307**: 382-390.
- Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al.** (2011). Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *National Library of Medicine*. 305(22) : 2304-10.
- Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al.** (2011). Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in lynch syndrome. *Jama*, **305**: 2304–2310.
- Booth M, Beral V et Smith P.** 1989. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br j Cancer*, **60** (4): 592-598.
- Bourgier C, Heymann S, Vielh P, et al.** (2012). Implications radiobiologiques de la classification moléculaire des cancers du sein : présent ou avenir? *Cancer/Radiothérapie*. **16**, 29-33.
- Brooker C.** 2001. Le corps humain : étude, structure et fonction. De Boeck université (Ed.), Bruxelles, Belgique. 525p
- Buchhop S, Gibson MK, Wang XW, et al.** (1997). Interaction of p53 with the human Rad51 protein. *Nucleic Acids Res.* 25, 3868- 74.
- Cardenas J.** (2014). Le diagnostic du cancer de l'ovaire-Doctissimo <https://www.doctissimo.fr>.
- Charbotel B, Fervers B et Droz JP.** (2014). Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature

- Chen CA, et Okayama H.** (1988). Calcium phosphate-mediated gene transfer: a highly efficient transfection system for stably transforming cells with plasmid DNA. *Biotechniques*; 6, 632-8.
- Cheng D, Shi H, Zhang K, et al.** (2014). RAD51 Gene 135G/C polymorphism and the risk of four types of common cancers: a meta-analysis. *Diagn Pathol*; 9:18.
- Cole AJ, Dwight T, Gill AJ, et al.** (2016). Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immune histochemistry and massively parallel sequencing. *Mars Scientific*. 6:143-149.
- Dieumegard B.** (2011). Les cancers coliques familiaux sans polypose ou syndrome HNPCC. *Annales de Médecine Interne*, 152(5) :317-321.
- Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Kowalczyk O, et al.** (2009). Mutations in the KRAS gene in ovarian tumors. *Folia histo chem cyto biol*. 47(2): 221-224.
- Engelmann P.** (1983). Gynécologie hormonale. Maloine (Ed.), paris, France : 197-210. Eustache I. 2008. Pilule contraceptive : avantages, risques et inconvénients. *The Lancet*, 371:303-14.
- Espié M, Hocini H, Cuper C, et al.** (2005). Cancer lobulaire in situ du sein. Particularités diagnostiques et évolutives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. **33**, 964-969.
- Faber MT, Kjær SK, Dehrendorff C, et al.** (2013). Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control*, **24**(5): 989–1004.
- Fathalla MF.** (1971). Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, **298**: 163-169.
- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.** Ed John Libbey-Eurotext
- Figuroa JD, Garcia-Closas M, Humphreys M, et al.** (2011). Associations of common variants at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) with breast cancer risk and heterogeneity by tumor subtype: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 20:4693–4706.
- Finn CB, Luesley DM, Buxton EJ et al.** (1992). Is stage I epithelial ovarian cancer overtreated both surgically and systemically? Results of a five-year cancer registry review. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 54-8.
- Flam F, Einhorn N et Sjøvall K.** (1988). Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 27: 53-7.
- Flygare J, Benson F, et Hellgren D.** 1996. Expression of the human RAD51 gene during the cell cycle in primary human peripheral blood lymphocytes. *BBA*. 1312 : 231-236.
- Gauthier TS, Gouy S, Uzan C, et al.** (2012). Cancer de l'ovaire chez la femme âgée. *La Lettre du gynécologue*. 374 : 18-21.

- Global Cancer Statistics.** (2020). GLOBOCAN, Estimates of Incidence and Mortality Worldwide.
- Golub E, Gupta RC, Haaf T, et al.** (1998). Interaction of human rad51 recombination protein with single-stranded DNA binding protein, RPA. *Nucleic Acids Res.* 26, 5388-93
- Gougeon A.** (1986). "Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results." *Hum Reprod* 1(2): 81-87
- Gupta RC, Bazemore LR, Golub E, et al.** (1997). Activities of human recombination protein Rad51. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 463-8.
- Haaf T, Golub E, Reddy G, et al.** (1995). Nuclear foci of mammalian Rad51 recombination protein in somatic cells after DNA damage and its localization in synaptonemal complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 2298-302.
- HAS.** (2010). Guide ALD cancer de l'ovaire à destination des médecins
- Hasselbach L, Haase S, Fischer D, et al.** (2005) Characterisation of the promoter region of the human DNA-repair gene Rad51. *Eur J Gynaecol Oncol* 26: 589–598
- Heath JW, Stevens A, Young B.** (2008). Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather. De Boeck université (Ed.), Bruxelles, Belgique : 437p.
- Helmrath MA et Shin CE.** (1998). Warner BW. Ovarian cysts in the pediatric population. *Semin Pediatr Surg* .7:19-28.
- Hu X et Sun S.** (2015) RAD51 gene 135G/C polymorphism and ovarian cancer risk: ameta-analysis. *Int J Clin ExpMed* 8:22365–22370.
- Hunn J et Rodriguez GC.** (2012). Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *ClinObstet gynecol*, 55(1): 3-23.
- International agency for Research on cancer.** (2020). The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved.P : 1-2.
- International agency for Research on cancer.** (2021). The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved . P :1-2.
- Karpenshif Y et Bernstein KA.** (2012) From yeast to mammals: recent advances in genetic control of homologous recombination. *DNA Repair (Amst)* 11: 781–788.
- Katagiri T, Saito H, Shinohara A, et al.** (1998). Multiple possible sites of BRCA2 interacting with DNA repair protein RAD51. *Genes Chromosomes Cancer.* 21,217-22.
- Kayani MA, Khan S, Baig RM, et al.** (2014). Association of RAD51 135G/C, 172G/T and XRCC3 Thr241Met gene polymorphisms with increased risk of head and neck cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15:10457–62.
- Khan SG, Muniz-Medina V, Shahlavi T, et al.** (2002). The human XPC DNA repair gene: arrangement, splice site information content and innocence of a single nucleotide

polymorphism in a splice acceptor site on alternative splicing and function. *Nucleic Acids Research*. 30(16): 3624-3631.

Lainé JP, Mocquet V, et Egly JM. (2006). TFIIF enzymatic activities in transcription and nucleotide excision repair. *Methods Enzymol*. 408: 246-63.

Les traitements des cancers de l'ovaire. (2020). Collection Guides patients Cancer info, INCa,.

Levit SL, et Tang C. (2021). Polymeric Nanoparticle Delivery of Combination Therapy with Synergistic Effects in Ovarian Cancer. *Nanomaterials*. 11 (4), 1048.

Lo T, Pellegrini L, Venkitaraman AR, Blundell TL. (2003) Sequence fingerprints in BRCA2 and RAD51: implications for DNA repair and cancer. *DNA Repair (Amst)*. 18: 1015–1028.

Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. (2011). Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 43:879–882.

Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. 2011. Germline mutations inRAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*.43:879–882.

Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. (2012). Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 44:475–476.

Malhotra GK, Zhao X, Band H, et al. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology & Therapy*. 10 (10), 955-960.

Martelli H et Patte C. (2003). [Gonadal tumours in children]. *Arch Pediatr*; 10:246-250.

Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. (2012). Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res. Treat.* 133, 1125–1130.

Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. (2013). Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J. Natl. Cancer Inst.* 105, 812–822.

May PA et Evelyne M. (1999). Rôles de P53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Revue Française des Laboratoires*. (311) : 35–42.

Mc Carville MB, Hill DA, Miller BE, et al. (2001). Secondary ovarian neoplasms in children: imaging features with histopathologic correlation. *Pediatr Radiol*. 31:358-364.

McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, et al. (2013). J Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. *Natl Cancer Inst*, **105**:141–148.

Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. (2010). Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*.42:410–414.

Merras-Salmio L, Vettenranta K, Mottonen M, et al. (2002). Ovarian granulosa cell tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*;19:145-156.

- Mizuta R, LaSalle JM, Cheng HL, et al.** (1997). RAB22 and RAB163/mouse BRCA2: 250 proteins that specifically interact with the RAD51 protein. *Proc. Natl. Acad. Sei. USA.* 94, 6927-32.
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, et al.** (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J. Women's Health.* 11: 287-299.
- Morita T, Yoshimura Y, Yamamoto A, et al.** (1993). A mouse homolog of the *Escherichia coli* recA and *Saccharomyces cerevisiae* RAD51 genes. *Proc. Natl. Acad. Sei. USA.* 90, 6577-80.
- Muller PA et Vousden KH.** (2014). Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell.* 25 : 304–317.
- Nelms BE, Maser RS, MacKay JF, et al.** (1998). In situ visualization of DNA double-strand break repair in human fibroblasts. *Science.* 280, 590-2.
- Olson SH, Mignone MPH, Nakraseive MS, et al.** (2001). Symptômes du cancer de l'ovaire : *Obstétrique et Gynécologie.* 98(2) : 212-217.
- Orr N, Lemnrau A, Cooke R, et al.** (2012). Genome-wide association study identifies a common variant in RAD51B associated with male breast cancer risk. *Nat Genet.* 44:1182–1184.
- Partridge EE et Barnes MN.** (1999). Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin.* 49: 297-320.
- Petrucelli N, Daly MB et Pal T.** (1998 4 [Updated 2016 Dec 15]). BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- Pexa-Titti E, Raisin J et Frenzer A.** (2012). Ascite étiologie, investigations et traitement. *Forum Med Suisse,* 12 (49) : 951-954.
- Plantaz D, Flamant F, Vassal G, et al.** (1992). [Granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents. Multicenter retrospective study in 40 patients aged 7 months to 22 years]. *Arch Fr Pediatr ;* 49:793-798.
- Pourquier P.** (2006). DNA repair, a potential target for anticancer drug development. *Bull Cance, hors série:* 124-144.
- Raderschall E, Golub E, et Haaf T.** (1999). Nuclear eukaryotic recombination proteins are located at single-stranded DNA regions formed after DNA damage. *Proc. Natl. Acad. Sei. USA.* 96, 1921-6.
- Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al.** (2011). Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet.* 43:1104–1107.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al.** (2008). Invasive lobular carcinoma of the breast : Response to hormonal therapy and outcomes. *EJC.* 44, 73-83.

- Ramé A et Théron S.** (2009). Anatomie et physiologie, Elsevier Masson (Ed), France, 318p.
- Ray JP, Hutter P et Girardet C.** (2009). Recherche des mutations de KRAS dans les cancers colorectaux . *Caduceus express*,11(3) :p1.
- Ray L.** (2004). Tumeurs ovariennes. Encyclopédie Orphanet.
- Reade CJ, Riva JJ, Busse JW et al.** (2013). Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovariancancer: a systematic review and meta-analysis . *Gynecol. Oncol.* 130(3): 674-681.
- Richardson C, Stark JM, Ommundsen M, et al.** (2004). Rad51 overexpression promotes alternative double-strand break repair pathways and genome instability. *Oncogene.*;23:546–553.
- Richardson C.** (2005) RAD51, genomic stability, and tumorigenesis. *Cancer Lett* 218: 127–139.
- Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Zadrozny M, et al.** (2012). The association between polymorphisms of the RAD51-G135C, XRCC2-Arg188His and XRCC3 Thr241Met genes and clinico-pathologic features in breast cancer in Poland. *Eur J Gynaec Oncol.* XXXIII (2), 145-150.
- Schumutte C, Tomblin G, Rhiem K, et al.** (1999). Characterization of the Human Rad51 Genomic Locus and Examination of Tumors with15q14–15 Loss of Heterozygosity (LOH). *Cancer research.* 59; 4564-4569.
- Shi S, Qin L, Tian M. et al.** (2014).The effect of *RAD51 135 G>C* and *XRCC2 G>A (rs3218536)* polymorphisms on ovarian cancer risk among Caucasians: a meta-analysis. *Tumor Biol.* **35**, 5797–5804
- Shinohara A, Ogawa H, Matsuda Y, et al.** (1993) Cloning of human, mouse and fission yeast recombination genes homologous to RAD51 and recA. *Nat Genet* 4: 239–243.
- Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al.** (2015). Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol.* 33: 2901–2907.
- Sopik V, Akbari MR, et Narod SA.** (2015). Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet.* 88: 303–312.
- Spurdle AB, Whiley PJ, Thompson B et al.** (2012). *BRCA1* R1699Q variant displaying ambiguous functional abrogation confers intermediate breast and ovarian cancer risk. *J Med Genet.* 49:525–532.
- Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, et al.** (1990). Germ-line transmission of a mutated P53 gene in a cancer-prone family with LiFraumeni syndrome. *Nature.* 348: 747-749.
- Standards, Options et Recommandations.** (1998). Tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire.

- Sturzbecher HW, Donzelmann B, Henning W, et al.** (1996). p53 is linked directly to homologous recombination processes via RAD51/RecA protein interaction. *EMBO J.* 15, 1992-2002.
- Sumanasekera W, Beckmann T, Fuller L, et al.** (2018) Epidemiology of Ovarian Cancer: Risk Factors and Prevention. *Biomed J sci & Tech Res.* 11 (2):8405-8417.
- Suwaki N, Klare K, et Tarsounas M.** (2011). RAD51 paralogs: roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis. *Semin Cell Dev Biol* 22:898–905.
- Synoweic E, Stefanska J, Morawiec Z, et al.** (2008). Association between DNA damage, DNA repair genes variability and clinical characteristics in breast cancer patients. *Mutation Research.* 648, 65-72.
- Tachdjian G, Baudin B, Bobé P, et al.** (2018). La cellule et les tissus ? Elsevier Masson (Ed.), Paris, France: 378-383.
- Tashiro S, Kotomura N, Shinohara A, et al.** (1996). S phase specific formation of the human Rad51 protein nuclear foci in lymphocytes. *Oncogene.* 12; 2165-70.
- Tavassoli FA et Devilee P.** (2003). World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *IARC Press :* Lyon : 20 -24.
- Tewari KS et Monk B.** (2015). *The 21st Century Handbook of Clinical Ovarian Cancer.* Springer (Ed.), Berlin, Allemagne.
- Thacker J.** (2005) The RAD51 gene family, genetic instability and cancer. *Cancer Lett* 219: 125–135.
- Tibiletti M, Bernasconi B, Taborelli M, et al.** (2003). Genetic and cytogenetic observations among different types of ovarian tumors are compatible with a progression model underlying ovarian tumorigenesis : *Cancer Genetics and Cytogenetics.* 146 (2003) 145–153.
- Vang R, Levine DA, Soslow RA, et al.** (2016). Molecular Alterations of TP53 are a Defining Feature of Ovarian High- Grade Serous Carcinoma: A Review of Cases Lacking TP53 Mutations in The Cancer Genome Atlas Ovarian Study. *Gynecol Pathol,* **35** : 48–55.
- Vispe S, Defais M.** (1997). Mammalian Rad51 protein: a RecA homologue with pleiotropic functions. *Biochimie.* 79: 587–592
- Vollebergh MA, Jonkers J, et Linn SC.** (2012). Genomic instability in breast and ovarian cancers: translation into clinical predictive biomarkers. *Cell Mol Life Sci,* **69**(2):223-45.
- Wainsten JP.** (2012). Larousse médical, Larousse (Ed), France, 1113p.
- Wang WW, Spurdle AB, Kolachana P, et al.** (2001). A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev:* 10:955–60.

Wang Z, Dong H, Fu Y et Ding H. RAD51 135G > C polymorphism contributes to breast cancer susceptibility: a metaanalysis involving 26,444 subjects. *Breast Cancer Res Treat.* 124, 765–769 (2010).

Webb PM, Hopper JL, Newman B, et al. (2005). Double-strand break repair gene polymorphisms and risk of breast or ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14, 319–323.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT. (2013). Physiologie humaine: mécanismes du fonctionnement de l'organisme. Maloine.

Wood RD, Mitchell M, Lindahl T. (2005). Human DNA repair genes, 2005. *Mutat Res.* 577:275–83.

Wood RD. (1999). DNA damage recognition during nucleotide excision repair in mammalian cells. *Biochimie*, 81(1-2): 39-44.

Zeng X, Zhang Y, Yang L, et al. (2018). Association between RAD51 135 G/C polymorphism and risk of 3 common gynecological cancers: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*; 97(26):e11251.

Zhang BB, Wang DG, Xuan C, et al. (2014). Genetic 135G/C polymorphism of RAD51 gene and risk of cancer: a meta-analysis of 28,956 cases and 28,372 controls. *Fam Cancer.*13 (4):515-26.

Zhao M, Chen P, Dong Y, et al. (2014). Relationship between Rad51 G135C and G172T variants and the susceptibility to cancer: a meta-analysis involving 54 case-control studies. *PloS one.* 9(1), e87259.

Zhong Q, Peng HL, Zhao X, et al. (2015). Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin cancer res.* 21:211–20.

Zhou GW, Hu J, Peng XD, et al. (2011). RAD51 135G>C polymorphism and breast cancer risk: metaanalysis. *Breast Cancer Res Treat.* 125:529–35.

Webographie

1. [enligne],disponible sur :
« <http://2.bp.blogspot.com/WpDd3GK2hTK/U8tlK5Ucp91/AAAAAAAAA48/JESU20XOgr8/S1600/XPC.JPeg>. » Consulté le : 18/06/2021).
2. [en ligne], disponible sur : « <http://fr.m.wikipedia.org/wiki/fichier:chromosome-12svg>. » Consulté le : 18/06/2021).
3. [en ligne], disponible sur :
« <https://www.researchgate.net/figure/schematic.diagram.of.chromosome.17.and>.

[several. important-molucuaire-markers-for.breast-fig1.51733318](#). » consulté le : 18/06/2021).

4. Gene Cards : THE HUMAN GENE DATABASE, 2021, [en ligne], disponible sur : « <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RAD51C> ». (Consulté le : 12/06/2021).

Résumés

Résumé

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires. Il est l'une des pathologies les plus courantes et les plus mortelles des cancers gynécologiques chez les femmes. Les variations polymorphes des gènes de réparation de l'ADN peuvent contribuer à des déficiences fonctionnelles dans les processus de réparation de l'ADN augmentant la susceptibilité au cancer.

Objectif : le gène *RAD51* joue un rôle important dans la pathogenèse du cancer de l'ovaire. Un certain nombre d'études ont évalué l'association entre le polymorphisme 135G/C du *RAD51* et le risque de ce cancer dans différentes populations. Cependant, les résultats n'ont pas été concluants. Dans ce sens, nous avons effectué une méta-analyse afin d'évaluer l'association entre le polymorphisme 135G / C du *RAD51* et le risque du cancer de l'ovaire.

Méthodes : des bases de données, notamment «Google Scholar », «Sciences direct » et « Pubmed » et autres, ont été consultées pour des études cas-témoins sur le variant 135G/C *RAD51* et le risque de cancer de l'ovaire. Les résultats de 15 études cas-témoins portées sur différents groupes ethniques (caucasiens, asiatiques et mixte) ont été exploités. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les valeurs P ont été calculés pour évaluer la force de l'association.

Résultats : les résultats globaux ont indiqué que le génotype GC+CC du polymorphisme 135G/C du gène *RAD51* semble augmenter le risque de la tumeur ovarienne (OR= 1,53; 95%IC= [1,40-1,67] ; Valeur P <0,0001) en comparaison avec le génotype sauvage. Ce risque diffère dans les trois populations étudiées et semble être plus élevé pour la population caucasienne représentée dans cette méta-analyse par 13 études cas-témoins, l'effet du génotype à risque est important (OR= 1,51 ; 95%IC= [1,37-1,66] ; Valeur P <0,0001) et le risque de ce polymorphisme (FAP) a été estimé à 6%. Bien que, la FAP de la population asiatique a été estimée à 12% ce qui est plus élevé par rapport aux deux autres populations.

Conclusion : les résultats suggèrent que le variant G135C du *RAD51* est un facteur de risque pour le cancer de l'ovaire.

Mots clés : Cancer de l'ovaire, Facteur de risque, *RAD51*, Polymorphisme C135G, Méta-Analyse, FAP.

Abstract

Ovarian cancer is a malignant tumor that affects one or both ovaries. It is one of the most common and deadly gynecologic cancers in women. Polymorphic variations in DNA repair genes may contribute to functional deficiencies in DNA repair processes that increase susceptibility to cancer.

Objective: The *RAD51* gene plays an important role in the pathogenesis of ovarian cancer. A number of studies have evaluated the association between the 135G/C polymorphism of *RAD51* and the risk of this cancer in different populations. However, the results have been inconclusive. In this sense, we performed a meta-analysis to evaluate the association between the 135G/C polymorphism of *RAD51* and the risk of ovarian cancer.

Methods: databases including "Google Scholar," "Sciences direct," and "Pubmed" and others were searched for case-control studies of the 135G/C *RAD51* variant and ovarian cancer risk. Results from 15 case-control studies of different ethnic groups (Caucasian, Asian, and mixed) were exploited. Odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (CIs), and P values were calculated to assess the strength of the association.

Results: The overall results indicated that the GC+CC genotype of the 135G/C polymorphism of the *RAD51* gene appeared to increase the risk of ovarian tumor (OR= 1.53; 95%IC= [1.40-1.67]; P value <0.0001) compared with the wild-type genotype. This risk differed in the three populations studied and appeared to be higher for the Caucasian population represented in this meta-analysis by 13 case-control studies, the effect of the at-risk genotype was significant (OR= 1.51; 95%IC= [1.37-1.66]; P value <0.0001), and the risk of this polymorphism (PAF) was estimated at 6%. Although, the PAF of the Asian population was estimated to be 12% which is higher compared to the other two populations.

Conclusion: The results suggest that the *RAD51* G135C variant is a risk factor for ovarian cancer.

Key words: Ovarian cancer, Risk factor, *RAD51*, C135G polymorphism, Meta-Analysis, PAF.

المخلص

سرطان المبيض هو ورم خبيث يصيب أحد المبيضين أو كليهما. وهو أحد أكثر أنواع السرطانات النسائية شيوعاً وفتكا لدى النساء، قد تساهم الاختلافات متعددة الأشكال في جينات إصلاح الحمض النووي في حدوث قصور وظيفي في عمليات إصلاح الحمض النووي التي تزيد من القابلية للإصابة بالسرطان.

الهدف: يلعب الجين RAD51 دوراً مهماً في التسبب بالإصابة بسرطان المبيض. قام عدد من الدراسات بتقييم العلاقة بين تعدد الأشكال RAD51 ل 135G/C وخطر الإصابة بهذا السرطان في مجموعات سكانية مختلفة. ومع ذلك، كانت النتائج غير حاسمة. بهذا الصدد، أجرينا تحليلاً تلويًا لتقييم الارتباط بين تعدد الأشكال RAD51 ل 135G/C وخطر الإصابة بسرطان المبيض.

الطرق: تم البحث في قواعد البيانات بما في ذلك "الباحث العلمي من GOOGLE" و "العلوم المباشرة" و "Pubmed" وغيرها من أجل دراسات الحالة والشواهد لمتغير RAD51 135G/C وخطر الإصابة بسرطان المبيض. تم استغلال نتائج 15 دراسة حالة وضوابط لمجموعات عرقية مختلفة (قوقازية وآسيوية ومختلطة). تم حساب نسب الأرجحية (ORs)، وفواصل الثقة 95% (CIs)، وقيم P لتقييم قوة الارتباط.

النتائج: أشارت النتائج الإجمالية إلى أن النمط الجيني GC+CC لتعدد الأشكال 135G/C للجين RAD51 يزيد من خطر الإصابة بورم المبيض (OR = 1.53؛ 95% IC = [1.40-1.67]؛ قيمة P < 0.0001) مقارنة بالنمط الجيني من النوع البري. اختلف هذا الخطر في المجموعات السكانية الثلاثة المدروسة ويبدو أنه أعلى بالنسبة لسكان القوقاز الممتلئة في هذا التحليل التلوي من خلال 13 دراسة حالة وضوابط، كان تأثير النمط الجيني المعرض للخطر كبيراً (OR = 1.51؛ 95% IC = [1.37-1.66]؛ قيمة P < 0.0001)، وقدرت مخاطر تعدد الأشكال (FAP) بنسبة 6%. على الرغم من أن (FAP) للسكان الآسيويين قُدِّرَ بـ 12% وهو أعلى مقارنة بالسكان الآخرين.

الخلاصة: تشير النتائج إلى أن متغير RAD51 G135C هو عامل خطر للإصابة بسرطان المبيض.

الكلمات المفتاحية: سرطان المبيض، عامل الخطر، RAD51، C135G، تعدد الأشكال، التحليل التلوي، FAP.

Année universitaire : 2020-2021	Présenté par : BOULOUDNINE Salsabil SEGUENI Hadil
Polymorphisme G135C du gène <i>RAD51</i> et cancer des ovaires : méta-analyse	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires. Il est l'une des pathologies les plus courantes et les plus mortelles des cancers gynécologiques chez les femmes. Les variations polymorphes des gènes de réparation de l'ADN peuvent contribuer à des déficiences fonctionnelles dans les processus de réparation de l'ADN augmentant la susceptibilité au cancer.</p> <p>Objectif : le gène <i>RAD51</i> joue un rôle important dans la pathogenèse du cancer de l'ovaire. Un certain nombre d'études ont évalué l'association entre le polymorphisme 135G/C du <i>RAD51</i> et le risque de ce cancer dans différentes populations. Cependant, les résultats n'ont pas été concluants. Dans ce sens, nous avons effectué une méta-analyse afin d'évaluer l'association entre le polymorphisme 135G / C du <i>RAD51</i> et le risque du cancer de l'ovaire.</p> <p>Méthodes : des bases de données, notamment «Google Scholar », «Sciences direct » et « Pubmed » et autres, ont été consultées pour des études cas-témoins sur le variant 135G/C <i>RAD51</i> et le risque de cancer de l'ovaire. Les résultats de 15 études cas-témoins portées sur différents groupes ethniques (caucasiens, asiatiques et mixte) ont été exploités. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les valeurs P ont été calculés pour évaluer la force de l'association.</p> <p>Résultats : les résultats globaux ont indiqué que le génotype GC+CC du polymorphisme 135G/C du gène <i>RAD51</i> semble augmenter le risque de la tumeur ovarienne (OR= 1,53; 95%IC= [1,40-1,67] ; Valeur P <0,0001) en comparaison avec le génotype sauvage. Ce risque diffère dans les trois populations étudiées et semble être plus élevé pour la population caucasienne représentée dans cette méta-analyse par 13 études cas-témoins, l'effet du génotype à risque est important (OR= 1,51 ; 95%IC= [1,37-1,66] ; Valeur P <0,0001) et le risque de ce polymorphisme (FAP) a été estimé à 6%. Bien que, la FAP de la population asiatique a été estimée à 12% ce qui est plus élevé par rapport aux deux autres populations.</p> <p>Conclusion : les résultats suggèrent que le variant G135C du <i>RAD51</i> est un facteur de risque pour le cancer de l'ovaire.</p>	
Mots clés : Cancer de l'ovaire, Facteur de risque, <i>RAD51</i> , Polymorphisme C135G, Méta-Analyse, FAP.	
<p>Laboratoires de recherche :</p> <p>Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.</p> <p>Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.</p>	
<p>Président : CHELLAT Djalila (Prof. Université des frères Mentouri, Constantine 1)</p> <p>Encadreur : CHAOUI Naouel (Prof. Université des frères Mentouri, Constantine 1)</p> <p>Examineur : REZGOUN Med Larbi (MCA. Université des frères Mentouri, Constantine 1)</p>	