

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



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

*Etude de l'implication du polymorphisme A33512C du gène
XPC dans la carcinogénèse ovarienne*

Présenté et soutenu par :

Le : 12 /07/2017

BEDJAOUI AWATEF & BOUKHEMIS HADJER

Jury d'évaluation :

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

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

Examineur : BECHKRI S. (M.C- UFM Constantine).

Année universitaire
2016 - 2017

REMERCIEMENT

*En préambule à ce mémoire, Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à **Dieu tout puissant** de nous accordé des connaissances de la science et de nous avoir aidés à réaliser ce travail.*

Nous tenons à remercier respectivement tous ceux qui nous ont aidés, soutenu, et encouragé pour la réalisation de ce modeste mémoire :

A notre maitre et président de jury professeur Satta D.

Responsable de la filière génétique moléculaire

Nous vous remercions pour le très grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions également pour votre aide précieuse, pour votre disponibilité et vos orientations. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

A notre maître et rapporteur Docteur Chaoui N.

Nous prenons un réel plaisir à vous remercier chaleureusement pour votre suivi, vos conseils avisés, votre disponibilité et surtout pour votre patience. Votre compétence n'a rien d'égal que votre modestie, vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.

Veillez trouvez ici Madame l'expression de nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A notre maître et Examinatrice Docteur Bechkri S.

Nous gardons les meilleurs souvenirs, de votre enseignement brillant et précieux. Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail en tant qu'examinatrice. Recevez ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et responsable du master génétique moléculaire

Docteur Rezgoune M

Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse au cours de notre cursus. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Au professeur Filali

Chef du service d'oncologie médicale CHU Ibn Badis

Nous vous remercions de nous avoir acceptés dans votre service

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude.

A Monsieur Hireche Ahmed

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

A Nos Maîtres et Professeurs

Vous me faites l'honneur d'être votre étudiante. Je vous remercie de votre confiance et patience pendant ces années passées. Qu'il me soit permis ici, d'exprimer le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

DEDICACES

Je dédie ce mémoire à :

Mes parents :

Ma mère **FATIMA ZOHRA** qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père **NABIL**, qui peut être fier, qu'il trouve ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans ma vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A ma très belle tante **HOURIA** et à **toute ma famille** pour leur présence dans ma vie.

A tonton **BOUKHEMIS ABDLEKADDER**, que Dieu vous bénisse et vous garde.

A ma très chère tante **BOUKHEMIS WASSILA** qui a précipité au delà par la mort, quelle soit immortalisée par ce travail et que ses empreintes restent à jamais marquées dans les souvenirs de mes pensées.

Merci à toutes mes amies avec qui je partage des moments de ma vie au fil du temps, **HANANE, SARA, RADJA , FALAH, AHLAM et AMIRA**. En témoignage de ma sincère amitié, veuillez trouver ici mon profond honneur et profonde sympathie.

Aouatef

DEDICACES

*Ce mémoire est dédié à ma très chère **maman**, décédée lors du début de ce travail, J'aurais tant aimé qu'elle soit présente, elle m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Sans elle, je n'aurais certainement pas fait de longues études. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ce mémoire représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements que tu m'a prodigués tout au long de ma scolarité. **Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.***

*À **mon cher père**, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*À **mes sœurs adorées et mon petit frère**, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*À ma chère tante **FATIMA ZAHRA** et à tonton **NABIL**, vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*Sans oublier ma cousine **Ichraf**, pour son soutien moral et ses encouragements. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*À **tous les membres de ma famille**, petits et grands, Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

*À **MES AMIS DE TOUJOURS : SARA, HANEN, RADJA, FALAH, AHLEM, AMIRA.***

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

«Hadjer».

Dédicace spécial

A *mariam* *LEBRIMA*,

« J'ai quelque chose de gravé dans la tête, dans la mémoire, dans le cœur, quelque chose de pur, de magnifique, c'est mon secret. Ce secret, c'est notre amitié qui durera pour l'éternité, même si tu n'es plus de ce monde, tu resteras à jamais mon amie ».

Aouatef&Hadjer

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I : Anatomie et physiologie de l’ovaire	
I.1. L’appareil génital féminin.....	3
I.2. Les ovaires	3
I.2.1. Anatomie	3
I.2.2. Histologie	3
I.2.3. Les follicules	4
I.2.4. Physiologie ovarienne	5
I.2.4.1. L’ovogenèse	6
I. 2.4.2. La folliculogenèse	6
I.2.4.3. La stéroïdogenèse	7
I.2.5. Contrôle de la fonction ovarienne	8
Chapitre II. Le cancer des ovaires	
II.1. Le cancer	9
II.2. Le cancer de l’ovaire	9
II.3. Classification des cancers de l’ovaire dans les systèmes FIGO-TNM	9
II.4. Epidémiologie	10
II.5. Facteurs de risque impliqués	11
II.5.1. Le vieillissement.....	11
II.5.2. Activité reproductrice	11
II.5.3. Les facteurs environnementaux	12
II.5.4 Les facteurs génétiques	12
II.5.5 Autres facteurs de risque.....	12
II.6. Les Facteurs préventifs.....	13

II.6.1. La multiparité	13
II.6.2. La contraception	13
II. 6.3. Autres facteurs préventifs	13
II.7. Diagnostic	13
II.8. Prise en charge thérapeutique	14

Chapitre III. Génétique du cancer ovarien

III.1. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien	15
III.1.1. Les gènes BRCA	16
III.1.1.1. BRCA1	16
III.1.1.2 BRCA2	16
III.1.2 Le gène p53	16
III.1.3. Les gènes MMR (DNAMismatchRepair)	17
III.1.4. Les gènes RAS	17
III.2. Marqueurs tumoraux	18
III.2.1. La CA 125	18
III.2.2. L'ACE et autres marqueurs biologiques	18
Le gène d'intérêt XPC	18

PARTIE PRATIQUE

Patients et méthodes

1. Etude statistique	21
2. Etude moléculaire	21
2.1. Recrutement des patients et témoins	21
2.2. Prélèvement sanguin	22
2.3. Extraction de l'ADN et détermination de sa pureté	22
2.4. Génotypage du polymorphisme (XPC A33512C, rs2228001)	23
2.4. 1. PCR (Polymerase Chain Reaction)	23

2.4. 2. Contrôle PCR	24
2.4. 3. Digestion des produits de PCR	24
3. Etude statistique	25

Résultats & discussions

1. Caractéristiques générales de la population étudiée	27
1.1. Répartition selon l'âge	27
1.2. Répartition selon le statut civil et la parité	28
1.3. Répartition selon la prise de contraceptif oral	29
1.4. Répartition des patientes selon le stade FIGO	30
1.5. Répartition selon les antécédents familiaux	31
2. Etude moléculaire	31
2.1. Profils RFLP obtenus	31
2.2. Répartition des fréquences génotypiques et alléliques et association au risque du cancer ovarien.....	33

CONCLUSION	36
-------------------------	-----------

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	37
--	-----------

ANNEXES

RÉSUMÉS

Liste des figures

Figure 1. Appareil génital féminin (vue de face)	3
Figure 2. Aspect histologique de l’ovaire.....	4
Figure 3. Les différents stades du développement folliculaire	5
Figure 4. Ovogenèse. A gauche, Schéma de la méiose.	7
A droite, corrélation avec le développement ovarien et l’ovulation	
Figure 5. La localisation du gène <i>XPC</i> sur le chromosome 3.....	18
Figure 6. Mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER).	20
Figure 7. Répartition des patientes selon l’âge.....	27
Figure 8. Répartition des patientes selon le statut civil et la parité.....	28
Figure 9. Répartition des patientes selon la prise de contraceptif oral.....	29
Figure 10. Répartition des patientes selon le stade.....	30
Figure 11. Répartition selon les antécédents familiaux.....	31
Figure 12. Fréquences génotypiques du polymorphisme A33512C de l’ <i>XPC</i> dans notre population d’étude.....	34
Figure 13. Fréquences alléliques du polymorphisme A33512C de l’ <i>XPC</i> dans notre population d’étude.....	34

Liste des photographies

Photographie 1 : Profil d’électrophorèse sur gel d’agarose (3 %) des fragments	32
issus du clivage par <i>PvuII</i> présentant différents génotypes d’ <i>XPC</i>	

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification FIGO et correspondance TNM10 des tumeurs ovariennes (FIGO Guidelines, 2014)
Tableau 5 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme.....33 (A33512C) Lys939Gln de l'XPC parmi témoins et patients et association au risque du cancer ovarien

Liste des abréviations

A : Delta 4 androstènedione.

AAFN : N-acetoxy-2-acetylaminofluorene.

ACE :Antigène Carcino-Embryonnaire.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFP : Alpha-foetoprotéine

ARG : Arginine.

ARN : Acide RiboNucléique.

A33512C : La substitution de l'acide aminé lysine en acide aminé Glutamine au niveau du codon 939.

BBP : Bleu de Bromo Phénol.

BET: Bromure d'ETHidium.

BRCA1: Breast cancer 1.

CA15-3: Cancer Antigen 15-3.

CA 19-9 : Carbohydrate-Antigen 19-9.

CA125 :Cancer-Antigen 125.

CHUC :Centre hospitalier universitaire Benbadis de Constantine.

CPD :Cyclobutane pyrimidine dimer.

DHEA : Déhydroépiandrostérone.

DHT :Dihydrotestostérone.

DNase: Deoxyribonuclease.

DO: Densité Optique.

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique

EGFR: EpidermalGrowth Factor Receptor.

E1:OEstrone.

E2:OEstradiol.

E3:Oestriol.

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et obstétrique.

FSH : Hormone Stimulant le Follicule.

GICA : Gastro-Intestinal Carbohydrate Antigen

GnRH :Gonadotropin releasing hormone.

hMLH1 : HumanMutLHomolog 1.

hMSH2/6 :HumanMutSHomolog 2/6.

HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer.

hPMS 1 : Human Postmeiotic Segregation

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

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

kDa : Kilo dalton.

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

LH :Hormone Lutéinisante.

LYS : lysine.

Mg 2+: Magnesium ion.

MMR: DNA MisMatch Repair.

MSI : Micro Satellite Instability.

MII : Méiose 2.

NaCl : Sodium Chloride.

NER : Nucleotide Excision Repair.

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

NSE :Enolase Neurone-Spécifique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : Bras court du chromosome.

PAT :polymorphism A-T.

PCR : Réaction en chaîne par polymérase.

PETscan: position emission tomography.

P53 : Protéine 53.

Q : Bras long du chromosome.

SDHEA : Sulfate de déhydro épiandrostérone

SDS : Sodium Dodécyl Sulfate

SNP : Single-nucleotide polymorphism.

T: Testosterone.

TBE: Tris Borate EDTA

TFIIH: Transcription factor II Human.

TGF-B: Transforming growth factor beta.

THS : Traitements Hormonaux Substitutifs.

TNM : Tumeur Node Metastase.

UV : Ultra-Violet.

XPC : *Xeroderma Pigmentosum*, Complementation group C.

INTRODUCTION

Les ovaires sont des organes situés dans le petit bassin et jouent un rôle important dans la reproduction humaine. Ils possèdent une double fonction : l'une endocrine via la sécrétion des hormones et l'autre exocrine via la production des ovules. Il existerait un rapport entre la fréquence d'ovulation et la survenue d'un cancer de l'ovaire. A chaque ovulation, survient une rupture du follicule pour libérer l'ovocyte de l'épithélium ovarien. L'épithélium ovarien subit un traumatisme, il doit être réparé, cicatrisé. Plus le nombre d'ovulations est élevé, plus les cicatrices sont nombreuses et la survenue d'un cancer de l'ovaire serait risquée (Fathalla, 1971).

Le cancer de l'ovaire est une pathologie peu fréquente mais grave et de mauvais pronostic. Sa particularité repose sur son caractère silencieux responsable d'un retard diagnostique. Il est difficile à dépister avant que les métastases se propagent au-delà des ovaires à cause de ses symptômes tardifs et atypiques (Trétarre *et al.*, 2005).

Bien qu'il occupe le sixième rang au nombre des cancers chez la femme, il est le plus mortel des cancers gynécologiques et représente la huitième cause de décès par cancer féminin dans le monde. Selon les estimations mondiales 239.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, et au moins 140.000 femmes meurent de ce type de cancer par an (Ferlay *et al.*, 2013). Les taux d'incidence sont plus élevés dans les Etats-Unis et l'Europe du Nord et plus faible en Afrique et en Asie (Gentry-Maharaj & Menon, 2012).

En Algérie, près de 2000 algériennes sont atteintes de cancer de l'ovaire chaque année, avec une fréquence accrue entre 40 et 60 ans (Hammouda *et al.*, 2012).

Les risques de cette maladie augmentent avec l'âge, et après la ménopause. 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 ou 2, ou à des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN (MMR : DNA Mismatch Repair genes) (Copier *et al.*, 2004 ; Fashing *et al.*, 2009 ; Billiau, 2014).

Il est nécessaire de rappeler que l'intégrité de l'ADN et constamment menacée soit par des activités métaboliques ou par des facteurs environnementaux (chimiques ou physiques). Dans ce contexte les cellules vivantes ont élaboré plusieurs systèmes de réparation qui peuvent réparer efficacement les lésions de l'ADN de différentes façons. Pour l'être humain ces systèmes sont primordiaux pour contrecarrer les lésions génétiques responsables du cancer. Il est donc naturel qu'une personne présentant des perturbations dans ces mécanismes de réparation développe des maladies voir des cancers (Griffiths *et al.*, 2010).

Parmi les gènes des systèmes de réparation nous avons choisi de travailler sur le gène *XPC* impliqué dans la réparation par excision de nucléotides NER.

Objectifs de notre travail :

- Recueillir les données sur le cancer de l'ovaire,
- Recruter des patientes au sein du service d'oncologie du CHU Ben Badis,
- Chercher les facteurs de risques les plus incriminés dans la carcinogénèse ovarienne,
- Etudier par les méthodes de biologie moléculaire le polymorphisme *A33512C* du gène *XPC*,
- Evaluer l'impact de ce polymorphisme sur le cancer ovarien,
- Confronter les résultats obtenus avec ceux de la littérature.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :
Anatomie et physiologie
de l'ovaire

I.1. L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est l'appareil de la reproduction chez la femme. Il produit les gamètes et soutient l'embryon en voie de développement. Il se compose de différentes parties: les ovaires, les trompes, l'utérus et le vagin (figure 1) (Marieb *et al.*, 2014).

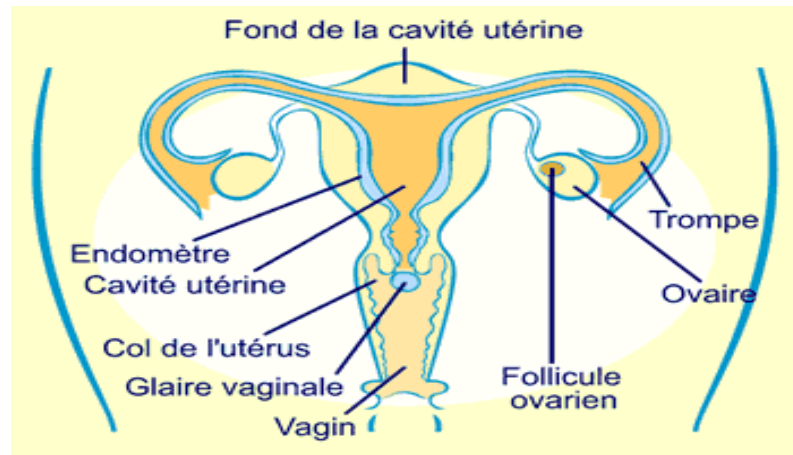


Figure 1 : Appareil génital féminin (W1)

I.2. Les ovaires

Les ovaires sont des organes pairs situés de part et d'autre de l'utérus. L'ovaire représente la glande génitale féminine (Marieb *et al.*, 2014).

I.2.1. Anatomie

Chez la femme adulte, les ovaires sont de petites billes de 4 centimètres de longueur, de 2 centimètres de largeur et de 1 centimètre d'épaisseur. Leur poids varie de 8-10 mg. Ils sont reliés à la paroi lombaire par le ligament lombo-ovarien qui contient les vaisseaux ovariens. Ils sont reliés à l'utérus par le ligament utéro-ovarien (Ramé & Théron, 2009).

I.2.2. Histologie

Un ovaire est composé de 2 couches de tissu : au centre, la partie médullaire contient les vaisseaux sanguins assurant l'irrigation ; à la périphérie la partie corticale, qui occupe les deux tiers de la glande contient à la naissance tous les follicules qui assureront au cours de chaque cycle menstruel la maturation d'un ovocyte et l'expulsion d'un ovule élément femelle de la reproduction. L'ovaire est revêtu d'un épithélium pavimenteux simple cubique bas et d'une couche de tissu conjonctif sous-jacente, l'albuginée (figure 2) (Poirier & Ribadeaudumas, 1994).

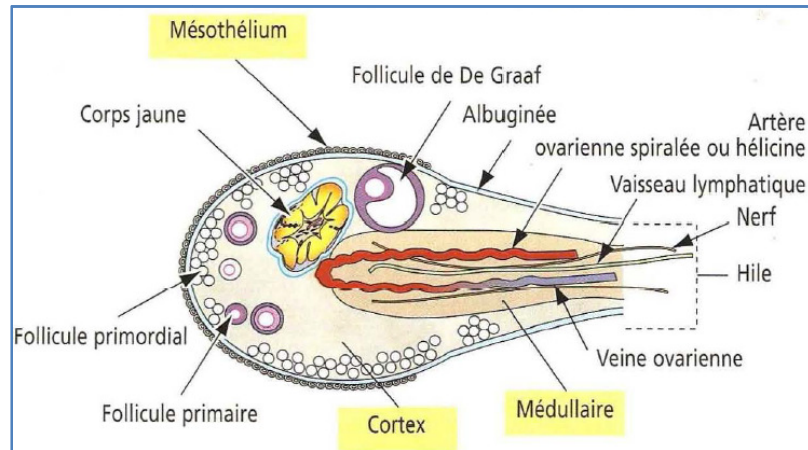


Figure 2 : Aspect histologique de l'ovaire (Poirier & Ribadeau-dumas, 1994).

I.2.3. Les follicules

Un follicule ovarien est l'unité de base de la biologie de la reproduction femelle, composé d'agrégats sphériques de cellules. Un follicule ovarien est pourvu de deux enveloppes, les thèques interne et externe. La thèque interne sécrète des hormones, surtout des hormones femelles telles que les œstrogènes, mais aussi des hormones mâles comme la testostérone. Après la ménopause, il n'y a plus d'ovulation mais, dans l'ovaire, quelques follicules continuent à sécréter de petites quantités d'hormones.

1. **Follicule ovarien primordial (40µm) :** une seule couche de cellules folliculaires squameuses entoure l'ovocyte.
2. **Follicule ovarien primaire (45-50µm) :** une seule couche de cellules folliculaires cuboïdes ou prismatique autour de son ovocyte.
3. **Follicule ovarien secondaire (50-180µm) :** se forme lorsque deux ou plusieurs couches de cellules granuleuses entourent l'ovocyte formant la granulosa.
4. **Follicule tertiaire cavitaire ou antral (200µm à 10-12mm) :** la croissance devient importante. Une cavité apparaît au sein de la granulosa : des espaces remplis de liquide apparaissent entre les cellules de la granulosa puis convergent pour former une cavité unique : l'antrum.
5. **Follicule ovarien mûr ou vésiculaire, follicule de De Graaf (20mm) :** augmentation de la taille du follicule essentiellement par augmentation du volume de liquide folliculaire (antrum volumineux) (figure 3).

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 différent appelée **corps jaune** à cause de la couleur d'un pigment contenu dans ses cellules qui finit par dégénérer (Ramé & Théron, 2009).

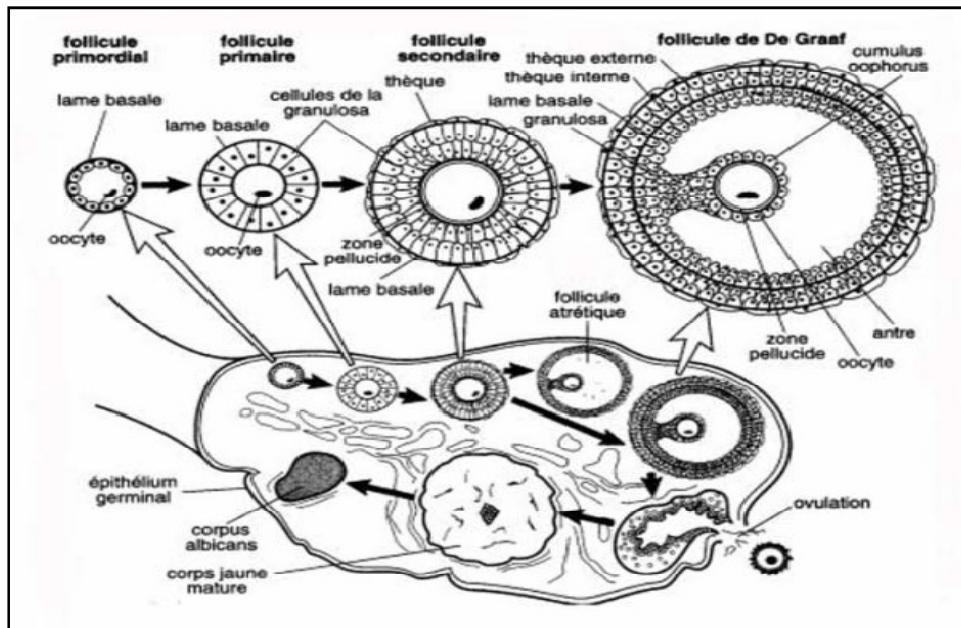


Figure 3 : Les différents stades du développement folliculaire (Guénard *et al.*, 1996).

I.2.4. Physiologie ovarienne :

Cet organe possède comme unité fonctionnelle le follicule ovarien qui renferme l'ovocyte et assure son développement en gamète féminin (l'ovocyte mature), de la puberté à la ménopause .L'ovaire assure deux fonctions distinctes :d'une part **une fonction exocrine (gamétogenèse)** par laquelle il assure la croissance, la maturation du follicule ovarien avec l'expulsion d'un ovocyte mature, d'autre part **une fonction endocrine** par laquelle il synthétise les hormones sexuelles stéroïdiennes féminines qui sont nécessaires à la survenue des caractères sexuels secondaires et qui régulent le cycle menstruel (œstrogènes et progestérone, ainsi que de l'hormone peptidique inhibine).

Les fonctions ovariennes sont régulées par la **FSH** (l'hormone stimulant le follicule) et la **LH** (l'hormone lutéinisante) sécrétées par l'hypophyse sous contrôle du **GnRH** hypothalamique et agissant sur un mode endocrine. La FSH et la LH sont toutes les deux indispensables au développement folliculaire et à la stéroïdogénèse ovarienne (Heath *et al.*, 2008).

I.2.4.1. L'ovogenèse :

L'ovogenèse est l'ensemble des processus qui commencent pendant le développement embryonnaire avec la formation des ovogonies et leur différenciation en **ovocyte I** (ovocyte primaire ou immature) et ceux qui permettent le développement de l'ovocyte I jusqu'au stade métaphase II (MII) : **ovocyte mature**. L'ovocyte mature se caractérise par sa capacité à être fécondé et à assumer les premières étapes du développement embryonnaire.

Elle se déroule en trois phases et est caractérisée par deux blocages de la division méiotique, un premier blocage en fin de prophase I et un deuxième blocage en métaphase de la deuxième division. Les trois phases sont :

- **Multiplication** concerne les ovogonies, cellules diploïdes qui se multiplient par mitoses et qui en débutant la méiose, aboutissent à la production des ovocytes I.
- **Croissance ovocytaire** correspond aux changements morphologiques et moléculaires accompagnant la croissance de l'ovocyte I jusqu'au moment de la maturation terminale.
- **Maturation ovocytaire** correspond aux changements nucléaires et cytoplasmiques qui permettent à l'ovocyte de reprendre sa méiose jusqu'au stade métaphase II (Ramé & Théron, 2009).

I.2.4.2. La folliculogénèse :

La folliculogénèse est définie par le développement et la maturation du follicule. Elle débute pendant la vie intra utérine avec la formation du pool de follicules primordiaux, constituant la réserve ovarienne, dans lequel les follicules vont être recrutés et menés à maturation de façon continue depuis la puberté jusqu'à l'épuisement du stock

La folliculogénèse est caractérisée par 3 grandes étapes :

- **Quiescence** : étape de « dormance » des follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne jusqu'au moment où à partir de la puberté 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 secrétées 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 (figure 4) (Tacdjan *et al.*, 2012).

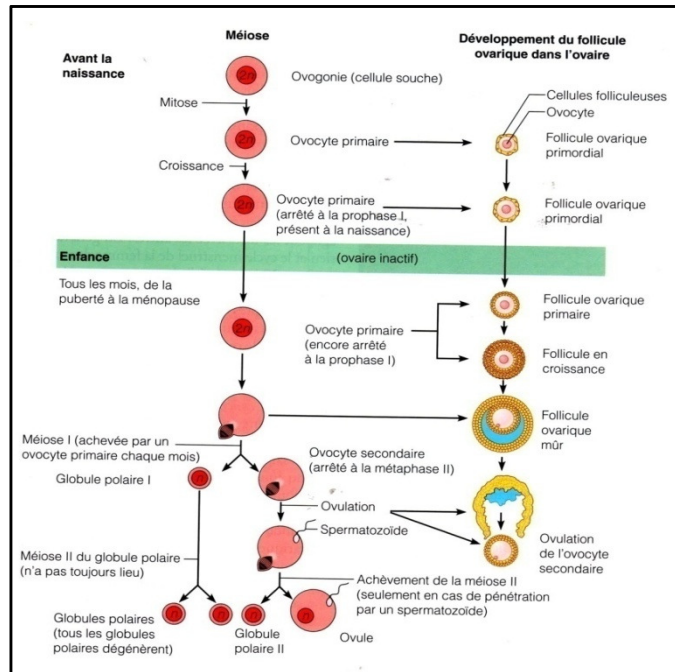


Figure 4 : Ovogenèse. A gauche, Schéma de la méiose. A droite, corrélation avec le développement ovarien et l’ovulation (Marieb *et al.*, 2014).

1.2.4.3. 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 essentiellement après l’ovulation, par le corps jaune (les cellules de la granulosa du follicule de De Graaf), sa sécrétion est stimulée par la LH. Le rôle principale de la progestérone est de favoriser la nidation de l’ovule fécondé et la gestation, elle a un effet relaxant sur le muscle utérin, elle augmente les sécrétions du col de l’utérus, maintient l’importante vascularisation de la muqueuse utérine et prépare les glandes mammaires à la lactation (Brooker, 2001).

Les œstrogènes: l’ovaire sécrète 3 types d’œstrogènes, l’œstrone (E1), l’œstradiol (E2), L’œstriol (E3) qui assurent et maintiennent le développement des caractères sexuels secondaires féminins, ils stimulent la sécrétion de la glaire cervicale en phase folliculaire et ovulatoire pour la rendre apte à accueillir les spermatozoïdes.

L’œstradiol, principal œstrogène sexuel féminin, est sécrété durant la première phase du cycle ovarien par les cellules de la granulosa des follicules en croissance, il joue un rôle important dans la folliculogénèse et intervient dans la sélection du follicule dominant (Heath *et al.*, 2008).

Les androgènes : Se dit d'une substance hormonale qui provoque le développement des caractères sexuels mâles, ils sont produits aussi chez la femme par les ovaires et les glandes surrénales. Les androgènes sont des précurseurs essentiels des œstrogènes. 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).

I.2.5. Contrôle de la fonction ovarienne :

Les principaux facteurs de contrôle de la fonction ovarienne constituent un système hormonal composé de la GnRH, des gonadotrophines antéhypophysaires FSH et LH, et des hormones sexuelles gonadiques œstrogènes et progestérone. La totalité de la séquence du contrôle est sous la dépendance de la sécrétion pulsatile de GnRH par les cellules neuro-endocriniennes hypothalamiques. La fréquence et l'amplitude de ces sécrétions sur une période de 24 heures 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.

✚ Au cours des phases folliculaires précoces et moyenne : 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.

Pendant cette phase, les œstrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse, en inhibant la sécrétion des gonadotrophines. Ils inhibent également la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus.

L'inhibine freine essentiellement la sécrétion de FSH.

✚ Durant la phase folliculaire tardive, les taux d'œstrogènes plasmatiques s'élèvent, ce qui déclenche un pic de sécrétion de LH qui, à son tour, *via* les cellules de la granulosa, entraîne la fin de la première division de la méiose, induit l'ovulation et la formation du corps jaune.

✚ Pendant la phase lutéale : sous l'influence 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. La sécrétion de GnRH et des gonadotrophines est inhibée pendant la phase lutéale, sous l'effet combiné de la progestérone, des œstrogènes et de l'inhibine (Widmaier *et al.*, 2013).

CHAPITRE II :

Cancer des ovaires

II.1. Le cancer :

Maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée. La tumeur développée dans un organe (tumeur primitive) peut se greffer à distance sur d'autres organes (cerveau, poumon, foie, etc.), en passant par les voies lymphatiques ou sanguines. Ces tumeurs secondaires, qui reproduisent la structure de la tumeur mère : s'appellent des métastases (Hanahan *et al.*, 2011).

II.2. Le cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires. Lorsqu'on évoque les cancers de l'ovaire, on exclut les cancers métastatiques (cancers secondaires) qui se sont formés à partir de cellules cancéreuses provenant d'un autre organe (estomac, poumon, foie...) et qui ont migré vers les ovaires. Le cancer de l'ovaire est essentiellement un adénocarcinome, c'est-à-dire une tumeur maligne qui s'organise en formant des structures glandulaires dans cet organe. En se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal on distingue trois grands types histologiques : les tumeurs épithéliales représentant 90 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire, les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels 5 à 6% et les tumeurs des cellules germinales 1 à 5%. Les tumeurs épithéliales sont composées en majorité de tumeurs séreuses (50 %) puis par ordre de fréquence décroissant de tumeurs mucineuses, endométrioïdes, à cellules claires, les tumeurs de Brenner, les tumeurs mülleriennes malignes, les carcinomes indifférenciés et les tumeurs mixtes épithéliales.

Étant donné la situation intra-péritonéale des ovaires et une origine commune avec la séreuse péritonéale, les cellules malignes diffusent spontanément dans la cavité abdomino-pelvienne, se greffent sur le péritoine et peuvent aller envahir les différents organes contenus dans cette cavité (LePage *et al.*, 2004).

II.3. Classification des cancers de l'ovaire dans les systèmes FIGO-TNM :

Les deux systèmes FIGO et TNM sont utilisés pour évaluer le stade tumoral. Cette classification permet d'adapter la conduite du traitement ainsi que les modalités chirurgicales. 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 1).

Tableau 1 : Classification FIGO et correspondance TNM des tumeurs ovariennes (FIGO Guidelines, 2014).

Stades FIGO	Classification TNM	Ovaire
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)

II.4. Epidémiologie

Le cancer de l'ovaire est le sixième cancer le plus courant et la huitième cause de décès par cancer chez les femmes (3,6% des cas et 4,3% de décès) (Ferlay *et al.*, 2013 ; Sigel *et al.*, 2013).

Environ 239 000 cas ont été enregistrés en 2015, soit près de 4% de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes (CGOES, 2015).

Le taux de mortalité augmente avec l'âge, passant de 3 pour 100000 femmes entre 40 et 44 ans à plus de 28 pour 100000 femmes au-delà de 74 ans (Montes *et al.*, 2012).

En Algérie c'est le troisième cancer gynécologique chez la femme après le cancer du sein et du col utérin (Hammouda *et al.*, 2012).

II.5. Facteurs de risque impliqués

Les facteurs de risques sont des facteurs qui augmentent le risque qu'un cancer survienne, mais ne sont ni suffisants, ni nécessaires pour le provoquer. De nos jours, les causes du cancer de l'ovaire demeurent obscures. Cependant, des facteurs de risque, associés au développement des tumeurs malignes ovariennes ont été mis en évidence (Booth *et al.*, 1989 ; Salehi *et al.*, 2008).

II.5.1. Le vieillissement

Pour la plupart des cancers, l'âge constitue le principal facteur de risque. Le risque de développer un cancer de l'ovaire augmente régulièrement avec l'âge, plus une femme vieillit, plus son risque de développer un cancer de l'ovaire augmente. La fréquence maximale se situe entre 60 et 70 ans (Gauthier *et al.*, 2012).

II.5.2. Activité reproductrice :

Le facteur de risque principal semble lié à l'activité génitale de la femme. La répétition fréquente des ovulations entraînant une rupture et une réparation 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. Ainsi 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 et avec un âge plus avancé à la première naissance ou à la dernière naissance (Fathalla, 1971 ; Reade *et al.*, 2013).

II.5.3. Les facteurs environnementaux:

Une consommation élevée de graisses et de protéines animales, de produits laitiers, de café et d'alcool semble être un facteur de risque (Bandera, 2007).

Il a été suggéré que fumer de manière régulière multiplie le risque de développer une tumeur mucineuse de l'ovaire alors que l'arrêt de la cigarette permettra un retour au risque basal (Faber *et al.*, 2013).

Le rôle délétère de certaines substances comme les herbicides, les hydrocarbures aromatiques et aliphatiques, l'amiante et le talc a été démontré (Donna *et al.*, 1989 ; Constanza Camargo *et al.*, 2011).

II.5.4 Les facteurs génétiques :

Il est admis aujourd'hui que 5 à 10% de l'ensemble des cancers de l'ovaire ont une origine génétique. Le risque de cancer de l'ovaire augmente lorsque des parents de premier degré ont développé un cancer de l'ovaire. Cette hérédité peut être due à la présence de mutations génétiques spécifiques comme dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. D'autres mutations dans des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, telles que 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).

II.5.5 Autres facteurs de risque

Début 2015, une synthèse de 52 études épidémiologiques a montré une augmentation statistiquement significative du risque du cancer ovarien chez des femmes exposées à un traitement hormonal substitutif de la ménopause (CGOES, 2015).

Des maladies telles que l'endométriose, le syndrome des ovaires polykystiques et les maladies pelviennes inflammatoires sont considérés comme facteur de risque du cancer de l'ovaire (Hunn & Rodriguez, 2012).

II.6. Les Facteurs préventifs :

II.6.1. La multiparité

Le risque du cancer ovarien diminue avec le nombre de naissances chez une femme, l'effet maximal s'exerçant pour 5 naissances. De même que l'allaitement diminuerait le risque de cancer de l'ovaire *via* l'inhibition de sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) aboutissant à l'interruption de l'ovulation chez les femmes allaitantes (Montes *et al.*, 2012).

II.6.2. La contraception

La contraception orale oestroprogestative semble diminuer de façon significative le risque de survenue d'un cancer de l'ovaire. Cette protection est en relation avec la durée de la prise de contraceptifs. L'effet du contraceptif oral est validé pour une prise de contraception d'une durée minimum de cinq ans (Tewari & Monk, 2015).

II.6.3. Autres facteurs préventifs :

Une alimentation saine et équilibrée pourrait avoir un effet protecteur contre le cancer ovarien. De même une supplémentation vitaminique jouerait un rôle important dans la réduction du risque de survenue de ce type de cancer (Hanna & Adams, 2006).

II.7. Diagnostic :

Le cancer de l'ovaire est en général asymptomatique à un stade précoce. Les symptômes présentés sont tardifs et aspécifiques tels que des douleurs pelviennes ou abdominales, une altération de l'état général, des leucorrhées anormales ou des métrorragies. Par ailleurs, des signes fonctionnels digestifs ou urinaires par compression et le développement d'une ascite, sont évocateurs du cancer de l'ovaire. Il n'existe pas de stratégie de dépistage efficace et précoce en population générale (Ricciardelli & Oehler, 2009).

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 (TEP ou PET-scan).

- Les marqueurs tumoraux : l'antigène cancéreux 125 (CA125) est un marqueur tumoral habituellement recherché dans l'évaluation d'une masse annexielle.
- L'examen anatomopathologique : les données anatomopathologiques confirmeront le diagnostic de cancer de l'ovaire et révéleront les caractéristiques spécifiques de la tumeur.

II.8. Prise en charge thérapeutique

Le traitement classique du cancer de l'ovaire est d'abord chirurgical, suivi dans la plupart du temps d'une chimiothérapie puis d'une surveillance qui a pour but principal la détection précoce d'une récurrence chez les femmes. Elle repose sur un examen clinique complet, les méthodes d'imagerie et le dosage des marqueurs tumoraux (Tewari & Monk, 2015).

CHAPITRE III :
Génétique du cancer
Ovarien

Jusqu'à 90 % des cancers de l'ovaire sont des cancers sporadiques. Cela signifie qu'ils ne sont pas associés à des mutations génétiques héréditaires et que le risque de ce type de cancer est principalement lié au nombre total de cycles d'ovulation ayant eu lieu dans les ovaires au cours des années de fécondité d'une femme. On pense 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. Cependant, près de 10% de toutes les tumeurs malignes de l'ovaire sont liées à une prédisposition familiale. Le fait pour une femme d'être porteuse d'un gène de prédisposition héréditaire multiplierait son risque de développer un cancer de l'ovaire par 30 à 40 par rapport à la population générale (Billiau, 2014).

Deux formes de risque génétique pour le développement d'une tumeur de l'ovaire sont distinguées :

a) **Les prédispositions majeures**

Elles sont essentiellement liées à deux syndromes, BRCA-1 et BRCA-2 (Breast Cancer type 1 ou 2) associant un cancer du sein et de l'ovaire chez une même patiente ou des parentes proches, et le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) encore dénommé syndrome de "Lynch II" associant un cancer colique à forte pénétrance et d'autres tumeurs dont le cancer de l'ovaire. Ces syndromes, BRCA et HNPCC sont tous à transmission autosomique dominante et confèrent un risque supérieur à 40-60% au-delà de l'âge de 60 ans.

b) **Les prédispositions mineures**

Elles sont corrélés aux 3 syndromes: syndrome de Peutz-Jeghers, syndrome de Cowden et syndrome d'hyperparathyroïdie de type 2, pour lesquelles la tumeur de l'ovaire est une lésion mineure dans un syndrome génétique de composition plus hétérogène, ou les cancers de l'ovaire d'apparition isolée et/ou sporadique liés à des mutations de gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire, oncogènes et gènes suppresseurs (Cazier & Tomlinson, 2009).

III.1. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien

La transformation maligne des cellules épithéliales ovariennes normales est causée par des altérations génétiques qui perturbent la régulation de la prolifération, la mort cellulaire programmée et la sénescence. La grande majorité des tumeurs ovariennes surviennent en raison de l'accumulation de dégâts génétiques (Tewari & Monk, 2015). La recherche pour détecter les altérations génétiques qui se produisent dans les cellules cancéreuses permettrait

d'identifier les patients présentant un risque plus élevé de développer un cancer de l'ovaire, et des stratégies d'intervention clinique peuvent être offertes pour réduire considérablement le risque du cancer de l'ovaire (Moran *et al.*, 2017).

III.1.1. Les gènes *BRCA* (pour BReast CAncer)

Ces gènes codent pour une phosphoprotéine nucléaire qui joue un rôle dans le maintien de la stabilité génomique, et agissent également comme suppresseurs de tumeur. 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*. Ce produit génique s'associe à l'ARN polymérase II et à travers le domaine C-terminal, interagit également avec les complexes d'histone désacétylase (McLaughlin *et al.*, 2013 ; Zhong *et al.*, 2015 ; Petrucelli *et al.*, 2016).

III.1.1.1. *BRCA1* :

Il est à transmission autosomique dominante, localisé en 17q21. Sa séquence composée de 5592 nucléotides comporte 24 exons et code une protéine de 1863 acides aminés (220 kDa) (Spurdle *et al.*, 2012).

III.1.1.2 *BRCA2* :

Ce gène 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). Elle code une protéine de 3418 acides aminés (380 kDa) qui ne présente aucune homologie avec *BRCA1* (Bolton *et al.*, 2012).

III.1.2. Le gène *p53*

Le gène *p53* est situé en 17p13, c'est un suppresseur de tumeur 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. Le gène *P53* a une taille de 20kb, il contient 11 exons dont le premier est non codant. Son ARN transcrit a une taille de 2,8kb et code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53 kDa

dont l'un de ses principaux rôles est de contrôler la réponse cellulaire aux dommages causés à l'ADN (Muller & Vousden, 2014 ; Cole *et al.*, 2016 ; Vang *et al.*, 2016).

III.1.3. Les gènes MMR (DNA MismatchRepair) :

Il s'agit de gènes impliqués dans l'identification et la réparation des mésappariements de l'ADN formant le système MMR. Cinq gènes sont impliqués : gènes *hMSH2* sur le chromosome 2 (73Kb -16 exons), *hMLH1* sur le chromosome 3 (58 Kb- 19 exons), *hPMS1* et *hPMS2* respectivement sur les chromosomes 2 et 7, *hMSH6* sur le chromosome 2 (ou GTBP pour GT mismatch binding protein, formant un hétérodimère avec *hMSH2*) (Mohammad *et al.*, 2017).

À l'origine d'un risque accru de cancer colorectal, avec un risque cumulé de 30-48 % avant l'âge de 70 ans, 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. La perte de protéines MMR entraîne une accumulation d'erreurs, en particulier dans les régions du génome avec de courtes séquences nucléotidiques répétitives, un phénomène connu sous le nom d'instabilité des microsatellites (MSI). Le MSI peut être identifié dans plus de 90% des cancers colorectaux qui surviennent chez les patients atteints du syndrome de Lynch (Bonadona *et al.*, 2011 ; Volleberg *et al.*, 2012).

III.1. 4. Les gènes RAS :

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. et jouent un rôle important dans la transmission de signaux extracellulaires, aboutissant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. 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).

III.2. Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire utilisés pour surveiller la progression des cancers, évaluer la réponse au traitement et les rechutes. Ils sont sécrétés par la tumeur et présents dans le sang où ils peuvent être dosés (Callet, 2004 ; Classe *et al.*, 2004 ; Kobayashi *et al.*, 2015).

III.2.1. La CA 125 :

La CA125 souvent appelé Cancer Antigen 125 est une glycoprotéine de type mucine produite par le gène *MUC16*, Son dosage est particulièrement intéressant dans le cancer de l'ovaire. La concentration sérique est supérieure à 35 U/ml dans 82% des cancers épithéliaux non mucineux de l'ovaire contre seulement 1% chez des femmes en bonne santé. Cette concentration est variable en fonction du stade de la maladie (Buamah, 2000).

III.2.2. L'ACE et autres marqueurs biologiques

L'ACE et le CA19-9 ou GICA sont détectés dans les tumeurs mucineuses de l'ovaire. Alors que le marqueur AFP est observé à des taux élevés (16 à 86%) dans les tumeurs germinales ovariennes. Le CA15-3 est une grande glycoprotéine transmembranaire qui est souvent surexprimée et glycosylée dans le cancer, elle est augmentée dans les adénocarcinomes du sein, de l'ovaire et du poumon, et peut permettre le suivi des malades au cours des traitements (Buamah, 2000; Billiau, 2014).

Le gène d'intérêt *XPC*

Le gène *XPC* (*xeroderma pigmentosum groupe C*) est localisé sur le chromosome 3 en 3p25.1 (figure 5). D'une taille de 33 kb, il est formé de 16 exons et de 15 introns (Khan *et al.*, 2002 ; W2).

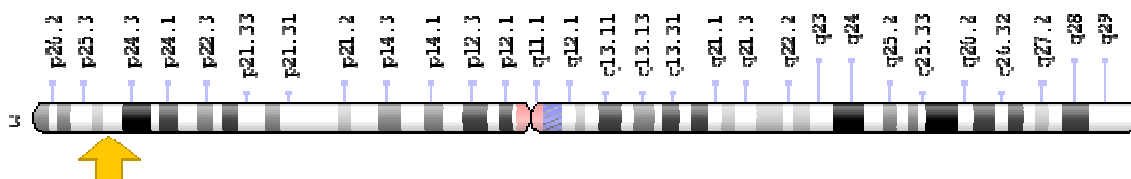


Figure 5: Localisation du gène *XPC* sur le chromosome 3 (W3)

La protéine XPC a un poids moléculaire de 105 kDa et est composée de 940 acides aminés. Elle forme un hétéro-dimère avec la protéine hHR23B qui est impliqué dans la reconnaissance du dommage de l'ADN (Wood, 1999 ; Lainé *et al.*, 2006) par le système de réparation par excision des nucléotides (NER).

Le NER fait intervenir chez l'homme un très grand nombre de protéines incluant les protéines XP (groupes A à G), dont la déficience chez l'homme provoque la maladie récessive rare appelée *xeroderma pigmentosum*, qui se caractérise par une hypersensibilité aux rayons ultraviolets de la lumière solaire et une prédisposition à développer un cancer de la peau. Le NER comprend deux voies : le **GG-NER** (pour *global genome*-NER), qui répare les lésions de l'ADN indépendamment de leur localisation dans le génome, et le **TC-NER** (pour *transcription-coupled*-NER) qui est induit par la présence de lésions au niveau des régions transcrites de l'ADN (figure 6). Seules les étapes de reconnaissance de la lésion varient entre ces deux voies. Dans le GG-NER, c'est le complexe **XPC-hHR23B** qui reconnaît la distorsion de l'ADN associée à la lésion, alors que, dans le TC-NER, le mécanisme est induit par l'arrêt de la progression de l'ARN polymérase II au niveau de la lésion sur le brin transcrit et fait intervenir deux facteurs spécifiques, CSA et CSB (pour *Cockayne syndrome A* et B). Dans les deux cas, le maintien de l'ouverture de la double hélice d'ADN est assuré par les deux hélicases XPD et XPB faisant partie de la dizaine de facteurs du complexe TFIIH. Cela rend la lésion accessible aux autres facteurs du NER et permet le recrutement du complexe XPA-RPA et de l'endonucléase XPG. XPA reconnaît et vérifie la présence de la lésion, RPA (constitué d'un trimère) se lie à l'ADN simple brin non endommagé et XPG incise le brin endommagé en 3' de la lésion. Dans un deuxième temps, l'endonucléase XPF, en association avec le facteur ERCC1, réalise la coupure de l'ADN endommagé en 5' de la lésion et libère un fragment de 24 à 32 bases. L'ADN polymérase et l'ADN ligase sont alors recrutées pour effectuer une nouvelle synthèse de brin et restaurer la continuité de l'ADN (Sugasawa *et al.*, 1998 ; Friedberg, 2003 ; Griffiths *et al.*, 2010).

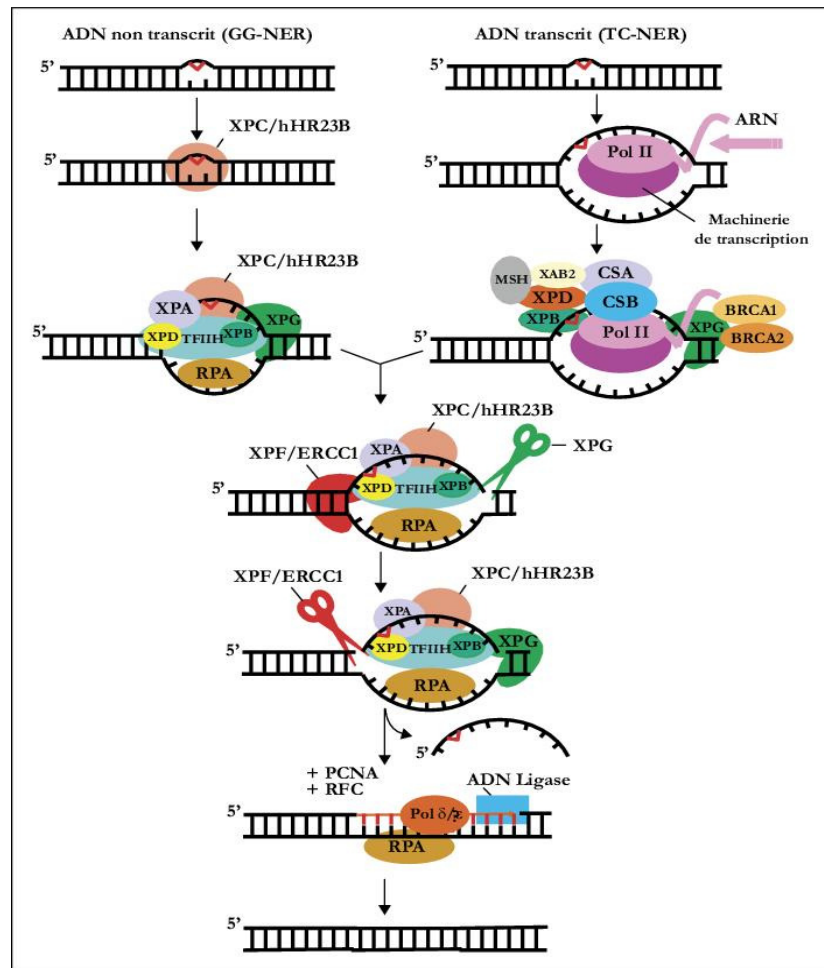


Figure 6 : Mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER). Il existe deux voies du NER selon que la lésion se trouve dans l'ADN non transcrit (GG-NER) ou l'ADN transcrit (TC-NER) (Friedberg, 2003).

Il a été rapporté que plus de cent polymorphismes ont été identifiés pour le gène *XPC* (Raju *et al.*, 2012). Les polymorphismes les plus communs sont : de type DIP (*deletion/insertion polymorphism*) qui concerne une répétition d'un dinucléotide AT (PAT) (Khan *et al.*, 2000) et ceux de type SNPs qui sont situés dans la région codante du gène et qui sont non-synonymes, il s'agit du polymorphisme (*XPC* A33512C, rs2228001) Lys939Gln (transversion A/C) dans l'exon 15 et du polymorphisme (*XPC* C21151T, rs2228000) Ala499Val (une transition C/T) dans l'exon 8 (Hu *et al.*, 2005; Khan *et al.*, 2002).

Les variantes de séquences du gène *XPC* peuvent modifier la capacité du NER et moduler le risque de cancer. Plusieurs études moléculaires et épidémiologiques ont été réalisées dont le but d'évaluer l'implication de ces polymorphismes dans la carcinogénèse. Les résultats ont été cependant contradictoires (Matakidou *et al.*, 2006 ; Zhang *et al.*, 2008 ; Raju *et al.*, 2012).

**PARTIE
PRATIQUE**

PATIENTES & METHODES

Deux études ont été entreprises: l'une **statistique** réalisée suite à la consultation de questionnaires détaillés sur la traçabilité de patientes atteintes du cancer des ovaires (Annexe 1), recrutées préalablement au niveau du service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Benbadis de Constantine (CHUC). L'autre **moléculaire** établie au sein du laboratoire de recherche de Biologie et Génétique Moléculaire (CHUC).

1. Etude statistique

L'étude statistique a été réalisée sur un ensemble de **61** patientes atteintes du cancer des ovaires de différents types et stades.

Ces patientes sont toutes originaires de l'Est algérien et sont âgées de 15 à 79 ans. Elles étaient soit hospitalisées pour réaliser une chimiothérapie au niveau du service d'oncologie (CHUC), ou venaient pour contrôles mensuels (§ critères d'inclusion et d'exclusion en 2.1).

Âge, parité, contraception, antécédents familiaux et stadification ont été les paramètres retenus pour cette étude dont l'objectif est de déceler lequel de ces facteurs est impliqué dans la carcinogénèse ovarienne.

2. Etude moléculaire

2.1. Recrutement des patients et témoins

Patients : Sur l'ensemble des 61 patientes retenues, l'étude moléculaire n'a été réalisée que sur un échantillon de **12** patientes présentant des tumeurs ovariennes de différents stades et grades. L'ADN de ces patientes a été pris à partir de la banque d'ADN du Laboratoire de recherche de Biologie et Génétique Moléculaire du (CHUC).

Témoins : **12** femmes présumées saines âgées de 14 à 77 ans ont été enrôlées comme témoins dans cette étude.

Critères d'inclusion :

Patients :

- ✓ Patients présentant une tumeur ovarienne tout types confondus.

Témoins :

- ✓ Sujets ne présentant aucun problème sanitaire.

Critères d'exclusion :

Patients :

- ✓ Sujets ayant subis une transfusion sanguine.
- ✓ Sujets ayant subis une chimiothérapie.

Témoins :

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

2.2. Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins préconisés pour l'extraction de l'ADN génomique ont été recueillis stérilement dans des tubes vacutainer EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétracétique), en quantité de 5 à 10 ml. L'EDTA est un agent chélateur des ions divalents, comme le Mg^{2+} , nécessaires au fonctionnement des enzymes DNase (nucléases). Il est donc utilisé comme inhibiteur indirect des nucléases.

2.3. Extraction de l'ADN et détermination de sa pureté

L'ADN génomique est extrait à partir des leucocytes en utilisant la méthode d'extraction au NaCl (§ Annexe 2).

2.3.1. Principe :

L'extraction de l'ADN se fait en trois étapes : la préparation des leucocytes, l'extraction de l'ADN proprement dite et enfin la solubilisation.

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

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

2.3.2. Détermination de la pureté de l'ADN :

- L'ADN absorbe à 260 nm (longueur d'onde d'absorption des acides nucléiques) alors que les protéines qui représentent les témoins de contamination absorbent à 280 nm (longueur d'onde d'absorption des protéines).

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

La pureté de l'ADN est nécessaire pour une bonne amplification génique et pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Les ADN purs sont conservés à - 20 °C jusqu'à utilisation.

2.4. Génotypage du polymorphisme (*XPC A33512C*, rs2228001)

Le génotypage du polymorphisme *XPC A33512C* consiste à amplifier un fragment de 164 pb de l'exon 15 du gène *XPC*, puis de différencier les génotypes par digestion à l'aide d'une enzyme de restriction spécifique (*PvuII*).

La détermination du génotype est effectuée en plusieurs étapes successives :

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

2.4. 1. PCR (Polymerase Chain Reaction) :

Pour l'amplification du variant *XPC A33512C*, le milieu réactionnel (ou MIX) est préparé comme indiqué dans l'Annexe 3 (*tableau2*).

Les amorces utilisées ont été comme suit :

L'Oligo F (Forward primer) : 5'-TTTCCCTTTTCTTTTCGTCGT-3'

L'Oligo R (Reverse primer) : 5'-CTCTTCCGTTTGACTCCGTC-3'

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

2.4. 2. Contrôle PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % additionné de 10 µl de BET (Bromure d'éthidium). Ce dernier est un réactif intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice et qui rendra les ADN fluorescents par exposition aux UV (Annexe 3).

Dans chaque puits du gel, on dépose :

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

Les dépôts se font du côté cathode (-). La migration électrophorétique se réalise sous un courant de 100 volts pendant 30 min. Cette analyse permet aussi, d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce à un puits contenant le blanc (Témoin négatif). Après migration, le gel est soumis aux rayons UV. Les molécules de bromure d'éthidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés de 164 pb sous forme de bandes fluorescentes de même taille.

2.4. 3. Digestion des produits de PCR:

Les produits d'amplification ont été soumis par la suite à l'étude du polymorphisme de restriction. Les amplimerès de 164pb ont été digérés par l'enzyme de restriction *PvuII* (enzyme de restriction produite par la bactérie *Proteus vulgaris*) (Annexe 4 : *tableau 4*) et sont placés pendant 2 heures dans une étuve à 37 °C. Cette enzyme reconnaît et clive la séquence :



En présence de l'allèle C en position 2920, générant deux fragments de 116pb et 48pb, tandis que la présence d'une adénine dans l'allèle sauvage à la place d'une cytosine abolit le site de coupure de *PvuII* donnant un seul fragment de 164pb.

La migration des produits de digestion est réalisée sur gel d'agarose dont sa préparation est mentionnée dans l'Annexe 4.

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

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

3. Etude statistique

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

3.1. Statistique descriptive :

Dans cette étude descriptive nous avons:

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

$$X_a = \sum x / n_a$$

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

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

3.2. Statistique analytique :

Dans ce travail nous avons effectué une étude statistique d'association entre le polymorphisme de l' XPC A33512C et le cancer ovarien. L'étude statistique est basée sur l'Odds ratio (OR) dans le but de :

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

3.2.1. Calcul de l'Odds Ratio

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

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

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

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

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

3.2.2. Les intervalles de confiance :

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

3.2.3. Choix de la "valeur p " :

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

RESULTATS & DISCUSSIONS

1. Caractéristiques générales de la population étudiée

1.1. Répartition selon l'âge :

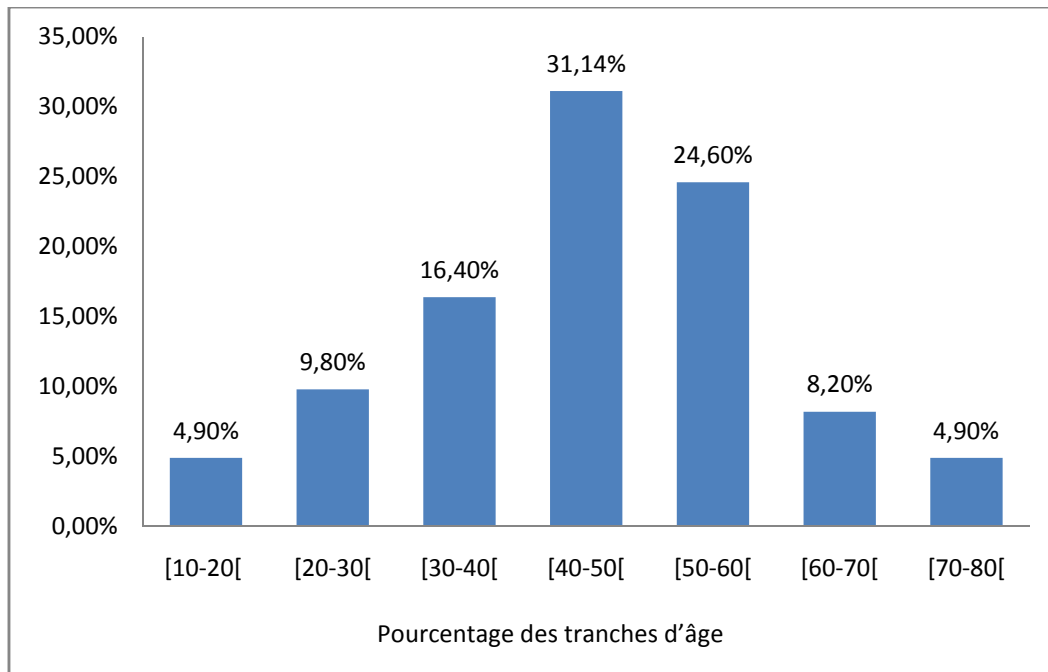


Figure 7: Répartition des patientes selon l'âge

Dans notre série, l'âge de nos patientes allait de 15 à 79 ans avec une moyenne d'âge de $45 \pm 10,76$ ans. La fréquence maximale d'atteinte par ce type de cancer a été observée pour la tranche d'âge [40 - 50[ans soit 31,14 % des cas ; ce qui coïnciderait avec la pré- ménopause ou ménopause.

En effet, dans ce contexte deux hypothèses sont émises : selon l'hypothèse des gonadotropines, des taux élevés de FSH et LH observés au cours de la ménopause seraient à l'origine du processus cancéreux, dans ce cas une ménopause précoce favoriserait la survenue d'un cancer ovarien. Par contre, selon l'hypothèse de l'ovulation incessante, une ménopause tardive est un facteur de risque à la carcinogénèse ovarienne (Schildkraut *et al.*, 2001 ; Chene *et al.*, 2011).

Comme le montre la figure 7, les tumeurs ovariennes peuvent se voir à tout âge de la vie d'une femme avec une prépondérance chez des patientes dont l'âge est supérieur à 40 ans (68,84% des cas). Elles peuvent se rencontrer beaucoup plus précocement et le jeune âge ne permet pas d'en éliminer l'éventualité. Dans notre série trois patientes ont été diagnostiquées à un âge très précoce : deux cas âgés de 15 ans (stade I et stade IV) et un cas de 20 ans (stade IV). Il a été rapporté que les tumeurs ovariennes sont rares avant puberté en revanche leur fréquence est nettement supérieure en phase pré-pubertaire et pubertaire et sont malignes dans

20% des cas (Crouet *et al.*, 1985). D'autant plus on a remarqué que pour les deux patientes au stade avancé, il existe bien un lien de parenté au 1^{er} et 2^{ème} degré avec le cancer familial sein et/ou ovaire.

1.2. Répartition selon le statut civil et la parité

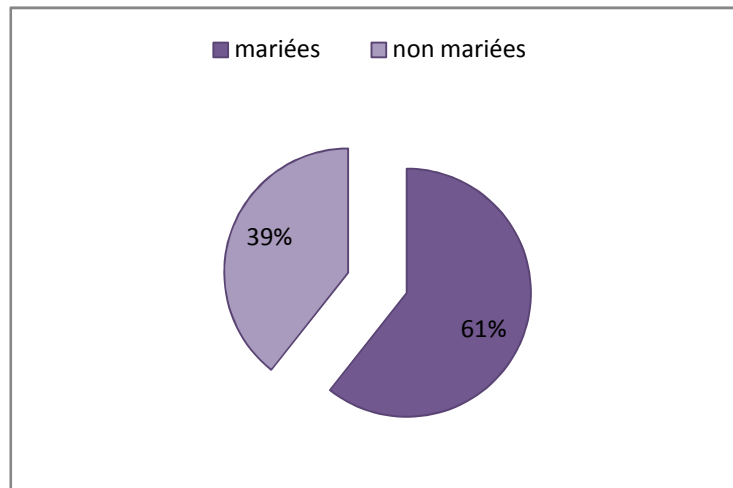


Figure 8: Répartition des patientes selon l'état civil.

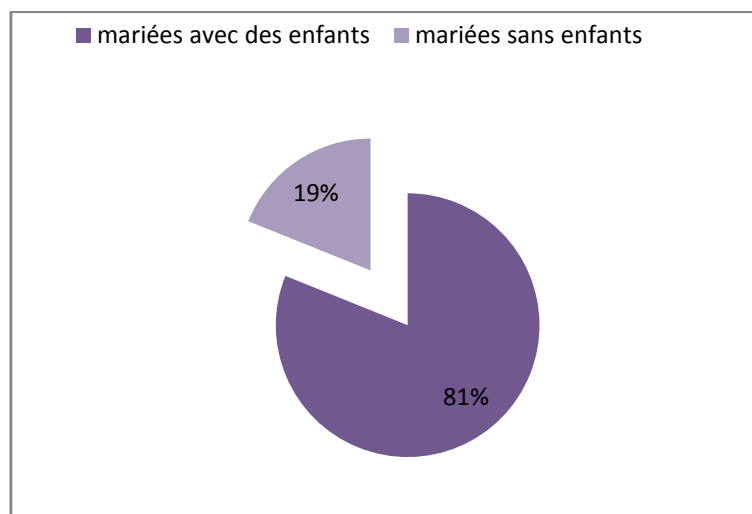


Figure 9 : Répartition des patientes selon la parité.

D'après les figures 8 et 9, **39%** des patientes s'avèrent non mariées dont plus de la moitié ont dépassé 40 ans. De même nous avons constaté que la majorité des femmes mariées (~ **87%**) ont également plus de 40 ans. Ce qui conduit à évoquer un rôle étiologique hormonal hypophysaire au cours de la ménopause dans la carcinogenèse ovarienne (Morr, 2005).

19 % des femmes mariées sont **nullipares**. Parmi les femmes fécondes ~ **31 %** présentent un nombre de grossesses réduit (≤ 2 grossesses).

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature. En effet, le risque se trouve diminué pour la parité et d'autant plus pour la multiparité par rapport à la nulliparité (dont l'ovulation n'a jamais été interrompu). De même avoir un enfant à un âge tardif, réaliser une stimulation ovarienne, avoir des ménarches précoces ou une ménopause tardive augmentent le risque de développer des tumeurs malignes aux ovaires dus à l'augmentation du nombre d'ovulations (La Vecchia, 2017).

L'ovulation entraîne des lésions au niveau de l'épithélium de l'ovaire qui doivent être cicatrisées. Plus le nombre d'ovulations augmentent, plus le nombre des lésions et de cicatrisations augmentent et deviennent propices au développement d'un cancer ovarien (Fathalla, 1971).

Dans notre série on a trouvé que **6,55 %** des femmes ont présenté un avortement ou plus. Il a été rapporté que les grossesses non menées à terme ont le même effet que les grossesses menées à terme avec une diminution du risque (Whittemore *et al.*, 1992).

On a noté également que seulement la moitié de nos patientes fécondes ont allaité leur enfants plus d'un an. Plusieurs études menées ont montré que l'allaitement diminuerait le risque du cancer ovarien suite à l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines entraînant l'interruption de l'ovulation chez les femmes allaitantes (La Vecchia, 2017 ; W4).

1.3. Répartition selon la prise de contraceptif oral

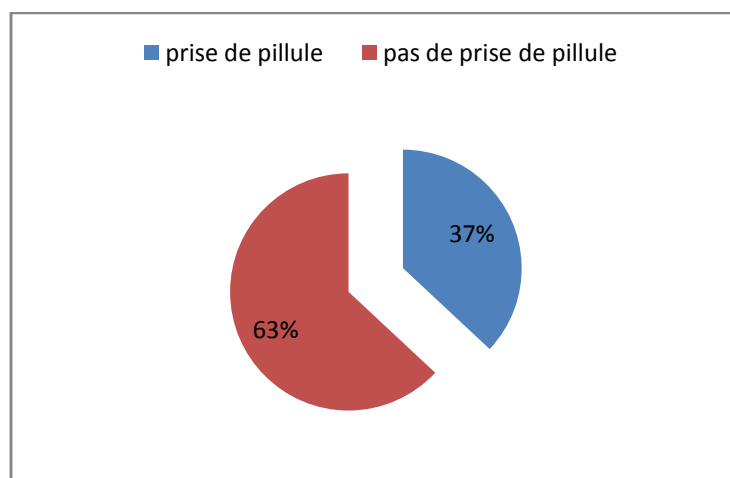


Figure 10 : Répartition des patientes selon la prise de contraceptif oral.

Dans notre série, **63%** des patientes n'étaient pas sous contraception orale (figure 10). Dans ce contexte plusieurs études ont démontré que la prise de contraceptifs oraux réduirait le risque de survenue d'un cancer ovarien via la diminution du processus d'ovulation, la baisse des taux circulants des gonadotrophines et l'effet bénéfique de la progestérone contenue dans la pilule (Chene *et al.*, 2011).

L'effet du contraceptif est valable s'il est pris durant une période de cinq années au minimum. Cet effet protecteur tend à diminuer avec le temps mais persiste quant même au delà de 30 ans après l'arrêt de la pilule (Eustache, 2008).

1.4. Répartition des patientes selon le stade FIGO

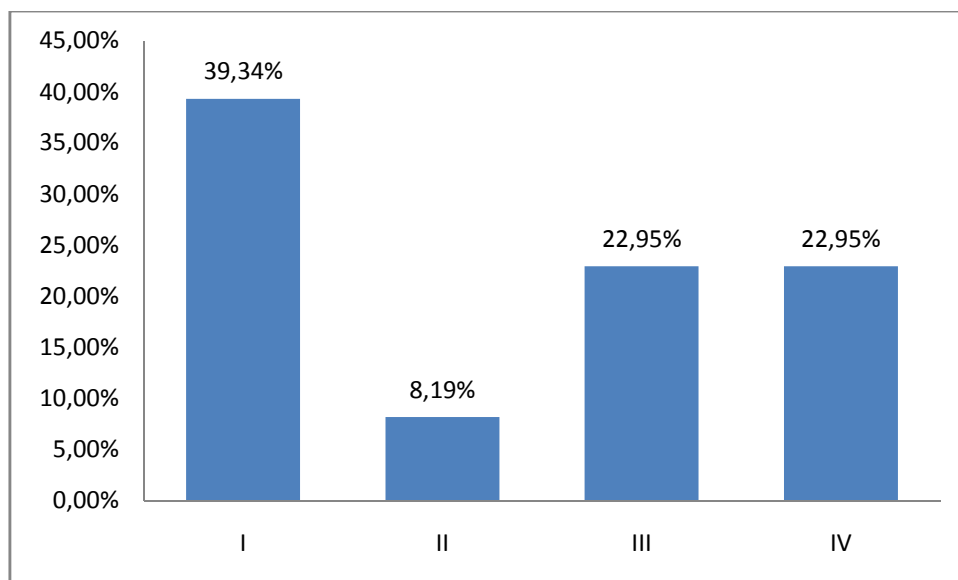


Figure 11 : Répartition des patientes selon le stade.

Pour ce paramètre, la figure 11 montre bien **~ 40 %** des cas ont été diagnostiqués au stade FIGO I. Ceci reflète une prise de conscience de la femme algérienne qui, réalise de nos jours au moindre signe des consultations cliniques et gynécologiques et une prise en charge rapide des patientes par les services hospitaliers notamment pour celles qui ont une histoire familiale par rapport à ce type de cancer. Malheureusement, ce cancer reste toujours diagnostiqué tardivement du fait qu'il est asymptomatique et se développe à un rythme silencieux (Dauplat, 2011). Dans ce contexte **~ 46 %** de nos patientes ont été diagnostiquées à des stades FIGO très tardifs (III, IV).

1.5. Répartition selon les antécédents familiaux

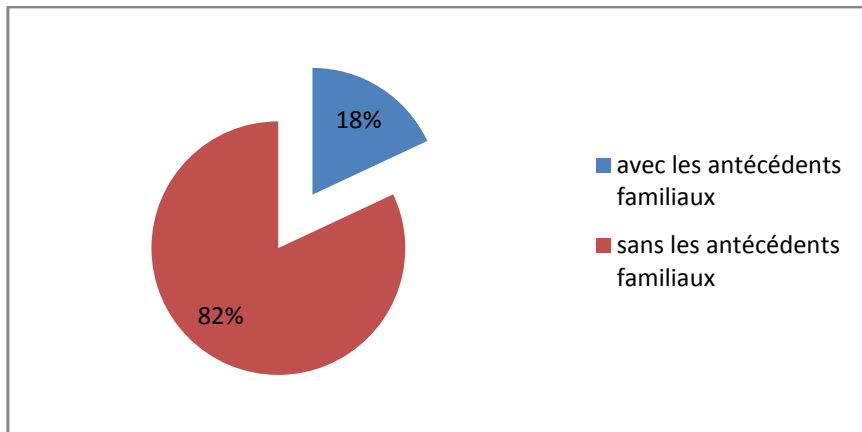


Figure 12 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Dans notre série **18 %** des patientes ont présenté des antécédents familiaux (figure 12). On estime que 5 à 10 % des cancers de l’ovaire sont liés à une prédisposition génétique. Il s’agit le plus souvent de formes familiales d’adénocarcinomes épithéliaux de l’ovaire seuls ou associés à des cas familiaux de cancer du sein, du côlon ou de l’endomètre, et dont la distribution est compatible avec une transmission autosomique dominante (Mohammadi-Kuehn, 2011).

Ces formes héréditaires sont souvent liés a une mutation germinale délétère des gènes *BRCA 1* ou *BRCA 2*, qui sont respectivement impliqués dans 80 % et 15 % de ces prédispositions héréditaires .D’autres mutations dans des gènes impliqués dans la réparation de l’ADN, telles que les mutations des gènes *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* et *PMS2*, favoriseraient également l’apparition du cancer ovarien (Hunn & Rodriguez, 2012).

2. Etude moléculaire

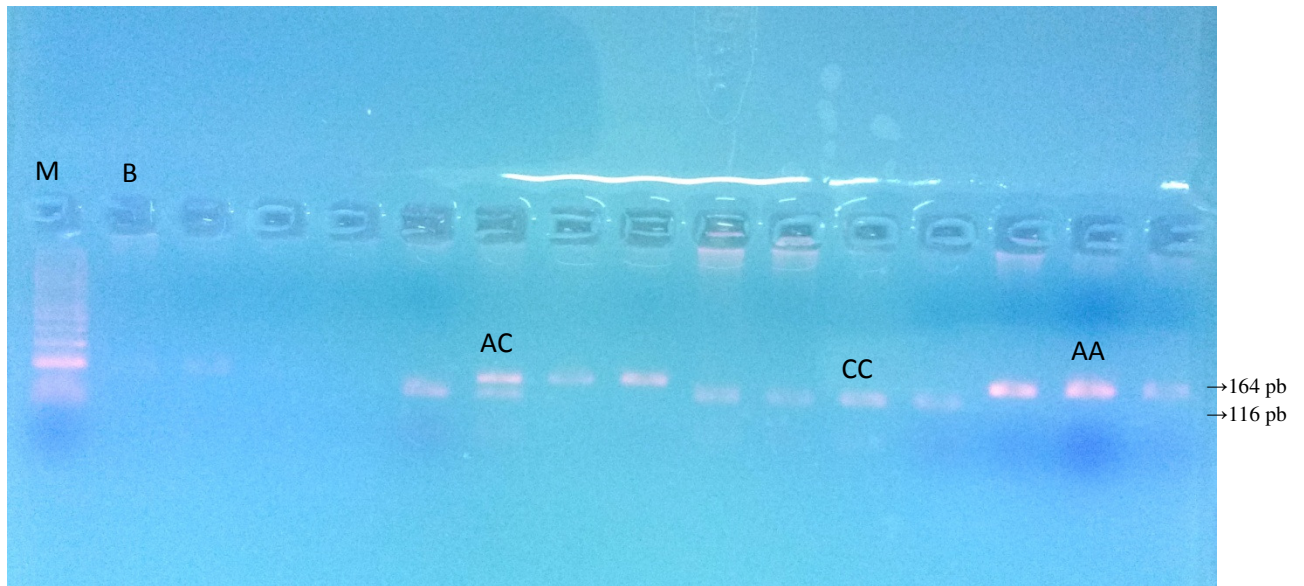
Le but de l’étude moléculaire réalisée est de déterminer s’il existe une éventuelle relation entre le variant allélique Lys 939 Gln de l’*XPC* et la srvenue du cancer ovarien.

Le polymorphisme étudié A33512C correspond à une transversion d’une adénine par une cytosine à la position 2920 dans l’exon 15.

Le génotypage de l’*XPC* pour ce polymorphisme a été réalisé par PCR-digestion pour les deux populations étudiée (patients et témoins).

2.1. Profils RFLP obtenus :

Le profil de restriction obtenu permet la distinction entre l’homozygote sauvage AA l’hétérozygote AC et l’homozygote muté CC (Photographie 01).



Photographie 1 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3 %) des fragments issus du clivage par *PvuII* présentant différents génotypes d'*XPC* (M : marqueur de taille 100pb, B : blanc).

La digestion du produit d'amplification du gène *XPC* (164pb) par l'enzyme *PvuII* a révélé les fragments suivants :

- 164 pb en cas d'absence de la mutation et les fragments d'ADN amplifiés et digérés apparaissent sur le profil électrophorétique sous forme d'une seule bande qui correspond au type homozygote sauvage (AA).
- 116 pb et 48 pb s'il y a mutation et les fragments d'ADN apparaissent sur le profil électrophorétique sous forme d'une seule bande (116 pb) qui correspond au type homozygote muté (CC).
- Les trois bandes ensemble de 116 pb, 48pb et 164 pb, correspondent au type hétérozygote (AC). Sur le profil electrophorétique n'apparait que les deux bandes de 164 et 116pb.
- La bande de 48 pb n'est pas visible sur le profil électrophorétique .

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

Afin de voir si nos résultats sont significatifs nous avons établi un tableau de contingence pour calculer l'odds ratio et la valeur p . Si cette valeur est inférieure à 0,05 les résultats seront significatifs.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A33512C de l'*XPC* parmi témoins et patients et association au risque du cancer ovarien.

XPC A33512C	Patients N= 11		Témoins N=12		OR	95% CI	Valeur p *
	N	(%)	N	(%)			
AA	5	45,45	6	50	-	-	-
AC	1	9,09	5	41,66	0,24	0,01-3,82	0,51
CC	5	45,45	1	8,33	6	0,38-190,57	0,31
AC+CC	6	54,54	6	49,99	1,20	0,17-8,52	0,84
A allèle	11	49,995	17	70,83	-	-	-
C allèle	11	49,995	7	29,16	2,43	0,62-9,84	0,25

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

Dans notre échantillon la distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme A33512C de l'*XPC* montre que le génotype sauvage AA est présent presque de façon équitable dans les deux populations étudiées (45,45 % chez les patients vs 50 % chez les témoins). Le génotype hétérozygote AC se trouve prédominant chez les témoins (41,66 % vs 9,09 % chez les patients). De même nos résultats ont montré une nette prédominance du génotype muté CC chez les patients (45,45 % vs 8,33% chez les témoins) (tableau 5, figure 13).

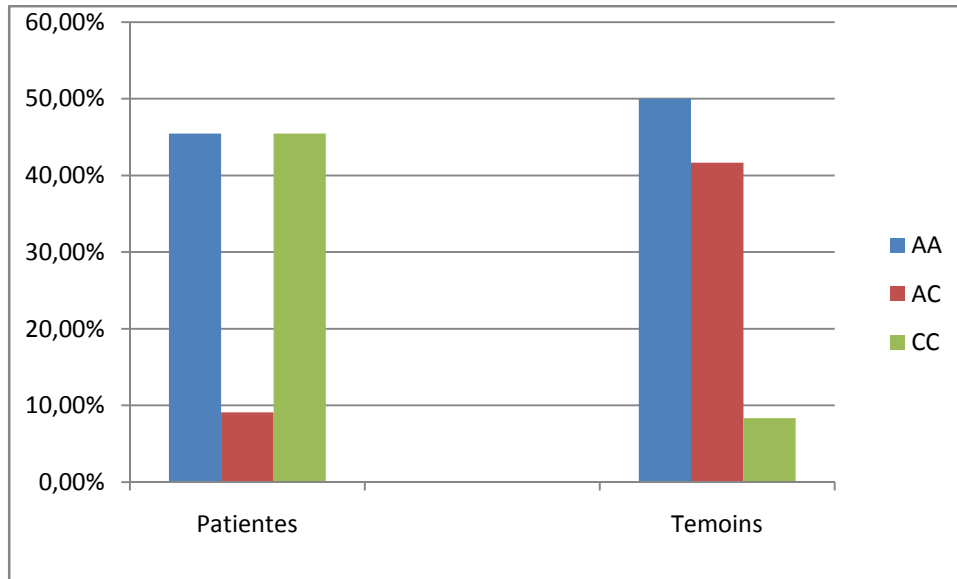


Figure 13 : Fréquences génotypiques du polymorphisme A33512C de l' XPC dans notre population d'étude.

En ce qui concerne la répartition des fréquences alléliques parmi témoins et patients nos résultats montrent bien que l'allèle sauvage A prédomine chez les sujets sains (**70,83%** vs ~ 50 % chez les cancéreux), tandis que l'allèle muté C prédomine chez les sujets cancéreux (~ **50 %** vs 29,16 % chez les témoins) (figure 14).

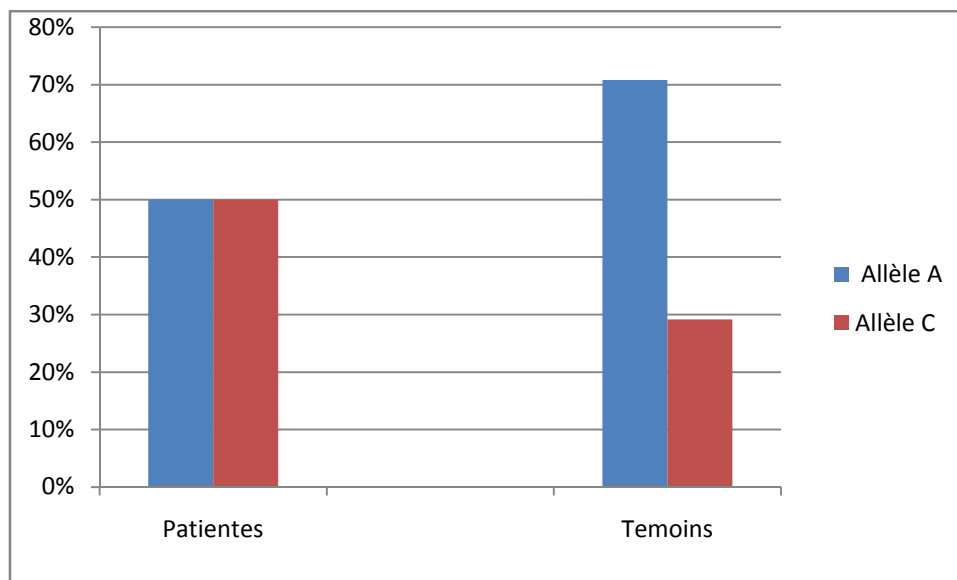


Figure 14 : Fréquences alléliques du polymorphisme A33512C de l' XPC dans notre population d'étude.

A partir des calculs des Odds ratio, de la valeur p ainsi que des fréquences alléliques (tableau 5, figure 13 et 14), nos résultats montrent bien qu'il n'existe pas d'association entre le polymorphisme A33512C de l'*XPC* et le cancer ovarien. En effet, d'après la littérature les études se rapportant sur l'association de ce polymorphisme et du cancer des ovaires sont très limités (Kang *et al.*, 2013).

Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques et moléculaires ont été réalisées cherchant une éventuelle association entre ce polymorphisme et la survenue de différents types de cancers. Les résultats obtenus ont été contradictoires et n'a été prouvée cette association que pour certains types de cancers à savoir le cancer du poumon, de la vessie et du colorectum (Gu *et al.*, 2008 ; Zhang *et al.*, 2008 ; Fleming *et al.*, 2012).

Khan *et al.* (2002) ont étudié l'efficacité de l'action des allèles muté et sauvage du polymorphisme A33512C du gène *XPC* au cours de la réparation d'ADN suite à l'exposition de cellules de fibroblastes aux UV. D'après leurs résultats les deux allèles se trouvent d'efficacité équitable ce qui indiquerait qu'ils sont tout les deux pleinement fonctionnels lors de la réparation d'ADN. Ce qui pourrait expliquer l'absence d'association entre ce polymorphisme et le cancer des ovaires dans notre population d'étude.

Cependant, d'après d'autres études réalisées sur le cancer ovarien cherchant une éventuelle association entre les différents polymorphismes *XPC* et la réponse à la chimiothérapie à base de platinium il y aurait une différence d'action des allèles A et C du polymorphisme A33512C de l'*XPC* lors de la réparation d'ADN.

En effet, Il a été rapporté que le taux de survie des patientes incluant l'allèle Gln (AC, CC) est inférieur à celui des patientes ayant le génotype Lys/Lys (AA). Il faut noter que le système de réparation par excision de nucléotides est le principal mécanisme utilisé lors de la réparation des adduits volumineux formé entre le platinium et l'ADN. La constitution allélique d'une personne par rapport au polymorphisme étudié module l'efficacité de la protéine *XPC* dans la réparation de l'ADN conférant ainsi une variabilité individuelle à la réponse au platinium (Fleming *et al.*, 2012 ; Kang *et al.*, 2013).

CONCLUSION

Le cancer de l'ovaire est le plus mortel des cancers gynécologiques chez la femme. Sa particularité repose sur son caractère silencieux responsable d'un retard diagnostique. En effet, les symptômes présentés sont généralement tardifs et aspécifiques. Plusieurs facteurs de risque semblent être impliqués dans la carcinogénèse ovarienne. Les plus forts facteurs de risque actuellement identifiés sont ceux d'ordre génétique. La vie reproductive et les traitements à visée hormonale ont également fait l'objet de multiples investigations.

Dans ce contexte nos résultats ont montré que l'apparition du cancer de l'ovaire, augmente proportionnellement avec l'âge. Avec une prédominance de survenue chez des femmes ayant plus de 40 ans. Dans ce cas, deux hypothèses sont émises en faveur de la carcinogénèse ovarienne celle de la ménopause et perturbations hormonales et celle de l'ovulation incessante.

Le risque du cancer de l'ovaire serait plus élevé pour les femmes nullipares ou pour celles présentant un nombre de grossesses réduit. Ce risque se trouve augmenté pour des patientes présentant des antécédents familiaux. En réalité, la présence d'antécédent d'une ou plusieurs parentes au premier degré de la maladie, ou d'autres cancers tel que le cancer du sein, de l'utérus ou du colon augmenterait considérablement le risque de développer le cancer ovarien. En terme de conseil génétique pour les femmes à risque, le diagnostic moléculaire du risque génétique, doit être proposé systématiquement.

Par ailleurs, nous avons constaté que l'utilisation des contraceptifs oraux, la multiparité ainsi que l'allaitement sembleraient être des facteurs préventifs pour ce type de cancer.

D'après nos résultats, ~ **46%** des patientes ont été diagnostiquées à des stades FIGO très avancés (III ou IV). En effet, la découverte du cancer ovarien à des stades souvent évolués s'explique par la situation anatomique profonde des ovaires qui les rend difficiles à examiner.

Les résultats de l'étude génétique ont infirmé le lien entre le polymorphisme A33512C du gène *XPC* et le cancer ovarien. Cependant, nous ne pouvons pas tirer des conclusions définitives en raison de la taille très réduite de notre échantillon.

En perspectives à ce travail, il serait plus judicieux d'élargir davantage la taille de l'échantillon par réalisation d'une enquête épidémiologique à très grande échelle afin d'avoir une idée réelle sur les facteurs de risques les plus incriminés dans la carcinogénèse ovarienne et mieux évaluer l'association ou non entre polymorphisme A33512C du gène *XPC* et cancer ovarien.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- 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.
- Billiau A., 2014. Qu'est-ce que le cancer de l'ovaire ? guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l'ESMO -v. fourni par le Fonds Anti cancer .1 : 47p.
- Bolton KL. *et al.*, 2012. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*, **307**: 382-390.
- Bonadona V. *et al.*, 2011. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in lynch syndrome. *Jama*, **305**: 2304–2310.
- Booth M. *et al.*, 1989. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br j Cancer*, **60**(4): 592-598.
- Brooker C., 2001. *Le corps humain : étude, structure et fonction*. De Boeck université (Ed.), Bruxelles, Belgique. 525p.
- Buamah P., 2000. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J surg Oncol.*, **75**(4): 264 265.
- Callet N., 2004. Les marqueurs tumoraux sériques dans les cancers de l'ovaire et du col utérin. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, **19** : 366-369.
- Cazier JB & Tomlinson I., 2009. General lessons from large-scale studies to identify human cancer predisposition genes. *J Pathol.* **48**(7): 948-954.
- CGOES: Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer *et al.*, 2015. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies . *Lancet Lond. Engl* , **385**, (9980): 1835-1842.
- Chene G. *et al.*, 2011. Ovarien carcinogenesis: Recent and past hypotheses. *Obstet gynecol*, **39**: 216-223.
- Classe J.M. *et al.*, 2004. Ovarian cancer management. *Q. j. nucl. Med Mol imaging.* **48**:143-149.
- Cole 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.
- Constanza Camargo M. *et al.*, 2011. Occupational Exposure to Asbestos and Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, **119**(9): 1211–1217.
- Copier I. *et al.*, 2004. Prédisposition génétique et cancer de l'ovaire. *Revue du praticien.* **54**(16): 1757-1762.
- Crouet H. *et al.*, 1985. Hyperplasie kystique lutéinisée des ovaires au cours d'une grossesse normale. *J. Gynécol. Obst et Biol*, **14** : 613-618.

- Dauplat J. 2011. Prise en charge du cancer de l'ovaire. *Cancer /radiothérapie*, **5**(1) : 149-161.
- Deqiang Z. *et al.*, 2008. A meta-analysis of DNA repair gene XPC polymorphisms and cancer risk. *J hum genet*, **53**:18–33.
- Dobrzycka B. *et al.*, 2009. Mutations in the KRAS gene in ovarian tumors. *Folia histo chem cyto biol.*, **47**(2): 221-224.
- Donna A. *et al.*, 1989. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand j work environ health*, **15**(1): 47-53.
- 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.
- Faber MT. *et al.*, 2013. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: apooledanalysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control*, **24**(5): 989–1004.
- Fasching PA. *et al.*, 2009. Role of genetic polymorphisms and ovarian cancer susceptibility. *Molecular Oncol.* **3**: 171-181.
- Fathalla MF., 1971. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, **298**: 163-169.
- Ferlay J., *et al.*, 2013. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int j cancer*.**136**(5): 359-386.
- Fleming N.D. *et al*, 2012. Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C Single-Nucleotide Polymorphisms in the Nucleotide Excision Repair Pathway Correlate With Prolonged Progression-Free Survival in Advanced Ovarian Cancer. *Cancer*: 689-697.
- Friedberg EC, 2003. DNA damage and repair. *Nature*, **421**: 436-440.
- Gauthier T.S. *et al.*, 2012. Cancer de l'ovaire chez la femme âgée : Ovarian cancer in elderly woman. *La Lettre du gynécologue 374* . Société française d'Oncologie gynécologique.
- Gentry-Maharaj A. & Menon U., 2012. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract & resclin obstet and gynecol.* **8**: 1-14.
- Griffiths A. *et al.*, 2010. *Introduction à l'analyse génétique*. De Boeck (Ed.). 5ème édition, Paris. 856p
- Guénard H *et al.*, 1996. *Physiologie Humaine*. pradel (Ed.). Paris, France. 605p.
- [Guidline] Prat J. FiGO Committee on Genycologic oncology. 2014. FIGO Guidelines, staging classification for ovary cancer .*Int.J Gynaecol Obstet*, **124**(1) :1-5.
- Hammouda D. *et al.*, 2012. *Registre des tumeurs d'Alger*, Algérie, Institut national de sante publique (Ed.), 36p.
- Hanna, L. & Adams M., 2006. "Prevention of ovarian cancer." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, **20**(2): 339-362.

- Hanahan D. & Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. **144**(5): 646-674.
- Heath JW. *et al.*, 2008. *Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather*. De Boeck université (Ed.), Bruxelles, Belgique : 437p.
- Hu Z. *et al.*, 2005. DNA repair gene XPC genotypes/ haplotypes and risk of lung cancer in a Chinese population. *Int J Cancer*, **115**: 478–483.
- Hunn J.& Rodriguez GC. 2012. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet gynecol*, **55**(1): 3-23.
- Kang *et al.*, 2013. DNA Repair Gene Associated with Clinical Outcome of Epithelial Ovarian Cancer Treated with Platinum-based Chemotherapy. *AsianPacific Journal of Cancer Prevention*, **14**: 941-946
- Khan SG. *et al.*, 2000. A new xerodermapigmentosum group C poly(AT) insertion/deletion polymorphism. *Carcinogenesis*, **21**: 1821–1825.
- Khan SG. *et al.*, 2002. The human XPC DNA repair gene : arrangement, splice site information content and influence of a single nucleotide polymorphism in a splice acceptor site on alternative splicing and function. *Nucleic Acids Res.*, **30** (16): 3624-3631.
- Kobayashi H. *et al.*, 2015. Novel biomarker candidates for the diagnosis of ovarian clear cell carcinoma. *Oncollett*, **10**(2): 612–618.
- Lainé JP. *et al.*,. 2006. TFIIH enzymatic activities in transcription and nucleotide excision repair. *Methods Enzymol*, **408**: 246-63.
- La Vecchia C. 2017. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.*, **26**(1):55-62.
- LePage C.P.D., *et al.*, 2004. Signature of a silent killer: Expression profiling in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn*, **4**: 157–167.
- Marieb E.N *et al.*, 2014. *Anatomie et physiologie humaine*. PEARSON education (Ed.) 9^{ème} edition, France.
- Matakidou,A. *et al.*, 2006. Evaluation of xeroderma pigmentosum XPA,XPC, XPD, XPF, XPB, XPG and DDB2 genes in familial early-onset lung cancer predisposition. *Int. J. Cancer*,**119** : 964–967.
- McLaughlin JR. *et al.*, 2013. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst*, **105**:141–148.
- Mohammadi-kuehn F., 2011. le curage ganglionnaire lombo-aortique dans la prise en charge des cancers epitheliaux de l'ovaire : evaluation des pratiques au centre alexis vautrin.Thèse de doctorat, Universite henri poincare, nancy 1, France.

- Mohammad R. et al., 2017. Correlation between germline mutations in MMR genes and microsatellite instability in ovarian cancer specimens. *Fam Cancer*, **16**(3):351-355.
- Montes AF. et al., 2012. Epidemiology and Etiology of Ovarian Cancer. *Ovarian Cancer - Basic Science Perspective, InTech (Ed.)*
- Moran B. et al., 2017. Transcriptional regulators in cancer: Discovery via reverse engineering approaches and subsequent validation. *Cancer Res.*, **77** (9): 1-5.
- Morr AK., 2005. Les aspects cliniques du cancer de l'ovaire. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, **1** (4) : 10-12.
- Muller P.A. & Vousden K.H. 2014. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. **25** : 304–317.
- Petrucelli N. et al., 2016. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Gene Reviews*.
- Poirier J. & Ribadeau dumas JL., 1994. *Abrégé d'histologie* 4^{ème} édition, Médecine-Sciences Flammarion (Ed.), Paris.
- Ramé A. & Théron S., 2009. *Anatomie et physiologie*. Elsevier Masson (Ed.), France.
- Raju K. M. et al., 2012. Polymorphisms in base-excision & nucleotide-excision repair genes & prostate cancer risk in north Indian population. *Indian J Med Res.*, **135**(1): 64–71.
- Reade C. J. et al., 2013. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* **130**(3): 674-681.
- Ricciardelli C. & Oehler M.K., 2009. Diverse molecular pathways in ovarian cancer and their clinical significance ». *Maturitas*, **62**(3): 270-275.
- Salehi, F., et al., 2008. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, **11**(3-4): 301-321.
- Schildkraut JM. et al., 2001. Age at natural menopause and the risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, **98**:85-90.
- Siegel, R. et al., 2013. *Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin, **63** (1): 11–30.
- Spurdle AB. et al., 2012. *BRCA1* R1699Q variant displaying ambiguous functional abrogation confers intermediate breast and ovarian cancer risk. *J Med Genet*, **49**:525–532.
- Sugasawa K. et al., 1998. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. *Mol Cell*, **2** : 223-232.
- Tadjan G. et al., 2012. *La cellule et les tissus ? Elsevier Masson (Ed.), paris, France*:378-383.

- Tewari, K.S. & Monk, B., 2015. *The 21st Century Handbook of Clinical Ovarian Cancer*. Springer (Ed.), Berlin ,Allemagne.
- Trétarre B., Remontet L. *et al.* 2005. Ovarian cancer: incidence and mortality in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* **34**:154–61.
- Vang R. *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.
- Vollebergh, M.A. *et al.*, 2012. Genomic instability in breast and ovarian cancers: translation into clinical predictive biomarkers. *Cell Mol Life Sci*, **69**(2):223-45.
- Whittemore AS. *et al.*, 1992. The collaborative ovarian cancer group: characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies II invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol*, **136**:1184-203.
- Widmaier E.P. *et al.*, 2013 *.physiologie humaine :mécanismes du fonctionnement de l'organisme* Maloine (Ed.), 6^e édition. Paris, France.
- Wood RD., 1999. DNA damage recognition during nucleotide excision repair in mammalian cells. *Biochimie*, **81**(1-2): 39-44.
- Zhang D. *et al.*, 2008. A meta-analysis of DNA repair gene XPC polymorphisms and cancer risk. *J Hum Genet*, **53**:18–33.
- Zhong Q. *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.

Webographie

- W1 :Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin - Docteur Benchimol <https://docteur-benchimol.com> > Gynécologie 14 déc. 2014
- W2: XPC complex subunit, DNA damage recognition and repair factor [*Homo sapiens* (human)] Gene: 7508, updated on 6-Jun-2017.
- W3: XPC gene-Genetics home reference <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/XPC>
XPC complex subunit. DNA damage recognition and repair factor [Homo sapiens (human)]Gene. 2017.
- W4 :Cancer de l'ovaire : guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l'ESMO. <https://www.esmo.org/content/download/10102/201912/file/FR-Cancer-de-L-Ovaire-Guide-pour-Patientes.pdf>, 2014.

ANNEXES

Annexe 1

Questionnaire

Date de prélèvement : / /

N° de la patiente :

Nom :

Prénom :

Age :ans

Poids :kg

Profession :

Age de diagnostic :

Marqueurs biologiques :

- CA125
- ACE
- Autre

Examens :

- Biopsie
- Echographie Type :
- Scanner
- IRM

Traitements :

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Traitements adjuvant

Histologie :

- Classification TNM :
- D'autres tumeurs : Oui Non

Antécédent familial : Oui Non

- De quel degré :

Age des premières règles :ans

Mariée : Oui Non

Nombre de grossesses :

Age à la ménopause :.....

Prise de pilule : Oui Non

Association avec le cancer du sein : Oui Non

Association avec le cancer du colon : Oui Non

Annexe 2

L'extraction d'ADN

Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; mettre le sang total (5-7 ml) et compléter à 45ml avec du TE 20 :5 ; Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 10 min à 3900 g (3900 rpm).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le TE 20:5 au culot jusqu'à 25-30 ml, agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Déverser le surnageant : obtention d'un culot de leucocytes.

Extraction de l'ADN

- dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (Na Cl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2)
- Ajouter 200 µL de SDS à 10% (détruire les membranes cellulaires et libérer l'ADN)
- Ajouter 100 µL de protéinase K (PK) à 10 mg / ml. (purification du mélange)
- Agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : **la pelote d'ADN se forme** visible à l'œil nu. (Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube eppendorf stérile.

Solubilisation de l'ADN :

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jours).

- Par le moyen du rapport de DO 260 nm/ DO 280 nm, la pureté de l'ADN est déterminée en indiquant la contamination de l'ADN par les protéines ou par les ARN.

Annexe 3

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

PCR	MIX	X Nombre d'échantillons	Quantité μ l
H2O	9,4 μ l		
Tampon 1 X	2 μ l		
dNTP 1mM	4 μ l		
Oligo F (5mM)	1,2 μ l		
Oligo R (5mM)	1,2 μ l		
Taq polymérase (5U/ μ l)	0,2 μ l		

Dans l'ependorf :

- 2 μ l ADN de chaque échantillon (40 ng) + 18 μ l Mix
- Le blanc : 2 μ l d'eau distillée + 18 μ l Mix

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

Tableau 3 : Programmation des cycles de PCR

Nombre de cycle	Etape	Température	Durée
X1	Dénaturation	95 °C	15min
X35	Dénaturation	94 °C	1 min
	Hybridation	56°C	30s
	Elongation	72 °C	1 min
		72 °C	10 min

Préparation du gel d'agarose 2%:

- 2 g d'agarose + 100 ml de TBE (1X) + 10 μ l BET

Annexe 4

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

Milieu de digestion	Quantité en μl	X Nombre d'échantillons	Totale
H ₂ O	6		
Tampon M	2		
<i>PvuII</i>	1		

- 10 μl du produit PCR +9 μl du Mix
Mettre à l'étuve pendant 2h à 37 °C

Préparation du gel d'agarose 3%

3 g d'agarose + 100 ml TBE 1X + 10 μl BET

ABSTRACT

Ovarian cancer is an infrequent but serious disease with poor prognosis. Although it is the sixth most common cancer among women and the most deadly gynecological cancers.

Objective

Two studies have been carried out, one statistical and the other molecular in cases with ovarian cancer of different stages and types. Our objectives were firstly to investigate the involvement of certain risk factors in the occurrence of this type of cancer and, on the other hand, to look for a possible association between the polymorphism A33512C (rs2228001) of the *XPC* gene and ovarian cancer.

Methods

A descriptive retrospective study was performed on a total of 61 patients. The molecular study was case-control type undertaken on 12 cases and 12 controls. Genotyping of the A33512C polymorphism of the *XPC* gene was performed by PCR-RFLP.

Results

The onset of ovarian cancer increases proportionately with age. The maximum frequency was observed for patients over than 40 years, which would coincide with pre-menopause or menopause. This risk would be greater for nulliparous women, for women who have had fewer pregnancies, or who have a family predisposition. Contraceptive pills, breastfeeding and multiparty seem to provide protection against the development of ovarian cancer.

Because the diagnosis which is generally late, ~ 46% of the patients showed a strong tumor aggressiveness.

The molecular study showed that the A33512C polymorphism of the *XPC* gene does not appear to be involved in the occurrence of ovarian cancer.

Conclusion

Our preliminary results cannot be generalized to the entire Algerian population. Additional studies on a larger sample are needed to confirm or deny the association of this polymorphism with ovarian cancer.

Key Words: Ovarian cancer, risk factors, A33512C polymorphism of the *XPC* gene, PCR-RFLP.

ملخص

سرطان المبيض هو مرض نادر لكنه خطير و صعب التشخيص. رغم أنه يحتل المرتبة السادسة من بين السرطانات التي تصيب المرأة إلا أنه الأكثر فتكا.

الهدف:

تم إجراء دراستان, على مريضات مصابات بسرطان المبيض بمختلف الأنواع و المراحل, الأولى إحصائية و الثانية جزيئية. من وراء هاتين الدراستين, نهدف إلى تبيين تدخل مختلف عوامل الخطر في الإصابة بهذا السرطان و كذا البحث عن احتمال وجود علاقة بين تعدد الأشكال (rs2228001) A33512C الخاص بالجينةXPC و سرطان المبيض.

طرق:

وقد أجريت دراسة وصفية بأثر رجعي على مجموعة من 61 مصابة. الدراسة الجزيئية حملت على طريقة مريض شاهد حيث عدد المرضى يقدر ب 12 و كذا عدد الشواهد. التتميط الجيني لمتعدد الأشكال (rs2228001) A33512C الخاص بالجينة XPC تم بتقنية PCR-RFLP.

النتائج:

الإصابة بسرطان المبيض تتناسب طرديا مع التقدم في العمر. الحد الأقصى من الإصابة لوحظ لدى النساء اللاتي تتجاوز اعمارهن 40 سنة. مما يتصادف و سن اليأس. خطر الإصابة يرتفع عند النساء اللاتي لم يسبق لهن الإنجاب او كان عدد مرات الحمل منخفض إضافة الى عامل الوراثة. من جهة أخرى يعتبر تناول حبوب منع الحمل, الإرضاع و الولادة من العوامل التي تقلل من خطر تطور هذا السرطان. بسبب التشخيص المتأخر لهذا المرض, ~46% من المصابات يكن بلغن مرحلة متأخرة جدا. أكدت الدراسة الجزيئية أن متعدد الأشكال (rs2228001) A33512C الخاص بالجينةXPC ليس له علاقة بالإصابة بسرطان المبيض.

الخلاصة:

النتائج الأولية لدينا لا يمكن تعميمها على الشعب الجزائري بأكمله. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات على عينة أكبر لتأكيد أو نفي ارتباط هذا التعدد في سرطان المبيض.

الكلمات المفتاحية: سرطان المبيض, عامل الخطر, متعدد الأشكال A33512C الخاص بالجينة XPC , PCR-RFLP.

Année Universitaire : 2016/2017

Présenté par : BEDJAOUI AWATEF & BOUKHEMIS HADJER

Etude de l'implication du polymorphisme A33512C du gène XPC dans la carcinogénèse ovarienne

NATURE DU DIPLOME : Master II en Génétique Moléculaire.

Résumé

Le cancer de l'ovaire est une pathologie peu fréquente mais grave et de mauvais pronostic. Bien qu'il occupe le sixième rang au nombre des cancers chez la femme, il est le plus mortel des cancers gynécologiques.

objectifs

Deux études ont été réalisées l'une statistique et l'autre moléculaire sur des patientes atteintes de cancer ovarien de différents stade et type. Nos objectifs ont été d'une part la recherche de l'implication de certains facteurs de risque dans la survenue de ce type de cancer et d'autre part la recherche d'une éventuelle association entre le polymorphisme A33512C (rs2228001) du gène XPC et le cancer de l'ovaire.

Methodes

Une étude rétrospective descriptive a été réalisée sur un ensemble de 61 patientes. L'étude moléculaire a été de type cas témoins entreprise sur 12 patientes et 12 témoins. Le génotypage du polymorphisme A33512C du gène XPC a été effectué par PCR-RFLP.

Résultats

L'apparition du cancer ovarien, augmente proportionnellement avec l'âge. L'effectif maximal a été observé pour des patientes plus de 40 ans, ce qui coïnciderait avec la pré- ménopause ou la ménopause. Ce risque serait plus accru pour les femmes nullipares, pour celles qui ont eu un nombre de grossesses réduit, ou présentant une prédisposition familiale. Par ailleurs, la prise de pilule contraceptive, l'allaitement ainsi que la multiparité semblent conférer une protection contre le développement du cancer ovarien.

Suite au diagnostic qui est généralement tardif, ~ 46 % des patientes ont présenté une forte agressivité tumorale.

L'étude moléculaire a montré que le polymorphisme A33512C du gène XPC ne semble pas être impliqué dans la survenue du cancer ovarien.

Conclusion

Nos résultats préliminaires ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population algérienne. Des études supplémentaires sur un échantillon plus large sont nécessaires pour affirmer ou infirmer l'association de ce polymorphisme au cancer des ovaires.

Mots Clés : Cancer de l'ovaire, facteurs de risque, polymorphisme A33512C du gène XPC, PCR-RFLP.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de recherche de Biologie et Génétique Moléculaire (CHUC)
Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire (UMC)

Jury d'évaluation :

Président du jury : SATTA. D (Pr. UFMC)

Rapporteur : CHAOUIN (M.C. UFMC)

Examineurs : BECHKRIS (M.C UFMC)

Date de soutenance: 12/07/2017