

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique  
جامعة البليدة 1  
Université Blida 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biotechnologie et Pathologie Moléculaire



**Mémoire de fin d'étude**  
En vue d'obtenir du Diplôme d'un Master Académique

**Option**  
**Biotechnologie et Pathologie Moléculaire**

**Intitulé**

**L'implication de deux molécules de signalisation p53 et Wnt1 dans  
le cancer de l'ovaire.**

**Présenté par :**

**ALLICHE Yasmine**

**HAMMOUCHE Nardjess**

*Devant le Jury :*

<i>Mme ZEROUTI K.</i>	<i>MCB</i>	<i>SNV, Blida1</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme BENAZOUZ F.</i>	<i>MAA</i>	<i>SNV, Blida1</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Mme MOKRANE A.</i>	<i>MCA</i>	<i>SNV, UMMTO</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme BOUMAARAF H.</i>	<i>MD</i>	<i>CHU Zemirli</i>	<i>Co-Promotrice</i>

2022/2023

## ***Remerciement***

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à Dieu

Le tout pour nous avoir donné la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire

***A notre promotrice, Mme Mokrane A***

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce thème. Vous nous avez guidés et fait confiance pour la réalisation de ce travail. Nous vous remercions également pour vos conseils, votre aide et votre disponibilité. Nous vous remercions de votre participation et de votre intérêt pour ce travail. Veuillez trouver derrière ces lignes le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance. Nous souhaiterions que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.

***A notre présidente, Mme Zerouti K***

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Veuillez trouver derrière ces lignes, le témoignage de notre haute admiration et de notre sincère gratitude.

***A notre examinatrice, Mme Benazouz F***

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver derrière ces lignes l'expression de notre grande estime.

***A notre co-promotrice, Mme Boumaaraf H***

Nous avons apprécié votre disponibilité et votre modestie ainsi que votre rigueur scientifique

***A Mme Chaher N,***

En témoignage de votre disponibilité et de votre modestie de nous avoir acceptés dans votre service (CHU Salim Zemirli EL-HARRACHE, service d'anatomie et de cytologie pathologique).

***A Mme Nouar,***

En témoignage de votre disponibilité et de votre modestie.

Enfin, un grand merci au secrétariat et au personnel de service anatomopathologique CHU Salim Zemirli EL-HARRACHE pour tout ce qu'elle fait pour nous.

Dédicace

Je veux dédier cette tache

**Amon cher papa Djamel et à ma chère maman Nora**

Qui sont toujours la source éternelle de ma réussite ; en me soutenant tout au long de mon parcours scolaire et universitaire ; dont je leur serai éternellement reconnaissant.

A **ma grande sœur Soumya** qui m'a toujours soutenu avec ses idées et son aide.

A **ma sœur Khalida** avec son soutien constant.

A mes nièces, mes princesses **Riham, Israa, Miral** et mon neveu **Omar Chahin**.

A ma collègue **Alliche Yasmine**.

A Toute ma famille, mes cousines, mes proches et mes chères amies **Abir et Dikra**.

Dédicace très spéciale à **ma grand-mère** qui m'a toujours soutenu, je souhaitais qu'elle serait entre nous aujourd'hui. « Que son âme repose en paix ! »

***Hammouche Nardjess***

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mon cher père **Amar ♥**, et ma chère mère **Khadoudja ♥**

Qui sont m'as toujours encouragé à donner le meilleur de moi-même, qui me sont soutenu durant toutes mes études, qui sont partagé mes joies et mes peines, qui sont fait de moi ce que je suis

Aujourd'hui.

A mes frère **Oussama, Abde laziz** et mes sœurs **Maroua, Takoua** vous m'avez toujours soutenue pendant mes études. Merci pour votre amour.

A ceux qui me soutiennent dans leurs prières et leurs supplications, mon **grand-père** et ma **grand-mère**.

A mon binôme **Hammouche Nardjess** et son **père**.

A mon amie **Raounak**, pour son soutien constant

Toute la promotion 2022-2023.

A tous les membres de ma famille, grands et petits, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

***Alliche Yasmine***

## Liste des abréviations

- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- APC**: Anaphase Promoting Complex
- BOV**: Tumeur Ovarienne Bénigne
- BRCA1**: BReast Cancer 1
- BRCA2**: BReast Cancer 2
- CCNG2**: Cyclin G2
- CCNY** : Cyclin Y
- CDK14** : Cyclin Dependent Kinase 14
- CEO** : Cancer Epithéliale de l'Ovaire
- CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer
- CK1 $\alpha$** : Caséine Kinase 1 alpha
- CO**: Cancer Ovarien
- DACT1**: Dishevelled binding Antagonist of beta Catenin 1
- DKK1**: Dickkopf-1
- DVL**:Dishevelled segment polarity protein 1
- FIGO** : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
- FLIP1L**: Filamin A Interacting Protein 1 Like
- FOXM1**: Forkhead boxprotein M1
- FZD**: Frizzled
- GRK**: G protein-coupled receptor kinase 5
- GSK-3 $\beta$** : Glycogène Synthase Kinase-3 bêta
- LGR**: Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptors
- LMP** : tumeur à faible potentiel de malignité
- LRP** : Protéine liée au Récepteur de Lipoprotéines

**MDM-2** : Mouse Double Minute 2 homologs

**MEC** : Matrice Extra Cellulaire

**MMPs** : MétalloProtéases Matricielles

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**P14ARF**: P14 Alternate Reading Frame

**P53**: Tumor protein 53

**PYGO**: Pygopus Family PHD Finger

**RAB14**: RAS-related protein Rab-14

**SFRP2**: Secreted Frizzled Related Protein 2

**SOX7**: SRY-Box Transcription Factor 7

**TCF**: T-Cell Factor

**THS**: Traitement Hormonal Substitutif

**TNKS**: Tankyrase

**TNM**: Tumor-Nodes-Métastasis

**TOV**: Tumor Ovarian Invasive

**WT1** : Wilm'sTumor 1

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Schéma représente la structure de l’ovaire -----	4
<b>Figure 02:</b> Localisation des mutations des deux gènes BRCA1 et BRCA2 associées avec le risque élevé du cancer ovarien. -----	7
<b>Figure 03:</b> L’origine des principaux types de tumeurs ovariennes et leurs sous types -----	9
<b>Figure 04:</b> Les tumeurs séreuses -----	10
<b>Figure 05:</b> Microenvironnement tumoral. -----	12
<b>Figure 06:</b> Le processus métastatique d’un cancer ovarien. -----	13
<b>Figure 07:</b> Structure de p53.-----	14
<b>Figure 08:</b> Modifications post -traductionnelles de p53.-----	15
<b>Figure 09:</b> Régulation du niveau et de l’activité de p53 -----	165
<b>Figure 10:</b> Pourcentage de mutations somatiques dans chaque exon ou intron de TP53 dans les cancers de l’ovaire humain.-----	16
<b>Figure 11:</b> Voie de signalisation Wnt ou Wnt/ $\beta$ -caténineAdapté par -----	18
<b>Figure 12:</b> Mécanisme proposé de la dérégulation Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer de l’ovaire. -	19
<b>Figure 13:</b> Principe de l’immunohistochimie -----	29
<b>Figure 14:</b> Répartition des cas en fonction de type de prélèvement -----	343
<b>Figure 15:</b> Répartition des patientes par tranche d’âge. -----	354
<b>Figure 16:</b> Répartition des cas en fonction d’antécédents -----	365
<b>Figure 17:</b> Répartition des cas en fonction de grade-----	376
<b>Figure 18:</b> Répartition des cas en fonction du siège tumoral. -----	37
<b>Figure 19 :</b> Répartition des cas en fonction de métastase -----	38
<b>Figure 20:</b> Répartition des cas en fonction de foyer secondaire de métastase. -----	39
<b>Figure 21:</b> Répartition des cas en fonction de l’expression p53 -----	410
<b>Figure 22:</b> Rapport entre le grade tumoral et l’expression p53 -----	421
<b>Figure 23:</b> Répartition des cas en fonction de l’intensité P53 et le grade-----	432
<b>Figure 24:</b> Répartition des cas en fonction de l’expression Wnt1 -----	443
<b>Figure 25:</b> Rapport entre le grade et l’expression WT1 -----	454
<b>Figure 26:</b> Répartition des cas en fonction de l’intensité Wnt1 et le grade-----	465
<b>Figure 27:</b> Adénocarcinome séreux ovarien. -----	46
<b>Figure 28:</b> Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d’un adénocarcinome séreux ovarien haut grade-----	47

**Figure29:** Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d'un adénocarcinome séreux ovarien de haut grade, avec une positivité nucléaire à l'anticorps anti-Wnt1 ----- 47

**Figure 30 :** Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d'un adénocarcinome séreux ovarien de bas grade, avec une observation nucléaire faible à l'anticorps anti-P53 ----- 48

**Figure 31:** Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d'un adénocarcinome séreux ovarien de bas grade, avec une positivité nucléaire à l'anticorps anti-Wnt1 ----- 48



## Liste des Tableaux

**Tableau I:** Discussion des résultats du rapport entre le grade et l'expression Wnt1 (**Original**)----- 45

## Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des Tableaux

Résumé

INTRODUCTION

### PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1. LE CANCER DE L'OVAIRE.....</b>	<b>4</b>
I.1.1. Anatomie.....	4
I.1.2. Définition.....	5
I.1.3. Épidémiologie du cancer de l'ovaire .....	5
I.1.2.1.Incidence et mortalité.....	5
I.1.2.2.Facteurs derisque.....	6
I.1.4. Classification des tumeurs de l'ovaire selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).....	8
I.1.4.1.Les classes tumorales.....	8
I.1.4.2.Les types histopathologiques.....	9
I.1.5. Symptômes du cancer de l'ovaire.....	11
<b>I.2.PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DE L'OVAIRE.....</b>	<b>12</b>
I.2.1.Rôle du microenvironnement tumoral.....	12
I.2.1.1.Angiogenèse, invasion et métastases.....	12
I.2.2.Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse ovarienne.....	14
I.2.2.1.La voie de signalisation p53.....	14
I.2.1.1.La voie de signalisation wnt.....	17

<b>I.3.DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU CANCER DE L'OVAIRE.....</b>	<b>19</b>
---------------------------------------------------------------	-----------

<b>I.4.TRAITEMENTS DU CANCER DE L'OVAIRE.....</b>	<b>21</b>
---------------------------------------------------	-----------

## **PARTIE PRATIQUE**

<b>CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>24</b>
------------------------------------------------	-----------

II.1. Matériel .....	24
----------------------	----

II.1.1. Matériel biologique.....	24
----------------------------------	----

II.1.2. Matériel non biologique.....	24
--------------------------------------	----

II.2. Méthodes.....	24
---------------------	----

II.2.1. Enquête épidémiologique.....	25
--------------------------------------	----

II.2.2. Etude anatomopathologique.....	25
----------------------------------------	----

II.2.1.1. Analyse macroscopique.....	25
--------------------------------------	----

II.2.1.2. Etude histologique.....	26
-----------------------------------	----

II.2.1.3. Etude immunohistochimique.....	28
------------------------------------------	----

<b>CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>32</b>
--------------------------------------------------	-----------

III.1. Répartition des cas en fonction de type de prélèvement.....	33
--------------------------------------------------------------------	----

III.2. Répartition des cas selon l'âge.....	34
---------------------------------------------	----

III.3. Répartition des patientes selon les antécédents.....	35
-------------------------------------------------------------	----

III.4. Répartition des cas en fonction de grade.....	35
------------------------------------------------------	----

III.5. Répartition des patientes selon le siège de la tumeur.....	36
-------------------------------------------------------------------	----

III.6. Répartition des cas en fonction de la propagation tumorale.....	37
------------------------------------------------------------------------	----

III.7. Répartition des cas en fonction de foyer secondaire de métastase.....	38
------------------------------------------------------------------------------	----

III.8. Répartition des patientes selon l'expression et l'intensité de la molécule p53.....	39
--------------------------------------------------------------------------------------------	----

• Répartition des patientes selon l'expression de p53.....	39
------------------------------------------------------------	----

• Rapport entre le grade tumoral et l'expression de la molécule p53.....	40
--------------------------------------------------------------------------	----

• Répartition des cas en fonction de l'intensité p53 et le grade.....	41
-----------------------------------------------------------------------	----

III.9. Répartition des cas en fonction de l'expression et l'intensité de la molécule Wnt1.....	42
------------------------------------------------------------------------------------------------	----

• Répartition des cas en fonction de l'expression de la molécule Wnt1.....	43
----------------------------------------------------------------------------	----

• Rapport entre le grade tumoral et l'expression Wnt1.....	43
------------------------------------------------------------	----

- Répartition des cas en fonction de l'intensité Wnt1 et le grade.....45

III.10. Les résultats histopathologique et immunohistochimique des tumeurs ovariennes séreux.....46

**Conclusion et perspective**

**Références**

**Annexes**

## | Résumé |

Le cancer de l'ovaire reste un problème de santé publique. C'est le cancer le plus grave, entraînant la mortalité la plus élevée, (60,23 % ) des cancers gynécologiques, mais toujours après les cancers du sein.

Notre étude vise à mettre en lumière la réalité de la tumeur épithéliale dans Algérie, en déterminant sa fréquence et les facteurs de risque qui lui sont associés. D'autre part, ce travail a pour objectif principal de déterminer la prévalence de l'expression des protéines p53 et Wnt1 chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire.

Nous avons mené une étude descriptive et rétrospective sur des biopsies et des pièces opératoires des patientes ayant développé un cancer de l'ovaire, colligées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Salim Zemirli à El-Harrach (Alger). Le statut de p53 et Wnt1 ont été déterminé par immunohistochimie.

Au total, 17 patientes atteintes de cancer de l'ovaire étaient notés. L'âge moyen de nos patientes était de 59 ans. La localisation des tumeurs étaient unilatérale gauche et bilatérale dans 12 cas (35,29%), et 05 cas (29,41%) présentent une localisation unilatérale droite. Les tumeurs épithéliales de haut grade étaient le sous-type histologique le plus fréquent (88,24%), et le processus métastatique était présent chez 12 patientes (70,59%). La technique immunohistochimique montre que l'expression de la protéine p53 étaient présente dans 11 cas (64,71%), tandis que l'expression de la protéine Wnt1 étaient positive dans tous les cas (100%).

Le cancer de l'ovaire n'était pas fréquent, mais grave compte tenu les stades avancés observés. Nos résultats pourront servir à mieux comprendre les différents mécanismes régissant les tumeurs du cancer ovarien de type séreux qui ont montré une augmentation du nombre de cas pour les femmes âgées. Le statut des protéines p53 et Wnt1 est généralement positif dans le cancer ovarien. Nous avons constaté que les deux molécules jouent un rôle crucial dans l'apparition de cancer ovarien.

**Mots clés :** cancer de l'ovaire, immunohistochimie, molécule p53, molécule Wnt1, tumeurs épithéliales.

## | Abstract |

Ovarian cancer remains a public health issue. It is the most serious cancer, resulting in the highest mortality , (60,23 % ) of gynecological cancers, but still after breast cancers.

Our study aims to shed light on the reality of epithelial tumor in the central region of our country, by determining its frequency and the risk factors associated with it. On the other hand, the main objective of this work is to determine the prevalence of p53 and Wnt1 protean expression in ovarian cancer patients.

We carried out a descriptive and retrospective study on biopsies and surgical parts of patients who developed ovarian cancer, collected at the pathological anatomy laboratory of CHU Salim Zemirli in El-Harrach (Algiers). The status of p53 and Wnt1 were determined by immunohistochemistry.

A total of 17 patients with ovarian cancer were noted. The average age of our patients was 59 years. Tumor localization was unilateral left and bilateral in 12 cases (35.29%), and 05 cases (29.41%) had unilateral right localization. High-grade epithelial tumors were the most common histological subtype (88.24%), and the metastatic process was present in 12 patients (70.59%). The immunohistochemical technique showed that the expression of the protein p53 was present in 11 cases (64.71%), while the expression of the Wt1 protein was positive in all cases (100%).

Ovarian cancer was not common, but severe given the advanced stages observed. Our findings can be used to better understand the different mechanisms governing serous ovarian cancer tumours that have shown an increase in the number of cases for older women. The status of p53 and Wnt1 proteins is generally positive in ovarian cancer. We found that both molecules play a crucial role in the development of ovarian cancer.

**Keywords:** ovarian cancer, immunohistochemistry, p53 molecule, Wnt1 molecule, epithelial tumors.

## | ملخص |

لا يزال سرطان المبيض يمثل مشكلة صحية عامة. إنه أخطر سرطان، مما يؤدي إلى أعلى معدل وفيات ( 60,23 % )، من سرطانات أمراض النساء، ولكن لا يزال بعد سرطان الثدي.

تهدف دراستنا إلى تسليط الضوء على حقيقة الورم الظهاري في المنطقة الوسطى من بلدنا، من خلال تحديد تواتره وعوامل الخطر المرتبطة به. من ناحية أخرى، فإن الهدف الرئيسي لهذا العمل هو تحديد انتشار p53 والتعبير البروتيني Wnt1 في مرضى سرطان المبيض.

أجرينا دراسة وصفية وأثر رجعي على الخزعات والأجزاء الجراحية للمرضى الذين أصيبوا بسرطان المبيض، تم جمعها في مختبر التشريح المرضي التابع لـ CHU Salim Zemirli في الحراش (الجزائر العاصمة). تم تحديد حالة p53 و Wnt1 من خلال الكيمياء الهيستولوجية المناعية.

لوحظ ما مجموعه 17 مريضاً بسرطان المبيض. كان متوسط عمر مرضانا 59 عامًا. كان توطين الورم من جانب واحد يساراً وثنائياً في 12 حالة (35.29%)، و 05 حالات (29.41%) كان لها توطين يميني من جانب واحد. كانت الأورام الظهارية عالية الجودة هي النوع الفرعي النسيجي الأكثر شيوعاً (88.24%)، وكانت العملية النقيلية موجودة في 12 مريضاً (70.59%). أظهرت التقنية الكيميائية الهيستوكيميائية المناعية أن التعبير عن البروتين p53 كان موجوداً في 11 حالة (64.71%)، بينما كان التعبير عن البروتين Wnt1 إيجابياً في جميع الحالات (100%).

لم يكن سرطان المبيض شائعاً، ولكنه حاد نظراً للمراحل المتقدمة التي لوحظت. يمكن استخدام النتائج التي توصلنا إليها لفهم الآليات المختلفة التي تحكم أورام سرطان المبيض بشكل أفضل والتي أظهرت زيادة في عدد الحالات لكبار السن من النساء. حالة p53 والبروتينات Wnt1 إيجابية بشكل عام في سرطان المبيض. وجدنا أن كلا الجزيئين يلعبان دوراً مهماً في تطور سرطان المبيض.

**الكلمات الرئيسية:** سرطان المبيض، الكيمياء الهيستولوجية المناعية، جزيء p53، جزيء Wnt1، أورام الظهارة.

# **INTRODUCTION**



# Introduction

## INTRODUCTION

Dans le monde, il y a environ 2 millions de cancers gynécologiques qui apparaissent chaque année, qui représente presque 50 % des cancers féminins (**Sancho-Garnier, 2013**). Le cancer de l’ovaire représente la cinquième cause de décès par cancer dans la population féminine et le troisième cancer gynécologique après le cancer du sein et le cancer de l’endomètre (**Sancho-Garnier, 2013**). En Algérie, près de 2000 patientes atteintes de cancer de l’ovaire chaque année, qui représentent 3,4 % de l’ensemble des cancers féminins (**Globocan, 2020**).

Le cancer de l’ovaire est rare chez les femmes jeunes, et le risque de carcinome ovarien augmente avec l’âge, avec un pic de fréquence après 50 ans (**Trétarre, 2005**). Sa particularité repose sur son caractère silencieux responsable d’un retard diagnostique et de difficulté thérapeutique surtout dans ses formes étendues (**Matsuo et al., 2010**). Le diagnostic de certitude du cancer est anatomopathologique et nécessite un prélèvement histologique pour établir le grade et le type histologique du cancer.

Dans le cancer ovarien épithélial, la protéine p53 joue un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire et la suppression du développement tumoral (**Graeff et al., 2006**). La molécule p53 est l’un des marqueurs les plus étudiés dans le cancer de l’ovaire détectée par la technique immunohistochimique (**Hwang et al., 2020**). WT1 (Wnt1 : Wilm’s tumor) est un gène suppresseur de tumeur responsable de la tumeur de Wilms et est un marqueur couramment utilisé car il est généralement exprimé dans les carcinomes séreux ovariens. Wnt1 est souvent considéré comme un marqueur spécifique d’un phénotype séreux (**Arend RC et al., 2013**).

Le but de cette étude était de déterminer l’expression de p53 et WT1 dans le cancer épithélial de l’ovaire (CEO) et de la corrélérer avec les caractéristiques clinico-pathologiques.

Ce travail vise à :

- Effectuer une enquête rétrospective dans l’hôpital qui reçoit des patientes dans le but de détecter les facteurs de risque les plus incriminés dans l’apparition de cancer de l’ovaire.
- Déterminer le rôle des molécules p53 et Wnt1 dans le cancer ovarien.
- Apprendre et appliquer les diverses techniques d’anatomopathologie (réalisation des coupes histologiques, technique immunohistochimie).

# **PARTIE**

# **BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

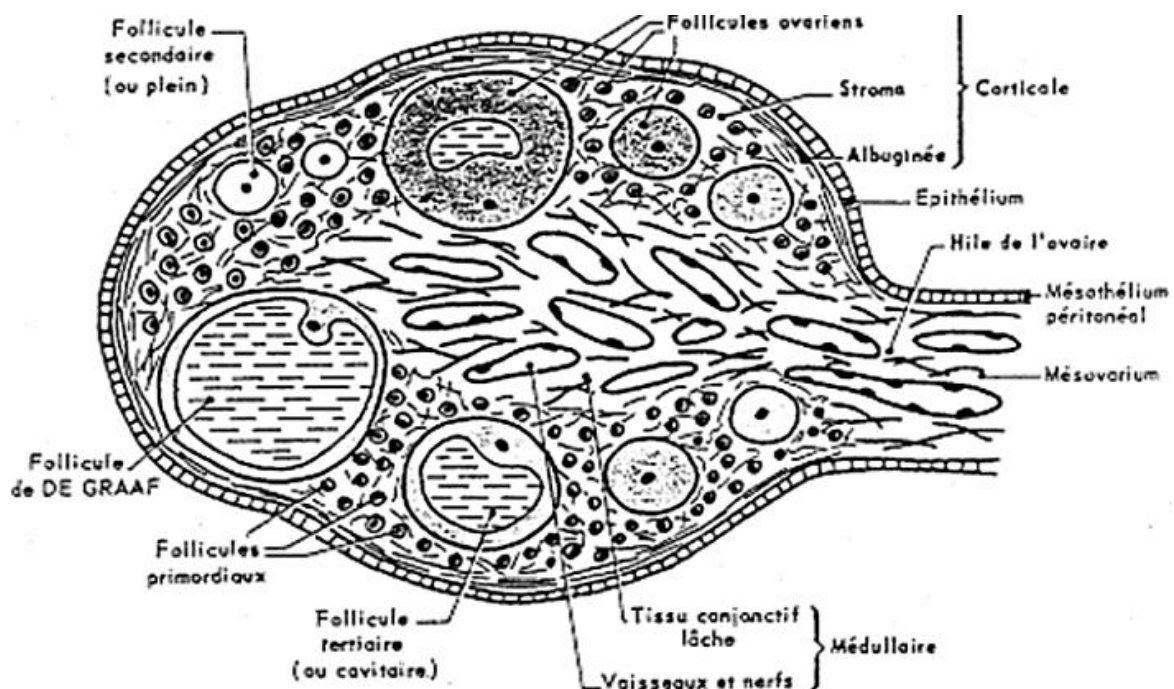
# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

## I.1. Le cancer de l'ovaire

### I.1.1. Anatomie

Les ovaires sont des organes pairs de la forme et de la taille d'une amande, faisant partie de l'appareil reproducteur de la femme. Situés de part et d'autre de l'utérus, ils assurent deux fonctions : l'une endocrine suite à la production des hormones sexuelles féminines et l'autre exocrine via la production des gamètes (**Desrumaux, 2022**).

La surface des ovaires est revêtue par un épithélium cubique simple appelé épithélium germinatif. Sous cet épithélium, le stroma réalise une couche conjonctive dense, mal limitée, parfois appelée albuginée. Cette albuginée est responsable de la couleur blanchâtre des ovaires (**Weir et al., 2011**). À l'intérieur, l'ovaire se compose de deux zones ; une zone périphérique, appelée cortex, constituée d'un stroma cellulaire compacte qui contient des follicules ovariens (**Figure 01**). La deuxième zone plus profonde, la médulla qui contient les cellules musculaires, les nerfs et les vaisseaux sanguins. Elle est en continuité avec le hile ovarien (**Gougeons, 2008**).



**Figure 01:** Schéma représente la structure de l'ovaire (**Poirier & Ribadeau, 1994**)

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

## I.1.2. Définition

Le cancer ovarien représente un cancer gynécologique le plus sévère chez la femme (**Baribeau, 2014**). Les ovaires sont constitués de 3 différentes cellules : les cellules épithéliales, qui forment la couche externe de l'ovaire ; les cellules germinales, qui sont à l'intérieur de l'ovaire et qui se développent en ovules et les cellules stromales, qui forment les tissus conjonctifs ou de soutien de l'ovaire, chaque ovaire est recouvert d'une mince couche de tissu, la capsule (**Institut National du Cancer, 2020**). Certaines de ces cellules commencent à se multiplier de manière incontrôlable, ce qui conduit à la formation d'une tumeur maligne (**Ligue contre le cancer, 2020**).

Ces tumeurs malignes sont habituellement classées en fonction de leur type histologique (**Kurman et al, 2014**), et selon la classification de l'organisation mondiale de santé (**OMS, 2014**), plus de 90 % des cancers de l'ovaire sont des cancers épithéliaux (adénocarcinomes) (**Association des praticiens de génétique moléculaire, 2016**), dont les 5 sous-types principaux sont : séreux de haut grade, endométrioïdes, à cellules claires, mucineux et séreux de bas grade (**OMS, 2014**). Il est également possible que certains cancers ovariens proviennent des trompes de Fallope et soient difficilement distinguables d'un véritable cancer ovarien en raison, d'une part, de la proximité anatomique et, d'autre part, des fortes ressemblances histologiques entre les cellules (**Baribeau, 2014**).

## I.1.3. Épidémiologie du cancer de l'ovaire

### I.1.3.1. Incidence et mortalité

Le cancer de l'ovaire occupe la 7<sup>ème</sup> place entre tumeurs malignes et la 8<sup>ème</sup> place comme cause de décès du cancer chez les femmes dans le monde (**Momenimovahed et al., 2019**). La fréquence de ce cancer varie en conséquence aux pays et aux ethnies. Les estimations régionales indiquent qu'il y avait environ 65 000 nouveaux cas en Europe, 21 000 aux États-Unis et 9 000 au Japon (**Ferlay et al., 2013 ; Braveman et al., 2014**). Comparativement aux autres cancers, le cancer de l'ovaire n'occupent pas une place importante dans le nombre de décès par rapport au cancer du poumon, au colorectal ou à l'estomac (**Weiderpass et al., 2012 ; Delvallee, 2017**).

L'incidence du cancer de l'ovaire au Maroc est proche de celle retrouvée dans les pays du Maghreb mais elle n'est que la moitié de l'incidence observée en Europe et aux USA (**Registre des cancers de la région Rabat**).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En Algérie, c'est le 3<sup>ème</sup> cancer gynécologique chez la femme après le cancer du sein et du col utérin (**Hammouda et al., 2012**). Près de 1042 Algériennes sont atteintes de ce type de cancer chaque année ce qui ne représente que 3,4% de l'ensemble des cancers féminins de notre pays, avec un nombre de décès de 685 cas par an (**Globocan, 2020**).

## I.1.3.2. Facteurs de risque

La plupart des cancers gynécologiques sont attribuables à de nombreux facteurs de risque. Avoir des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire est le facteur de risque le plus fréquent de cette maladie. Les études scientifiques ont permis de distinguer différents types de facteurs de risque du cancer de l'ovaire qui sont habituellement classés du plus important au moins important (**Burges et al., 2011 ; Reid et al., 2017**).

Certains comportements et caractéristiques individuels peuvent augmenter le risque de survenue de cancers. Dans le cas d'un cancer de l'ovaire, les principaux facteurs de risque identifiés sont l'âge les facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, pathologiques et inflammations

### ➤ Age

Le risque de développer un cancer de l'ovaire augmente régulièrement avec l'âge. Un sujet âgé, qui a accumulé un grand nombre de mutations génétiques au cours de sa vie, a plus de risques de développer un cancer de l'ovaire qu'un sujet jeune. Ainsi, la fréquence maximale se situe entre (60 -70 ans) (**Colombo et al., 2006 ; Reid et al., 2017**).

### ➤ Facteurs hormonaux

L'histoire hormonale de la femme influence le risque de cancer de l'ovaire (**Colombo et al., 2006; Hanna & Adams, 2006**). Une puberté précoce (avant 8 ans), une ménopause tardive (après 55 ans) ou la prise prolongée d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause pourraient augmenter le risque de cancer de l'ovaire (**Reid et al., 2017**). Le traitement hormonal de la ménopause a également un effet sur les ovaires ; en 2012 le Centre International de Recherche Contre le Cancer (CIRC) a classé le traitement oestrogénique de la ménopause comme cancérigène avéré pour l'ovaire (**CIRC, 2012**).

### ➤ Facteurs environnementaux

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Une forte incidence du cancer de l'ovaire est retrouvée dans les pays industriels, à la différence des pays en voie de développement. Ceci suggère une influence du mode de vie (contact avec les carcinogènes chimiques, alimentation...) sur la survenue des cancers ovariens (**Reid et al., 2017**).

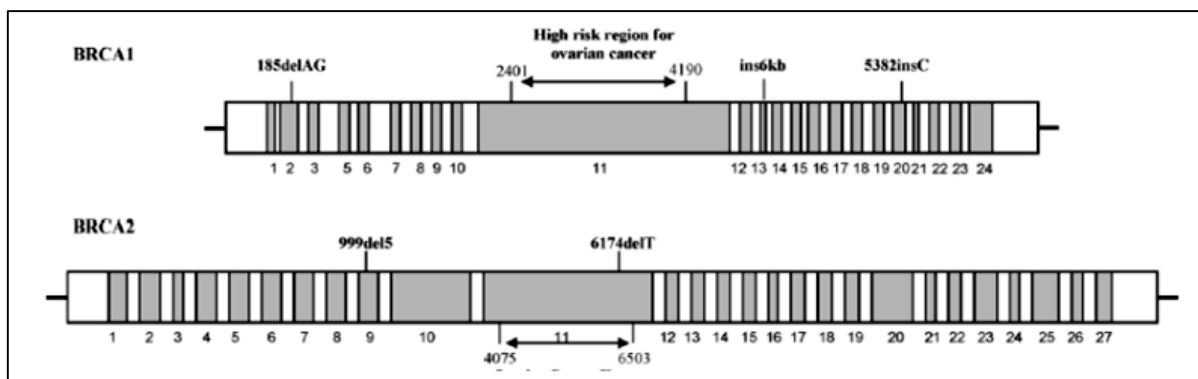
## ➤ Facteurs inflammatoires chronique

Les maladies inflammatoires pelviennes peuvent conduire au développement du cancer de l'ovaire (**Ness & Cotteau, 1999**). En revanche la ligature des trompes et l'hystérectomie (ablation de l'utérus) agissent comme des facteurs protecteurs en prévenant le passage des initiateurs environnementaux de l'inflammation (**Auersperg & Wong et al., 2001**).

## ➤ Facteurs familiaux et génétiques

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. Le risque d'avoir un cancer ovarien peut être plus avec les antécédents familiaux (les parentes peuvent être maternelles ou paternelles).

Les mutations dans les gènes BRCA1 et ou BRCA2 sont responsables de 90% des cancers de l'ovaire héréditaires. BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs (**Russo & Calo et al., 2009**). Les risques de développement de cancer de l'ovaire dépendent de la localisation des mutations sur ces deux gènes avec une moyenne d'âge au diagnostic de 45 ans pour BRCA1 et plus de 50 ans pour BRCA2 (**Figure 02**) (**Russo & Calo et al., 2009 ; Reid et al., 2017**).



**Figure 02:** Localisation des mutations des deux gènes BRCA1 et BRCA2 associées avec le risque élevé du cancer ovarien (**Russo & Calo et al., 2009**).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

## I.1.4. Classification des tumeurs de l'ovaire selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)

Dans le cancer de l'ovaire, le système de stadification le plus utilisé est la classification FIGO (stade I à IV) (Wang, 2011). La détermination du stade du cancer ovarien permet d'avoir une indication du degré de l'étendue de la tumeur cancéreuse (Naora et al, 2005).

Au stade I, la tumeur ovarienne est confinée aux ovaires. Au stade II, il y a extension de la tumeur, par exemple au niveau du bassin, aux trompes de Fallope et à l'utérus. Les stades III et IV constituent des cancers de l'ovaire les plus avancés. Au stade III, la tumeur s'étend au-delà du bassin et est accompagnée de métastases intrapéritonéales et extra-pelviennes et/ou de métastases aux ganglions lymphatiques. Finalement, au stade IV, la tumeur se propage vers des organes plus éloignés. Plus encore, ces quatre stades sont divisés en sous-catégories pour mieux apprécier les détails et précisions sur l'étendue de la maladie (Annexe 01) (Benedet et al, 2000).

### I.1.3.1. Les classes tumorales

Selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, les trois classes tumorales majeures incluent les tumeurs bénignes (BOV), les tumeurs borderlines dites à faible potentiel de malignité (LMP), et les tumeurs invasives (Diarra, 2019).

#### ➤ Les tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes (BOV) peuvent être observées à tout âge, mais sont plus fréquentes chez les jeunes femmes (Rouzier et al., 2007). Ces tumeurs sont caractérisées par une prolifération cellulaire épithéliale sans stratification cellulaire (Oumarou & Merimeche, 2020). Ces tumeurs sont dépourvues d'atypie cellulaire, ne conduisent pas à la formation d'un cancer (Boyle et al., 2008). Elles sont non invasives et ne se propagent pas à d'autres tissus. C'est le cas par exemple des kystes fonctionnels et organiques bénins (Diarra, 2019).

#### ➤ Les tumeurs borderlines

Les tumeurs borderlines (LMP) sont des tumeurs à faible potentiel malin. Elles présentent une prolifération épithéliale stratifiée, une certaine atypie cellulaire et un index mitotique plus élevé que les tumeurs BOV (Ouellet et al., 2008 ; Dietel et al., 2000). Ces tumeurs sont principalement bénignes avec certaines caractéristiques malignes et peuvent parfois progresser et envahir d'autres tissus par propagation peu invasive d'implants péritonéaux (Ozols et al., 2001).

#### ➤ Les tumeurs invasives (TOV)

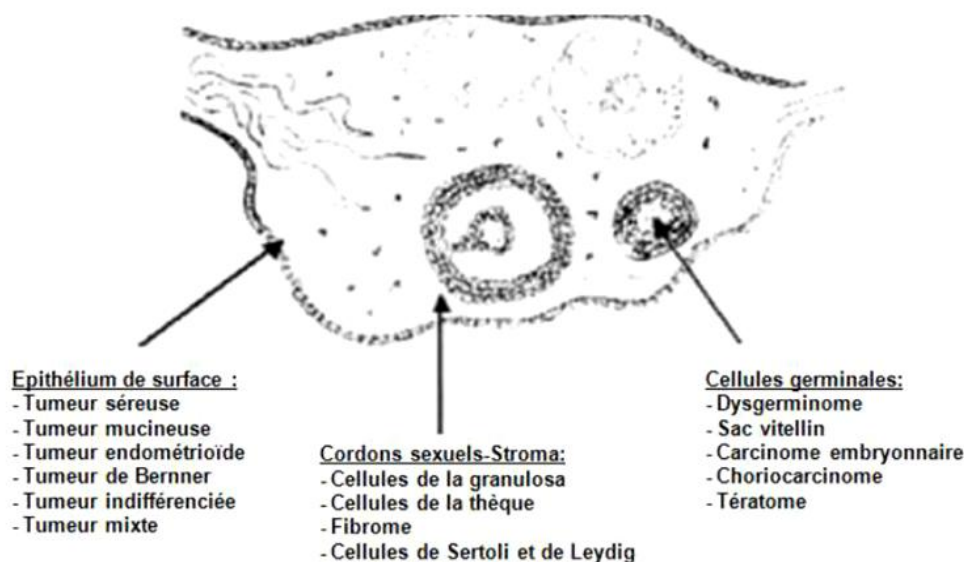


# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Elles sont cancéreuses et plus agressives, pouvant s'étendre au-delà des ovaires et former des métastases à distance. Ces tumeurs sont souvent bilatérales et se caractérisent par de l'invasion stromale avec présence de larges zones nécrotiques. Aussi, elles présentent une prolifération épithéliale avec stratification, un plus grand nombre d'atypies cellulaires et un index mitotique élevé (Ouellet V et al, 2008)

## I.1.3.2. Les types histopathologiques

Les tumeurs cancéreuses de l'ovaire peuvent être classées selon le type de cellule dans laquelle le cancer survient (Marbelis, 2019). Leurs origines différentes permettent de les répartir en 03 groupes histologiques principaux (Figure 03) : les tumeurs épithéliales, les tumeurs germinales, et les tumeurs du stroma gonadique. Ces tumeurs proviennent de composants distincts de l'épithélium de surface, des ovocytes et de leurs précurseurs, et des cordons sexuels et du stroma, y compris la couche de granulosa et la thèque (Kurman, 2014).



**Figure 03:** L'origine des principaux types de tumeurs ovariennes et leurs sous types (Chen & Ruiz et al., 2003)

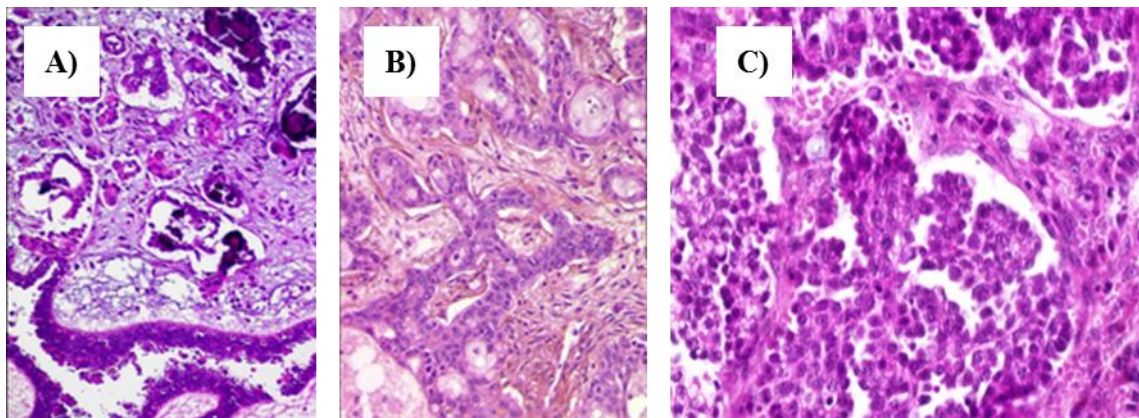
### ➤ Tumeurs épithéliales

Ce sont les plus fréquentes, représentant 70 % de toutes les tumeurs ovariennes primitives et 85 % des tumeurs ovariennes malignes (Méric et al., 2017). Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur kystique et papillaire, bilatérale (Djebbar et al., 2014). Elles sont classées selon le type cellulaire (séreuse, Endométrioïde, mucineux, à cellules claires, transitionnel (ou Brenner), mixte, indifférencié) ; et le degré de malignité (bénigne, limite et maligne) (Benkara et al., 2022).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

## ✓ Tumeurs séreuses

La tumeur séreuse est caractérisée par une prolifération cellulaire et leur morphologie ressemble à la trompe de Fallope et à l'épithélium cœlomial. Elles représentent 40 à 50 % des tumeurs ovariennes (**Oumarou & Merimeche, 2020**). On distingue, les tumeurs séreuses bénignes qui présentent des végétations ou de bandes intrakystiques solides est instable (**Oumarou & Merimeche, 2020**), les tumeurs séreuses borderline qui existent sous forme d'exocyste ou d'endocyste végétatif au microscope (**Figure 04 A**), et les tumeurs séreuses malignes, adénocarcinomes, ou cystadénocarcinomes (**Djebbar et al., 2014**), qui sont classé en 3 grade de différenciation (tumeur bien différencié ou bas grade (**Figure 04 B**), tumeur moyennement différencié ou grade intermédiaire, et tumeur peu différencié ou haut grade (**Figure 04 C**)(**Benkara et al., 2022**).



**Figure 04:** Les tumeurs séreuses (**Franceschi et al., 2020**)

A) Tumeur séreuse borderline HES grossissement x20, B) Carcinome séreux de bas grade HES grossissement x 20, C) Carcinome séreux de haut grade grossissement x10

## ✓ Tumeurs mucineuses

Les néoplasmes épithéliaux mucineux ovariens sont caractérisés par la prolifération de cellules sécrétant de la mucine qui ressemblent à des cellules épithéliales endocervicales ou intestinales (**Just et al., 2015**). Ces tumeurs représentent 10 % de toutes les tumeurs ovariennes (**Harrison et al., 2008**).

## ✓ Tumeurs endométrioïdes

Elles sont constituées des cellules qui recouvrent la paroi de l'utérus (plus précisément, l'endomètre). Elles représentent environ 10 % des tumeurs ovariennes (**Benkara et al., 2022**).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Elles sont majoritairement malignes et unilatérales et ont un meilleur pronostic que les tumeurs séreuses et mucineuses (El-Masri, 2012).

## ✓ Tumeurs à cellules claires

Elles se caractérisent par une importante prolifération cellulaire à cytoplasme clair, ou éosinophiles riches en glycogène et sont souvent malignes (Just *et al.*, 2015). Elles représentent 5 à 10 % des tumeurs ovariennes. Elles surviennent chez les femmes ménopausées et sont associées à 25 % des cas d'endométriose (Oumarou & Merimeche, 2020).

## ✓ Autres tumeurs épithéliales

La tumeur de BRENNER représente 1 à 2 % des tumeurs ovariennes et sont bénignes (Perren, 2011). Les tumeurs épithéliales mixtes regroupent au moins deux des cinq grands types histologiques de tumeurs épithéliales communes précédemment décrites, et chaque population cellulaire doit représenter au moins 10 % du volume tumoral à préserver (Lahlou N & Brun, 2013). Les tumeurs indifférenciées sont des tumeurs malignes épithéliales qui sont inclus dans une des variétés précédentes (Djebbar, 2014).

## ➤ Tumeurs germinales

Les tumeurs germinales sont considérées comme des lésions associées à des erreurs de différenciation et/ou de migration des cellules blastiques (Mecherouk, 2020). Ces tumeurs sont généralement rares et bénignes chez les femmes jeunes (Cortez *et al.*, 2018).

## ➤ Tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien

Ce sont des tumeurs endocrines de l'ovaire, appelées encore tumeurs du stroma différencié. Elles représentent 5 à 10% des tumeurs malignes de l'ovaire chez l'enfant (Cartault *et al.*, 2008). Ces tumeurs ayant pour origine des cellules stromales ou des cordons sexuels, peuvent produire des hormones menant au développement de traits masculins (androgènes) chez les patientes (Vivien *et al.*, 2003).

### I.1.5. Symptômes du cancer de l'ovaire

Dans la plupart des cas, le cancer de l'ovaire se développe pendant une longue période de manière asymptomatique (El-Masri, 2012). Ces symptômes sont souvent légers et parfois confondus avec des troubles plus courants (El-Masri, 2012). Un cancer ovarien est caractérisé par des changements digestifs, des troubles intestinaux et urinaires, troubles de menstruation, des saignements vaginaux anormaux, une douleur au dos ou lors de rapports sexuels, ainsi que la fatigue et une perte de poids (Baribeau, 2014). Lorsque, la patiente arrive à un stade plus avancé,

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

il peut également y avoir un épanchement pleural et une accumulation de liquide abdominal (ascites) (Société Canadienne du Cancer, 2013).

## I.2. Physiopathologie du cancer de l'ovaire

Dans la plupart des cas, les cellules cancéreuses prolifèrent vers l'intérieur et, lorsque les parois fines du kyste se rompent, les cellules cancéreuses se propagent dans la cavité péritonéale. (Singer et al., 2005). Il est largement admis que les cancers séreux de bas grade et de haut grade se développent respectivement par différentes voies cancérigènes (Kurman et al., 2008).

### I.2.1. Rôle du microenvironnement tumoral

Le développement des tumeurs épithéliales de l'ovaire implique l'établissement d'un dialogue moléculaire et cellulaire permanent entre les cellules cancéreuses, les cellules stromales et l'environnement protéique (Figure 05). Ces interactions sont assurées par les cytokines, les molécules d'adhésion (intégrines, cadhérines...) et les systèmes protéolytiques (métalloprotéases, matrix metalloproteinases ; MMPs...). Ce développement tumoral consiste en une série complexe d'événements : invasion de nouveaux sites, formation de nouveaux vaisseaux, et échappement à la surveillance immunitaire (O'Hayre & Salanga et al., 2008).

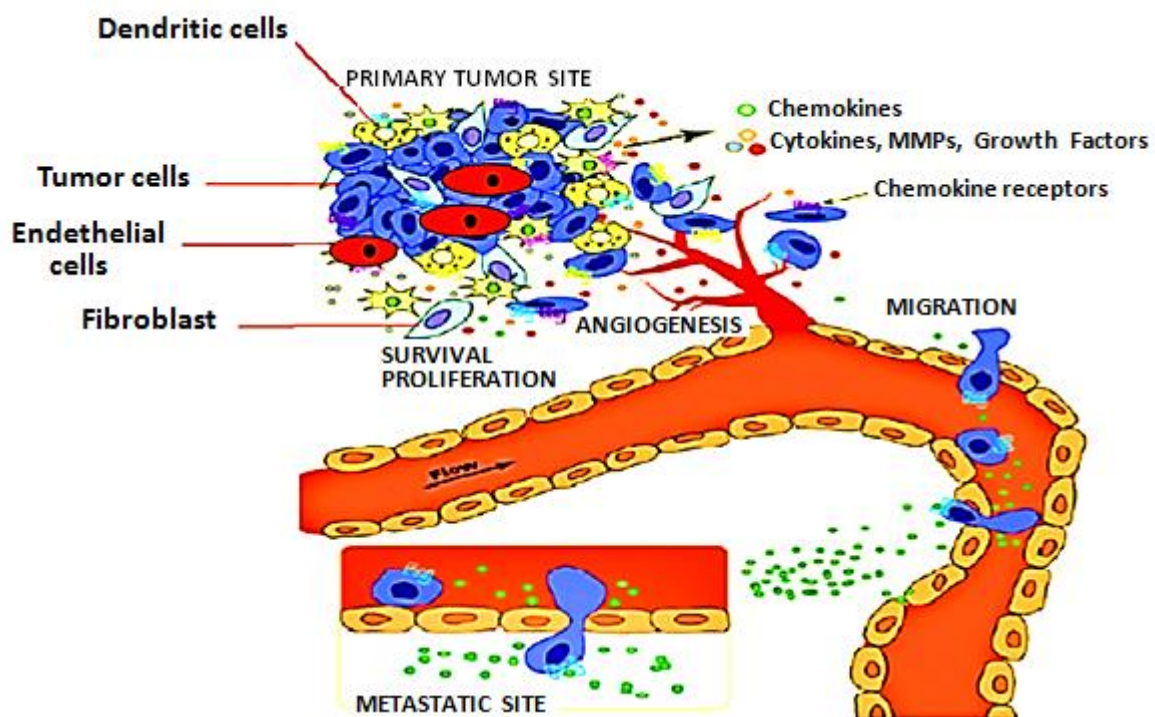


Figure 05: Microenvironnement tumoral (O'Hayre & Salanga et al., 2008).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

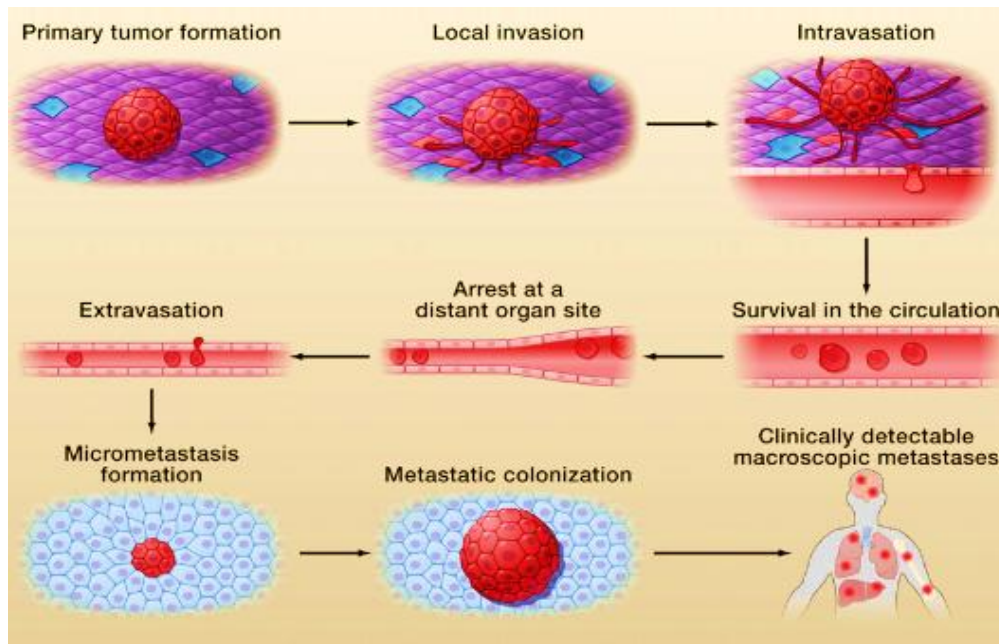
## I.2.1.1. Angiogenèse, invasion et métastases

L'angiogenèse est la stimulation de la croissance de nouvelles cellules endothéliales vasculaires et du développement de nouveaux vaisseaux sanguins. Les métastases peuvent altérer plusieurs fonctions vitales à la fois en se développant au niveau de plusieurs organes en même temps. Le cancer métastatique est plus dangereux par rapport au cancer qui ne touche qu'un seul organe (**Ségala, 2012**).

Les mécanismes de métastases du cancer de l'ovaire ont été classés en différentes étapes commençant par l'invasion locale, l'intravasation, l'extravasation et la colonisation (**Gassmann et al., 2008**). L'invasion locale est formée par l'augmentation progressive de la taille de la tumeur et la prolifération de cellules transformées entraînent une coupure dans les barrières séparant les tissus, entraînant une extension de la tumeur dans les tissus adjacents (**Gassmann et al., 2008**). Plusieurs enzymes protéolytiques sont activées lors de l'invasion tumorale tels les métalloprotéases matricielles (MMPs) (**Nagase et al., 2006**). Les MMPs sont responsables de la majorité de la protéolyse matricielle, et agissent comme des molécules régulatrices dans le développement tumoral et dans l'angiogenèse (**Van den Steen et al., 2002**). L'intravasation est l'entrée des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins. Les cellules cancéreuses dégradent la paroi d'un vaisseau sanguin pour qu'elles puissent y entrer.

L'extravasation est le passage de produits intraveineux d'un vaisseau sanguin vers les tissus environnants. La colonisation est un processus de formation de la métastase. Dans ce processus, les cellules cancéreuses doivent s'adapter au nouveau tissu. Ce nouvel environnement n'est pas favorable à la croissance tumorale et les cellules cancéreuses métastatiques forment une petite tumeur invisible appelée une micrométastase (**Figure 06**) (**Ségala, 2012 ; Valastyan et al., 2011**).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE



**Figure 06:** Le processus métastatique d'un cancer ovarien (Robert, 2013)

## I.2.2. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse ovarienne

Les voies de signalisation sont déclenchées par l'interaction entre un ligand (peptides, hormones...) et un récepteur membranaire à la surface de la cellule (Walton, 2019). Dans les cancers de l'ovaire, un certain nombre de voies sont activées. Parmi elles la voie de PI3K/AKT (Phosphatidylinositol 3-Kinase/ sérine thréonine protéine kinase ou la protéine kinase B", PKB), NF-kB, Src, Ras (Bast&Hennessy et al, 2009), la voie p53 (Elaf & Shuaib, 2012) et Wnt (Nguyen et al., 2019).

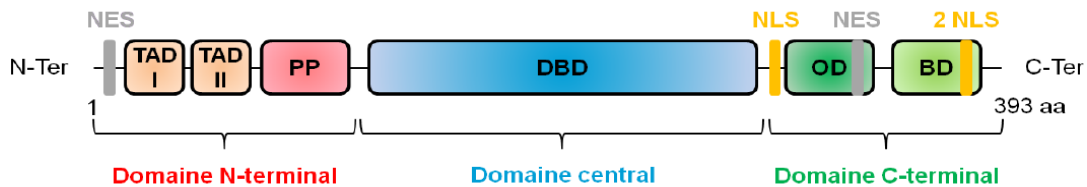
La voie p53 peut conduire à l'arrêt de prolifération permanent des cellules (sénescence) ou au programme de mort cellulaire (apoptose) (Muret, 2011). P53 est muté et par conséquent, elle est surexprimée dans 50 à 60 % des cancers de l'ovaire avancés (Elaf & Shuaib, 2012). L'implication de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine a été rapporté dans tous les sous-types de cancer de l'ovaire (Nguyen et al., 2019). Des études récentes suggèrent que la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est également impliquée dans l'angiogenèse tumorale ovarienne (Tang et al., 2018) et l'évasion immunitaire (Cannon et al., 2015).

### I.2.2.1. La voie de signalisation p53

#### ➤ Structure et régulation de la p53

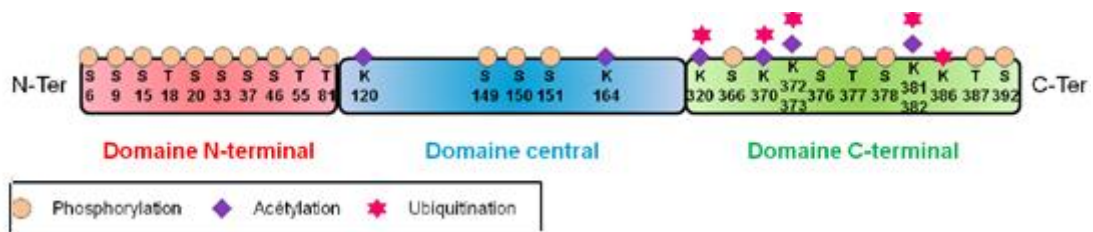
# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

La protéine p53 humaine contient 393 acides aminés et est composée de 3 domaines principaux : le domaine N-terminal, le domaine central et le domaine C-terminal qui contiennent chacun un ou plusieurs sous-domaines régulant les activités de p53 (**Figure 07**) (Millau *et al.*, 2009 ; Bieging & Attardi, 2012).



**Figure 07:** Structure de p53 (Rajagopalan *et al.*, 2010).

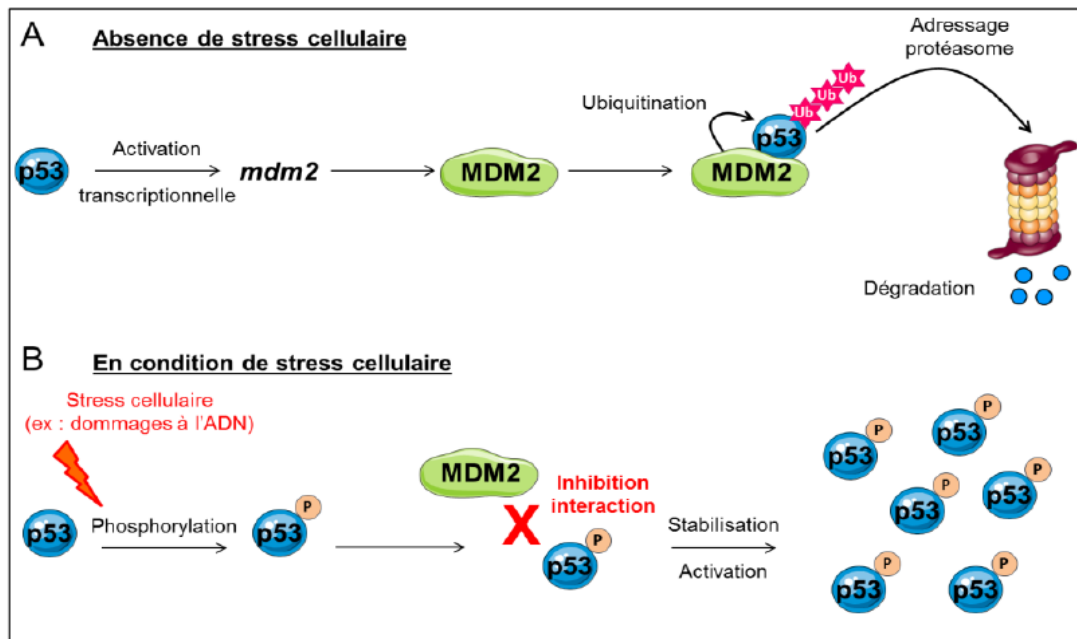
La régulation et l'activation de la protéine p53 sont finement régulées notamment via des modifications post-traductionnelles comme l'ubiquitinylation, la phosphorylation ou encore l'acétylation (**Figure 08**). Ces modifications peuvent entraîner la stabilisation et l'activation de p53 ou au contraire sa dégradation (Lavin & Gueven, 2006 ; Olsson *et al.*, 2007).



**Figure 08:** Modifications post-traductionnelles de p53 (Olsson *et al.*, 2007).

En absence de stress cellulaire, la protéine p53 est maintenue à un niveau très faible dans la cellule notamment grâce à sa dégradation par la protéine MDM2 et MDMX (aussi appelé MDM4) (Marzi, 2014 ; Zhang *et al.*, 2016). La protéine MDM2, une ligase de la famille des E3 ubiquitine qui interagit avec le domaine N-terminal de la protéine p53, inhibant ses activités transactivatrices (Delmas, 2014). La protéine MDM2 peut ubiquitinyler plusieurs résidus lysine présents au niveau du domaine C-terminal de p53 grâce à son domaine RING C-terminal et induisant ainsi sa dégradation par le protéasome. Le gène codant pour la protéine MDM2 est une cible transcriptionnelle de p53, qui assure ainsi son propre rétrocontrôle négatif (**Figure 09A**) (Muret, 2011 ; Delmas, 2014). MDM-2 va également être régulé par la protéine p14ARF, induite par les signaux de croissance (Marzi, 2014). La protéine p53 peut être phosphorylée sur de nombreux résidus sérine et thréonine localisés au niveau de ses domaines N-terminal et C-terminal (Delmas, 2014).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE



**Figure 09:**Régulation du niveau et de l'activité de p53 (Delmas, 2014). (A) En absence de stress, la protéine p53 active la transcription du gène codant pour MDM2. MDM2 interagit avec p53 et l'ubiquitine, ce qui entraîne la dégradation de p53 par le protéasome. (B) Suite à un stress cellulaire comme des dommages à l'ADN, p53 est phosphorylée, ce qui inhibe son interaction avec MDM2, permettant la stabilisation et l'activation de p53.

La protéine p53 peut être activée suite à différents stress cellulaires comme l'hypoxie ou des dommages de l'ADN (Figure 09 B). Suite à son activation, p53 régule de nombreux processus cellulaires comme l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose ou encore la réparation de l'ADN (Biegging & Attardi, 2012).

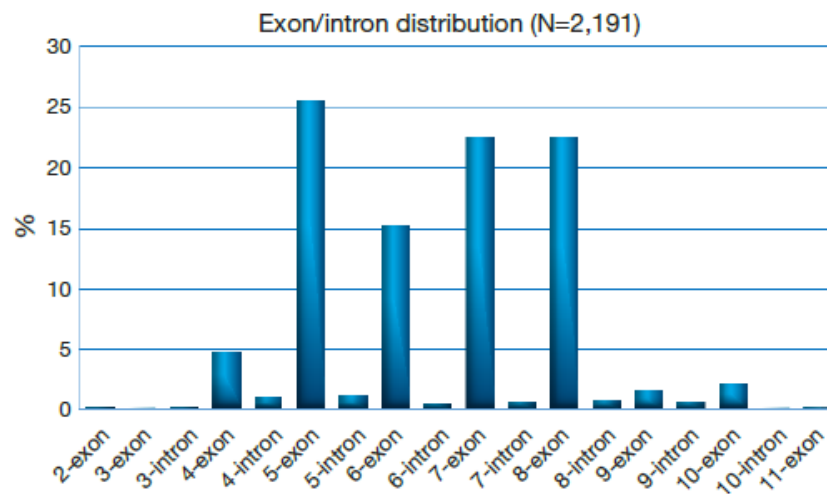
## ➤ Gène p53 et cancer de l'ovaire

Les mutations de p53 (TP53) ont été signalées se produire dans presque tous les types de cancers (Noa et al., 2011). Les cancers de l'ovaire épithéliaux ont été essentiellement classés en tumeurs de type I (tumeurs de bas grade portant des mutations BRAF, K-RAS et PTEN) et de type II (tumeurs de haut grade caractérisées par des mutations TP53) (Shih et al., 2004). Contrairement à la plupart des gènes suppresseurs de tumeur, comme PTEN et BRCA1, qui sont généralement inactivés au cours de l'initiation et de la progression de la tumeur par des délétions ou des mutations silencieuses, le gène p53 dans les tumeurs humaines subit, souvent, des mutations faux-sens, principalement dans les exons 5-8, au niveau du domaine de liaison à l'ADN (Figure 10) (Zhang et al., 2016), dans lesquelles un seul nucléotide est remplacé par un autre avec des substitutions d'acides aminés (Leroy et al., 2013 ; Muller et al., 2013).



# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Cependant, la grande majorité des mutations résultent d'une perte de capacité de p53 à se lier à l'ADN et activer la transcription des gènes cibles de p53 (Noa *et al.*, 2011 ; Hainaut *et al.*, 2000).



**Figure10:** Pourcentage de mutations somatiques dans chaque exon ou intron de TP53 dans les cancers de l'ovaire humain. Données obtenues à partir de la base de données IARC TP53 (Zhang *et al.*, 2016).

## I.2.2.2. La voie de signalisation Wnt1

Les protéines Wnt1 conservées au cours de l'évolution ont été impliquées dans la régulation de la prolifération et du développement cellulaires par plusieurs voies de transduction de signal différentes. De par ses nombreuses interactions, les perturbations de ces voies conduisent à de nombreuses maladies tels que le cancer de l'ovaire (Patel *et al.*, 2019 ; Zhang *et al.*, 2020).

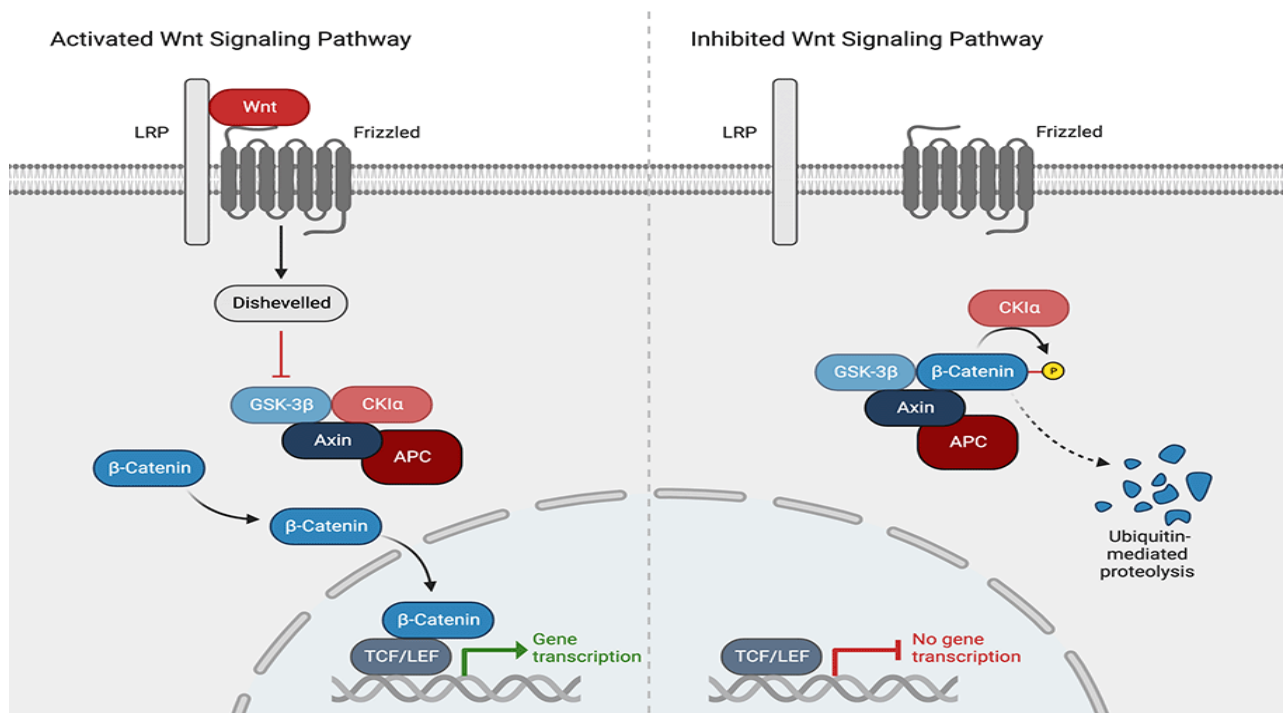
### ➤ Présentation de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine

Cette voie commence par la liaison de Wnt à un complexe récepteur composé de frizzled (Fz) et de LRP (protéine liée au récepteur des lipoprotéines). Après activation du complexe (Figure 11), Fz interagit avec écheveler (Dsh) dans le cytosol, ce qui provoque l'agrégation d'un complexe composé d'axine, GSK-3 $\beta$ , CK1 $\alpha$  et APC au niveau du récepteur. Dans ce complexe, la glycogène synthase kinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) est inactivé et empêche la phosphorylation du cofacteur transcriptionnel  $\beta$ -caténine. Des niveaux accrus de  $\beta$ -caténine cytosolique permettent la translocation vers le noyau, supprimant la suppression de la transcription génique par le complexe TCF/LEF.

Dans sa forme inactive (Figure 11), la  $\beta$ -caténine liée à l'axine est inactivée en raison de sa phosphorylation par les sérine-thréonine kinases CK1 $\alpha$  et GSK-3 $\beta$  et est ensuite détruite par la

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

protéolyse médiée par l'ubiquitine. Cela empêche la  $\beta$ -caténine de pénétrer dans le noyau et d'inactiver le complexe répresseur constitué de TCF (facteur spécifique des cellules T) et de LEF (facteur de liaison à l'amplificateur lymphoïde), qui empêche la transcription génique des gènes cibles. (Zhang & Wang, 2020).



**Figure 11:** Voie de signalisation Wnt ou Wnt/ $\beta$ -caténine Adapté par (Zhang & Wang, 2020)

À gauche : voie activée par la liaison de Wnt au complexe récepteur composé de frizzled et de LRP. À droite : voie inhibée par la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine et sa dégradation ultérieure.

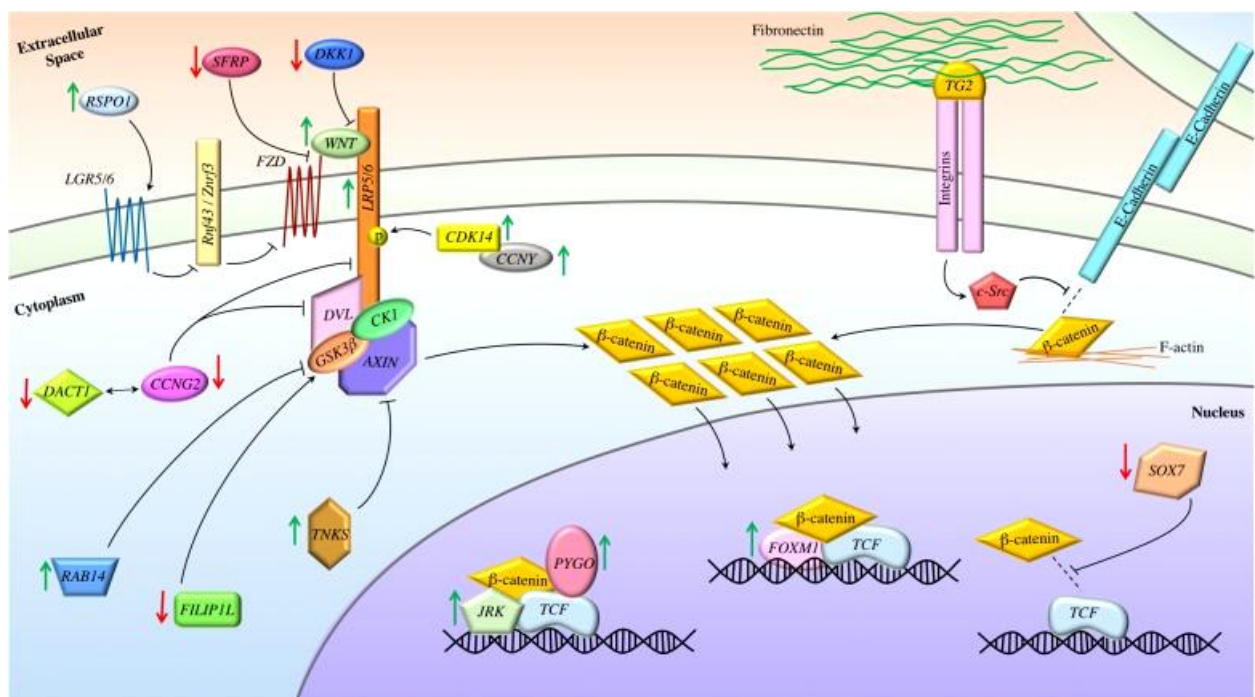
## ➤ Dérégulation de la signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer de l'ovaire

La voie Wnt/ $\beta$ -caténine est régulée par de nombreux facteurs et son expression anormale conduit à une activation excessive de la  $\beta$ -caténine dans le cancer ovarien. Les ligands Wnt activent cette voie en formant des complexes récepteurs avec FZD et LRP5/6, tandis que les R-spondines se lient à LGR et empêchent la séquestration de FZD. Le ligand et le LGR sont surexprimés dans le cancer ovarien. CCNY et CDK14 sont également régulés à la hausse dans cette maladie et il est suggéré de travailler de concert pour favoriser la phosphorylation de LRP5/6 et donc l'activation CCNG2 réduit les niveaux LRP6 et DVL. Il peut également interagir avec DACT1, qui est également régulé à la baisse dans les tumeurs ovariennes, pour favoriser la dégradation de la DVL. TNKS déstabilise AXIN pour augmenter l'activité de la  $\beta$ -

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

caténine, et TNKS1 est connu pour être régulé à la hausse dans le cancer ovarien. RAB14 inhibe l'activité de GSK-3 $\beta$  et sa régulation à la hausse contribue à une activité  $\beta$ -caténine plus élevée.

L'expression de FLIP1L était inversement corrélée à la progression du cancer de l'ovaire, a amélioré l'activation de GSK-3 $\beta$  dans le complexe de destruction et a été régulée à la baisse dans la maladie. Cette inhibition du complexe de destruction entraîne une accumulation de  $\beta$ -caténine dans le cytosol et une translocation dans le noyau. De plus, TG2 est surexprimé et lie les intégrines et la fibronectine. Cela conduit au recrutement de c-Src et à la perturbation du complexe E-cadhérine /  $\beta$ -caténine au niveau de la membrane, ce qui contribue à l'accumulation de  $\beta$ -caténine dans le cytoplasme. Enfin, dans le noyau, une forte expression de plusieurs coactivateurs  $\beta$ -caténine/TCF (tels que PYGO, JRK et FOXM1) et une faible expression de SOX7, connu pour inhiber l'interaction entre la  $\beta$ -caténine et le TCF, conduisent à une activité transcriptionnelle de ce complexe (**Figure 12**) (Vu Hong Loan , *et al* , 2019).



**Figure 12** : Mécanisme proposé de la dérégulation Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer de l'ovaire. Les flèches vertes indiquent les protéines dont l'expression est régulée positivement dans le cancer de l'ovaire, tandis que les flèches rouges indiquent une régulation négative (Vu Hong Loan , *et al* , 2019).

## I.3. Dépistage et diagnostic du cancer de l'ovaire

### I.1.1. Dépistage du cancer de l'ovaire

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Le facteur essentiel du pronostic est la découverte de la maladie à un stade précoce (Stade I) (Abbas et al., 2015). Malheureusement, la majorité des tumeurs (70%) sont diagnostiquées au stade III et (5%) au stade IV avec un taux de survie à 5 ans de 5 à 25 % alors que seulement 15% des tumeurs sont découvertes au stade I avec un taux de survie de 85 à 95% et 10% au stade II avec un taux de survie de 37 à 79% (Abbas et al., 2015). Selon un consensus international, il n'existe pas de dépistage de masse du cancer de l'ovaire. Néanmoins, l'examen gynécologique annuel doit être recommandé pour toutes les femmes à titre de dépistage individuel.

La prédisposition génétique augmente considérablement le risque de cancer de l'ovaire (Cayrol et al., 2013). Les deux techniques utilisées sont le dosage du CA-125 et l'échographie pelvienne par voie vaginale avec ou sans doppler couleur (Abbas et al., 2015).

## I.1.2. Diagnostic du cancer de l'ovaire

La plupart des cancers de l'ovaire précoces sont diagnostiqués après une exploration chirurgicale de l'abdomen réalisée en réponse à des symptômes ou des échographies indiquant une maladie ovarienne. Le diagnostic repose principalement sur :

### ➤ L'examen clinique

L'examen clinique est basé sur l'interrogatoire (les antécédents personnels et familiaux, l'existence d'une mutation génétique familiale, la date des dernières règles et la prise d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal substitutif) et l'examen physique des patientes qui est souvent aspécifique et peu contributif (recherche une masse latéro-utérine, indépendante de l'utérus, associée ou non à des douleurs) (Cayrol et al., 2013).

### ➤ Les examens complémentaires (para-clinique)

✓ Une échographie pelvienne est effectuée pour confirmer la présence d'une tumeur ovarienne, sa nature solide ou liquide ou les deux, sa taille et en outre de vérifier l'état des organes voisins (Abbas et al., 2015 ; Cayrol et al., 2013).

✓ L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut également être utile pour le diagnostic différentiel de masses suspectes ou indéterminées à l'échographie. Mais il ne doit pas retarder la prise en charge spécialisée (Cayrol et al., 2013).

✓ La coelioscopie a un rôle diagnostique et thérapeutique. Elle permet de reconnaître une complication (torsion annexielle, hémorragie intra-kystique.....) et donne une idée sur l'aspect macroscopique de la lésion permettant de prévoir sa nature (Khemakhema et al., 2012).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

- ✓ La Biopsie : Lors d'une biopsie, le médecin prélève des tissus ou des cellules du corps mais le cancer de sein reste toujours le premier. afin qu'ils soient analysés en laboratoire. Le rapport du pathologiste indiquera s'il y a ou non des cellules cancéreuses dans l'échantillon. Dans le cas du cancer de l'ovaire, la biopsie est généralement pratiquée lors d'une intervention chirurgicale appelée laparotomie (**American Society of Clinical Oncology., 2016**).
  
- ✓ L'examen biologique de base est la surveillance biologique des marqueurs :
  - **Le CA125** : également appelé mucin 16 ou MUC16 est une glycoprotéine codée par le gène MUC16, exprimée par les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux et potentiellement surexprimée en cas de tumeurs épithéliales séreuses (**Oumarou et Merimeche, 2020**).
  - **Le CA19.9** : est un glucolipide (monosialoganglioside) sur les membranes cellulaires et un type de marqueur de tumeurs mucineuses. Il peut donc être élevé en cas de tumeurs gastro-intestinales comme le cancer colorectal, le cancer de l'oesophage et le cancer du pancréas (**Oumarou et Merimeche, 2020**).
  - **HE4** (human epididymis protein 4) : est codé par le gène WFDC2 (WAP four-disulfide core domain). C'est une glycoprotéine exprimée dans les cellules épithéliales ovariennes, ainsi que dans d'autres tissus tumoraux, mais très peu dans les tissus normaux ayant montré des performances diagnostiques identiques au CA125 (**Lahlou & Brun, 2013**). De nos jours, le marqueur HE4 est couplé à la CA125 dans le diagnostic de cancer de l'ovaire (**Kim et al., 2017**).
  - **WT1** (Wilm's Tumor 1) : marqueur des tumeurs séreuses (marquage nucléaire souvent diffus). Il y a une expression observée également dans les exceptionnels carcinomes transitionnels. Il n'y a pas d'expression par les autres types de carcinome ovarien (**Mecherouk, 2020**).
  - **TP53** (Tumor Protein 53) : Deux profils d'expression des carcinomes séreux de haut grade sont notés : une positivité intense et diffuse supérieure à 60% ou une absence complète d'expression des cellules tumorales (5%). Il n'y a pas d'expression pour les autres types de carcinome ovarien en dehors de certains carcinomes endométrioïdes de grade 3 (**Mecherouk, 2020**).
  - **P16** : (Tumor Protein 16) On note un marquage diffus et intense dans les carcinomes séreux de haut grade. Une expression focale est observée dans les carcinomes endométrioïdes et dans certains carcinomes à cellules claires (**Mecherouk, 2020**).

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

## I.4. Traitements du cancer de l'ovaire

La chirurgie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle et/ou thérapies ciblées) sont les principaux traitements des cancers de l'ovaire. Ils sont utilisés seuls ou associés les uns aux autres (**Institut National du Cancer, 2020**). Dans le cas du cancer ovarien, la radiothérapie est très rarement utilisée et sert plutôt à traiter des métastases (**Baribeau, 2014**). Le traitement est adapté à chaque patiente en fonction de son âge, de ses antécédents médicaux et chirurgicaux, de son état de santé global et des caractéristiques du cancer (**Tewari et al., 2015**).

# **PARTIE PRATIQUE**

# **CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES**



# CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Cette étude s'est déroulée de février 2023 au mai 2023 au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques à l'Hôpital Salim Zmirli El-Harrach. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et sur une période de 4 ans (2018-2022). Les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui ont été inclus dans notre étude étaient des femmes non ménopausées et ménopausées. 17 patientes avaient bénéficié d'une analyse immunohistochimique afin de confirmer le diagnostic.

## II.1. Matériel

### II.1.1. Matériel biologique

Notre étude a porté sur des blocs de paraffine provenant de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sélectionné après l'étude de leurs dossiers et leurs comptes rendus cliniques au sein de laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Salim Zmirli El-Harrach.

#### ➤ **Recueil des données**

Les échantillons tumoraux reçus, ont été enregistrés dès leur arrivée, accompagnés d'une fiche de renseignements correctement remplie avec :

- L'identité du patient : nom, prénom, âge, sexe, localisation de la tumeur, type histologique, taille et stade de la tumeur.
- La date de réception.
- Le nom du médecin traitant ainsi que le service de prise en charge.
- Les signes cliniques et radiologiques.
- La nature et la durée du traitement éventuellement reçu.

Les pièces opératoires adressées fraîches sont nettoyées et fixées au formol à 10%.

### II.1.2. Matériel non biologique

Une gamme de matériel non biologique est utilisée pour mener à bien les techniques réalisées au laboratoire d'anatomie pathologique (verreries, colorants, anticorps, réactifs, appareillages et autres). Les détails de l'appareillage et les réactifs sont présentés dans l'**Annexe 02** et **Annexe 03**.

## II.2. Méthodes

# CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

L'étude qu'on a menée sur le cancer de l'ovaire comportait deux principaux volets à savoir : une enquête épidémiologique, une étude anatomopathologique.

## **II.2.1. Enquête épidémiologique**

Notre étude cible des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, recensés dans le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Salim Zemirli à El-Harrach. Les patientes incluses dans cette étude, sont ceux dont le diagnostic s'est confirmé par les techniques immunohistochimiques.

Le diagnostic a été posé sur 17 biopsies. Les molécules p53 et Wnt1 ont été déterminées par technique immunohistochimique, réalisées sur des prélèvements fixés dans le formol et inclus en paraffine. L'interprétation immunohistochimique s'est basée sur l'évaluation de l'intensité du marquage et le pourcentage de cellules tumorales marquées. Un seuil de 10% de cellules tumorales marquées a été retenu pour les pièces chirurgicales et 5% pour les biopsies vu l'hétérogénéité de l'immunomarquage par nom de molécule dans le cancer de l'ovaire. Les scores 0 et 1 ont été considérés comme négatifs alors que le score 3 était considéré comme positif et le score 2 comme équivoque.

Les données concernant l'âge, le sexe, le siège et le grade histologique de la tumeur, ainsi que d'autres paramètres jugés utiles pour cette étude, ont été retenues à la suite de l'examen des dossiers médicaux. L'analyse des données, les calculs et les illustrations graphiques ont été réalisés par le logiciel Excel 2013.

## **II.2.2. Etude anatomopathologique**

Le protocole adopté pour l'étude anatomopathologique, se déroule en plusieurs étapes :

### **II.2.1.1. Analyse macroscopique**

L'examen macroscopique est la première étape à réaliser dans l'étude histologique pour déterminer le choix du prélèvement à examiner. L'analyse macroscopique a été faite par un médecin anatomo-pathologiste et consistait en une macro-description. Au terme de cet examen, les fragments sont dénombrés, orientés, mesurés, pesés, palpés et leurs aspects externes sont décrits ; cela dans le but de localiser et d'observer la lésion, évaluer son étendue et éventuellement déterminer sa nature. Les fragments sont déposés dans des cassettes perforées en plastique spécifiques selon la nature du prélèvement : biopsie ou pièces d'exérèse préalablement disséquées pour obtenir un échantillonnage le plus représentatif de la lésion. Ces cassettes comportent le numéro de dossier du patient accompagné d'un chiffre romain et

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

sont directement placées dans le formol à 10 % avant leur passage dans l'appareil à circulation. Les parties restantes de la pièce opératoire sont conservées dans le formol à 10 % afin de pouvoir effectuer des prélèvements complémentaires en cas de nécessité.

### II.2.1.2. Etude histologique

L'examen histologique représente l'étape cruciale de l'analyse anatomopathologique. Dans notre étude, cette analyse déterminante comportait plusieurs étapes permettant l'affirmation ou non du diagnostic de malignité.

#### A) Préparation des coupes

##### ➤ Réception

Les prélèvements parvenus au laboratoire pour un examen histologique, étaient accompagnés de fiches de renseignement cliniques. Ces prélèvements ont été d'abord enregistrés et attribués de numéros d'identification uniques qui ont été par la suite retranscrits sur les blocs et les lames.

La technique de préparation des coupes, après prélèvement, nécessitait une série d'étapes avant la lecture et interprétation par l'anatomopathologiste. En effet, la technique a été réalisée en cinq étapes principales à savoir : la fixation, l'inclusion, la microtomie, la coloration, le montage ainsi que l'observation microscopique.

Il est indispensable de fixer un prélèvement avant analyse histologique afin de permettre son analyse morphologique.

##### ➤ Fixation

Les prélèvements sont déposés dans un liquide fixateur (solution de formaldéhyde à 10%). La fixation joue un rôle important dans la conservation des structures cellulaires et tissulaires, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement. Une bonne fixation empêche l'autolyse en bloquant les enzymes endogènes responsables de la destruction des cellules, et empêche la putréfaction. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible (autolyse du tissu).

##### ➤ La circulation

Elle est réalisée à l'aide d'un automate en trois étapes pendant 24 h; et a pour but de remplacer l'eau présente dans le tissu par la paraffine afin de faciliter la découpe.

- **Déshydratation:** l'échantillon est progressivement déshydraté dans le but de débarrasser l'eau qui existe dans le tissu par passage des cassettes des échantillons dans cinq

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

bains d'éthanol de concentration croissante (75° pour 1h, 80° pour 1h, 90° puis 95° pour 01h30, et 100° pour 2h). Jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

- **Eclaircissement:** remplacement de l'éthanol par un solvant organique (xylène) qui est miscible à l'alcool et à la paraffine. Cette étape comprend trois bains successifs de xylène (pour 1h, 1h30 puis 2h) qui permettent l'obtention d'un tissu plus transparent.
- **Imprégnation:** le tissu est imprégné dans deux bains de paraffine fondu (02 passages pendant 2h puis 3h successivement), afin d'obtenir des tissus plus rigides (obtention d'une pièce qui ne contient ni eau, ni alcool, ni solvant intermédiaire).
- **Inclusion (Enrobage) :** l'étape de l'enrobage suit celle de la circulation, elle consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc fait de milieu d'inclusion ; L'échantillon est alors immergé dans la paraffine chauffée à une température dépassant son point de fusion (56°C, parce que celle-ci est solide à température ambiante) dans des moules afin d'obtenir des blocs de paraffine. Cette étape ne peut être réalisée sauf si la pièce est déshydratée complètement et elle est réalisée grâce à un automate d'inclusion qui se charge de la mise à disposition d'un bloc de paraffine prêt à être couper. La pièce est mise dans un moule en acier inoxydable déposé sous un robinet qui sert à verser de la paraffine chaude (70°C).

Il faut bien appuyer sur la pièce pour la fixer dans le fond du moule et pour qu'elle soit couverte complètement par la paraffine. Puis, remettre le couvercle de la cassette sur le moule, avant que la paraffine ne soit complètement refroidie. Une fois l'échantillon bien imprégné, laissez-le refroidir.

### ➤ **Refroidissement**

Le moule est mis au même temps sur une chambre froide dans un congélateur pour quelques minutes (-60°C) pour que la paraffine se solidifie rapidement et la pièce sera incluse parfaitement là-dedans.

### ➤ **Réalisation des coupes**

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, des coupes de 1 à 3 microns d'épaisseur donnant des rubans de l'échantillon.

### ➤ **Etallement**

Le ruban est déposé dans un bain marie de 37°C à 40°C afin d'éviter la formation des plis. La lame sera numérotée et mise sur une plaque chauffante afin de faire ramollir la paraffine. Ceci permettra la fixation du tissu sur les lames qui seront séchées dans l'étuve (48-

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

57°C) pour une meilleure adhérence de la coupe et les déparaffiner pendant 1h puis préparées à la coloration.

### **B) Coloration des coupes**

Les colorants utilisés en histologie sont plus ou moins sélectifs ; la plupart sont des composants acides ou basiques en milieu aqueux qui forment des sels avec les radicaux ionisés des tissus. Des composants acides sont utilisés pour les zones tissulaires basophiles et des composants basiques sont utilisés pour les zones tissulaires acidophiles. Dans notre étude, nous avons appliqué la coloration d'hématoxyline-éosine. L'hématoxyline est une substance basique, qui colore les noyaux en violet. L'éosine est une substance acide, qui colore les cytoplasmes en rose.

#### ➤ **Réhydratation/Déparaffinage**

Pour qu'on puisse utiliser une coloration, la paraffine doit être éliminée. On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans des bains de xylène afin de dissoudre la paraffine. On effectue ensuite une réhydratation : l'alcool se mélange avec l'eau et le xylène, on passe les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (de 100°, 95°, 90°, 80°, 75°C).

#### ➤ **Montage des lames**

Après séchage des lames, ces dernières sont montées entre lame et lamelle avec résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. Ces lames sont prêtes à être observées à l'aide du microscope optique.

L'échantillon va être ensuite destiné à l'étude microscopique.

### **C) Observation microscopique**

A l'aide d'un microscope optique. Le but de cette étape est de déterminer le développement des cellules cancéreuses. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer.

#### **II.2.1.3. Etude immunohistochimique**

Dans notre travail, l'étude histologique a été complétée par une analyse immunohistochimique. Pour réaliser la technique d'immunohistochimie (IHC), on doit passer par les mêmes étapes d'histologie jusqu'à l'obtention d'une coupe étalée sur une lame, sauf que les coupes cette fois-ci sont de 1,5µm d'épaisseur. Les étapes d'IHC commencent juste après que les lames sont déparaffinées et réhydratées. Cependant l'étalement des fragments doit

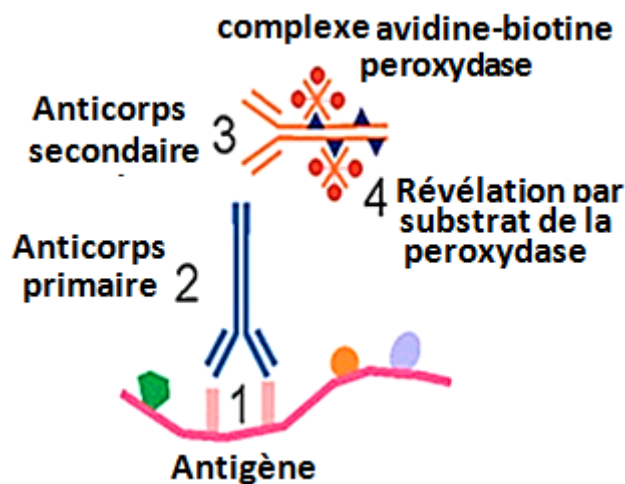
## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

effectuer sur des lames salinisées, afin d'améliorer l'adhérence et de réduire le risque de décollement des coupes qui sont séchées à 97°C pendant 24 h.

### ➤ Principe

L'immunohistochimie est une méthode qui permet de mettre en évidence certaines protéines cellulaires qu'elles soient cytoplasmiques, nucléaires (par exemple p53) ou membranaires (par exemple Wnt1), spécifiques à un type ou à une fonction cellulaire, par des anticorps (immunoglobulines) dirigés de façon spécifique contre ces antigènes, et rendus visibles au microscope par conjugaison avec des fluorochromes ou des enzymes donnant un signal coloré (**Genton, 2006**). Il existe deux stratégies utilisées pour la détection immunohistochimique des antigènes dans les tissus.

Dans notre étude, la technique d'immuno-histochimie indirecte a été utilisée (**Figure 13**). Cette technique consistait à mettre en évidence un antigène (Ag) grâce à la fixation d'un anticorps primaire puis celui de l'anticorps secondaire couplé à un polymère inerte qui porte des enzymes. Ce complexe a été ensuite mis en évidence avec un révélateur dont l'hydrolyse produit un précipité de couleur marron. Les structures ayant fixé l'anticorps primaire ont été donc facilement repérables avec cette coloration. Une contre-coloration à l'hématoxyline a été effectuée également, teintant les noyaux et les cytoplasmes en bleu. Par conséquent, toutes les structures ont été bien apparues ce qui a donc facilité le repérage microscopique des zones intéressantes.



**Figure 13:** Principe de l'immunohistochimie (**Hamarad et al., 2018**)

### 1/ Réalisation des coupes

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

- ✓ Premièrement, des coupes de 3 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur ont été réalisées au microtome, à partir des blocs de paraffine sélectionnés.
- ✓ Deuxièmement, les coupes ont été étalées dans un bain marie puis recueillies sur des lames salinées.
- ✓ Enfin, les lames ont été égouttées

### 2/ Déparaffinage

- ✓ Cette étape consistait à incuber les lames à l'étuve, pendant 60 min à 75 C°.

### 3/ Le démasquage des sites antigénique

Ce traitement est pratiqué pour rechercher des antigènes. Le démasquage permet de rendre accessible l'épitope masqué suite à la fixation au formol afin d'assurer la liaison anticorps-antigène (Ac-Ag). Cette étape consistait principalement à :

- ✓ Mettre les lames dans la solution de démasquage (TRS (target retrieval solution) dilué à 1 /50) et dans le bain marie à 97C° pendant 60 minutes.
- ✓ Effectuer un refroidissement sur paillasse pendant 20 minutes.
- ✓ Réaliser un rinçage à Wash Buffer.
- ✓ Contourner le tissu sur les lames à l'aide d'un Dakopen après séchage.
- ✓ Mettre les lames dans une chambre noire.

Le démasquage induit par la chaleur est contrôlé par 04 paramètres :

- ✓ **La température** : doit être élevée à 97° ;
- ✓ **pH** : 06 ou 09 pour la grande majorité des anticorps, l'intensité du marquage est influencée par le pH 09 ;
- ✓ **Nature de solution de démasquage et dilution** : on utilise le Tris hydrochloride tampon dilué à 1/50 ;
- ✓ **Durée de démasquage.**

### 4/ Blocage des peroxydases endogène

A l'aide d'une micropipette, 100  $\mu\text{l}$  du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) sont déposés sur la lame et incubés dans une chambre humide et obscure à température ambiante pendant 05 minutes. L'addition de  $\text{H}_2\text{O}_2$  permet le blocage des peroxydases endogènes qui ont les mêmes récepteurs que le DAB (3.3' Diaminobenzidine). Cette étape est suivie d'un rinçage dans le Wash Buffer.

### 5/ Anticorps primaire spécifique

Ce marquage a été fait par l'ajout de 100  $\mu\text{l}$  l'AC primaire (polyclonal rabbit anti-human c-

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

erb-2 oncoprotein). Incubation dans la chambre humide pendant 30 min. Rinçage avec le Wash Buffer.

### **6/ Linker**

100 ul d'un linker (il stimule la réaction) sont appliqués sur les coupes contient AC primaires WnT1 et RP. Incubation dans la chambre humide pendant 15 minutes. Rinçage avec le Wash Buffer.

### **6/ Anticorps secondaire**

Le marquage à l'anticorps secondaire a été effectué par : l'ajout de 100 µl d'HRP (Horse Radish Peroxydase) et incubés dans une chambre humide à 20 minutes suivie d'un rinçage avec Wash Buffer x 2fois : 1<sup>er</sup> passage et 2<sup>ème</sup> 5 minutes.

### **7/ Révélation**

200 ul d'un révélateur (est une composition de 100 ul substrat + une goutte de chromogène DAB) sont appliqués sur les coupes et incubation pendant 10 minutes. Le DAB oxydé forme un précipité brun, à l'emplacement du HRP, qui peut être visualisé par microscopie optique. Le précipité DAB est insoluble dans l'eau, l'alcool et d'autres solvants organiques. Puis rincer avec du Wash Buffer.

### **8/ Contre coloration**

Une contre coloration avec 100 ul de l'hématoxyline de Mayer est réalisée pendant 05 minutes pour la coloration des noyaux. Rincer avec l'eau distillée puis avec Wash Buffer pendant 05 minutes puis relaver à l'eau distillée.

### **9/ Montage, observation et interprétation microscopique**

Cette phase consistait à fixer des lamelles sur les lames à l'aide d'alcool pour la déshydratation les lames, d'un milieu de montage(Eukitt) et le xylène. Par la suite, les lames ont été séchées à l'air libre puis, observées à l'aide d'un microscope optique à différents grossissements. Enfin, l'interprétation de l'ensemble des observations microscopiques était faite par le médecin pathologiste.



# **CHAPITRE III**

# **RESULTATS ET**

# **DISCUSSION**

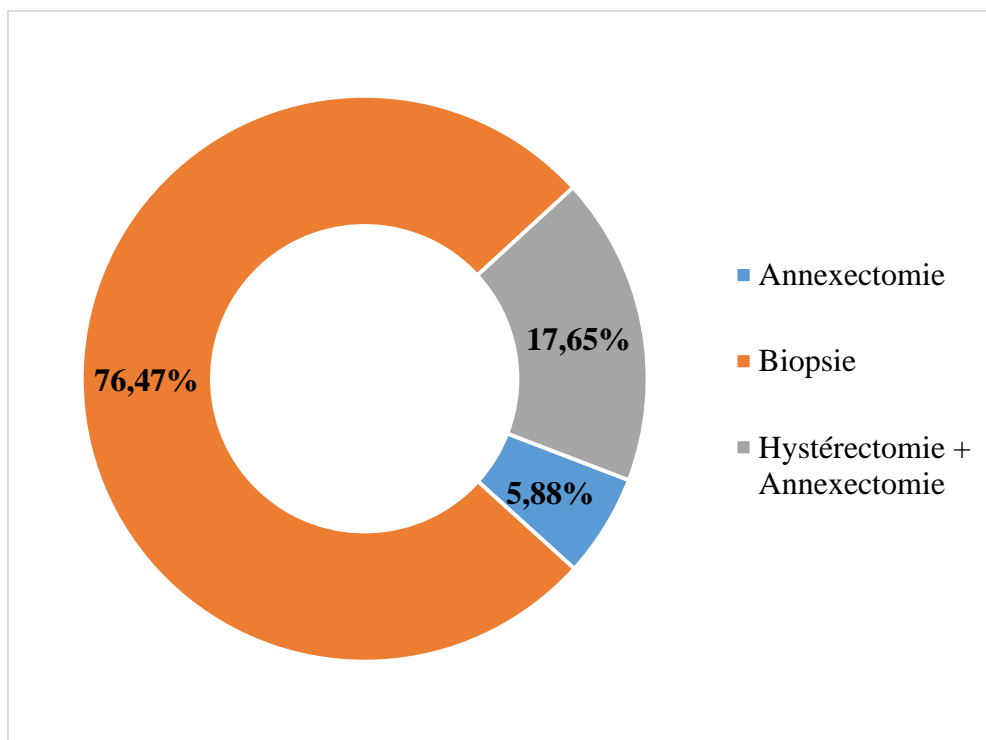
# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

Au cours de notre étude, nous avons colligé 17 cas de cancer de l’ovaire diagnostiqués dans le service d’Anatomie et Cytologie Pathologiques de l’hôpital Salim Zemirli El-Harach- Alger sur une période de 03 mois allant du mois de mars 2023 au mois mai 2023.

Les résultats obtenus par notre étude sur les patientes atteintes de cancer de l’ovaire étaient interprétés et discutés, selon la littérature.

## III.1. Répartition des cas en fonction de type de prélèvement

Une biopsie a été réalisée sur 13 patientes atteintes d’un cancer ovarien, l’annexectomie, hystérectomie couplée à l’annexectomie, sont réalisées chez 4 patientes. Les résultats sont représentés dans la **figure 14** :



**Figure 14** : Répartition des cas en fonction de type de prélèvement (**Originale**)

Selon nos résultats (**Figure 14**), nous avons constaté, que :

- ✓ 5,88% des patientes ont bénéficié d’une annexectomie.
- ✓ 17,65% des patientes ont bénéficié d’une hystérectomie +annexectomie.
- ✓ 76,47% des patients ont bénéficié d’une biopsie.

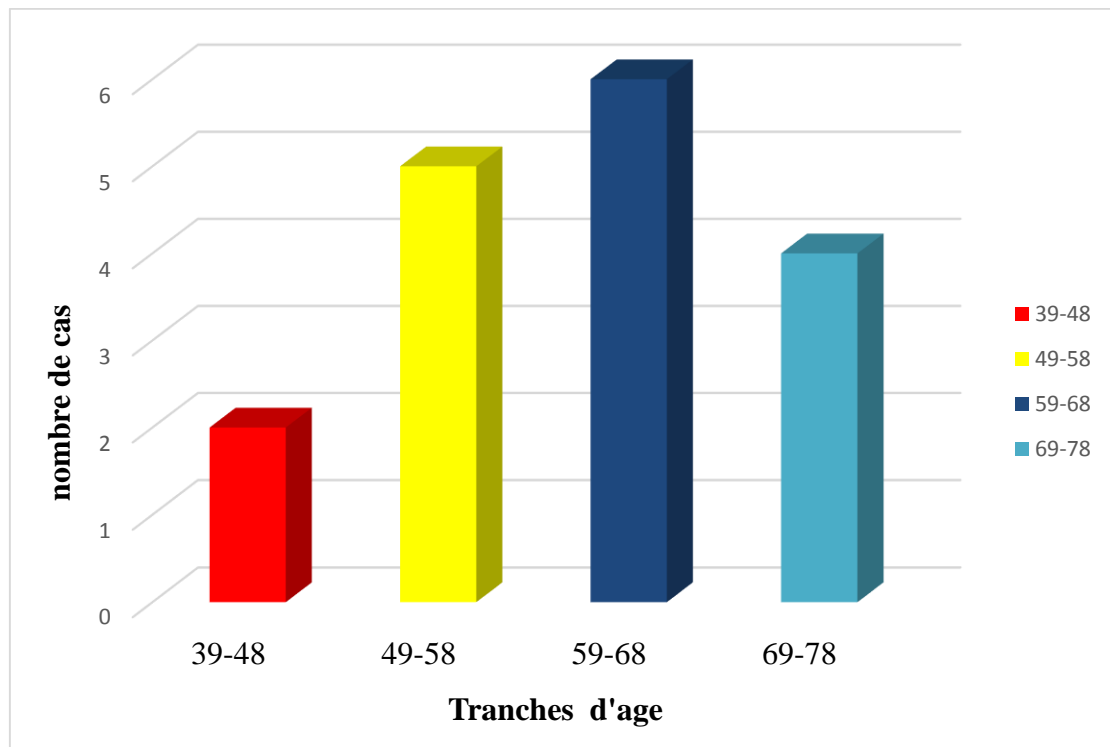
Selon nos résultats, on remarque que le type de prélèvement le plus fréquent est la biopsie. L’annexetomie a été réalisée sur 71% des cas dans l’étude de **Mecherouk (Mecherouk,**

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

2020). Tandis que, les prélèvements réalisés dans l'étude de **Abbas et al** étaient principalement basée sur l'hystérectomie totale et anexctomie bilatérale (**Abbas et al., 2015**)

## III.2. Répartition des cas selon l'âge

Dans notre série, l'âge moyen des patientes au moment de diagnostic était 59ans, avec des extrêmes allant de 39 à 78 ans. Les résultats de la répartition de 17 patientes en fonction des tranches d'âge sont représentés dans la **figure 15**:



**Figure15** : Répartition des patientes par tranche d'âge (**Originale**)

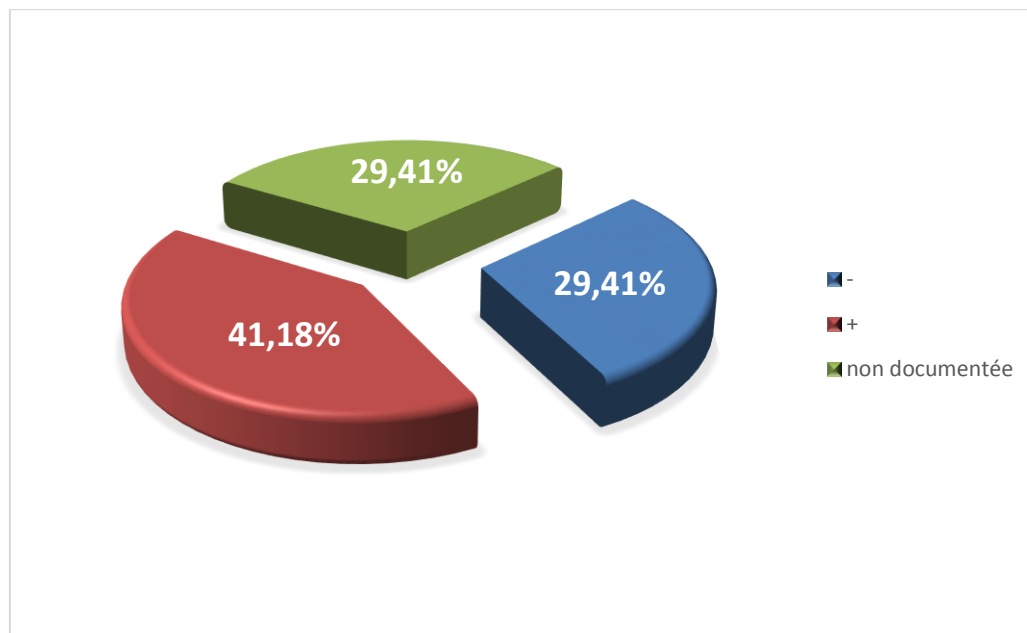
La répartition de nos patientes selon l'âge a montré que la fréquence du cancer de l'ovaire augmente avec l'âge ; la tranche d'âge la plus touchée était celle (59-68) ans. Le cancer de l'ovaire augmente proportionnellement avec l'âge jusqu'à 68 ans puis diminue à partir de 69 ans. (**Figure15**).

Nos résultats épidémiologiques se rapprochent ceux de la littérature. En effet, l'âge moyen de nos patientes concorde avec les données trouvées par d'autre étude (**Diara., 2019**). L'âge moyen de nos patientes était de 59ans. Cette valeur est un peu plus élevée par rapport à celle enregistrée dans l'étude de **Diara (Diara, 2019)**, qui a noté un âge moyen de 40,14 ans et l'étude de **Elgenediet al**, qui ont trouvé un âge moyen de 58,7ans qui était plus proches de nos résultats (**Elgenedi et al ., 2020** ).

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

## III.3.Répartition des patientes selon les antécédents

Plusieurs facteurs peuvent causer le cancer de l'ovaire, dans lequel les conséquences apparaissent après un court ou un long terme. La répartition des patientes en fonction des antécédents est représentée dans la **figure 16**.



**Figure16** : Répartition des cas en fonction d'antécédents (**Originale**)

Les résultats relatifs à la répartition des cas en fonction d'antécédents (**Figure 16**), montrent que :

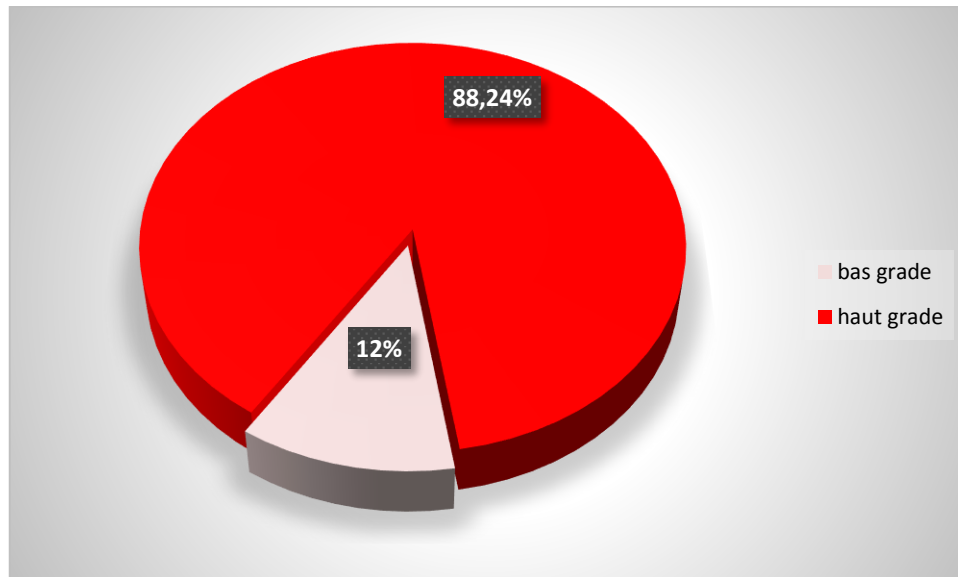
- ✓ 29,41 % des patients n'ont pas d'antécédents ;
- ✓ 41,18 % des patients ont d'antécédents différents.

Dans notre étude 41,18 % des patients possèdent des antécédents (gastrite, léiomyome et chimiothérapie, mastectomie bilatérale, cécité monoculaire hystérectomie avec ovariectomie gauche pour carcinome séreux de haut grade avec réponse négative avec la chimiothérapie). Cette fréquence est similaire avec celle rapportée par **Cheriet et al (Cheriet et al, 2015)**. La même chose pour l'étude de **Loucif et al** qui montre aussi une similarité avec nos résultats avec 60% des patientes qui présentent des antécédents et 40% des patientes qui ne présentent pas d'antécédents (**Loucif et al., 2016**).

## III.4. Répartition des cas en fonction de grade

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

D'après les résultats obtenus dans notre étude concernant le grade de la tumeur ovarienne, 15 patientes, soit 88,24% des cas, présentaient un haut grade, et 2 patientes soit 12% avaient un bas grade (**Figure 17**).



**Figure17** : Répartition des cas en fonction de grade (**Originale**)

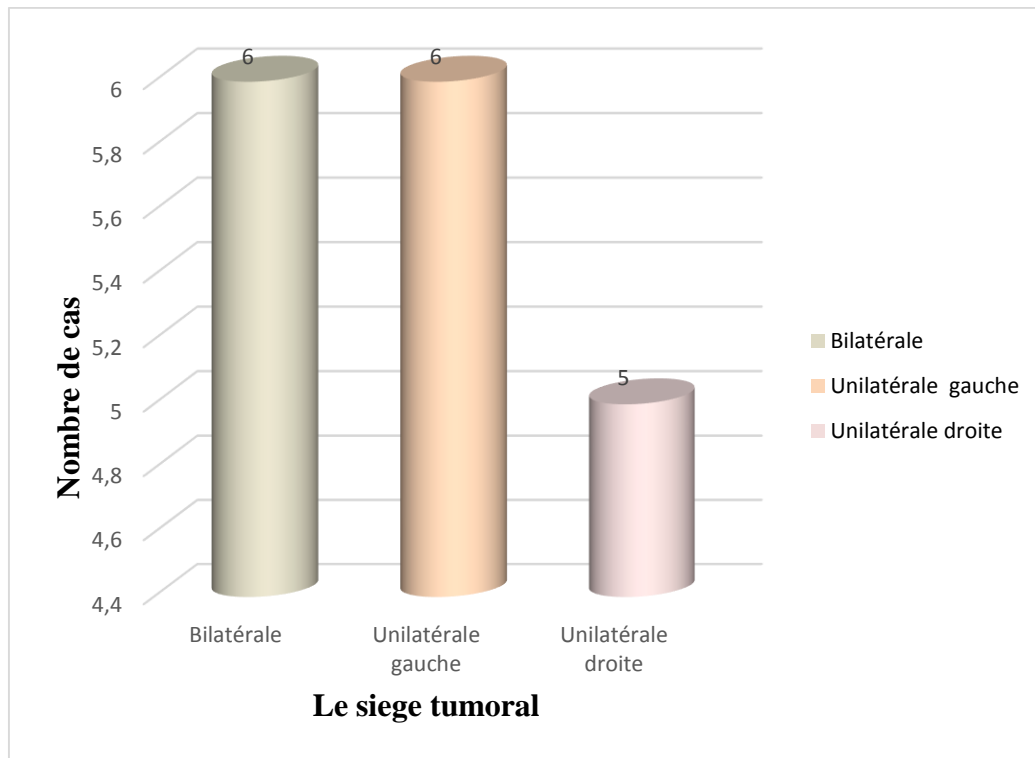
La **figure 17** montre que le cancer ovarien est caractérisé par deux types de grade (bas grade et haut grade).L'adénocarcinome ovarien à haut grade était le type histologique le plus fréquent dans notre étude avec 15 cas, soit 88,24%.

Nos résultats sont cohérents de ceux enregistrés par **Elgenedi et al**, qui a noté une prédominance de cancer ovarien de haut grade avec un pourcentage de 56,0 % (**Elgenedi et al,2020**).Une autre étude de **Sindianiet al**, montre que 59 patientes ayant un cancer épithéliale de l'ovaire parmi ces patientes, il existe 48cas qui présentent un sous type séreux (72,9% de haut grade et 8,5% de bas grade) ce qui confirme aussi nos résultats(**Sindiani et al., 2020**).

## III.5. Répartition des patientes selon le siège de la tumeur

La répartition des cas selon le siège de la tumeur a montré que la localisation bilatérale et unilatérale gauche étaient les sièges anatomiques les plus fréquents, soit 35,29% et 35,29%, respectivement, suivie de la localisation unilatérale droite retrouvée chez 5 patientes soit (29,41) (**Figure 18**).

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure18 : Répartition des cas en fonction du siège tumoral (Originale)**

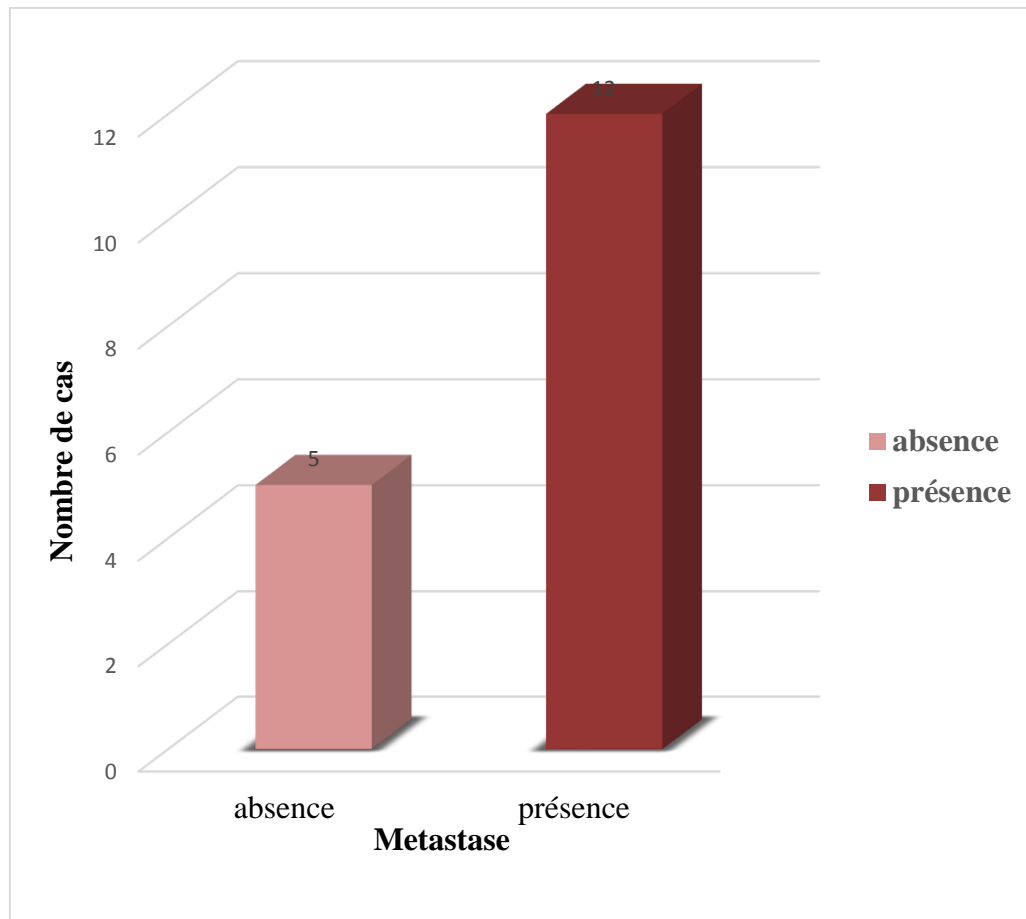
Nos résultats ne sont pas compatibles avec les résultats de **Diara**, qui a montré que la localisation bilatérale était le siège le plus fréquent chez 66cas, soit 41,5 % suivi la localisation unilatérale droite chez 52 cas, soit 32,7% après localisation unilatérale gauche chez 41 soit 28,5% (**DIARA, 2019**). Les résultats de **Abbas et al**, montre que la localisation unilatérale droite est la plus fréquente, soit 42,11%, suivi la localisation bilatérale par qui représente 31,58 % après la localisation unilatérale gauche, soit 26,32 % (**Abbas et al.,2015**).

Nous avons constaté que nos résultats n'étaient pas en accord avec les résultats de la littérature, cette contradiction est peut être expliqué par la diminution du nombre de patientes atteintes de cancer épithéliale de l'ovaire.

## **III.6. Répartition des cas en fonction de la propagation tumorale**

Dans notre étude, 12 patientes présentent des métastases d'une localisation tubaire ou péritonéale.

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 19** : Répartition des cas en fonction de métastase (**Originale**)

La répartition des patientes en fonction de métastase (**Figure 19**), montre que :

- ✓ 05 patientes, soit (29,41%) des cas, n'ont pas de métastase.
- ✓ 12 patients, soit (70,59%) des cas présente des métastases.

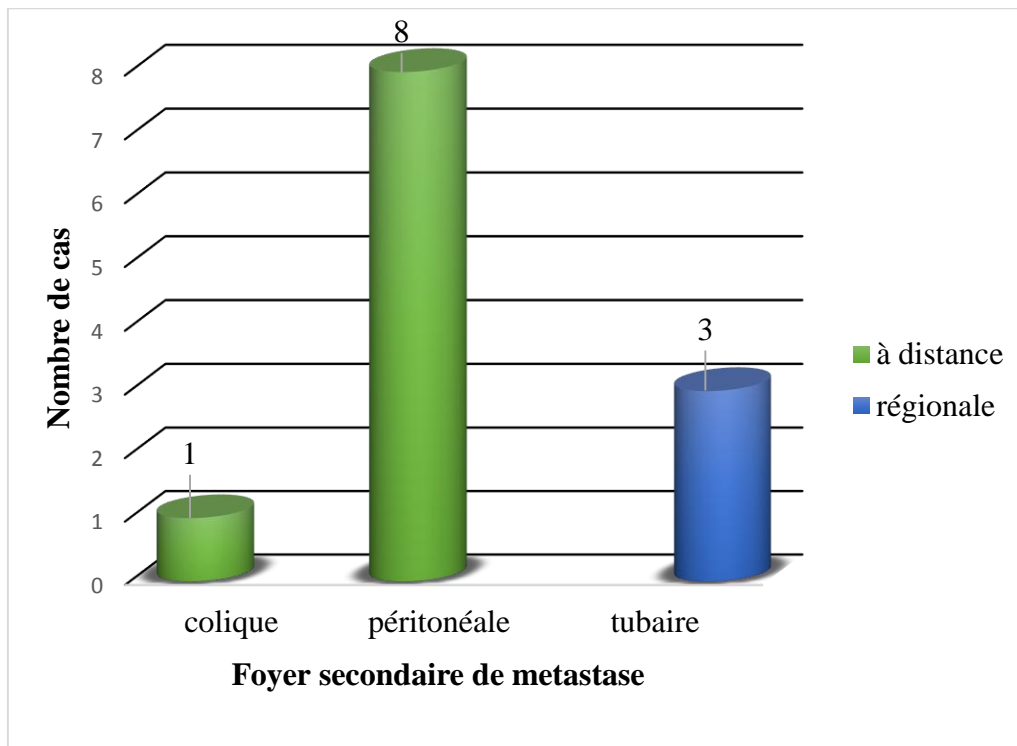
L'étude de **Djebbar et al**, montre que 40% des patiente sprésentent des métastases ovariennes (**Djebbar et al ,2014**). **Cuylan et al**, ont réalisée une étude sur 162 patientes atteintes de cancer ovarien, dont 91 patientes, soit 56,2% des cas présentent des métastases et les autre patientes soit 43,8% des cas ne présentent pas des métastases (**Cuylan et al., 2018**). La fréquence est élevée chez la majorité de nos patientes, cela montre qu'elles sont diagnostiquées à un stade avancé (tardif) de la maladie.

### **III.7. Répartition des cas en fonction de foyer secondaire de métastase**

La répartition des cas selon le foyer secondaire de métastase (**Figure 20**), a montré que 08 patientes, soit 66,67% des cas présentaient une localisation péritonéale de métastase et 03

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

patientes, soit 25% des cas, présentaient une localisation tubaire de métastase, tandis que une patiente présente une localisation colique de métastase, soit 8,33%.



**Figure 20 :** Répartition des cas en fonction de foyer secondaire de métastase (**Originale**)

Selon les résultats de **Karabuk et al**, 59cas, soit 67% qui ont une métastase péritonéale parmi 88 adénocarcinomes séreux. Nos résultats concordent avec ceux de **Karabuk et al** (**Karabuk et al., 2013**).

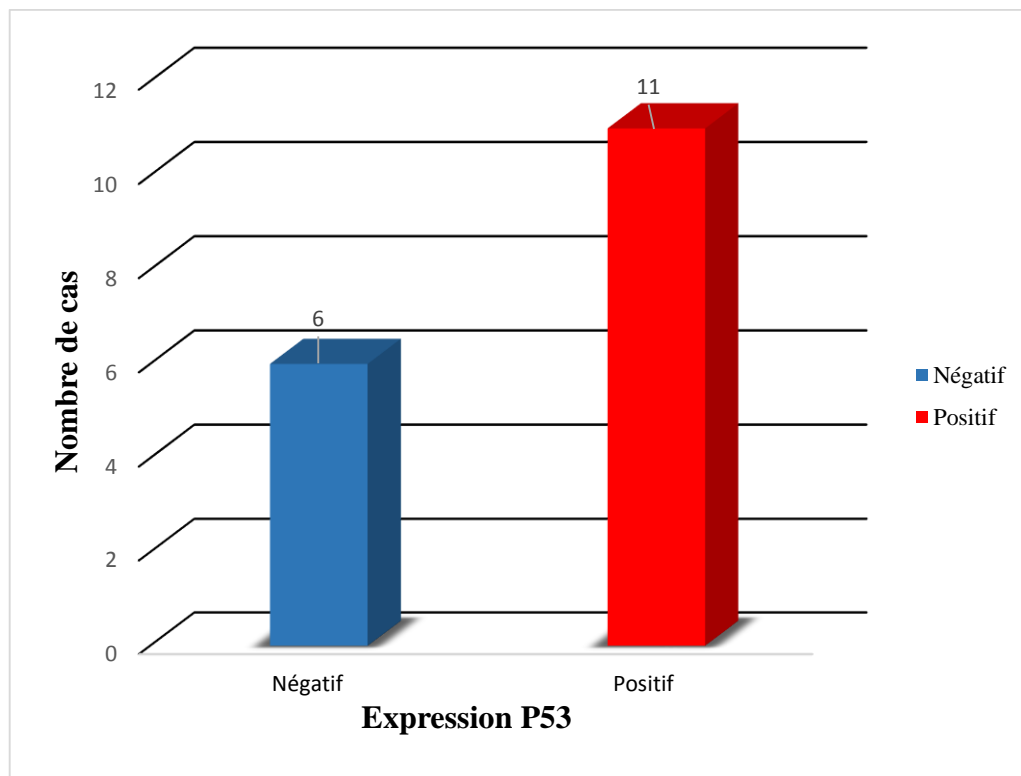
### III.8. Répartition des patientes selon l'expression et l'intensité de la molécule p53

- **Répartition des patientes selon l'expression de p53**

Dans notre série de 17 cas, 64,71% de nos patientes sur-expriment la molécule p53 (score 3), 35,29 % des patientes présentaient un profil p53 négatif (score 0 et score1) (**Figure 21**).



## CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure21** : Répartition des cas en fonction de l'expression p53 (**Originale**)

La répartition des patients en fonction de l'expression de la molécule p53 (**Figure 21**), montre que :

- ✓ 06 patients, soit (35,29%) des cas, ont l'expression p53 négatif.
- ✓ 11 patients, soit (64,71%) des cas, ont l'expression p53 positif.

Dans notre étude, parmi les 17 cas malades, 6 patientes présentent un profil p53 négatif (35,29%), et 11 patientes présentent un profil p53 positif (64,71%). Ces résultats sont en accord avec les résultats de **Elaf et Shuaib** dans les quels, le pourcentage de l'expression p53 négatif étaient 25% et positif 50% (**Elaf & Shuaib, 2012**). D'autre part, nos résultats ne sont pas cohérents avec ceux de **Elgenedi et al**, qui ont trouvé un profil p53 négatif chez 26 cas, soit 52% et un profil p53 positif chez 24cas, soit 48% (**Elegendi et al., 2020**).

- **Rapport entre le grade tumoral et l'expression de la molécule p53**

L'expression de la molécule p53 à une relation directe avec le grade des tumeurs ovariennes séreuses. Le rapport entre le grade et l'expression la molécule p53 est montrée dans la **figure 22**.

## CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

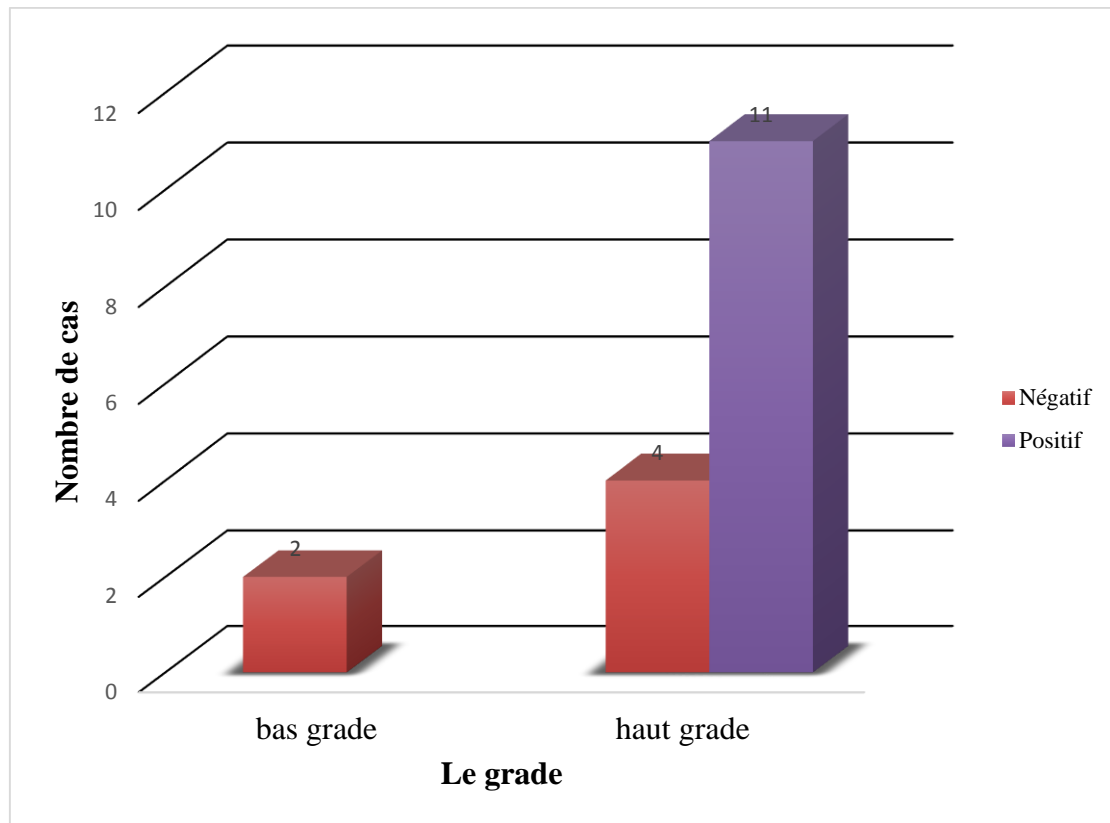


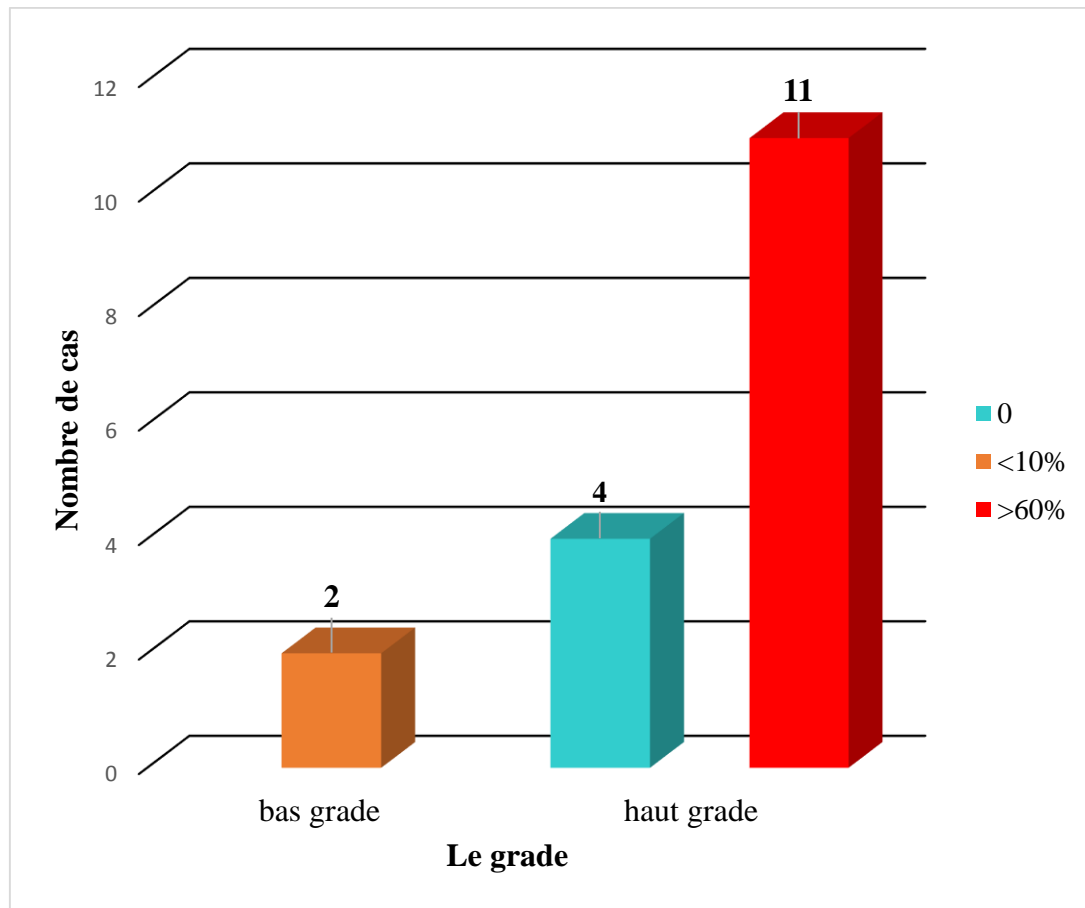
Figure22 : Rapport entre le grade tumoral et l'expression p53 (Originale)

Selon nos résultats, il existe une relation entre l'expression de p53 et le grade de la tumeur, dont 11/17 (64,71%) de cas de haut grade ont montré une expression positive de p53, puis 4/17 (23,53%) de cas de haut grade ont montré une expression négatif de p53, tandis que 2/17 (11,76%) de cas de bas grade ont montré une expression négatif de p53.

Nos résultats sont similaires avec ceux de **Osman Mohamed et al.**, qui ont trouvé une expression positive de p53 chez 29 cas (53,7%) de carcinome séreux de haut grade et d'une expression négative de p53 chez 25cas (46 ,3%), tandis que, 6 cas de carcinome séreux de bas grade présentent tous une expression négative de p53 (100%) (**Osman Mohamed et al., 2019**). D'autre résultats de **Kaushik et al.**, qui ont trouvé une expression positive de p53 chez 14 cas, soit 93,3% de carcinome séreux de haut grade, 01 seul cas avec un profil négatif de p53 de carcinome séreux de haut grade, et 4 cas avec un profil négatif de bas grade (**Kaushik et al., 2022**).

- Répartition des cas en fonction de l'intensité p53 et le grade

## CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 23:** Répartition des cas en fonction de l'intensité P53 et le grade (Originale)

Selon nos résultats, on constate que :

- ✓ 11/17 patientes, soit 64,71 % des cas, présentent un carcinome séreux de haut grade avec une intensité p53 est >60% ;
- ✓ 4/17 patientes, soit 23,53 % des cas, présentent un carcinome séreux de haut grade avec une intensité p53 est 0 ;
- ✓ 2/17 patientes, soit 11,76 % des cas, présentent un carcinome séreux de bas grade avec une intensité p53 <10%.

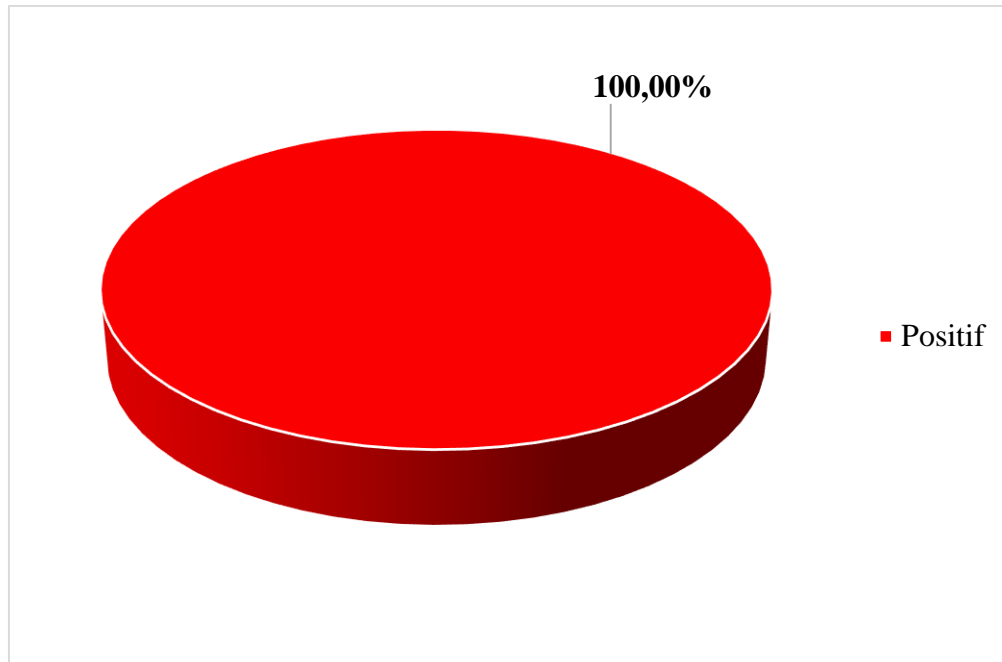
Les résultats de notre étude sont en accord avec les résultats de **Manu et al.**, qui montrent que 2 patientes (25%) présentent un carcinome séreux de bas grade avec une intensité p53 <10% ; pour le carcinome séreux de haut grade, ils ont trouvé 03 patientes (13,04%) qui présentent une intensité 0 et 11 patientes (47,83%) présentent une intensité >60% (**Manu et al., 2020**).

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

## III.19. Répartition des cas en fonction de l'expression et l'intensité de la molécule Wnt1

- **Répartition des cas en fonction de l'expression de la molécule Wnt1**

La répartition des patientes en fonction de l'expression Wnt1 est montrée dans la **figure 24**.



**Figure24** : Répartition des cas en fonction de l'expression Wnt1 (**Originale**)

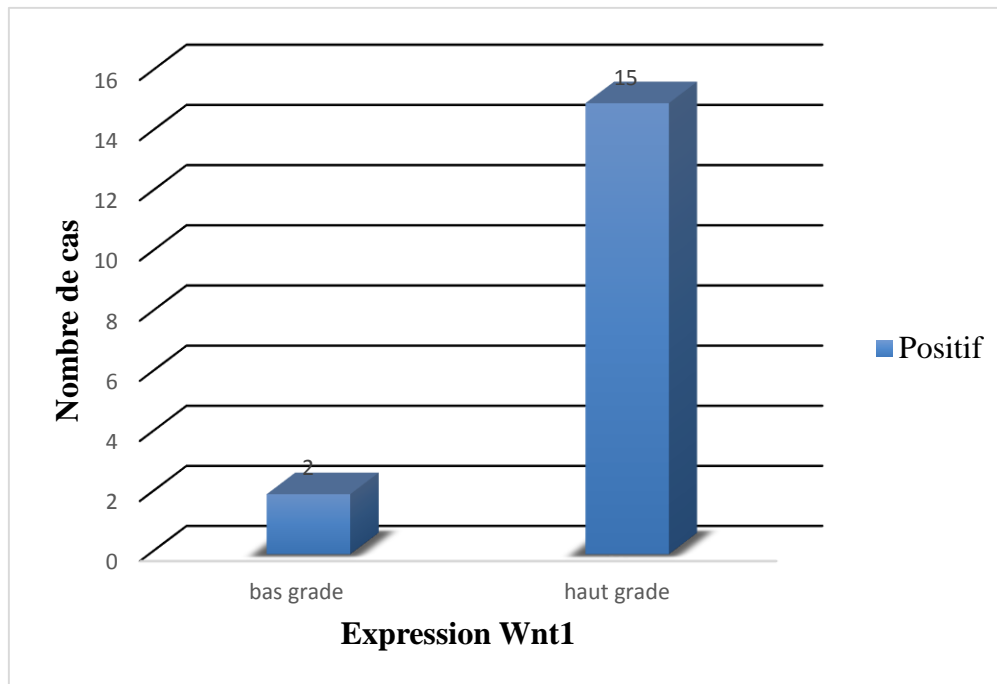
On observe que toutes les patientes de notre étude présentent une expression positive de Wnt1, ce qui indique la présence de cancer de l'ovaire dans tous les cas (**Figure 24**).

Nos résultats sont proches de ceux de **Zhao et al**, qui ont montré que l'expression de la molécule Wnt1 était positive chez 92% (**Zhao et al, 2012**). De même, les résultats **Kluwer Mondal et al**, qui ont montré une expression positive de Wnt1 chez 95,2% (**Kumar Mondal et al., 2021**).

- **Rapport entre le grade tumoral et l'expression Wnt1**

Le rapport entre le grade de la tumeur ovarienne et l'expression Wnt1 est montré dans la **figure 25**.

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure25:** Rapport entre le grade et l'expression Wnt1 (Originale)

Selon la **figure 25**, on remarque que tous les échantillons de nos patientes expriment la molécule Wnt1, parmi lesquelles 15 cas (88,24%) ont un carcinome séreux de haut grade et 02 cas (11,78%) ont un carcinome séreux de bas grade, ce qui indique la présence de cancer de l'ovaire.

Nos résultats sont similaires à celles trouvés dans Les études de **Kaushik et al**, et **Carté et al** (Tableau II).

**Tableau I:** Discussion des résultats du rapport entre le grade et l'expression Wnt1 (Original)

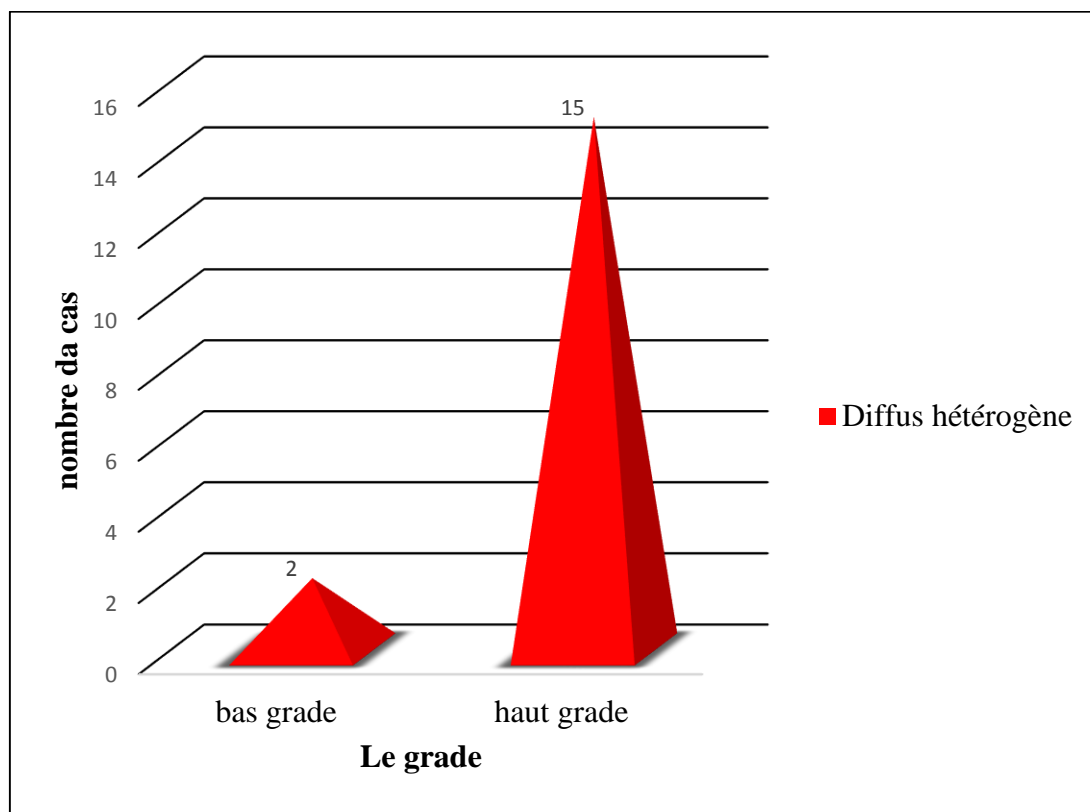
	Carcinome ovarien, nombre de cas, (%)				Année
	Haut grade		Bas grade		
	Wnt1 (+)	Wnt1 (-)	Wnt1 (+)	Wnt1(-)	
Etude de <b>Kaushik et al</b>	10(66,7%)	05(33,3%)	02(50%)	02(50%)	<b>2022</b>
Etude de <b>Carté et al</b>	59(92,8%)	05(7,8%)	02(22,2%)	07(77,8%)	<b>2018</b>
<b>Notre étude</b>	15(88,24%)	0	02(11,78%)	0	<b>2023</b>

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

**Kaushik et al.**, ont réalisé une étude sur 19 cas ayant un carcinome séreux, 15 de haut grade parmi eux 10 positif, soit (66,7%) et 05 négatif, soit (33,3%). Le 04 cas qui restent présentent un carcinome séreux de bas grade, 02 positif, soit (50%) et 02 négatif, soit (50%). Le même résultat observé dans l'étude de **Carté et al.**, qui ont travaillé sur 64 cas de haut grade parmi eux, 59 positif soit 92,8% et 05 négatif soit 7,8%, tandis que, 09 cas de bas grade parmi lesquels 02 cas positif soit 22,2% et 07 cas négatif soit 77,8 (**Carté et al., 2018**).

- **Répartition des cas en fonction de l'intensité Wnt1 et le grade**

Notre étude a montré que la forme diffuse est la forme la plus fréquente. Les résultats de la répartition des patientes selon l'intensité Wnt1 sont présentés ci-après :



**Figure26** : Répartition des cas en fonction de l'intensité Wnt1 et le grade (**Originale**)

Selon nos résultats (**Figure 26**), nous avons constaté, que :

- ✓ 15/17 patientes, soit 88,24 % des cas, présentent un carcinome séreux de haut grade avec une intensité wnt1 diffus hétérogène ;

# CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

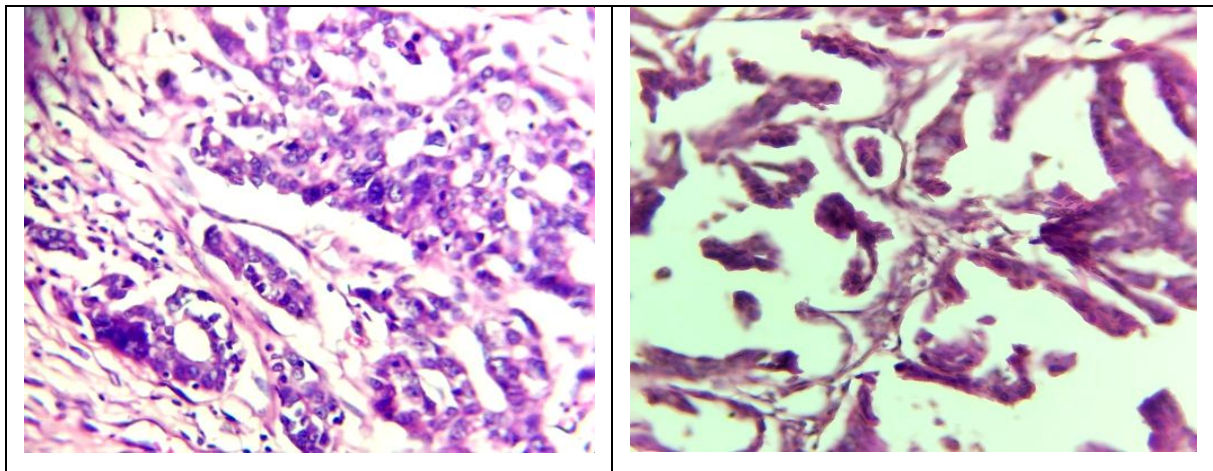
- ✓ 2/17 patientes, soit 11,76 % des cas, présentent un carcinome séreux de bas grade avec une intensité wnt1 diffus hétérogène

Les résultats de notre étude sont en accord avec les résultats des travaux de **Kaushik et al** ; et **Sallum et al**, qui ont montré la présence de carcinome séreux de haut grade chez 10 cas, soit (66,7%) et 48 cas, soit (57,1 %) des cas, respectivement. De même, pour le carcinome séreux de bas grade qui été enregistré chez 02 cas, soit 50% **Kaushik et al** et 15 cas, soit 71,4%. **Sallum et al** (**Kaushik et al., 2022** ; **Sallum et al., 2018**). Tous ces résultats montrent une intensité diffuse hétérogène.

## III.10. Résultats histopathologique et immunohistochimique des tumeurs ovariennes séreuses

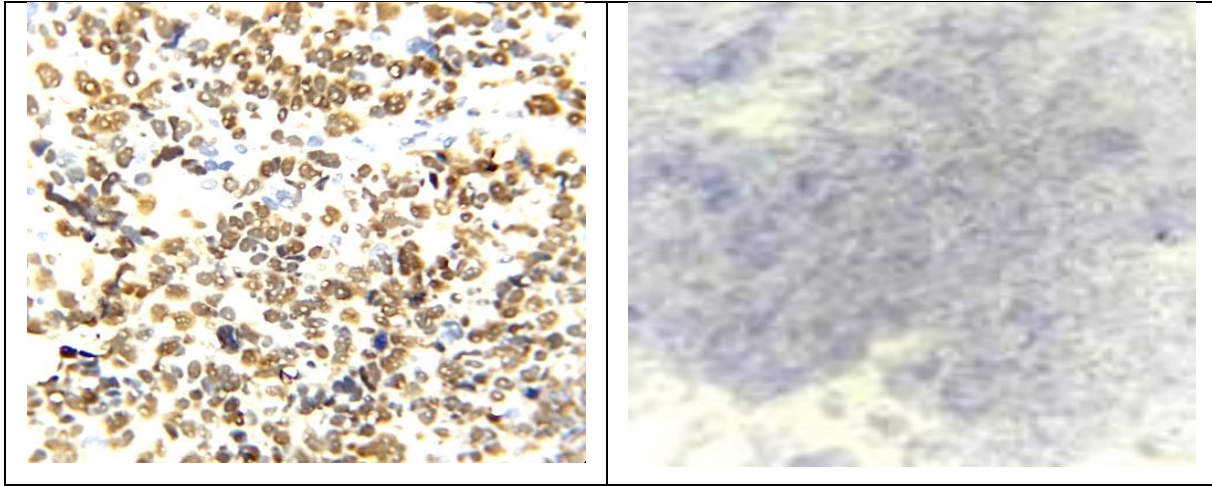
Les figures suivantes (Figure 27, 28, 29, 30,31) montrent l'aspect microscopique de l'adénocarcinome séreux ovarien noté dans cette étude.

NB : D'après les Résultats d'immunohistochimie dans le cas de l'expression wnt1 étaient tous positif, car toutes les patientes de notre étude ayant un résultat d'immunohistochimie positif.

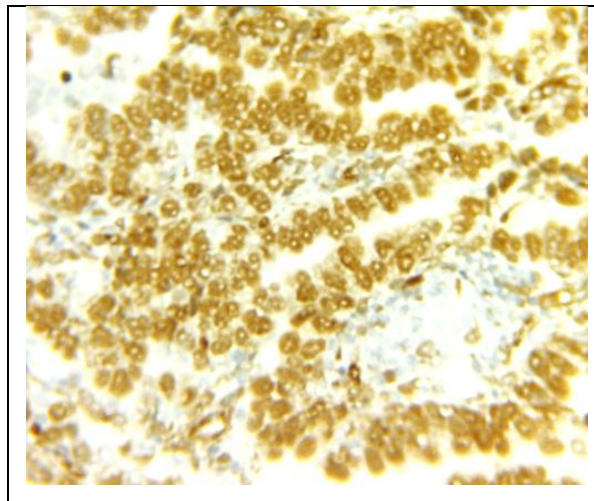


**Figure 27** : Adénocarcinome séreux ovarien. (À gauche) Adénocarcinome ovarien de haut grade (Coloré par l'HE) grossissement x40. (À droite) Adénocarcinome ovarien de bas grade (Coloré par l'HE) grossissement x 40 (**Originale**)

## CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION



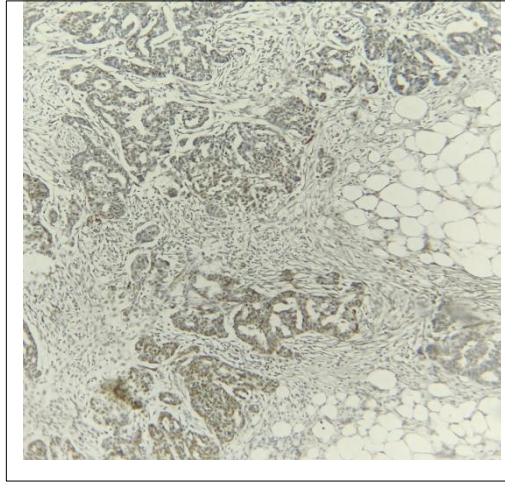
**Figure 28 :** Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d'un adénocarcinome séreux ovarien haut grade. (À gauche): positivité nucléaire à l'anticorps anti-p53, grossissement x 40. (À droite): négativité nucléaire à l'anticorps anti-p53, grossissement x 40 (**Originale**)



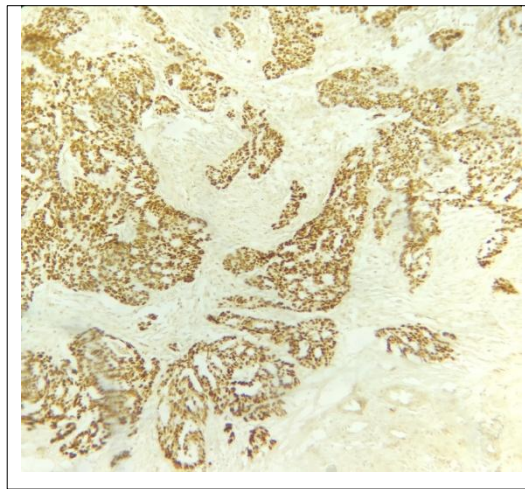
**Figure 29 :** Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d'un adénocarcinome séreux ovarien de haut grade, avec une positivité nucléaire à l'anticorps anti-Wnt1, grossissement x 40 (**Originale**)



## CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 30 :** Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d'un adénocarcinome séreux ovarien de bas grade, avec une observation nucléaire faible à l'anticorps anti-P53, grossissement x 10 (**Originale**).



**Figure 31 :** Une micrographie représente une coloration immunohistochimique d'un adénocarcinome séreux ovarien de bas grade, avec une positivité nucléaire à l'anticorps anti-Wnt1, grossissement x 10 (**Originale**).

Notre étude, a montré :

- Une expression nucléaire positive de p53 chez 11 cas de haut grade (64,71%).
- Une expression nucléaire négative de p53 chez 04 cas de haut grade (23,53%).

## **CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION**

- Une expression nucléaire positive de Wnt1 chez 15 cas de haut grade (88,24%).
- Une expression nucléaire négative de p53 chez 02 cas de bas grade (11,76%).
- Une expression nucléaire positive de Wnt1 chez 02 cas de bas grade (11,78%).

# **Conclusion et perspectives**

# Conclusion et perspectives

Le cancer de l'ovaire n'est pas un cancer très courant, mais en raison de son diagnostic tardif, c'est un cancer très grave. Les tumeurs épithéliales ovariennes sont les tumeurs ovariennes les plus fréquentes représentant près de 70% des tumeurs. L'examen anatomopathologique reste l'examen de base pour déterminer le caractère bénin ou malin des tumeurs, décider des attitudes thérapeutiques et évaluer le pronostic.

D'après les résultats, nous avons constaté que :

- Le cancer ovarien touche beaucoup plus les patientes qui ont une tranche d'âge entre 59 et 68 ans;
- Le carcinome séreux de haut grade est le plus répandu que le carcinome séreux de bas grade ;
- La localisation tumorale bilatérale et unilatérale gauche est prédominante ;
- La prédominance du profil p53 positive par rapport au profil de p53 négatif , tandis que le profil wnt1 est totalement positif ;

Ces études ont mis en évidence, que l'immunohistochimie est indispensable pour individualiser le diagnostic, et que l'histologie seule n'est pas prédictive. Ces résultats confirment également l'intérêt des molécules P53 et wnt1 dans le développement du cancer de l'ovaire.

L'évolution silencieuse des tumeurs épithéliales de l'ovaire et l'absence de tests diagnostiques suffisamment sensibles et spécifiques pour la mettre en évidence à un stade précoce et localisé nécessitent un schéma de surveillance pour toutes les femmes de plus de 35 ans.

Il faut se pencher sur ce problème en préconisant:

- ✓ Arrêter de fumer et limiter la consommation de boissons alcoolisées ;
- ✓ L'exercice physique régulier
- ✓ Maintenir son poids dans les limites d'un poids normal.
- ✓ une alimentation saine riche en vitamines, calcium en portions de fruits et de légumes, y compris les tomates et les carottes, ainsi le lait ; les viandes.
- ✓ Suivi gynécologique régulier notamment les femmes qui ont des antécédents

## Conclusion et perspectives

- ✓ de cancer de l'ovaire dans leur famille.
- ✓ Eviter l'hormonothérapie substitutive ainsi que certains médicaments inducteurs de l'ovulation.
- ✓ L'allaitement.
- ✓ Les contraceptifs oraux.

# Références

# Références

## Références

### A

Abbas, A., Berradia, R., Belarbi, A., Harouat, R., Mahamdaoui, M., Azizi, E. (2015). Cancer de l'ovaire. Etude statistique dans l'EHS Tlemcen (2012-2015). 78.

American Society of Clinical Oncology. Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer. 2016: <http://www.cancer.net/cancer-types/ovarian-cancer/view-all>.

Arend RC, Londono-Joshi AI, Straughn JM, Jr, Buchsbaum DJ. The Wnt/beta-catenin pathway in ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):772-779

Association des praticiens de génétique moléculaire. (2016). Etude des prédispositions génétiques aux cancers sein/ovaire. Version : 1. France .15.

Auersperg N Wong A S, et al. (2001). "Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology." *Endocr Rev* 22(2): 255-288.

### B

Baribeau, S . (2014). LE resvératrol, un inhibiteur de la transition épithéliale mésenchymale.

Bast, R. C., Jr., B. Hennessy, et al. (2009). "The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation." *Nat Rev Cancer* 9(6): 415-428.

Benedet, J.L., et al., (2000). Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecologic cancers. FIGO committee on gynecologic oncology. *Int j gynaecol obstet*. 70: p. 207312.

Benkara, I., Meguellati H., Millet, A. (2022). Etude moléculaire et cytogénétique du cancer ovarien, Université Frères Mentouri, Constantine 1- Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. 93.

Biegging KT, Attardi LD. (2012). Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends Cell Biol* 22:97-106.

Braveman P, Gottlieb L. (2014). The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep*; 129:1

Boyle K J., Torrealday S. (2008). Benign gynecologic conditions. *Surg Clin North Am*; 88(2): 245-264.

# Références

## C

Cannon MJ, Ghosh D, Gujja S. (2015). Signaling circuits and regulation of immune suppression by ovarian tumor-associated macrophages. *Vaccines*. 3(2):448–466. doi: 10.3390/vaccines3020448

Cartault A, C. Ponsar, M. Menendez, C. (2008). Pienkowski. kystes et tumeurs ovariennes de l'enfant prépubère : aspects hormonaux. *Archives de Pédiatrie*. 15 : 778- 780.

Carter J H., James A. Deddens<sup>2</sup>, Gretchen Mueller<sup>1</sup>, Thomas G. Lewis<sup>1</sup>, Mariah K. Dooley, Michelle C. Robillard<sup>1</sup>, Molly Frydl, Lydia Duvall, Jackson O. Pemberton and Larry E. Douglass. (2018). Transcription factors WT1 and p53 combined: a prognostic biomarker in ovarian cancer, NCBI Literature Resources.

Cayrol, M, Ouldamer, L., Marret, P.L. (2013). Tumeurs de l'ovaire. Pôle de gynécologie, obstétrique, médecine foetale et reproduction humaine, faculté de médecine François-Rabelais, 37044 Tours, hôpital Bretonneau 37044 Tours Cedex 1, France [marret@med.univ-tours.fr](mailto:marret@med.univ-tours.fr).

Chen D, Vivien W, Bernardo R et al. (2003). Pathology and classification of ovarian tumors. *97(10): 2631-2642*.

Cheriet, W., Zahi, Assia. (2015). Etude statistique et moléculaire du cancer de l'ovaire. Université des Frères Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biologie Animale. 74.

CIRC / IARC, 2012 CIRC : centre international de recherche contre le cancer (2012). Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781347/>.

Colombo N, Van Gorp T, et al. (2006). "Ovarian cancer." *Crit Rev Oncol Hematol* 60(2):159-179.

Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA & Lisowska, KM. (2018). Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer. chemother. Pharmacol.*, 81(1): 17-38.

## D



# Références

**Delmas, E.**(2014). Régulation de l'apoptose dépendante de p53 par le FGF1 intracellulaire : caractérisation des mécanismes d'action. Thèse de doctorat pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines Spécialité biologie cellulaire.École doctorale des Génomes Aux Organismes.185.

**Delvallee J.** (2017). Fiabilité de diagnostic d'étendue de carcinose péritonéale par TEP TDM initiale dans les cancers de l'ovaire épithéliaux : une étude multicentrique du groupe de recherche FRANCOGYN. Thèse de Doctorat Médecine. Tours (France)., p21.

**Desrumaux C,** (2022). Appareil génital féminin : anatomie, fonctionnement. *Femme Actuelle*.  
<https://www.femmeactuelle.fr/sante/anatomie/appareil-genital-feminin-anatomie-fonctionnement-2129378>.

**Diarra, M. Z.** (2019). Tumeur de l'ovaire : aspects épidémiologiques et anatomopathologiques, la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

**Dietel M, Hauptmann S.** (2000). Serous tumors of low malignant potential of the ovary. Diagnostic Pathology. *Virchows Arch.* 436(5): 403-412.

**Djebbar,f., Daoulhadj,s., Barik,n., Drici,z.,**(2014).Cancer de l'ovaire.Université ABOBEKER BELKAID TLEMCEN, Faculté de médecine :Benzardjeb ben ouda.93.

## E

**Elaf Abdul-Wahab Hamdi, Shuaib H. Saleem .**(2012). P53 expression in ovarian tumors: (an immunohistochemical study). Department of Pathology, College of Medicine, University of Mosul.7.

**Elgenedi . H A. , Inas I. Abdelhalim . I I,Eita M A ., Elshahat .M A., Arafa .M .** (2020). Predictive and prognostic relevance of p53 in patients with serous epithelial ovarian cancer.

**El-Masri,R.**(2012). Mutations impliquées dans la progression du cancer épithélial de l'ovaire. Programme de biologie moléculaire. Université de Montréal, Faculté de médecine.149.

**Emine Karabuk1, M. Faruk Kose, Deniz Hizli, Salih Taşkin, Burak Karadağ, Taner Turan, Nurettin Boran, Ahmet Ozfuttu, U. Firat Ortaç.**(2013). Comparison of advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer and serous epithelial ovarian cancer with regard to

# Références

chemosensitivity and survival outcome: a matched case-control study. *J Gynecol oncol* vol.24,no.2:160-166

## F

Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh JW., Comber H., et al., (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 49(6):1374–403

## G

Gassmann, P., et al Haier, J. (2008). The tumor cell-host organ interface in the early onset of metastatic organ colonisation. *Clin Exp Metastasis*, 25(2), 171-181. doi: 10.1007 /s1 0585-0.

Genton, C. Y. (2006). L'immunohistochimie: Son principe, ses applications et ses limites. *Clinics in Mother and childHealth*, 3(1), 477-482.

Graeff ,P, J Hall , APG Crijs , GH de Bock<sup>3</sup>, J Paul, KA Oien , KA ten Hoor, S de Jong<sup>4</sup>, H Hollema, JMS Bartlett, R Brown, and AGJ van der Zee ,(2006) Factors influencing p53 expression in ovarian cancer as a biomarker of clinical outcome in multicentre studies . *British Journal of Cancer*.

Globocan, 2020. Globocan (2020). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>

Gougeons A., (2008). Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire, *ElsevierMasson(Ed)*, 26.

Grégory Ségala. (2012). [https:// www.futurasciences.com/sante/dossiers/medecinecancer-mecanismes-biologiques-1453](https://www.futurasciences.com/sante/dossiers/medecinecancer-mecanismes-biologiques-1453).

## H

Hainaut P., Hollstein M. (2000). P53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res*. 77, 81-137.

Hammouda D, Maaraf S, Lalaoui R., (2012). Registre des tumeurs d'Alger, Algérie, Institut national de sante publique (Ed), 36p.

Hanna, L. and M. Adams (2006). "Prevention of ovarian cancer." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 20(2): 339-362

Harrison M.L, Jameson C, & Gore M.E, (2008). Mucinous ovarian cancer. *Int. J., Gynecol. Cancer.*, **18**(2) : 209-214.

# Références

Hye Jung Hwang, Soo Kyung Nam, Hyunjin Park, Yujun Park, Jiwon Koh, Hee Young Na, Yoonjin Kwak, Woo Ho Kim, and Hye Seung Lee .(2020) . Prediction of TP53 mutations by p53 immunohistochemistry and their prognostic significance in gastric cancer. *J Pathol Transl Med.* 2020 Sep; 54(5): 378–386. [PMC free article]

## I

Institut National du Cancer. (2020). Les traitements des cancers de l’ovaire. <https://www.e-cancer.fr> ›

## J

Just PA, Borghese B, Alexandre J.(2015). Classification des carcinomes de l’endomètre et de l’ovaire .Dossier thématique.Classifications histomoléculaires (1re partie). Service de pathologie, Service de gynécologie, Service de\_ cancérologie, hôpital Cochin, hôpitaux universitaires Paris Centre (AP-HP), et Sorbonne Paris Cité, université Paris- Descartes, faculté de médecine Paris-Descartes, CAnceR Research for PErsonalized Medicine (CARPEM), Paris. 10.

## K

Kaushik .N., Rani .D., Prakash.S., Singh. R., Kumar.L. (2022). Histomorphological features of ovarian neoplasms and expression of p53 and WT1 in surface epithelial tumours: a Cross-sectional study, *Journal of Clinical and Diagnostic Research.*

Khemakhema R, Ben Ahmeda.Y, Ben Ftinaa.W, Nouraa.F, Chariega.A, Ghorbela.S, Jlidi A.S, Chennoufia.F, Barsaouib.S, Douirac.W, Bellaghac.I, Chaouachia.B. (2012). Les kystes et tumeurs de l’ovaire chez l’enfant tunisien. Aspects diagnostiques et prise en charge thérapeutique *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 25, 8—13

Kim SJ, Rosen B, Fan I, Ivanova A , McLaughlin J R, Risch H, et al. (2017). Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br. J. Cancer.* 116(7): 964-971.

Kumar Mondal. S ., Basak. B., Bhattacharya. S. (2021) . Role of WT1, B-cell lymphoma 2, Ki -67 (Mib1), and Her2/Neu as diagnostic and prognostic immunomarkers in ovarian serous and endometroid carcinoma.*Journal of Cancer Research and Therapeutics | Published by Wolters Kluwer – Medknow.*6.

# Références

Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., and Young, R.H. (2014). Who classification of tumours of female reproductive organs (Lyon: international agency for research on cancer.

Kurman, R.J.; Shih Ie, M. (2008). Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 27, 151–160.

## L

Lahlou N., Brun J., (2013). Marqueurs sériques et tumoraux ovariens dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction.* 42, 754-756.

Lavin MF, Gueven N. (2006). The complexity of p53 stabilization and activation. *Cell Death Differ.* 13:941-950.

Leroy B, Fournier JL, Ishioka C, et al. (2013). The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis. *Nucleic Acids Res.* 41:D962-9.

Lichao Zhao, MD, Ming Guo, MD, Nour Sneige, MD, and Yun Gong, MD. (2012). Value of PAX8 and WT1 immunostaining in confirming the ovarian origin of metastatic carcinoma in serous effusion specimens. *American Society for Clinical Pathology . Am J Clin Pathol* 2012; 137:304-309 305. DOI: 10.1309/AJCPU0FION3RKKFO .

Ligue contre le cancer. (2020). Le cancer de l’ovaire : Carcinome ovarien. Ligue suisse contre le cancer <https://boutique.liguecancer.ch> ›

Loucif .K ., ZENNIR. K. (2016). Etude rétrospective et anatomopathologique de cancer de l’ovaire dans l’est Algérien, Université des Frères Mentouri Constantine-Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

## M

Manu. V.,Hein . T A ., Boruah. D., Srinivas. V.(2020). Serous ovarian tumors: Immunohistochemical profiling as an aid to grading and understanding tumorigenesis. *Medical journal armed forces India* 76 ( 2020 ) 30 -36.

Marzi, L. (2014). Implication de p38 et p53 dans le mécanisme d’action du cetuximab dans le cancer colorectal. These pour obtenir le grade de docteur Délivré par UNIVERSITE DE

# Références

MONTPELLIER I. Préparée au sein de l'école doctorale Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé Et de l'unité de recherche U896 .Spécialité : Biologie-Santé.181.

Mecherouk, C. (2020). Contribution à l'étude des tumeurs ovariennes chez la femme. Université Blida 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.82.

Méric J, Rixe O, Khayat D, Genestie C, Lefranc JP. FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [En ligne cité le 1 mars 2017]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.12.html>

Millau JF, Bastien N, Drouin R. (2009). P53 transcriptional activities: a general overview and some thoughts. *Mutat Res.* 681:118-133.

Mohamed.A o.,Husain.N E. , Elmassry. R E., Alnageeb. L., Mohammed Elhassan. M., Abdelaziz. M S .(2019) . Immunohistochemical expression of p53 in Type I and IIepithelial ovarian cancer among Sudanese women: a crosssectional study. *F1000 Research* 2019, 8:1739 Last updated: 07 NOV 2022. Khartoum, Sudan.10.

Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, et al. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 11:287.

Matsuo K, Bond VK , Im DD, Rosenshein NB. (2010). Prediction of chemotherapy response with platinum and taxane in the advanced stage of ovarian and uterine carcinosarcoma: a clinical implication of in vitro drug resistance assay. *Am J Clin Oncol*, 33(4): p. 35863.

Muller PA, Vousden KH. (2013). P53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol.*15:2-8.

Muret,J. (2011). Analyse du rôle de la voie p53 dans la réponse des sarcomes des tissus mous au traitement par TNF-alpha.These pour obtenir le grade de docteur de l'université Paris XI. Champ disciplinaire : Médecine. Ecole Doctorale de rattachement : Ecole Doctorale de Cancérologie. Faculte de medecine PARIS-SUD.141.

**N**

Nagase, H., Visse, R., et alMurphy, G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 69(3), 562-573. doi: 10.1 016/j .cardiores.2005.12.00207-9130-6.

# Références

National academies of sciences, engineering, and medicine. (2016). The biology of ovarian cancers. Ovarian cancers: evolving paradigms in research and care. National academies press (US). <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer.html>

Naora, H. and Montell D.J. (2005). Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. *Nature Reviews*, 5: p. 35566.

Ness R B and Cottreau C. (1999). "Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer." *J Natl Cancer Inst* 91(17): 1459-1467.

Nguyen Nguyen VHL, Hough R, Bernaudo S, and Peng C . (2019). Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. *J Ovarian Res.* 2019; 12: 122. doi: 10.1186/s13048-019-0596-z.

Noa R., Ran B., Moshe O., et Varda R. (2011). Mutations in the p53 tumor suppressor gene: important milestones at the various steps of tumorigenesis. *Genes & cancer.* 466– 474.

## O

O'Hayre, M., C. L. Salanga, et al. (2008). "Chemokines and cancer: migration, intracellular signalling and intercellular communication in the microenvironment." *Biochem J.* 409(3): 635-649.

Olsson A, Manzl C, Strasser A, Villunger A. (2007). How important are post-translational modifications in p53 for selectivity in target-gene transcription and tumour suppression? *cell death differ* 14:1561-1575.

Ouellet V, Ling T H, Normandin K, Madore J, Lussier C, Barrès V et al. Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. *BMC Cancer* 2008; 8(1): p346.

Oumarou, I.F & Merimeche,R.(2020). Etude génétique du cancer de l'ovaire. Université des Frères Mentouri Constantine ,Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie .111.

Ozols R F, Schwartz P E, Eifel P J. (2001). Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1597-1632.

## P

# Références

Patel, S., Alam, A., Pant, R., & Chattopadhyay, S. (2019). Wnt signaling and its significance within the tumor microenvironment: novel therapeutic insights. *Frontiers in immunology*, 10, 2872.

Perren TJ., Swart AM., Pfisterer J., Ledermann JA., Pujade-Lauraine E, Kristensen G., et al. (2011). A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *NEJM*; 365: 2484-96.

Poirier j., Ribadeau Dumas JL., (1994). Abrégé d'histologie 4eme édition, *Médecine Science Flammarion (Ed)*, Paris, 20.

## Q

## R

Rajagopalan S, Andreeva A, Rutherford TJ, Fersht AR. (2010). Mapping the physical and functional interactions between the tumor suppressors p53 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:8587-8592.

Registre des cancers de la région Rabat

Reid BM., Permuth JB., and Sellers TA., (2017). Sellers. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer biology & medicine*. 14 (1): 9.

Robert J. (2013). Biologie de la métastase Biology of cancer metastasis. *Bulletin du Cancer*. 100 (4) :333-342.

Rouzier R., Legoff S., (2007). Masses ovariennes : démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes. *EMC ; 3: 1217-30*. Dans les tumeurs de l'ovaire *encycl. Med. Chir, Gynécologie*, 630-G-10, 3p.

Russo, A., V. Calo, et al. (2009). "Hereditary ovarian cancer." *Crit Rev Oncol Hematol* 69(1):28-44.

## S

Sallum. L F ., Andrade. L ., Ramalho. S., Ferracini. A C., Natal. R A ., Carvalho Brito. A B , Sarian. L O ., Derchain. S. (2018) . WT1, p53 and p16 expression in the diagnosis of low- and high-grade serous ovarian carcinomas and their relation to prognosis. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 22), pp: 15818-15827.

Sancho-Garnier H. (2013). Chapitre 4. Épidémiologie des cancers gynécologiques : utérus, ovaire, vulve et vagin. *Cancers gynécologiques pelviens*. Elsevier Masson SAS. 85-99.

# Références

Shih IM, Kurman RJ. (2004). Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 164:1511-8.

Sindiani . A., Obeidat .B., Hamadeh . L., Alghazo .S., Al-Mohtaseb .A., Alshdaifat .E. (2020).A descriptive study of the clinico - pathological and surgical characteristics of patients with primary epithelial ovarian cancer . *A cross sectional study*.Annals of medicine and surgery 59(2020)254-257.

Singer, G.; Stohr, R.; Cope, L.; Dehari, R.; Hartmann, A.; Cao, D.F.; Wang, T.L.; Kurman, R.J.; Shih Ie, M. (2005). Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: A mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 218–224.

Société canadienne du cancer. Encyclopédie canadienne du cancer – Cancer ovarien. 2013.

## T

Tang MKS, Yue PYK, Ip PP, Huang RL, Lai HC, Cheung ANY, et al. (2018). Soluble E-cadherin promotes tumor angiogenesis and localizes to exosome surface. *Nat Commun.* 9(1):2270. doi: 10.1038/s41467-018-04695-7.

Tatiana Franceschi , Mojgan Devouassoux-Shisheboran.(2020).Histoséminaire « tumeurs épithéliales de l’ovaire ».Cas n°1. *Ovarian carcinomas histoseminar , Case 1*,published by Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0242649820300407>.20.

Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, Monk BJ & Chan JK. (2015). Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitonea chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 33(13) : 1460-1466.

Trétarre B., Remontet L., Ménégos F., Mace-Lesec'h J., Grosclaude P., Buemi A et al. (2005). Ovarian cancer: incidence and mortality in france. *J Gynecol Obstet Biol R eprod*; 34:154- 61.

## U

## V



# Références

Valastyan, S., and Weinberg, R.A. (2011). Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell* 147, 275–292.

Van den Steen, P. E., Dubois, B., Nelissen, I., Rudd, P. M., Dwek, R. A., et al Opdenakker, G. (2002). Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 37(6), 375-536. doi: 10.1080/110409230290771546

Vousden KH, Prives C. (2009). Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell* 137:413-431.

Vu Hong Loan, Nguyen, Rebecca hough, Stefanie Bernaodo and Chun Peng (2019). Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. *Journal of Ovarien Research, NCBI Literature Resources.*

## W

Walton,A. (2019). Ciblage de la voie de signalisation Wnt dans les cancers mammaires et colorectaux Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie.

Wang, LL. (2011). Caractérisation de nouvelles lignées cellulaires pré-chimiothérapie et post-chimiothérapie du cancer épithélial de l'ovaire.Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de Maîtrise (M.Sc.) en biologie moléculaire. Université de Montréal Faculté de médecine.115.

Weiderpass E., Labreche F. (2012). Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf. Health Work*, 3(3): 166–180.

Weir J, Peter H,Lonie R, Jonathan D. (2011). Anatomie du corps humain Atlas d'imagerie, *Elsevier Masson (Ed)*, France, 249.

## X

## Y

## Z

Zeliha Firat Cuyulan, Emine Karabuk, Murat OZ , Ahmet Taner Turan, Mehmet M. Meydanli, Salih Taskin, Mustafa Erkan Sari, Hanifi Sahin1, Suat C. Ulukent, Ozgur Akbayir, Kemal Gungorduk, Tayfun Gungor, Mehmet F. Kose and Ali Ayhan.(2018). *Journal of Ovarian Research* ,11:91. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0464-2>

## Références

- Zhang, Y., Cao,L., Nguyen,D., Lu,H. (2016). TP53 mutations in epithelial ovarian cancer. *Transl Cancer Res* 2016;5(6):650-663
- Zhang, Y., & Wang, X. (2020). Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 165.

# **Annexes**

# Annexes



## Annexe 01 : Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, Trompes et péritonéales primitives.

T	N	M	Stade FIGO	Définition
<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade I</b>	Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)
	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IA</b>	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IB</b>	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IC *</b>	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : soit rupture capsulaire soit tumeur à la surface des ovaires soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade II</b>	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IIA</b>	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IIB</b>	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal

# Annexes

<b>T3</b>	<b>Et/ou N1</b>	<b>M0</b>	<b>Stade III</b>	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IIIA **</b>	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IIIB</b>	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
	<b>Et/ou N1</b>	<b>M0</b>	<b>Stade IIIC</b>	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
<b>Tous</b>	<b>Tous N</b>	<b>M1</b>	<b>Stade IV ***</b>	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

## Annexe 02 : Le matériel utilisé pour réaliser l'étude histologique

Matériel de la macroscopie	Images
-Planche, Pince, , Bistouri, Règle en acier inoxydable.	
-Flacon ou pots de formol. -Formol 10%.  -Cassettes tissulaires.  -Crayon.	

Matériel de la microscopie	Images
----------------------------	--------

# Annexes

-Automate de déshydratation

--Distributeur de paraffine.



-Microtome.

-Bain marie.



-Congélateur.

-Etuve.



- Lames.

-Moules d'inclusion en acier inoxydable.



**Produits et réactifs.**

**Images**

# Annexes



## Annexe 03 : Le matériel utilisé pour réaliser l'étude immuno-histochimique

Matériel et réactifs	Images
<p><b>-Anti corp primaire</b> <b>Monoclonal mouse anti-human wilms' tumor 1 (Wnt1) protein clone 6F-H2</b></p> <p>- Anti corp primaire <b>Monoclonal mouse anti-human p53 Protein clone DO-7</b></p>	
<p><b>-Anti corp secondaire</b> <b>HRP</b></p> <p><b>-Substrat Buffer.</b> <b>Concentré DAB</b> <b>Chromogène.</b></p>	

# Annexes

**-PBS**



**-PAP Pen**

**-micropipette**



**- Lames**

**-Peroxydase-bloking reagent**

