



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Etude rétrospective et anatomopathologique de cancer de l'ovaire dans l'est Algérien

Présentée et soutenue par : LOUCIF KHAWLA

Le : 20/06/2016

ZENNIR KHOULOU

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr REZGOUNE ML (M.A.A - UFM Constantine).

Rapporteur : Dr BENHYZIA H (M.C.B - UFM Constantine).

Examineurs : Mlle BENLETRECHE M (M.A.A-UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

Remerciements

Nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

A Mme Benhayzia

Veillez accepter l'expression de notre reconnaissance et de nos remerciements sincères. Merci pour votre encadrement de qualité, Trouvez ici le témoignage de notre respect.

A M Rezgoune

Nous sommes très honorées que vous acceptiez de juger notre travail, nous saisissons cette occasion pour vous exprimer nos sentiments de respect et de gratitude.

A Mme Benletreche

Nous sommes très honorées que vous acceptiez d'examiner notre modeste travail, Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

A Dr Ferdi

Vous avez consenti beaucoup de sacrifices pour nous assurer notre stage de mémoire. Trouvez ici le témoignage de notre gratitude.

A tout le personnel de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC)

Nous admirons votre esprit d'équipe et votre dévouement au travail. Nous n'avons pas assez de mots pour vous témoigner notre gratitude et notre affection.

A nos enseignants de génétique

Nous vous remercions d'avoir partagé avec nous votre passion pour l'enseignement. Nous avons grandement apprécié votre soutien, votre implication et votre expérience durant toutes ces années.

Je dédie cet humble travail :

A mes chère et respectueux parents, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection. Je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont m'avez toujours su me combler.

A mes très chère tantes Hayat, Aziza, Jahida et Zineb que dieu vous protège.

A mes chères oncles Ahmed, Zine, Hassane, Mohamed, Naji et Malik. Que dieu tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.

A ma sœur Racha et mes frères Islam et Anis, je vous aime beaucoup.

A mes cousines Nour, Maissoune, Rabab, Amel, wrida. Veuillez trouver dans ce travail mon profond hommage.

A ma cousine Roumaissa, tu m'as aidé beaucoup je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A toute la famille Loucif et la famille Goumidi.

A mes amies Khouloud, Afef, Mereim, Rayenne, Malak et Khawla. En témoignage de ma sincère amitié. Veuillez trouver ici mon profond honneur.

Loucif Khawla

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A toute les femmes atteintes du cancer ovarien

A mon père, qui m'a poussé et motivé dans mes études

A ma très chère mère qui a précipité au-delà par la mort. Qu'elle soit immortalisée par ce travail et que ses empreintes restent à jamais marquer dans les souvenirs de mes pensées.

A mes chères sœurs et mon frère de l'amour et l'affection que je porte pour vous

A mes très chères tantes, oncles cousins et cousines

A ma chère amie Loucif khawla, je la remercie pour sa compréhension

Permanant tout au long de mes études universitaires

A mes proches amies : safia, khawla, Karima et à toute la famille ZENNIR

A toutes les personnes que je n'ai pas citer

Merci à tous

*Que dieu le puissant m'éclaire le bon chemin de
ma vie*

Et tout ce qui me s'embale flou et sombre

Zennir khouloud

Liste des abréviations

ACE : Antigène Carcino-embryonnaire.

AFP: Alpha -Foeto Protéine.

BRCA1/2: Breast cancer.

CASA: cancer associated Serum Antigen.

CA125 : Carbohydate antigène 125.

CA19-9 : Cancer Antigen.

CHUC : Centre hospitalier universitaire Constantine.

CK7 : cytokératines 7.

CK20 : cytokératine20.

DAB : Diaminobenzidine

E1: Œstrone.

E2: Œstradiol.

E3: Oestriol.

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et obstétrique.

FSH : hormone Stimulante de follicule.

GICA: Gastro-Intestinal Carbohydate Antigen.

GnRH: Gonadotropin releasing hormone.

HCG : Gonadotrophine Chorionique humaine.

HE : Hématoxyline /éosine.

HMURC : Hôpital militaire régionale universitaire Constantine.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LH : Hormone lutéinisante.

MUC16: Mucin 16; Cell Surface Associated.

NSE : Enolase -Neurone Spécifique.

RE : Récepteur œstrogène.

RP : Récepteur progestérone.

TBS: Tris-buffered saline

TDM: Tomodensitométrie.

TGM : Tumeurs germinales malignes

THS : Traitement Hormonaux Substitutifs.

TNM : Tumeur Nod métastase.

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Liste des figures

Figure 1. Appareil génital féminin en coupe frontale.....	3
Figure 2. Schéma d'une coupe d'ovaire.....	5
Figure 3. Schéma représente les différents stades de folliculogénèse.....	7
Figure 4. Variation des hormones au cours du cycle ovarien	9
Figure 5. Structure et mutations des gènes <i>BRCA 1</i> et <i>2</i>	22
Figure 6. La réalisation de la coupe histologique de la tumeur.....	30
Figure 7. Prélèvement biopsique ;(b) mise des fragments biopsique dans les cassettes.....	31
Figure 8. Placement des cassettes dans l'automate.....	32
Figure 9. (a) Prélèvement des échantillons par la pince;(b) Fixation des échantillons dans les moules ;(c)La recouverte des moules par la partie inférieure des cassettes ; (d) La mise des moules dans le congélateur	33
Figure 10. Démoulage des cassettes; (b) Fixation des blocs dans le microtome; (c) Obtention des films;(d) Films plongés dans le bain Marie; (e) Récupérations des films par la lame;(f) Séchage des lames dans l'étuve.....	34
Figure 11. Les différents colorants.....	35
Figure 12. L'application de la résine synthétique sur les lamelles; (b) Montage des lames colorées.....	36
Figure 13. (a) Placement des lames dans le xylène; (b) Placement des lames dans l'éthanol; (c) La mise des lames dans la solution de démasquage;(d) Rinçage des lames dans l'eau distillée. (e) L'entourage de l'échantillon sur lame par le Dakopen ; (f) Addition de l'anticorps primaire et l'anticorps secondaire ; (g) Addition de la solution DAB ;(h) Contre coloration à l'hématoxyline.....	39
Figure 14. Répartition des patientes selon l'âge.....	41
Figure 15. Répartition selon la situation familiale.....	42

Figure 16. Répartition des patientes nombre de grossesses.....	42
Figure 17. Répartition des patientes selon les marqueurs tumoraux les fréquent.....	43
Figure 18. Répartition des patientes selon les types de cancer ovariens.....	44
Figure 19. Répartition des patientes selon le facteur antécédent familial.....	45
Figure 20. Répartition des patientes selon le facteur antécédent personnel.....	46
Figure 21. Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien.....	47
Figure 22. Lames traitées par la technique HE.....	48
Figure 23. Cystadénocarcinome papillaire de type séreux.....	49
Figure 24. Lames traitées par la technique d'immun histochimique.....	50
Figure 25. Marquage positif du récepteur d'œstrogène.....	51
Figure 26. Marquage positif de CK7.....	51
Figure 27. Marquage positive pour le récepteur de progestérone.....	52

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification FIGO et correspondance TNM des tumeurs ovariennes.....	62
---	----

Sommaire

Introduction	1
--------------------	---

Partie bibliographique

Chapitre1. Histologie et physiologie de l’ovaire

1. Appareil génitale de la femme	3
2. L’ovaire	3
2.1 Anatomie	4
2.2 Histologie	4
3. Physiologie	5
3.1. Ovogenèse	5
3.2. La folliculogénèse	6
3.3. Synthèse des hormones sexuelles féminines	7
3.3.1. Œstrogène	7
3.3.2. La progestérone.....	8
3.3.3. L’androgène.....	8
4. Régulation du cycle hormonale	8
4.1. Principales actions de FSH	9
4.2. Principales actions de LH	9

Chapitre 2. Le cancer de l’ovaire

1. Le cancer.....	10
2. Le cancer de l’ovaire	10
3. Les différents stades du cancer de l’ovaire.....	11
4. Les types de cancer ovarien.....	11
4.1 Cancer de l’ovaire épithélial	11
4.1.1 Les tumeurs séreuses	12
4.1.2 Carcinomes à cellules claires	12
4.1.3 Tumeurs endométrioïdes	12

4.1.4	Tumeurs mucineuse	12
4.1.5	Tumeurs non différenciées ou non classifiées	12
4.1.6	Tumeurs ovariennes à la limite de la malignité	13
4.2	Cancer de l’ovaire des cellules germinales.....	13
4.2.1	Dysgerminome ou séminomes.....	13
4.2.2	Tumeurs du sac vitellin.....	13
4.2.3	Carcinome embryonnaire et poly embryome.....	14
4.2.4	Choriocarcinome non gestationnel.....	14
4.2.5	Tératome immature.....	14
4.2.6	TGM mixtes.....	15
4.2.7	Gonadoblastome.....	15
4.2.8	Syndrome du tératome évolutif.....	15
4.3	Tumeurs des cordons sexuels /stroma.....	15
4.3.1	Tumeurs de la granulosa.....	16
4.3.1.1	Les tumeurs de la granulosa de type adulte.....	16
4.3.1.2	Les tumeurs de la granulosa de type juvénile	16
4.3.2	Tumeurs fibro-thécales.....	16
4.3.3	Tumeurs de Sertoli-Leydig.....	16
4.3.4	Tumeurs à cellules stéroïdiennes.....	17
5.	Les facteurs de risques	17
5.1	L’âge	17
5.2	Les facteurs familiaux	17
5.3	Les facteurs de risques hormonaux	18
5.4	Facteurs liés à l'environnement et au mode de vie	18
5.5	Obésité	18
5.6	Aucune grossesse	18
6.	Les symptômes	19
7.	Diagnostic.....	20
8.	Traitement.....	20
8.1	Le traitement locorégional	20

8.1.1 La chirurgie.....	20
8.1.2 La radiothérapie	21
8.2 Le traitement systématique	21
8.2.1 La chimiothérapie	21
8.3 Le traitement adjuvant	21
8.4 Thérapie anti-angiogénique contre le cancer de l’ovaire	21
9. Prévenir les cancers ovariens	22

Chapitre 3. Génétique de cancer ovarien

10. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien.....	23
1.1 Les gènes <i>BRCA</i>	23
1.2 La fonction des gènes <i>BRCA</i>	24
1.3 Mutation fréquentes de gènes <i>BRCA</i>	24
11. Les marqueurs tumoraux	25
2.1 Le CA125	26
2.2 L’Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)	26
2.3 L’alpha-foetoprotéine (AFP)	26
2.4 Le CA 19-9 ou GICA (Gastro-Intestinal Carbohyrate Antigen)	26
2.5 Le CA15-3	26
2.6 L’enolase neurone –Spécifique(NSE)	27
2.7 Le CASA (cancer associated Serum Antigen)	27

Partie pratique

Chapitre 1. Patientes et méthodes

1. Étude épidémiologique	28
2. Étude anatomopathologique	28
2.1 Méthodologie	29
2.2 Techniques standards d’anatomie pathologique d’hématoxyline-éosine (HE).....	29
2.2.1 Les prélèvements tissulaires	29
2.2.2 Préparations d’échantillons	29

2.2.2.1 La macroscopie	29
2.2.2.2 La déshydratation	31
2.2.2.3 Inclusion en paraffine	32
2.2.2.4 La microtomie.....	35
2.2.2.5 La coloration	36
2.2.2.6 Montage des lames	36
2.2.3 Étude microscopique	36
2.3 Étude immunohistochimie.....	36
2.3.1 Traitement des lames par le xylène et l'éthanol.....	37
2.3.2 La mise des lames dans la solution de démasquage	37
2.3.3 L'entourage de l'échantillon sur lame par le Dakopen.....	37
2.3.4 Plongement des lames dans la solution Tris-buffered saline.....	37
2.3.5 L'addition de l'anticorps primaire et ensuite l'anticorps secondaire.....	38
2.3.6 L'addition de la solution DAB	38
2.3.7 La réalisation du contre coloration à l'hématoxyline.....	38

Chapitre 2. Résultats et discussion

1. Résultats de la partie épidémiologique.....	40
1.1. Répartition des patientes selon l'âge.....	40
1.2. Répartitions des patientes selon la situation familiale et le nombre de grossesses.....	41
1.3. Répartition des marqueurs tumoraux	42
1.4. Répartition des patientes selon les types de cancers ovariens.....	43
1.5. Répartitions des patientes selon le facteur antécédent familial	44
1.6. Répartition des patientes selon le facteur antécédent personnel	45
1.7. Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien.....	46
2. Étude anatomopathologique.....	47
2.1 Les résultats obtenus par la Technique HE.....	47
2.1.1 Sur le plan macroscopique	47

2.1.2 Sur plan microscopique.....	48
2.2 Les résultats obtenus par la Technique d'immunohistochimie.....	49
2.2.1 Sur le plan macroscopique	49
2.2.2 Sur le plan microscopique	50
Conclusion.....	53
Références bibliographiques.....	54
Annexes.....	62

Introduction

Dans le monde environ 2 millions de cancers gynécologiques apparaissent chaque année, ce qui représente presque 50 % des cancers féminins [1].

Les cancers de l’ovaire sont les cancers gynécologiques les plus graves entraînant la mortalité la plus élevée de ces cancers (mais toujours après les cancers du sein) dans les pays à niveau économique élevé, sauf au Japon où sa fréquence est faible. Les migrants des pays à risque bas vers les pays à risque élevé voient leur incidence augmenter progressivement au cours du temps [2].

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 [3], l’incidence est de 10 cas pour 100000 femmes par ans [4]. Près de 2000 algériennes atteintes de cancer de l’ovaire chaque année [1w].

De plus, leur incidence est en constante augmentation depuis 25 ans. Le cancer de l’ovaire est en général de mauvais pronostic car découvert souvent tardivement. L’ovaire est situé dans le petit bassin et une lésion tumorale peut se développer lentement sans signes cliniques; la détection précoce de la maladie permet aux 70 à 90% des femmes dont le cancer ovarien a été détecté à un stade précoce sont toujours en vie cinq ans après le diagnostic en revanche 20 à 30% de celles dont le cancer a été diagnostiqué à un stade avancé. Il n’y a pas de cause spécifique du cancer de l’ovaire clairement reconnues, si 85 à 90% des cancers ovariens sont sporadiques 5 à 10% des cas sont familiaux associant cancer du sein due à une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2*, une anomalie de ces deux derniers gènes étant retrouvée dans un peu plus de 10 % des cas de cancer de l’ovaire [6].

Le diagnostic de certitude du cancer est anatomopathologique et nécessite un prélèvement histologique. L’examen cytologique seul est insuffisant pour établir le grade et le type histologique du cancer. Devant une masse pelvienne suspecte isolée, le prélèvement sera la pièce chirurgicale [7].

Ce travail vise à :

- Effectuer une enquête rétrospective dans deux hôpitaux différents qui reçoivent des patientes de tous les niveaux sociaux de l'Est algériens dans le but de déceler les facteurs de risques les plus incriminés dans l'apparition de cancer ovarien.
- Apprendre et appliquer les diverses techniques d'anatomopathologie (réalisations des coupes histologiques, technique d'immunohistochimie).

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE1.

Histologie et physiologie de l'ovaire

1. Appareil génitale de la femme

L'appareil génital féminin est responsable de la reproduction humaine par exemple la production des ovules, implantation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon [2w]. Elle est composée d'un groupe d'organes situé dans la cavité pelvienne ; deux glandes « les ovaires », deux trompes utérines qui permettent la migration des ovules jusqu'à l'utérus où l'œuf fécondé va se développer, et la vulve qui regroupe l'ensemble des organes génitaux externe de la femme [3w].

L'appareil génital féminin (Figure 1) peut être agressé par plusieurs pathologies comme le cancer de l'ovaire [7].

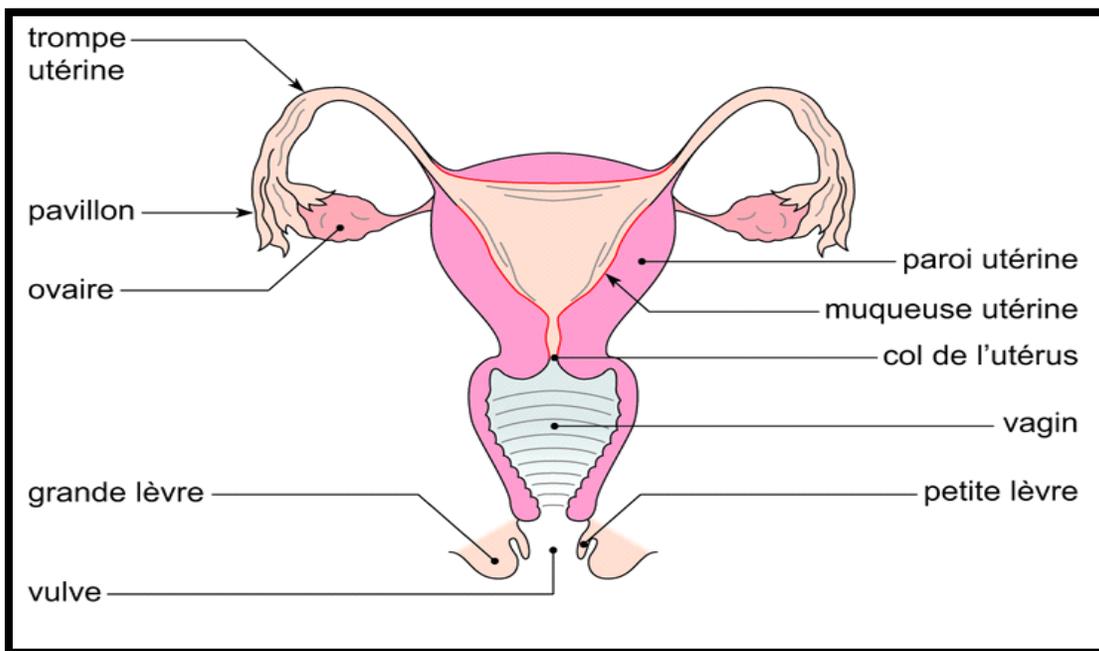


Figure 1. Appareil génital féminin en coupe frontale [8].

2. L'ovaire

L'ovaire est un organe pair situé de part et d'autre de l'utérus, il est responsable de la production des gamètes féminins mais aussi la sécrétion des hormones sexuelles féminines qui aide la fille à développer les caractères spécifiques de la femme adulte. Il assure également la nidation de l'œuf en état de grossesse [2w].

2.1 Anatomie

La forme de l'ovaire est approximativement celle d'une amande placée dans la cavité pelvienne, chaque ovaire est maintenu en place par une série de ligaments fixés à l'utérus d'une part et à la paroi du bassin d'une autre part [7].

A la naissance, l'ovaire est aplati de $1 \times 0.20 \times 0.4$ mm pesant moins de 1 gramme, leur forme et leur taille change au cours de la vie d'une femme. Cette variation est due à l'accumulation dans le cortex de follicules et l'augmentation de la taille de ces follicules [9].

Vers 11 à 12 ans, les deux ovaires sont de taille identique et leur morphologie identique à celle d'une femme adulte. Chez cette dernière la taille moyenne des ovaires est d'environ $3.5 \times 2 \times 1$ cm [2w].

Les ovaires ont une couleur blanche rosé et lisse avant la puberté. A cause des cicatrices consécutives dues à la rupture des follicules ovariens, ils deviennent bosselés. Après la ménopause ils redeviennent lisses [2w].

2.2 Histologie

Les deux ovaires sont constitués d'une couche épithéliale sous cette dernière se trouve une couche conjonctive dense responsable de production de différents hormones stéroïdes c'est le stroma [9,10].

Ils comportent deux régions distinctes :

- la zone corticale est la région la plus externe formée de fibres du tissu conjonctif et un grand nombre de cellule de stroma. On trouve aussi des follicules ovariens qui contiennent des ovocytes [11].
- la zone médullaire est la région la plus interne, formée des tissus fibreux élastiques très riche en vaisseaux sanguins, nerfs et quelques muscles lisses (Figure 2) [12].

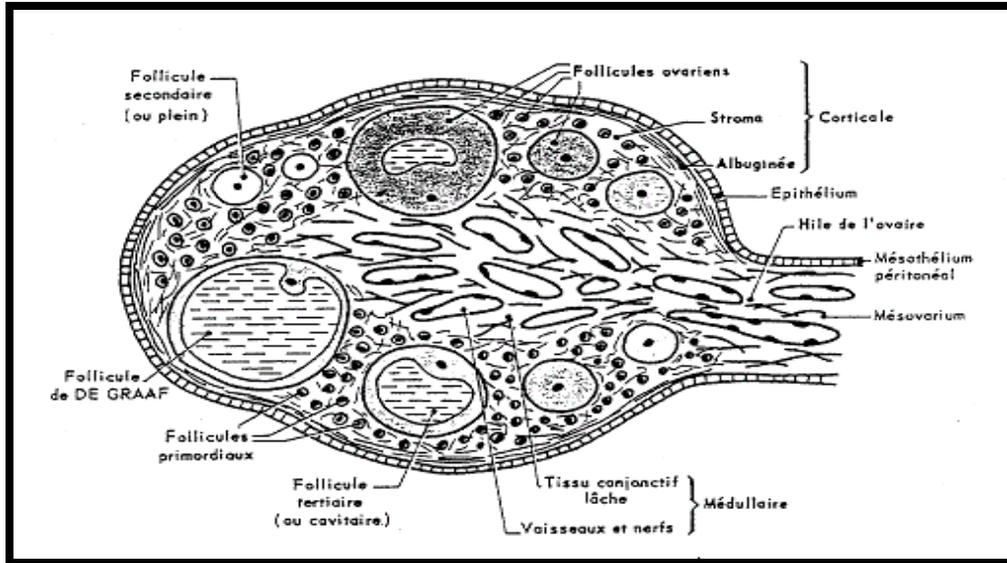


Figure 2. Schéma d'une coupe d'ovaire [13].

3. Physiologie

Les ovaires sont des gonades femelles sexuelles qui assurent 3 fonctions :

- la gamétogenèse : fonction exocrine correspondant à la production des ovocytes ;
- la folliculogénèse : c'est au sein des follicules où on aura maturations et croissances des ovocytes ;
- la sécrétion ou synthèse des hormones sexuelles : progestérones, œstrogènes et les androgènes.

3.1 Ovogenèse

Ensemble des phénomènes qui concourent à la formation des ovules issue d'une intense multiplication cellulaire [14]. Pendant la vie intra utérine l'ovogenèse comprend 2 phases :

Du 7^e mois de la vie fœtale à la puberté : à partir du 7^e mois de grossesse, les ovogonies subissent une maturation pour donner naissance aux ovocytes des premiers ordres ($2n=46$) entourés par des follicules ovariens sans aucune modification jusqu'à la puberté [14].

A la puberté : durant chaque cycle menstruel, les ovocytes ($2n$) vont donner des ovocytes à 23 chromosomes. Ces dernières subissent une méiose ; au moment de l'ovulation on aura une expulsion.

Contrairement à ce qu'on observe chez l'homme, la chaîne de production des cellules reproductrices de la femme n'est pas un phénomène continu et qui dure toute la vie.

La femme naît avec une réserve définitive de cellules germinales qui va être grignotée à chaque nouveau cycle ovarien, et ceci jusqu'à l'épuisement total du stock, à la ménopause.

L'ovogénèse est la formation des gamètes femelles ou ovules. Celle-ci débute très tôt dans la vie d'une femme. C'est à la quinzième semaine de la vie embryonnaire que l'ovogénèse débute par la multiplication des ovogonies ($2n$) ou cellules souches. Cette multiplication très active par mitoses se poursuit jusqu'au septième mois de la vie fœtale pour aboutir à la constitution d'un stock total d'environ 7 millions d'ovogonies. Les ovocytes I, ainsi obtenus, ne finissent pas cette division mais sont bloqués à la fin de la prophase I [4w].

La méiose ne reprendra que pour les ovocytes I des follicules de De Graaf (un seul follicule par cycle de 28 jours) suite au pic de LH (hormone lutéinisante), on obtiendra des ovocytes de deuxième ordre ou ovocytes II. De nouveau, ceux-ci sont bloqués au stade métaphase II. Il faut une fécondation par un spermatozoïde pour que l'ovocyte II finisse sa 2ème division de méiose [4w].

3.2 La folliculogénèse

C'est l'ensemble des processus responsables de la croissance et la maturation des follicules primordiaux aux follicules mûres. La croissance folliculaire strictement parallèle avec la croissance ovocytaire si on parle de durée et cinétique.

Contrairement à l'ovogénèse qui a un caractère cyclique, la folliculogénèse a un caractère continu, elle débute à partir de la 15ème semaine embryonnaire jusqu'à la ménopause. Dès la vie embryonnaire (environ 20 semaines) on a 7 millions de follicules. A la naissance on 'a 2 millions mais à la puberté seulement 400.000 follicules, tout ça due à l'atrophie folliculaires [4w].

La maturation du follicule ovarien au cours du cycle menstruel est stimulée par les gonadotrophines secrétées par l'antéhypophyse. La FSH (hormone folliculaire stimulante) et LH.

Il existe différents types de follicules, correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure. Ce sont chronologiquement le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire, le follicule tertiaire (pré-antral puis cavitaire), le follicule mûr ou follicule de Graaf. Chaque follicule contient un ovocyte I bloqué au stade prophase de la première Méiose. A partir de follicules primordiaux, quiescents, la folliculogénèse aboutira à la formation du follicule pré ovulatoire de De Graaf [4w].

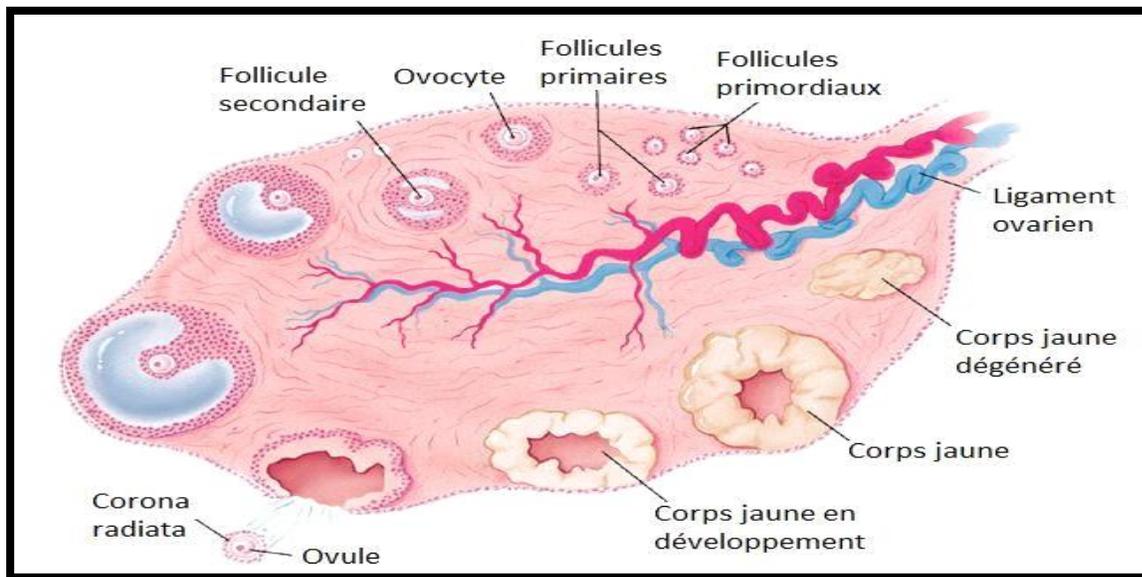


Figure 3. Schéma représente les différents stades de folliculogénèse [15].

3.3 Synthèse des hormones sexuelles féminines

Les ovaires font partie du système endocrinien par la synthèse de 3 types d'hormones sexuelles : progestérone, œstrogène, androgènes.

3.3.1 Œstrogène

Les œstrogènes comprennent 3 types :

L'œstrone (E1), l'œstradiol (E2) et l'œstral (E3)

Ces 3 œstrogènes naturels font parties des hormones que les follicules ovariens secrètent durant le cycle menstruel, ils servent à :

- développement et maintien des caractères sexuels secondaires de la femme ;
- préparation du col de l'utérus et la glaire cervicale pour permettre le passage des spermatozoïdes dans la cavité utérine [4w].

L'œstradiol est la principale hormone féminine sexuelle secrétée durant le cycle ovarien par les cellules Granulosa. Il joue un rôle crucial dans la folliculogénèse [16].

3.3.2 La progestérone

C'est une hormone secrétée en phase du cycle ovarien par les cellules de Granulosa du corps jaune. Son rôle principal est la préparation de l'utérus à l'implantation de l'œuf fécondé [16].

3.3.3 L'androgène

Les androgènes sont produites par les ovaires et les surrénales, responsables du développement de caractères sexuelles féminines. Parmi les principales androgènes « androsténone » [17].

4. Régulation du cycle hormonale

La régulation du cycle menstruel et de l'ovulation étroitement intriquée, les deux phénomènes sont sous la dépendance de 3 régions anatomiques :

- l'hypothalamus qui agit en libérant la GnRH (gonadolibérine) ;
- l'hypophyse qui assure le fonctionnement ovarien en produisant des polypeptides : FSH et LH. Donc GnRH stimule la libération de FSH et LH par l'hypophyse, dans des proportions définies ; son action sur l'hypophyse se fait grâce aux récepteurs spécifiques ;
- les ovaires qui agissent en secrétant des hormones stéroïdes : progestérone et œstrogène ;
- la coordination est assurée par un système de rétrocontrôle dont l'élément principal est l'œstradiol [17].

4.1 Principales actions de FSH

L'hormone joue un rôle important dans la sélection du follicule dominant par acquisition des récepteurs pour LH et en présence d'enzyme appelé « aromatase » augmente la concentration d'œstrogène par la transformation de la testostérone en œstradiol au sein du follicule. Elle stimule aussi la prolifération des cellules de la granulosa, le FSH est inhibée au niveau de l'hypothalamus hypophysaire par l'œstradiol (rétrocontrôle) et l'inhibine [18].

4.2 Principales actions de LH

L'hormone LH stimule la production des androgènes (androsténone et testostérone) par les cellules de la thèque. Elle joue un rôle important dans l'ovulation car c'est le pic de celle-ci qui provoque ça. Mais aussi au maintien du corps jaune [18].

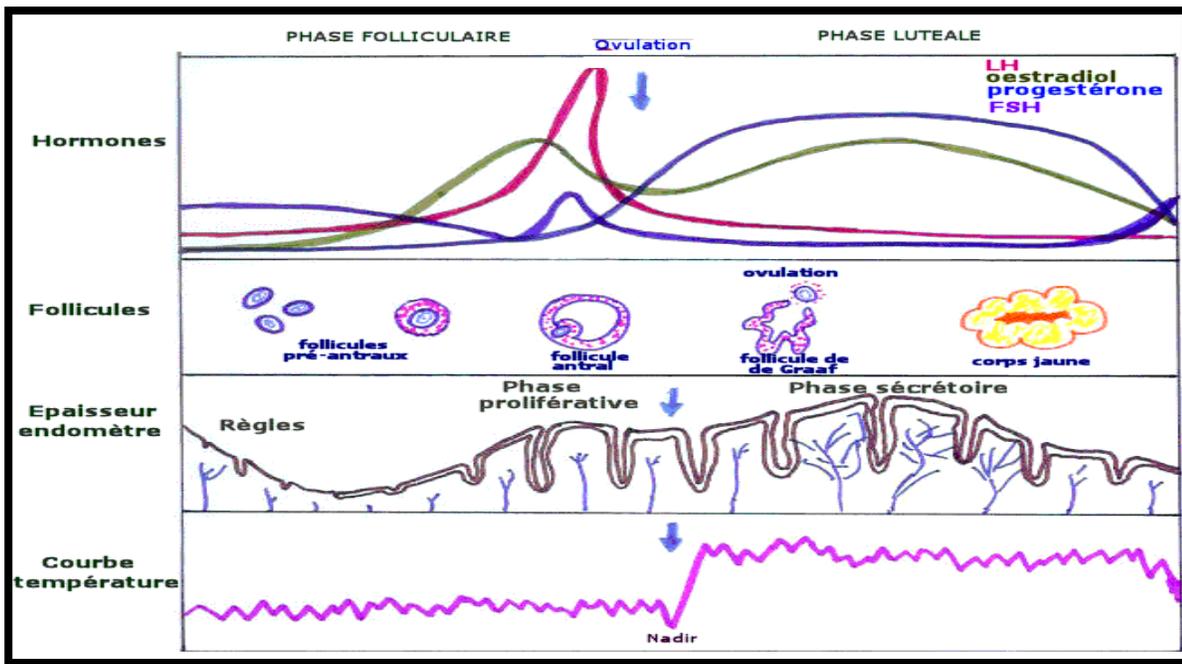


Figure 4. Variation des hormones au cours du cycle ovarien [19].

CHAPITRE 2.

Le cancer de l'ovaire

1. Le cancer

Toute cellule a la capacité de se multiplier pour que le corps humain puisse grandir et que les nouvelles cellules remplacent celles qui sont détruites. Donc la multiplication est indispensable à la vie. Mais ce n'est pas toujours le cas, il arrive des fois que les cellules entament une multiplication anarchique qui donne naissance à plusieurs modifications d'une part et l'incapacité de l'organisme de réparer les erreurs d'une autre part. Ces cellules qui subissent ces changements sont anormales [20].

Il faut une accumulation de plusieurs modifications avant qu'une cellule devienne cancéreuse, ce processus est lent et peut prendre plusieurs années pour former une masse cellulaire qu'on appelle une tumeur [21].

Il existe un grand nombre de cancers très différents tant au niveau de la localisation d'organe touché (cancer d'ovaire, cancer de sein, cancer de poumon ...etc.). Les cellules tumorales ont tendance à migrer vers d'autres parties, on parle alors de métastase [20].

2. Le cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est une maladie de l'appareil génital féminin, il évolue sournoisement sans signe d'alerte car l'ovaire se trouve profond dans la cavité abdominale et les symptômes se manifestent souvent à un stade avancé [20].

Le cancer de l'ovaire correspond à une masse de cellules, anormales dépourvues de leur capacité de réparation des erreurs mais aussi leurs proliférations anarchiques [5w].

Le cancer peut se développer soit sur ovaire soit sur les deux, il reste limité à la cavité abdominale ainsi les cellules cancéreuses peuvent aussi se propager, on parle de métastase [22].

Les sécrétions hormonales de l'ovaire sont contrôlées par l'hypothalamus- hypophyse gonadotrope qui assure le bon fonctionnement de cette fameuse glande cependant, des modifications pathologiques retentissant sur le fonctionnement ovaire, soit une accélération avec élévation préférentielle de LH soit ralentissement avec élévation de la FSH, dans le premier cas une sécrétion accrue d'androgène (syndrome des ovaires micro

poly kystiques) aromatisation excessive des androgènes en œstrogènes dans le second [23].

Le plus souvent la tumeur de l'ovaire apparaît à sa surface sous la forme d'un kyste qui s'accompagne d'une accumulation de liquide, c'est l'ascite c'est pourquoi le ventre est gonflé [24].

3. Les différents stades du cancer de l'ovaire

Pour bien déterminer le traitement du malade, il faut préciser le stade de cancer pour connaître le degré d'extension dans l'organisme. C'est pourquoi les spécialistes prennent en compte la localisation de la tumeur et si la tumeur touche d'autres organes.

En fonction de ces critères, le cancer est classé dans l'un des stades définis par la fédération internationale de la gynécologie obstétrique (FIGO) et par le système international Tumeur Nod métastase (TNM) [6w].

4. Les types de cancer ovarien

Il existe différents types de cancer de l'ovaire classifié en fonction du type de cellule à partir duquel ils se développent. On classe habituellement les tumeurs de l'ovaire en fonction de la structure normale qu'elle reproduit : épithélium de surface, cordons sexuels/stroma et cellules germinales [25].

Un petit nombre de tumeurs de l'ovaire sont appelées « tumeurs frontières ». Les médecins utilisent parfois le terme anglais border line. Décrites pour la première fois en 1929, les tumeurs borderline de l'ovaire, ou “tumeurs à faible potentiel de malignité”, sont définies par des caractéristiques histopathologiques intermédiaires entre les tumeurs bénignes et malignes [26].

4.1 Cancer de l'ovaire épithélial

C'est le type le plus courant du cancer de l'ovaire (environ 90 % des cas). Il se développe dans les cellules qui tapissent l'intérieur (ou épithélium) des ovaires. Il existe des sous-types distincts du cancer de l'ovaire épithélial et les recherches suggèrent qu'ils

devraient être considérés comme des types de cancer distincts plutôt que comme une seule et même maladie [27].

Les différents types histologiques de tumeur épithéliale seront présentés selon leurs fréquences, en commençant dans chaque catégorie par les moins agressives.

4.1.1 Les tumeurs séreuses

Les tumeurs séreuses peuvent être de haut ou de faible degré de malignité. Les tumeurs séreuses de l'ovaire épithélial de haut degré de malignité constituent le sous-type le plus courant du cancer de l'ovaire épithélial et représentent jusqu'à 70 % de tous les cas de cancer de l'ovaire. Selon des recherches récentes, la majorité des tumeurs séreuses de haut degré de malignité débutent dans les trompes de Fallope, et non dans les ovaires. Environ le quart des femmes canadiennes atteintes de ce type de cancer de l'ovaire présentent une anomalie héréditaire des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Les tumeurs séreuses de cancer de l'ovaire épithélial de faible degré de malignité constituent le type de cancer de l'ovaire le moins courant. C'est pourquoi la connaissance de ce type de cancer de l'ovaire est très limitée [7w].

4.1.2 Carcinomes à cellules claires

Il s'agit du deuxième type de cancer de l'ovaire le plus courant. Il touche environ 10 à 13 % des femmes ayant reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire. Il est souvent associé à l'endométriose.

4.1.3 Tumeurs endométrioïdes

Il s'agit du troisième type de cancer de l'ovaire le plus courant. On croit qu'il est attribuable à l'endométriose.

4.1.4 Tumeurs mucineuse

Elles touchent environ 4 % des femmes ayant reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire.

4.1.6 Tumeurs non différenciées ou non classifiées

Dans ces cas de cancer de l'ovaire, il est impossible de déterminer l'origine des cellules tumorales parce qu'elles ne sont pas très développées.

4.1.7 Tumeurs ovariennes à la limite de la malignité

Ces tumeurs sont moins susceptibles d'être malignes. Elles touchent en général les femmes plus jeunes, sont associées à un meilleur taux de guérison que les autres types de tumeurs et sont enlevées simplement par une opération.

4.2 Cancer de l'ovaire des cellules germinales

Les cancers ovariens des cellules germinales sont très rares observés chez les adolescents et chez les femmes jeunes. Environ 5 à 10 % des cas de cancer de l'ovaire de ce type débutent dans les cellules germinales c'est-à-dire les cellules destinées à former des ovules. Ces tumeurs sont extrêmement chimio sensibles et même si elles sont découvertes à un stade avancé. Elles peuvent être suivies par le taux sérique des marqueurs tumoraux Alpha -Foeto Protéine(AFP) et le Gonadotrophine Chorionique humaine(HCG) [28].

4.2.1 Dysgerminome ou séminomes

Il présente environ un tiers de tous les cancers ovariens. Ce sont les tumeurs malignes les plus fréquentes dans ce groupe avec 50%. Il est bilatéral dans 10% à 20 % des cas ce qui le distingue des autres tumeurs germinales malignes (TGM). Se caractérise par une sécrétion modérée d'HCG et une élévation de Lactate déshydrogénase(LDH). L'âge moyen d'apparition est de 16ans [29].

4.2.2 Tumeurs du sac vitellin

Les tumeurs du sac vitellin ou tumeurs du sinus endodermique sont les plus agressives des TGM et peuvent se présenter avec des localisations péritonéales, ganglionnaires ou des métastases à distance (foie, poumon...). La tumeur au diagnostic est généralement infiltrant et volumineuse. La présentation radiologique est celle d'une volumineuse tumeur solide avec des territoires kystiques de taille variable et des calcifications en cas de contingent tératomateux mature associé [30].

4.2.3 Carcinome embryonnaire et poly embryome

Le carcinome embryonnaire est une forme rare composée de cellules épithéliales ressemblant à celles du disque embryonnaire. Typiquement, cette lésion est associée à d'autres types histologiques au sein d'une TGM mixte. 60% de ces tumeurs sont hormono-sécrétantes et peuvent conduire à un tableau de puberté précoce. Le poly embryome est une tumeur rare, très agressive, histologiquement composée de corps embryoides ressemblant au stade précoce de l'embryon [31].

4.2.4 Choriocarcinome non gestationnel

Les choriocarcinomes primitifs sont très rares chez les femmes en période d'activité génitale. Les choriocarcinomes ovariens peuvent également être liés à une localisation ovarienne d'un choriocarcinome utérin ou à la transformation d'une grossesse extra-utérine.

Cette tumeur secrète de l'HCG en grande quantité. Chez la fille pré-pubertaire, plus de la moitié des cas sont révélés par une pseudo-puberté précoce. Après la ménarche, la présentation clinique peut simuler une grossesse extra-utérine [32].

4.2.5 Tératome immature

Le tératome immature est principalement observé autour de l'âge de 18 ans. Il s'agit d'une tumeur volumineuse, unilatérale, principalement solide mais pouvant contenir des territoires kystiques et/ou hémorragiques et/ou nécrotiques. La tumeur est composée de tissu embryonnaire immature en quantité variable, principalement neuro-ectodermique. La classification de Norris basée sur la quantité de tissu neuro-ectodermique immature est utilisée pour grader la tumeur. Des localisations péritonéales ou hépatiques sont possibles.

La présentation radiologique est celle d'une masse principalement solide contenant des formations kystiques de taille variable et des calcifications liées à un contingent de tératome mature quasiment systématiquement associé [33].

4.2.6 TGM mixtes

Les TGM mixtes représentent 20% des TGM. La plus fréquente est l'association d'un dysgerminome et d'une tumeur du sac vitellin, mais toutes les combinaisons entre les différents types histologiques sont possibles. La présentation radiologique dépend des différents contingents contenus dans la tumeur [30, 31].

4.2.7 Gonadoblastome

Le gonadoblastome est une tumeur rare, mixte (stromale et germinale), développée sur des gonades dysgénétiques de patientes de phénotype féminin mais possédant du matériel chromosomique issu de l'Y, comme dans le syndrome de Turner [30,31].

4.2.8 Syndrome du tératome évolutif

Ce syndrome correspond à une situation clinique particulière : la croissance du volume tumoral au cours ou après le traitement par chimiothérapie d'une TGM alors que les marqueurs tumoraux diminuent. Il est observé dans 2 à 7% des TGM non séminomateuses [34.35].

4.3 Tumeurs des cordons sexuels /stroma

Elles représentent environ 6 à 7 % des cancers de l'ovaire. Elles sont classées en quatre groupes. Bien souvent, ces tumeurs ont une présentation morphologique suffisamment typique, mais dans certains cas, elles peuvent être confondues avec des tumeurs épithéliales comme les adénocarcinomes endométrioides ou les adénocarcinomes de type séreux. Ces tumeurs expriment les cytokératines ainsi la synthèse des hormones (œstrogènes, androgènes, corticoïdes). C'est pourquoi elles sont généralement fonctionnelles [36].

4.3.1 Tumeurs de la granulosa

Les cellules composant ces tumeurs ont l'aspect des cellules situées dans les follicules ovariens autour des cellules germinales. Ce sont les plus fréquentes des tumeurs des cordons sexuels/stroma [37]. Elles se divisent en deux sous types :

4.3.1.1 Les tumeurs de la granulosa de type adulte

Elles se manifestent chez les femmes ménopausées qui représentent des signes d'hyperoestrogénie, elles représentent 95% des tumeurs de la granulosa. Les cellules qui les composent sont caractérisées par des incisures nucléaires, ce type est souvent découvert dans 80% des cas à un stade I [38].

4.3.1.2 Les tumeurs de la granulosa de type juvénile

Elles sont beaucoup plus rares que les formes adultes et ne représentent que 5% des tumeurs de la granulosa, ce type s'observe avant la puberté et il est alors responsable de pseudo-puberté précoce [39].

4.3.2 Tumeurs fibro-thécales

Les tumeurs de ce groupe sont composées d'un mélange en quantités variables de fibroblastes et de cellules thécales. Ces tumeurs surviennent en général chez des femmes ménopausées et elles sont unilatérales. La majorité d'entre elles a un comportement bénin. La seule tumeur maligne de ce groupe est le fibrosarcome. Il se différencie du fibrome par une forte cellularité.

4.3.3 Tumeurs de Sertoli-Leydig

Ces tumeurs comportent en proportion variable des cellules de Sertoli, des cellules de Leydig. Dans ce groupe, les tumeurs de Sertoli sont presque toujours bénignes. En revanche, ce n'est pas le cas des tumeurs de Sertoli-Leydig à proprement parler qui surviennent principalement entre 25 et 35 ans et sont unilatérales dans 97% des cas. Dans 50% des cas, elles s'accompagnent de manifestations endocriniennes. Ces tumeurs sont

classées en fonction du degré de différenciation tubuleuse de la composante sertolienne. L'absence de différenciation, seraient aussi en faveur d'une évolution métastatique, Il existe une forme particulière de tumeur de Sertoli-Leydig dite rétifforme qui se voit dans des tumeurs moyennement à peu différenciées et dont le diagnostic est difficile car elle ressemble à un adénocarcinome séreux. Des évolutions métastatiques ont été rapportées dans 25% des cas pour ce type de tumeur.

4.3.4 Tumeurs à cellules stéroïdiennes

Ces tumeurs sont faites à plus de 90% par des cellules produisant des hormones stéroïdiennes. Seul un tiers des tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision sont malignes. Elles surviennent le plus souvent chez des femmes en période d'activité génitale et peuvent s'accompagner de manifestations endocriniennes androgéniques.

5. Les facteurs de risques

Il existe certains facteurs qui augmentent le risque d'avoir ou survenue du cancer de l'ovaire, mais on ne possède pas suffisamment de preuves pour affirmer qu'ils sont des facteurs de risque connus. On doit faire plus de recherches pour clarifier le rôle de ces facteurs dans le développement du cancer. Les facteurs de risque sont habituellement classés du plus important au moins important. Mais dans la plupart des cas, il est impossible de les classer avec une certitude absolue [39].

5.1 L'âge

Les cancers se développent à partir de cellules qui ont accumulé des altérations génétiques (mutations) au fil de temps. Une femme âgée qui a accumulé un grand nombre de mutations génétiques au cours de sa vie a plus de risque de développer un cancer de l'ovaire qu'un sujet jeune. Ainsi, l'âge moyen au diagnostic est de 65ans [40].

5.2 Les facteurs familiaux

Il existe environ 5% à 10% des cas de ce cancer ont une prédisposition génétique majeure [41]. Donc le risque d'avoir ce type de cancer augmente lors que les femmes ayant des antécédents familiaux ou d'autres types de cancers tel que : cancer de sein, de

l'intestin, de la thyroïde..... [42]. Des mutations familiales de certains gènes, *BRCA1* et plus rarement *BRCA2*, sont connues pour prédisposer fortement à ce cancer, avec un âge de survenue plus précoce (avant 50 ans). L'altération de ces gènes est également responsable d'une prédisposition au cancer du sein [43].

5.3 Les facteurs de risques hormonaux

Les hormones gonadotropes (FSH- LH) agissent sur les fonctions de gonades femelles et surtout sur le processus de l'ovulation, les taux faibles de FSH ou les taux élevés d'androgènes entraînent une rupture répétée de l'épithélium de l'ovaire et pourrait ainsi augmenter le risque d'une transformation malignes [44].

Il existe certains traitements de l'ovulation qui provoquent l'apparition du cancer de l'ovaire comme l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs (THS); ainsi l'utilisation des œstroprogestatifs peut augmenter le risque [45].

5.4 Facteurs liés à l'environnement et au mode de vie

Les variations internationales des taux d'incidence de ce cancer indiquent que le mode de vie ou des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle dans la survenue de ce cancer. Une forte corpulence ou une consommation élevée de graisses et protéines animales augmenteraient le risque de cancer de l'ovaire [46].

Des facteurs environnementaux pourraient également jouer un rôle dans l'apparition d'un cancer de l'ovaire. Les différents agents environnementaux et professionnels qui pourraient constituer des facteurs de risque sont : les solvants et produits dérivés, les poussières minérales de type fibres vitreuses synthétiques, les pesticides... Mais ces derniers facteurs de risque ne sont pas clairement établis.

5.4 Obésité

Elle est due à une haute consommation des graisses et protéines qui augmentent le risque d'avoir le cancer d'ovaire ; mais on peut diminuer ce risque par l'activité physique [8w].

5.5 Aucune grossesse

Les femmes qui n'ont jamais été enceintes sont plus susceptibles d'être atteintes d'un cancer de l'ovaire que les femmes qui ont déjà été enceintes. Les chercheurs ne savent pas exactement si ce risque plus faible est attribuable aux hormones présentes lors de la grossesse, ce qui peut avoir un effet protecteur. Ils ne savent pas vraiment non plus si le risque plus élevé des femmes n'ayant jamais été enceintes est lié aux facteurs qui pourraient faire en sorte qu'il leur est difficile de tomber enceinte. Le risque de cancer de l'ovaire est également plus élevé chez les femmes qui n'ont jamais donné naissance à un enfant (nullipare) [20].

6. Les symptômes

L'expression « tueur silencieux » signifie que le cancer de l'ovaire est capable de se développer jusqu'à un stade avancé, sans qu'aucun symptôme évocateur ne se soit manifesté. Les symptômes d'un cancer ovarien apparaissent généralement à un stade avancé de la maladie [47].

C'est le gros problème du cancer de l'ovaire. Le quasi absence de symptômes au début de la maladie, ce qui explique la détection tardive dans bien des cas. Les symptômes du cancer de l'ovaire ressemblent à ceux d'autres maladies, gynécologiques ou non, qui ne sont pas des cancers ; ceci rend son diagnostic difficile. Les principaux symptômes du cancer de l'ovaire sont :

- Une sensation de poids au niveau du ventre ;
- Une augmentation du volume de l'abdomen liée soit au développement de la tumeur Soit à la présence d'ascite ;
- Des douleurs pelviennes liées à l'ascite et à l'atteinte d'une partie du péritoine ;
- Une douleur aiguë liée à certains mouvements qui déplacent la tumeur ;
- Des troubles digestifs (perte d'appétit, nausées, diarrhée ou constipation, gaz, ballonnements abdominaux, digestion difficile, sensation de satiété rapide même après un repas léger, sensation de ventre dur) ;
- Des signes de compression de l'appareil urinaire (envies fréquentes d'uriner, fuites des urines lors d'efforts ou en toussant, etc.) [20].

7. Diagnostic

La particularité des cancers ovariens repose sur le caractère silencieux responsable d'un retard de diagnostique ce qui reste encore difficile [48].

Afin d'améliorer le pronostic des patientes par une prise en charge précoce. Des méthodes de dépistage systématique incluant un dosage de CA125, l'examen clinique et l'échographie [49].

Un gynécologue ou par fois un gastroentérologue mettre en évidence l'existence d'un cancer de l'ovaire. Après un interrogatoire le médecin réalise un examen clinique qui va leur aider à orienter son diagnostic. L'examen clinique comprend quatre éléments :

- un examen gynécologique complet qui inclut un toucher vaginal et un toucher rectal pour palper les ovaires ;
- une palpation de l'abdomen ;
- une palpation des ganglions ;
- un examen général qui comprend un examen de sein.

Mais, certaines anomalies ne sont pas palpables par conséquent le médecin demande des examens complémentaires. la radiographie, l'échographie, la TDM, l'IRM en fin la cœlioscopie [20].

Pour la moitié des patientes dans le cancer est en stade I et chez 90% des patientes dans le cancer est en stade avancé la concentration de la CA125 est élevé, une surveillance clinique et échographique ainsi que le dosage de CA125 doit être réalisé à un intervalle variable, allant d'un à six mois après le traitement initial [50].

8. Traitement

Au moment où des symptômes tels que distension abdominale et des douleurs qui surviennent, le cancer de l'ovaire a progressé au-delà de stade précoce le traitement de l'ovaire comprend la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie [51].

8.1 Le traitement locorégional

Ce traitement utilisé pour traiter la tumeur ou elle est située. Soit par la chirurgie soit par la radiothérapie [52].

8.1.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement essentiel, elle permet d'affirmer le diagnostic ainsi une cytoreduction maximale [53].

Le traitement chirurgical est souvent accompagné par d'autre traitement comme la chimiothérapie. Mais d'abord la chirurgie commence par une cœlioscopie, cette intervention chirurgicale consiste à examiner les organes génitaux à l'aide d'une fibre optique de quelques millimètres de diamètres. Elle permet de visualiser la cavité abdominale, l'introduction de l'appareil pratique des petites incisions près du nombril puis des prélèvements sont examiner au microscope, en fin en fonction de ce que le médecin découvre il adapte la chirurgie au cours de l'opération. [20]

8.1.2 La radiothérapie

La radiothérapie consiste l'un des traitements complémentaires possible des cancers ovariens dans le cadre d'une stratégie thérapeutique pluridisciplinaire. Il y'a la radiothérapie externe et la curiethérapie isotopique leur objectif et de contrôler la maladie. Elle consiste à diriger des rayons sur la région de la tumeur. [54]

8.2 Le traitement systématique

Est utilisé afin d'attendre et de détruire les cellules cancéreuses, comme la chimiothérapie.

8.2.1 La chimiothérapie

La chimiothérapie agit sur les cellules cancéreuses sous l'influences des médicaments dit antis tumoraux elle vise soit à déterminer les cellules anormales soit en les empêchant de se multiplier [55].

Elle est utilisée dans les cas où la maladie est avancée le cancer de l'ovaire est traité par la chimiothérapie le plus souvent par l'utilisation de cisplatine ou le carpolatine, le paclitaxel et la topotécan sont utilisé pour les cancers métastasiques.

8.3 Le traitement adjuvant

C'est le traitement administré aux patientes qui n'ont plus de cancer après la chirurgie pour détecter les signes de rechute du cancer ovarien [56].

8.4 Thérapie anti-angiogénique contre le cancer de l'ovaire

A un stade avancé du cancer ovarien le risque de rechute est possible, un nouveau traitement est mis en place peut retarder cette rechute jusqu'à 50 % plus longtemps [9w].

Ce traitement est basé sur le mode d'action du bevacizumab, une tumeur à besoin d'oxygène et de nutriments pour se développer ceux – ci sont apportés par les vaisseaux sanguins. Mais comme les tumeurs ont tendance à croître rapidement. Elles fabriquent elle-même des vaisseaux sanguins par produisant de facteurs de croissance (VEGF). Le bevacizumab est une protéine très spécifique qui se lie de façon ciblée à ces facteurs de croissance et l'inactive, ce qui permet de freiner la fabrication de nouveaux vaisseaux sanguins par la tumeur et donc aussi sa croissance. Le bevacizumab est associé à la chimiothérapie classique (carboplatine+paclitaxel).

9. Prévenir les cancers ovariens

Avant d'être opérée, il faut toujours passer par un examen au plan gynécologique et général et bénéficier des examens suivants :

- Une prise de sang pour le dosage d'un marqueur appelé CA125 ;
- Un scanner pelvi abdominal précocement ;
- Une échographie pelvienne et abdominale ;
- Pendant la période de traitement par radiothérapie, il est recommandé d'éviter tout produit cosmétique à l'endroit où sont dirigés les rayons en respectant les conseils donnés par le radiothérapeute. Il est conseillé de porter des vêtements amples, de préférence en coton, d'éviter d'exposer la zone traitée aux rayons du soleil ;
- La radiothérapie peut provoquer une inflammation de la vessie, appelée cystite. De façon préventive, il est recommandé de boire beaucoup d'eau.

Il existe des équipes travaillent sur la prévention des cancers de l'ovaire : l'une d'elles étudie le rôle des polluants environnementaux dans la formation des métastases.

Des études sont aussi en cours pour comprendre l'importance de certains gènes BRCA 1et2 dans la prédisposition aux cancers de l'ovaire. Ils cherchent à améliorer le diagnostic des cancers de l'ovaire en développant par exemple des techniques d'imagerie de pointe pour mieux visualiser les tumeurs de l'ovaire.

Tout ça dans le but de permettre un diagnostic plus précoce des cancers de l'ovaire et ainsi une nette amélioration du pronostic des patientes [57].

CHAPITRE 3.

Génétique de cancer ovarien

1. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien

Entre 5 à 10 % de tous les cancers de l'ovaire sont supposés être la conséquence des gènes de prédisposition, dont 2 à 3 % dus à *BRCA1* et *BRCA2*. C'est donc une situation rare [58].

Les Cancers de l'ovaire peuvent présenter des anomalies génétiques somatiques (mutation ou hyper méthylation) qui ont une influence sur leur sensibilité au traitement et sont différentes en fonction du type de tumeur [59].

Les mutations de ces gènes sont responsables soit de la suppression d'un effet protecteur, soit de la promotion de l'effet oncogène respectivement [60]. Les cancers de l'ovaire dus à *BRCA1* ou *BRCA2* ne diffèrent des cancers sporadiques que par leur jeune âge de survenue, mais rarement avant 40 ans; et une sous-représentations des tumeurs mucineuse [61]. À noter que des tumeurs « borderline » [62], ainsi qu'un carcinome à cellules transitionnelles ont été décrites chez des patientes *BRCA1* [63].

Si la survie du cancer de l'ovaire paraissait meilleure dans les premières études [60]. Ces résultats sont maintenant controversés [63]. En plus, les patientes peuvent développer un carcinome séreux primitif du péritoine non distinguable histologiquement d'un carcinome séreux ovarien même après ovariectomie [60].

Quoiqu'il en soit, les types de cancer sont différents pour une mutation dans des familles différentes et dans une même famille ; ce qui suggère l'implication de gènes « modificateurs ». Il pourrait s'agir de polymorphismes situés dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* [64,65].

1.1 Les gènes *BRCA*

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont été clonés respectivement en 1994 et 1995. Le gène *BRCA1* est codé par le chromosome 17 (17q21) et comporte 22 exons. Il code pour une protéine nucléaire de 1863 acides aminés (220kDa) [66].

Le produit protéique responsable de la réparation des lésions de l'ADN, l'ubiquitination (une modification post-traductionnelle des protéines, responsable notamment de leur routage vers le protéasome qui les dégrade) [67].

Le gène BRCA2 est codé par le chromosome 13 (13q 12-13) et comporte 26 exons Il code pour une protéine nucléaire constituée de 3418 acides aminés (380kDa) [68]. Ayant La fréquence et l'âge de survenue des cancers ovariens chez les femmes porteuses de mutations de BRCA1 ou BRCA2 sont actuellement basés sur les données de la Méta-analyse [68].

Ils sont caractérisés par la survenue précoce (à partir de 40 ans pour BRCA1 et 45-50 ans pour BRCA2) Chez les porteuses de mutations de *BRCA1* et *BRCA2* (séreux : 67 %, mucineux : 1 % endométrioïdes, 12 %, cellules claires : 2 %) et diffère peu dans sa répartition des types observés dans la population générale : cystadénocarcinome séreux (42 %) endométrioïdes (15 %), mucineux (12 %), carcinome à cellules claires (6 %) [69].

1.2 La fonction des gènes BRCA

Les gènes BRCA jouent un rôle important dans la régulation de la transcription et dans le remodelage de la chromatine ainsi leurs implications dans la répartition des lésions de l'ADN ; Ils sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et le maintien de la stabilité génomique [70].

1.3 Mutation fréquentes de gènes BRCA

La grande majorité des mutations se sont des mutations délétionnelles qui donnent naissance aux protéines tronquées (Figure 5) [71]. Les mutations siégeant dans la partie proximale de BRCA1 avant exon 13, elle va donner une grande incidence de cancer ovarien. Pour BRCA2, On observerait une prédominance de cancer de l'ovaire pour les mutations impliquant l'exon11 [72].

Si l'un de vos parents a un gène BRCA1 ou BRCA2 défectueux, il y a une chance de 50% que vous pouvez hériter de leur copie défectueuse et une probabilité de 50% que vous pouvez hériter de leur copie normale. Si vous héritez d'une copie défectueuse, chacun de vos enfants a une chance d'hériter auprès de vous de 50%. Ces mutations sont héritées dans un mode autosomique dominant. C'est ce qu'on appelle une mutation de lignée germinale.

Les personnes porteuses d'une mutation germinale hétérozygote du gène BRCA1 ou BRCA2 ont un risque augmenté de développer un cancer d'ovaire jusqu'à de 70ans de 15 à 40%. Lorsqu'une cellule hétérozygote pour BRCA perd son unique allèle fonctionnel au cours d'un accident évolutif qui provoque l'instabilité génétique ce qui explique le potentiel carcinogénique de cette mutation [10w].

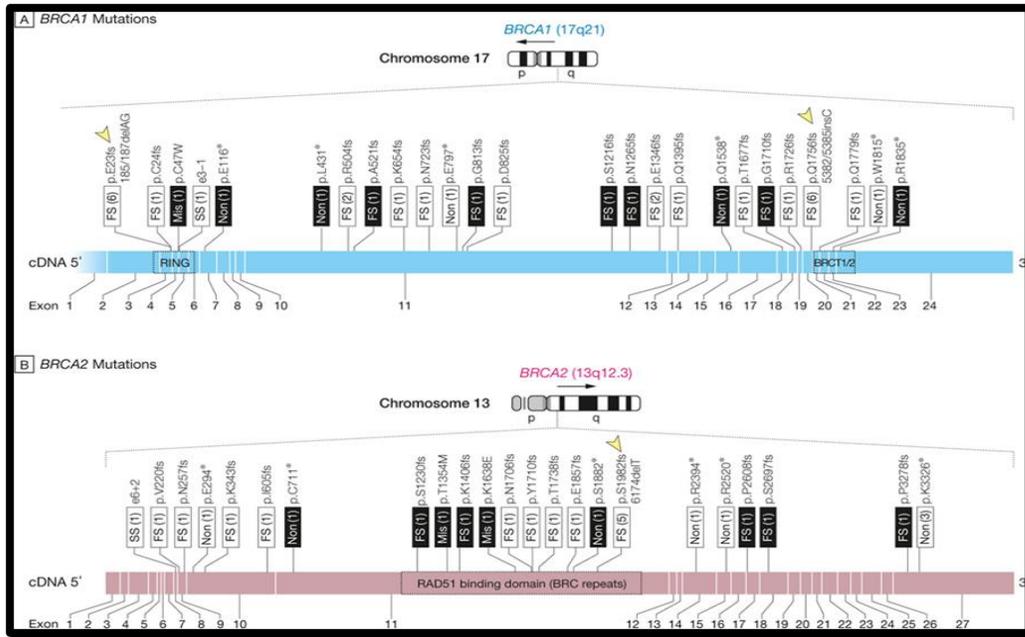


Figure 5. Structure et mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 [73].

2. Les marqueurs tumoraux

Les cellules du corps libèrent parfois dans le sang des substances particulières. Les cellules de certaines tumeurs peuvent, elles aussi, libérer des quantités plus ou moins importantes de ces substances. Pour cette raison, elles sont appelées marqueurs tumoraux. Leur dosage nécessite une prise de sang. Les marqueurs tumoraux sont des molécules libérées dans le sang ou dans les urines par les cellules cancéreuses [74].

Les marqueurs utilisés dans le cancer de l'ovaire sont le CA125 (Carbohydre Antigène 125) pour les adénocarcinomes séreux ; l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire- hCG

libre et l'AFP, le CA19-9 et le CA125 pour certains adénocarcinomes mucineux. L'hCG, l'alpha-foetoprotéine) sont utilisés en présence de tumeurs de cellules germinales.

2.1 Le CA125

Le CA125, principal marqueur du cancer de l'ovaire est une glycoprotéine de haut poids moléculaire codée par le gène MUC16 appartenant au groupe des mucines. C'est le seul marqueur pouvant être utilisé dans le dépistage précoce du cancer de l'ovaire dans les formes héréditaires en association avec une échographie Trans vaginale ; environ 50%des patients ayant un cancer d'ovaire de stade FIGO1 et 90%des patients de stade 2 à 6 ont une augmentation dans le CA125. [75]

2.2 L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)

C'est un marqueur non spécifique. Il est utile pour les cancers du sein, les cancers digestifs, les cancers de l'ovaire, les cancers de l'utérus, le cancer médullaire de la thyroïde. Le dosage de l'ACE a une valeur pronostic importante pour les cancers du sein et du colon et il est très utile dans la surveillance thérapeutique et diagnostic des rechutes [76].

2.3 L'alpha-foetoprotéine (AFP)

Son dosage est important dans les cancers du foie (hépato-carcinomes) et les tumeurs germinales, en particulier les cancers du testicule. Il peut être utile aussi dans le suivi des cancers du pancréas, de l'estomac et d'ovaire [77].

2.4 Le CA19-9 ou GICA (Gastro-Intestinal Carbohydrate Antigen)

Il est surtout utilisé dans le suivi du cancer du pancréas, du cancer de l'estomac et du cancer de l'ovaire. Il peut aussi être proposé dans le suivi des tumeurs du tractus gastro-intestinal, essentiellement pour l'évaluation du pronostic et du suivi thérapeutique. Son taux est corrélé au stade de la tumeur et à la présence de métastases [78].

2.5 Le CA15-3

Ce dosage est utilisé comme aide à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique ainsi que pour le dépistage des récives de la maladie.

Après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signes clinique, le dosage du CA15-3 n'est pas systématique. Il est utile pour juger de l'efficacité d'un traitement car le CA15-3 car il existe une corrélation positive clinico-biologique dans plus de 80 % des cas. Elle est plus nette dans le cas de cancers exprimant le récepteur estrogène (RE+) [79].

2.6 L'enolase neurone –Spécifique(NSE)

Leurs taux augmentent dans les cancers ovariens neuro –endocrines. [80]

2.7 Le CASA (cancer associated Serum Antigen)

C'est un nouveau marqueur du cancer ovarien, très important notamment après la chirurgie [81].

PARTIE PRATIQUE

Chapitre 1. Patientes et méthodes

Nous avons réalisé une étude épidémiologique basée sur la consultation des questionnaires des patientes atteintes du cancer ovarien (Annexe2). Ces patientes étaient prises en charge par le service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis Constantine. La deuxième étude est anatomopathologique effectuée au sein du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC). Ainsi ces deux études leurs but est de toucher le plus possible des cas qui sont disponibles au niveau des deux secteurs sanitaires.

1. Étude épidémiologique

L'étude épidémiologique rétrospective s'est déroulée entre le mois de Mars 2016 à Mai 2016. La population étudiée est constituée de 43 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Ces patientes proviennent toutes de l'Est de l'Algérie. 21 patientes admises au sein du service d'oncologie médical CHUC et 22 patientes au service d'oncologie médical HMRUC.

Le travail est réalisé sur des dossiers d'hospitalisation des patientes admises dans le service d'oncologie médicale (mai 2016-2014) pour une tumeur ovarienne. Un questionnaire comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude (Annexe2).

Ces patientes sont âgées entre 20 et 85 ans; elles étaient soit hospitalisées pour réaliser une chimiothérapie au niveau du service d'oncologie, soit venaient pour leurs contrôles. Les traitements d'un cancer de l'ovaire sont adaptés en fonction du stade de la maladie, mais aussi de l'âge de la patiente, de ses antécédents familiaux et chirurgicaux et de son désir d'avoir ou non des enfants. Grace aux examens cliniques tels que scanner, IRM, échographie ; examens histologiques ana pathologiques et biochimiques par le dosage des marqueurs tumoraux CA125, ACE, et autres; la présence des tumeurs ont été décelées chez ces patientes.

2. Étude anatomopathologique

Compte rendu des patientes admises dans le service d'anatomopathologie au niveau de HMRUC pour une tumeur ovarienne. Les prélèvements tissulaires reçus dans ce service

sont utilisés pour évaluer l'expression des anticorps CK20 (cytokératines 20), CK7 (cytokératines 7) et des récepteurs hormonaux d'œstrogène et de progestérone (RE, RP) via la technique d'immunohistochimie. Ainsi qu'une classification tissulaire de la tumeur sous microscope à l'aide de la technique HE.

2.1 Méthodologie

L'anatomie pathologique est intégrée à l'approche clinique c'est-à-dire à l'approche du malade. Le clinicien demande à l'anatomopathologiste le diagnostic de malignité ou de bénignité et la classification de tumeurs en cause, il adaptera le protocole thérapeutique selon la réponse [82].

2.2 Techniques standards d'anatomie pathologique d'hématoxyline-éosine (HE)

2.2.1 Les prélèvements tissulaires

En histologie humaine, le prélèvement peut se faire sur un cadavre, sur pièces opératoires ou encore sur des biopsies. On utilise des instruments bien tranchants, afin de ne pas écraser les tissus.

Les tissus sont préalablement fixés dans le formol ou bien dans le liquide de Bouin pour figer les structures et immobiliser in situ les antigènes ce qui permet une bonne continuation de la technique histologique et des colorations ultérieures.

Le fixateur le plus utilisé est le formol. Son principe repose sur le fait qu'il réagit avec les groupements aminés des protéines. La durée de fixation dépend de type tissulaire de la pièce à étudier et la quantité de fixateur utilisée qui doit être au moins dix fois plus importante que le volume du tissu à fixer.

2.2.2 Préparations d'échantillons

2.2.2.1 La macroscopie

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu. Les échantillons se préparent dans l'hôte en présence d'un médecin et d'un technicien.

- **En cas d'une masse tissulaire**

- 1- Prendre les mesures de 3 dimensions : c'est-à-dire la détermination de la longueur, la largeur et la hauteur de la pièce.
- 2- La description du revêtement et de la surface de la pièce.
- 3- La réalisation des tranches fines de sections de 1 à 2 cm longitudinales jusqu'à repérage de la tumeur.
- 4- La description de la tumeur, elle se focalise sur la taille, la consistance, l'aspect et en fin sur les lésions en cas d'existence kystique.
- 5- Prendre des fragments à partir de la masse tumorale, et les mettre dans les cassettes puis les conserver dans le formol.



Figure 6. Réalisation de la coupe histologique de la tumeur.

- **En cas de biopsie**

Dans ce cas, l'étude macroscopique est éliminée car les échantillons doivent être mis dans des feuilles pour ne pas les perdre. Puis on les met dans les cassettes. À la fin ces cassettes sont conservées dans le formol.

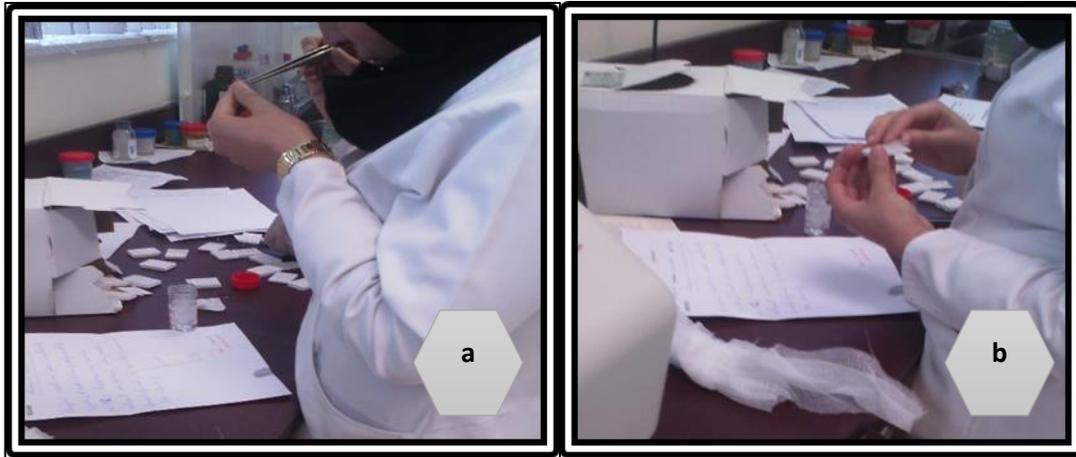


Figure 7. (a) Prélèvement biopsique ; (b) Mise des fragments biopsiques dans les cassettes.

2.2.2.2 La déshydratation

Les cassettes contenant les échantillons sont placées dans un flacon, puis on les met dans l'automate, cet automate contient 12 baquets. Pendant 15 heures. Le flacon va se déplacer d'un baquet à un autre selon l'organisation suivante :

- 1 baquet de formol (2 heures).
- 6 baquets d'éthanol (2 heures).
- baquets de xylène (2 heures).
- 2 baquets chauds de paraffine (9 heures).



Figure 8. Placement des cassettes dans l'automate.

2.2.2.3 Inclusion en paraffine

Le principe de l'inclusion consiste à donner une consistance solide au tissu à examiner pour faciliter la coupe et pour donner une forme à l'échantillon.

- 1- On fait sortir les cassettes de l'automate de déshydratation.
- 2- Par une pince, on prélève les échantillons à partir des cassettes.
- 3- A l'aide de paraffine chaude, on fixe les échantillons dans des moules métalliques.
- 4- Les moules sont ensuite couverts par la partie inférieure de cassette qui contient le numéro de la pièce.
- 5- En dernière étape, on laisse refroidir les moules pendant quelques minutes. Puis on les met dans le congélateur à (-54°C).

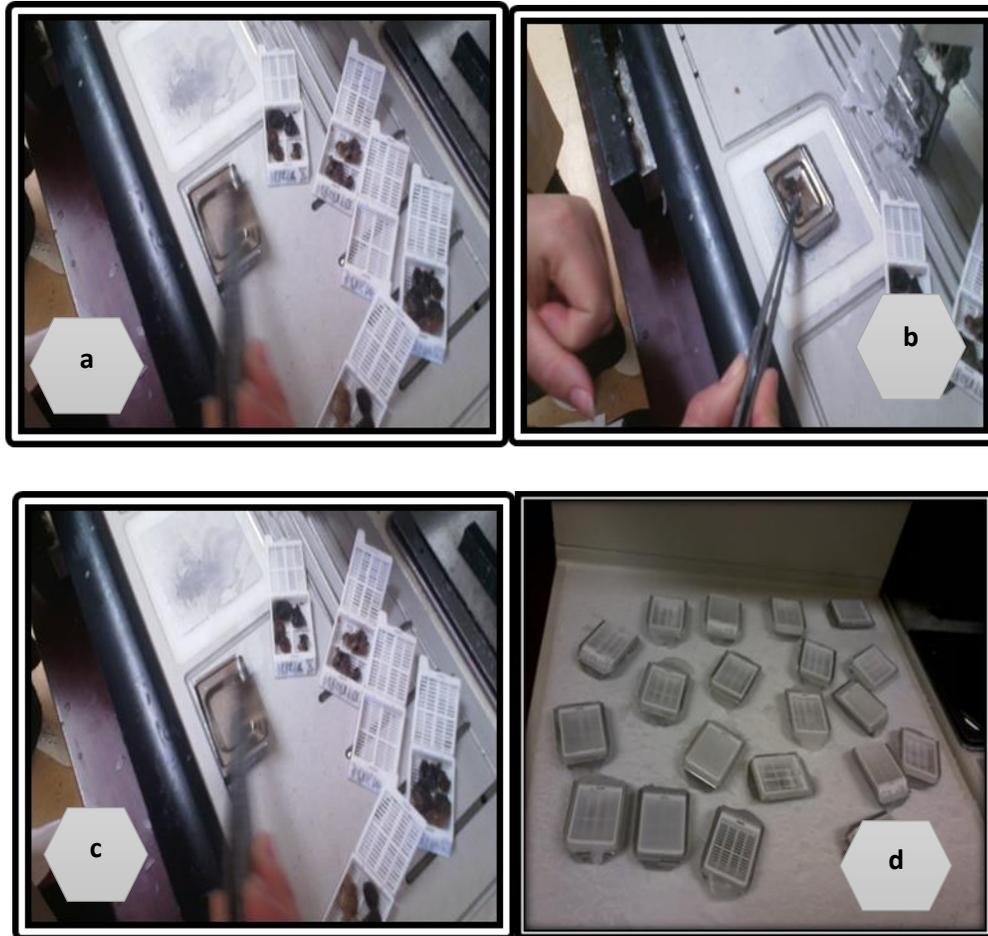


Figure 9. (a) Prélèvement des échantillons par la pince; (b) Fixation des échantillons dans les moules ; (c) Recouverte des moules par la partie inférieure des cassettes ; (d) Mise des moules dans le congélateur.

2.2.2.4 La microtomie

Dans cette étape ; on isole des coupes à partir de bloc de paraffine en utilisant un microtome.

- 1- Avant d'entamer la coupe, on doit fixer les blocs dans l'automate.
- 2- La coupe est démarrée à 20 μm , le microtome est réglé à 3 μm pour l'obtention des coupes tissulaires fines.
- 3- Les films obtenus sont placés dans le bain marie.

- 4- On plonge les lames dans le bain marie pour récupérer les films.
- 5- Les lames sont mets dans un porte lame pour les sécher dans l'étuve a 56°.



Figure 10. (a) Démoulage des cassettes; (b) Fixation des blocs dans le microtome; (c) Obtention des films; (d) Films plongés dans le bain Marie; (e) Récupérations des films par la lame; (f) Séchage des lames dans l'étuve.

2.2.2.5 La coloration

La coloration HE des lames repose sur 2 colorants essentiels : l' hématoxyline et l'éosine. Le premier est une substance basique, qui colore les noyaux en violet donc colore les acides nucléiques. L'éosine est une substance acide, qui colore les cytoplasmes (en rose) donc colore les protéines. Le protocole est le suivant :

1. Placer le port lame dans le xylène pendant 18 min. pour éliminer l'excès de paraffine.
2. Placer le port lame dans l'éthanol pendant 18 min.
3. On lave les lames à l'eau distillé pendant 1 min.
4. On place la porte lame dans hématoxyline pendant 6min.
5. On lave les lames à l'eau distillé pendant 1 min.
6. On place la porte lame dans éosine pendant 3 min.
7. On lave les lames à l'eau distillé pendant 1 min.
8. On place la porte lame dans l'éthanol pendant 6min.
9. On place la porte lame dans le xylène de 15min à 30 min.



Figure 11. Les différents colorants.

2.2.2.6 Montage des lames

Les lames sont montées pour préserver les colorations, sa se fait par collement des lamelles de verre grâce à des résines synthétiques. Cette étape permet de conserver les préparations pendant plusieurs dizaines voire plusieurs centaines d'années.

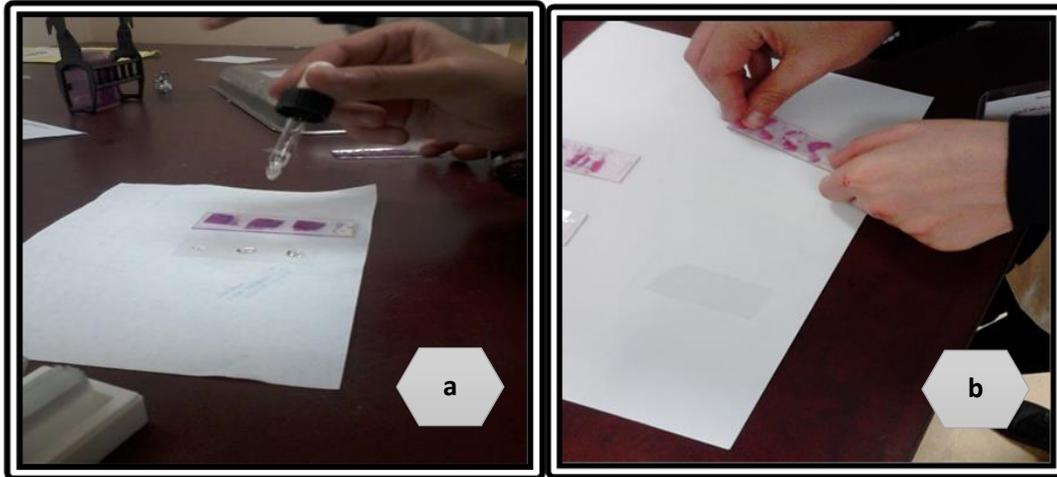


Figure 12. (a) Application de la résine synthétique sur les lamelles; (b) Montage des lames colorées.

2.2.3 Étude microscopique

La lecture des lames de la technique HE se fait à l'aide d'un microscope photonique. Cette étude permet de définir :

- S'il s'agit d'une tumeur ou non.
- S'il s'agit d'une tumeur maligne ou non.
- De classer cette tumeur maligne.

2.3 Étude immunohistochimie

C'est une technique qui permet d'étudier sur une coupe histologique l'expression tissulaire des protéines de la réparation des mésappariements de l'ADN; à l'état normal ces protéines sont exprimées dans le noyau de nombreuses cellules de l'organisme par les cellules endothéliales du stroma [83].

Le principe du test consiste à rechercher une perte de l'expression normale d'une ou plusieurs de ces protéines dans les cellules tumorales par rapport aux tissus normaux présents de la coupe histologique. Tout ça se fait à l'aide des anticorps monoclonaux.

L'avantage de cette technique est la capacité d'être pratiquée sur des prélèvements fixés et inclus dans de la paraffine quel que soit le fixateur utilisé; en revanche les meilleurs résultats sont obtenus avec le formol.

2.3.1 Traitement des lames par le xylène et l'éthanol

- 1- Mettre les lames dans le xylène pendant 15min.
- 2- Mettre les lames dans de l'éthanol pendant 15min.
- 3- Rincer à l'eau distillée pendant 10min.

2.3.2 La mise des lames dans la solution de démasquage

- 1- En particulier ce que concerne le démasquage antigénique, il faut mettre les lames dans des boîtes avec la solution démasquage au bain marie à 93°degré pendant 40min. Cette solution permet de révéler les antigènes masqués par des molécules antagonistes.
- 2- Après les 40min, laisser les lames refroidir 10min sur la paillasse.
- 3- Rincer dans l'eau distillée pendant 10min.

2.3.3 L'entourage de l'échantillon sur lame par le Dakopen

- 1- Ajouter quelques gouttes de Dakopen en réalisant des cercles autour du fragment dans le but de fixer ce dernier.
- 2- Rincer 10min.

2.3.4 Plongement des lames dans la solution Tris-buffered saline

Mettre les lames dans une solution de lavage appelé TBS pendant 5 min.

2.3.5 L'addition de l'anticorps primaire puis l'anticorps secondaire

On utilise des anticorps spécifiques dirigés vers les protéines ; à l'aide d'une pipette de 100ml mettre une goutte sur les lames de RO et RP. On prend l'exemple du cancer ovarien on utilise CK7 (cytokératines 7) et CK20 (cytokératine20) ; laisser les lames pendant 20min.

2.3.6 L'addition de la solution Diaminobenzidine

- 1- Mettre une goutte du Diaminobenzidine (DAB) diluant + DAB concentré pendant 30min.
- 2- Lavage 5min.

2.3.7 La réalisation du contre coloration à l'hématoxyline

Réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope.

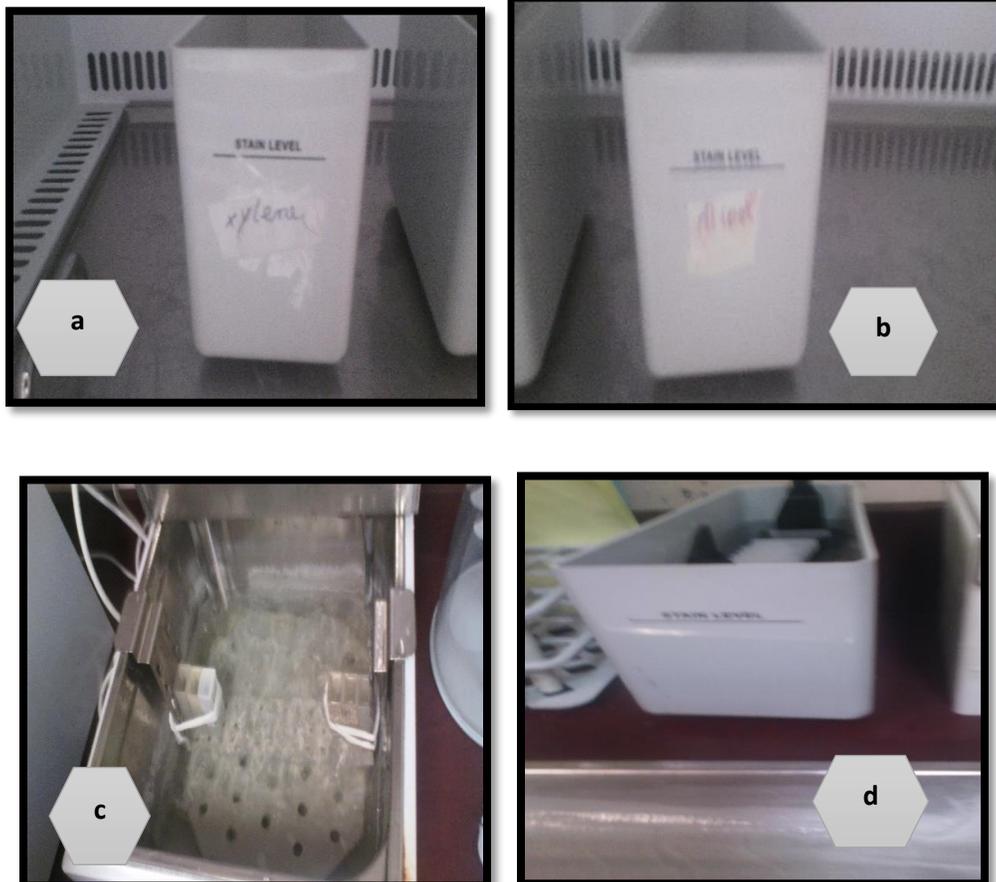




Figure 13. (a) Placement des lames dans le xylène; (b) Placement des lames dans l'éthanol; (c) La mise des lames dans la solution de démasquage; (d) Rinçage des lames dans l'eau distillée. (e) Entourage de l'échantillon sur les lames par le Dakopen ; (f) Addition de l'anticorps primaire et l'anticorps secondaire ; (g) Addition de la solution DAB ; (h) Contre coloration à l'hématoxyline.

Chapitre 2. Résultats et discussion

1. Résultats de la partie épidémiologique

Ce travail est une enquête étiologique de la tumeur ovarienne réalisée dans le service de l'oncologie médicale à l'Hôpital universitaire de Ben Badis Constantine (CHUC) et l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire Constantine (HMRUC) durant la période allant de mars 2016 à Mai 2016. Durant cette période nous avons recensé 43 cas dont 21 cas au niveau du CHUC et 22 cas au niveau de l'HMRUC.

1.1 Répartition des patientes selon l'âge

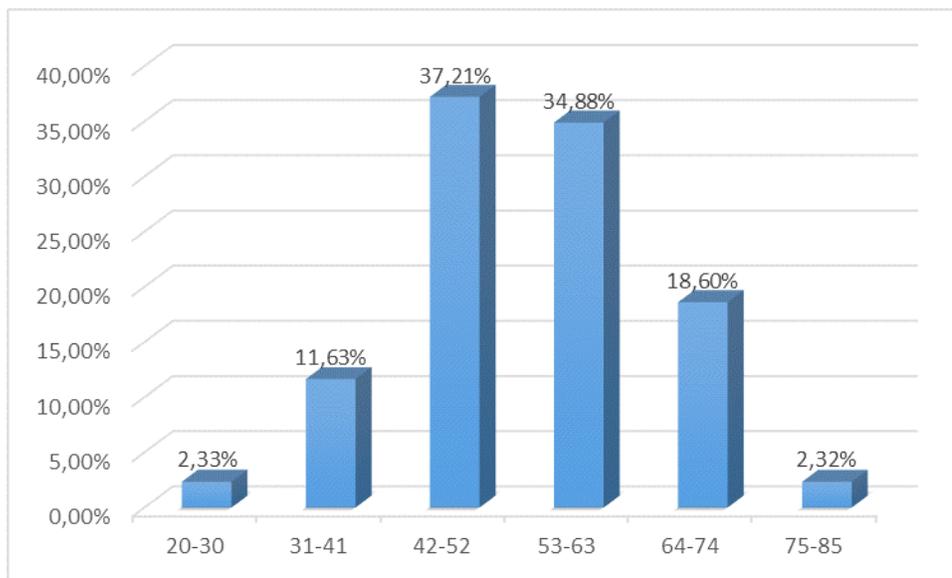


Figure 14. Répartition des patientes selon l'âge.

En ce qui concerne la répartition des patientes selon l'âge, on constate que l'apparition de la tumeur ovarienne augmente proportionnellement avec l'âge. La fréquence maximale se situe entre 42-52ans avec un pourcentage de 37,21% des cas cette fréquence est lié avec la période de la ménopause.

Les tumeurs ovariennes comme les montres la (Figure 14) peuvent apparaitre à n'importe quel âge c'est le cas de l'intervalle 20 à 30 ans avec une fréquence de 2.33% et de 75 à 85 avec une fréquence de 2.32%.

Un seul cas a été diagnostiquées à l'âge de 21 ans au 1^{er} stade précoce ; les tumeurs chez les adolescents sont rares mais sont la plupart du temps malignes dans 20% des cas [84].

L'âge moyen d'apparition de cancer ovarien dans notre population d'étude est $47\text{ans} \pm (0.79)$. ce résultat ne concorde pas avec l'âge moyen d'apparition qui est 60 ans à travers le monde, mais il peut atteindre des femmes plus jeunes [85].

1.2 Répartitions des patientes selon la situation familiale et le nombre de grossesses

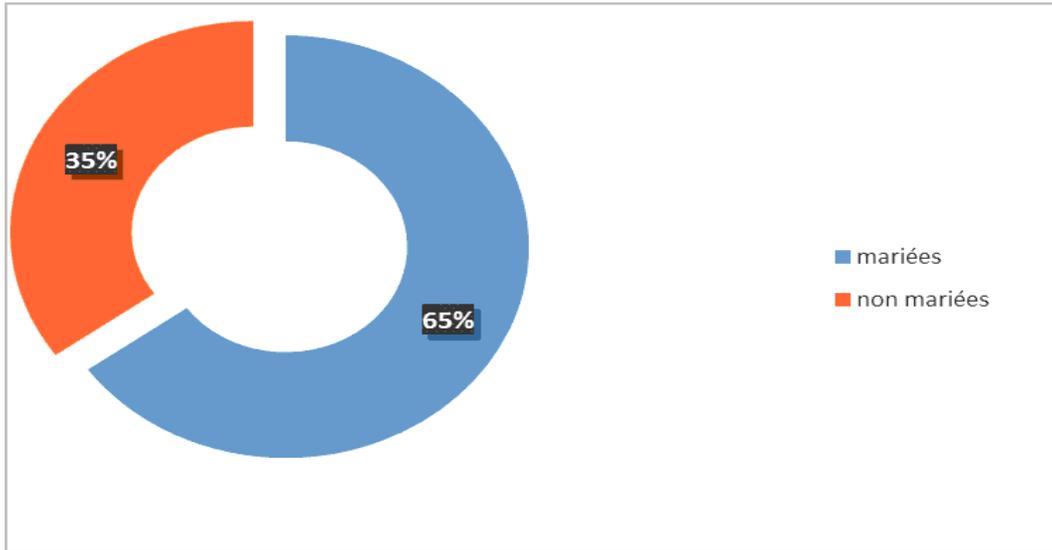


Figure 15. Répartition des patientes selon la situation familiale.

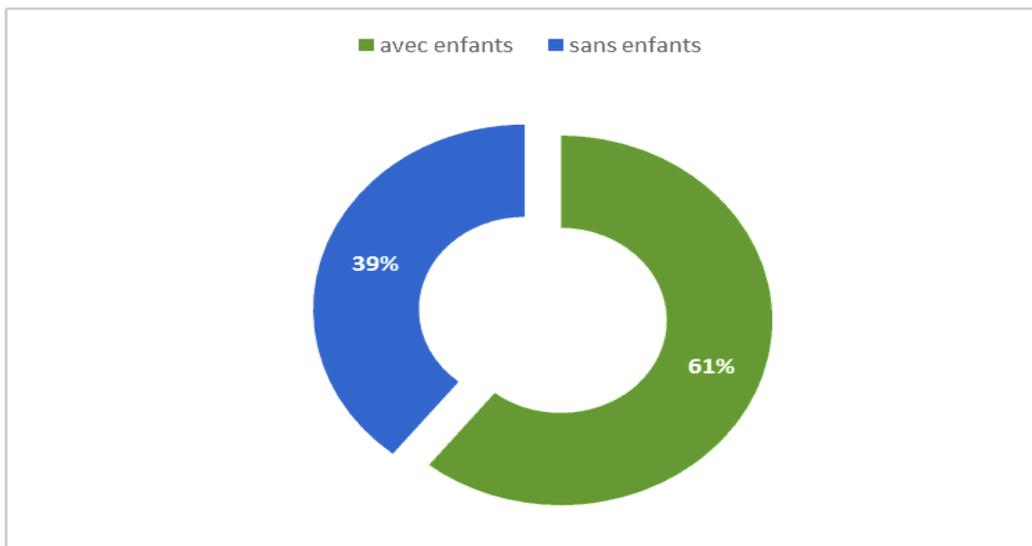


Figure 16. Répartition des patientes selon le nombre de grossesses.

D’après notre étude épidémiologique on trouve que 35%des patientes ne sont pas mariées et 65% sont mariées (Figure 15), parmi celles qui sont mariées 39 % n’ont pas eu d’enfants (Figure 16). En effet on constate que le risque de développer un cancer ovarien est considérable pour les femmes sans enfants (la nulliparité : le fait de n'avoir jamais eu d'enfant), ainsi pour celles qui ont une grossesse à un âge tardif. L’utilisation d'un traitement substitutif pour la ménopause augmenterait légèrement le risque de cancer ovarien [86].

Dans le contexte de nulliparité, il existe un rapport entre la fréquence d’ovulation et le risque d’avoir un cancer ovarien ; car lors de l’ovulation la rupture du follicule pour l’expulsion des ovocytes entraînent un traumatisme. Plus le nombre d’ovulation est grand il va laisser plusieurs cicatrices par conséquence le risque du survenu de cancer ovariens va être augmenté [87].

1.3 Répartition des marqueurs tumoraux

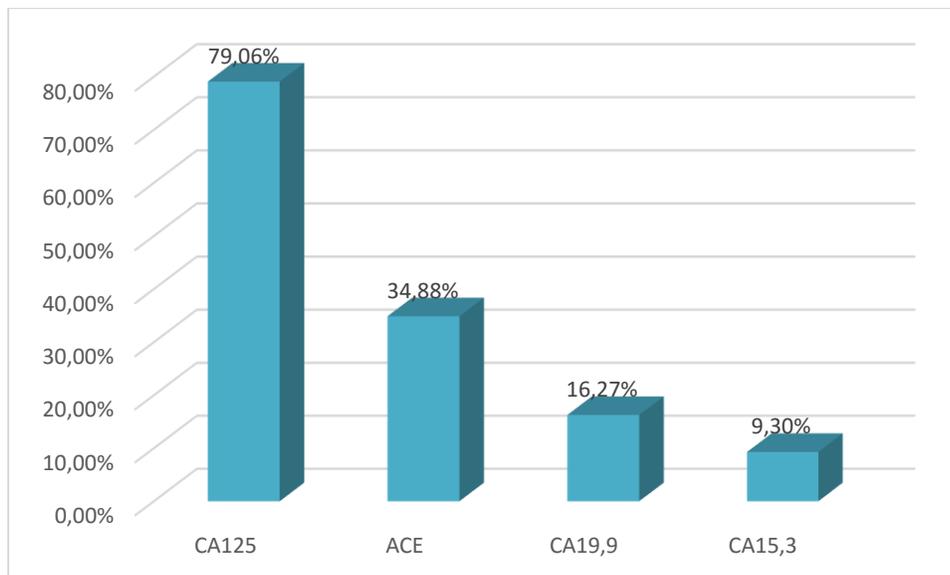


Figure 17. Répartition des patientes selon les marqueurs tumoraux.

La plupart des marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance des patients avec un cancer au cours du traitement et après celui-ci.

En Ce qui concerne la répartition selon les marqueurs tumoraux les plus exprimé par les cellules tumorales ; On peut tirer la remarque que la fréquence maximale porté par le marqueur CA125 avec 79,06% (Figure 17); l'intérêt de son dosage est démontré dans la prise en charge et le suivi des cancers ovariens. La concentration du CA125 est fonction du volume tumoral et du stade de la maladie. Les marqueurs tumoraux sont exprimés différemment d'un type cellulaire par apport à un autre. Par exemple le CA125 pour les tumeurs épithéliales de type adénocarcinomes séreux ; par contre L'ACE et le CA19-9 pour certains adénocarcinomes mucineux. L'AFP présente pour les tumeurs de cellules germinales [88].

1.4 Répartition des patientes selon les types de cancers ovariens

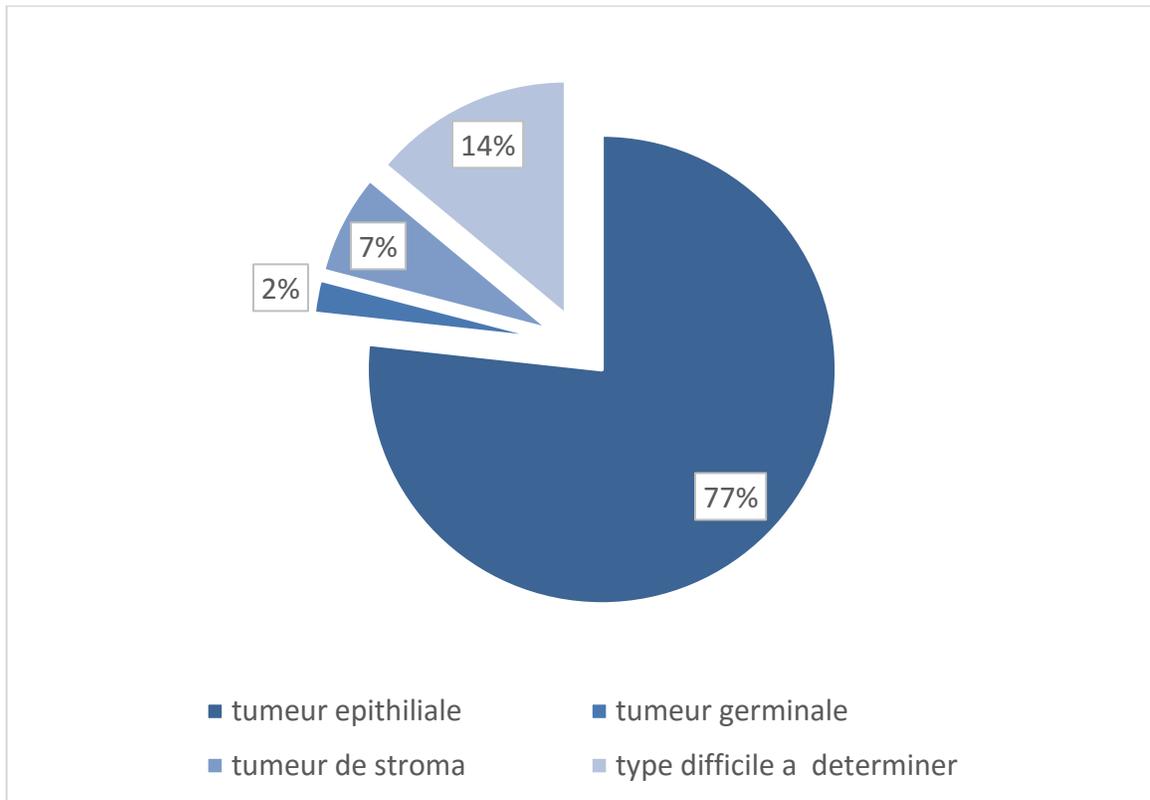


Figure 18. Répartition des patientes selon les types de cancer ovariens.

Il existe des tumeurs malignes (cancéreuses) et bénignes des ovaires. Les tumeurs malignes se distinguent entre elles par le type de tissu au départ duquel elles se développent. Globalement, on en distingue 3 types : Les tumeurs épithéliales, Les tumeurs germinales, Les tumeurs stromales.

Les tumeurs épithéliales sont les plus nombreuses : développées à partir de l'épithélium, elles représentent 77 % des cas de cancer ovarien ; les tumeurs non épithéliales représentent environ 23 % des cancers de l'ovaire : les tumeurs stromales représentent 7% des lésions ovariennes alors que les tumeurs germinales prennent le pourcentage le plus faible avec 2%. Les 14% qui reste sont des types difficiles à identifier à cause de la gravité de la maladie (Figure18).

1.5 Répartitions des patientes selon le facteur antécédent familial

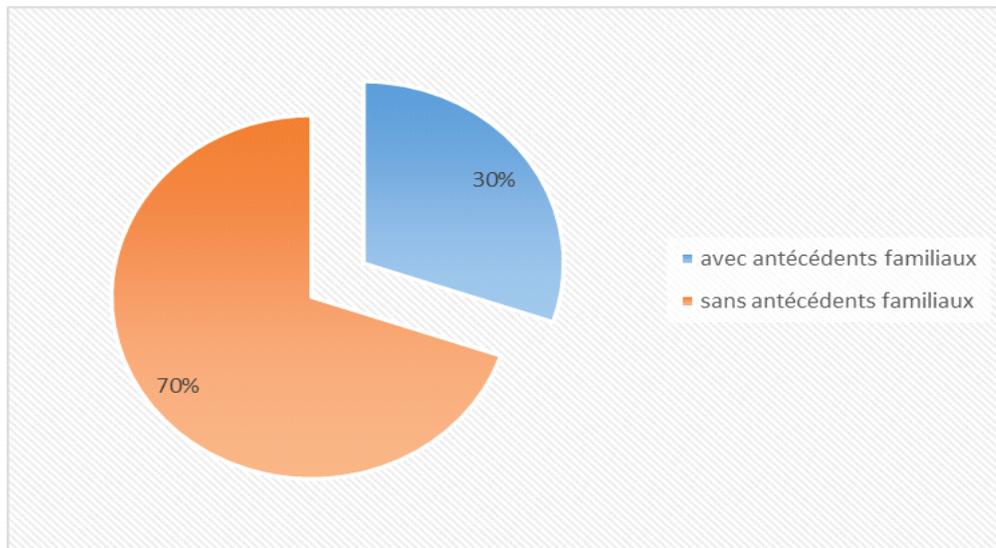


Figure 19. Répartition des patientes selon le facteur antécédent familial.

30% des patientes présentent des antécédents familiaux (Figure 19), cette fréquence est vraiment élevée si on compare avec celle trouvée dans les revues et les articles. Le risque de développer un cancer ovarien augmente chez les femmes qui y'ont dans leur famille possèdent dans leurs familles des personnes atteints d'un cancer de sein, colon ; l'utérus. Cette prédisposition est liée principalement à une mutation du gène BRCA1 qui augmente le risque à 45% de développer un cancer de l'ovaire dans leur vie. Avec un risque de 25% pour la mutation du gène BRCA2 [89].

1.6 Répartition des patientes selon le facteur antécédent personnel

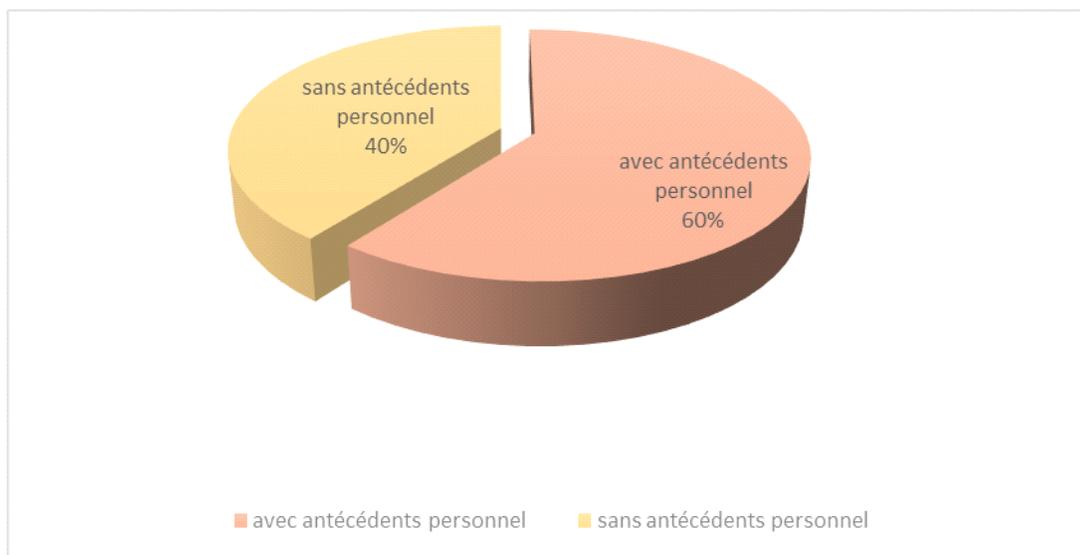


Figure 20. Répartition des patientes selon le facteur antécédent personnel.

En ce qui concerne la répartition selon les antécédents personnels on trouve environ 60 % des cas représentent des antécédents personnels (Figure 20), ce qu'il veut dire que les patientes présentent quelques maladies tel que l'hypé ou hypo thyroïde, HTA (hypertension artérielle), des kystes ou fibromes augmente le risque d'atteindre ce type du cancer.

1.7 Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien

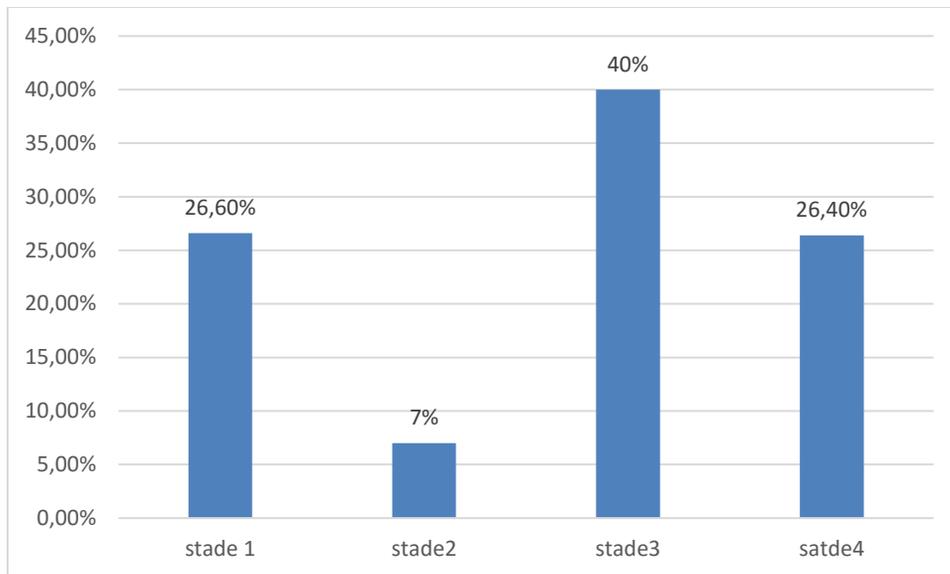


Figure 21. Répartition des patientes selon les stades du cancer ovarien.

Pour ce paramètre la figure montre que 40% des cas ont été diagnostiqués au troisième stade de FIGO (Figure21).

Ces résultats sont attendus car le cancer ovarien se développe avec un rythme silencieux, mais aussi l'absence de symptomatologie spécifique. Les cancers ovariens se caractérisent par leur manifestation sans aucun signe ou symptômes pendant une longue durée. Comme la cavité abdominale aide pour que la tumeur se mette en place. À ce moment-là les symptômes apparaissent sous l'effet de la pression exercé sur les organes par la tumeur ovarienne [90,91].

Comme les autres types de cancers, le cancer ovarien a plusieurs facteurs qui provoquent son apparition, selon notre étude on a trouvé qu'il existe une corrélation entre ces facteurs, les femmes qui sont en période de la ménopause, âgés de 42 ans à 63 ans et ayant des antécédents familiaux représentent la tranche la plus affectée par le cancer ovarien de type épithéliales. Le cancer pour ces patientes est détecté le plus souvent aux stades avancés : stade 3 ou stade 4 ce qui est évident pour les lésions ovariennes. Ces patientes sont suivies par un dosage des marqueurs tumoraux spécifiques CA125. Le risque de développer ce type de cancer sera plus élevé chez les femmes nullipares.

2. Étude anatomopathologique

2.1 Les résultats obtenus par la Technique HE

2.1.1 Sur le plan macroscopique

Les lames présentent une masse tumorale qui a une longueur de 29cm, sa largeur 31cm et sa hauteur de 20cm. La tranche fait apparaitre un aspect mikystique multiloculaire à contenu liquidien brunâtre avec des végétations endo et exophytiques et misolide blanchâtre (Figure 22).



Figure 22. Lames traitées par la technique HE.

2.1.2 Sur le plan microscopique

L'examen microscopique des différents prélèvements réalisé sur la masse tumorale montre une prolifération tumorale de nature épithéliale agencée à la structure acino-papillaire.

L'architecture papillaire présente des axes conjonctivo-vasculaire le plus souvent grêles arborescentes, tapissé d'un revêtement cylindrique ou cubo-cylindrique présentant des atypies et noyaux nucléoles.

Les acini sont plus souvent minoritaires qui tapissent l'épithélium de cette masse tumorale. Les cellules tumorales sont le siège d'un polyphisme cytonucléaire modéré ainsi le colon adressé accolé à la pièce est de morphologie régulière. Par conséquent cette étude microscopique nous a permis de connaître le type de tumeur lequel est cystadénocarcinome papillaire de type séreux.

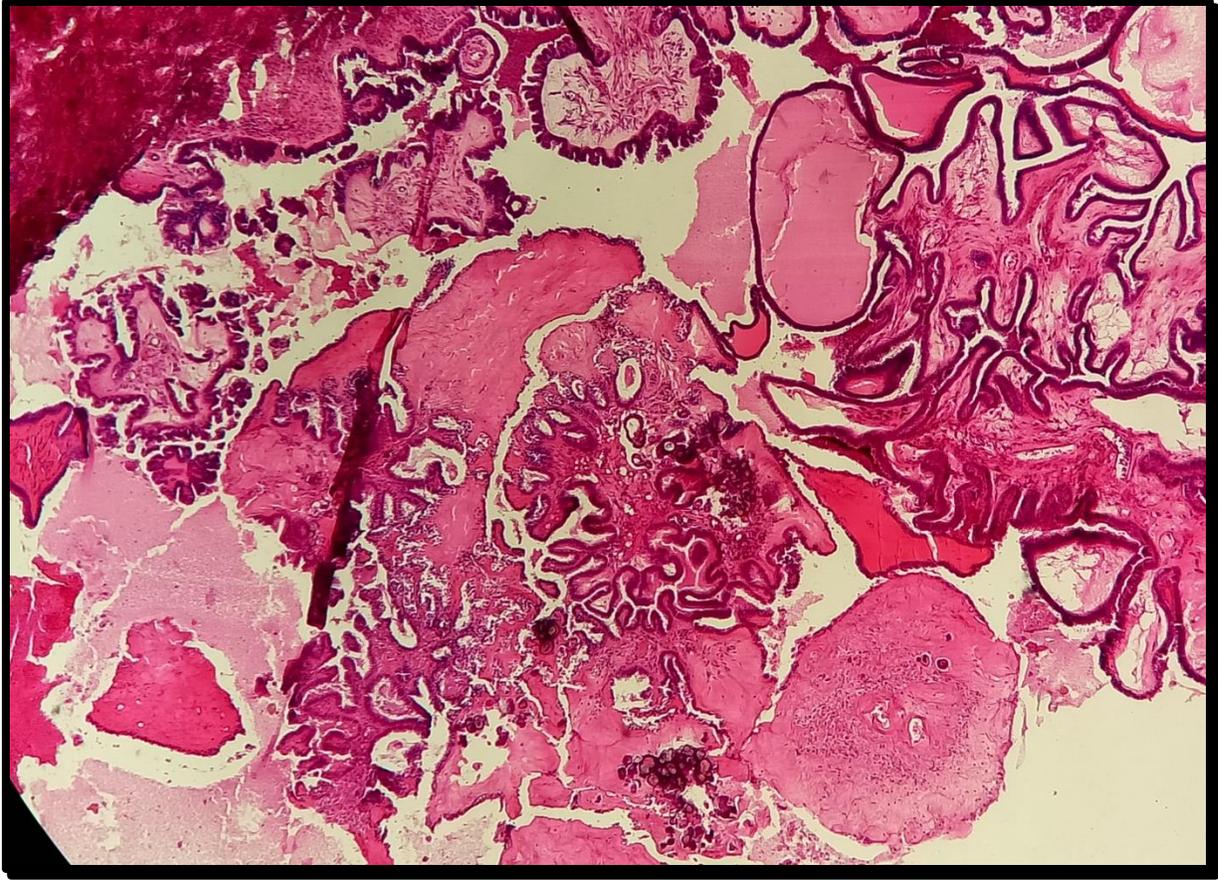


Figure 23. Cystadénocarcinome papillaire de type séreux (40×).

2.2 Les résultats obtenus par la Technique d'immunohistochimie

2.2.1 Sur le plan macroscopique

La masse tumorale mesure 5.5cm de longueur ,3.5 de largeur. La surface est lisse encapsulé montrant à la tranche de section un aspect mi kystique mi solide (Figure 24).

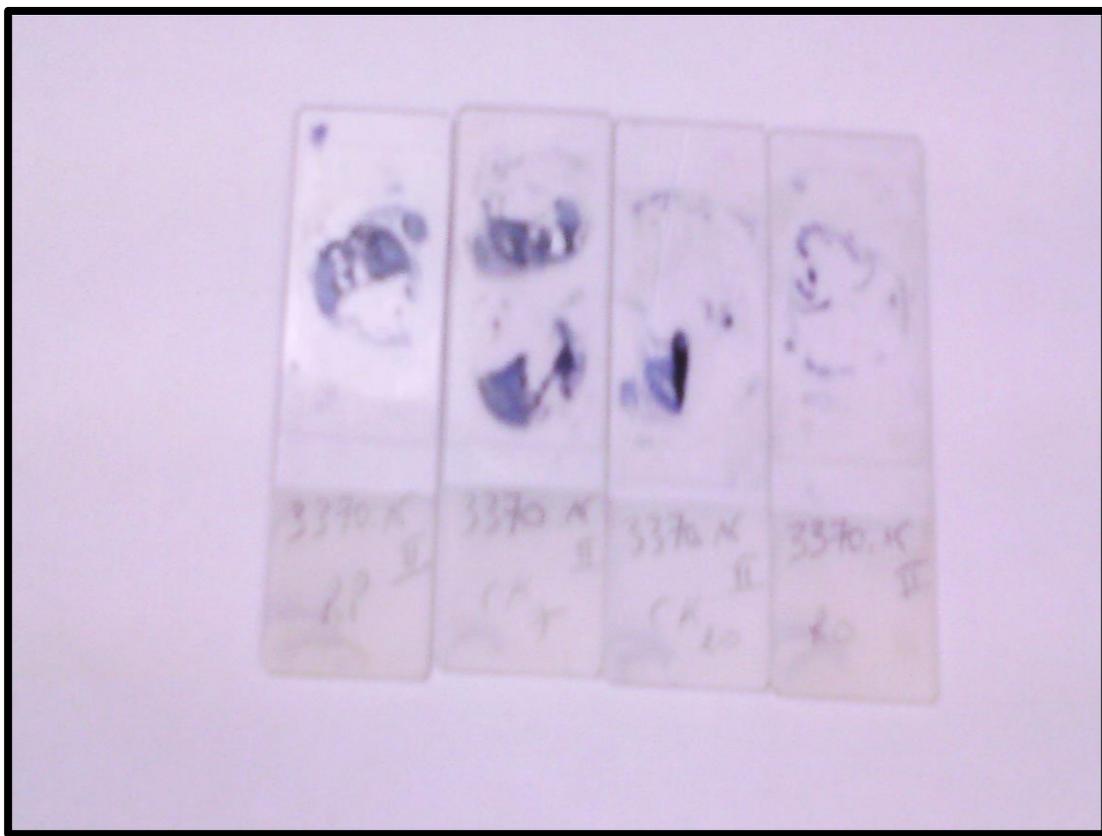


Figure 24. Lames traitées par la technique d'immunohistochimie.

2.2.2 Sur le plan microscopique

L'examen microscopique des différents prélèvements réalisés sur la masse tumorale traité par la technique d'immunohistochimie montre un parenchyme ovarien siégé d'une prolifération tumorale maligne de nature épithéliale agencée en structure tubulo-glandulaire, tapissé par un épithélium pseudo ratifié fait des cellules mal limitées à cytoplasme éosinophiles et à noyau rond nucléé à chromatine fine. Les atypies cytonuclées sont modérés, l'index mitotique est faible, le stroma tumoral est moyennement abondant fibro - inflammatoire. Donc à travers cette étude microscopique les cellules tumorales présentent un marquage positif CK7(+), RO (+), RP (+), en revanche un marquage négatif pour CK20 (-), donc la tumeur est d'origine ovarienne de type adénocarcinome.



Figure 25. Marquage positif du récepteur d'œstrogène(40×).

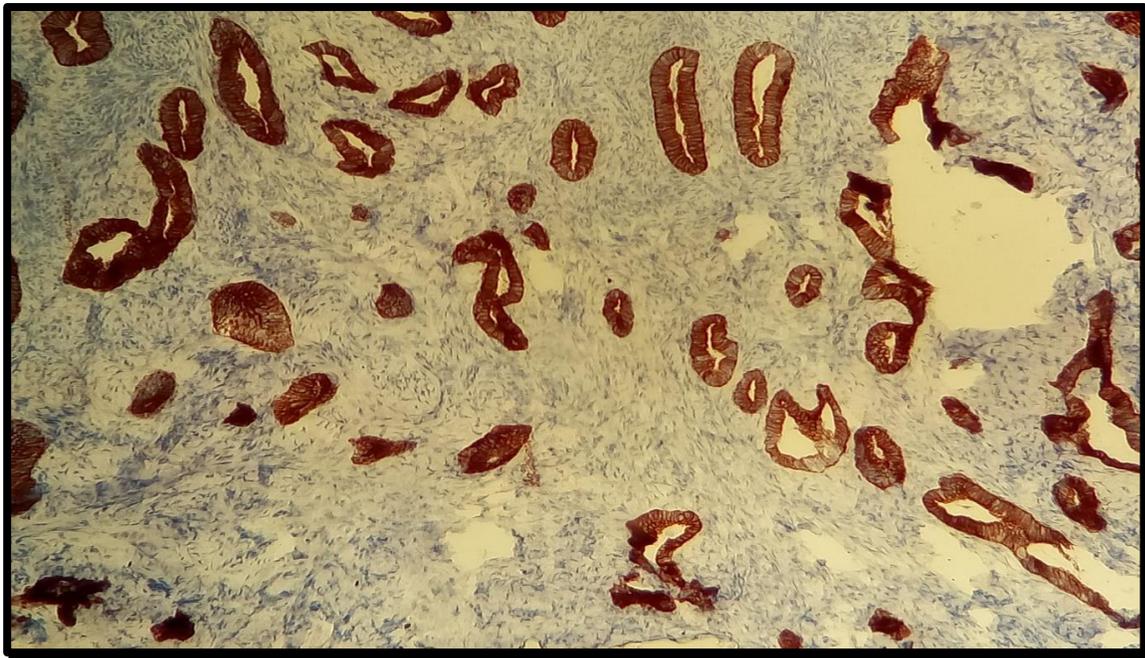


Figure 26. Marquage positif de CK7(40×).

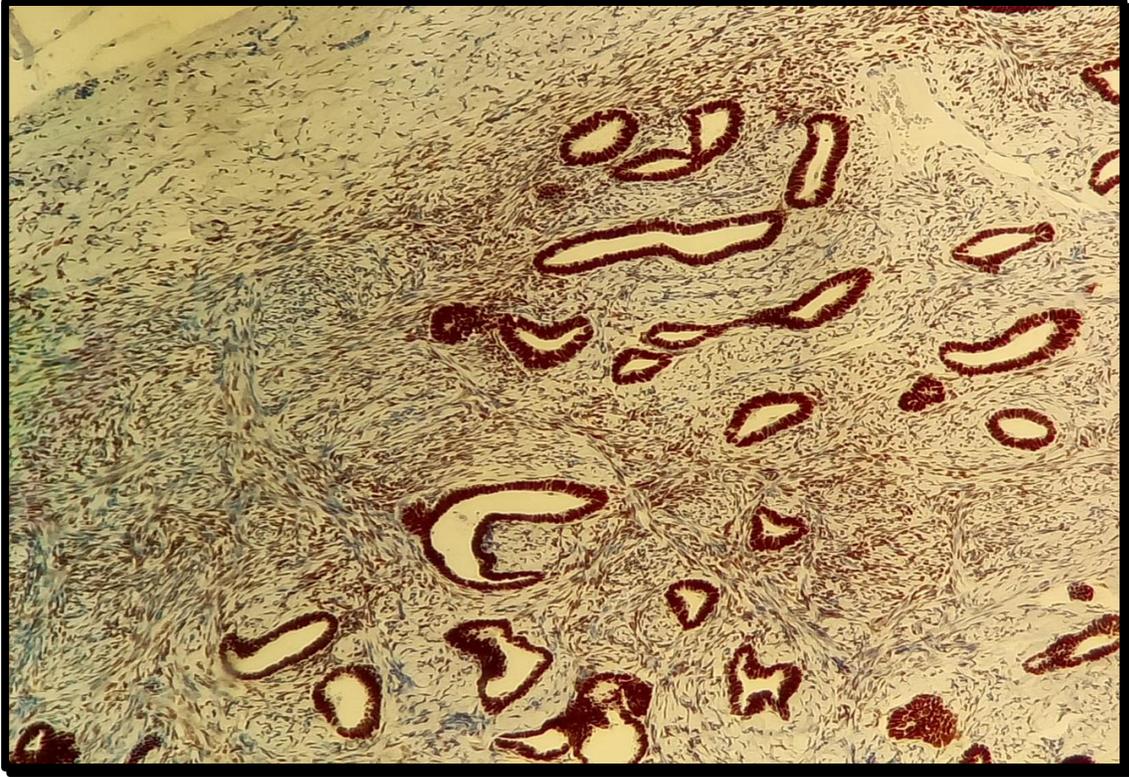


Figure 27. Marquage positif pour le récepteur de progestérone(40×).

CONCLUSION

Le cancer ovarien, quoi que relativement peu fréquent pose un ensemble de problèmes dont dépend la prise en charge et le pronostic ultérieur. Plusieurs facteurs de risques ont été étudiés afin de déceler le quel est vraiment impliqué dans la carcinogenèse ovarienne. Notre population est constitué de 43 cas de patientes atteintes de cancer ovarien recruté au niveau de service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis Constantine et au sein du de service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

L'âge moyen des patientes est 47 ans, la majorité de notre population est adulte. À travers les résultats obtenus, il ressort que l'apparition du cancer de l'ovaire augmente proportionnellement avec l'âge. La fréquence maximale se situe entre 42-52ans avec 37,21% des cas ce qui correspond à la période de la ménopause.

65% des patientes ne sont pas mariées et 35% sont mariées parmi celles qui sont mariées 61% n'ont pas eu d'enfants, ce qui permet de dire que le risque de développer un cancer ovarien est plus élevé chez les femmes sans enfants ou nullipares. Les femmes qui ont eu une grossesse à un âge tardif présentent le même risque. L'utilisation d'un traitement substitutif pour la ménopause augmenterait légèrement le risque de cancer ovarien.

Dans la population d'étude, 79.06% des cas expriment le marqueur tumoral CA125. Il est très utile dans la surveillance thérapeutique et le diagnostic des rechutes.

Le type histologique de la tumeur ovarienne le plus fréquent est la tumeur ovarienne épithéliale avec 77% des cas.

Le cancer ovarien se caractérise le plus souvent par leur détection tardive, car les symptômes n'apparaissent qu'aux stades avancés ainsi la localisation anatomique profonde de l'ovaire. Nos résultats montrent que la fréquence maximale avec 40% des cas ont été diagnostiqués au troisième stade de FIGO.

Le risque de développer un cancer ovarien augmente chez les femmes possédant des antécédents familiaux par exemples des personnes dans leurs familles atteints du cancer de sein, colon et l'utérus. Comme c'est le cas de 30% de la population étudiée.

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

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ana JB., Vikram B., Bruce B., Linda B., Robert B., (2005). Guide pour l'Organisation d'un Plan National de Contrôle du Cancer à l'usage des Organisations Non Gouvernementales, Genève, 49p.
- [2] Narod SA., Risch H., Moslehi R., Dørum A., Neuhausen S., Olsson H., Provencher D., Radice P., Evans G., Bishop S., Brunet JS., Ponder BA.,(1998). Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med*, 339: 424–8.
- [3] Guclin S., Hill C., (2010). Cancer epidemiology in France in 2010: comparison with the USA. *Bull Cancer* ,97(1) :47-54.
- [4] Jérémie B., Yael B., (2008). Gynécologie-Obstétrique, De Boeck secondaire(Ed), Paris.274p.
- [5] Risch HA., McLaughlin JR ., Cole DE., Rosen B., Bradley L., Fan I., Tang J., Li S., Zhang S., Shaw PA., Narod SA.,(2006). Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrance: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*,98 :1694-1706.
- [6] Djebbar F., Cancer de l'ovaire. Diplôme d'état de docteur en médecine, sous la direction de professeur Ouali, Tlemcen, Université ABOBEKER BELKAID TLEMEN, 2014,93p.
- [7] Jean C., Jean P., (2005). Introduction biologique à la physiologie, Bréal(Ed), 548 p.
- [8] Weir J., Peter H., Lonie R., Jonathan D., (2011). Anatomie du corps humain Atlas d'imagerie, Elsevier Masson (Ed), France, 249p.
- [9] Gougeons A., (2008). Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire, Elsevier Masson(Ed), 26p.
- [10] Alan S., James L., (2001). Anatomie pathologique générale et spéciale, Boeck Supérieur(Ed), 536p.
- [11] Maillet M., (2001). Histologie 2^{ème} édition, Piccinni Nouva (Ed), Padoue Italie.485p.

- [12] Lesson T., Lesson C., (1980). Histologie 2^{ème} édition, Masson (Ed), Paris France, 531p.
- [13] Poirier j ., Ribadeau Dumas JL., (1994). Abrégé d'histologie 4^{ème}édition, Médecine Science Flammarion (Ed), Paris, 20p.
- [14] Ramé A., Théron S., (2009). Anatomie et physiologie, Elsevier Masson(Ed). France, 318p.
- [15] Guénard H., (1996). Physiologie humaine, Pradel(Ed), France, 366p.
- [16] Tourris H., Pierre F., (2000). Gynécologie et Obstétrique, 7^{ème} édition, Masson (Ed) ,29p.
- [17] Brooker C., (2001). Le corps humain : étude, structure et fonction, De Boeck université (Ed), Bruxelles Belgique ,525p.
- [18] Engelmann P., (1983). Gynécologie hormonale, Maloine (Ed) ,210p.
- [19] Henne G., (1996).la fonction ovarienne : Biochimie humaine/Introduction biochimique a la médecine interne, de Boeck &larcier (Ed), Belgique ,792p.
- [20] André C., (2002). Comprendre le cancer de l'ovaire : guide d'information et de dialogue à l'usage des patientes et de leurs proches, issu du projet SOR SAVOIR PATIENT, 128p.
- [21] Robert W., (2013). The Biology of Cancer, Second Edition, Garland Science(Ed), 960p.
- [22] Jacques L., (1999). Gynécologie pour le praticien, 5eme édition, Masson (Ed) :173-186.
- [23] Jacques L., Pierre L., Henri M ., (2007). Gynécologie pour le praticien ,7^{ème} édition, Masson (Ed) ,574p.
- [24] Pexa-TTitti E., (2012). Ascite étiologie, investigations et traitement. Forum Med suisse, 12(49) :951-954.
- [25] Lotz JP., Andrieu J M., Colonna P., (1997). Cancer de l'ovaire: évaluation, traitement et surveillance, paris, 304p.

- [26] Jean P G., Isabelle R C., (2006). Les cancers ovariens, Springer Science & Business Media(Ed), 552p.
- [27] Luce T., (2009).Gynécologie-Obstétrique., paris, 138p.
- [28] Lee G., Pierre LM., (2013).Goldman's Cecil Medicine Cancérologie, Elsevier Health Sciences(Ed), 336p.
- [29] Jean PD., Isabelle RC., Jean LP., (2011). Tumeurs malignes rares, Springer Science & Business Media (Ed), 654p.
- [30] Tavassoli FA., Devilee P., (2003). Tumors of the ovary and peritoneum, IARC Press(Ed):113-197.
- [31] Lazar EL., Stolar CJ., (1998). Evaluation and management of pediatric solid ovarian tumours, 7:29-34.
- [32] Buck JL., (1990). Malignant germ cell tumours of the ovary: radiologic-pathologic correlation, 10:715-724.
- [33] Norris HJ. Zirkin HJ ., Benson WL., (1976). Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases, 37:2359-2372.
- [34] Logothetis CJ., Samuel ML ., Trindade A., Johnson DE., (1982). The growing teratoma syndrome, 50:1629-1635.
- [35] Inaoka T., Takahashi K ., Yamada T., (2003). The growing teratoma syndrome secondary to immature teratoma of the ovary. Eur Radiol, 13:2115-2118.
- [36] Chen V., Ruiz B., Killeen J., (2003). Pathology and classification of ovarian tumours cancer, 97:2631-42.
- [37] Tavassoli Devilee P., (2004). Tumors of the ovary and peritoneum, International Agency for research cancer (Ed):114-202.
- [38] Jean P G ., Isabelle R C., (2006). Les cancers ovariens, Springer Science & Business Media(Ed), 552p.

- [39] Whittemore S., Gong G., (1997). Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer, 3: 496-504.
- [40] Billiau A., (2014). Qu'est-ce que le cancer de l'ovaire ? Cancer de l'ovaire : guide pour les patients -Basé sur les recommandations de l'ESMO-v .2014, 1, fourni par le Fonds Anti cancer ,47p.
- [41] Lacey J., (1999). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst*, 15: 1310-6.
- [42] Ford D., Easton DF. Bishop DT., Narod SA., Goldgar DE., (1994). Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers: Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*, 8899: 692-5.
- [43] Buller R., Buller RE., Shahin MS., Geisler JP ., Zogg M., De Young BR, Davis CS, (2002). Failure of BRCA1 dysfunction to alter ovarian cancer survival. *Cancer Res*, 5: 1196-202.
- [44] Yves C., Patricia N., (1997). Les gonadotrophines, Quae (Ed) ,397p.
- [45] Lacey JVJR., (2006). Menopausal hormone therapies and ovarian cancer risk in the National Institute of Health -AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* ,98 :1397-1405.
- [46] Ramé A., Théron S., (2009). Anatomie et physiologie, Elsevier Masson(Ed). France, 318p.
- [47] Pharaoh PD., Day NE., Duffy S, Easton DF., Ponder BA, (1997). Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 5: 800-9.
- [48] Belghiti L., (2002). Diagnostic de cancer de l'ovaire : ovarien cancer diagnostics, *Esperance médicale*.9(89) :642-645.
- [49] Trétarre B., (2005). Ovarian cancer: incidence and mortality in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 34 :154–61.
- [50] Jean M., (2004). Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire : oncologie pratique, Springer Science & Business Media(Ed) ,181p.

- [51] Patricia GB., Mickey S., (2005). Soins infirmiers en gériatrie : vieillissement normal et pathologique, De Boeck Supérieur(Ed) ,544p.
- [52] Mazon J., (2008). Technique d'irradiation des cancers : la radiothérapie conformationnelle, Maloine(Ed), paris, 428p.
- [53] Isabelle S., (2005). Gynécologie-Obstétrique : Spécialités infirmières IBODE, De Boeck Secundair, (Ed) ,164p.
- [54] John L., (1998). Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire, Libbey Eurotext (Ed) ,212p.
- [55] Marie C D., (1997). Soins infirmiers – Médecine et chirurgie : Guide, De Boeck Supérieur (Ed) ,776p.
- [56] Povida V A., Casado H A., (2002). Treatment of ovarian cancer. *Clin.Trans. Oncol*, 9(11):308-16.
- [57] Catherine N., (2002). Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire, Copyright(Ed) ,32p.
- [58] Hall JM., Lee MK., Newman B., Morrow JE ., Anderson LA, Huey B, (1990). Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 4988: 1684-9.
- [59] Boyd J., Sonoda Y., Federici MG., Bogomolny F., Rhei E, Maresco DL., (2000). Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*, 17: 2260-5.
- [60] Pharaoh PD., Easton DF ., Stockton DL, Gayther S, Ponder BA, (1990). BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group. *Cancer Res*, 4: 868-71.
- [61] Gotlieb WH ., Friedman E., Bar-Sade RB., Kruglikova A, Hirsh-Yechezkel G, Madam B., (1998). Rates of Jewish ancestral mutations in BRCA1 and BRCA2 in borderline ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst*, 13: 995-1000.

- [62] Rao GG., Ashfaq R., Schorge JO., (2002). Transitional cell ovarian carcinoma in a BRCA1 mutation carrier. *Obstet Gynecol*, 1: 944-6.
- [63] Johannsson OT., Ranstam J., Borg A., Olsson H., (1998). Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population- based study from southern Sweden. *J Clin Oncol*, 2: 397-404.
- [64] Fodor FH., Weston A., Bleiweiss IJ., McCurdy LD., Walsh MM., Tartter PI., (1998). Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J Hum Genet*, 1: 45-51.
- [65] Rebbeck TR., Rogatko A., (1997). Evaluation of genotype data in clinical risk assessment: methods and application to BRCA1, BRCA2, and N-acetyl transferase-2 genotypes in breast cancer. *Genet Test*, 3: 157-64.
- [66] Narod SA., Feunteun J., Lynch HT., Watson P., Conway T., Lynch J., (1991). Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet*, 8759: 82-3.
- [67] Ford D., Easton DF., Bishop DT., Narod SA., Goldgar DE., (1994) Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*, 8899: 692-5.
- [68] Smith TM ., (1997). Complete genomic sequence and analysis of 117kb of human DNA containing the gene BRCA1. *Genome Res*, 06:1029-1049.
- [69] Thompson D ., Easton DF., (2002). Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *Natl Cancer Inst*, 18: 1358-65.
- [70] Verhoog LC., (1998). Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*, 351:316-21.
- [71] Payne SR., King MC, (2000). Complex germline rearrangement of BRCA1 associated with breast and ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 1: 58-62.
- [72] Payne SR., Newman B., King MC., (2007). BRCA2 mutation associated breast cancer exhibit a distinguishing phenotype based on morphologies and molecular profiles from tissue microovarys. *Jan*, 31(1):121-8.
- [73] Yang D., Khan S., (2011). Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *Jama* ,306 : 1557–1565.

- [74] Coussy F., (2011). Intérêt e dosage du CA125 dans la prise en charge du cancer de l’ovaire. *Gynécologie obstétrique & Fertilité*, 39(5):296-301.
- [75] Halila H., Lehtovirta P., Stenman UH., Seppälä M., (1988).CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 67(1):53–58.
- [76] Parson CDL., (2009). Screening for ovarian cancer. *New Engel j Med*, 361:170-177.
- [77] Talerman A., (2002). Germ cell tumors of the ovary: Bluestein’s Pathology of the female genital tract. Springer-Verlag(Ed): 968-971.
- [78] Kelly PJ., Kelly PJ., Archbold P., Price JH., (2010). Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol*, 63:169–73.
- [79] Givio A., (1994). Impact of follow-up testing on survival and helth related quality of life in breast cancer patients. *JAMA*, 271:1587-92.
- [80] Suresh MR., (2005). The immunoassay handbook: Cancer Markers, Third edition, Wild D(Ed): 664–94.
- [81] Devine PL., Warren JA., (1990). Glycosylation and the exposure of tumor-associated epitopes on mucins. *J. Tumor Marker Oncol*, 11–26.
- [82] Jean Marie A., (1991). Biologie des cancers, Ellipses marketing (Ed) ,255p.
- [83] Sylviane O., François E., (2005). Prédiposition héréditaire aux cancers colon, rectum, utérus, John Libbey Euro Texte(Ed) ,151p.
- [84] Hill C., Doyon F., (2011). Épidémiologie de cancer, Médecine science(Ed), p60.
- [85] Weyer PJ., (2001). Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: The Iowa Women's Health Study, 12:327-338.
- [86] Fang V., (2007). Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study .*Lancet* ,369:1703-1710.
- [87] Jensen A., Sharif H, (2009).Use of fertility drugs and subsequent risk for ovarian cancer: Danish population based cohort study .*BMJ*, 338:b249.
- [88] Callet N., (2004). Les marqueurs tumoraux sériques dans les cancers de l’ovaire et du col utérin. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 19:366-369.

[89] Whittemore S., Gong G., (1997). Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer, 3: 496-504.

[90] Arengeto M., (2008). Le cancer de l'ovaire et les perspectives d'amélioration de la précocité du diagnostic. Immun-analyse et biologie spécialisée ,23(5) :251-259.

[91] Dauplat J., (2011). Prise en charge du cancer de l'ovaire. Cancer/Radiothérapie, 5 (1) :149-161.

Webographie

[1w] <http://www.dziriyia.net/forums/sujet-sante.php?p=527836&topic=-pres-de-2000-algeriennes-atteintes-de-cancer-de-l%92ovaire-chaque-annee> consulté le 16/05/2016.

[2w] <https://www.docteur-benchimol.com> consulté le 1/1/2016.

[3w] Heffner JL., 2003- Tournaire M., 1985- Johnson M., et Everitt J ., Available from <https://tel.archives-ouvertes.fr> consulté le 1 /1 /2016. Consulté le 13/05/2016.

[4w] <http://www.embryologie.fr/> consulté le 16/1/2016.

[5w] <http://www.gyneco-boudhraa.com> consulté le 29/02/1016.

[6w] www.e-cancer.fr consulté le 3 mars 2016.

[7w] <http://ovairecanada.org/about-ovarian-cancer/disease-basics/what-is-ovarian-cancer> consulté le 2 /02/2016.

[8w]http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_ovaire/12780-facteurs-risque-cancer-ovaire.htm Consulté le 18/3/2016.

[9w] http://fr.medipedia.be/cancer-ovaire/testimonial_nouvel-espoir-cancer-ovaire

Consulté le 29/02/ 2016.

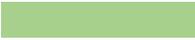
[10w] <http://blog.santelog.com/2011/08/15/cancer-de-lovaire-une-mutation-genetique-rare-multiplie-le-risque-par-6-nature-gentics/> consulté 22/06/2016

Annexes

Annexe 1

Tableau 1. Classification FIGO et correspondance TNM des tumeurs ovariennes [27].

Stades FIGO	Classification TNM	
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
IB	T1b	Tumeur des deux ovaires, capsule intacte
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou lavage péritonéal
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	T3 et/ou N1	Métastase péritonéales au – delà du pelvis et/ ou Adénopathies métastatiques régionales
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques
IIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques inférieur à 2cm
IIIC	T3c et/ ou N1	Métastases péritonéales supérieur à 2 cm et / ou adénopathie métastatiques régionales
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)



Annexe 2

Questionnaire

Numéro de patiente :

Nom :

Prénom :

Age :ans

Poids :kg

Profession :

Age de diagnostic :

Marqueurs biologiques :

- CA125
- ACE
- Autre

Examen :

- Biopsie
- Échographie
- Scanner
- IRM
- TDM

Traitement :

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Traitement adjuvat

Histologie :

- Classification de tumeur

Antécédent familial : / **Antécédent personnel :**

Situation familiale :/ **Nombre de grossesses :**

Résumé

Summary

Epidemiological and histological pathological studies were performed on patients bearing ovarian cancer in order to reveal the most incriminate risk factors in the appearance of this type of cancer. The results showed that the appearance of ovarian cancer, increases proportionally with age. The maximum frequency is observed for an average age of 47 years, which coincide with the menopause. This risk would be greater for nulliparous women as for those who have a pregnancy late in life. The tumour marker the most expressed by tumor cells is CA125 with 79.06%, that's why the dosage is very useful for the treatment and patient monitoring. Familial predisposition represents 30% while the staff predisposition was 60%, these results show that whatever predisposition: it greatly increases the risk of developing ovarian cancer. The stage and type of the tumor would be identified only by the technical pathology and Immunohistochemistry with CK20et CK7 antibody helps to understand the distribution el tumor localization.

Keywords: Ovary cancer, tumor markers, epidemiology, histological pathological.

ملخص

أجريت دراسات إحصائية ونسجية على مريضات مصابات بسرطان المبيض بهدف الكشف عن عوامل الخطر الأكثر تورطاً في ظهور هذا النوع من السرطان. أظهرت النتائج ان ظهور سرطان المبيض يتناسب طردياً مع التقدم في العمر فمن خلال دراستنا لوحظ ان النسبة القصوى لنساء متوسط اعمارهن 47 سنة وهذا ما يتزامن مع سن الياس. عدم الانجاب او الانجاب المتأخر يزيد من نسبة الإصابة بهذا المرض كما لوحظ ان المؤشرات الأكثر افرازا من طرف الخلايا السرطانية البيضية هو CA125 بنسبة 79.06% لذلك يعتبر من أكثر المؤشرات السرطانية استعمالاً في المراقبة الطبية للمريضة. نسبة الاستعداد الوراثي العائلي تصل الى 30% بينما نسبة الاستعداد الذاتي هي 60% هذه النتائج تبين انه مهما يكن الاستعداد فمن شأنه ان يزيد بنسبة كبيرة من خطر الإصابة بسرطان المبيض. مرحلة ونوع الورم المبيضي يتم تحديده فقط من خلال التشريح المبيضي باعتماد على تقنية HE. تقنية المناعة الكيميائية باعتماد على CK20, CK7 يساعد على فهم تموضع الورم.

الكلمات المفتاحية: سرطان المبيض، المؤشرات السرطانية، دراسات إحصائية، دراسات نسيجية.

ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DE CANCER DE L'OVAIRE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Résumé

Une étude épidémiologique et anatomopathologique a été réalisée sur des patientes atteintes de cancer ovarien dans le but de révéler les facteurs de risques les plus accusés dans l'apparition de ce type de cancer. Les résultats ont montré que l'apparition du cancer ovarien augmente proportionnellement avec l'âge. L'effectif maximal a été observé pour des femmes ayant une moyenne d'âge de 47 ans, ce qui coïnciderait avec la ménopause. Ce risque serait plus accru pour les femmes nullipares ainsi pour celle qui ont eu une grossesse à un âge tardif. Le marqueur tumoral le plus exprimé par les cellules tumorales est le CA125 avec 79.06%, c'est pour quoi son dosage est très utile pour la prise en charge et le suivi de patientes. La prédisposition familiale est de 30% alors que la prédisposition personnelle est de 60 %, ces résultats montrent que quel que soit la prédisposition, elle augmente considérablement le risque de développer un cancer ovarien. Le stade et le type de la tumeur serait identifié seulement par la technique d'anatomopathologie HE. L'étude immunohistochimique avec les anticorps CK20 et CK7 aide à comprendre la distribution et la localisation de la tumeur.

Mots clés : cancer de l'ovaire, marqueurs tumoraux, épidémiologie, anatomopathologie.

Laboratoire de recherche : service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional
Universitaire Constantine (HMRUC).

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr REZGOUNE ML (M.A - UFM Constantine),
Rapporteur : Mme BENHYZIA H (M.C - UFM Constantine),
Examineur : Mlle BENLETRECHE M (M.A-UFM Constantine).

Date de soutenance : 20/06/2016