

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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de 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*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Etude génétique du cancer de l'ovaire

---

Présenté et soutenu par : ISSA OUMAROU Fatoumata

MERIMECHE Rayene

Le 29/10/2020

Jury d'évaluation :

**Présidente:** Mme CHELLAT Djalila (MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

**Encadreur:** Mme BENHIZIA Hayet (MCB- Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

**Examinatrice:** Mme BELETRECHE Moufida (MA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

Année universitaire 2019 – 2020

## Remerciements

En préambule à ce stage, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Nous tenons tout d'abord à remercier le bon Dieu tout puissant de nous avoir aidées à réaliser ce modeste travail.

***A Mme BENHIZIA Hayet,***

Pour son encadrement, son orientation, ses conseils et la disponibilité qu'elle nous a témoignée pour nous permettre de mener à bien ce travail.

***A Mme CHELLAT Djalila,***

Qui a accepté de présider le jury de soutenance, pour tout ce qu'elle a pu nous apprendre ; veuillez trouver ici l'expression de notre profonde et sincère reconnaissance.

***A Mme BELETRACHE Moufida,***

Nous sommes très honorées que vous acceptiez d'examiner notre modeste travail. Veuillez accepter l'expression de notre reconnaissance et de nos remerciements sincères.

***A Mr REZGOUNE,*** qui était le responsable de la formation génétique. Merci d'avoir toujours été à l'écoute, pour vos conseils et votre soutien indéfectible.

***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 ces dernières années.

***A docteur Bouhadja Toufik*** qui nous a beaucoup soutenu et orienté ; merci énormément.

***Au personnel du service d'oncologie 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.

## Dédicaces

Louange et gloire à Dieu le Tout Puissant qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Je dédie ce modeste travail :

A mon père : **Issa Oumarou,**

Toi qui m'as toujours encouragé à donner le meilleur de moi-même, et qui a tout fais pour que je puisse avoir accès à une meilleure éducation. Ton affection, ton soutien moral et matériel ne m'ont jamais fais défaut.

A ma mère : **Mme Issa Halimatou Hassane,**

Les mots ne sauraient exprimer ma gratitude envers toi. Elle qui m'a enseigné le sens de l'honneur, de la dignité, de la probité morale et le respect de soi. Merci mère d'avoir été mon repère durant toute ma vie, pour ton combat, ta confiance et ton amour intarissable.

Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie afin de vous rendre fiers, et un jour pouvoir vous combler.

A mes deux frères : **Mourtala** et **Abdoul hakim**, ainsi qu'à ma sœur **Aicha**; mes **cousins** et **cousines** pour leur affection et leurs précieux encouragements.

A mes **tantes** et mes **oncles** dont l'amour et le soutien ne m'ont jamais fait défaut.

A mon amie burkinabè **Zongo Lydi**, pour son soutien, ses conseils et sa contribution.

A mon binôme **MERIMECHE Rayene** et toute sa famille.

A mes promos de l'année 2018-2020, spécialement à **Kraria Lilia**, et à toute la communauté étrangère de Constantine de leur soutien et leur fraternité.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

**Issa Oumarou Fatoumata**

# *Dédicaces*

*C'est avec un énorme plaisir que je dédie mon travail :*

*A ma mère **Farida Boudjadja** qui m'as ouvert les yeux sur le monde et qui m'as surtout donné confiance en moi pour affronter les dures épreuves de la vie, je te remercie d'avoir été mon Oreille attentive pendant tout mon parcours et mille merci parce qu'en toutes circonstances tu me t'emoignes d'un amour inconditionnel dont seule une maman est capable. A mon très cher père **Tarek** .merci pour tes bonnes actions tes paroles qui sont gravés dans mon Coeur ,merci de m'avoir montré les valeurs qui m'ont orienté vers le bon choix.*

*À mes frères **nazih** et **wail** a qui je leurs souhaite plein de succès dans leurs vies avec un avenir radieux.*

*A mes tantes et mes oncles SANS oublier mes chers grands parents paternels et maternels pour leurs soutiens.*

*A ma très cher soeur du Coeur ,et mon amie d'enfance **Romaissa** qui etait toujours la pour moi ,et a mon confident **Yakoub** qui m'a supporté durant toute cette periode et m'a tendu la main dans mes pires moments quand ma vie s'est bouleversée .*

*À mes très chères cousin(e)s et ami(e)s **meriem, katia, lina, ghizlane**, où qu'ils se trouvent, à tous ceux que j'ai omis de citer.*

*A mon Binome **Issa oumarou fatoumata** cette perle qui vaut l'or et toute sa famille.*

**Merimeche Rayene**

## Liste des abréviations

- **AMG386** : Trebananib (médicament anti-angiogéniques)
- **AEG** : altération de l'état général
- **ASP** : radiographie d'abdomen sans préparation
- **ACE**:Antigène Carcino-embryonnaire
- **AFP**:Alpha -Foeto Protéine.
- **CTLA4** : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ou "antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique"
- **βHCG** : béta-Gonadotrophine Chorionique Humaine.
- **BRCA** : breast research cancer antigen
- **BOV** : Tumeurs bénignes ovarienne
- **CA 125** : Carbohydrate Antigène 125
- **CAS** : cystadénomes séreux
- **CAF** : cystadénofibromes
- **CAM** : cystadénomes mucineux
- **CTH** : chimiothérapie
- **CHIP** : chimiothérapie hyperthermiqueintrapéritonéale
- **CO**: Cancer de l'ovaire
- **D4A**: Delta 4 Androstènedione
- **DHEA** :Déhydroépiandrostérone
- **E1** : œstrone
- **E2** : œstradiol
- **E3** : œstriol
- **FIGO** : Fédération internationale de gynécologie et obstétrique.
- **FIV** : Fécondation in vitro
- **FSH** : hormone Stimulante de follicule.
- **GnRH**:Gonadotropin releasing hormone.
- **GTBP**:GT mismatch binding protein
- **gène HSV-tk** : gène suicide
- **gène erb-B2** : gène oncogène
- **HE4**:human epididymis protein 4

- **HR** : hazard ratio
- **HNPPC** : Hereditary Non Polyposis Colon Carcinoma.
- **hMLH1**: human MutL Homolog 1
- **hMSH2** : human MutS Homolog 2
- **IL**: interleukine
- **IMC**:indice de masse corporelle
- **IP** : intrapéritonéale
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **KD** : kyste dermoïde
- **LH** : hormone lutéinisante
- **LMP** : Tumeurs borderlines ovariennes
- **MIP** : Maladies inflammatoires pelviennes
- **MMR**:MisMatchRepair
- **MLPA** : multiplex ligation-dependent probe amplification
- **NGS**: New Generation Sequencing ou Séquençage de Nouvelle Génération
- **PET ou TEP** : Tomographie par émission de positons
- **RTH** : Radiothérapie
- **T** : Testostérone
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **TNM** : Tumeur Node Métastase.
- **TK** : Tumeurs de Krukenberg
- **TOV** : Tumeurs invasives
- **UIV** : Urographie intraveineuse
- **VEGF** : Facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire
- **VUS**: variant of uncertain significance
- **WFDC2** : WAP four-disulfide core domain

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Anatomie de l'appareil génital féminin.....	5
<b>Figure 2.</b> Structure histologique ovarienne.....	7
<b>Figure 3.</b> Evolution folliculaire de l'ovaire.....	9
<b>Figure 4.</b> Schéma montrant le principe de la régulation par rétroaction de l'axe gonadotrope femelle.....	11
<b>Figure 5.</b> Structure et domaines fonctionnelles des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	24
<b>Figure 6.</b> Schéma montrant les mécanismes que <i>p53</i> enclenche en cas de lésion dans l'ADN.....	25
<b>Figure 7.</b> Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec une formation papillaire intrakystique (flèche) chez une patiente de 54 ans. Cystadénofibrome kystique (bénin) sur la pièce opératoire.....	33
<b>Figure 8.</b> Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec des vésicules intrakystiques (flèche), chez une patiente de 48 ans. Cystadénome mucineux (bénin) sur la pièce opératoire.....	34
<b>Figure 9.</b> Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec un contenu hyperéchogène, dit en « verre dépoli », très évocateur d'un endométriome, chez une patiente de 32 ans, connue pour endométriose. Étoile ovaire.....	
<b>Figure 10.</b> Tumeur épithéliale séreuse borderline. Échographie endovaginale retrouvant des végétations endokystiques présentant un flux Doppler énergie central au sein des végétations en faveur de leur caractère borderline.....	36
<b>Figure 11.</b> Vue per-opératoire montrant une torsion de l'annexe Compliquant un kyste dermoïde gauche.....	37
<b>Figure 12.</b> Aspect macroscopique d'un kyste dermoïde comprenant de nombreux poils et des débris de kératine.....	45
<b>Figure 13.</b> Aspect macroscopique de la coupe d'une tumeur de l'ovaire multi kystique, à paroi fine, sans végétations en faveur d'un cystadénome séreux.....	45

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.</b> Classification FIGO (2014) et TNM des tumeurs ovariennes.....	21
<b>Tableau II.</b> Eléments d'orientation échographique vers la bénignité ou la malignité d'une tumeur ovarienne.....	37
<b>Tableau III.</b> Indication thérapeutique d'un cancer ovarien stade précoce (IA � II A).....	53
<b>Tableau IV.</b> Indication thérapeutique d'un cancer ovarien stade avancé (II � IV).....	54
<b>Tableau V.</b> Répartition des tumeurs ovarienne selon l'âge moyen.....	62



# Table des Matières

Introduction	1
<b>Etude bibliographique</b>	
<b>Chapitre I. Rappels et Aspects épidémiologiques</b>	
A. Rappels	5
1. Rappel anatomique de l’ovaire	5
2. Rappel embryologique de l’ovaire	6
3. Rappel histologique de l’ovaire	7
3.1. Zones ovariennes	7
4. Rappel physiologique	8
4.1. L’ovogénèse	8
4.2. Folliculogénèse	9
4.3. Synthèse des hormones sexuelles féminines	11
B. Aspects épidémiologiques	12
1. Incidence et mortalité (Fréquence)	12
1.1. Incidence	12
1.2. Mortalité	13
2. Age de découverte	13
3. Facteurs de risques et facteurs protecteurs	13
3.1. Facteurs de risque génétiques et familiaux	13
3.2. Facteurs généraux et environnementaux	14
3.2.1. Obésité	14
3.2.2. Diabète	14
3.2.3. Exposition professionnelle	14
3.3. Facteurs de la vie reproductive et hormones exogènes	14
3.3.1. Statut hormonal	14
3.3.2. La parité	15
3.3.3. Avortement	15
3.3.4. Contraception	15
3.3.5. Stérilité	15
3.3.6. Chirurgie gynécologique	15

3.4. Pathologies gynécologiques	15
3.4.1. Endométrioses	15
3.4.2. Maladies inflammatoires pelviennes	16

## **Chapitre II : Cancer de l’ovaire (classification histologique et génétique)**

A. Classification anatomo-cliniques des cancers de l’ovaire correspondance FIGO	18
1. Tumeurs épithéliales communes	18
1.1. Tumeurs séreuses	18
1.2. Tumeurs mucineuses	19
1.3. Tumeurs endométrioïdes	19
1.4. Tumeurs à cellules claires	20
1.5. Tumeurs de BRENNER	20
1.6. Tumeurs mixtes épithéliales	20
1.7. Carcinomes indifférenciés	20
2. Tumeurs germinales	21
3. Tumeurs du mésenchyme et du coron sexuels	21
3.1. Tumeurs féminine	21
3.2. Tumeurs mâles	21
4. Tumeurs secondaires	22
5. Stadification FIGO	22
B. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien	24
1 Les gènes BRCA (pour BReast CAncer)	24
1.1. Structure	24
1.2. Fonction de la protéine	24
1.3. Analyse mutationnelle <i>BRCA1/2</i>	25
1.4. Autres gènes de forte pénétrance et de fréquence allélique rare	26
2.1. Le gène <i>P53</i>	26
2.2. Le gène MisMatchRepair MMR	27
2.3. Le gène <i>RAD51C</i> et <i>RAD51D</i>	28
2 L’implication des gènes HOX	28

## **Chapitre III : Diagnostic cliniques et paracliniques**

<b>A. Diagnostic cliniques</b>	
1. Circonstances de découverte	30
1.1. Douleur	30
1.2. Augmentation du volume de l'abdomen	30
1.3. Ascite	30
1.4. Anomalies menstruelles	30
1.5. Retentissement général	31
1.6. Syndrome compressif	31
1.7. Découverte fortuite	31
2. Examens cliniques	31
3. Tableaux (formes) cliniques	32
3.1. Tumeurs bénignes	32
3.2. Tumeurs borderlines	32
3.3. Tumeurs invasives	32
3.4. Tumeurs de l'ovaire et grossesse	33
3.5. Tumeurs ovarienne chez l'enfant et l'adolescente	34
3.6. Syndrome de DEMONS MEIGS	34
<b>B. Diagnostic paracliniques</b>	
1. Echographie	35
1.1. Aspects échographiques et critères de différenciation selon le type histologique	35
1.1.1 Tumeurs bénignes	35
1.1.2 Tumeurs malignes	39
1.1.3 Critère échographiques de différenciation entre tumeur bénigne et tumeur maligne de l'ovaire	40
1.2. Autres données de l'échographie	42
1.2.1 Bilan d'extension	42
1.2.2 Surveillance des tumeurs malignes	42
2. Tomodensitométrie TDM	42
3. Imagerie par résonance magnétique IRM	42
4. Autres examens radiologiques	43
4.1. La radiographie de l'abdomen sans préparation ASP	43

4.2.Radiographie du thorax	43
4.3.PET scan	44
4.4.Urographie intraveineuse	44
5. Marqueurs Tumoraux	44
5.1. CA125	44
5.2. HE4	45
5.3. CA19-9	45
5.4.Autres marqueurs	46
5.4.1. ACE	46
5.4.2. CA72-4	46
5.4.3. L'AFP et la $\beta$ HCG	46
6. Ponction écho-guidée	46
C. Exploration per-opératoire	47
1. Voie d'abord	47
1. Cœlioscopie	47
2. Laparotomie	48
2. Principes d'étude macroscopique	48

## **Chapitre IV : Modalités de traitement des tumeurs**

<b>ovariennes</b>	51
A. Moyens thérapeutiques	51
1. Chirurgie classique	51
1.1 Chirurgie initiale	51
1.1.1 Chirurgie conservative	51
1.1.2 Chirurgie radicale	52
1.1.3 Réduction tumorale	52
1.1.4 Biopsie tumorale	52
1.2 Chirurgie du second look	52
1.3 Chirurgie d'exérèse secondaire(ou chirurgie de rattrapage)	53
1.4 Chirurgie d'intervalles	53
1.5 Chirurgie palliative	54
2. Cœliochirurgie	54
3. Traitements adjuvant	54

3.1. Chimiothérapie	55
3.2. Radiothérapie	55
3.3. Hormonothérapie	56
3.4. Antiangiogénèse	56
3.5. L'immunothérapie	56
3.6. Thérapie génique	57
B. Indications thérapeutiques	57
1. Tumeurs bénignes	57
1.1. Femmes en activité génitale	57
1.2. Femme ménopausée	57
2. Tumeurs maligne	58
2.1. Stade précoces	59
2.2. Stade avancés	60
3. Tumeurs ovariennes et grossesse	60
3.1. Kystes de l'ovaire et grossesse	60
3.2. Cancer ovarienne et grossesse	61
C. Pronostic et surveillance	62
D. Dépistage et prévention	
<b>Partie Pratique</b>	64
1. Echantillonnage et méthodologie	65
2. Résultats et discussion	70
<b>Conclusion</b>	72
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexe</b>	
<b>Résumés</b>	

# Introduction

## Introduction

Les tumeurs malignes qui affectent spécifiquement les femmes sont en constante augmentation, notamment en raison du vieillissement de la population. Mais leur taux de guérison s'améliore grâce au dépistage et à la meilleure efficacité des traitements [2w].

Cependant, le cancer de l'ovaire demeure le plus redoutable. C'est une pathologie peu fréquente mais grave et de mauvais pronostic. Il représente la quatrième cause de décès féminins par cancer. Sa particularité repose sur son caractère silencieux responsable d'un retard diagnostique et de difficulté thérapeutique surtout dans ses formes étendues [1].

Les tumeurs de l'ovaire se définissent comme un processus prolifératif développé aux dépens du tissu ovarien, primitif ou secondaire, bénin, malin, ou à malignité limitée, d'aspect kystique, solide ou mixte, dont la croissance n'est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal [45].

Les tumeurs malignes peuvent se développer à partir du revêtement de surface de l'ovaire ou à l'intérieur de celui-ci. Ainsi, il existe donc plusieurs sortes de cancers ovariens selon le type de cellule qui est à son origine. La plupart résulterait de la transformation maligne des cellules constituant le tissu de surface de l'ovaire.

L'incidence de la maladie est variable selon les pays. En France, près de 5200 nouveaux cas estimés en 2018, situant le cancer ovarien au 5<sup>ème</sup> rang des cancers féminins. Selon l'association «El Badr» d'aide aux malades du cancer, entre 1500 à 2000 nouveaux cas de cancer de l'ovaire sont recensés annuellement en Algérie. Il s'agit du 3<sup>ème</sup> type de cancer touchant les femmes en Algérie après celui du sein et du col de l'utérus. La moyenne d'âge chez la femme atteinte de ce genre de cancer est passé de 45 à 52 ans actuellement, mais peut apparaître plus tôt chez les femmes dotées d'une prédisposition familiale (15% des cas) [1 w].

La prise en charge reste difficile puisque la majorité des cas diagnostiqués sont au stade localement avancé. Afin d'améliorer le pronostic des patientes par une prise en charge précoce, des méthodes de dépistage systématique incluant un dosage du CA 125 et une échographie endovaginale ont été proposées. Le meilleur traitement indiqué pour ce cancer est généralement la chirurgie, par l'ablation des deux ovaires, suivie d'une chimiothérapie [2].

L'objectif de notre travail vise à:

- Effectuer une enquête rétrospective au niveau du CHU de Constantine qui reçoit des patientes de tous les niveaux sociaux de l'Est algérien dans le but de déceler les facteurs de risques les plus incriminés dans l'apparition du cancer ovarien.

- Une étude moléculaire dans le but de rechercher d'éventuelles implications du gène NAT 2 polymorphisme 5 dans le cancer de l'ovaire. Cependant, le faible nombre de patiente et d'échantillonnage couplé à la crise sanitaire mondiale du COVID19 ne nous a malheureusement pas permis de mener à bout ce travail.

- Nous discutons les particularités épidémiologiques, histologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives du cancer ovarien prise en charge dans un pays en développement à travers une revue de la littérature.



# Etude bibliographique

Chapitre I

**Rappels et Aspects  
épidémiologiques**

# A. Rappels

## 1. Anatomie de l'ovaire

L'ovaire est une glande sexuelle paire de la femme ; il constitue avec les trompes, les annexes de l'utérus. De siège intra péritonéal, cet organe mobile, est situé dans le petit bassin, de part et d'autre de l'utérus, en arrière du ligament large. C'est un organe ovoïde, long de 35 mm, large de 15 à 20 mm, épais de 10 à 15 mm (selon un diamètre antéropostérieur, chez la femme en période génitale).

L'ovaire est fixé au mésovarium, un repli des ligaments larges ; le ligament suspenseur de l'ovaire le fixe à la paroi latérale du bassin, alors que le ligament propre de l'ovaire l'unit à l'utérus.

Il change d'aspect au cours du cycle menstruel et en fonction de l'âge. L'ovaire infantile est petit et lisse, chez la femme en période d'activité génitale, la surface de l'ovaire est soulevée par des follicules, fissurée par des corps jaunes et rétractée par des cicatrices. L'ovaire sénile est petit et ridé par des cicatrices.

Sa vascularisation est assurée par l'artère utéro-ovarienne et l'artère utérine. Le drainage veineux se fait via le plexus ovarien qui communique avec le plexus utérin dans le ligament large. L'innervation vient du plexus qui accompagne l'artère ovarienne. Le drainage lymphatique se fait vers les ganglions juxta-aortiques [4, 5,6].

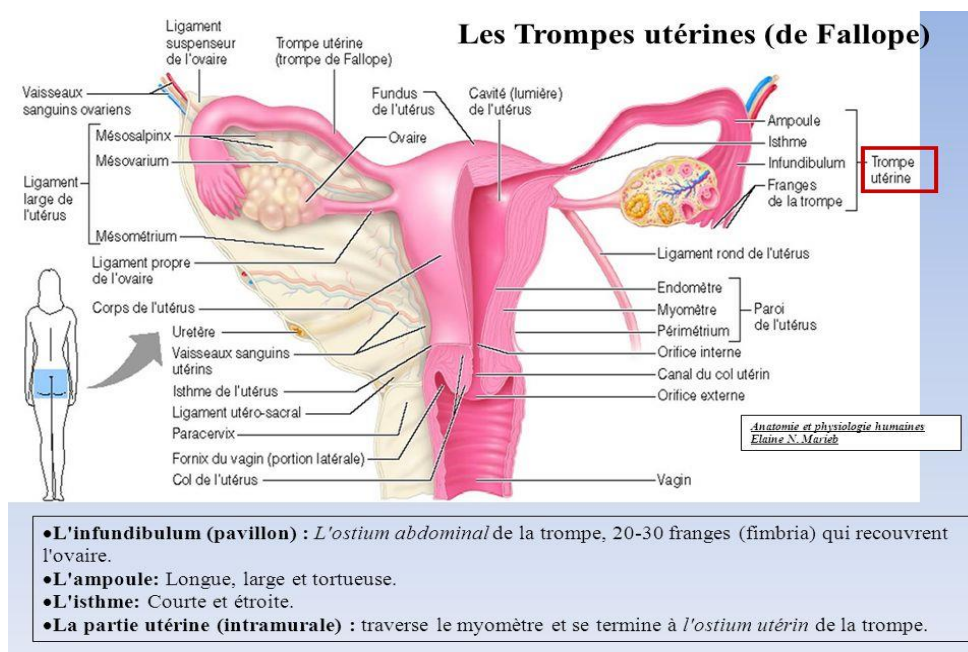


Figure 1. Anatomie de l'appareil génital féminin [4w].

## 2. Embryologie de l'ovaire

Les gonades (ovaires et testicules) se développent à partir du feuillet mésoblastique. Leur développement passe par différentes étapes [3] :

- **Gonocytes primordiaux:** ils apparaissent dès la 3<sup>ème</sup> semaine de développement embryonnaire dans le mésenchyme extra-embryonnaire tapissant la paroi postérieure du lécithocèle.

- **Crêtes génitales:** les crêtes génitales apparaissent dès la 4<sup>ème</sup> semaine de développement embryonnaire de chaque côté de la ligne médiane entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal. L'ensemble constitue le blastème somatique commun.

- **Migration des gonocytes primordiaux:** à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> semaine, il y a migration des gonocytes primordiaux en direction des crêtes génitales. Le blastème somatique commun prolifère activement et forme des cordons qui entourent progressivement les gonocytes primordiaux. Il est impossible à ce stade de distinguer la gonade mâle et la gonade femelle : c'est le stade de gonade indifférenciée. Les embryons possèdent, quel que soit leur sexe, deux systèmes pairs de conduits génitaux : les canaux de Wolff et les canaux de Müller. Dans le sexe féminin, les canaux de Wolff disparaissent et ne laissent que quelques reliquats embryonnaires peu importants sur le plan fonctionnel. Les canaux de Müller formeront les trompes et l'utérus.

- **Différenciation sexuelle féminine:** les gonocytes se multiplient dans la partie corticale de la gonade, tandis que la partie médullaire reste dépourvue de cellules germinales mais pourvue de cellules de Leydig à sécrétion androgénique. Les ovocytes se transforment en ovogonie et pénètrent à l'intérieur des cordons du blastème somatique commun. Chaque ovogonie s'entoure d'une couche de cellules folliculaires issues du blastème somatique commun. Les autres cellules blastémiques donneront les cellules interstitielles et les cellules du stroma ovarien.

- **Différenciation des ovogonies:** vers la 11<sup>ème</sup> semaine, les ovogonies atteignent 5 à 6 millions. En même temps, apparaissent les premiers follicules primordiaux : certains ovocytes près de la médullaire s'entourent de la granulosa constituée d'une assise cellulaire nourricière, régulière et cubique. Les cellules de la granulosa et les cellules de Sertoli forment une barrière autour des cellules germinales et déversent une sécrétion nourricière. Elles sécrètent

l'inhibine, l'activateur du plasminogène, les protéoglycanes, l'hormone antimüllérienne. Cependant, les cellules de Sertoli du testicule sécrètent tôt l'hormone antimüllérienne (d'où l'involution des canaux de Müller), tandis que les cellules de la granulosa de l'ovaire sécrètent l'AMH (hormone antimüllérienne) seulement après la naissance, dans les couches les plus internes du follicule antral.

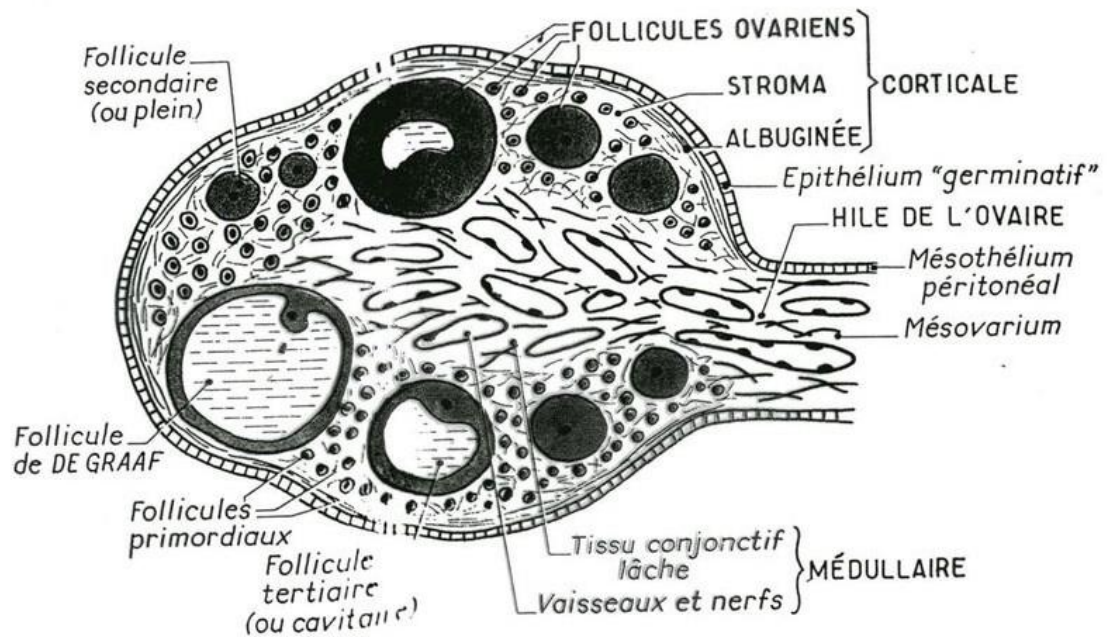
### 3. Histologie de l'ovaire

L'ovaire est constitué d'une **zone centrale (médulla)** en liaison avec le hile, et d'une **zone périphérique (cortex)**, qui peut représenter les deux tiers de l'organe chez la femme adulte [7,8].

#### 3.1. Zones ovariennes

- **Médulla:** c'est une masse de tissu conjonctif lâche fortement vascularisée et innervée. On y rencontre des vestiges embryonnaires, ainsi que quelques ilots de cellules stéroïdiennes. La médulla se laisse facilement déprimer par les grands follicules présents dans le cortex ainsi que par le corps jaune. Elle reprend son volume initial lorsque ses organites régressent [8].

- **Cortex:** il est constitué d'un tissu conjonctif dense riche en fibroblastes, le stroma ovarien, dans lequel sont inclus les follicules de la réserve ainsi que les follicules en croissance. Il est recouvert par l'épithélium de surface. Cet épithélium est constitué d'une assise de cellules cubiques parfois ciliées qui recouvre la surface de l'ovaire. Il repose sur une couche fibreuse organisée en lamelles collagènes superposée sur une épaisseur variable appelée albuginée, par analogie avec l'albuginée du testicule, elle est responsable de la couleur blanchâtre de l'ovaire [8].



**Figure2.** Structure histologique ovarienne [5w].

## 1. Physiologie de l’ovaire

Les ovaires ont deux fonctions :

- Une fonction **exocrine** avec la production d’un ovocyte (cellule sexuelle féminine) qui se développe dans un follicule.
- Une fonction **endocrine** avec la production des hormones féminines, les œstrogènes, sécrétés par les cellules entourant les follicules puis le corps jaune, et la progestérone sécrétée par le corps jaune.

Ces deux processus sont contrôlés par la libération cyclique d’hormones gonadotropes par l’antéhypophyse, l’hormone lutéinisante (LH) et l’hormone stimulant le follicule (FSH) [9].

### 4.1. L’ovogénèse

Ensemble des phénomènes qui concourent à la formation des ovules.

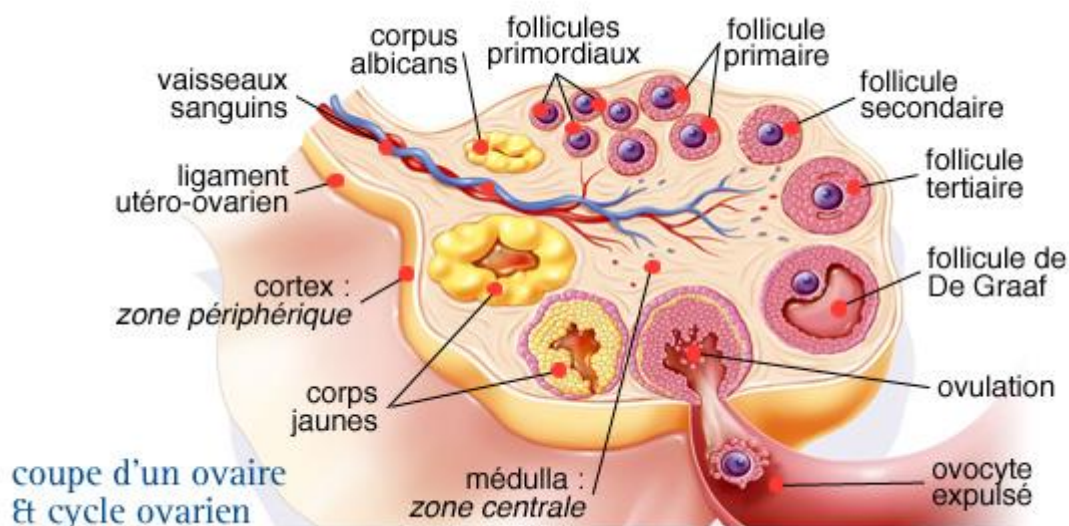
Issue d’une intense multiplication cellulaire, l’ovogonie entre dans une longue phase d’accroissement.

L'ovogenèse, qui débute dès la vie intra-utérine, comprend deux phases :

- **Entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> mois de grossesse**, les ovogonies, cellules d'origine des ovocytes, se multiplient, ce qui aboutit à la formation d'environ 300 000 ovocytes dits de premier ordre, contenant chacun 46 chromosomes. Ces ovocytes demeurent dans les follicules ovariens sans y subir de modification jusqu'à la puberté.

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

S'il n'est pas fécondé, il dégénère ; s'il est fécondé, il achève sa transformation cellulaire et devient embryon à 46 chromosomes (les siens plus les 23 chromosomes du spermatozoïde) [10].



**Figure 3.** Evolution folliculaire de l'ovaire [6w].

## 4.2. Folliculogénèse

Elle décrit le cheminement du follicule, depuis le moment où il entre en croissance jusqu'à ce qu'il ovule ou s'involue. Au cours de son développement, le follicule devient de plus en plus réceptif aux hormones gonadotropes. La croissance folliculaire débute avant la naissance [11].

- **Follicule primordial:** c'est le plus petit des follicules présents dans l'ovaire. Il se repère facilement par une couche de cellules non jointives, aplaties, aux noyaux allongés qui

entourent l'ovocyte. Dès la naissance, l'ovaire possède un stock de 2 millions de follicules. Environ 4 à 500 follicules primordiaux évolueront en follicules mûrs ou follicules de De Graaf depuis la puberté jusqu'à la ménopause. L'ovocyte du follicule primordial a déjà débuté sa méiose qui reste cependant bloquée en prophase [12].

- **Follicule primaire:** il vient du développement du follicule primordial. Ce stade se repère par les cellules folliculaires qui deviennent plus cubiques et forment une couronne jointive, régulière tout autour de l'ovocyte qui a légèrement augmenté de taille. La zone pellucide se forme tout autour de l'ovocyte [12].

- **Follicule secondaire:** il provient de l'évolution du follicule primaire sous l'effet de la FSH. Il se caractérise par plusieurs couches de cellules folliculaires entourant l'ovocyte. Les cellules folliculaires se différencient ; ce sont les cellules de la granulosa dont les noyaux sont bien contrastés autour de l'ovocyte. Autour de la granulosa, il y a des cellules de la thèque interne sécrétrices d'œstrogène [12].

- **Follicule tertiaire ou cavitaire:** une cavité folliculaire où antrum se forme. Elle contient le liquide folliculaire qui repousse les cellules de la granulosa à la périphérie. L'ovocyte se trouve suspendu dans la cavité par les cellules de la corona radiata. Le liquide folliculaire contient les hormones œstrogènes sécrétées par les cellules de la granulosa et de la thèque interne. Sur le plan physiologique, chez la femme, un seul des 2 ou 3 follicules cavitaires va poursuivre une évolution rapide en 14 jours jusqu'au stade de follicule mûr de De Graaf [12].

- **Follicule de De Graaf:** à ce stade, la taille du follicule devient importante, et permet son observation à la surface de l'ovaire par la cœlioscopie. Le follicule de De Graaf permettra l'expulsion de l'ovocyte à l'ovulation (le 14ème jour du cycle). Sur le plan physiologique, l'ovocyte subit une maturation de son noyau quelques heures avant l'ovulation. Une reprise de la méiose a lieu et c'est un ovocyte II, à n chromosome, qui est libéré vers les trompes et l'utérus. La méiose est de nouveau arrêtée en métaphase II. Elle ne se poursuivra qu'au moment d'une éventuelle fécondation. L'ovulation marque la fin de la phase folliculaire du fonctionnement de l'ovaire [13].

- **Corps jaune:** c'est une glande endocrine éphémère qui résulte de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque interne, phénomène initié quelques heures avant la rupture folliculaire. Les cellules de la granulosa, qui jusqu'alors sécrétaient surtout



l'œstradiol, subissent une hypertrophie cellulaire aboutissant à des cellules lutéales et à la sécrétion de la progestérogène. Les cellules thécales stimulées par la LH synthétisent les androgènes qui, amenés près de la membrane basale par le réseau capillaire très dense, diffusent dans la couche la plus profonde de la granulosa pour y subir l'aromatase sous la dépendance de la FSH. L'aromatase est 700 fois plus importante dans la granulosa que dans la thèque interne. L'aromatase des androgènes conduira à la fabrication de la progestérogène [13].

### 4.3. Synthèse des hormones sexuelles féminines

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

- **Les oestrogènes** : sont des hormones stéroïdiennes qui dérivent du cholestérol comprenant l'oestrone (E1), l'œstradiol (E2) et l'oestriol (E3).

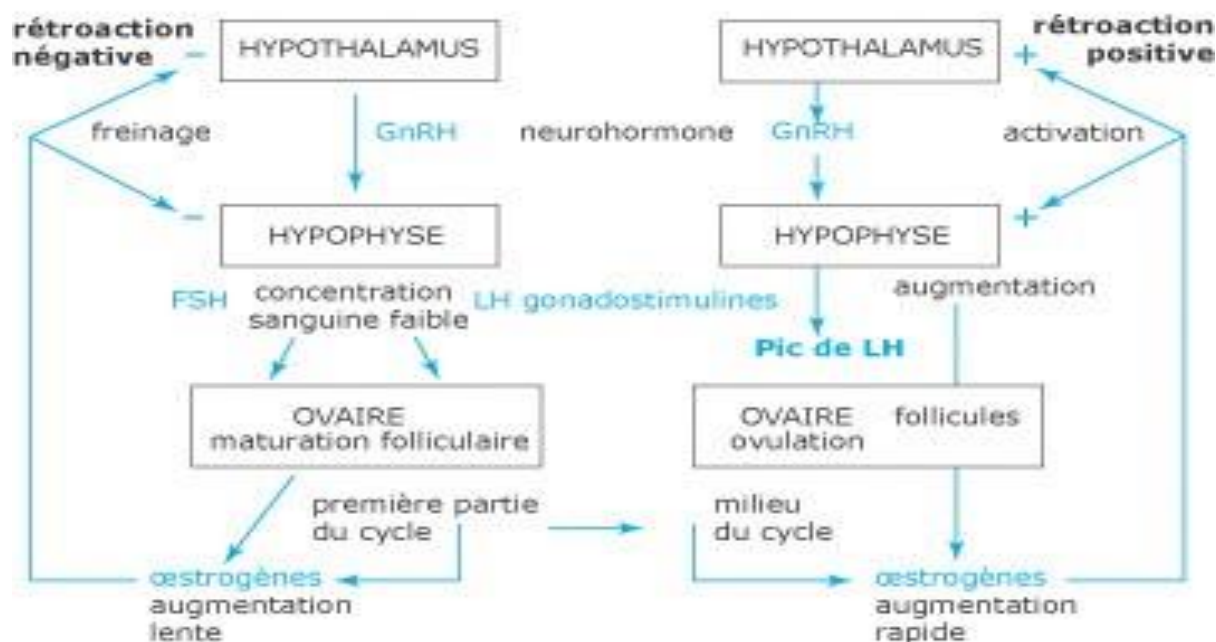
Ces hormones, indispensables à la fonction de reproduction, interviennent dans l'ovogénèse et la maturation du follicule, le développement des caractères sexuels secondaires de la femme, les poussées de croissance et l'activité des organes reproducteurs [14].

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

Hormone de gestation, la progestérogène est importante dans la préparation et le maintien de la grossesse. Elle favorise aussi la croissance de l'endomètre et des seins, entraîne des modifications du mucus cervical et inhibe l'activité musculaire de l'utérus [15].

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

Les principaux androgènes sont représentés par : Delta 4 androstènedione (A), Déhydroépiandrostèrone (DHEA) et la Testostèrone (T) dont la fonction essentielle est de participer à la synthèse des œstrogènes [16].



**Figure 4.** Schéma montrant le principe de la régulation par rétroactions de l'axe gonadotrope femelle [7w].

## B. Aspects épidémiologiques

### 1. Incidence et mortalité (Fréquence)

#### 1.1. Incidence

Les tumeurs de l'ovaire sont relativement fréquentes et le plus souvent bénignes. Un tiers ou un quart seulement sont cancéreuses.

Le cancer de l'ovaire (CO) est relativement rare dans le monde et est plus répandu aux États-Unis et en Europe qu'en Asie et au Moyen-Orient.

En 2012, environ 240 000 nouveaux cas de CO sont survenus chez des femmes du monde entier, représentant 3,6% de tous les cas de cancer. Près de 60% de tous les nouveaux cas dans le monde (environ 140 000) a eu lieu chez des femmes des pays développés [17].

Les estimations régionales indiquent qu'il y avait environ 65 000 nouveaux cas en Europe, 21 000 aux États-Unis et 9 000 au Japon [18]. L'incidence du CO au Maroc est voisine de celle retrouvée dans les pays du Maghreb mais elle n'est que la moitié de

l'incidence observée en Europe et aux USA [19]. En Algérie c'est le troisième cancer gynécologique chez la femme après le cancer du sein et du col utérin [20].

## **1.2. Mortalité**

Les cancers de l'ovaire représentent environ 5% des causes de décès par cancer de la femme : Ils occupent ainsi le 5ème rang [21]. Le taux de mortalité augmente régulièrement entre 1 à 3% par an selon les pays. En France 250 à 300 décès par an sont enregistrés [22]. Le cancer de l'ovaire reste redoutable puisque le taux de survie à 5 ans pour tous stades confondus ne dépasse pas 30%. Le ratio mortalité/incidence est très élevé : c'est l'un des cancers les plus redoutables après ceux de l'estomac et du poumon [23, 24].

## **2. Age de découverte**

Concernant l'ensemble des tumeurs ovariennes, l'âge de découverte se situe entre 20 et 50 ans. Pour les tumeurs bénignes, l'âge moyen se situe entre 35 et 40 ans [26, 27,28].

Alors que les tumeurs malignes et à malignités limitées de l'ovaire peuvent se voir a tout âge. En 2005, l'âge médian au moment du diagnostic des cancers de l'ovaire était de 65 ans, seulement 5% des cas de cancer surviennent avant 40 ans, le cancer de l'ovaire est une tumeur de la femme ménopausée [29].

## **3. Facteurs de risque et facteurs protecteurs**

### **3.1. Facteurs de risque génétiques et familiaux**

Le facteur de risque le plus important de cancer de l'ovaire est d'origine génétique.

Environ 10% des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Deux syndromes principaux à transmission autosomique dominante sont actuellement identifiés : le syndrome sein-ovaire liés à une mutation des gènes *breast research cancer antigen (BRCA 1 et 2)* et le syndrome de Lynch dû à une mutation d'un des gènes *MismatchRepair (MMR)*. Ces deux syndromes impliquent des anomalies génétiques avec retentissements sur les voies de réparation de l'ADN. Il n'existe pas de critères cliniques ou anatomopathologiques formels signant la prédisposition génétique aux CO [30].

## **3.2. Facteurs généraux et environnementaux**

### **3.2.1. Obésité**

L'obésité ne semble pas influencer le risque de CO en pré ménopause.

Après la ménopause, le risque relatif de cancer est compris entre 1,2 et 1,3 chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 par rapport à celles ayant un IMC inférieur à 25 [31].

### **3.2.2. Diabète**

Les dysrégulations glycémiques ont été identifiées comme des facteurs de risque indépendant de cancer, notamment dans les pays occidentaux où elles associent à de mauvaises habitudes alimentaires, cependant la régulation de la glycémie des femmes diabétiques permet de prévenir le CO [32].

### **3.2.3. Expositions professionnelles**

La première étude ayant suspecté un lien entre l'exposition à l'amiante et le CO est une étude menée en 1960 dans un hôpital de Londres suite à une suspicion de risque accru de CO chez les femmes atteintes d'une asbestose. Par la suite, différentes études de cohortes ont mis en évidence un risque accru de CO chez des femmes ayant été exposées professionnellement ou par l'intermédiaire de leur conjoint [33].

L'étude de l'usage du talc a montré une augmentation de 30% du risque de CO (de type séreux notamment) lors d'exposition répétées de la zone périnéale à la poudre de talc sans toutefois établir clairement une relation dose-effet [34].

## **3.3. Facteurs de la vie reproductive et hormones exogènes**

### **3.3.1. Statut hormonal**

Certaines études ont montré qu'une puberté tardive ( $\geq 15$  ans) est associée à une légère baisse du risque de développer un CO [29].

D'autres auteurs, en revanche, soutiennent qu'il n'existe aucun lien entre l'âge de puberté et le CO. En effet, si l'on se base sur la théorie des gonadotrophines qui soutient que les taux élevés en FSH et LH observés pendant la ménopause sont à l'origine du processus cancéreux, une ménopause précoce favoriserait la survenue d'un CO. En revanche, c'est une ménopause tardive qui serait un facteur de risque de développer un cancer au vu de la théorie de l'ovulation incessante [35].

### **3.3.2. La parité**

Les femmes nullipares ont un risque du CO plus élevé que les femmes ayant au moins une grossesse. Le risque est d'autant plus bas que le nombre de grossesses menées à terme est élevé [39].

### **3.3.3. Avortement**

Les grossesses non menées à terme ont le même effet que les grossesses menées à terme avec une diminution du risque comme l'a montré deux méta-analyses [40].

### **3.3.4. Contraception**

Plus de 20 études ont analysé la relation entre prise de contraceptifs oraux et CO, et la plupart d'entre elles montrent que leur utilisation diminue le risque d'environ 40 %.

Cet effet augmente avec la durée d'utilisation, et semble persister au moins 10 à 15 ans après l'arrêt [39].

### **3.3.5. Stérilité**

L'hypofertilité est un facteur de risque reconnu de survenue de CO. Le risque relatif pour une femme qui essaie d'être enceinte depuis plus de cinq ans est de 2,67 par rapport à une femme dont la grossesse survient en moins d'un an de tentatives [40].

### **3.3.6. Chirurgie gynécologique**

Plusieurs études ont mis en évidence un effet protecteur de diverses interventions gynécologiques. Une méta-analyse a montré que le risque de CO était diminué de l'ordre de 30% en cas de ligature des trompes, et que le niveau de protection persistait jusqu'à 10 à 14 ans après la chirurgie [41]. L'hystérectomie aurait également un effet protecteur mais de moindre ampleur. De même l'ovariectomie unilatérale dans certaines pathologies pelviennes, protège l'ovaire restant d'un éventuel cancer [42].

## **3.4. Pathologies gynécologiques**

### **3.4.1. Endométrioses**

Les résultats d'une méta-analyse récente mettent clairement en évidence un risque significatif de développer un CO à cellules claires ou endométrioïdes contrairement aux séreux de haut grade et aux mucineux [43].

### ***3.4.2. Maladies inflammatoires pelviennes (MIP)***

Le peu d'études ayant recherché un lien entre ces pathologies et le CO suggèrent un risque majoré pour au moins un épisode de MIP surtout s'il est survenu à un âge jeune, si la femme est nullipare en raison d'une infertilité et s'il existe des épisodes récurrents [44].

**Chapitre II**  
**Cancer de l'ovaire**  
**classification**  
**histologique et génétique**

## **A. Classification anatomo-cliniques des cancers de l'ovaire correspondance FIGO**

### **1. Tumeurs épithéliales commune.**

Ce sont les plus fréquentes, représentant 60 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes et 85 % des tumeurs malignes [45]. Elles ont pour origine le revêtement de surface de l'ovaire. Leur classification repose à la fois sur le type cellulaire d'épithélium dont on distingue cinq types (séreux, mucineux, endométrioïde, cellules claires et Brenner) ; et sur le degré histologique de malignité (bénin, borderline et malin) [46].

#### **1.1. Tumeurs séreuses**

Elles sont caractérisées par une prolifération des cellules dont la morphologie rappelle celle de l'épithélium tubaire. Elles représentent 40 à 50% des tumeurs de l'ovaire. Elles peuvent être bénignes (70%), malignes (20%) ou borderlines (10%).

- *Les tumeurs séreuses bénignes* sont de taille variable, unis ou multiloculaires, à parois interne et externe lisses. La présence de végétations ou de zones intra kystiques solides, est inconstante. Les lésions sont bilatérales dans 10 % des cas. Elles sont constituées de structures kystiques ou papillaires tapissées d'un revêtement régulier sans atypie, sans mitose, et sans image de bourgeonnement épithélial.

- *Les tumeurs borderlines* se présentent sous la forme de kystes végétants exo ou endokystiques microscopiques. L'épithélium présente des atypies nucléaires et forme des papilles arborescentes et des îlots détachés de la surface, sans invasion du stroma ovarien adjacent. Ces tumeurs sont bilatérales dans un tiers des cas.

- *Les adénocarcinomes séreux* sont des tumeurs végétantes a composante solide comportant des zones nécrotiques et hémorragiques. Ces lésions sont bilatérales dans deux tiers des cas. Microscopiquement, les anomalies cytonucléaires, les atypies mitotiques et l'invasion stromale caractérisent la prolifération [45,46].



## 1.2. Tumeurs mucineuses

Les tumeurs épithéliales mucineuses de l'ovaire représentent 10 à 20 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes. En fonction du degré histologique de malignité, les tumeurs épithéliales mucineuses sont soit des cystadénomes bénins (85 %), des types borderline (10 %), soit des cystadénocarcinomes mucineux (5 %). L'association à une tumeur de Brenner est classique [47].

- *Le cystadénome mucineux bénin* se présente sous la forme d'une volumineuse lésion kystique ovarienne, multi-loculée, typiquement unilatérale. Le contenu est mucoïde à la macroscopie. Cette tumeur ne comporte pas de portion solide, sa paroi est lisse mais peut parfois comporter quelques rares végétations [48].

- *Le cystadénome mucineux borderline* est une volumineuse lésion kystique ovarienne multi-loculée, caractérisée par la présence de cloisons irrégulières et de végétations. Ces dernières sont volontiers de plus petite taille que le type séreux [48]. En microscopique, la présence des structures kystiques bordées par un épithélium proliférant comportant des atypies cytonucléaires discrètes à modérées sans invasion stromale.

- *Le cystadénocarcinome mucineux* correspond à une volumineuse lésion kystique (> 10 cm), multi-loculée, le plus souvent unilatérale, peut être rarement bilatéral (7 %). Les critères en faveur d'un cystadénocarcinome sont la présence d'une ou de plusieurs portions solides (nodule tumoral) et de cloisons irrégulières. En microscopie, des critères cytologiques de malignité sont associés à une réaction stromale, témoin du caractère invasif du carcinome [49].

## 1.3. Tumeurs endométrioïdes

Elles sont moins fréquentes, représentent 5% des tumeurs de l'ovaire, mais leurs formes

Malignes représentent 20% des cancers de l'ovaire, elles sont bilatérales dans 25 à 50% des cas et pratiquement toujours invasives. Elles sont associées à des adénocarcinomes endométriaux dans 15 à 30 % [45].

- Concernant *les tumeurs bénignes endométrioïdes*, On distingue deux types : Kystique sans contingent fibreux (cystadénome) qui représente une forme rare, et solide (adénofibrome ou cystadénofibrome) qui est la forme la plus fréquente des tumeurs bénignes endométrioïdes, formée de glandes de type endométrial dans un stroma fibreux abondant.

- *Les tumeurs endometrioides Borderline* sont presque toujours unilatérales. L'aspect est essentiellement solide, et peut être multikystique. Ces tumeurs ont un pronostic excellent.

- *Les adénocarcinomes endométrioïdes* se sont des tumeurs solides avec excroissances friables et hémorragiques. Ces tumeurs ressemblent aux adénocarcinomes endométrioïdes de l'utérus.

#### **1.4. Tumeurs à cellules claires**

Elles se caractérisent par la prolifération de cellules d'assez grande taille, à cytoplasme clair, rempli de glycogène, le plus souvent malignes. Elles représentent 5 à 10% des tumeurs de l'ovaire. Elles surviennent chez les femmes ménopausées et sont associées dans 25% des cas à une endométriose [45,46].

#### **1.5. Tumeurs de BRENNER**

Elles représentent 1 à 2% des tumeurs de l'ovaire et sont pratiquement toujours bénignes. Ce sont des tumeurs solides, histologiquement constituées par des cellules de type pavimenteux para-malpighien à noyau encoche, disposées en plages dans un tissu conjonctif dense, peuvent se présenter sous forme bénigne, frontière ou maligne [45,50].

#### **1.6. Tumeurs mixtes épithéliales**

Les tumeurs mixtes épithéliales associent au moins deux des cinq types histologiques majeurs des tumeurs épithéliales communes précédemment décrits, chaque contingent cellulaire devant représenter au moins 10% du volume tumoral pour être retenu [117].

#### **1.7. Carcinomes indifférenciés**

Ils constituent moins de 5% des cancers de l'ovaire. Ce sont des tumeurs en général solides, nécrotiques et hémorragiques, bilatérales dans 1/4 des cas. Leur évolution ressemble à celle des tumeurs séreuses malignes. Ils ont le plus mauvais pronostic et sont souvent évolués lors de leurs découvertes [51].

## **2. Tumeurs germinales**

Les tumeurs germinales représentent le deuxième groupe de tumeurs de l'ovaire après les tumeurs épithéliales, soit 20 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes. Les formes bénignes, représentées en quasi-totalité par le tératome mature kystique bénin de type kyste dermoïde qui est la tumeur germinale la plus fréquente (10 à 20 %). Un à 3 % des kystes dermoïdes sont concernés par la transformation maligne d'un ou plusieurs de leurs composants [51].

Chez l'enfant et l'adolescente, plus de 60 % des tumeurs ovariennes sont germinales. Dans un tiers des cas, elles sont malignes, représentant deux-tiers des cancers de l'ovaire avant 21 ans. Les tumeurs germinales dérivent des cellules germinales primitives de la gonade embryonnaire. Il en existe plusieurs types histologiques différents classées par OMS: le dysgerminome (ou séminome), la tumeur du sinus endodermique, le carcinome embryonnaire, le polyembryome, le choriocarcinome et les tératomes matures et immatures.

Ces tumeurs sont caractérisées par une possible élévation de certains marqueurs tumoraux comme l'AFP dans les tumeurs du sinus endodermique et l'HCG dans les choriocarcinomes [52]. Le pronostic des tumeurs germinales de l'ovaire est excellent.

## **3. Tumeurs du mésenchyme et du cordon sexuels**

Approximativement 6 % des tumeurs ovariennes dérivent du stroma et/ou des cordons sexuels. Ces tumeurs sont généralement sécrétantes puisque la plupart peuvent synthétiser des hormones. Elles comportent:

### **3.1. Tumeurs féminines**

Représentées essentiellement par les tumeurs de la granulosa qui constituent environ 6% des tumeurs de l'ovaire. Elles sont cliniquement hyper-oestrogéniques chez 75% des cas alors que dans 25% des cas, elles sont androgéniques ou non sécrétantes. Deux tiers d'entre elles sont diagnostiqués après la ménopause et seules 5% surviennent avant la puberté et sont alors souvent responsables d'une puberté précoce [45,46].

### **3.2. Tumeurs mâles**

Elles correspondent aux tumeurs de Sertoli-Leydig qui représentent 0,1% de l'ensemble des tumeurs ovariennes. 50% d'entre elles s'accompagnent de signes d'hyperandrogénie. Les

gyrandoblastomes sont exceptionnels, elles sont constituées en proportion variable de cellules de Sertoli, de cellules de Leydig et de cellules granuleuses et thécales.

#### **4. Tumeurs secondaires**

Les métastases ovariennes représentent environ 5 % des tumeurs ovariennes. Les ovaires sont un site fréquent de métastases. Les cancers métastasant le plus fréquemment aux ovaires sont le cancer du sein, les cancers digestifs (notamment le cancer du côlon et le cancer de l'estomac), le cancer du tractus génito-urinaire et les hémopathies malignes [53].

Il existe les métastases ovariennes à prédominance solide et les métastases ovariennes à prédominance kystique. La découverte de métastases ovariennes est de mauvais pronostic puisque la médiane de survie est de 1 à 3 ans [53]. Les métastases ovariennes de carcinome colorectal miment les tumeurs épithéliales mucineuses du type cystadénocarcinome mucineux. Il existe souvent d'importantes plages de nécrose tumorale appelée « dirty necrosis », très évocatrice de lésions ovariennes secondaires [49].

Le terme de tumeurs de Krukenberg (TK) est souvent utilisé à tort pour désigner l'ensemble des lésions ovariennes secondaires à un primitif gastrique, voire l'ensemble des métastases ovariennes. Le terme TK est un terme possédant une définition anatomopathologique stricte : présence de cellules en bague à chaton représentant au moins 10 % du contingent tumoral. L'aspect macroscopique classique est un contingent stromal fibreux, expliquant l'aspect à prédominance solide visible en IRM. Le site primitif des TK est par ordre de fréquence décroissante : l'estomac et plus particulièrement la limite gastrique, le côlon, et le sein.

L'atteinte ovarienne est fréquente dans le cadre de la maladie gélatineuse du péritoine ou pseudomyxome péritonéal [49].

#### **5. Stadification FIGO**

Les différents examens permettent de déterminer le stade de la maladie, c'est à-dire d'évaluer son extension; on parle également de «staging». Pour définir les différents stades du cancer de l'ovaire et d'autres tumeurs gynécologiques, on utilise la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). Celle-ci se rapproche de la classification internationale TNM, utilisée pour les autres cancers:

- ❖ T = taille de la tumeur,
- ❖ N = degré d'atteinte des ganglions lymphatiques (du latin nodus = nodule) et
- ❖ M = métastases. Les stades sont désignés par des chiffres de I à IV suivis d'une lettre. Plus la maladie s'est propagée dans l'organisme, plus le chiffre est élevé et plus le stade s'avance.

**Tableau I.** Classification FIGO (2014) et TNM des tumeurs ovariennes.

<b>FIGO</b>	<b>TNM</b>	<b>Description</b>
<b>I</b>	T1	T limitée aux ovaires
<b>IA</b>	T1A	T limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
<b>IB</b>	T1B	T des deux ovaires, capsules intactes
<b>IC</b>	T1C	Rupture capsulaire ou T à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
<b>II</b>	T2	T ovariennes étendues au pelvis
<b>IIA</b>	T2A	Extension à l'utérus et/ou aux trompes
<b>IIB</b>	T2B	Extension aux autres organes pelviens
<b>IIC</b>	T2C	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
<b>III</b>	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales
<b>IIIA</b>	T3A	Métastases péritonéales microscopiques
<b>IIB</b>	T3B	Métastases macroscopiques < 2cm
<b>IIIC</b>	T3C et/ou N1	Métastases macroscopiques > 2cm et/ou adénopathies métastatiques régionales
<b>IV</b>	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)

## **B. Les gènes de susceptibilité du cancer ovarien**

Toute transformation cancéreuse est due à une altération d'origine génétique ou épigénétique de l'ADN cellulaire. Environ 90 % des cancers de l'ovaire sont des cancers sporadiques, il semble que la stimulation répétitive des tissus ovariens pendant les cycles ovulatoires augmente le risque de lésions de l'ADN des cellules, ce qui peut générer un cancer [54].

### **1. Les gènes *BRCA* (pour *BReast CAncer*)**

Environ 15% de tous les carcinomes de l'ovaire surviennent dans le cadre d'un syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, qui est lié chez la plupart des patientes (environ 70%) à une mutation germinale de *BRCA1* ou *BRCA2*. Approximativement 3 à 5% de tous les carcinomes de l'ovaire (soit 25 à 30% des carcinomes de l'ovaire avec mutation de *BRCA1/2*) présentent une mutation de *BRCA1/2* limitée aux cellules tumorales (mutation somatique), acquise au cours de la tumorigénèse (observé principalement dans carcinomes séreux et endométrioïdes de haut grade) et pouvant dès lors uniquement être détectée par une analyse génétique des cellules tumorales elles-mêmes [55,56].

#### **1.1. Structure**

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont classifiés parmi les gènes suppresseurs de tumeur ou plus précisément les gènes « caretaker ».

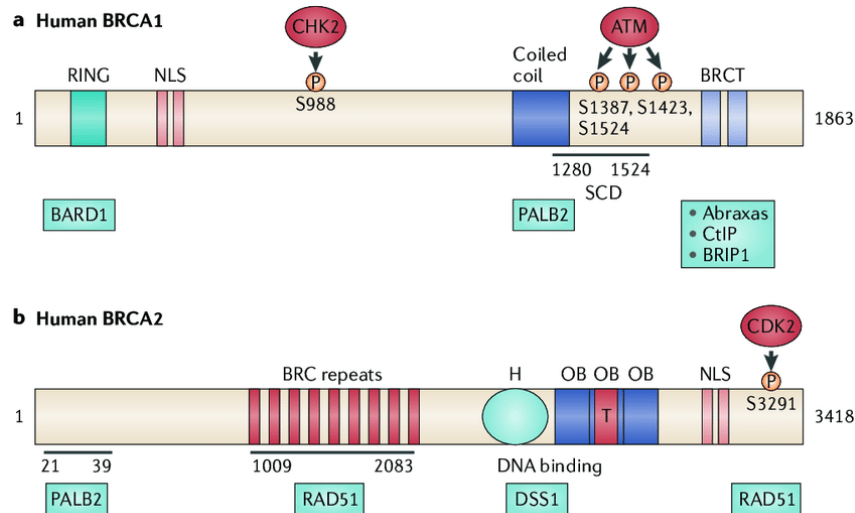
- ***BRCA1*** : a été cloné et localisé en 1994 sur la région chromosomique 17q 12-21. Les 24 exons du gène *BRCA1* sont transcrits en un ARN messager de 5,7 Kb, dont 22 exons codent pour une protéine de 1863 acides aminés (220 kDa) [57].

- ***BRCA2*** : quant à lui été localisé sur le chromosome 13q12. Les 27 exons du gène *BRCA2* sont transcrits en un ARN messager de près de 10,5 (Kb), dont 26 exons codent pour une protéine constituée de 3 418 acides aminés (380 kDa) [58].

#### **1.2. Fonction de la protéine**

Les protéines *BRCA* contribuent à la réparation de l'ADN et à la régulation de la transcription en réponse aux dommages causés à l'ADN ainsi que leur implication aux points de restriction lors du cycle cellulaire. La perte de fonction des protéines codées par *BRCA1/2* provoque entre autres un défaut de la recombinaison homologue (un mécanisme majeur de réparation de l'ADN). Les mutations de *BRCA1/2* correspondent principalement à la

substitution de bases individuelles (mutations faux sens et non-sens), ou à de petites insertions et délétions responsables d'un décalage du cadre de lecture. Environ 8% des mutations connues de *BRCA1* et moins de 2% des mutations connues de *BRCA2* consistent en de grandes délétions, qui se traduisent par une absence d'expression des protéines *BRCA1/2* ou par la synthèse de protéines *BRCA1/2* défectueuses. [59].



**Figure 5.** Structure et domaines fonctionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2* [60].

### 1.3. Analyse mutationnel *BRCA1/2*

L'analyse de *BRCA1/2* implique plusieurs défis techniques : les gènes *BRCA1/2* sont de grande taille et contiennent de nombreux variants non pathogènes (polymorphismes), de même que des variants de signification indéterminée (VUS). Les mutations de *BRCA1/2* sont réparties sur toute la longueur des gènes, de sorte que les parties codantes et les séquences introniques avoisinantes doivent être entièrement séquencées.

Sur le plan technique, l'analyse de *BRCA1/2* est aujourd'hui principalement réalisée par séquençage à haut débit (NGS). Cette technique d'analyser de l'ADN extrait de différents types d'échantillons tissulaires fixés au formol et inclus en paraffine ou sur du matériel cytologique (par exemple du liquide d'ascite). En fonction du matériel analysé, des adaptations de la technique de base s'avèrent nécessaires. Le point faible du diagnostic basé sur le NGS réside dans la détection de grands réarrangements génomiques, tels que les délétions et les duplications [55]. Pour cette raison, une analyse supplémentaire du nombre de copies (par exemple par technique MLPA) est obligatoirement réalisée dans le cadre de

l'analyse germinale. Par ailleurs, certaines techniques de NGS s'avèrent inadéquates pour la mise en évidence de mutations dans les régions homopolymériques (par exemple TTTT). Un aperçu des difficultés liées à l'analyse mutationnelle de *BRCA1/2* du point de vue d'un laboratoire de diagnostic est donné dans un article de Andrew Wallace [56].

## **2. Autres gènes de forte pénétrance et de fréquence allélique rare**

On dénombre plus d'une dizaine d'autres gènes impliqués dans la survenue d'un cancer de l'ovaire même si leurs fréquences est largement en dessous de celle des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Néanmoins les plus courants sont :

### **2.1. Le gène *P53***

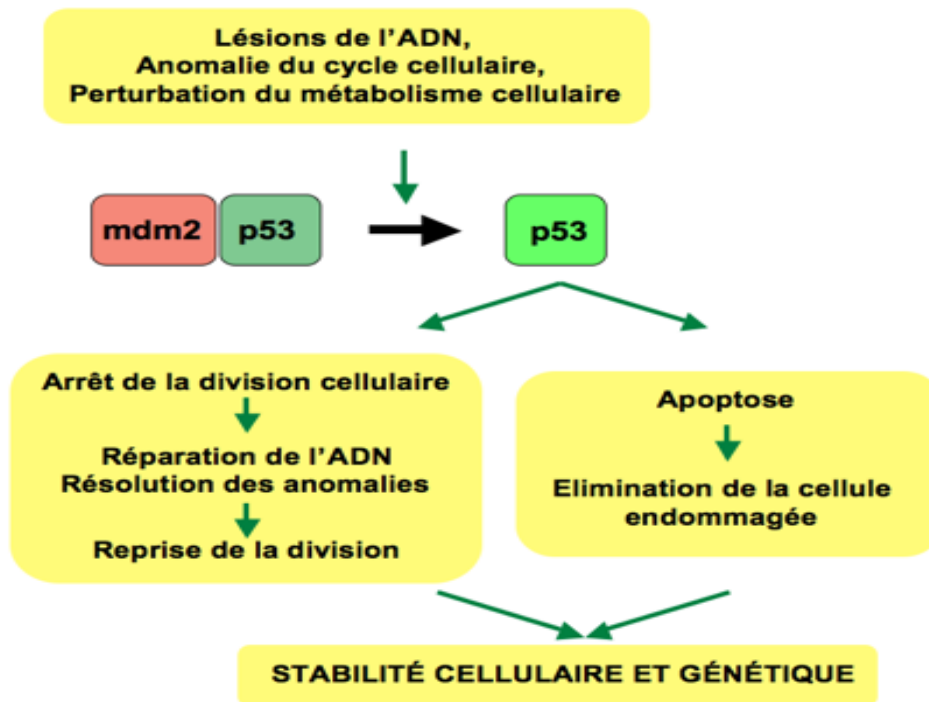
Une mutation constitutionnelle du gène *TP53* constitue, dans sa forme classique, le syndrome de Li Fraumeni. La grande majorité des femmes atteintes d'un cancer sévère de haut grade présente des mutations du gène *TP53*.

Appelé aussi « gardien du génome », c'est l'un des plus importants suppresseurs de tumeur puisqu'il est muté dans près de la moitié des cas de cancers humains [62].

Situé sur le bras court du chromosome 17, il contient 11 exons dont le premier est non codant et code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53 kDa. En l'absence de protéine *p53* fonctionnelle, le génome est très instable et le chaos génétique est accru si les mécanismes de réparation de l'ADN sont déficitaires.

Dans le cancer de l'ovaire, sa mutation est favorisée par le traumatisme récurrent de l'ovulation.





**Figure 6.** Schéma montrant les mécanismes que *p53* enclenche en cas de lésion dans l'ADN [8w].

## 2.2. Les gènes MMR (pour mismatch repair)

Le niveau de risque de CO chez les femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes MMR est élevé, dans le cadre d'un syndrome de Lynch similaire à celui observé chez les femmes porteuses de mutations sur le gène *BRCA2* (risque cumulé à 80 ans de 8 à 15% avec des variations selon le gène muté selon Bonadona et al. 2011). [63]

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

Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur acquérant un caractère oncogène par perte de fonction et appartenant à la catégorie des caretakers, gènes participant au maintien (stabilité) de l'intégrité du génome [64].

### **2.3. Gène RAD51C et RAD51D**

Situé sur le bras long du chromosome 17, ces gènes sont nécessaires pour une réparation efficace de la rupture double brin de l'ADN par recombinaison homologue.

Une mutation pathogène de *RAD51C* et *RAD51D* était présente dans environ 1% à 3% des cancers de l'ovaire non sélectionnés. Parmi les porteurs de mutation, le risque à vie de cancer de l'ovaire était d'environ 10 à 15%, soit un risque du même ordre que celui connu pour le gène *BRCA2* [65,66].

### **3. L'implication des gènes *HOX***

Les cellules tumorales émergeraient à partir d'un précurseur des cellules épithéliales de l'ovaire, sous l'influence des gènes *HOX* qui ne sont pas normalement exprimés dans les cellules épithéliales de surface. Cette surexpression donnerait naissance aux principaux types histologiques de cancers de l'ovaire [1w].

- ❖ Le gène *HOXA9*, pourrait promouvoir la différenciation séreuse
- ❖ Le gène *HOXA10* serait à l'origine de la différenciation endométrioïde
- ❖ Le gène *HOXA11* aboutirait à une à la différenciation mucineuse.

# Chapitre III

## **Diagnostic cliniques et paracliniques**

## **A. Diagnostic cliniques**

### **1. Circonstances de découverte**

Cliniquement, il n'y a aucun parallélisme entre la symptomatologie et la gravité de l'affection; en effet, les lésions fonctionnelles peuvent survenir dans un contexte algique aigu qui peut conduire à un geste chirurgical en urgence. À l'inverse, les cancers de l'ovaire, malgré leur caractère agressif, restent habituellement silencieux jusqu'à un stade évolué [67,68].

#### **1.1. Douleur**

C'est le signe le plus précoce et le plus fréquent. Généralement il s'agit d'une pesanteur pelvienne, rarement des douleurs abdomino-pelviennes aiguës traduisant une complication ou des névralgies par envahissement du plexus nerveux [69].

Selon une étude faite en 2013, ce signe est rapporté chez 71,69% des patientes, sur une série de 159 cas de tumeurs ovariennes [28].

#### **1.2. Augmentation du volume de l'abdomen**

Elle est peut être occasionnée soit par le volume important de la tumeur, soit par l'existence d'une ascite [68].

#### **1.3. Ascite**

L'ascite serait dans 30% des cas un signe révélateur d'une tumeur ovarienne, sa constatation est de mauvais pronostic sauf dans l'exceptionnel syndrome de DEMONSMEIGS [45, 72].

#### **1.4. Anomalies menstruelles**

Elles ne sont pas l'apanage des tumeurs endocriniennes, on les retrouve aussi dans les tumeurs non endocriniennes. Les tumeurs non endocrines de l'ovaire bénignes et surtout malignes, peuvent également s'accompagner de métrorragies [45]. Les saignements sont parfois l'expression d'une métastase extra ovarienne locorégionale [69].

## 1.5. Retentissement général (AEG)

L'altération de l'état général (AEG) et les œdèmes des membres inférieurs peuvent révéler une tumeur maligne, le plus souvent à un stade avancé [71,27].

## 1.6. Syndrome compressif

Il s'agit des signes de compression ou d'envahissement urinaires, digestifs ou veineux. Une étude menée par SERMENT et COLL ont constaté des troubles intestinaux chez 16 à 35 % des malades à type de constipation opiniâtre ; plus rarement une occlusion inaugurant la maladie [72].

## 1.7. Découverte fortuite

La grande majorité des masses annexielles bénignes ou malignes sont asymptomatiques et sont découvertes à l'occasion d'un examen clinique ou d'un bilan échographique dans le cadre d'autres symptômes indépendants, pelviens ou abdominaux, c'est pourquoi la plupart des auteurs recommandent un examen gynécologique tous les 6 mois ou tous les ans pour toute femme âgée de plus de 35 ans [42,45].

## 2. Examens cliniques

L'examen physique repose sur l'inspection, la palpation, la percussion abdominale et les touchers pelviens [73]. Il précise :

Les caractéristiques de la masse : volume, consistance, rapport avec les organes de voisinage, sensibilité et mobilité.

- **Au spéculum:** le col a en général un aspect normal, parfois, il peut être dévié, refoulé d'un côté ou de l'autre ou ascensionné. On peut également visualiser un saignement d'origine endo-utérine.

- **Les touchers pelviens** permettent de soupçonner l'origine annexielle de la tumeur. Dans les stades précoces, il s'agit d'une masse latéro-utérine unie ou bilatérale perçue à travers le cul-de-sac vaginal. Elle est bien limitée, arrondie, rénitente et séparée de l'utérus par un sillon et peut être mobilisée indépendamment sans faire bouger l'utérus. Aux stades plus avancés, il existe une prolifération tumorale qui envahit le petit bassin, fixant la tumeur à l'utérus et

colonisant le cul de sac de Douglas. On constate la présence d'une masse indurée irrégulière polylobée bloquée dans le petit bassin.

Après la découverte de cette masse ovarienne, il ne faut pas oublier de rechercher également une lame d'ascite, un ganglion de Troisier, un ganglion inguinal pathologique, une hépatomégalie métastatique, un épanchement pleural, d'examiner les seins à la recherche d'un cancer associé et d'évaluer l'état général de la patiente, ce qui pourrait nous mettre sur la piste d'une tumeur maligne.

En aucune circonstance l'examen clinique ne permet d'éliminer le risque de malignité devant une masse pelvienne ; en revanche certains éléments cliniques permettent de fortement l'évoquer [74] :

- L'ascite qui peut masquer la perte du poids.
- La fixité et la dureté aux touchers pelviens.
- Les nodules du Douglas évoquant la carcinose péritonéale.
- L'altération de l'état général.

### **3. Tableaux (formes) cliniques**

#### **3.1 Tumeurs bénignes ovarienne (BOV)**

On les rencontre à tout âge, mais plus fréquemment chez la femme jeune. Les signes fonctionnels, en dehors de toute complication, sont discrets [73].

Les BOV sont caractérisées par une prolifération épithéliale sans stratification cellulaire. Elles ne sont pas invasives et ne peuvent pas s'étendre à d'autres tissus, ce qui fait en sorte qu'elles peuvent être enlevées avec peu de risque de récurrence. Il s'agit le plus souvent de kystes ovariens qui représentent 80% des tumeurs de l'ovaire. Ces kystes peuvent être libres, de siège pelvien ou abdominal, comme ils peuvent être fixes ou inclus dans le ligament large [75,77].

#### **3.2 Tumeurs borderlines ovariennes (LMP)**

Les tumeurs LMP sont des tumeurs à faible potentiel de malignité. Elles présentent une prolifération épithéliale avec stratification sur plusieurs couches, et certaines atypies cellulaires et un indice mitotique plus élevé que les tumeurs BOV [76,78]. Ces tumeurs se

développent en général à un âge plus précoce et progressent très lentement. Elles sont souvent limitées aux ovaires et sont liées habituellement à un bon pronostic. Ces tumeurs sont majoritairement bénignes avec certaines caractéristiques malignes, et peuvent à l'occasion progresser et se propager pour envahir d'autres tissus par micro invasions via des implants péritonéaux [79,80].

Cependant, la survie après le diagnostic de cette classe de cancer ovarien demeure très bonne et peut atteindre 95% sur cinq ans. La malignité des tumeurs de l'ovaire est suspectée cliniquement lorsqu'il s'agit d'une tumeur massive et infiltrante surtout chez une femme âgée, présentant une AEG [81]. La malignité est presque certaine en cas d'ascite sauf dans l'exceptionnel syndrome de DEMONS-MEIGS [82].

### **3.3 Tumeurs invasives (TOV)**

Elles sont cancéreuses et plus agressives, pouvant s'étendre au-delà des ovaires et former des métastases à distance. Ces tumeurs sont souvent bilatérales et se caractérisent par de l'invasion stromale avec présence de larges zones nécrotiques. Aussi, elles présentent une prolifération épithéliale avec stratification, un plus grand nombre d'atypies cellulaires et un index mitotique élevé [71].

Les ovaires sont un site métastatique fréquent des pathologies gynécologiques pelviennes mais également de cancers extra-génitaux. Parmi ceux-ci, les néoplasies du tractus digestif et les néoplasies mammaires en sont les principaux pourvoyeurs. Ce sont ces tumeurs qui sont les plus létales, avec un taux de survie à cinq ans d'environ 30% [83, 84].

La tumeur de Krukenberg (TK) est une tumeur métastatique d'un cancer digestif représentant 1 à 2 % des tumeurs ovariennes. Elle peut cliniquement ressembler à des tumeurs ovariennes primitives avec un pronostic très sombre et une survie moyenne de 1 an. Le seul espoir afin d'en améliorer son pronostic est l'exploration systématique des ovaires, voire même l'ovariectomie prophylactique après 40 ans pour les femmes opérées d'une tumeur digestive [85].

### **3.4 Tumeurs de l'ovaire et grossesse**

La fréquence des tumeurs ovariennes découvertes durant la grossesse est comprise entre 0,3 et 5,4 %. Les tumeurs ovariennes les plus fréquemment rencontrées au cours de la

grossesse sont les kystes fonctionnels diagnostiqués fortuitement lors de l'échographie du 1er trimestre. Ils n'entraînent généralement pas de complications et régressent spontanément. Après 16 semaines, les kystes organiques et les kystes dermoïdes sont les plus fréquents.

Les tumeurs ovariennes malignes durant la grossesse sont peu fréquentes, le plus souvent symptomatiques et diagnostiquées à un stade débutant.[82,86]

### **3.5 Tumeurs ovarienne chez l'enfant et l'adolescente**

De la naissance à l'âge adulte, l'incidence des tumeurs ovariennes augmente avec l'âge. Dans la période prépubertaire, les tumeurs ovariennes primitives les plus fréquemment rencontrées sont les tumeurs germinales (77 % des cas) et les tumeurs épithéliales kystiques séreuses et mucineuses (10 % des cas). L'adénocarcinome ne représente que 2 % des tumeurs malignes primitives ovariennes pédiatriques. Les tumeurs ovariennes secondaires sont moins fréquentes, selon McCarville et al. , l'adénocarcinome colique et le lymphome de Burkitt étaient les diagnostics les plus fréquemment retrouvés [87].

Les tumeurs de l'ovaire de l'enfant et l'adolescente ont globalement un excellent pronostic à condition d'être rapidement prises en charge, ce qui souligne l'intérêt d'un diagnostic précis et précoce [88].

### **3.6 Syndrome de DEMONS-MEIGS**

C'est une entité anatomo-clinique rare décrit pour la première fois par Albert Demons en 1887 au Mali. En 1937, Meigs et al, ont découvert des cas identiques et ont fait de pertinentes études. Il est constitué par l'association d'une tumeur ovarienne solide et bénigne (fibrome ou fibrothécome), avec une ascite et un hydrothorax. Ce syndrome est peu fréquent et son incidence est estimée à 1 à 3% des femmes porteuses d'un fibrome ovarien [89].

Ces fibromes surviennent essentiellement au cours de la cinquième et sixième décennies. Le fibrome est en général asymptomatique et la survenue de l'ascite et de l'épanchement pleural fait d'autant plus porter le diagnostic de tumeur maligne que le CA125, qui peut dans ce cas être très élevé [69].

Tout rentre dans l'ordre après une simple exérèse de la tumeur.



## **B. Diagnostic paracliniques**

Les examens complémentaires sont réalisés pour double raisons:

- ❖ Faire le diagnostic pour confirmer l'origine ovarienne d'une masse pelvienne.
- ❖ Faire le bilan d'extension pour estimer le pronostic lorsque la tumeur est suspecte de malignité.

### **1. Echographie**

Elle est le véritable prolongement de l'examen clinique. En effet, parmi les techniques de diagnostic, c'est la première mise en œuvre de par sa simplicité, son innocuité et son faible cout.

L'échographie est une méthode d'imagerie qui utilise des ultrasons, c'est-à-dire des ondes sonores de haute fréquence (inoffensives et indolores), afin de générer des images relativement précises des organes. Elle est généralement réalisée par voie endovaginale (la sonde est introduite dans le vagin) afin de visualiser un éventuel kyste dans un ovaire ou dans les deux et d'en préciser la nature. Pour cela, le médecin en évalue la taille, la forme, le contenu (solide ou liquide), ces éléments lui permettent de déterminer s'il s'agit d'un kyste bénin (sans gravité) ou d'un kyste malin (cancer). Elle permet aussi d'évaluer le degré d'extension abdomino-pelvienne de la tumeur, et suivre l'évolution ultérieure pendant et après le traitement [91].

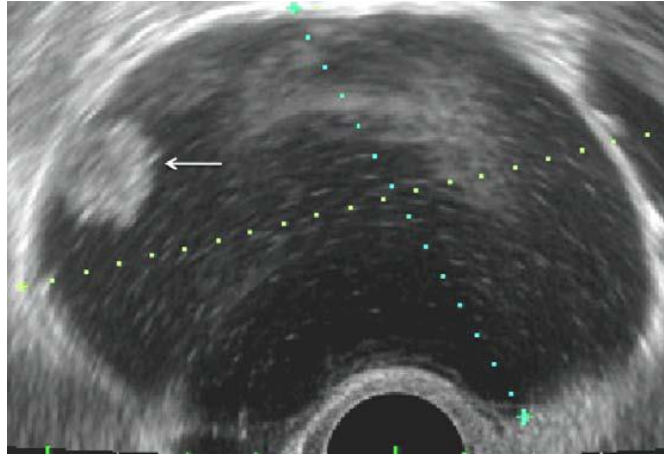
L'imagerie Doppler n'augmente pas la valeur diagnostique de l'échographie pour différencier une lésion bénigne d'une lésion maligne. La présence d'une zone vascularisée permet de l'identifier comme tissulaire. Beaucoup de caractéristiques morphologiques et spectrales de l'imagerie Doppler sont communes aux lésions bénignes et malignes. Cependant, une tumeur très vascularisée chez une patiente ménopausée est le plus souvent maligne [90].

#### **1.1. Aspects échographiques et critères de différenciation selon le type histologique**

##### **1.1.1. Tumeurs bénignes**

- **Les cystadénomes séreux (CAS)** mesurent en moyenne 50mm (entre 20-150 mm) [92]. Ils sont liquidiens, anéchogènes et homogènes dans 95% des cas, et tres souvent uniloculaire (3/4 des cas). Les parois internes sont fines et régulières. On ne retrouve pas de végétation ni de zone solide. Il existe un renforcement postérieur des échos [91].

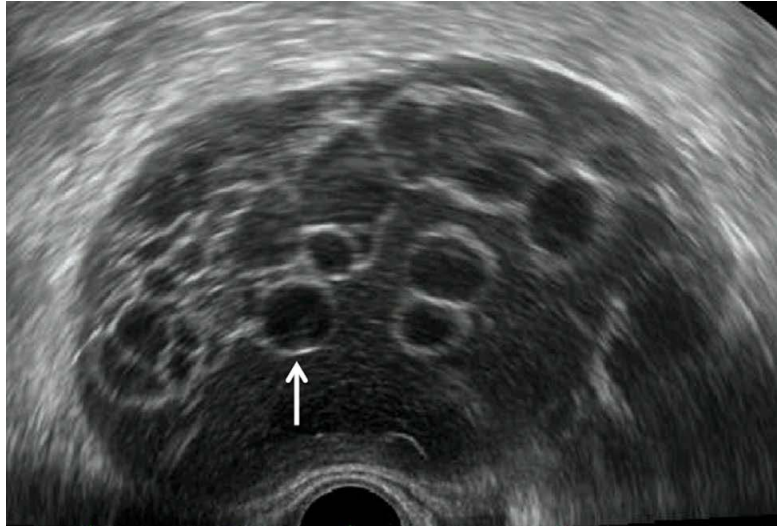
- **Les cystadénofibromes (CAF)** ressemblent aux CAS, mais ils sont plus souvent multiloculaires. Le problème est représenté par la présence de végétations bénignes (30% des cas) ou de petites zones solides qui leur confèrent une certaine hétérogénéité. Un CAF sur quatre est considéré comme suspect à l'échographie vu la difficulté de différencier les végétations bénignes des végétations malignes en échographie [93].



**Figure 7.** Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec une formation papillaire intrakystique (flèche) chez une patiente de 54 ans. Cystadénofibrome kystique (bénin) sur la pièce opératoire [94].

- **Les cystadénomes mucineux (CAM)** sont plus volumineux avec un grand axe de 80 mm en moyenne (20-200 mm) [93]. Dans plus de 50% des cas, on retrouve une échogénicité classique dite de « bas niveau ». Cependant, une tonalité liquidienne peut se rencontrer. Un liquide mucoïde peut paraître anéchogène. Ils sont souvent multiloculaire (50%), les cloisons peuvent se regrouper en micrologettes.

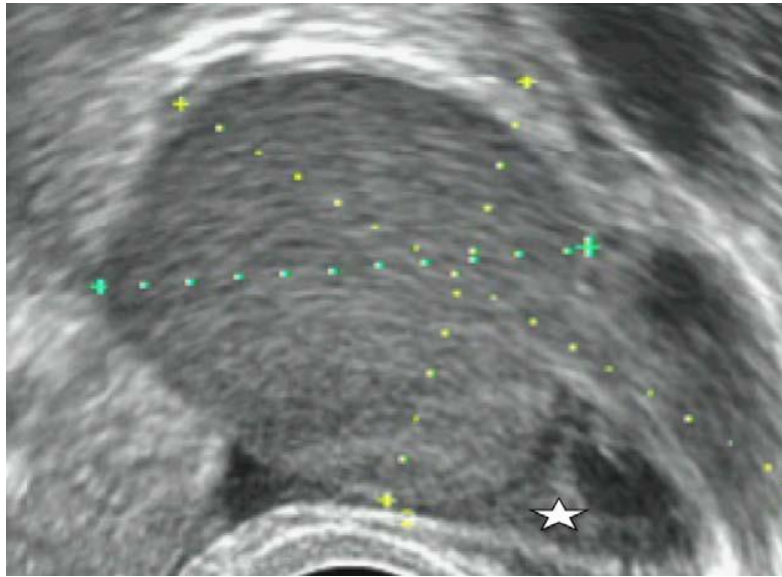
L'appréciation de l'épaisseur et la souplesse des cloisons s'avère nécessaire. Une épaisseur supérieure à 3 mm et une certaine rigidité sont des critères orientant vers la malignité [95]. Comme pour les CAS, la présence de végétation est rare [87].



**Figure 8.** Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec des vésicules intrakystiques (flèche), chez une patiente de 48 ans. Cystadénome mucineux (bénin) sur la pièce opératoire [96].

- **Les Tératome mature**, kyste bénin ou kystes dermoïdes (KD), mesurent en moyenne 65mm de grand axe. Parfois, la paroi du kyste proche de la sonde, à un aspect en triple épaisseur « signe de Sandwich », ce signe est spécifique du KD [92]. Ils sont parfois plus faciles à diagnostiquer dans leurs aspects les plus typiques, mais leur polymorphisme rend souvent la tâche difficile [91].

- **Les kystes endométriosiques** sont pour 50 % typiques uniloculaires ou pauciloculaires, liquides à contenu finement échogène en verre dépoli et sans végétation ; ils concernent la femme non ménopausée et sont faciles à diagnostiquer par l'échographie [97].



**Figure 9.** Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec un contenu hyperéchogène, dit en « verre dépoli », très évocateur d'un endométriose, chez une patiente de 32 ans, connue pour endométriose. (Étoile=ovaire) [96].

- **Les tumeurs du groupe fibrothécal** sont solides et plutôt échogènes. Leur forme est ronde, ovale, ou lobulée [89]. Les fibrothécomes sont homogènes et mobiles. La principale difficulté est de les distinguer des myomes utérins [87]. La vascularisation intra-tumorale reste pauvre. Lorsqu'elle est plus intense et qu'il existe un épanchement du douglas (syndrome de Demons-Meigs), le tableau évoque à tort une pathologie maligne.

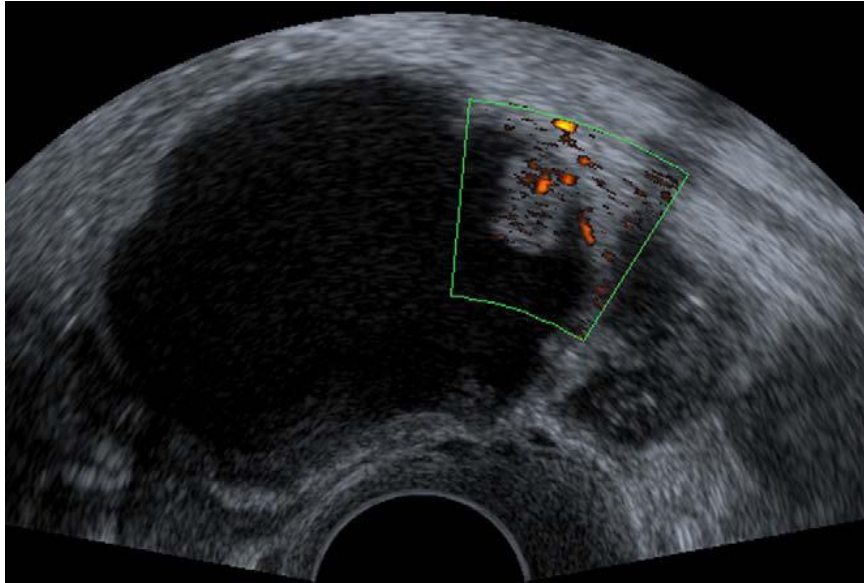
- **Les tumeurs de la granulosa** sont des larges masses multiloculaires solides avec une échogénicité hétérogène dans le tissu solide. Elles s'accompagnent d'un état hyperostrogénique responsable d'un épaissement de l'endomètre qui doit orienter vers le diagnostic [90].

- **Tumeurs de Sertoli-Leydig** ; dans 2/3 des cas, ont une composante purement solide [91].

Plutôt de petite taille, presque toujours unilatérales. Au doppler, ces tumeurs apparaissent richement vascularisées avec un flux central de basse résistance [98,99].

### 1.1.2. Tumeurs malignes

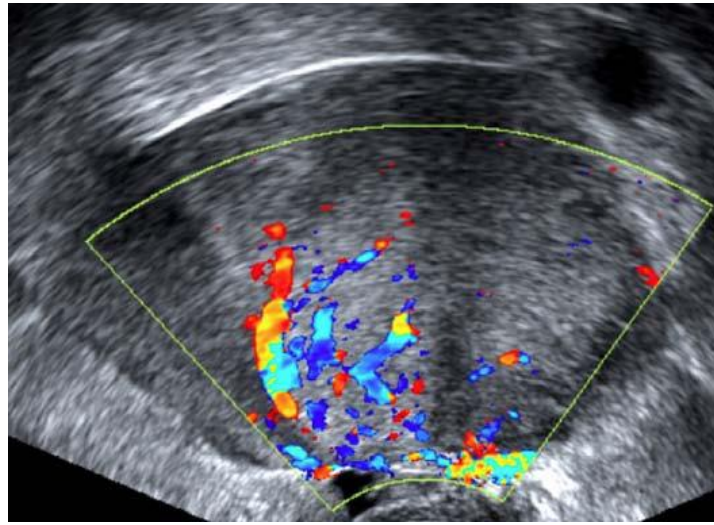
- **Les tumeurs borderlines** présentent les mêmes caractéristiques que les tumeurs malignes, mais le signe le plus fréquent est la présence de végétation intrakystique. Elles présentent, comme les tumeurs invasives épithéliales de stade I, plutôt des végétations intrakystiques, et moins d'aire solides par rapport aux tumeurs invasives de stade avancé [100]. Cependant, ni les végétations ni aucune autre caractéristique échographique ne constituent un marqueur hautement sensible de tumeur borderline.



**Figure 10.** Tumeur épithéliale séreuse borderline. Échographie endovaginale retrouvant des végétations endokystiques présentant un flux Doppler énergie central au sein des végétations en faveur de leur caractère borderline [101].

- **Les métastases ovariennes** sont souvent de petites tailles, bien vascularisées et accompagnées d'ascite. Elles sont volontiers solides, notamment lorsqu'elles dérivent de lymphomes ou de cancers de l'estomac, seins et utérus. Lorsque le primitif est colorectal ou des voies biliaires, les caractéristiques échographiques évocatrices sont des tumeurs multikystiques avec des bords irréguliers. En Doppler couleur, il semblerait qu'un signe soit intéressant : la présence d'un vaisseau principal périphérique pénétrant dans la partie centrale de la masse ovarienne en forme d'arbre défini comme le vaisseau directeur [102].

Ainsi, plus les tumeurs malignes ont une néoangiogénèse conséquente, plus le flux Doppler est important.



**Figure 11.** Échographie par voie endovaginale avec signal Doppler. Masse tissulaire ovarienne très vascularisée chez une patiente de 75 ans. Adénocarcinome séreux sur la pièce opératoire. Taux sérique de CA-125 élevé CA-125 à 100 IU/mL [96].

### ***1.1.3. Critères échographiques de différenciation entre tumeur bénigne et tumeur maligne de l'ovaire***

Pour différencier entre une tumeur bénigne ou maligne de l'ovaire, un certains nombres de critères échographiques doivent être recherchés. Ces critères peuvent être également utilisés en TDM et en IRM. Voir tableau suivant.

**Tableau II.** Elément d'orientation échographique vers la bénignité ou la malignité d'une tumeur ovarienne [91, 94,103] :

<b>Les critères</b>	<b>Plutôt bénin</b>	<b>Plutôt malin</b>
Localisation	Unilatérale	Bilatérale
Taille	≤ 5 cm	≥ 10 cm
Rapport liquide/solide	Prédominance liquidienne	Prédominance solide
Liquide	Anéchogène, d'échogénicité homogène ou variable a court terme (hémorragie)	Echogénicité inhomogène
Paroi	Fine	Epaisse
Contour	Bien limités	Mal limités
Uni/ Multiloculaire	Uniloculaire	Multiloculaire
Cloisons	Fines souples linéaires	Epaisses > à 3 mm rigides
Direction des cloisons	Direction harmonieuse	Angulations brutales
Végétations	Absentes	Présentes
Ombre acoustique sans calcification	Présent	Absent
Calcification	Possibles	Absentes en règle
Ascite	Absente	Présente
Vascularisation	Hypo-vascularisation	Hyper-vascularisation
Métastases	Absente	Présente

## **1.2. Autres données de l'échographie**

### **1.2.1. Bilan d'extension**

L'échographie pelvienne peut être facilement étendue à l'abdomen dans le cadre de bilan d'extension à la recherche d'une ascite, de nodules péritonéaux, d'une dilatation des cavités excrétrices du rein, d'adénomégalie iliaque ou lombo-aortique et de métastases hépatiques [104].

### **1.2.2. Surveillance des tumeurs malignes**

Dans le cadre de la surveillance postopératoire d'une tumeur maligne, l'échographie abdomino-pelvienne en association avec l'échographie transvaginale est l'examen performant pour affirmer le diagnostic positif d'une récurrence tumorale avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 88%. Ces méthodes d'imagerie ne peuvent détecter des lésions dont la taille est inférieure à 1 cm [105].

## **2. Tomodensitométrie (TDM)**

La TDM est utile pour replacer les tumeurs volumineuses dans leur contexte anatomique en montrant les rapports avec les autres viscères et avec les parois pelviennes. Par rapport à l'imagerie par résonance magnétique, la TDM est d'accès facile même en urgence, elle visualise bien les densités graisseuses et apporte des informations sur la vascularisation. Elle trouve sa place dans le bilan d'extension préalable à l'intervention. Elle est intéressante dans la surveillance et le diagnostic précoce des récurrences avec une sensibilité et spécificité comparable à l'échographie. Elle peut mettre en évidence une extension intestinale, des adénopathies profondes, des métastases hépatiques non repérées par l'échographie, ou déterminer le siège d'une obstruction urétérale [106].

La TDM n'est pas un bon moyen d'exploration des petites tumeurs pelviennes et de leur extension locorégionale. Elle permet le plus souvent de rattacher une masse pelvienne à l'ovaire, mais a peu d'intérêt pour le diagnostic de nature, mieux appréhendé par l'échographie d'où la nécessité au recours à l'IRM qui reste plus performante [107,108].

## **3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM explore le pelvis en réalisant des coupes dans tous les plans de l'espace. Sa sensibilité tissulaire permet une parfaite délimitation anatomique, éventuellement aidée par



des produits de contraste spécifique. Il n'existe pas de consensus concernant le recours à cet examen [91].

Les performances de l'IRM paraissent globalement équivalentes à celles de la TDM pour l'étude du péritoine alors qu'elles sont supérieures dans le bilan d'extension pelvien. Les images en IRM ont mieux de contraste comparées aux images scannographiques en particulier pour étudier la graisse et les produits du sang notamment en cas de tératome et d'endométriose [108].

L'IRM peut être utile en cas de contre-indications à la TDM (insuffisance rénale, allergie aux produits de contraste, femmes enceintes). De plus, quelques études récentes montrent que sur des petites lésions de carcinose péritonéale, où le scanner est peu performant, l'IRM avec séquence de diffusion pourrait permettre de les détecter avec une sensibilité de 91%. L'efficacité de l'IRM est reconnue dans la détection des récidives, mais reste relativement peu utilisée [109,110].

## **4. Autres examens radiologiques**

### **4.1. La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP)**

L'ASP n'est pas d'un apport diagnostique important. Cependant, devant un aspect échographique d'un kyste ovarien dermoïde, elle peut confirmer le diagnostic en montrant une masse arrondie ou ovoïde bien délimitée correspondant à la composante graisseuse, ou bien des calcifications structurées qui sont parfois retrouvées dans les métastases ganglionnaires. Mais elle ne trouve des calcifications que dans 20% des cas [111].

### **4.1. Radiographie du thorax**

Elle montre le plus souvent un épanchement pleural que des images parenchymateuses. C'est le seul examen pratiqué systématiquement et qui a un double intérêt [112]:

- ❖ Détecter les métastases pulmonaires ou pleurales.
- ❖ Rechercher une autre pathologie thoracique dans le cadre d'un bilan pré opératoire.

## **4.2. PET scan**

La TEP (tomographie par émission de positons) n'est actuellement pas recommandée pour le diagnostic différentiel des masses ovariennes. Les performances de l'examen sont cependant plus élevées lorsque la TEP est effectuée chez des patientes ménopausées présentant un dosage sérique de CA 125 élevé.

La PET Scan a largement démontré son intérêt dans la suspicion de récurrence, en particulier lors de l'augmentation du CA 125 sérique pendant la phase de surveillance. La grande majorité des travaux ont démontré la supériorité de la TEP sur la TDM diagnostique [113].

## **4.3. Urographie intraveineuse (UIV)**

Elle est pratiquée devant des signes d'appel rénaux et/ou urologiques, et peut montrer des signes de reflux des voies excrétrices ou des signes de compression extrinsèques devant des volumineuses tumeurs pelviennes ou abdominopelviennes [114].

Cet examen est de moins en moins pratiqué, il est actuellement remplacé par l'uroscanner.

## **5. Marqueurs Tumoraux**

De nombreux marqueurs biologiques des cancers de l'ovaire ont été décrits, aucun n'est spécifique.

### **5.1. Le marqueur CA125**

Le CA125 (cancer antigène) également appelé mucin 16 ou MUC16 est une glycoprotéine codée par le gène MUC16, exprimée par les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux et potentiellement surexprimée en cas de cancers épithéliaux.

C'est le marqueur le plus utilisé ; son dosage est facile, reproductible, peu invasif, opérateur indépendant et de faible coût. Il est élevé dans 80 % des cancers épithéliaux de l'ovaire, et présente une faible sensibilité et spécificité pour les stades précoces. Sa spécificité pour le diagnostic de tumeur maligne de l'ovaire est de 94,5 % chez la patiente non ménopausée.

A noter qu'il existe des faux positifs lors de ce dosage dans de nombreuses situations gynécologiques (cancer du sein, endométriose pelvienne, fibrome utérin, infection génitale, ovulation) et non gynécologiques (épanchement de séreuse, cancer du poumon, cirrhose, pancréatite, diverticulose).

Le CA125 est supérieur à 35 UI/ml chez 90 % des patientes souffrant d'un cancer de l'ovaire avancé, mais seulement dans 50 % des stades peu avancés. Cette concentration est variable en fonction du stade de la maladie et son dosage est plus spécifique en période post ménopausique car il compte moins de faux positifs. Il est plus spécifique que l'ACE et le CA19-9. [115,116]

## **5.2. HE4**

Le HE4 (human epididymis protein 4) est codé par le gène WFDC2 (WAP four-disulfide core domain) qui est localisé sur le chromosome 20q12-13. C'est une glycoprotéine exprimée dans les cellules épithéliales ovariennes, ainsi que dans d'autres tissus tumoraux, mais très peu dans les tissus normaux ayant montré des performances diagnostiques identiques au CA125 [117].

Le dosage du HE4 sérique est recommandé pour le diagnostic d'une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie (Grade A). Il est augmenté dans les adénocarcinomes pulmonaires, endométriaux, les mésothéliomes, les carcinomes gastro-intestinaux et rénaux. La combinaison des marqueurs HE4 et CA125 élève la sensibilité et la valeur prédictive positive [118,119].

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) est l'algorithme le plus prometteur et le plus étudié récemment. Il représente une équation exponentielle combinant les taux de HE4 et de CA125. Son utilisation différencie mieux tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire que le dosage du CA125 et de l'HE4 seuls en période post ménopausique [120].

## **5.3. CA19-9**

Le CA19.9 est un glucolipide (monosialoganglioside) sur les membranes cellulaires et un type de marqueur de tumeurs mucineuses. Il peut donc être élevé en cas de tumeurs gastro-intestinales comme le cancer colorectal, le cancer de l'œsophage et le cancer du pancréas. Les valeurs usuelles chez l'adulte sont inférieures à 35 U/mL. Les taux sériques peuvent être augmentés chez les porteurs d'hépatite ou de cirrhose. En somme, compte tenu de la faible prévalence des tumeurs ovariennes mucineuses et de l'absence de spécificité de CA19-9, le dosage plasmatique systématique de CA19-9 n'est pas recommandé devant la découverte d'une masse ovarienne [117].

Des études descriptives rétrospectives montrent que CA19-9 est augmenté dans des tumeurs bénignes non mucineuses comme les endométriomes et les tératomes [121].

## **5.4. Autres marqueurs**

### **5.4.1. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)**

Elle se trouve élevée dans 13 à 80% des tumeurs de l'ovaire, essentiellement dans les tumeurs mucineuses des cancers à cellules claires et les cancers endométriaux. Cependant d'autres cancers sont connus par la sécrétion en quantité parfois plus importante de cet antigène, essentiellement les cancers colorectaux [122].

La performance diagnostique d'ACE est faible pour le diagnostic de cancers ovariens et son dosage plasmatique systématique n'est pas recommandé devant la découverte d'une masse ovarienne.

### **5.4.2. CA72-4**

Elle est présente dans de nombreux adénocarcinomes, sein, estomac, endomètre, poumon, et également dans les cancers séreux et mucineux de l'ovaire. Les valeurs usuelles chez l'adulte sain sont inférieures à 6 U/ml. Le dosage plasmatique du CA72-4 pourrait apporter un bénéfice dans le diagnostic des tumeurs pelviennes, mais ce marqueur reste peu étudié [117].

### **5.4.3. L'alphafoetoprotéine (AFP) et la bêta-HCG plasmatiques (βHCG)**

Ces deux marqueurs ont un intérêt beaucoup plus pour des tumeurs exceptionnelles.

L'AFP est retrouvée à des taux élevés (16 à 86%) dans les tumeurs germinales ovariennes [17], et son élévation signe la présence d'un mésoblastome (ou tumeur du sinus endodermique).

L'élévation du bêta-HCG est spécifique des choriocarcinomes ovariens; elle a montré une positivité dans 42% des tumeurs ovariennes.

Ces marqueurs tumoraux n'ont aucun intérêt dans le dépistage et le diagnostic précoce. Par contre, elle garde une place primordiale dans la surveillance post thérapeutique, surtout si leur taux pré thérapeutique est élevé [123].

## **6. Ponction écho-guidée**

Cet examen reste controversé du fait du taux non négligeable de récurrence et du risque de laisser évoluer une lésion maligne [114].

Elle est parfois proposée comme alternative à la kystectomie chez les patientes symptomatiques à haut risque chirurgical (âge, ventre multiopéré). Plus la taille du kyste est importante et plus la probabilité de résolution spontanée est faible, sans qu'il soit possible de

déterminer une valeur seuil au-delà de laquelle il est inutile de ponctionner. Il n'est donc pas démontré que la ponction écho-guidée d'un kyste liquidien pur soit supérieure à une simple surveillance [124].

Pour certains auteurs, un kyste ovarien purement liquidien d'aspect échographique bénin (paroi fine, non cloisonnée et taille inférieure à 8cm) peut être ponctionné si le CA125 est inférieur à 35 U/ml. L'étude cytologique du liquide de ponction pourrait différencier les kystes organiques des kystes fonctionnels avec une sensibilité de 22% et une spécificité de 95% [125].

Chez la femme enceinte, la ponction échoguidée des kystes simples persistants vers le 4ème mois paraît une solution raisonnable, surtout lorsqu'ils sont bas situés avec risque d'obstacle praevia [114].

## **C. Exploration per-opératoire**

L'exploration chirurgicale permet d'établir le stade de la tumeur. Elle doit être complète et menée de façon systématique.

### **1. Voie d'abord**

#### **1.1 Cœlioscopie diagnostique**

La cœlioscopie première était utilisée comme test diagnostique afin d'orienter l'indication du traitement initial (chirurgie de cytoréduction première complète *versus* chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalle). C'est une technique chirurgicale à ventre fermé qui permet de visualiser l'intérieur de la cavité abdominale à l'aide d'une caméra après de petites incisions de la paroi abdominale.

Elle peut s'envisager dans un but de stadification et d'exérèse tumorale complète dans les stades précoces (IA à IC).

Dans les stades avancés, elle ne s'envisage qu'à visée diagnostique (réalisation de biopsies) et pour évaluer la résécabilité, ceci afin d'éviter une laparotomie uniquement exploratrice.

La résection des orifices de trocars au cours d'une chirurgie secondaire par laparotomie est indiquée car il existe un risque de contamination pariétale lors de la chirurgie initiale par cœlioscopie mais cela peut être dépassé grâce à l'utilisation d'endo-bag et la disponibilité d'un chirurgien expérimenté. [126]

## **1.2 Laparotomie ou coloscopie de second look**

La laparotomie, ou cœlioscopie de second look, a pour but de réaliser des biopsies péritonéales multiples et de visualiser une récurrence éventuelle dans la cavité péritonéale.

La laparotomie exploratrice permet de donner à la fois un diagnostic et un bilan d'extension, tout en constituant un premier temps du traitement. Cette laparotomie permettra de faire un bilan complet de la cavité abdomino-pelvienne, des ganglions para-aortiques, du foie et des coupes diaphragmatiques. Toute tumeur après son ablation doit être sérieusement examinée, disséquée et envoyée pour un examen anatomo-pathologique. Le liquide péritonéal sera prélevé pour l'analyse cytologique avant toute mobilisation [127].

## **2. Principes d'étude macroscopique**

Il faut un examen macroscopique minutieux précisant la taille, le poids, la consistance, l'unilatéralité, la bilatéralité, une éventuelle rupture capsulaire, l'existence ou non de papilles de surface et à la coupe.

L'aspect macroscopique des tumeurs de l'ovaire permet de distinguer trois types de lésions : les tumeurs kystiques, solido-kystiques, et solides. De même, la présence de végétations extra ou intra kystiques ou les deux est un indicateur fort d'évaluation du comportement (bénin, malin ou borderline) de la tumeur [128]. Elles peuvent aussi présenter une zone pluritissulaire (os, dents, peau et poils). Par ailleurs, la nature du liquide tumoral oriente le diagnostic : jaune citrin (séreux), gélatineux(mucineux), hémattique (endométriode) [91,129].

A la moindre suspicion de malignité, cette exploration doit être étendue à toute la cavité abdominale dont le but de :

- ❖ Rechercher des métastases hépatiques.
- ❖ Prélèvement d'ascite ou lavage péritonéal pour cytodagnostic.
- ❖ Biopsies péritonéales effectuées au niveau du cul de sac de Douglas, des gouttières pariéto-coliques et de l'épiploon.



**Figure 12.** Aspect macroscopique d'un kyste dermoïde contenant de nombreux poils et des débris de kératine [162].



**Figure 13.** Aspect macroscopique de la coupe d'une tumeur de l'ovaire multi kystique, à paroi fine, sans végétations en faveur d'un cystadénome séreux [163].

Chapitre IV

**Modalités de  
traitement des  
tumeurs ovariennes**



## **A. Moyens thérapeutiques**

Actuellement le traitement des tumeurs de l'ovaire à beaucoup évolué. Bien que sombre, son pronostic s'est amélioré et diffère selon qu'il s'agisse d'une tumeur bénigne, maligne ou borderline.

La prise en charge thérapeutique des tumeurs de l'ovaire est multidisciplinaire, associant dans la majorité des cas la chirurgie et la chimiothérapie. La radiothérapie par contre à des indications limitées.

### **1. Chirurgie classique**

Malgré l'importance croissante de la coelio-chirurgie, la laparotomie garde son indication non seulement dans la pathologie maligne mais aussi les kystes et tumeurs bénignes. Elle permet une exérèse tumorale plus ou moins complète et une évaluation de l'extension intra et rétro-péritonéale, ce qui va permettre une stadification complète si la tumeur est maligne. (La kystectomie, l'ovariectomie, le curage ganglionnaire, l'appendicectomie, la cyto-réduction et la biopsie tumorale)[130].

#### **1.1. Chirurgie initiale**

##### ***1.1.1. Chirurgie conservatrice***

Ce type de chirurgie s'adresse aux femmes jeunes désirant conserver leur fertilité. Elle consiste en une kystectomie uni ou bilatérale, une ovariectomie ou une annexectomie unilatérale, préservant ainsi l'utérus et l'annexe controlatéral si celle-ci est saine.

Pour les tumeurs malignes épithéliales et les tumeurs endocrines, le traitement conservateur est fait pour les patientes ayant un stade IA. Les résultats de ce type de chirurgie chez les patientes désireuses d'une grossesse ultérieure sont excellents. Par contre, le risque de récurrence après traitement conservateur est supérieur à celui du traitement radical, mais il n'affecte pas la survie [131].

##### ***1.1.2. Chirurgie radicale***

Habituellement c'est le traitement standard recommandé en cas de tumeurs ovariennes malignes. Il s'agit d'une exérèse radicale complète emportant l'utérus et les deux annexes.

Elle doit comporter en plus de l'hystérectomie et de l'annexectomie bilatérale une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales multiples, une omentectomie, des curages ganglionnaires pelviens et lomboaortiques ainsi qu'une appendicectomie [132].

### ***1.1.3. Réduction tumorale***

Cette méthode est souvent la seule possible dans les stades avancés, elle consiste en une réduction tumorale maximale afin de rendre les nodules plus vulnérables au traitement adjuvant.

Plusieurs études ont montré que le reliquat tumoral en fin d'intervention est le facteur pronostic le plus important [131,133].

### ***1.1.4. Biopsie tumorale***

Elle est conseillée lorsqu'on découvre des lésions étendues à tout l'abdomen, rendant ainsi l'exérèse tumorale impossible permettant de faire le diagnostic et de guider la thérapeutique adjuvante.

## **1.2 Chirurgie du second look**

La laparotomie de second look est une laparotomie exploratrice réalisée pour préciser le statut de la patiente vis-à-vis de sa maladie, en l'absence de signes cliniques, biologiques ou scanographique d'évolution après une chirurgie première de réduction et 6 cures de chimiothérapie.

Les études ne montrent pas de gain de survie chez les patientes ayant subi un second look et celles qui n'en ont pas bénéficié [126].

Elle n'est actuellement indiquée que dans certains cas particuliers:

- ❖ Nouveau protocole de chimiothérapie.
- ❖ Tumeur de volume initial important ou de haut grade chez une patiente jeune, en vue d'une intensification de dose avec éventuelle autogreffe de moelle.
- ❖ A l'occasion de la fermeture de stomie (réalisation de la première intervention).
- ❖ Si les lymphadénectomies n'ont pas été réalisées lors de la première intervention.

## **1.3 Chirurgie d'exérèse secondaire(ou chirurgie de rattrapage)**

Son but est de réaliser la résection maximale des tumeurs résiduelles après le traitement de première ligne. Le concept biologique et théorique de la cytoréduction secondaire est le même que celui de la réduction première mais elle s'adresse dans la majorité des cas à des tumeurs qui ont acquis une chimiorésistance [45].

Elle peut être proposée dans quatre situations avec possibilité de réduction dans plus de 50% des cas :

- ❖ La plus fréquente au moment de la laparotomie de révision.
- ❖ Pendant le programme de chimiothérapie de première ligne après 3-4 cures (chirurgie d'intervalle).
- ❖ Au moment d'une récidive.
- ❖ En cas de progression tumorale pendant le traitement de première ligne ou à la fin de celui-ci.

## **1.4 Chirurgie d'intervalle**

La chirurgie d'intervalle n'est bénéfique qu'en cas de résection complète optimale.

Cette intervention chirurgicale précoce profite en théorie de la réduction tumorale induite par la chimiothérapie pour faciliter l'acte chirurgical et avant l'émergence de clones résistantes à la chimiothérapie qui pénalisent les interventions tardives.

C'est le traitement de référence des stades avancés (stade III, IV) du cancer ovarien reposant sur l'association de la chirurgie à la chimiothérapie, selon une chronologie qui peut varier [135].

## **1.5 Chirurgie palliative**

Son but est de donner aux dernières semaines de vie des patientes un confort acceptable. Elle est sans influence sur la maladie elle-même.

La diffusion intra péritonéale et retro-péritonéale des cancers ovariens en rechute est la cause majeure des complications en phase terminale (environ 60% d'occlusions du grêle, 30% d'occlusions coliques). L'indication opératoire est envisagée si l'état général de la patiente l'autorise et s'il n'y a pas de contre-indications à l'anesthésie générale.

Tout ceci rend l'indication de traitement chirurgical palliatif particulièrement difficile car elle risque de précipiter cette patiente dans des complications sévères et douloureuses [45,136].

## **2. Cœliochirurgie**

Si une chirurgie complète sans risque de rupture tumorale avec extraction protégée des pièces opératoires est possible, la voie coelioscopique est recommandée. Dans le cas contraire, la laparotomie médiane est recommandée.

La Cœliochirurgie est la voie d'abord de référence pour le traitement chirurgical des kystes de l'ovaire supposés bénins. Elle permet d'éviter le recours à la laparotomie et fait maintenant partie intégrante de la prise en charge chirurgicale des carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne. Elle présente de nombreux avantages par rapport à la laparotomie en montrant une diminution significative de la morbidité per et postopératoire, de la douleur, du recours aux antalgiques, du risque infectieux, du risque adhérentiel, des complications pariétales, de la durée d'hospitalisation, et du risque thromboembolique [137].

Cependant, la cœliochirurgie n'a actuellement pas de place dans la chirurgie d'exérèse des stades avancés.

## **3. Traitements adjuvant**

### **3.1. Chimiothérapie (CTH)**

La CTH est indiquée dans la majorité des cancers de l'ovaire en tenant compte du stade tumoral, du grade histo-pronostic, du type histologique et du résidu tumoral macroscopique éventuel [138].

La chimiothérapie est dite « néo adjuvante » lorsqu'elle est délivrée avant le traitement chirurgical afin de réduire la tumeur en vue d'une intervention. Par contre, elle est dite « adjuvante » lorsqu'elle est administrée après la chirurgie pour éviter la récurrence.

La chimiothérapie est un traitement à base de médicaments administrés par voie intraveineuse ou par voie orale administrée en plusieurs cycles espacés de trois semaines le plus souvent. Les principaux produits utilisés sont :

- ❖ Les alkylants: cyclophosphamide.
- ❖ Les sels de platine (Cisplatine et Carboplatine) : qui sont des anticancéreux capables de se fixer à l'ADN et qui stoppent la prolifération des cellules cancéreuses.
- ❖ L'adriamycine.
- ❖ Les taxanes (placitaxel, docétaxel) : qui sont des anticancéreux bloquant le fuseau permettant aux cellules de se diviser ;

Il est préférable d'utiliser carboplatine plutôt que Cisplatine, en égard à l'équivalence d'efficacité, à la toxicité neurologique moindre du carboplatine et à sa réalisation ambulatoire.

Ces médicaments sont associés dans le but d'augmenter le taux de réponses concernant une toxicité acceptable. Plusieurs protocoles sont proposés. En première ligne, les associations les plus utilisées sont le cyclophosphamide et sel de platine ou paclitaxel et sel de platine [139].

L'administration intra-péritonéale (IP) de la CTH est également une modalité très intéressante qui a prouvé son efficacité par rapport à la voie intraveineuse (IV) dans plusieurs études pour les cancers de l'ovaire qui restent longtemps confinés dans la cavité péritonéale avec une toxicité non négligeable [140,141].

### **3.2. Radiothérapie (RTH)**

Son principal avantage réside dans son application rapide en quelques semaines avec une action efficace sur les résidus tumoraux bien localisés et dont la taille est inférieure à 2cm.

Dans les formes avancées (IC, IIC, III), la radiothérapie peut avoir un rôle important dans les tumeurs chimio-sensibles en tant que thérapeutique de consolidation après chirurgie et CTH. Alors que dans le stade IV, elle sera pratiquée dans le cadre d'un traitement palliatif [142].

Deux méthodes sont utilisées:

- ❖ **Radiothérapie externe** : irradiation pelvienne ou le plus souvent abdomino-pelvienne, effectuée en deux champs antérieur et postérieur, avec protection rénale et hépatique.
- ❖ **Curiéthérapie isotopique intra péritonéale par phosphore 32**: préconisée surtout dans les stades I, en général bien tolérée, mais peut favoriser des adhérences péritonéales.

Elle est limitée par le risque de radiolésion digestive, et l'impossibilité d'appliquer des doses curatives sur le péritoine diaphragmatique.

### **3.3. Hormonothérapie**

Il existe, dans certains types de tumeurs malignes de l'ovaire, des récepteurs aux hormones (oestrogènes et progestérone). Ces hormones peuvent être impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses. En bloquant ces récepteurs, on observe une entrave à la

croissance tumorale. Les médicaments les plus prescrits, essentiellement dans les situations de rechute, sont le tamoxifène® ou les anti-aromatases [143].

### **3.4 Antiangiogénèse**

L'angiogénèse joue un rôle important dans la biologie du cancer de l'ovaire. Les traitements anti-angiogéniques sont des traitements actifs dans les cancers épithéliaux de l'ovaire.

Le bevacizumab (anticorps monoclonale anti-VEGF) inhibe l'expression des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ce qui est associé à une réduction de la vascularisation tumorale et de l'angiogénèse conduisant à une augmentation de la survie sans progression des cancers de l'ovaire. En association avec carboplatine-paclitaxel, elle aboutit à son enregistrement en 1er ligne de traitement des cancers de stade IIIB à IV [144].

D'autres anti-angiogéniques, tels que, le pazopanib, le nintedanib et l'AMG386 sont en cours d'évaluation dans des études de phases III [145].

### **3.5. L'immunothérapie**

L'immunothérapie représente une nouvelle voie de traitement des cancers de l'ovaire.

Ces molécules (anti-CTLA4°, anti-PD1° ou anti PDL°) ont un mode d'action original rétablissant les fonctions des lymphocytes T avec pour but ultime l'élimination des cellules cancéreuses par les propres défenses des patientes. Ces médicaments peuvent être associés entre eux ou avec une chimiothérapie ou un traitement anti-angiogénique. Néanmoins, la meilleure façon de les prescrire reste encore à déterminer et de nombreux essais sont en cours, tant en primo-traitement qu'en rechute pour déterminer leur place dans le cancer de l'ovaire. [146].

### **3.6. Thérapie génique**

La thérapie génique consiste, soit à compenser la perte de fonctionnalité d'un gène muté au sein d'une cellule, soit à apporter une nouvelle fonction thérapeutique à une cellule.

Différentes stratégies thérapeutiques sont en cours d'essai : compensation de mutation par transfert d'un gène suppresseur de tumeur (*p53*, *BRCA1*) ; chimiothérapie moléculaire par transfert de gènes suicides (gène HSV-tk) ; immunothérapie génique anti-tumorale par

transfert de gène de cytokines (IL2, IL12) ; inhibition du produit d'un oncogène (gène erb-B2) ; transfert de gènes de résistance à la chimiothérapie (gène MDR) [147].

## **B. Indications thérapeutiques**

### **1. Tumeurs bénignes**

Le traitement des tumeurs bénignes ovariennes est chirurgical et dépend essentiellement de l'âge du malade, de son désir de procréation mais également de la taille de la tumeur, de son clivage possible ou non, et de son unie ou bilatéralité. Le choix entre laparotomie et cœlioscopie demeure le problème majeur même si les études retrouvées dans la littérature sont unanimes sur le bénéfice constant de la cœlioscopie par rapport à la chirurgie classique.

#### **1.1 Femmes en activité génitale**

La kystectomie ovarienne est l'intervention habituelle chez la femme en activité génitale. Si le dosage des marqueurs tumoraux est négatif, la cœlioscopie est le traitement de choix des kystes bénins chez la femme jeune. En revanche, si la conservation ovarienne est impossible pour des tumeurs de très gros volumes, on a alors recours à l'ovariectomie ou l'annexectomie.

#### **1.2 Femme ménopausée**

Le traitement radical, consistant à une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, est de pratique courante dans ce contexte. Cela s'explique par [45] :

- ❖ Le risque de développement d'un cancer utérin surtout chez les femmes ayant des facteurs de risque ;
- ❖ Les erreurs diagnostiques, ainsi que les récurrences néoplasiques 5 à 10 ans plus tard.

### **2. Tumeurs malignes**

Le traitement standard du cancer de l'ovaire est basé sur l'association d'une chirurgie d'exérèse des lésions, avec un objectif de chirurgie complète sans résidu tumoral, et d'une CTH intraveineuse à base de platine. La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire doit être multidisciplinaire [148].

Leur traitement doit tenir compte de :

- ❖ L'âge et l'état général de la patiente.
- ❖ Le type et le grade histologique.
- ❖ Stade selon la FIGO.
- ❖ Degré d'extension.
- ❖ Attitude thérapeutique possible.

La fédération nationale de lutte contre le cancer en France (FNLCC) [149] propose les recommandations suivantes :

## 2.1. Stade précoces (IA-IIA)

Voir tableau ci-après :

**Tableau 3.** Indication thérapeutique d'un cancer ovarien stade précoce (IA à IIA).

<b>VUE D'ENSEMBLE DES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE INTENTION D'UN CANCER DE L'OVAIRE</b>	
<b>Stades présumés précoces : IA-IIA</b>	
<b>Chirurgie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Exérèse chirurgicale</b> sans rupture de la masse ovarienne +/- examen extemporané</li> <li>• Si malignité confirmée : <b>stadification chirurgicale complète</b> (afin des'assurer de l'absence de dissémination tumorale au-delà de l'ovaire) : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>annexectomie bilatérale avec hystérectomie totale</b> (chez la patiente ménopausée ou ne désirant plus d'enfant, sinon voir tableau suivant sur les stratégies de préservation de la fertilité)</li> <li>▪ <b>omentectomie</b> (au minimum infra-colique)</li> <li>▪ <b>appendicectomie</b></li> <li>▪ <b>lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique</b></li> <li>▪ <b>cytologie péritonéale</b></li> <li>▪ <b>biopsies péritonéales</b> par laparotomie médiane ou par voie coelioscopique selon les conditions locales (en particulier la taille tumorale)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Chimiothérapie conventionnelle</b> (généralement du carboplatine en monothérapie ou associé à du paclitaxel)	<b>Adjuvante :</b> pour les lésions de haut grade histologique



## 2.2. Stade avancés (IIB-IV)

Voir Tableau suivant :

**Tableau 4.** Indication thérapeutique d'un cancer ovarien stade avancé (II à IV).

<b>VUE D'ENSEMBLE DES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE INTENTION D'UN CANCER DE L'OVAIRE</b>	
<b>Stades présumés précoces : IIB-IV</b>	
<b>Chirurgie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Coelioscopie exploratrice</b> avec biopsies multiples</li> <li>• <b>Résection complète</b> (absence de résidu tumoral macroscopique) lorsqu'elle est possible. Si une chirurgie première n'est pas réalisable, une chirurgie d'intervalle sera programmée après 3 à 4 cycles de chimiothérapie</li> <li>• <b>Lymphadénectomies lomboaortiques et pelviennes</b> en cas de suspicion clinique ou radiologique d'adénopathie métastatique pelvienne et/ou lomboaortique</li> </ul>
Chimiothérapie conventionnelle (généralement du <b>carboplatine associé à du paclitaxel</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adjuvante</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pour tous les cancers de stade avancé</li> <li>• dans un délai maximum de 6 semaines après la chirurgie</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Néoadjuvante</b> indiquée en cas : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de résection complète non envisageable en chirurgie première</li> <li>• d'altération de l'état général ou comorbidités importantes</li> <li>• de stade IV (notamment avec lésions intrahépatiques multiples ou métastases pulmonaires) ou ascite importante avec miliaire carcinomateuse</li> </ul> </li> </ul>
Thérapies ciblées <b>antiangiogénique (bevacizumab)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour des patientes dont le cancer est à un stade avancé (stades IIIB, IIIC et IV), notamment pour celles dont le pronostic est plus mauvais (stade IV, résidu tumoral postopératoire et patiente non opérée)</li> <li>▪ En association avec la chimiothérapie conventionnelle adjuvante, puis en maintenance jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable</li> </ul>
<p>Dans certains cas, une chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale (IP) réalisée par une équipe entraînée ou une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) réalisée lors d'une chirurgie d'intervalle peut être proposée.</p> <p>Il n'y a pas d'indication pour la radiothérapie dans le traitement initial, hors essai clinique.</p> <p>Depuis le 11 mars 2019, l'olaparib, inhibiteur de l'enzyme PARP, est indiqué en traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes <i>BRCA1/2</i> et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.</p>	

### 3. Tumeurs ovariennes et grossesse

#### 3.1. Kystes de l'ovaire et grossesse

Au premier trimestre, les kystes cloisonnés ou à composante solide seront opérés par coelochirurgie, en prenant garde au corps jaune ou en cas d'ablation en prescrivant un traitement hormonal substitutif. Les kystes anéchogènes feront l'objet d'une abstention simple, la douleur intense étant le seul argument d'une ponction échoguidée.

Au deuxième trimestre, les kystes opérés par laparotomie, par une incision adaptée à la topographie du kyste, en prenant garde de ne pas stimuler l'utérus et en associant une prévention des contractions utérines.

Au troisième trimestre, l'abstention s'impose pour les tumeurs a priori bénignes. Dans le cas général, la tumeur ne gêne pas le mécanisme de l'accouchement, qui doit être attendu. En cas de césarienne ou de complications, la laparotomie s'impose et permet le traitement de la tumeur. En l'absence de complication ou d'indication obstétricale à la césarienne, deux stratégies sont possibles: intervenir dans le post-partum par laparotomie, ou attendre l'involution utérine pour opérer par coelochirurgie [150].

#### 3.2. Cancer ovarienne et grossesse

En France, l'incidence du cancer ovarien pendant la grossesse est estimée à 1cas sur 15000 à 32000 grossesses [152].

La conduite à tenir dépend de l'âge de la grossesse et du stade du cancer :

- **Avant 24 SA**: une exploration chirurgicale doit être proposée afin de pouvoir réaliser une chirurgie sans rupture de la tumeur. La voie coelioscopique sera préférée au moins à titre diagnostique si la tumeur mesure moins de 5 à 6 cm de diamètre. En l'absence de diagnostic formel en peropératoire, il est recommandé de se limiter à une annexectomie unilatérale, complétée par une cytologie péritonéale et par une inspection rigoureuse du péritoine abdominopelvien, de l'épiploon et de l'ovaire controlatéral.

- **Après 24 SA** : du fait du volume utérin, la laparoscopie n'est pas réalisable pour envisager une thérapeutique. L'indication de la chirurgie devra être bien argumentée car elle est parfois plus lourde de conséquences sur la grossesse qu'à un terme plus précoce.

Pour une découverte tardive

- *Après 32 SA* : l'intervention est retardée jusqu'à la maturité fœtale [151].

## **C. Pronostic et surveillance**

### **1. Pronostic**

Le cancer de l'ovaire est associé à une lourde mortalité et le taux de survie tous stades confondus est de 73,5 % à 1 an et de 37 % à 5 ans [153]. Les facteurs pronostiques actuellement reconnus sont le volume du reliquat tumoral après la chirurgie initiale, le degré de différenciation cellulaire (grade histologique) et le stade d'extension FIGO. À un degré moindre, l'âge, l'état général de la patiente et le type histologique interviennent également dans le pronostic [154].

### **2. Surveillance**

Le cancer de l'ovaire est une maladie que l'on peut maintenant guérir ou contrôler, y compris en cas de récurrence. Ceci explique l'importance, pour toutes les patientes traitées, du suivi médical pendant et après la fin des traitements. Le rythme de la surveillance est de tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les six mois jusqu'à la 5<sup>e</sup> année. Elle devient ensuite annuelle, à vie [155].

En l'absence de signe d'appel, la surveillance repose sur l'examen clinique général et pelvien, associé à un dosage du CA125. Par contre, en cas de signes d'appel, il convient de réaliser un scanner abdominopelvien associé à une imagerie thoracique. En cas de normalité, on réalisera une échographie abdominopelvienne.

En cas de traitement conservateur, la surveillance est basée sur l'examen clinique, le dosage des marqueurs et une échographie abdominopelvienne systématique. Celle-ci doit être régulière et une annexectomie controlatérale associée éventuellement à une hystérectomie sera envisagée après l'obtention des grossesses désirées ou après 40 ans en l'absence de grossesse [156].

## **D. Dépistage et prévention**

Si la gravité et la révélation trop tardive de cette maladie justifieraient une politique de dépistage systématique, aucune mesure de dépistage satisfaisante et applicable à l'ensemble de la population féminine n'existe aujourd'hui [157]. L'oncogenèse mal connue, sa relative rareté et la difficulté à définir une population à haut risque en dehors des formes familiales en sont les principales raisons. En revanche, la situation pourrait évoluer dans les années à venir selon les résultats de l'essai randomisé britannique (The United Kingdom Trial of Ovarian Cancer Screening), associant l'échographie systématique et le dosage du CA125 [158].

Les femmes ayant des antécédents familiaux pouvant faire craindre une forme héréditaire de cancer de l'ovaire doivent être adressées en consultation d'oncogénétique [159]. Pour les femmes ayant un risque génétique de cancer de l'ovaire, la seule mesure préventive efficace est de leur proposer une annexectomie bilatérale prophylactique [160,161].

# **Partie pratique**

# 1. Echantillonnage et méthodologie

Notre stage de deux semaines du 01 Mars au 15 Mars 2020 a été interrompu à cause de la pandémie du Covid 19. Notre population est constituée uniquement de 7 patientes atteintes de cancer ovarien recrutées au niveau de service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis (CHU) Constantine.

Nous avons effectué 04 prélèvements de sang (Pour les 03 autres soit la patiente n'avait pas beaucoup de sang dus à la chimiothérapie, soit la patiente n'a pas voulu qu'on lui prélève du sang).

L'extraction de l'ADN à partir des échantillons de sang prélevé a été réalisé selon la méthode suivante pendant deux jours :

## Jour 1 :

### Préparation des leucocytes

- ✚ Dans un tube Falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 25 ml avec du TE 20 :5  
Laisser 10mn dans la glace.
- ✚ Centrifuger 10min à 3900g (3800rpm)
- ✚ Aspirer le surnageant avec la trompe à vide
- ✚ Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une pastette stérile
- ✚ Compléter à 25ml avec du TE 20 :5 et laisser 10min dans la glace
- ✚ Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois
- ✚ Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : Obtention d'un culot des leucocytes ( si on veut arrêter à ce niveau, les mettre dans un tube nunc de 1,5ml avec du TE 10 :1 et les conserver à -25° dans le frigo).

### Extraction de l'ADN

- ✚ Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml
- ✚ Ajouter 3ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8.2) en dilacérant le culot avec une pastette stérile
- ✚ Ajouter 200ul de SDS à 10%

- ✚ Ajouter 100ul de protéinase K à 10mg/ml
- ✚ Agiter le tube sur une roue à 37°C une nuit

## **Jour 2 : suite de l'extraction**

- ✚ Le lendemain, refroidir dans la glace
- ✚ Ajouter 1ml de NaCl 4M et agiter vigoureusement à la main
- ✚ Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines)
- ✚ Centrifuger à 15 min à 2500 rpm
- ✚ Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 15ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme
- ✚ Laisser éventuellement 30 min à – 20°C si la pelote ne se forme pas
- ✚ Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette Pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%
- ✚ Mettre la pelote dans un tube nunc

## **Solubilisation**

- ✚ Ajouter entre 300 et 1000 ul de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée
- ✚ Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C , puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

## **2. Résultats et discussion**

Notre étude est portée sur les seules tumeurs organiques malignes de l'ovaire comme déjà défini. Nous avons essayé de faire une description des cancers de l'ovaire rencontrés dans le service d'oncologie du CHU de Constantine sur une période de deux semaines.

Etant donnée l'absence de résultats exploitable dus au peu de pratique, nous discuterons principalement sur les caractéristiques épidémiologiques rencontrées entre nos 7 patientes en se basant sur les informations des patientes recueillies grâce aux questionnaires (voir Annexe).

## a) Les caractéristiques sociodémographiques

### ✚ Age de diagnostic

Dans notre petite étude, 3/7 de nos patientes ont la soixantaine passée déjà, 4/7 sont entre 45 et 60 ans. La plupart des cas diagnostiqués sont métastatiques et l'âge moyen de nos patientes serait d'environ 58 ans. Cette moyenne est supérieure à celles de nos données bibliographiques, mais proche de celle de Julie DEVALLEE en 2017.

**Tableau V.** Répartition des tumeurs ovariennes selon l'âge moyen.

Auteurs	Année	Age moyen
ZILFI [27]	2012	46
RYAD [28]	2013	49
DELVALLEE [24]	2017	58.1
Notre série	2020	58

### ✚ Parité

Dans notre série, sur les 7 patientes, seules les patientes 5 et 7 n'ont jamais eu d'enfant. En effet l'infertilité n'augmenterait le risque de cancer de l'ovaire que chez les femmes n'ayant jamais eu de grossesse.

### ✚ Période de la vie génitale

Le cancer de l'ovaire partage avec le cancer du sein certains facteurs de risque liés à la fertilité et à la reproduction. En effet, le risque de cancer de l'ovaire est augmenté chez les femmes nullipares, ainsi que chez celles ayant eu une puberté précoce et une ménopause tardive [39]. Dans notre série, les femmes ménopausées prédominent, les patientes n°1, 2, 3, 4 et 6. Tandis que les patientes en activité génitale sont les n°5 et 7. Ceci s'explique par le fait que la majeure partie de nos patientes était très âgées.

### ✚ Répartition des patientes selon la situation familiale

A l'exception de la patiente n°5 diagnostiquée à 45 ans, notre série est constituée que de femmes mariées.



### **✚ Facteurs de risques environnementaux**

Les patientes 2 et 3 sont légèrement en surpoids avec plus de 72 kg pour une taille d'environ 1.5 m. L'excès de poids entraîne un risque modérément élevé de cancer de l'ovaire [31]. Cela peut s'expliquer par leurs modes de vie, notamment une alimentation riche en graisses animales et de produits laitiers ; d'où leur antécédent de diabète et d'hypertension artérielle.

### **✚ Antécédents familiaux**

Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire apparaissent plus à risque de développer elles aussi cette tumeur [30].

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'observation de contextes familiaux de cancers de l'ovaire. Dans la majorité des cas, ce sont des modes de vie et d'alimentation « à risque » identiques au sein des mêmes familles qui semblent en cause. Dans un petit nombre de cas, il existe une prédisposition héréditaire au cancer de l'ovaire transmise sur un mode autosomique dominant et en relation avec les gènes BRCA1 et BRCA2. Les concentrations familiales sont alors particulières, permettant d'isoler des groupes à très haut risque de cancer de l'ovaire [56].

Dans notre série, 2/7 patientes présentent des antécédents familiaux tels que la néoplasie du sein. Les 5 autres patientes souffraient pour la plupart soit d'Hypertension Artérielle, soit de diabète.

### **b) Circonstances de découverte**

Bien que non mentionné dans le questionnaire, nous avons observé que la douleur pelvienne était le motif de consultation le plus fréquent.

Les kystes ovariennes représentaient 15% étant donné que seule la patiente n°7 est concernée.

Les métrorragies, les masses pelviennes et l'ascite ont été observé chez 3/7 de nos patientes.

### **c) Siège de la tumeur et métastase**

Dans notre série, la localisation unilatérale de la tumeur est la plus fréquente des cas, et observé pour la plupart au stade avancée et au niveau de l'ovaire gauche.

Chez plus de la moitié de nos patientes, le cancer est découvert au stade des métastases comme l'atteste les patientes n°1,2, 3 et 6.

#### **d) Marqueurs tumoraux**

CA125 et l'ACE sont les marqueurs les plus souvent mesurés dans cette série. A savoir que le CA125 est très fortement détecté chez nos patientes en phase avancée et surtout métastatiques, notamment chez les patientes n°1, 2,3, 6 et 7.

Plus rarement, nous observons d'autres marqueurs tels que le CA19-9 représentant un faible taux car seules chez les patientes n°5 et 6 a été détecté ce type de marqueur.

#### **e) Type histopathologique**

Le type histopathologique de la tumeur ovarienne le plus fréquemment rencontré est l'adénocarcinome papillaire ou Tubulopapillaire séreux et l'adénocarcinome endométrioïde observé chez les patientes n°2, 4, et 7.

Le cystadénocarcinome séreux et le cystadénocarcinome mucineux sont respectivement observé chez les patientes n°3 et 5.

Le faible taux de pourcentage est représenté par l'adénocarcinome moyennement différencié d'origine endocrine (patiente n°6).

#### **f) Les moyennes thérapeutiques**

Dans notre série, étant donné leur statut métastatique, toutes nos patientes sont soumises au traitement adjuvant de la chimiothérapie afin d'aider à réduire la progression de la tumeur.

Environ 5/7 patientes ont bénéficiés d'une biopsie en plus d'un traitement chirurgical exclusif. Ce traitement a été dans 1/7 des cas une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale ; chez 2/7 des cas une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale + omentectomie et dans 1 autre cas, une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale + omentectomie + curage ganglionnaire. Seule 1/7 de nos patientes a bénéficiée d'une annexectomie unilatérale.

L'abstention chirurgicale a été observée chez 2/7 patientes, du fait des lésions tumorales très étendues et du mauvais état général de ces patientes.

Conclusion

## Conclusion

La plupart des cancers de l'ovaire résulterait de la transformation maligne des cellules constituant le tissu de surface de l'ovaire ou de la trompe, un épithélium, dont la caractéristique anatomique est d'être en contiguïté avec le péritoine. Cependant, il existe 10% des cas où elle est d'origine génétique due à une prédisposition familiale.

La stratégie diagnostique des tumeurs de l'ovaire repose sur l'examen clinique et paraclinique qui oriente le diagnostic; l'échographie est l'examen de première ligne et doit préciser s'il s'agit d'une tumeur probablement bénigne ou s'il existe des signes suspects de malignité. Une IRM pourra alors compléter le bilan et préciser les caractéristiques morphologiques.

La cœlioscopie exploratrice et l'exérèse de la tumeur permettront d'obtenir un diagnostic histologique et éventuellement l'extension intrapéritonéale. À l'issue de ce diagnostic histologique, on pourra distinguer trois situations : tumeur bénigne, tumeur maligne ou tumeur borderline et adapter la prise en charge.

Le traitement standard du cancer de l'ovaire est basé sur l'association d'une chirurgie d'exérèse des lésions, avec un objectif de chirurgie complète sans résidu tumoral, et d'une chimiothérapie. La surveillance repose sur le dosage des marqueurs tumoraux en particulier le CA125.

Notre population est constituée uniquement de 7 patientes atteintes de cancer ovarien recrutées au niveau de service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis (CHU) Constantine.

L'âge moyen des patientes est 58 ans, la majorité de nos patientes était très âgées (plus de 65 ans).

Ce travail est limité par la partie pratique incomplète, qui aurait pu nous permettre d'apprendre plus sur les facteurs de risques impliqués dans le cancer de l'ovaire et d'étudier le polymorphisme du gène Nat 2 en appliquant une technique de biologie moléculaire. De plus, les résultats nous auraient permis de faire une comparaison avec la littérature.

# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

- [1] **Trétarre B., Remontet L., Ménégos F., Mace-Lesec'h J., Grosclaude P., Buemi A et al. (2005).** Ovarian cancer: incidence and mortality in france. *J Gynecol Obstet Biol R eprod*; 34:154- 61.
- [2] **Argento M., Hoffman P., Gauchez AS., (2008).** Le cancer de l'ovaire et les perspectives d'amélioration de la précocité du diagnostic. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*; 23:251 9.
- [3] **Czyba J C., Montella A., (1993).** *Biologie de la reproduction humaine*, Sauramps médical ; 3-13.
- [4] **Lahlaidi A., (2003).** *Anatomie topographique trilingue.*, volume 1 ; 1ère édition : 256p.
- [5] **Rouviere H.,(1997).** *Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle.* Masson. Paris; 14ème édition: 598-602.
- [6] **KAMINA P.,** *Anatomie gynécologique et obstétricale.*Maloine. Paris ; 4ème édition : 1984, 217-256.
- [7] **Prat J., (2011).** Granulosa cell tumors: pathology of the ovary. Philadelphia; *Modern Pathology* ; 24: 1360–1367.
- [8] **Pectasides D., Pectasides E., Psyrris A., (2008).** Granulosa cell tumors of ovary. *Cancer treat Rev*; 34(1): 1-12.
- [9] **Ramé A., & Théron S., (2009).** *Anatomie et physiologie*, Elsevier Masson (Ed), France, 318p.
- [10] **John W., Heath ., Alan Stevens., Barbara Young., (2008).** *Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather*, De Boeck université (2°Ed), Bruxelles Belgique , 432p.
- [11] **Ray coquard I., Pujade Lauraine E., Pautier P., Méus P., Morice P., Treilleux I et al., (2010).** Rare ovarian tumors: therapeutic strategies in 2010, national website observatory for rare ovarian cancers and delineation of referent centers in France. *bull cancer*; 97(1): 123-135.
- [12] **Gougeon A., (2000).** Physiologie ovarienne. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* ; 10 :27-30.

- [13] **Tavassoli FA et Devilee P., (2003).**Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV; Lyon, France: IARC Press: 250p.
- [14] **John W., Heath ., Alan Stevens., Barbara Young., (2008).** Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather, De Boeck université (2°Ed), Bruxelles Belgique , 432p.
- [15] **Brooker C., (2001).** Le corps humain : étude, structure et fonction, De Boeck université(Ed), Bruxelles Belgique, 525p.
- [16] **Engelmann P., (1983).** Gynécologie hormonale, Maloine (Ed) : 197-210.
- [17] **Kassimi E., (2007).**Les tumeurs de l’ovaire ; à propos de 188 cas. Thèse Med. Casa, N°33.
- [18] **Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh JW., Comber H., et al., (2013)** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer.;49(6):1374–403.
- [19] Registre des cancers de la région Rabat.
- [20] **Hammouda D, Maaraf S, Lalaoui R., (2012).** Registre des tumeurs d’Alger, Algérie, Institut national de sante publique (Ed), 36p.
- [21] **Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F et al., (2003).** Évolution de l’incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire.
- [22] **Hill C., Doyon F., (2005).** La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950. Bull cancer 92: 7-11.
- [23] **Weiderpass E, Oh JK, Algeri S, Bellocco R., (2014).**Socioeconomic status and epithelial ovarian cancer survival in Sweden. Cancer Causes and Control; 25(8):1063-1073.
- [24] **Julie Delvallee (2017).** Fiabilité de diagnostic d’étendue de carcinose péritonéale par TEP TDM initiale dans les cancers de l'ovaire épithéliaux : une étude multicentrique du groupe de recherche FRANCOGYN. Thèse de Doctorat Médecine. Tours (France)., p21.
- [25] **Dikongue DF.,(2008).** Etude épidémiologique et anatomopathologique des tumeurs ovariennes au Mali, Thèse Med Bamako.

- [26] **Huchon C., Bats AS., Bensaid C., Junger M., Nos C., Chatellier G et al., (2008).** Prise en charge des masses annexielles organiques résultats d'une enquête de pratique. *Gynécol Obstét et fétili* ; 35:1084-90.
- [27] **Zilfi W.,(2012).** Les tumeurs ovariennes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Thèse Med. Marrakech, N°71.
- [28] **Ryad S., (2013).** Tumeurs de l'ovaire (étude rétrospective à propos de 159 cas) Thèse Med. Casa, N°42.
- [29] **Titus-Ernstoff L, Perez K., Cramer DW., Harlow BL., Baron JA., Greenberg ER.,(2001).** Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*; 84:714-21.
- [30] **Floquet A., Stoeckle E., Croce S., Long M., Mc Grogan G., Barouk E., Bubien V., Garbay D., Joly E., Guyon F.,(2014).** Les formes héréditaires du cancer de l'ovaire : particularités clinicobiologiques et thérapeutiques. *Bull Cancer*; 101: 167-74.
- [31] **Schouten L., Rivera C., Hunter D., Spiegelman D., Adami H-A et coll.,(2008).** Taille, indice de masse corporelle et cancer de l'ovaire: une analyse groupée de 12 études de cohorte. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 17 (4): 902–912.
- [32] **Muscat JE., Huncharek MS.,(2008).** Perineal talc use and ovarian cancer: a critical view. *Eur J Cancer Prev* ; 17: 139-46.
- [33] **Bounin A., Charbotel B., Fervers B., Bergeret A.,(2014).** Facteurs de risques professionnels du cancer de l'ovaire. *Revue de la littérature. Bull Cancer*; 101: 1089-1108.
- [34] **Huncharek M., Geschwind JF., Kupelnick B.,(2003).** Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11, 933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancers Res* 23: 1955-60.
- [35] **Argentoa M., Hoffmanb P., Gauchez AS., (2008).** Le cancer de l'ovaire et les perspectives d'amélioration de la précocité du diagnostic. *Immuno anal et biol spécial* ; 23:251-9.
- [36] **Anita K., Anne G., Michal A., Jocelyne A., Lucy G., Walter H., Julie L., Anne-Marie M., Marie-Élise P., Diane M., Lesley R., Jack S., (Mai 2017).** Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*; 28(5):393-403.



- [37] **Whittemore AS., Harris R., Itnyre J.,(1992).** The collaborative ovarian cancer group: characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies II invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* ; 136:1184-203.
- [38] **Whittemore AS., Harris R., Itnyre J.,(1992).** The collaborative ovarian cancer group: characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies II invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* ; 136:1184-203.
- [39]**Lisa Iversen , Shona Fielding , Øjvind Lidegaard , Lina S Mørch , Charlotte W Skovlund , Philip C Hannaford.,(26 septembre 2018).**Association entre la contraception hormonale contemporaine et le cancer de l'ovaire chez les femmes en âge de procréer au Danemark: étude de cohorte prospective à l'échelle nationale.*BMJ*; 362
- [40] **Ivana Rizzuto , Renee F Behrens, Lesley A Smith., (18 juin 2019).**Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*; 6(6).
- [41] **Cibula D., Widschwendter M., Majek O., Dusek I.,(2011).** Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and metaanalysis. *Hum Reprod Update*; 17: 55-67.
- [42] **Suzanne C Dixon-Suen , Penelope M Webb , Louise F Wilson , Karen Tuesday , Louise M Stewart , Susan J Jordan.,(2019).**L'association entre l'hystérectomie et le risque de cancer de l'ovaire: une étude de couplage d'enregistrements basée sur la population. *J Natl Cancer Inst.* 1er octobre 2019; 111 (10): 1097-1103
- [43] **Kosuke Murakami , Yasushi Kotani , Reona Shiro , Hisamitsu Takaya , Hidekatsu Nakai , Noriomi Matsumura., (Janvier 2020).** Le cancer de l'ovaire associé à l'endométriome survient tôt au cours du suivi des kystes de l'endomètre. *Int J Clin Oncol*; 25 (1): 51-58.
- [44] **Christina B Rasmussen , Susanne K Kjaer , Vanna Albieri , Elisa V Bandera , Jennifer A Doherty , Estrid Høgdall , Penelope M Webb , Susan J Jordan , Mary Anne Rossing , Kristine G Wicklund al., (1 janvier 2017).** Maladie inflammatoire pelvienne et risque de cancer de l'ovaire et de tumeurs à la limite de l'ovaire: une analyse groupée de 13 études cas-témoins.*Am J Epidemiol*; 185 (1): 8-20.

- [45] **Querleu D., (1993).** Tumeurs de l’ovaire : classification et histopathologie. EMC Gynécologie ; 680-A-10.6p.
- [46] **Duvillard P.,** Classification anatomopathologiques des tumeurs de l’ovaire, Reproduction humaine et hormones **1998**;11:619-28.
- [47] **Wagner BJ., Buck JL., Seidman JD., McCabe KM., (1994).** From the archives of the AFIP. Ovarian epithelial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics; 14:1351—74.
- [48] **Bouic-Pagès E., Perrochia H., Mérigeaud S., Giacalone PY., Taou-rel P.,(2011).**MR Imaging of primary ovarian tumors with pathologic correlation. J Radiol; 90:787—802.
- [49] **Laurent P-E., Thomassin-Piana J., Jalaguier-Coudray A., (2016).** Aspects IRM des tumeurs muco-sécrétantes de l’ovaire. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle.
- [50] **Perren TJ., Swart AM., Pfisterer J., Ledermann JA., Pujade-Lauraine E, Kristensen G., et al. (2011).** A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. NEJM; 365: 2484-96.
- [51] **Chevallier A., (2000).**Tumeurs de l’ovaire. Cours d’anatomie-pathologique. Faculté de Médecine de Nice.
- [52] **Buy J-N., Hugol D., Sciot C., Bazot M., Hasse K., Migno S., Ghossan M., (2004).** Les tumeurs du stroma et du cordon sexuel. J Radio ; 85(9): 1103-1120.
- [53] **Koyama T., Mikami Y., Saga T., Tamai K., Togashi K., (2007).** Secondary ovarian tumors: spectrum of CT and MR features with pathologic correlation. Abdom Imaging; 32(6):784—95.
- [54] **Billiau A., (2014).** Qu’est-ce que le cancer de l’ovaire ?, Cancer de l'ovaire : guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l’ESMO -v.2014.1, fourni par le Fonds Anticancer, 47p.
- [55] **Judkins T., Rosenthal E., Arnell C., et al.(2012).** Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. Cancer; 118:5210–6.
- [56] **Wallace AJ.,(2016).** New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. Eur J Hum Genet; 24Suppl1:S10–8.

- [57] **Adam Pavlicek , Vladimir N Noskov , Natalay Kouprina , J Carl Barrett , Jerzy Jurka , Vladimir Larionov., (2004).** Evolution of the tumor suppressor BRCA1 locus in primates: implications for cancer predisposition. *Hum Mol Genet*, 13: 2737-51.
- [58] **Smith TM., (1997).** Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1. *Genome Res*, 06: 1029-1049.
- [59] **LC Verhoog., CTM Brekelmans., C Seynaeve., LMC van den Bosch., G Dahmen., AN van Geel., MMA Tilanus-Linthorst., CCM Bartels., Un Wagner., A van den Ouweland., P Devilee., Ej Meijers-Heijboer., JGM Klijn .,(1998).** Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*, 351 : 316-21.
- [60] **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.
- [61] **May PA., Evelyne M., (1999).** Rôles de P53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Revue Française des Laboratoires*, 1999 (311) : 35–42.
- [62] **Nicoletta Colombo , Toon Van Gorp , Gabriella Parma , Frederic Amant , Gemma Gatta , Cristiana Sessa , Ignace Vergote (2006).** Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 60 : 159-79.
- [63] **Valérie Bonadona , Bernard Bonaïti , Sylviane Olschwang , Sophie Grandjouan , Laetitia Huiart , Michel Longy , Rosine Guimbaud , Bruno Buecher , Yves-Jean Bignon et al., (2011).** Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *National Library of Medicine*, 305(22) : 2304-10.
- [64] **Barbara DIEUMEGARD., (2011).** Les cancers coliques familiaux sans polypose ou syndrome HNPCC. *Annales de Médecine Interne*, 152 (5): 317-321.
- [65] **Song H., Dicks E., Ramus SJ., et al., (2015).** Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol*; 33: 2901–2907.
- [66] **Sopik V., Akbari MR., Narod SA.,(2015).** Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet*; 88 : 303–312.

- [67] **Dicko B., (2006).** Etude épidémiologique, échographique et anatomopathologique des tumeurs de l'ovaire dans le Service de gynécologie et d'obstétrique du C.H.U. du Point « G », Thèse Med Mali.
- [68] **Sando Z., Mboudou E., Fouogue TJ., Nganwa G., Tchuendem J., Essame JL., & al., (2010).** Profil clinique et anatomopathologique des cancers de l'ovaire à Yaounde, Cameroun. *Clini in Moth and child health*; 7:1183-8.
- [69] **LANSAC J., BONNAMY L., (2000).** Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. EMC, Gynecologie; 630-D-10, 4p.
- [70] **Fdil S., (2012).** Valeur prédictive des examens paracliniques dans les tumeurs de l'ovaire Thèse Med. Casa, N°15.
- [71] **Bonnamy L., Fignon F., Fetissof F., Berger C., Body G., Lansac J., (2001).** Tumeurs borderline de l'ovaire: étude multicentrique à propos de 137 patientes. *J Gynécol Obsté Biol Reprod*; 30:272-81.
- [72] **Blanc B., Gamerre M., Martin P.M., Jouve P.M., Thomas M. et Serment H.** Tumeurs non endocrines de l'ovaire. *Encycl. Med. Chir.(Paris), Gynécologie*, 680 B 10, 11-1985, 22 p.
- [73] **Rouzier R., Legoff S., (2007).** Masses ovariennes : démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes. EMC; 3: 1217-30.
- [74] **Villet R., Gadonneix P., Salet-lizee D., Van denakker M., (2001).** Stratégie diagnostique dans les tumeurs de l'ovaire *Encycl. Med. Chir, Gynécologie*, 630-G-10, 3p.
- [75] **Boyle K J., Torrealday S., (2008).** Benign gynecologic conditions. *Surg Clin North Am*; 88(2): 245-264.
- [76] **Ouellet V., Ling T H., Normandin K., Madore J., Lussier C., Barrès V et al., (2008).** Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. *BMC Cancer*; 8(1): p346.
- [77] **Carbonne B., Goffinet F., Lansac J., (2002).** Recommandation pour la pratique clinique, prise en charge des kystes de l'ovaire présumés bénins. *Gynécol Obsté et férti* ; 30:544-9.
- [78] **Dietel M., Hauptmann S., (2000).** Serous tumors of low malignant potential of the ovary. *Diagnostic Pathology. Virchows Arch*; 436(5): 403-412.

- [79] **Bell D A., Weinstock M A., Scully R E., (1988).** Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: histologic features and prognosis cancers; 62: 221-222.
- [80] **Ozols R F., Schwartz P E., Eifel P J., (2001).** Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins: 1597-1632.
- [81] **Vivien W., Chen D., Bernardo R et al., (2003).** Pathology and classification of ovarian tumors; 97(10): 2631-2642.
- [82] **Sasco A.J., (2001).** Epidemiologie des tumeurs de l’ovaire, EMC, gynécologie, 630-A-10,3p.
- [83] **Dubois N., Willems T., Myant N., (2009).** Métastase ovarienne du cancer du sein : à propos d’un cas. Rôle de la chirurgie cytoréductrice. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction ; 38, 242—245
- [84] **Bast R C., Hennessy B., et Mills G B., (2009).** The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. Nat Rev Cancer ; 9(6): 41528.
- [85] **Benâaboud I., Ghazli M., Kerroumi M., Mansouri A., (09/03/08).** Tumeur de Krukenberg : à propos de 9 cas - Service de Gynécologie Obstétrique B, Maternité Lalla Meryem, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.
- [86] **El Mansouri A., Aderdour M., (1992).** Tumeurs de l’ovaire et grossesse (A propos de 30 cas). Med du Magh; 33:29-34.
- [87] **McCarville MB., Hill DA., Miller BE., Pratt CB.,(2001).** Secondary ovarian neoplasms in children: imaging features with histopathologic correlation. Pediatr radiol; 31:358-64.
- [88] **E. Péroux, S. Franchi-Abella, D. Sainte-Croix, S. Canale, F. Gauthier, H. Martelli, D. Pariente, C. Adamsbaum., (Mars 2015).** Ovarian tumors in children and adolescents: A series of 41 cases. Diagnostic and Interventional Imaging ; V 96 : 273-282.
- [89] **Boufettal H., Zaghba N., Morad S., Bakhatar A., Yassine N., Bahlaoui A., et al., (2011).** Syndrome de Demons-Meigs : a propos d’une nouvelle observation et revue de la littérature. Rev Pneum Clini; 67:121-3.

- [90] **Marret H., Cayrol M., (2013).** Échographie et doppler dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. Pôle de gynécologie, obstétrique, médecine foetale et reproduction humaine, hôpital Bretonneau, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction ; 42, 734.
- [91] **Cotte B., Haag T., Vaudoyer F., Canis M., Mage G., (2011).** Échographie des kystes et tumeurs de l'ovaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 680-A-26.
- [92] **Cotte B., (2005).** Place de l'échographie et de la coelioscopie dans la prise en charge des tumeurs ovariennes, à propos de 844 cas. Thèse en Med, Clermont-Ferrand.
- [93] **Meigs JV., Cass JW., (1937).** Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax. Am J Obstet Gynecol; 33:249-67.
- [94] **Jean-Marc Levallant., (2010).** La classification échographique des tumeurs de l'ovaire. Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, Imagerie de la Femme 20(4) 211—216.
- [95] **Marpeau L., (1988).** Cancers épidermoïdes de l'ovaire aux stades I et II, à propos de 47 cas. Rev Fr Gynécol Obstét; 83:110-3.
- [96] **Loubeyre P., (2017).** Rôle de l'échographie dans le diagnostic des kystes ovariens et des masses annexielles, en dehors de la grossesse et de la stimulation ovarienne. Médecine Nucléaire.
- [97] **Marret H., Cayrol M., (2013).** Échographie et doppler dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. Pôle de gynécologie, obstétrique, médecine foetale et reproduction humaine, hôpital Bretonneau, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction., 42, 734.
- [98] **Oliveira Franzin CM., Kraft ML., Faundes D., Zefrino LC., Alvarenga M., Marussi EF., (2006).** Detection of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors exclusively by color doppler sonography. Ultrasound Obstet Gynecol; 25:1327-30.
- [99] **Yanushpolsky EH., Brown DL., Smith BL., (1995).** localization of small ovarian Sertoli-Leydig cell tumors by transvaginal sonography with color Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol; 5:133-5.

- [100] **Valentin L., Ameye L., Testa A., Lécuru F., Bernard JP., Paladini D., & al., (2006).** Ultrasound characteristics of different type of adnexal malignancies. *Gynecol Oncol*; 102:41-8.
- [101] **M. Bazot et al., (2012).** Imagerie des tumeurs ovariennes épithéliales *Frontières. Imagerie de la Femme* ; 22, 5.
- [102] **Testa AC., Mancari R., Di Legge A., Mascilini F., Salutari V., Scambia G., et al., (2008).**The ‘lead vessel’: a vascular ultrasound feature of metastasis in the ovaries. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 31:218-21.
- [103] **Sophie Taieb., Philippe Vennin., (2011).** Dépistage du cancer de l’ovaire. Département d’imagerie, centre Oscar-Lamb, France le 4 mai 2011.
- [104] **Juncker L., Blondon J., (1997).** Diagnostic des cancers de l’ovaire *La revue du praticien* ; 47(11):1195-8.
- [105] **Risum S.C., Hogdall A., Loft AK., et Engelholm AL., (2010).** *Gynecologic Oncology*; 116: 395-8.
- [106] **Saveli L., Testa AC., Timmerman D., Paladini D., Ljungberg O., Valentin L., (2008).** Imaging of gynecological disease(4) : clinical and ultrasound characteristics of stroma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 32:210-9.
- [107] **Demidov VN., Lipatenkova J., Vikhareva O., Van Holsbeke C., Timmerman D., Valentin L., (2008).** Imaging of gynecological disease (2): clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 31:85-91.
- [108] **Tempany Cm., Zou KH., Silverman SG., Brown DI., Kurtz AB., Mcneil BJ., (2000).** Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities report from the radiological diagnostic oncology group. *Radiology*; 215:761-7.
- [109] **Nougaret S., Addley HC., Colombo PE., Fujii S., Al Sharif SS, Tirumani SH, et al., (2012).** Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radio Graphics* ; 32:1775–800.

- [110] **Michielsen K., Vergote I., Op de Beeck K., et al., (2014).** Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol*; 24:889–901.
- [111] **Pinet CH., (1990).** Les kystes de l’ovaire après 50 ans. *J.CHIR*; 127 ; n°11 ; p 528-532.
- [112] **Brun JL., Le Touze O., Leng JJ., (2001).** Medical and surgical treatment of functional ovarian cysts. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*; 30 (suppl1):S41-S52.
- [113] **Montoriol F., Bourgin C., Valla C., Bellini R., Merlin C., Kelly A., Brehant J., Mesta D., Pomel C., Cachin F., (Mai 2016).** Place de l’imagerie dans la prise en charge du cancer de l’ovaire. *Médecine Nucléaire*; 40(3): 251-253.
- [114] **Brooks SE.,(1994).** Pre-operative evaluation of patients with suspected ovarian cancer. *Gynecol.oncol*; 55:580-90.
- [115] **Einhorn N, Sjovall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast Jr RC, et al., (1992).** Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*; 80:14—8.
- [116] **Coussy F., Chereau E., Daraï E., Dhombres F., Lotz JP., Rouzier R, et al., (2011).** Intérêt du dosage du CA125 dans la prise en charge du cancer de l’ovaire [Interest of CA 125 level in management of ovarian cancer]. *Gynécol Obstét Fétil*; 39:296—301
- [117] **Lahlou N., Brun J., (2013).** Marqueurs sériques et tumoraux ovariens dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 42, 754-756.
- [118] **Drapkin R., Von Horsten HH., Lin Y., Mok SC., Crum CP., Welch WR. et al., (2005).** Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is over expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*; 65:2162—9
- [119] **Hamed EO., Ahmed H., Sedeek OB., Mohammed AM., Abd-Alla AA., Abdel Gaffar HM., (2013).** Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagn Pathol* ; 8:11.
- [120] **Moore RG., McMeekin DS., Brown AK., DiSilvestro P., Miller MC., Allard WJ., et al., (2009).** A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*; 112(40)-p6.



- [121] **Kataoka T., Watanabe Y., Hoshiai H.,(2012).** Retrospective evaluation of tumor markers in ovarian mature cystic teratoma and ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38:1071—6.
- [122] **82-Dubois JB., (1989).** Les Indications thérapeutiques dans le traitement du cancer de l’ovaire. *Ann Radio*; 32:123-30.
- [123] **Timmerman D., Valentin L., Bourne TH., Collins WP., Verrelst H., Vergote I., (2000).** Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group.*Ultrasound Obstet Gynecol*; 16:500—5.
- [124] **Lee CL., Lai YM., Chang SY., Chang MY., Shueh S., Soong YK., (1993).** The management of ovarian cysts by sono-guided transvaginal cyst aspiration. *J Clin Ultrasound*; 21:511—4.
- [125] **Mathevet P., Dargent D., (2001).** Place de la ponction echo guidée dans la prise en charge des kystes ovariens. *J.Gynecol.Obst.Biol.Reprod*; 30:4S53-8.
- [126] **Ghezzi F., Cromi A., Uccella S., Bergamini V., Tomera S., Franchi M., et al., (2007).** Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Elsevier, Gynecologie Oncologie.*,105(2):409-13.
- [127] **Salle F., Morice P., Planchamp F., Darai E., Leblanc E., Lefranc J-P., et al., (2007).** Standards, Options: Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire. *Traitement chirurgical (rapport Intégral).* *Bull Cancer*; 10(4):283-288.
- [128] **Méric J., Rixe O., Khayat D., Genestie C., Lefranc JP.** FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [En ligne cité le 1 mars 2017].
- [129] **Lu X., Zhang C., Liu F., et al., (2008).** Primary Peritoneal Anaplastic Giant Cell Carcinoma Case Report of an Unusual and Highly Malignant Mullerian Neoplasm. *Arch Pathol Lab Med.*; 132: 109–12.
- [130] **Morice P., Uzan C., and Gouy S., (2009).** Chirurgie des tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris).* Techniques chirurgicales -Gynécologie, 41-555, 16 pages.

- [131] **Morice P., Leblanc E., Narducci F., Pomel C., Pautier P., Chevalier A., Lhomme C., Castaigne D.,(2005).** Chirurgie initiale ou d'intervalle dans les cancers de l'ovaire de stade avancé ? Etat de la question en 2004 et critères de sélection des patientes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 33:55–63.
- [132] **Tazi Y., Pautier P., Leary C., (2003).** Chimiothérapie des cancers épithéliaux de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.*, 41 ; 611–616.
- [133] **Dauplat J., Le Bouedec P., Gimbergues P., Michy T., (2006).** La chirurgie des cancers de l'ovaire aux stades avancés : Techniques et stratégies. *Oncologie.*;8:128-3
- [134] **Chi DS et al., (2006).** What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* ; 103(2): 559-64.
- [135] **Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson GC., Kitchener H., Lopes T et al., (2015).** Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, control-led, non-inferiority trial. *Lancet*; 386: 249–57.
- [136] **Canis M., Jardon K., Rabischrong B., Bourdel N., Mage G., (2006).** Cancer avancé de l'ovaire, un traitement chirurgical optimal est possible pour toutes les patientes grâce à la coelioscopie. *Annales de chirurgie* ; 131:423-5.
- [137] **Golfier F., Sabra M., (2007).** Surgical management of endometriosis. *JGynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* ; 36:162—72.
- [138] **Le Roux C., Sentilhes L., Catala L., Lefebvre-Lacoeuille C., Poilblanc M., Descamps P., (2011).** Place de la coelioscopie dans le traitement chirurgical des cancers du col de l'utérus, de l'endometre et de l'ovaire en France : résultats d'une enquête de pratique nationale. *Journal de Gynecol Obstet et Bio Reprod*; 40,231-6.
- [139] **Bats AS., Barranger E., (2008).** Mise au point sur les cancers de l'ovaire. *Gynecol Obstet Fert*; 37:64-8.
- [140] **Armstrong DK., Bundy B.,Wenzel L., Huang HQ., Baergen R., Lele S., et al., (2006).** Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*; 354:34–43.

- [141] **Elit L., Oliver TK., Covens A et al., (2007).** Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer*; 109:692—702.
- [142] **Lotz J.P., (2000).** Cancer de l'ovaire. *Bull cancer* ; 87(1):63-9.
- [143] **Maker AP., (2000).** Hormone therapy in epithelial ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer*; 7(2): 85-9
- [144] **Tazi Y., Pautier P., Leary A., Lhomme C., (2013).** Chimiothérapie des cancers épithéliaux de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*; 41, 611–616.
- [145] **Karlan BY., Oza AM., Richardson GE., Provencher DM., Hansen VL., Buck M., et al.,(2012).** Randomized, double-blind, placebocontrolled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*;30:362–71.
- [146] **Aarts F., Bleichrodt RP., Oyen WJ., Boerman OC.,(2008).** Intracavitary radioimmunotherapy to treat solid tumors. *Cancer Biother radiopharm*; 23: 92-107.
- [147] **Collinet P., Lanvin D., Vereecque R., Quesnel B., Querleu D., (2000).** Thérapie génique et cancer de l'ovaire : expose des essais cliniques en cours. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 29:532.
- [148] **Jean-Marc C., Frederic G., Claire F., Mojgan D S., Frederic S., Florence J., (2017).** Cancer de l'ovaire : prise en charge pluridisciplinaire du cancer de l'ovaire en première ligne. *Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2016. Bull Cancer*; 104: S6–S15.
- [149] **La Federation nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC).Standards, Options : Recommandations 2007 pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs «épithéliales malignes de l'ovaire « Traitement chirurgical ».Gynecol Obstet et Ferti (2008); 36:223-37.**
- [150] **Longelet Y., Roman H., Rabistorg B., Boundel N., Bounini M., Bolandard F et al., (2006).** Traitement coelioscopique des kystes de l'ovaire au cours de la grossesse. *Gynecologie Obstetrique & fertilité*;34:101-6.

- [151] **Marret H., Lhomme C., Lecuru F., Canis M., Leveque J., Golfier F., Morice P., (2009).** On the behalf of the French Working Group on Gynecological Cancers in Pregnancy, SFOG, SFCP, CNGOF. French recommendations for ovarian cancer management during pregnancy. *Gynecol Obstet and fertil*; 37:752-63.
- [152] **Goffinet F., (2001).** Recommandations pour la pratique clinique : Kystes de l’ovaire et grossesse. *J Gynécol Obstét Biol Reprod*; 30(Hors-série 1). 4S100–108.
- [153] **Sasco AJ., (2001).** Epidémiologie des tumeurs de l’ovaire. *Encycl Med Chir Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Gynécologie, 630-A-10, 3p.*
- [154] **RPC-SOR., (2008).** pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire « Traitement médical de première ligne » - avril 2008 : Document intégral © FNCLCC.
- [155] **Gadducci A., Cosio S., Zola P., Landoni F., Maggino T., Sartori E., (2007).** Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*; 17 : 21-31.
- [156] **Högberg T., Kågedal B.(1992).** Long-term follow-up of ovarian cancer with monthly determinations of serum CA 125. *Gynecol Oncol*; 46: 191-8.
- [157] **Neesham D.,(2007).** Ovarian cancer screening. *Aust Fam Physician* ; 36 : 126-8.
- [158] **Jacobs IJ., Skates SJ., MacDonald N., Menon U., Rosenthal AN., Davies AP., et al.(1999).** Screening for ovarian cancer. A pilot randomised controlled trial. *Lancet*; 353 : 1207-10.
- [159] **Olschwang S., Bonaïti-Pellié C., Feingold J., Frébourg T., Grandjouan S., Lasset C., et al.(2006).**[Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Pathol Biol*; 54 : 215-29.

[160] Friebel TM., Domchek SM., Neuhausen SL., Wagner T., Evans DG., Isaacs C., et al.(2007). Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Clin Breast Cancer ; 7 : 875-82.

[161] Vasen HF., Haites NE., Evans DG., Steel CM., Møller P., Hodgson S., et al.(1998). Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer : a survey among 16 European family cancer clinics. European Familial Breast Cancer Collaborative Group. Eur J Cancer; 34 : 1922-6.

[162] Jalaguier-coudray A., Jacquemier J., Villard-mahjoub R., Delarbre B., Thomassin-piana J., (2015). Pourquoi la macroscopie est-elle essentielle pour comprendre et analyser les tumeurs ovariennes? Imagerie la Femme;25(2):122–49.

[163] Spencer RJ., Kurek KC., Laufer MR., (2011). Ovarian Dermoid Cyst Super-infected with Methicillin-sensitive Staphylococcus Aureus Leading to the Misdiagnosis of Appendicitis in an Adolescent. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology; 24(2):e25–8.

### Webographie

[1w]<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/les-tumeurs-malignes-de-lovaire.html/>

[2w] *Silvia Vaisman.(2018).Cancers gynécologiques : les signes qui doivent alerter. Magazine Marie-Claire. Bien être et santé. Publié le 28 Mars 2018*  
<https://www.marieclaire.fr/cancer-gynecologique-femme,1258406.asp>

[3w] *Johanna Hébert., Cancer de l'ovaire : plus de 3400 décès en 2018, comment le détecter tôt ? . Pourquoi docteur.Article Publié le 28.06.2019 à 11h00*

<https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/29552-Cancer-l-ovaire-de-3400-deces-2018-detecter-tot>

[4w] <https://slideplayer.fr/slide/8865072/>

**[5w]** <https://slideplayer.fr/slide/3382411/>

**[6w]** <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/les-ovaires.html/>

**[7w]** [https://www.cap-concours.fr/sanitaire-et-social/concours-paramedicaux/reviser/la-regulation-de-la-fonction-reproductrice-cc\\_bio\\_06](https://www.cap-concours.fr/sanitaire-et-social/concours-paramedicaux/reviser/la-regulation-de-la-fonction-reproductrice-cc_bio_06)

**[8w]** <https://fr.wikipedia.org/wiki/P53>

# Annexes

## Annexe 1. Info sur les patientes :

### -Patiente N°1 (Biochimie numéro : 10323)

- Née en 1957
- Age de diagnostic : 59 ans (2009)
- Mariée avec 7 enfants
- **Diagnostic** : Ovaire stade III
- Marqueurs : CA125+++ ACE
- ATCD : Oui
- Examens : TDM, IRM, Biopsie
- Traitement : Chirurgie plus Chimiothérapie

### -Patiente N°2 (Biochimie numéro : 10324)

- Age de diagnostic 67 ans (31/12/2019)
- Taille : 1,53
- Poids : 72 kg
- Surface : 1,7 m<sup>2</sup>
- Mariée avec 3 enfants (ayant eu 4 grossesses perdues)
- Marqueurs : CA125 (202,104ul/ml) ; ACE : 0,5 ug/ul
- **Diagnostic** : Métastase péritonéale d'un adénocarcinome tubulopapillaire avec présence de calcosphérites, d'origine ovarienne.
- **ATCD** : personnel : Diabète, goitre, HTA. **Pas d'ATCD familial**
- **Examens** : TDM, Biopsie, IRM (elle était à son 4<sup>ième</sup> chimiothérapie)

### -Patiente N°3 (Biochimie numéro : 10336)

- Profession : Enseignante retraitée
- Née le : 19/12/1952
- Admise le : 29/02/2016 à 64 ans
- Mariée avec 2 enfants (4 grossesses et 2 pertes)
- Ménopausée depuis 13 ans (soit à 51ans)
- Poids : 73kg
- Taille : 1,60



- Surface : 1,76 m<sup>2</sup>
- **ATCD** : Personnel : HTA, appendicéaire depuis 40ans (à 24ans) / Familial : Sœur (néoplasie du sein)
- **Examens** : TDM, Maladie opérée le 17/02/2016 ( laparatomie exploratrice avec biopsie ovarienne, pariétale, épiploïque, mésentérique,...)
- **Marqueurs** : CA125 : 1499 très élevé
- **Anatomopathologie** (23/02/2016) : Cysadénocarcinome séreux ovarien largement nécrosé avec métastases pariétale, mésentérique et de l'épiploom
- **Ponction d'ascite** : contingent cellulaire malin

#### **-Patiente N°4 (Biochimie numéro: 10337)**

- Admise le : 04/03/2018 à 55 ans
- Née : 1963
- Mariée et mère de 4 enfants
- Poids : 56 kg
- Taille : 1,53
- **ATCD** : Aucun
- **Examens** : TDM, IRM, biopsie,..
- **Diagnostic** : Adénocarcinome papillaire séreux d'origine ovarienne
- **Marqueur** : CA125, ACE

#### **- Patiente N°5**

- Recruté et prélevé le 08 Mars 2020 (jour de son 4<sup>ème</sup> chimiothérapie)
- Née : 03/08/1974 à Constantine
- Diagnostiqué le : 25/11/2019 à 45 ans
- Célibataire sans enfants
- Poids : 60 kg
- Taille : 1,60
- Surface : 1,62 m<sup>2</sup>
- **ATCD** : Aucun

- Examens : TDM, IRM, chirurgie...
- Diagnostic : Cysadénocarcinome mucineux ovarien gauche
- Marqueurs : ACE : 2,19 CA19-9 : 122 CA125 : 4.96

### **-Patiente N°6**

- Admise le 02/06/2019
- Age : 67 ans
- Mariée et mère de 5 enfants
- Poids : 64kg
- Taille : 1,52
- Surface : 1,61 m<sup>2</sup>
- Examens : TDM, IRM, Biopsie ovarienne,...
- **Diagnostic** : Métastase péritonéale d'un carcinome moyennement différencié, d'architecture endocrine (ovaire gauche)
- **Marqueurs** : CA125+++ ACE CA19-9++

### **-Patiente N°7 (prélèvement insuffisant)**

- Née : 17/03/1969
- Admise en 2019 soit à 50 ans
- Mariée et pas d'enfant et zéro grossesse
- Poids : 68 kg
- Examens : TDM IRM, opéré pour enlever la masse kystique
- **Diagnostic** : Adénocarcinome de l'ovaire par examen de masse solido-kystique abdomino-pelvienne
- **ATCD** : Aucun
- **Marqueurs** : CA125 fortement détecté et ACE
- A déjà effectué 7 chimiothérapies (la dernière date du 14/02/2020) : chaque 21 jour environ
- **03/03/2020** : jour de sa 8ième chimiothérapie, nous avons prélevées très peu du sang malheureusement et donc pas suffisant pour la Biochimie.

## Annexe 2. Questionnaire

**Numéro de patiente :**.....

**Nom :**.....

**Prénom :**.....

**Age :**.....**ans**

**Poids :**.....**Kg**

**Profession :**.....

**Age de diagnostic :**.....**ans**

**Marqueurs biologiques :**

- CA245
- ACE
- Autre

**Examens :**

- Biopsie:
- Echographie:
- Scanner:
- IRM:
- TDM:

**Traitement :**

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Trraitement Adjuvant

**Histologie :**

- Classification de  
tumeur:.....

**Antécédent Familial :**...../**Antécédent**

**Personnel :**.....

**Situation Familiale :**...../**Nombre de**

**grossesses :**.....

# Résumé

## Résumé

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne grave de l'appareil génital féminin se développant sur un ou les deux ovaires, et qui touche surtout en moyen les femmes âgées de plus de 50 ans.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique et génétique basée sur la consultation des questionnaires et les échantillonnages sanguins prélevés directement sur des patientes atteintes du cancer ovarien. Ces patientes étaient prises en charge par le service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis de Constantine.

Cependant, le faible nombre de patientes et d'échantillonnages couplé à la crise sanitaire mondiale du COVID19 ne nous a malheureusement pas permis de mener à bout ce travail.

A travers la partie bibliographique, nous discutons les différents types de tumeurs ovariens, des aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

En effet, le cancer de l'ovaire est souvent mortel car il est souvent diagnostiqué à un stade avancé. Les facteurs de risques sont multiples, mais on considère que 5 à 10 % des cancers de l'ovaire sont héréditaires et surviennent dans un contexte de prédisposition génétique en lien avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ou un syndrome HNPCC. Les symptômes sont habituellement absents au stade précoce, puis non spécifiques à un stade avancé. Le bilan comprend généralement une échographie, une tomodensitométrie ou une IRM et un dosage des marqueurs tumoraux tel que CA125, HE4 ou ACE. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'un prélèvement tumoral. La définition du stade est chirurgicale. Le traitement nécessite une hystérectomie avec salpingo-ovariectomie bilatérale, l'exérèse la plus complète possible de tous les tissus envahis (cytoréduction) et une chimiothérapie, sauf si le cancer est très localisé.

**Mots-clé :** Cancer ovarien, épidémiologie, marqueurs tumoraux, CA125, HE4, ACE Tomodensitométrie, hystérectomie, prédisposition génétique, mutation, *BRCA1*, *BRCA2*.

## **Abstract**

Ovarian cancer is a serious malignant tumour of the female genital tract that develops in one or both ovaries and affects mostly women over the age of 50.

We have carried out an epidemiological and genetic study based on questionnaires and blood samples taken directly from patients with ovarian cancer. These patients were treated by the Medical Oncology Department of the Ben Badis University Hospital in Constantine.

However, the low number of patients and samples, coupled with the global health crisis of COVID19, unfortunately did not allow us to complete this work.

Through the bibliographical section, we discuss the different types of ovarian tumours, the epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects.

Indeed, ovarian cancer is often fatal because it is often diagnosed at an advanced stage. The risk factors are multiple, but it is considered that 5 to 10% of ovarian cancers are hereditary and occur in a context of genetic predisposition linked to a mutation of the BRCA1 or BRCA 2 genes or an HNPCC syndrome. Symptoms are usually absent in the early stage and then non-specific in an advanced stage. The work-up usually includes an ultrasound, CT or MRI scan and an assay for tumour markers such as CA125, HE4 or ACE. The diagnosis is based on the histological analysis of a tumour sample. The definition of the stage is surgical. Treatment requires a hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, the most complete removal of all invaded tissues (cytoreduction) and chemotherapy, unless the cancer is very localised.

**Keywords:** Ovarian cancer, epidemiology, tumour markers, CA125, HE4, ACE CT scan, hysterectomy, genetic predisposition, mutation, BRCA1, BRCA2.

## ملخص

يُعد سرطان المبيض ورمًا خبيثًا خطيرًا يصيب الجهاز التناسلي الأنثوي يتطور في أحد المبيضين أو كليهما، ويصيب في الغالب النساء فوق سن الخمسين في المتوسط.

أجرينا دراسة وبائية وجينية بناءً على استشارة استبيانات وعينات دم مأخوذة مباشرة من مرضى سرطان المبيض. تم رعاية هؤلاء المرضى من قبل قسم الأورام الطبي في مركز مستشفى بن باديس الجامعي في قسنطينة.

ومع ذلك، فإن قلة عدد المرضى والعينات المقترنة بالأزمة الصحية العالمية لـ COVID19 للأسف لم تسمح لنا بإكمال هذا العمل.

وبالتالي، تذكر ذاكرتنا فقط الجزء البليوغرافي الذي يناقش الأنواع المختلفة لأورام المبيض والجوانب الوبائية والتشخيصية والعلاجية.

غالبًا ما يكون سرطان المبيض مميّزًا لأنه غالبًا ما يتم تشخيصه في مرحلة متقدمة. هناك العديد من عوامل الخطر، لكن يُعتقد أن 5 إلى 10٪ من سرطانات المبيض وراثية وتحدث في سياق الاستعداد الوراثي المرتبط بطفرة في جينات BRCA1 أو BRCA2 أو متلازمة HNPCC. عادة ما تكون الأعراض غائبة في المرحلة المبكرة ثم غير محددة في مرحلة متقدمة. يتضمن العمل بشكل عام الموجات فوق الصوتية، أو التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي ومقايسة لعلامات الورم مثل CA125 أو HE4 أو ACE. يعتمد التشخيص على التحليل النسيجي لعينة الورم. تعريف المرحلة جراحي. يتطلب العلاج استئصال الرحم مع استئصال البوق والمبيض الثنائي، وهو الإزالة الكاملة قدر الإمكان لجميع الأنسجة الغازية (الاستئصال الخلوي) والعلاج الكيميائي، ما لم يكن السرطان موضعياً للغاية.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان المبيض، علم الأوبئة، علامات الورم، 25CA1، HE4، التصوير المقطعي المحوسب ACE، استئصال الرحم، الاستعداد الوراثي، الطفرة، BRCA1، BRCA2.