

Année 2022

MM492022

MEMOIRE DE MASTER

MASTER DE : « BIOTECHNOLOGIE MEDICALE »
OPTION : « BIOMEDICALE »

Intitulé

**CANCER EPITHELIAL DE L'OVAIRE : ETUDE
EPIDEMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE**

Soutenu par :

SAMADI ANAS

Soutenu Le :

25/07/2022

Devant le jury composé de :

Pr. EL KHANNOUSSI Basma, Institut national d'oncologie, Rabat, Encadrante

Pr. IBRAHIMI Azeddine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Président

Dr. KARTTI Souad, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Examinatrice

DEDICACE

A mes parents en témoignage de mes sentiments les plus respectueux et ma profonde gratitude pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon éducation. Que Dieu vous accorde une longue et belle vie.

A mon frère et mes sœurs qui m'ont encouragé toujours, je leur exprime mes vifs sentiments pleins de bonheur et de succès.

A toute la famille et proches en témoignage de mon profond respect et de ma très haute considération.

A tous mes amis.

Remerciements

JE TIENS TOUT D'ABORD À REMERCIER MON ENCADRANTE **PR. BASMA EL KHANNOUSSI** CHEF DE SERVICE AU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE INO RABAT, POUR M'AVOIR ACCUEILLI AU SEIN DE VOTRE LABORATOIRE, DE VOTRE ENCADREMENT, VOTRE SOUTIEN ET VOTRE ENCOURAGEMENT. PERMETTEZ-MOI DE VOUS PRÉSENTER DANS CE TRAVAIL LE TÉMOIGNAGE DE MA RECONNAISSANCE ET RESPECT.

A **MME MOUNJID CHAIMAA**, DOCTORANTE À LA FACULTÉ DES SCIENCES. RABAT, TOUJOURS DISPONIBLES ET PRÊTS À NOUS AIDER À CHAQUE FOIS QU'ON A BESOIN DE VOUS. MERCI POUR TOUT CE QUE VOUS M'AVEZ APPRIS CAR VOS CONSEILS ET VOTRE ORIENTATION M'ONT PERMIS DE M'AMÉLIORER DANS MON QUOTIDIEN ET DE ME PERFECTIONNER DAVANTAGE. SOYEZ-EN REMERCIÉS !

A **MR. NACER CHTATI**, **MR. YASSARA SOUFIANE**, **Mlle RAHOU SOUAD** SE SONT TOUJOURS MONTRÉS À L'ÉCOUTE ET DISPONIBLE TOUT AU LONG DU PÉRIODE DE MON STAGE.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE INO RABAT.

MES VIFS REMERCÎMENTS ET MA PROFONDE GRATITUDE S'ADRESSENT À MES CHERS PROFESSEURS :

PR. IBRAHIMI AZEDDINE DIRECTEUR DE LABORATOIRE DE BIOTECHNOLOGIE MÉDICALE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT, POUR TOUS LES EFFORTS QUE VOUS AVEZ DÉPLOYÉS POUR NOUS GARANTIR UNE FORMATION DE TELLE QUALITÉ, POUR VOTRE GÉNÉROSITÉ, VOTRE DISPONIBILITÉ ET POUR M'AVOIR DONNÉ UN MAGNIFIQUE MODÈLE DE LABEUR ET DE PERSÉVÉRANCE.

ET TOUS LES ENSEIGNANTS DU MASTER BIOTECH, JE LEUR ADRESSE MES SINCÈRES REMERCIEMENTS POUR TOUT CE QU'ILS ONT NOUS OFFERT COMME ENSEIGNEMENTS, ET LEURS CONSEILS DURANT CETTE FORMATION.

JE REMERCIE INFINIMENT LES MEMBRES DE JURY. VEUILLEZ ACCEPTER MA PROFONDE RECONNAISSANCE ET ADMIRATION ET MES REMERCIEMENTS LES PLUS SINCÈRES D'AVOIR ACCEPTÉ DE JUGER CE TRAVAIL.

Résumé

Introduction : Le cancer de l'ovaire (CO) est une pathologie peu fréquente mais grave et de mauvais pronostic. Au Maroc le cancer de l'ovaire constitue un vrai problème de santé publique. Selon les estimations de Globocan 2020, la fréquence de ce cancer est de 4 % des tous les cancers féminins. **Objectif:** étudier les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des COs au sein de service d'anatomie pathologique de l'INO.

Matériel et Méthodes: Notre travail s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective s'étalant sur une période de deux ans et demi, allant de janvier 2019 à mai 2022. Le recueil de données a été réalisé via une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus opératoires et anatomopathologiques des pièces opératoires ou des biopsies.

Résultats : 53 patientes ont été incluses dans l'étude. La moyenne d'âge chez nos patientes est de 54 ans avec des extrêmes allant de 26 ans à 78 ans et 66% sont d'origine urbaine. Une grande proportion de nos patientes sont ménopausées (70%) et seulement 7% des cas ont des antécédants familiaux de cancer. Le type de prélèvement le plus pratiqué chez nos patientes est l'annexectomie bilatérale, et presque la moitié des patientes incluses dans l'étude ont un CO avec une localisation bilatérale (47%). Le type histologique le plus abondant chez nos patientes est l'adénocarcinome séreux de haute grade avec un pourcentage de 65%. **Discussion et conclusion :** A travers cette étude, nous avons pu caractériser les patientes atteintes de CO et suivi à l'INO de Rabat. Nos résultats concordent avec la littérature sauf pour le type histologique adénocarcinome endométrioïde qui est moins fréquent chez la population étudiée. D'autres études incluant un plus grand nombre de cas sont recommandées pour confirmer nos résultats et étudier d'autres paramètres épidémiologiques, cliniques et moléculaires afin de mieux caractériser ces patientes.

Auteur: SAMADI ANAS

Titre : CANCER EPITHELIAL DE L'OVAIRE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE

Mots clés : Cancer de l'ovaire, caractéristiques épidémiologiques, caractéristiques anatomopathologiques, Maroc.

Abstract

Introduction: Ovarian cancer (OC) is an uncommon but serious pathology with a poor prognosis. In Morocco, ovarian cancer is a real public health problem. According to estimates from Globocan 2020, the frequency of this cancer is 4% of all female cancers.

Objective: to study the epidemiological and anatomopathological aspects of COs

within the pathological anatomy department of INO. **Material and Methods:** Our work is a retrospective observational epidemiological study spanning a period of two and a half years, from January 2019 to May 2022. Data collection was carried out via an exhaustive search of the files medical, operative and anatomopathological reports of

operative specimens or biopsies. **Results:** 53 patients were included in the study. The average age in our patients is 54 years old with extremes ranging from 26 to 78 years

old and 66% are of urban origin. A large proportion of our patients are postmenopausal (70%) and only 7% of cases have a family history of cancer. The most common type of

sampling performed in our patients is bilateral adnexectomy, and almost half of the patients included in the study have CO with a bilateral location (47%). The most abundant histological type in our patients is high grade serous adenocarcinoma with a

percentage of 65%. **Discussion and conclusion:** Through this study, we were able to characterize patients with OC and followed at the INO in Rabat. Our results agree with the literature except for the endometrial adenocarcinoma histological type which is less

common in the population studied. Further studies including a larger number of cases are recommended to confirm our results and to study other epidemiological, clinical and molecular parameters in order to better characterize these patients.

Author: SAMADI ANAS

Title: EPITHELIAL CANCER OF THE OVARIAN: EPIDEMIOLOGICAL AND ANATOMOPATHOLOGICAL STUDY

Keywords: Ovarian cancer, epidemiological characteristics, anatomopathological characteristics, Morocco.

ملخص

مقدمة: سرطان المبيض (OC) هو مرض غير شائع ولكنه خطير مع تشخيص سيئ. يعتبر سرطان المبيض في المغرب مشكلة صحية عامة حقيقية. وفقاً لتقديرات Globocan 2020 ، فإن معدل الإصابة بهذا السرطان يبلغ 4% من جميع السرطانات الأنثوية. **الهدف:** دراسة الجوانب الوبائية والتشريحية المرضية لسرطان المبيض داخل قسم التشريح المرضي في INO. المواد والطرق: عملنا عبارة عن دراسة وبائية رصدية بأثر رجعي تمتد على مدى عامين ونصف العام ، من يناير 2019 إلى مايو 2022. تم إجراء جمع البيانات من خلال بحث شامل في الملفات التقارير الطبية والتشغيلية والتشريحية المرضية للعينات الجراحية أو الخزعات. **النتائج:** تم تضمين 53 مريضا في الدراسة. يبلغ متوسط عمر مرضانا 54 عامًا وتتراوح أعمارهم بين 26 و 78 عامًا و 66% من أصل حضري. نسبة كبيرة من مرضانا بعد سن اليأس (70%) و 7% فقط من الحالات لديها تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان. النوع الأكثر شيوعاً لأخذ العينات الذي يتم إجراؤه في مرضانا هو استئصال الملحقات الثنائية ، وتقريباً نصف المرضى المشمولين في الدراسة لديهم ثاني أكسيد الكربون في موقع ثنائي (47%). النوع النسيجي الأكثر وفرة في مرضانا هو سرطان غدي مصلي عالي الدرجة بنسبة 65%. **مناقشة واستنتاج:** تمكنا من خلال هذه الدراسة من تحديد خصائص المرضى الذين يعانون من سرطان المبيض ومتابعتهم في INO بالرباط. تتفق نتائجنا مع الأدبيات باستثناء النوع النسيجي لسرطان بطانة الرحم وهو أقل شيوعاً في المجتمع المدروس. يوصى بإجراء مزيد من الدراسات بما في ذلك عدد أكبر من الحالات لتأكيد نتائجنا ودراسة المعلمات الوبائية والسريية والجزئية الأخرى من أجل توصيف هؤلاء المرضى بشكل أفضل.

المؤلف: صمدي أنس

العنوان: السرطان الطلائي للمبيض: دراسة وبائية وعلم تشريحي

الكلمات المفتاحية: سرطان المبيض ، الخصائص الوبائية ، الخصائص التشريحية المرضية ، المغرب.

Liste des abréviations

- AKT:** Threonine kinase 1
- AND:** Acide désoxyribonucléique
- APC:** Adenomatous polyposis coli
- ARID1A:** AT-rich interaction domain 1A
- ARN:** Acide ribonucléique
- BOV:** Tumeur ovarienne bénigne
- BRAF:** B-Raf proto-oncogène,
- BRCA1:** Breast cancer gene 1
- BRCA2:** Breast cancer gene 2
- CCC:** Carcinomes à cellules claires
- CE:** Carcinomes endométrioides
- CO:** Cancer de l'ovaire
- COE:** Cancer épithélial de l'ovaire
- CTNNB 1:** Catenin beta 1
- EIF1AX:** Eukaryotic translation initiation factor 1A X-linked
- EOT:** Tumeurs épithéliales de l'ovaire
- ERBB2:** Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
- FANCA:** FA Complementation Group A
- FANCC:** FA Complementation Group C
- FANCI:** FA Complementation Group I
- FANCL:** FA Complementation Group L
- FFAR1:** Free Fatty Acid Receptor 1
- FIGO:** Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
- FOXL2:** Forkhead box L2
- HER2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- HGSOC:** Carcinome séreux de l'ovaire de haut grade
- HNPCC:** Hereditary non polyposis colorectal cancer

HRD: Homologous recombination deficiency

JAK: Janus kinase 1

JGCT: Tumeurs juvéniles des cellules de la granulosa

KIT: Récepteur de Tyrosine Kinase

KRAS: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LGSOC: Carcinome séreux de l'ovaire de bas grade

LMP: Tumeur a faible potentiel de malignité

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MOC: Carcinomes ovariens mucineux

mTOR: The mammalian target of rapamycin

OGCT: Tumeurs germinales ovariennes

PALB2: Partner and localizer of BRCA2

PI3K: Phosphoinositide 3-kinases

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha

PIK3R1: Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog

Raf: Serine/threonine protein kinase

Ras: Rat sarcoma virus

SCST: Tumeurs du cordon sexuel et du stroma

SLCT: Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig

SMARCA4: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4

SSP: Survie sans progression

TCGA: Cancer Genome Atlas Research

TERT: Telomerase reverse transcriptase

TME: Microenvironnement tumoral immunosuppresseur

TOV: Tumeur ovarienne invasive

USP9X: Ubiquitin specific peptidase 9 X-linked

Liste des figures

Figure 1: Vue postérieure de l'utérus et ses annexes	2
Figure 2: Origine des trois types de tumeurs ovariennes et leurs sous-types.....	5
Figure 3: Sous-types des tumeurs épithéliales de l'ovaire.....	8
Figure 4: Sous-types des tumeurs du cordon sexuel et du stroma.....	9
Figure 5: Classification globale des tumeurs ovariennes.....	10
Figure 6: Estimation des taux d'incidence en 2020 dans le monde chez les deux sexes.....	11
Figure 7: Estimation des taux d'incidence en 2020 dans le monde chez les femmes.....	11
Figure 8: Estimation du nombre de décès par OC en 2020 dans le monde.....	12
Figure 9: Estimation du nombre de décès par cancer en 2020 chez les femmes.....	12
Figure 10: Estimation du nombre de décès par CO en 2020 en Afrique.....	13
Figure 11: Appareil de circulation.....	17
Figure 12: Protocole de circulations.....	17
Figure 13: Station d'enrobage.....	18
Figure 14: Matériels utilisés pour la réalisation des coupes.....	28
Figure 15: Appareil de coloration.....	19
Figure 16: Cryostat.....	20
Figure 17: Appareil d'immunohistochimie (Autostainer Link48 Dako®).....	22
Figure 18 : Organigramme du service d'anatomie pathologie –INO.....	24
Figure 19 : Répartition des patientes selon l'âge.....	26
Figure 20 : Répartition des patientes selon le Type de prélèvement.....	27
Figure 21 : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur.....	28
Figure 22 : Répartition des patientes selon le type histologique.....	29
Figure 23 : Répartition des patientes selon l'état physiologique.....	30
Figure 24 : Répartition des patientes en fonction de la résidence.....	30
Figure 25 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.....	31

Sommaire

Introduction.....	1
Revue bibliographique.....	2
Chapitre I : Présentation du cancer de l’ovaire	2
1. Anatomie et histologie de l’ovaire	2
1.1. Anatomie de l’ovaire :	2
1.2. Histologie de l’ovaire:	3
2. Classification des tumeurs ovariennes	3
2.1. Classification : BOV, LMP et TOV	3
2.1.1. Tumeurs bénignes (BOV)	3
2.1.2. Tumeurs borderlines (LMP).....	3
2.1.3. Tumeurs invasives (TOV)	4
2.2. Classification histologique :	4
2.2.1. Tumeurs épithéliales-stromales de surface :	4
2.2.2. Tumeurs du cordon sexuel-stroma :	4
2.2.3. Tumeurs des cellules germinales :.....	5
2.3. Classification histo-moléculaire:.....	6
2.3.1. Tumeurs épithéliales de l'ovaire (EOT).....	6
✓ Carcinome séreux de l'ovaire de haut grade (HGSOC).....	6
✓ Carcinome séreux de l'ovaire de bas grade (LGSOC)	6
✓ Carcinomes endométrioïdes (CE)	7
✓ Carcinomes ovariens mucineux (MOC)	7
✓ Carcinomes à cellules claires (CCC).....	7
2.3.2. Tumeurs du cordon sexuel et du stroma (SCST).....	8
2.3.3. Tumeurs germinales ovariennes (OGCT)	9
Chapitre II : Données épidémiologiques et facteurs de risques.....	11
1. Épidémiologie du cancer de l’ovaire dans le monde	11
1.1. Incidence :.....	11
1.2. Mortalité :	11
2. Épidémiologie du cancer de l’ovaire au Maroc	12
2.1. Incidence :.....	12
2.2. Mortalité :	13
3. Facteurs de risque.....	13

3.1.Facteurs Génétiques.....	13
3.2.Facteurs nutritionnels.....	14
3.3.Autre Facteurs.....	14
3.4.Facteurs protecteurs	14
Partie pratique	15
Chapitre I : Présentation du cadre du travail	15
1.Le laboratoire d'Anatomo-pathologie de l'INO	15
2.Description de l'activité de LACP	15
2.1.Unité de réception	15
2.2.Salle de macroscopie	16
2.3.Salle technique.....	17
2.4.Salle d'immunohistochimie	21
2.5.Unité de Biologie moléculaire	23
2.6.Salle de lecture microscopiques	23
2.7.Salle d'archivage	24
Chapitre II: Matériels et méthodes	25
1.Type d'étude	25
2.Recueil des données	25
2.1.Critères d'inclusion:	25
2.2.Critères d'exclusion :	25
3.Considérations éthiques	25
Chapitre III : Résultat et discussion.....	26
1.Répartition des patientes selon l'âge.....	26
2.Prélèvements histologiques réalisés chez les patientes	27
3.Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur	27
4.Répartition des patientes selon le type histologique	28
5.Répartition des patientes en fonction de l'état physiologique	29
6.Répartition des patientes en fonction de la résidence.....	30
7.Répartition des patientes selon les antécédents familiaux	31
Conclusion	32
Références bibliographiques	33

Introduction

Les cancers de l’ovaire sont définis comme tout processus proliférant tumoraux primitif ou secondaire bénin ou malin, d’aspect kystique, solide ou végétant, dont la croissance n’est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal (*Blanc et al., 1985*).

Ces types tumeurs sont répandus et écartés à tout âge. La répartition des différentes formes des tumeurs ovariennes est très dépendante de l’âge. Car, la proportion de tumeurs malignes augmente avec l’âge : 40% des tumeurs ovariennes sont malignes après la ménopause, moins de 10% avant 40 ans (*Mohammadian et al., 2017*).

La fréquence des tumeurs de l’ovaire, surtout des cancers de l’ovaire augmentent de manière continue. Plus de 225 000 nouveaux cas de cancer de l’ovaire sont diagnostiqués dans le monde chaque année. Les taux d’incidence sont plus élevés aux Etats-Unis et en Europe du Nord et plus faible en Afrique et en Asie (*Ferlay et al., 2019*).

Au Maroc le cancer de l’ovaire constitue un vrai problème de santé publique. Selon les estimations de Globocan 2020, la fréquence de ce cancer est de 4 % des tous les cancers féminins, ce qui le situe au 5^{ème} rang, après ceux du sein, du col utérin de la thyroïde et les cancers colorectaux (*Globocan 2020*).

Le diagnostic des cancers de l’ovaire se fait souvent à un stade tardif, vu la situation anatomique profonde de l’ovaire et l’absence d’une symptomatologie propre. Ceci explique son inaccessibilité au dépistage et au diagnostic précoce. Ainsi plus des deux tiers des cas sont diagnostiqués à un stade avancé III ou IV (*Siegel et al., 2017*).

L’objectif de notre travail est d’étudier les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des tumeurs de l’ovaire au sein service d’Anatomie Pathologie de l’institut national d’oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah de rabat. Il s’agit d’une étude épidémiologique rétrospective étalée sur une période de deux ans et demi, allant de janvier 2019 à mai 2022.

Revue bibliographique

Chapitre I : Présentation du cancer de l'ovaire

1. Anatomie et histologie de l'ovaire

1.1. Anatomie de l'ovaire :

L'ovaire est une glande sexuelle paire de la femme, il constitue les annexes de l'utérus avec les trompes. C'est un organe mobile, situé dans le petit bassin en arrière du ligament large des deux côtés de l'utérus (*Pierre kamina, 2009*).

Il s'agit d'un organe ovoïde, d'une long de 35 mm, et une large de 15 à 20 mm, avec une épaisseur de 10 à 15 mm (*Pierre kamina, 2009*).

L'ovaire est fixé au mésovarium, un repli des ligaments larges ; il est attaché grâce au ligament suspenseur à la paroi latérale du bassin, alors que le ligament propre de l'ovaire l'unit à l'utérus (*Pierre kamina, 2009*). Il change d'aspect en fonction de l'âge et au cours du cycle menstruel (**Figure 1**).

Sa vascularisation est assurée par l'artère utéroovarienne et l'artère utérine, et le drainage veineux se fait via le plexus ovarien qui communique avec le plexus utérin dans le ligament large (*Pierre kamina, 2009*).

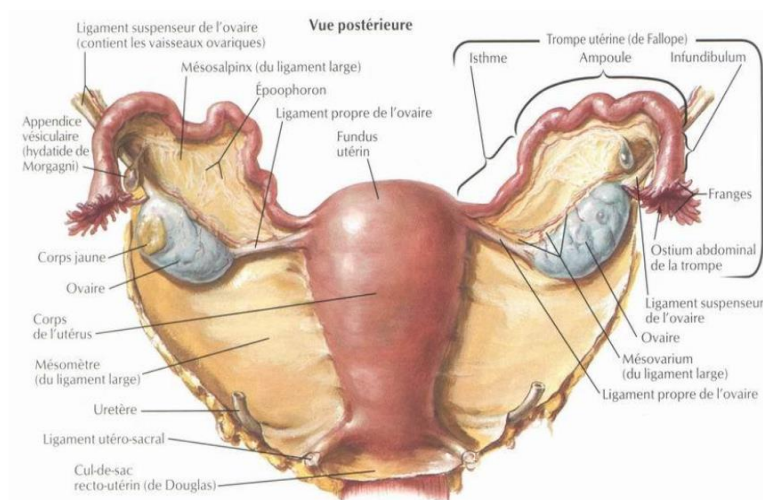


Figure 1 : Vue postérieure de l'utérus et ses annexes montrant les deux ovaires (*Pierre kamina, 2009*)

1.2. Histologie de l'ovaire:

L'ovaire est constitué généralement de deux zones :

✓ **Zone médullaire :**

Une zone hilare : Contient des reliquats embryonnaires, des artères et veines ovariennes, vaisseaux lymphatiques, rameaux nerveux et des cellules ganglionnaires (*Anne-Lise Turpin, 1995*).

Une zone parenchymateuse : Constituée d'un tissu conjonctif lâche traversé par les systèmes sanguin et nerveux qui se distribuent à la corticale ou en proviennent. La médullaire est décrite comme un tissu de soutien (*Anne-Lise Turpin, 1995*).

✓ **Zone corticale :**

C'est une région superficielle rouge et mole, constituée de tissu conjonctif, de capillaires, de cellules musculaires et de follicules ovariens à différents stades de développement. Cette zone est tapissée par l'épithélium ovarien.

Le cortex est décrit comme le tissu fonctionnel de l'ovaire (*Anne-Lise Turpin, 1995*).

2. Classification des tumeurs ovariennes

2.1. Classification : BOV, LMP et TOV

Selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), les tumeurs ovariennes peuvent être subdivisées en tumeurs bénignes (BOV), borderline ou à faible potentiel malin (LMP) et les invasif (TOV).

2.1.1. Tumeurs bénignes (BOV)

Ce type de tumeur se caractérise par une prolifération épithéliale sans stratification cellulaire. Elles ne constituent pas des cancers, donc généralement inoffensives, ne présentent pas d'atypie cellulaire. Les BOV ne sont pas invasives et ne peuvent pas s'étendre à d'autres tissus (*Ouellet et al., 2008*).

2.1.2. Tumeurs borderlines (LMP)

Ces tumeurs se développent à un âge plus précoce et progressent très lentement, elles sont souvent limitées aux ovaires. Les LMP présentent une prolifération

épithéliale avec stratification sur plusieurs couches, et un indice mitotique plus élevé que les tumeurs BOV (*Ouellet et al., 2008*).

Elles sont la plupart du temps bénignes avec certaines caractéristiques malignes, et peuvent parfois se propager vers d'autres tissus par micro invasions à travers les implants péritonéaux (*Ouellet et al., 2008*).

2.1.3. Tumeurs invasives (TOV)

Quant à elles, ces tumeurs sont plus agressives et cancéreuses, pouvant s'étendre au-delà des ovaires et former des métastases à distance. Les TOV 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, et un plus grand nombre d'atypies cellulaires et un index mitotique élevé (*Ouellet et al., 2008*).

2.2. Classification histologique :

La plupart des tumeurs de l'ovaire peuvent être placées dans l'un des trois grandes catégories : tumeurs épithéliales-stromales de surface, tumeurs du cordon sexuel-stroma et tumeurs des cellules germinales.

2.2.1 Tumeurs épithéliales-stromales de surface :

Proviennent de l'épithélium de surface de l'ovaire, sont classés comme bénins s'elles manquent d'exubérance cellulaire prolifération et comportement invasif; comme borderline s'il y a une prolifération cellulaire exubérante mais pas de comportement invasif ; et comme malin s'il y a comportement invasif (*Vivien et al., 2003*).

Sur la base de la morphologie des cellules tumorales, elles sont subdivisées en carcinome séreux de l'ovaire de haut grade (HGSOC), carcinome séreux de l'ovaire de bas grade (LGSOC), carcinome mucineux de l'ovaire (MOC), carcinome endométrioïde (EC) et carcinome à cellules claires (CCC) (*Ravindran et al., 2021*).

Les tumeurs épithéliales représentent environ 60% de toutes les tumeurs ovariennes et environ 90 % des tumeurs ovariennes malignes (*Vivien et al., 2003*).

2.2.2 Tumeurs du cordon sexuel-stroma :

Sont des tumeurs ovariennes rares qui provient des cellules stromales et/ou des cellules des cordes sexuelles de l'ovaire, qui sont impliquées dans la fonction

endocrinienne de production des hormones sexuelles féminines, elles présentent donc des troubles liés aux hormones (*Horta et Cunha, 2015*).

Les tumeurs ovariennes du cordon sexuel-stroma représentent 8% de toutes les tumeurs ovariennes. Elles sont diagnostiquées dans de larges tranches d'âge avec un pronostic mitigé (*Vivien et al., 2003*).

2.2.3 Tumeurs des cellules germinales :

Les tumeurs germinales sont des tumeurs ovariennes formées de cellules qui sont dérivés des cellules du germe primordial. Ces tumeurs sont classées en dysgerminomes, tératomes immatures, tumeurs du sac vitellin et tumeurs germinales mixtes par ordre de fréquence, relativement peu fréquentes et la grande majorité d'entre elles sont bénignes, la plupart étant des tératomes kystiques matures (*Vivien et al., 2003*).

Elles représentent environ un quart de toutes les tumeurs ovariennes, mais seulement 2 à 3 % des tumeurs malignes de l'ovaire (*Vivien et al., 2003*).

2.3. Classification histo-moléculaire:

2.3.1. Tumeurs épithéliales de l'ovaire (EOT)

✓ Carcinome séreux de l'ovaire de haut grade (HGSOC)

Les HGSOC sont les formes les plus mortelles de CO et représentent 75% de tous les COE. Ce sont les formes de CO les plus agressives et les plus chimiorésistantes responsables de 70 à 80 % des décès liés au CO (*Lheureux et al., 2019*).

Les HGSOC sont caractérisés par une fréquence élevée (90 %) de mutations somatiques de TP53. Ces mutations sont présentes dans le domaine de liaison à l'ADN de TP53 qui rendent inactive sa fonction de suppression des tumeurs, entraînant une prolifération cellulaire et des métastases accrues (*Zhang et al., 2018*).

15 à 20% des patients HGSOC présentent des mutations germinales dans BRCA1 ou BRCA2 (*Lheureux et al., 2019*). Les gènes BRCA sont impliqués dans la réparation des cassures de double brin de l'ADN par recombinaison homologue (RH). En outre, la plupart des HGSOC porteurs de la mutation germinale BRCA hébergent également des mutations somatiques dans d'autres gènes liés à la RH conférant, un déficit en RH (HRD) (*Frey et al., 2017*). Le Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) a signalé près de 50% des cas de HGSOC ont comme déficients en RH. Outre BRCA1/2, les gènes conférant HRD comprennent aussi les gènes de l'anémie de Fanconi (PALB2, FANCA, FANCI, FANCL, FANCC), les gènes de la famille RAD (RAD50, RAD51, RAD51C, RAD54L), les gènes du complexe MRN (Mre11-Rad50-Nbs1), ainsi que les gènes d'ADN de réponse aux dommages (ATM, ATR, CHEK1, CHEK2). Cette manifestation de mutations inactivantes du gène BRCA et d'autres gènes HRD provoque un déficit en réparation de l'ADN conduisant à une instabilité génomique (*Frey et al., 2017*).

✓ Carcinome séreux de l'ovaire de bas grade (LGSOC)

Les LGSOC sont des tumeurs moins agressives avec un pronostic relativement meilleur que les HGSOC. Ils sont fréquents chez les femmes plus jeunes et représentent moins de 5 % de tous les CO (*Gadducci et al., 2020*).

Les LGSOC sont caractérisés par l'activation de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) dans 80% des cas. KRAS (54%), BRAF (33%), NRAS (26%), et ERBB2, les régulateurs en amont des voies MAPK, seraient mutés. Des mutations

récurrentes dans PIK3CA, FFAR1, USP9X (11 %) et EIF1AX (15 %) sont signalées comme des mutations conductrices. USP9X et EIF1AX sont des régulateurs de la voie mTOR qui sont des effecteurs en aval de la voie MAPK (*Hunter et al., 2015*).

✓ **Carcinomes endométrioïdes (CE)**

Les carcinomes endométrioïdes (CE) sont les deuxièmes COE les plus fréquents, représentant 10% de tous les CO. Ils sont diagnostiqués chez les femmes âgées et associés à un bon pronostic (*Terada et al., 2012*).

L'un des gènes les plus mutés signalés dans les CE est ARID1A à une fréquence de 30 %. ARID1A est un composant du complexe de remodelage de la chromatine WI/SNF. Le CTNNB1, de la β -catenin signaling, serait également muté à un taux de 25 à 60 %. D'autres mutations moins fréquentes sont PIK3CA (12%), TP53 (25%) et KRAS/BRAF (20%), qui sont des régulateurs des voies MAPK. Des mutations de PTEN avec perte fréquente d'hétérozygotie (45–75 %) sont également rapportées. PTEN est un gène suppresseur de tumeur qui est un régulateur négatif de la voie PI3K (*Elsherif et al., 2019*).

✓ **Carcinomes ovariens mucineux (MOC)**

Les carcinomes mucineux (MOC) sont un sous-ensemble rare de COE représentant 2 à 3% de tous les CO. Ils sont plus fréquents chez les femmes de moins de 40 ans, à un stade précoce Les MOC ont un excellent pronostic (*Babaier et al., 2020*).

La mutation prédominante présente dans les MOC est la mutation KRAS rapportée dans 66 % des cas. Une étude récente a identifié de nombreuses autres mutations dans les MOC qui sont la mutation TP53, l'amplification HER2 (un membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique), PIK3CA/ PTEN (régulateur de la voie PI3K PTEN-AKT), mutation BRAF, mutations CTNNB1/ APC (régulateur de la voie de signalisation Wnt) et mutation ARID1A (membre de la famille SWI/SNF) (*Babaier et al., 2020*).

✓ **Carcinomes à cellules claires (CCC)**

Les carcinomes à cellules claires (CCC) de l'ovaire constituent moins de 5 % de tous les CO et 10 % de tous les COE. Ils sont principalement diagnostiqués chez les

jeunes femmes. Ce sont des tumeurs chimiorésistantes de mauvais pronostic (*Liu et al., 2020*).

Les altérations génomiques les plus courantes identifiées dans les CCC sont des mutations activatrices dans PIK3CA, un régulateur de la voie PI3K-PTEN-AKT (50%), et la perte de fonction dans ARID1A, composant du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF (50%). D'autres mutations signalées à des degrés divers sont l'amplification du gène MET, les mutations dans ARID1B, SMARCA4, ERBB2, PIK3R1, AKT2, PTEN, KRAS, PPP2R1A, TP53 (*Iida et al., 2020*).

2.3.2. Tumeurs du cordon sexuel et du stroma (SCST)

En raison de la rareté de ces types de tumeurs, les caractéristiques moléculaires de seulement quelques-uns de ces sous-types sont connus.

97 % des SCST sont caractérisés par la présence de mutations FOXL2, un composant de la voie TGF β (*Kottarathil et al., 2013*). De plus, des mutations du promoteur TERT sont rapportées dans 40 % des cas récurrents des SCST, une amplification dans AKT conduisant à de possibles dysrégulations dans les voies PI3K/AKT (*Auguste et al., 2015*).

Les tumeurs juvéniles des cellules de la granulosa (JGCT) sont caractérisées par des mutations activatrices du GNAS impliquées dans l'envahissement tumoral dans 30 % des JGCT à caractère agressif (*Kalfa et al., 2006*). Une amplification dans AKT conduisant à de possibles dysrégulations dans les voies PI3K/AKT (*Auguste et al., 2015*), et des mutation FOXL2 à un taux de 21% (*Shah et al., 2009*) (**Figure 4**).

Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (SLCT) se caractérise par la présence d'une mutation dans DICER1, une endoribonucléase impliquée dans la biogenèse des microARN, avec une fréquence élevée de 88 % (*de Kock et al., 2017*) (**Figure 4**).

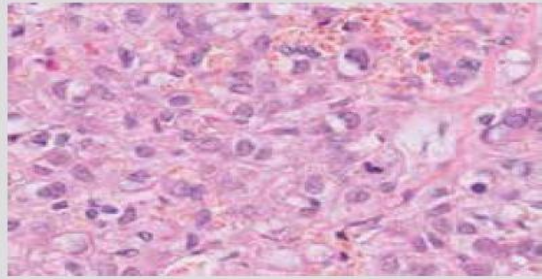
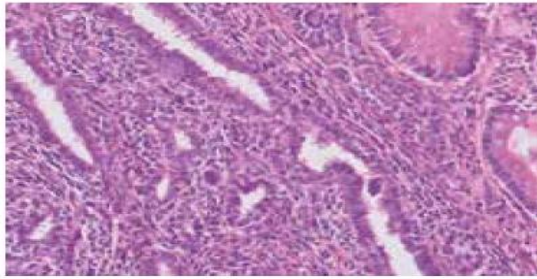
Granulosa juvénile (5%)	Sertoli-Leydig (0,5 %)
	
Enfant ou femme jeune Puberté précoce isosexuelle Macrofollicule	25 ans Hyperandrogénie, virilisation Kystique, rétifforme
Population cellulaire pléiomorphe Noyaux hyperchromatiques, atypies	Cellules de Sertoli et Leydig Éléments hétérologues
Trisomie 12, mutation de <i>AKT1</i>	Mutations de <i>DICER1</i>
Stade I Pronostic excellent	Stade I Pronostic excellent Au-delà souvent fatal

Tableau 1 : Sous-types des tumeurs du cordon sexuel et du stroma (*Bataillon et al., 2018*)

2.3.3. Tumeurs germinales ovariennes (OGCT)

Les tumeurs germinales ovariennes (OGCT) se manifestent principalement chez les femmes jeunes et adolescentes avec un excellent pronostic s'ils sont diagnostiqués à un stade précoce et chimiosensibles (*Smith et al., 2006*).

Les mutations les plus fréquemment rapportées dans les OGCT sont les mutations KIT et l'amplification 12p, qui hébergent KRAS, KIT est un proto-oncogène impliqué dans PI3K/AKT/mTOR, JAK/ voies STAT et MAPK, tandis que l'oncogène KRAS est impliqué dans la voie de développement tumoral de la voie Ras/Raf/MEK/ERK (*Guo et al., 2020*).

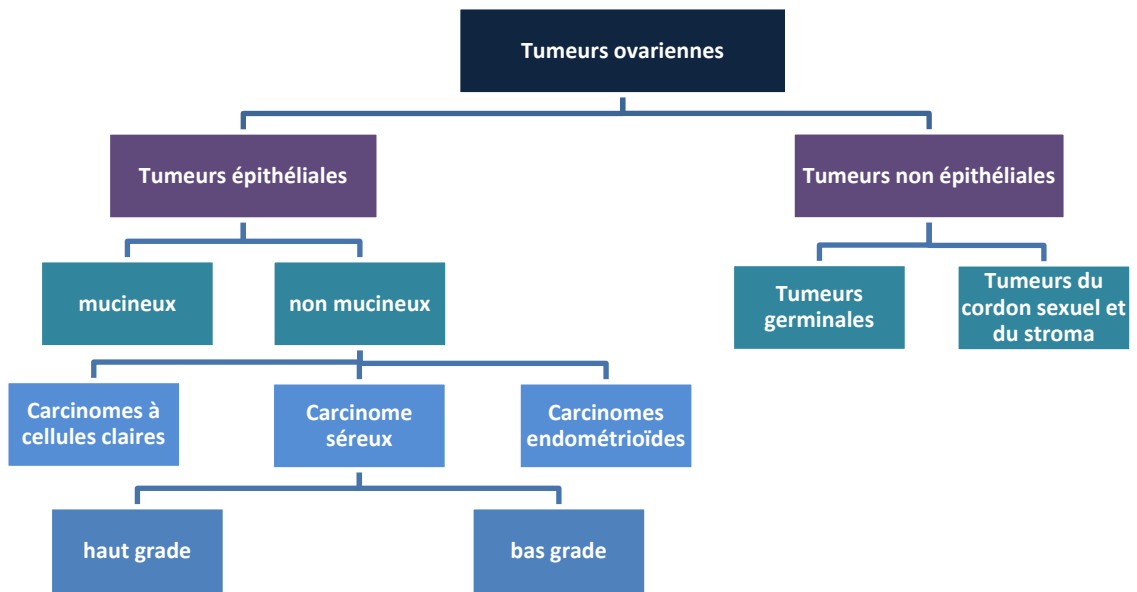


Figure 5 : Classification globale des tumeurs ovariennes

Chapitre II : Données épidémiologiques et facteurs de risques

1. Épidémiologie du cancer de l’ovaire dans le monde

Les tumeurs ovariennes sont des affections qui peuvent survenir à tout âge. Elles sont prédominées par celles du revêtement épithélial et bénignes dans 90% des cas. Les tumeurs malignes atteignent généralement les femmes âgées (*Ferlay et al., 2019*).

1.1.Incidence :

La fréquence du cancer de l’ovaire est actuellement en augmentation. Selon les estimations de Globocan 2020, parmi les cancers diagnostiqués dans le monde en 2020 le cancer de l’ovaire occupe la 9^{ème} place avec un taux d’incidence de 12,3 (**Figure 7**). Et la 8^{ème} place avec un pourcentage de 4,1% dans les cancers diagnostiqués chez les femmes (*Globocan 2020*) (**Figure 7**).

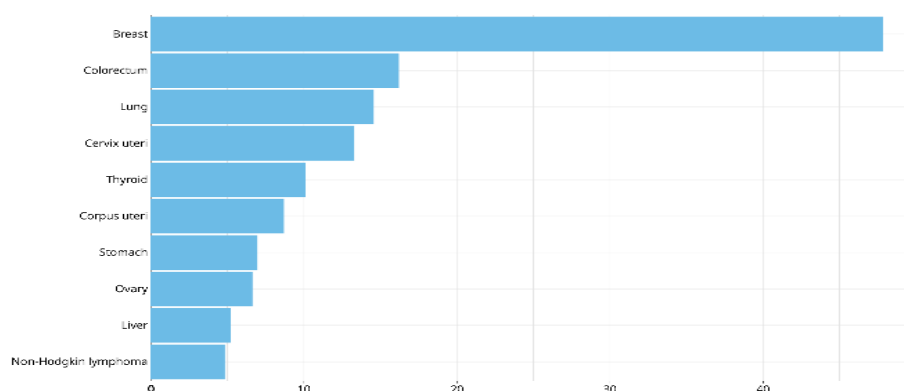


Figure 7 : Estimation des taux d’incidence en 2020 dans le monde chez les femmes
(*Globocan 2020*)

Concernant les nouveaux cas du cancer de l’ovaire diagnostiqués en 2020 ; l’Asie est la première avec 54,4% l’Europe occupe la 2^{ème} place avec 21,2%, puis l’Amérique du nord avec 8,5%, l’Afrique se trouve dans la 4^{ème} position avec un pourcentage de 7,7% (*Globocan 2020*).

En Afrique le cancer de l’ovaire occupe le 5^{ème} rang avec 24263 nouveaux cas enregistrés en 2020(taux d’incidence et 3,8) (*Globocan 2020*).

1.2.Mortalité :

Dans le monde, le cancer de l’ovaire représente un vrai problème de santé publique car il occupe une mortalité et une morbidité importantes chez les femmes. De

plus, pour être l'un des cancers gynécologiques les plus fréquents, ils ont le taux de mortalité le plus élevé entre eux et occupent la troisième place, seulement après les cancers du col de l'utérus et de l'utérus (*Gaona-Luviano et al., 2020*).

Selon les données de Globocan 2020, le cancer de l'ovaire occupe la 7^{ème} place comme cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde avec un pourcentage de 6% (106708 cas) (*Globocan 2020*) (**Figure 9**).

Le taux de mortalité le plus élevé par le cancer de l'ovaire en 2020 a été enregistré en Asie (112936 cas), puis l'Europe (44053 cas), enfin, l'Afrique se trouve dans la 3^{ème} position avec 17008 cas (*Globocan 2020*) (**Figure 9**).

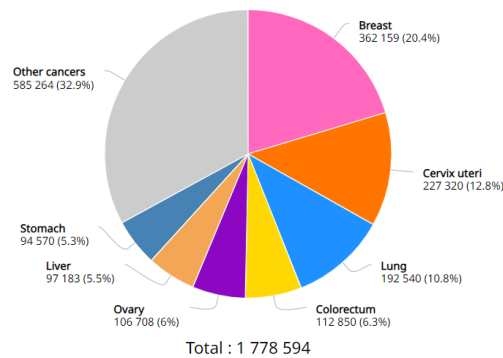


Figure 9 : Estimation du nombre de décès par CO en 2020 chez les femmes (*Globocan 2020*)

2. Épidémiologie du cancer de l'ovaire au Maroc

2.1. Incidence :

Selon les estimations de Globocan 2020, le cancer de l'ovaire au Maroc occupe la 7^{ème} place parmi les cancers diagnostiqués en 2020 avec un taux d'incidence de 5,9. Et occupe la 5^{ème} place dans les cancers diagnostiqués chez les femmes en 2020 avec un pourcentage de 4% (1222 cas) (*Globocan 2020*).

2.2.Mortalité :

Pour le Maroc les estimations de nombre de décès par le cancer de l’ovaire en 2020 est de 815 cas avec un pourcentage de 5,5%. En Afrique le Maroc est classé le 5^{ème} payé dans le nombre de décès lié au cancer de l’ovaire (*Globocan 2020*) (**Figure 10**).

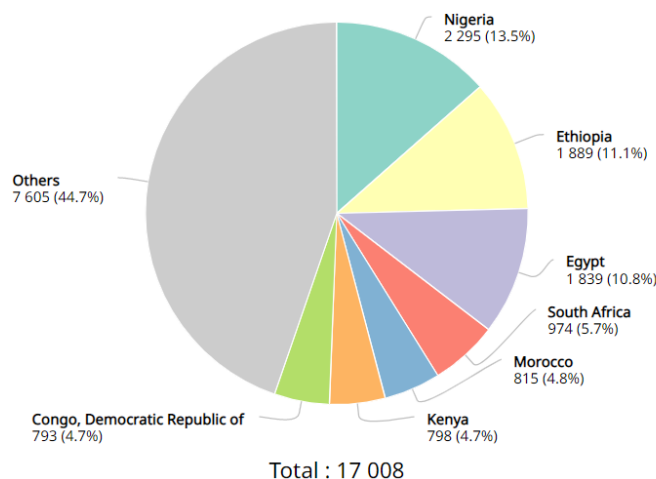


Figure 10 : Estimation du nombre de décès par CO en 2020 en Afrique (*Globocan 2020*)

3. Facteurs de risque

3.1.Facteurs Génétiques

Les formes héréditaires des cancers de l’ovaire représentent Seulement 5 % à 10 % des cas, principalement causés par des mutations des gènes BRCA 1 et 2, ainsi qu’un syndrome appelé syndrome (HNPCC) (*Brun et al., 2012*).

Les Femmes ayant des antécédents familiaux d’un cancer du sein ou de l’ovaire chez des parentes proches et qui sont porteuses de mutations germinales comme les mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont un grand risque de développer le cancer de l’ovaire. Le deuxième syndrome reporté est le syndrome HNPCC causé principalement par une mutation dans un des 4 gènes impliqués dans la réparation mésappariée de l’ADN (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2), le HNPCC augmente aussi

le risque de développer un cancer de l’ovaire, particulièrement le sous-type endométrioïde (*Helder-Woolderink et al., 2016*).

La mutation des gènes suppresseurs de tumeurs BRCA1 et BRCA2, est responsable de 80 % et 15 % de ces prédispositions, et le syndrome de HNPCC est impliqué dans 2 % des cancers ovariens. Ces mutations sont caractérisées par une transmission autosomique dominante, avec une forte pénétrance (*Brun et al., 2012*).

3.2. Facteurs nutritionnels

Une consommation élevée de graisses et de protéines animales, de produits laitiers, de café et d'alcool semble être aussi un facteur de risque (*Kushi et al., 1999*).

Aussi parmi les facteurs potentiellement modifiables, l'obésité et l'excès de graisse dans le tissu adipeux augmente le risque de développer un cancer de l’ovaire, en plus la mortalité par cancer de l'ovaire peut être affectée par l'obésité influençant la biologie tumorale (*Bae et al., 2014*).

Il a été rapporté que le tissu adipeux est un élément crucial métastatique du cancer de l'ovaire, qui fonctionne comme un réservoir de lipides pour maintenir les besoins énergétiques élevés des cellules cancéreuses (*Nieman et al., 2011*).

3.3. Autre Facteurs

- ✓ **Le tabac :** Les femmes fumeuses régulières ont un risque accru de développer des tumeurs ovariennes mucineuses (*Rossing et al., 2008*).
- ✓ **Âge :** L’âge moyen au moment du diagnostic est de 60 ans. Cependant, le cancer de l’ovaire n’est pas exclusivement une maladie de la femme ménopausée. Il est observé également chez les femmes en période d’activité génitale dans 22 % à 29 % des cas (*Rossing et al., 2008*).

3.4. Facteurs protecteurs

Les facteurs non génétiques qui assure une protection contre le cancer de l'ovaire comprennent la grossesse (le risque diminue à chaque grossesse), l'allaitement (le risque diminue avec la durée) (*Sung et al., 2016*).

Partie pratique

Chapitre I : Présentation du cadre du travail

1. Le laboratoire d'Anatomo-pathologie de l'INO

L'institut national d'oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah de Rabat est une institution publique qui fait partie du centre hospitalier Ibn Sina -CHUIS de Rabat, dédiée à la prise en charge des maladies du cancer, elle a été inauguré en 1983 et Les premiers malades allaient être admis deux années plus tard, en 1985.

Le Laboratoire d'anatomo-pathologie de l'INO est situé au premier étage de l'hôpital, Spécialisé en pathologie cancéreuse, il répond aux demandes d'examens anatomopathologiques provenant en premier lieu des divers services de l'INO, du centres hospitalier universitaire IBN SINA et des hôpitaux régionaux.

- Réaliser le diagnostic, le traitement et la surveillance des malades.
- Réaliser une étude épidémiologique des cancers.
- Effectuer des Recherches sur les modalités de diagnostic et de traitement dans un cadre de multidisciplinarité.
- Participer à l'enseignement médical, paramédical et scientifique.
- La recherche scientifique via la plateforme de biologie moléculaire

2. Description de l'activité de LACP

2.1. Unité de réception

La première unité de service, chaque d'échantillon passe dans un premier temps par la réception, la première tâche de cette unité et la création d'un dossier du patient à l'aide d'un système informatique. Après l'archivage, un numéro de référence composé d'un code et attribuer à chaque prélèvement ce dernier aide à l'identification après la fin de l'examination, tous les échantillons reçus sont fixés au formol tamponné à l'état frais. Et finalement l'échantillon va être dirigé au laboratoire vers la salle de macroscopie.

2.2.Salle de macroscopie

Dans cette salle le travail commence par la fixation avec respect d'un délai en formol tamponné d'une durée de 24 à 48 H pour les pièces opératoires, et de 6 à 12 H pour les biopsies.

Cette étape est essentielle dans la préparation des tissus, son rôle se résume dans la conservation de l'aspect structurale des tissus autant que possible comme d'immobiliser les sites antigéniques.

Pour assurer une bonne fixation, les grosses pièces doivent être plongées dans une quantité suffisante de fixateur pendant une durée suffisante. Idéalement, les pièces doivent être disséquées ou recoupées en morceau pour une bonne pénétration du fixateur.

Prise en charge des pièces opératoires

Cette étape est réalisée par un médecin pathologiste dans une table de macroscopie assister par un technicien. Le médecin décrit l'échantillon en précisant la taille de la tumeur, sa localisation, son poids, sa couleur, sa forme, sa délimitation, sa consistance...etc. Ces informations sont enregistrées dans le système par le technicien.

Après la description, le médecin prélève des échantillons de la tumeur on les déposant dans des cassettes numérotées, dernièrement ses cassettes sont incubées dans une boîte rempli par le formol pour éviter toutes lésions tissulaires.

Prise en charge des biopsies

Après la réception des flacons contenant les biopsiques, dans le premier temps le technicien vérifie le numéro de référence de la biopsie et s'assure que celui retrouvé dans la fiche et dans le flacon sont identiques, puis il note ce dernier dans des cassettes. Ensuite la mousse est installée dans les cassettes pour permettre de stabiliser les fragments et d'éviter leur diffusion à travers les pores de la cassette, puis le technicien détermine le nombre et la taille des fragments après les avoir prélevés du flacon et les déposer dans les cassettes. Ces dernières seront incubées dans une boîte rempli par le formol.

Les cassettes examinées vont être mise au niveau de l'appareil de circulation pendant toute la nuit dans une série de solutions selon un ordre bien précis. Cette série

de solutions assure la déshydratation des pièces et enlève toute trace de l'eau par l'alcool qui est un agent miscible à l'eau et à la paraffine.

Formol → Alcool → Toluène → Paraffine → Alcool

Pour pouvoir distinguer entre les fragments des pièces opératoires et biopsiques, des cassettes de couleur différentes sont utilisées.

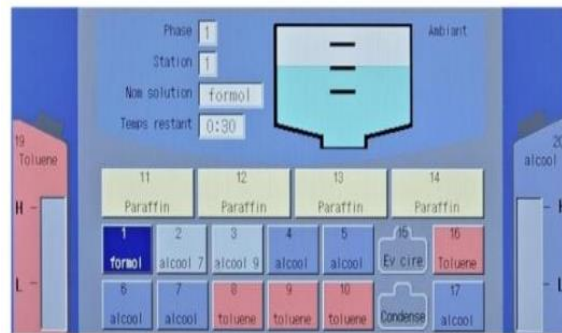


Figure 11 : Appareil de circulation

Figure 12 : Protocole de circulations

(Service anatomie pathologique INO RABAT)

2.3.Salle technique

Après la circulation qui est une phase essentielle dans l'anatomie pathologique, et qui consiste en la déshydratation et l'imprégnation des tissus dans la paraffine pour une meilleure conservation. Le circuit est enchaîné par d'autres étapes qui sont: l'inclusion dans la paraffine, la microtomie, et la coloration.

L'imprégnation par la paraffine : Consiste à couvrir le tissu déshydraté par la paraffine afin d'obtenir un bloc solide qui permettra au prélèvement de garder ses propres caractéristiques.

Pour cette étape Les cassettes qui contiennent les prélèvements déjà déshydratés sont mises en place dans une zone chaude de l'appareil d'inclusion. Une vérification des fiches avec les fragments dans les cassettes est essentielle avant de déposer les

fragments dans des moules qui correspondent à leur taille, leurs cassettes d'identification leurs sont rajoutées, ensuite le tout est rempli par la paraffine chaude. Les moules sont laissés sur une plaque refroidissante puis démoulés pour obtenir le bloc.



Figure 13 : Station d'enrobage
(Service anatomie pathologique INO RABAT)

La microtomie : C'est une étape fondamentale, qui permet la réalisation des coupes fines de bonne qualité pour la visualisation microscopique claire.

Les blocs sont disposés dans un support au niveau du microtome, l'épaisseur est réglée de 2 à 5 μm , puis on réalise des coupes qu'on appelle "rubans" à l'aide des lames de rasoir afin de recueillir un ou plusieurs niveaux du fragment. On récupère ensuite le ruban du microtome et on dépose sur une lame blanche déjà imbibée par l'alcool, au sein du bain marie on identifie la lame, enlève le bloc du microtome, et on réchauffe les lames dans l'étuve.



Figure 14 : Matériels utilisés pour la réalisation des coupes

(Service anatomie pathologique INO RABAT)

La coloration : Consiste à la coloration des noyaux et cytoplasmes des cellules et permet une bonne visualisation de la morphologie cellulaire au microscope. Elle peut être manuelle ou automatique. Il existe différents types de coloration :

La coloration Standard: C'est la coloration histologique de routine basée sur l'association de deux colorants « Hémalum ou hématoxyline et Eosine ». L'hémalum est un colorant basique qui colore le noyau en bleu alors que l'Eosine est un colorant acide, qui colore le cytoplasme en rose.

Spéciale: Dans certains cas la pathologie impose à revoir les tissus de façon particulière pour préciser des structures ou substances suspectées lors de son analyse au cours de la technique standard.

Ils existent des colorations spéciales par qui mettent en évidence les fibres conjonctives (la coloration de Trichrome de Masson, Movatt, la réticuline), les glucides (par, le bleu Alcian), l'amyloïde (le rouge Congo) ainsi que des micro-organismes (la coloration de Grocott et gram).



Figure 15 : Appareil de coloration

(Service anatomie pathologique INO RABAT)

Le circuit des techniques spéciales :

✓ **Cytologie :**

L'anatomie et cytologie pathologique est la spécialité qui étudie la composition microscopique des cellules de divers liquides biologiques afin d'aider au diagnostic. Elle se fait par deux méthodes:

- Cytologie conventionnelle
- Étalement des cellules en milieu liquide ou monocouche.

Les lames sont ensuite colorées par la coloration spéciale demandée.

✓ **Examen extemporané :**

L'examen extemporané est un examen demandé par le chirurgien lors d'un acte chirurgical alors que le patient est toujours en salle d'opération, cet examen a pour but de:

- Orienter le geste thérapeutique chirurgical.
- Préciser si le prélèvement est suffisant ou approprié pour établir un diagnostic.
- Garantir la qualité des limites d'exérèse chirurgicale.

La technique doit être effectuée dans 15 à 20 minutes, et son résultat permettra d'adapter le geste chirurgical et consiste à réaliser des coupes directement après congélation rapide dans un cryostat (-25 ou -30°C), sans fixation ni inclusion préalable.

Les prélèvements sont ensuite colorés avec les colorations standards et examinés au microscope optique par un spécialiste.

Néanmoins, il existe des limites à l'examen extemporané :

- Réception d'un prélèvement de petite taille <1 cm.
- Prélèvements calcifiés.
- Lésions infra cliniques.



Figure 16 : Cryostat

(Service anatomie pathologique INO RABAT)

2.4.Salle d'immunohistochimie

Cette technique permet d'identifier et de localiser des protéines sur une préparation histologique ou cytologique grâce à leurs propriétés antigéniques. Elle permet aussi de détecter le niveau de l'expression des protéines dans les cellules cancéreuses.

L'immunohistochimie se réalise en plusieurs étapes :

- ✓ Déparaffinage des coupes (bains de toluène, 5 minutes).
- ✓ Réhydratation (passage dans des bains d'alcool à concentration décroissante pendant 5 minutes chacun puis un rinçage dans l'eau distillé).
- ✓ Démasquage des coupes (imprégnation dans une solution à pH approprié puis dans un bain d'eau pendant 45 minutes à une température de 95 à 100°C).

- ✓ Blocage des peroxydes endogènes pour inhiber les sites antigéniques non spécifiques.
- ✓ Application d'un anticorps primaire: Couvrir les sections avec l'anticorps primaire spécifique, pendant 30 à 40 minutes en fonction de l'anticorps, rincer dans le PBS (5 minutes).
- ✓ Application de l'anticorps secondaire (streptavidine-biotine): couvrir avec l'anticorps secondaire, incuber (20 à 30 minutes), rincer dans le PBS. (5 minutes).
- ✓ Application du substrat chromogène (diaminobenzidine ou DAB): Diluer la DAB chromogène dans le substrat, couvrir les lames avec ce complexe qui forme une couleur brune au site de l'antigène cible. (3 minutes).
- ✓ Comptage: Passage dans l'hématoxyline.
- ✓ Post-contre-couleur: Passage dans l'eau ammoniacale.
- ✓ Déshydratation: Passage dans l'alcool à concentration croissante et dans deux bains de toluène.
- ✓ Montage.

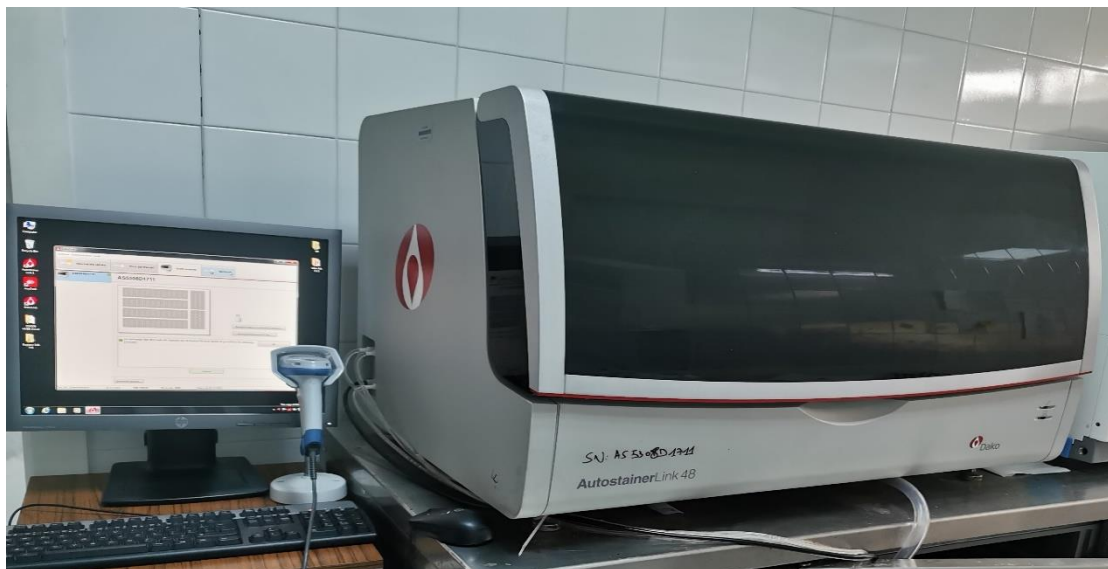


Figure 17 : Appareil d'immunohistochimie (Autostainer Link48 Dako®)

(Service anatomie pathologique INO RABAT)

2.5. Unité de Biologie moléculaire

Le principe de la biologie moléculaire est d'amplifier du matériel génétique de manière exponentielle. C'est une technique qui est donc extrêmement sensible mais de ce fait très enclin aux contaminations par de faible quantité de matériel génétique (faux positifs). De ce fait, il faut tâcher de s'affranchir de toutes les sources possibles de contamination. Pour cela, l'organisation du flux de travail est critique. L'unité de biologie moléculaire est organisée en 3 secteurs séparés les uns des autres, à ventilation contrôlée :

1. En premier lieu, la pièce d'extraction où les échantillons sont reçus pour extraction manuelle ou automatique ;
2. En second lieu, la pièce « blanche » ou propre (ou « pré-mix ») de préparation des mix qui ne doit jamais être contaminée (ni par du matériel biologique, ni par du matériel génétique extrait, au risque de contaminer les réactifs et consommables et donc de fausser toutes les réactions par la suite) ;
3. La pièce d'amplification avec les thermocycleurs (pour l'amplification du matériel génétique) et un automate pour le séquençage à haut débit (NGS). Cette salle peut aussi servir comme « post-PCR » dans le cas où des PCR conventionnelles sont réalisées (c'est-à-dire que les tubes après amplification doivent être ouverts pour déposer les amplicons sur un gel pour une révélation électrophorèse).

Au sein de cette unité, il est strictement recommandé de maintenir un certain flux de mouvement, avec impossibilité de revenir en arrière (d'une pièce potentiellement contaminée par du matériel génétique vers une salle propre) ; de plus chaque pièce a son matériel (et équipement) propre et spécifique, afin de ne pas déplacer ceux-ci de pièce en pièce. Enfin, des équipements de protection individuel propres pour chaque pièce (blouse ou sur-blouses, gants, possiblement sur-chausses) sont disponibles, afin d'éviter de porter des contaminants.

2.6. Salle de lecture microscopiques

Interprétation des images, compte-rendu d'anatomie et cytologie pathologiques. Les lames sont examinées au microscope par un médecin anatomopathologiste. L'analyse anatomocytopathologique se base sur l'interprétation d'images, souvent en fonction du contexte clinique.

Le résultat est exprimé sous forme de compte-rendu écrit et diffusé dans le système informatique.

2.7.Salle d'archivage

Les blocs d'inclusion, les lames colorées et les comptes rendus sont conservés par le laboratoire dans des archives. Il est alors toujours possible de réexaminer les Lames et/ou de confectionner de nouvelles lames à partir du bloc d'inclusion. Les lames, les blocs et les comptes rendus sont classés et stockés dans des armoires.

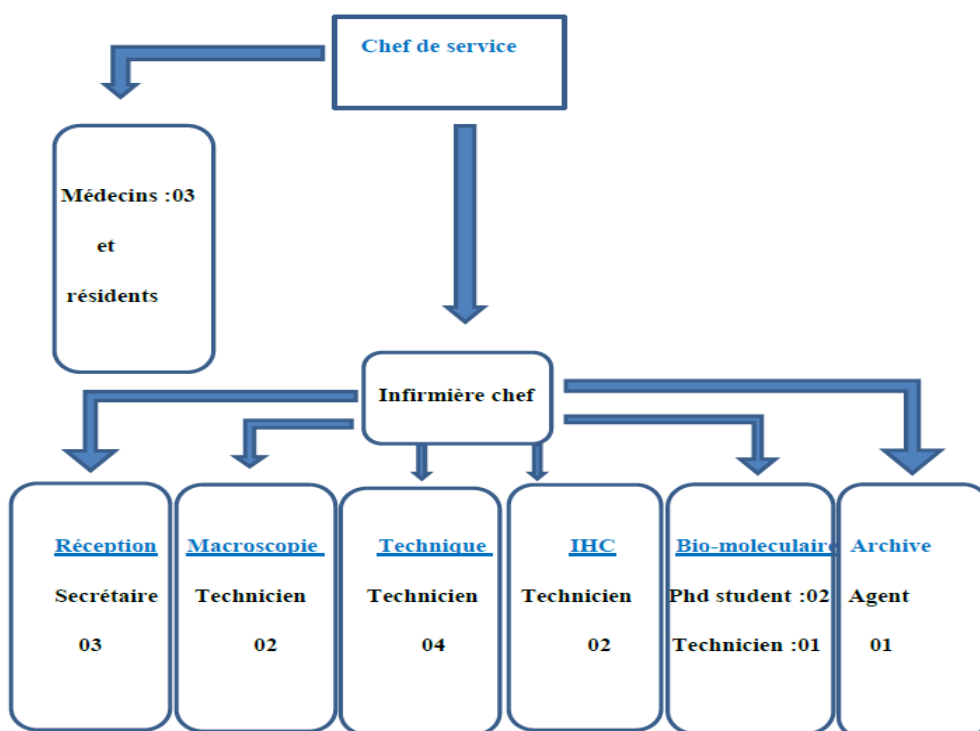


Figure 18 : Organigramme du service d'anatomie pathologie -INO

Chapitre II: Matériel et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective étalée sur une période de deux ans et demi, allant de janvier 2019 à mai 2022 dont l'objectif était de trier puis collecter les données des patientes diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire au sein du service d'Anatomie Pathologie de l'institut national d'oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah de rabat.

2. Recueil des données

Le recueil de données a été réalisé via une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus opératoires et anatomopathologiques des pièces opératoires ou des biopsies.

De plus, une fiche d'exploitation a été éditée pour recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude. Cette dernière, nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

La saisie des données, ainsi que l'analyse des résultats ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010.

2.1.Critères d'inclusion:

- ✓ Patientes atteintes d'un carcinome ovarien.
- ✓ Diagnostic réalisé au laboratoire d'Anatomie Pathologique INO.

2.2.Critères d'exclusion :

- ✓ Tumeur à point de départ extra-ovarienne avec extension locale ovarienne.
- ✓ Lésion borderline de l'ovaire.
- ✓ Diagnostic non réalisé au laboratoire d'Anatomie Pathologique INO.
- ✓ Les dossiers médicaux incomplets.

3. Considérations éthiques

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations selon la déclaration d'Helsinki.

Chapitre III : Résultat et discussion

Notre travail s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective portant sur 53 patientes avec des tumeurs ovariennes menée au service d'Anatomie Pathologie de l'INO Sidi Mohamed Ben Abdellah de rabat et étalée sur une période de deux ans et demi.

1. Répartition des patientes selon l'âge

Le graphe ci-dessous représente la répartition des femmes atteintes de cancer de l'ovaire selon l'âge. Dans cette étude l'âge des patientes est repartie comme suit :

3 patientes ont un âge entre 26ans et 35ans, 5 patientes entre 36ans et 45ans, 16 patientes dans l'intervalle de 46-55ans, 22 patientes entre 66ans et 75ans, et 1 patientes qui est dans l'intervalle de 76-85ans.

34% de nos patientes avaient moins de 50 ans, la moyenne d'âge chez nos patientes est de 54 ans avec des extrêmes allant de 26 ans à 78 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 56 ans et 65 ans, représentant 42% (22 patientes), la deuxième tranche d'âge la plus touchée est celle entre 46ans et 55ans (**Figure 19**).

Selon les articles le cancer de l'ovaire atteint généralement les femmes âgées avec un âge moyen au moment du diagnostic de 60 ans (*Rossing et al., 2008*), ce qui est conforme à nos résultats.

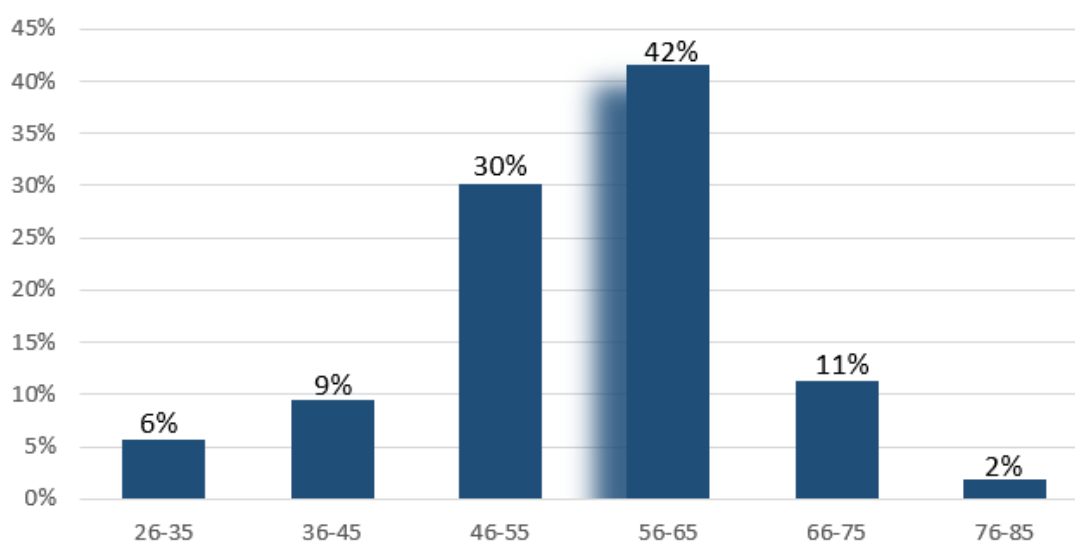


Figure 19 : Répartition des patientes selon l'âge

2. Prélèvements histologiques réalisés chez les patientes

D'après l'observation du graphe, le type de prélèvement le plus pratiqué chez nos patientes est l'annexectomie, elle est effectuée chez la plupart des patientes (31 patientes) distribué en annexectomie bilatérale chez 20 patientes, annexectomie gauche chez 7 patientes et droite pratiqué chez 5 patientes. Suivi de la colpohystérectomie totale (15 patientes), puis les biopsies ovariennes (10 patientes) (Figure 20).

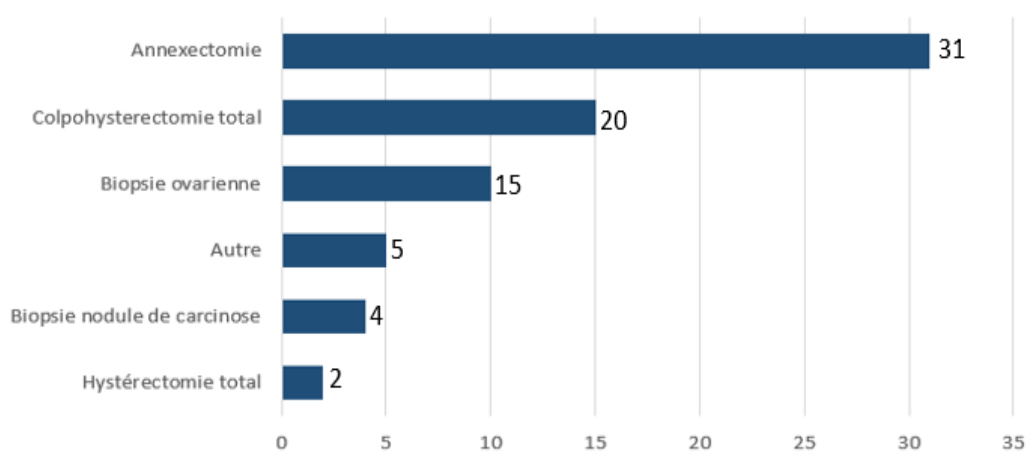


Figure 20 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement

3. Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

L'observation du graphe de répartition des patientes selon la localisation de la tumeur a révélé que 47% des patientes incluses dans l'étude ont un carcinome ovarien avec une localisation bilatérale. Un pourcentage de 38% est divisée en localisation gauche, droite qui représentent respectivement 21% 17%. Ainsi, dans 15% des cas, la localisation n'a pas été précisée (Figure 21).

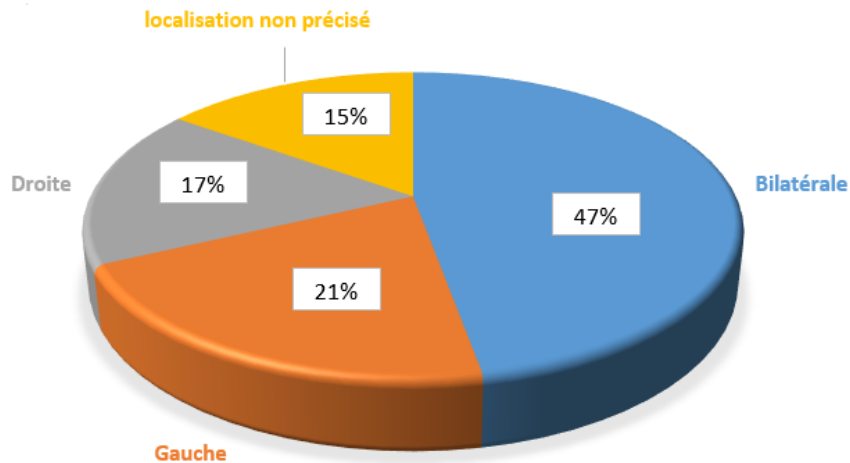


Figure 21 : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

4. Répartition des patientes selon le type histologique

D'après l'histogramme de répartition des patientes selon le type histologique (**Figure 22**), le type histologique le plus fréquent chez nos patientes est l'adénocarcinome séreux de haut grade avec un pourcentage de 65%. Les autres types histologiques varient entre 9% et 2% : l'adénocarcinome séreux de bas grade représente 9%, le carcinome peu différencié 8%, l'adénocarcinome mucineux et l'adénocarcinome indifférencié avec chacun 6%. Pour le carcinome endométrioïde de grade III, il représente que 4%. Enfin, le carcinome à cellules claires et le carcinome endométrioïde de grade I sont les types histologiques les moins fréquents avec un pourcentage de 2 % chacun (**Figure 22**).

Dans les articles des classifications des tumeurs ovariennes ont rapporté que les l'adénocarcinome séreux de haut grade de l'ovaire sont les formes les plus mortelles et représentent 75% de tous les COE (*Lheureux et al., 2019*). Ainsi nos résultats sont en accord avec la littérature.

Les Carcinomes séreux de l'ovaire de bas grade sont fréquents chez les femmes plus jeunes et représentent moins de 5 % de tous les CO (*Gadducci et al., 2020*). Ce résultat est proche de notre étude.

Les carcinomes mucineux appartiennent à une sous classe rare de COE représentant 2 à 3% de tous les CO (*Babaier et al., 2020*). Notre série a montré un résultat légèrement élevé (6%).

Une étude menée par Terada et al., ont trouvé que les carcinomes endométrioides étaient les deuxièmes COE les plus fréquents, représentant 10% de tous les CO (*Terada et al., 2012*). Ce résultat est élevé par rapport à notre population dont les carcinomes endométrioides occupaient la 6^{ème} place avec un pourcentage de 6% (4% pour le grade III et 2% pour le grade I).

Les carcinomes à cellules claires constituent moins de 5 % de tous les CO (*Liu et al., 2020*). Ce Résultat est en accord avec la présente étude.

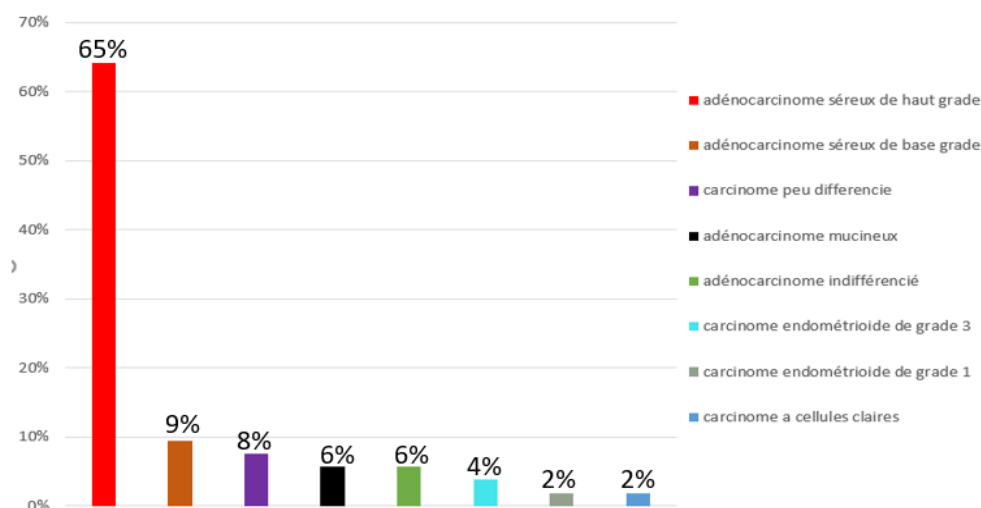


Figure 22 : Répartition des patientes selon le type histologique

5. Répartition des patientes en fonction de l'état physiologique

Selon le graphe de répartition des patientes en fonction de l'état physiologique, on a observé que la grande proportion de nos patientes sont ménopausées (70%), cependant seulement 30% des patientes atteintes du cancer de l'ovaire sont en état d'activité génitale (non ménopausées) (**Figure 23**).

Dans la littérature concernant le cancer de l'ovaire et l'état physiologique des patientes, on peut dire selon les résultats que la ménopause est un facteur de risque pour ce type cancer, même s'il n'est pas exclusivement une maladie de la femme

ménopausée car il est observé également chez les femmes en période d'activité génitale dans 22% à 29% des cas (*Rossing et al., 2008*). Nos résultats sont en accord avec la littérature.

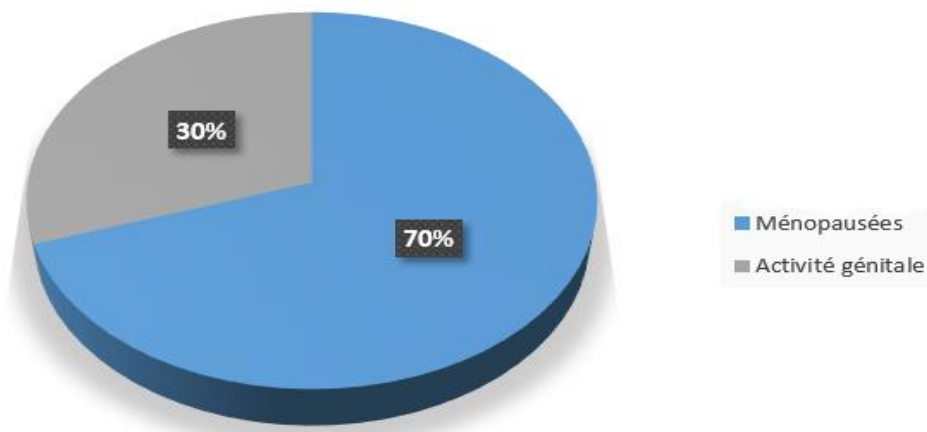


Figure 23 : Répartition des patientes selon l'état physiologique

6. Répartition des patientes en fonction de la résidence

Selon le graphe de répartition des patientes en fonction de la résidence, plus que la moitié des patientes inclus dans notre étude réside dans un milieu urbain (66%), cependant seul 34% des patientes réside dans un milieu rural (**Figure 24**).

Comme on peut voir le pourcentage de cancer de l'ovaire chez les femmes qui habitent dans le milieu urbain est beaucoup plus grand que celui des femmes qui habitent dans le milieu rural. Nous pouvons expliquer cette différence par deux hypothèses :

- 1- Les femmes issues du milieu urbain consulte plus que les femmes du milieu rural et donc augmente les chances de diagnostic.
- 2- Ou ceci peut être expliqué seulement par la répartition démographique déséquilibré entre le milieu urbain et le milieu rural.

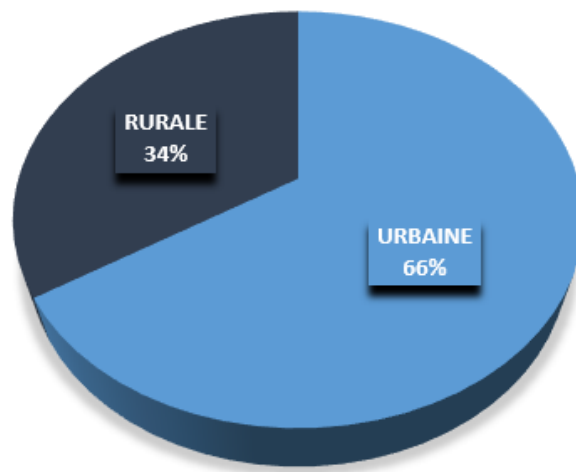


Figure 24 : Répartition des patientes en fonction de la résidence

7. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Le graphe de répartition des patientes selon les antécédents familiaux nous dévoile que seulement 3 patientes sur 53 ont des antécédents familiaux ce qui fait un pourcentage de 7%, cependant la grande majorité des patientes inclus dans cette étude n'ont pas des antécédents familiaux (93%) (**Figure 25**).

Selon la littérature les formes héréditaires des cancers de l'ovaire représentent Seulement 5 % à 10 % des cas, principalement causés par des mutations des gènes BRCA 1 et 2, et syndrome (HNPCC) (*Brun et al., 2012*), ce qui explique les résultats de notre étude car le pourcentage obtenu ne dépasse pas l'intervalle décrit dans la littérature.

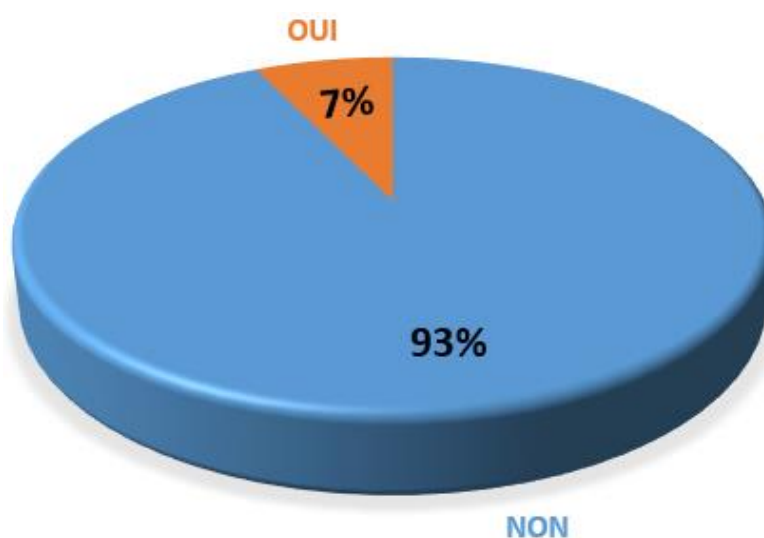


Figure 25 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Conclusion

Les tumeurs ovariennes constituent un problème de santé publique au Maroc. Ces tumeurs se développent essentiellement au niveau du revêtement épithélial avec l'adénocarcinome séreux de haute grade comme le sous type histologique le plus fréquent.

Le diagnostic des cancers de l'ovaire se fait souvent à un stade tardif, cela est due à la situation anatomique profonde de l'ovaire ainsi que l'absence d'une symptomatologie propre. Ceci explique son inaccessibilité au dépistage et au diagnostic précoce. Ainsi plus des deux tiers des cas sont diagnostiqués à un stade avancé III ou IV.

La stratégie diagnostique des tumeurs ovariennes repose sur l'examen clinique et paraclinique qui oriente le diagnostic mais la confirmation de diagnostic est obtenue par l'histologie.

La connaissance du type histologique permet de mieux mener une stratégie thérapeutique et évaluer le pronostic. La mise en place de programmes de lutte contre le cancer permettra un diagnostic précoce.

Le traitement du cancer de l'ovaire et généralement une combinaison entre la chirurgie et la chimiothérapie. Lorsque le cancer est diagnostiqué précocement, la guérison optimale est la réduction tumorale chirurgicale sans chimiothérapie. Il est recommandé aux patients atteints d'une maladie avancée de subir une cytoréduction chirurgicale maximale suivie d'une chimiothérapie systémique.

Notre étude est une recherche épidémiologique observationnelle rétrospective portant sur 53 patientes étalée sur une période de deux ans et demi, dont l'objectif était de trier puis collecter les données des patientes diagnostiquer avec un cancer de l'ovaire au sein du service d'Anatomie Pathologie de l'institut national d'oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah de rabat.

Références bibliographiques

Anne-Lise Turpin. Anatomie, embryologie et histologie de l'ovaire Med. Chir. Endocrinologie- Nutrition, 10-026-A-10, 1995.

Auguste A, Bessiere L, Todeschini A-L, et al. Molecular analyses of juvenile granulosa cell tumors bearing AKT1 mutations provide insights into tumor biology and therapeutic leads 2015 Dec 1;24(23):6687-98. doi: 10.1093/hmg/ddv373. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26362254.

Babaier A, Ghatage P. Mucinous Cancer of the Ovary: Overview and Current Status. Diagnostics 2020 19;10(1):52. doi: 10.3390/diagnostics10010052. PMID: 31963927; PMCID: PMC7168201.

Bae HS, Kim HJ, Hong JH, Lee JK, Lee NW, Song JY. Survie à l'obésité et au cancer épithélial de l'ovaire : revue systématique et méta-analyse 2014 ;17:650-60.

Bataillon G, J Cyрта and A. Vincent-Salomon. Tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien, tumeurs germinales de l'ovaire: nouvelles entités moléculaires en gynécopathologie 2018 88 : 675-683.

Blanc B, Gannerre M, Martin P.M, Jouve M.P, Thomas M. et Serment H. Tumeurs endocrines et l'ovaire 1985 Encyc Med Chir (Paris, France) Gynecologie 680 B10;22p.

Brun J.-L, Boubli B and Sasco A. J Épidémiologie des tumeurs de l'ovaire 2012.

Constantinidou A, Pollack SM, Jones RL. Inhibition de MDM2 dans le liposarcome : un pas dans la bonne direction 2012, 680-A-10.6p.

de Kock L, Terzic T, McCluggage WG, Stewart CJR, Shaw P, Foulkes WD, Clarke BA. DICER1 Mutations Are Consistently Present in Moderately and Poorly Differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors 2017 Sep;41(9):1178-1187. doi: 10.1097/PAS.0000000000000895. PMID: 28654427.

Elsherif S, Javadi S, Viswanathan C, et al. Low-grade epithelial ovarian cancer: what a radiologist should know 2019 194 : 311–21. doi : 10.2214/AJR.09.3522.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods 2019 Apr 15;144(8):1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.

Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature 2017 <https://doi.org/10.1186/s40661-017-0039-8>.

Gadducci A, Cosio S. Therapeutic Approach to Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma: State of Art and Perspectives of Clinical Research 2020.

Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer 2020.

Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis 2020.

Havrilesky IJ MP, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Les pilules contraceptives orales comme prévention primaire du cancer de l'ovaire : une revue systémique et une méta-analyse 2013.

Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, Hollema H, Mourits MJ, De Bock GH. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;55:65-73. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.005. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26773421.

Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists. *Diagn Interv Radiol*. 2015 Jul-Aug;21(4):277-86. doi: 10.5152/dir.2015.34414. PMID: 26054417; PMCID: PMC4498422.

Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL, Sharma R, Chiew YE, Rowley SM, Doyle MA, Li J, Gilks CB, Moss P, Allan PE, Stephens AN, Huntsman DG, deFazio A, Bowtell DD; Australian Ovarian Cancer Study Group, Goringe KL, Campbell IG. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. *Oncotarget*. 2015 Nov 10;6(35):37663-77. doi: 10.18632/oncotarget.5438. PMID: 26506417; PMCID: PMC4741956.

Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, Gourley C, Herrington CS. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Apr;31(4):605-616. doi: 10.1136/ijgc-2020-001656. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32948640.

Nicolas Kalfa, Aude Ecochard, Catherine Patte, Pierre Duvillard, Françoise Audran, Catherine Pienkowski, Elisabeth Thibaud, Raja Brauner, Claudine Lecointre, Dominique Plantaz, Anne-Marie Guedj, Françoise Paris, Pierre Baldet, Serge Lumbroso, Charles

Sultan, Activating Mutations of the Stimulatory G Protein in Juvenile Ovarian Granulosa Cell Tumors: A New Prognostic Factor?, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 91, Issue 5, 1 May 2006, Pages 1842–1847, <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2710>

Kan CW, Hahn MA, Gard GB, Maidens J, Huh JY, Marsh DJ, Howell VM. Elevated levels of circulating microRNA-200 family members correlate with serous epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2012 Dec 28;12:627. doi: 10.1186/1471-2407-12-627. PMID: 23272653; PMCID: PMC3542279.

Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol*. 2013 Mar;4(1):37-47. doi: 10.1007/s13193-012-0201-z. Epub 2012 Dec 7. PMID: 24426698; PMCID: PMC3578540.

Miao YR, Thakkar KN, Qian J, Kariolis MS, Huang W, Nandagopal S, Yang TTC, Diep AN, Cherf GM, Xu Y, Moon EJ, Xiao Y, Alemany H, Li T, Yu W, Wei B, Rankin EB, Giaccia AJ. Neutralization of PD-L2 is Essential for Overcoming Immune Checkpoint Blockade Resistance in Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021 Aug 1;27(15):4435-4448. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0482. Epub 2021 May 19. PMID: 34011561; PMCID: PMC8338886.

Razi S, Ghoncheh M, Mohammadian-Hafshejani A, Aziznejhad H, Mohammadian M, Salehiniya H. The incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the Human Development Index in Asia. *Ecancermedalscience*. 2016 Mar 24;10:628. doi: 10.3332/ecancer.2016.628. PMID: 27110284; PMCID: PMC4817525.

Morocco Globocan 2020.

Moufarrij S, Dandapani M, Arthofer E, Gomez S, Srivastava A, Lopez-Acevedo M, Villagra A, Chiappinelli KB. Epigenetic therapy for ovarian cancer: promise and progress. *Clin Epigenetics*. 2019 Jan 15;11(1):7. doi: 10.1186/s13148-018-0602-0. PMID: 30646939; PMCID: PMC6334391.

Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, Romero IL, Carey MS, Mills GB, Hotamisligil GS, Yamada SD, Peter ME, Gwin K, Lengyel E. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med*. 2011 Oct 30;17(11):1498-503. doi: 10.1038/nm.2492. PMID: 22037646; PMCID: PMC4157349.

Ouellet V, Ling TH, Normandin K, Madore J, Lussier C, Barrès V, Bachvarov D, Rancourt C, Tonin PN, Provencher DM, Mes-Masson AM. Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. *BMC Cancer*. 2008 Nov 26;8:346. doi: 10.1186/1471-2407-8-346. PMID: 19032793; PMCID: PMC2610034.

Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ; ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):928-36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26115797; PMCID: PMC4648090.

Pierre kamina. Anatomie clinique organe urinaires et génitaux, pelvis, coupes du tronc Tome 4 2eme édition 2009.

Ravindran, Febina, Choudhary, Bibha. "Ovarian Cancer: Molecular Classification and Targeted Therapy" In *Ovarian Cancer: Updates in Tumour Biology and Therapeutics 2021*.

Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Weiss NS. Cigarette smoking and risk of epithelial cancer 2008.

Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, Leung G, Zayed A, Mehl E, Kalloger SE, Sun M, Giuliany R, Yorlida E, Jones S, Varhol R, Swenerton KD, Miller D, Clement PB, Crane C, Madore J, Provencher D, Leung P, DeFazio A, Khattra J, Turashvili G, Zhao Y, Zeng T, Glover JN, Vanderhyden B, Zhao C, Parkinson CA, Jimenez-Linan M, Bowtell DD, Mes-Masson AM, Brenton JD, Aparicio SA, Boyd N, Hirst M, Gilks CB, Marra M, Huntsman DG. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2719-29. doi: 10.1056/NEJMoa0902542. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19516027.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28055103.

Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, Qualls CR. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol.* 2006 May;107(5):1075-85. doi: 10.1097/01.AOG.0000216004.22588.ce. PMID: 16648414.

Kanteng GA, Lubala TK, Mutombo AM, Mutoke GN, Kasongo AN, Wembonyama SO, Luboya ON. Perception de l'allaitement maternel et de la diversification alimentaire dans une zone urbaine congolaise [Perception of breastfeeding and complementary feeding in a Congolese urban area]. *Pan Afr Med J.* 2014 Nov 28;19:336. French. doi: 10.11604/pamj.2014.19.336.5038. PMID: 25918576; PMCID: PMC4405067.

Terada T. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):924-7. Epub 2012 Oct 20. PMID: 23119109; PMCID: PMC3484489.

Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer.* 2003 May 15;97(10 Suppl):2631-42. doi: 10.1002/cncr.11345. PMID: 12733128.

Vivien W, Chen D, Bernardo R et al. Pathology and classification of ovarian tumors 2003. Zhang Q, Bykov VJN, Wiman KG, et al. APR-246 reactivates mutant p53 by targeting cysteines 124 and 277 2018 May 15;97(10 Suppl):2631-42. doi: 10.1002/cncr.11345. PMID: 12733128.