

Année 2022

Thèse N° 177

**Aspect épidémiologique et anatomo-pathologique des
tumeurs non germinales de l'ovaire : Etude rétrospective de
Janvier 2011 à Décembre 2020**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/06/2022

PAR

Mlle. Asmâa HADIRI

Née le 17 Décembre 1996 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeurs épithéliales – Tumeurs du stroma et des cordons sexuels – Ovaire –
Anatomie pathologique

JURY

Mme

M.KHOUCHANI

Professeur de Radiothérapie

PRESIDENTE

Mr.

A.FAKHRI

Professeur d'Histologie-Embryologie Cytogénétique

RAPPORTEUR

Mme

A.BASSIR

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr.

A.BELBACHIR

Professeur d'Anatomie-Pathologique

JUGES



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



**UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la cooperation

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

:Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato–orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie–réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie–obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie–réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie–obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale

BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie–réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato–orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie–chimie	QAMOUISS Youssef	Anesthésie–réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto–rhino–laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie–réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie–réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro–entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie–virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie–obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie–réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato–orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie–virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie–réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation Fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie

AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie

BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie–réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie–réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie–réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAH Hicham	Traumatologie–orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie–mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio–organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie

AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro–entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie–réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie–virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie

BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie–virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFI Ilias	Oto– rhino– laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie–virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie– orthopédie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie–réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie–réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie–réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie–orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie–mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio–organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie

EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro–entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie

EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anésthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DEDICACES



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes
qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut
pour atteindre mon objectif.
C'est avec amour, respect et gratitude que*



Je dédie cette thèse à



*Louange à Dieu, L'etoutpuissantetmiséricordieuxquim'adonnélecourageet
laforcenécessairespourmeneràboutceprojet,etquim'apermisdevoircejour
antattendu.*

Aux êtres les plus chers à mes yeux :

A ma chère mère Mme. Touria ELANIQUE

A la plus merveilleuse de toutes les femmes et la plus douce de toutes les mamans, tu es une source inépuisable d'amour, de générosité et de sacrifices, un vrai soleil qui illumine mon chemin. Tu m'as portée, élevée, éduquée, accompagnée, protégée et constamment nourrie l'esprit et l'âme. Je te dois tout ce que j'ai et tout ce que je suis, merci d'être le modèle pour moi de la femme forte, et humble, qui voit en premier les cœurs et les valeurs dans toute chose. Puisse Dieu tout-puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie. Je t'aime maman.

A mon cher père Mr. El Mouloudi HADIRI

J'aspire avoir la moitié de ta compétence et de ta passion pour la médecine. Je ne saurais exprimer toute l'admiration et l'amour que je te porte. Merci de m'avoir appris tout ce que je sais, et de répondre présent à toutes mes sollicitations. J'espère être digne de ton nom, de ton éducation et des hautes valeurs que tu m'as transmises. Et j'espère avoir réalisé ce jour un de tes rêves. Que Dieu tout-puissant te garde et te procure santé et bonheur et longue vie. Je t'aime papa.

A mon cher frère El Mehdi

Je suis fière de l'homme que tu es, et je me sens chanceuse de t'avoir comme ami. Merci de m'avoir soutenue et accompagnée dans les plus beaux moments comme dans les plus durs. A mon tour, je te donne ma parole d'honneur d'être toujours là à tes côtés, et de toujours te soutenir en toutes circonstances. Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma profonde affection et ma sincère admiration, et je te souhaite une vie pleine d'amour, de bonheur et de succès.

À ma chère jumelle Hasnâa

C'est toute une vie que l'on partage depuis le ventre de maman jusqu'à cette instant présent. Nous avons enduré le meilleur et le pire ensemble, et nous voilà aujourd'hui partageant le jour de notre soutenance. Si l'on pouvait nous schématiser, on serait le Yin et le Yang, jamais l'un sans l'autre. Pour moi tu es une évidence, merci d'avoir existé dans ma vie.

Je te dédie ce travail, pour tous les moments de joie, de complicité, et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.

Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

À toute ma famille : grands et petits

En reconnaissance pour la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude ainsi que l'amour sincère que je vous porte. Que Dieu vous accorde santé, longue vie et beaucoup de bonheur.

À mes chers amis et collègues

Je vous remercie pour les bons jours et les moments difficiles qu'on a enduré ensemble.

En faisant croiser nos chemins, le destin m'a offert un cadeau dont je serai reconnaissante pour toujours.

Sans votre présence à mes côtés, mon existence serait dépourvue de sens, fade et sans goût.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être
humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,
psychique et social.*

*A tous les patients, puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder un
prompt rétablissement et soulager vos souffrances*



REMERCIEMENTS



A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE : MME.
KHOUCANI MOUNA
PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE DE LA
RADIOTHÉRAPIE AU CHU MOHAMMED VI DE
MARRAKECH.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grand estime. Veuillez trouver ici, cher Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE: MR ANASS
FAKHRI
PROFESSEUR AGRÉGÉ'HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE
CYTOGÉNÉTIQUE AU CHU MOHAMMED VI DE
MARRAKECH

C'est avec grand honneur que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement. J'espère être la hauteur de la confiance que vous m'avez faite en me confiant ce travail de thèse. Permettez-moi de vous remercier pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Force est de reconnaître cher professeur que votre modestie, vos qualités humaines jointes à votre compétence et vos qualités d'enseignants font de vous un exemple à suivre.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : MME BASSIR
AHLAM
PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse. Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles. Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Veuillez croire, chère Maître, à l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grand respect.

*A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE: MR. ANASS
BELBACHIR PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIE,
CHEF DU CENTRE DE MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE AU
CHU MOHAMMED VI MARRAKECH.*

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail. Votre sérieux, votre compétence et votre rigueur au travail sont pour nous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma très grande estime, et mon profond respect.



Abréviations



Liste des abréviations :

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
AEG	: Altération de l'état général.
BRCA gene	: Breast Cancer gene
CA 125	: Carbohydrate Antigen
CCC	: Carcinome à cellules claires
CD	: Cluster de différenciation
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
CK	: Cytokératine
CSBG	: Carcinome séreux de bas grade
CSHG	: Carcinome séreux de haut grade
EMA	: Antigène membranaire épithélial
ER	: Estrogen Receptor
Fat Sat	: Technique de suppression de graisses en IRM
FIGO	: Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.
FOXL2	: Forkhead box L2
FSH	: Hormone Folliculo-Stimulante.
GATA 3 :	GATA Binding Protein 3
GnRH	: Gonadotrophin Releasing Hormone
HE4	: Human Epididymis Protein 4
HPV	: Human Papilloma Virus
HTSCA	: Hystérectomie totale sans conservation annexielle
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LH	: Hormone Lutéinisante
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PAX 8	: Paired box gene 8

PR	: Progesterone receptor
P16	: Tumor suppressor protein
P53/TP53	: Tumor protein 53
ROMA	: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
SCAT	: Sex-cord with annular tubules tumor
SF1	: Steroidogenic factor 1
SLCT	: Sertoli-Leydig cell tumor
SST	: Sclerosing stromal tumor
SRY	: Sex-determining Region of Y chromosome
TEO	: Tumeur épithéliale de l'ovaire
TDM	: Tomodensitométrie
TGO	: Tumeur de la granulosa de l'ovaire.
VCI	: Veine cave inférieure.
WHO	: World Health Organisation
WT1	: Wilm's tumor 1



PLAN



INTRODUCTION	1
MATRIELS ET METHODES	3
I. Type de l'étude	4
II. Critères d'inclusion et d'exclusion	4
III. Recueil des données	4
IV. Techniques anatomo-pathologiques	5
V. Analyse statistique	5
VI. Considération éthique	5
RESULTATS	6
I. Etude épidémiologique	7
1. Effectif :	7
2. Tumeurs épithéliales	7
3. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels	9
II. Circonstances de découverte	12
1. Tumeurs épithéliales	12
2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels	13
III. Etude anatomo-pathologique	14
A. Tumeurs épithéliales	14
B. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels	23
DISCUSSION	31
I. Rappel	32
1. Rappel embryologique	32
2. Rappel anatomique	35
3. Rappel histologique	40
4. Cancérogénèse ovarienne	46
5. Classification des tumeurs de l'ovaire	50
II. Etude épidémiologique	56
1. Fréquence	56
2. Âge	57
3. Facteurs de risque et facteurs protecteurs	61
III. Circonstances de découverte	65
1. Syndrome tumoral	65
2. Syndrome endocrinien	66
3. Altération de l'état général :	66
4. Formes compliquées	67
5. Découverte fortuite	68
IV. Examens paracliniques	68
1. Imagerie	68
2. Marqueurs biologiques	81
3. Ponction écho-guidée	83
V. Etude anatomo-pathologique	84
A. Tumeurs épithéliales	84
B. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels	120

CONCLUSION	153
RESUMES	155
ANNEXES	162
BIBLIOGRAPHIE	166



INTRODUCTION



La structure histologique des ovaires est complexe. Elle est constituée pour partie de cellules épithéliales, de cellules dérivées du mésenchyme et de cellules germinales, qui peuvent chacune être à l'origine d'une transformation néoplasique, avec comme conséquence un nombre très important de types histologiques différents (1).

Globalement, les tumeurs de l'ovaire peuvent être réparties en trois groupes principaux (1) :

- **Les tumeurs épithéliales** : Elles sont les plus fréquentes, elles représentent 70% de toutes les tumeurs de l'ovaire ;
- **Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique** : Plus rares, elles représentent environ 8% de ces tumeurs ;
- **Les tumeurs germinales** : Elles représentent 20% de l'ensemble des néoplasmes ovariens (ne feront pas l'objet de notre étude).

Ces tumeurs sont caractérisées par des potentiels de malignité variables, et sont le plus souvent bénignes.

Le cancer de l'ovaire est rare. Son incidence augmente avec l'âge, avec un pic de fréquence après 50 ans. Il a le plus mauvais pronostic des cancers gynécologiques suite à un diagnostic souvent tardif(2).

En 2020, le cancer de l'ovaire s'est classé au huitième rang des cancers les plus fréquents et au cinquième rang de causes de décès par cancer chez les femmes.(3)

Il n'existe pas un programme de dépistage systématique tel qu'il est pratiqué pour les cancers du sein ou du col, car aucun examen diagnostique n'est suffisamment sensible et spécifique pour la mise en évidence de ces tumeurs à un stade débutant et localisé (4).

L'objectif de notre travail sera de déterminer le profil épidémiologique des tumeurs épithéliales et des tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire ainsi que leurs aspects anatomopathologiques à travers une série de 172 cas colligés au service d'Anatomie Pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective étalée sur une période de 10 ans, allant de Janvier 2011 à Décembre 2020, portant sur 172 cas de tumeurs non germinales de l'ovaire, diagnostiqués au service d'Anatomie Pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Les critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude toutes les patientes diagnostiquées de :

- Tumeurs épithéliales de l'ovaire
- Tumeurs du stroma et des cordons sexuels

2. Les critères d'exclusion :

Ont été exclues de notre étude :

- Les tumeurs secondaires.
- Autres tumeurs primitives exceptionnelles:
 - Tumeurs mésenchymateuses: Sarcome, léiomyome, léiomyosarcome, myxome ovarien...
 - Tumeurs diverses: Carcinome à petites cellules de type hypercalcémiant, tumeur du rete ovarii, tumeur wolffienne, tumeur de wilms, tumeur solide pseudo-papillaire.

III. Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté :

- Les registres d'enregistrement des pièces opératoires et des biopsies ;
- Les fiches d'admission ;
- Les comptes rendus anatomo-pathologiques.

Nous avons établi une fiche d'exploitation (voir annexe) pour recueillir les données nécessaires épidémiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques.

IV. Techniques anatomo-pathologiques :

1. Etude macroscopique :

Les pièces sont pesées mesurées et décrites : Présence de structures solides, kystiques, présence de végétations endo ou exo kystiques, contenu, présence de nécrose.

Des prélèvements multiples sont effectués en général 1 bloc tous les 2 cm selon le grand axe, des prélèvements systématiques sont faits sur les zones charnues ou les végétations quand elles existent.

2. Etude microscopique :

Les prélèvements sont examinés après déshydratation, inclusion en paraffines, coupes de 4 microns et coloration à l'Hématoxyline éosine.

V. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2016.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage ou en moyenne en fonction des variables étudiés.

VI. Considération éthique :

L'anonymat ainsi que la confidentialité ont été respectés lors de la collecte des données.

RESULTATS

I. Etude épidémiologique :

1. Effectif :

Entre Janvier 2011 et Décembre 2020, 172 patientes ont été diagnostiquées au sein du service d'anatomie-pathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech pour une tumeur non germinale de l'ovaire, avec un total de :

- **148 tumeurs épithéliales** soit 86 % des cas de notre série
- **24 tumeurs du stroma et des cordons sexuels** soit 14 % des cas.

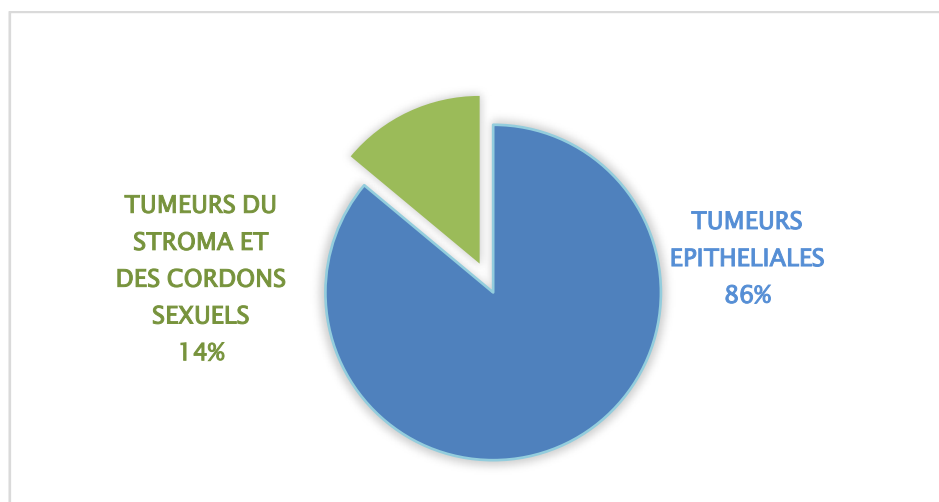


Figure 1 : Répartition des tumeurs non germinales de l'ovaire

2. Tumeurs épithéliales :

2.1. Fréquence :

La fréquence annuelle des tumeurs épithéliales de l'ovaire (TEO) varie d'une année à l'autre, avec une moyenne annuelle de 15 cas et un pic de fréquence en 2017 de 21 cas.

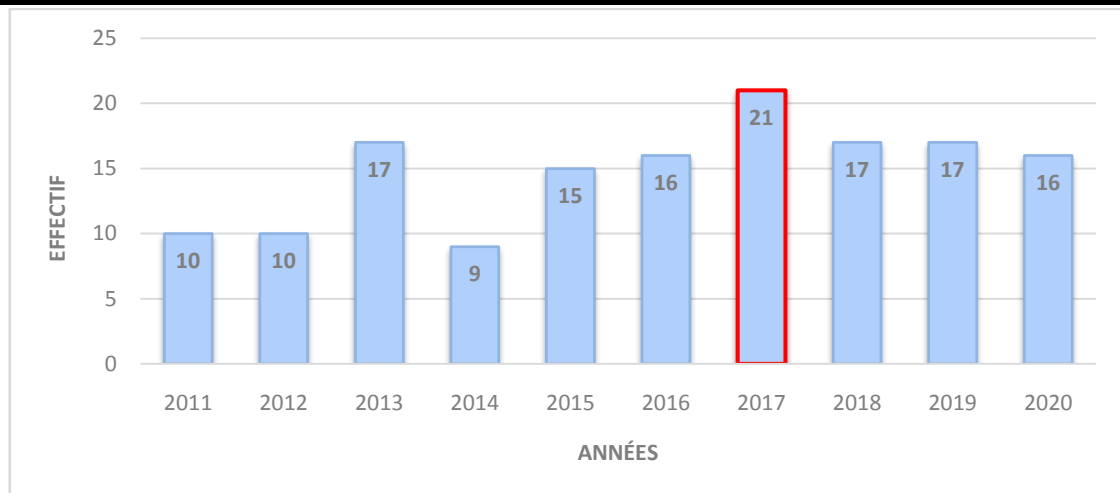


Figure 2 : Fréquence annuelle des tumeurs épithéliales de l'ovaire

2.2. Âge :

- L'âge moyen de nos patientes était de 46,5 ans avec des extrêmes allant de 17 à 88 ans.
- La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 40 et 49 ans, représentant 30,40 %.

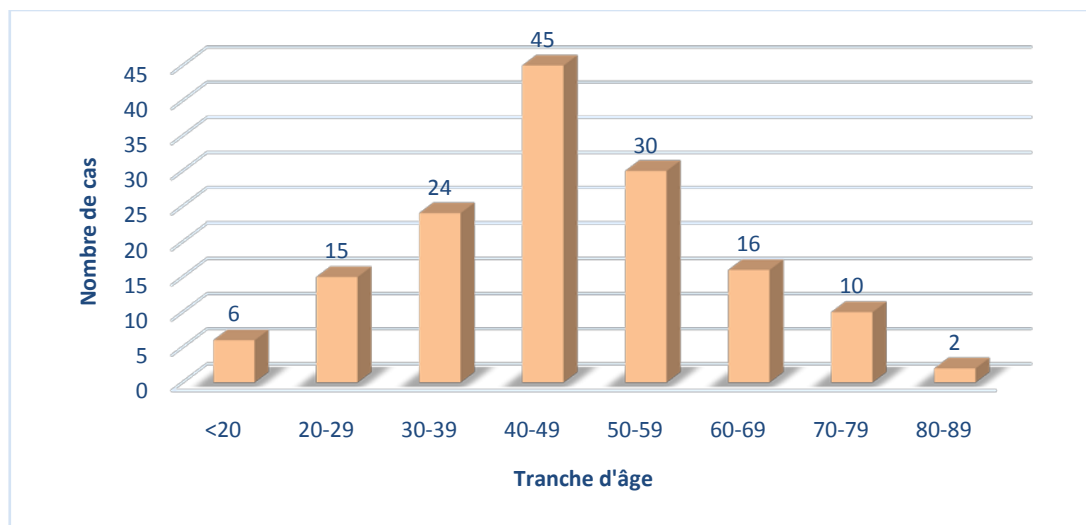


Figure 3 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge

2.3. Profil hormonal :

- 82 étaient ménopausées soit un taux de 55,4%.
- 66 étaient en période d'activité génitale soit 44,6%.
- Aucun cas pré-pubertaire n'a été relevé dans notre étude.

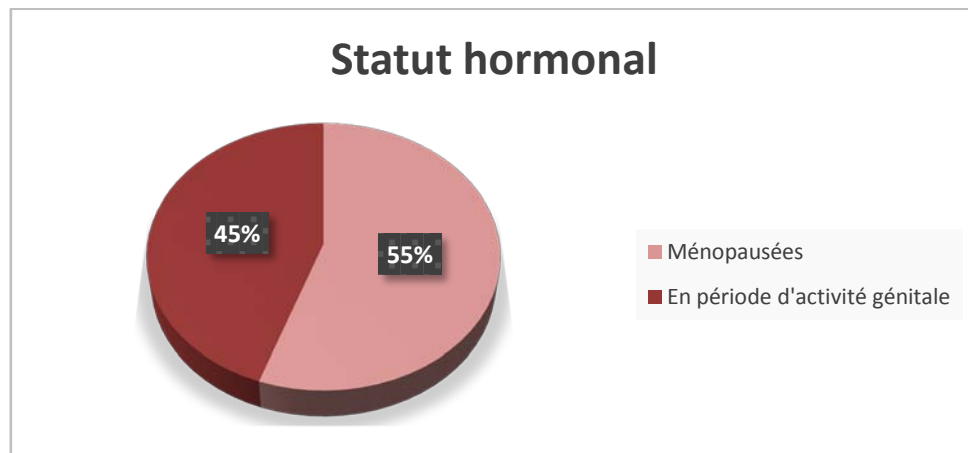


Figure 4 : Répartition des patientes selon le profil hormonal

2.4. Parité :

32 patientes étaient des nullipares, soit 21,62% de nos patientes, 15% étaient des primipares, alors que les multipares représentaient 63,51% des cas

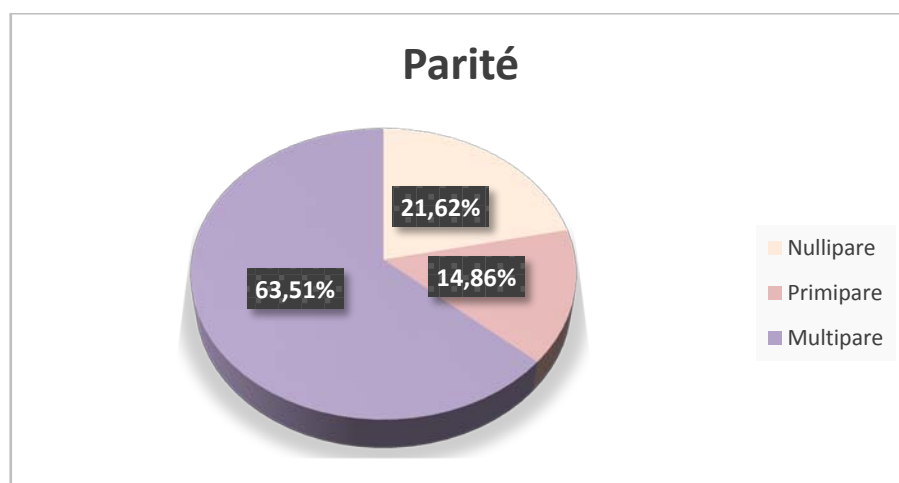


Figure 5 : Répartition des femmes selon la parité

3. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :

1.1 Fréquence :

La fréquence annuelle des tumeurs du stroma et des cordons sexuels (TSCS) varie d'une année à l'autre avec une moyenne annuelle de 2 cas, et un pic de fréquence en 2015 de 6 cas.

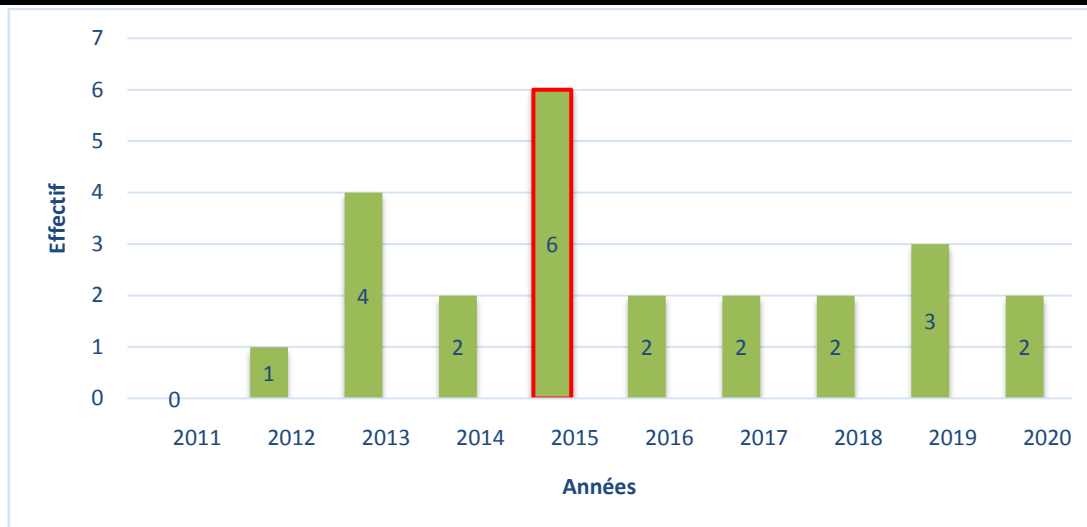


Figure 6 :Fréquence annuelle des tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire.

1.2 Âge :

- L'âge moyen était de l'ordre de 48 ans tous types confondus, avec des extrêmes allant de 23 à 75 ans.
- La moyenne d'âge était de :
 - 47,4 ans pour les cas de fibromes et de fibrothécomes.
 - 29,3 ans pour les tumeurs stromales sclérosantes.
 - 56,3 ans pour les tumeurs de la granulosa.
- Le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge entre 40 et 49 ans, représentant un taux de 25% des cas.

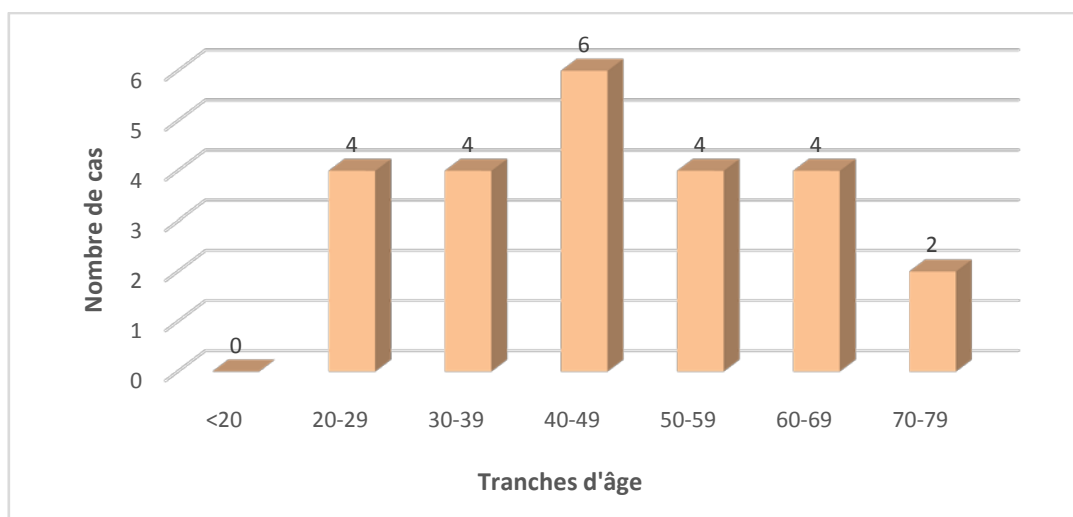


Figure 7 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge

1.3 Profil hormonal :

Parmi 24 patientes diagnostiquées d'une tumeur du stroma et des cordons sexuels :

- 58 % étaient ménopausées (14 patientes)
- 42 % en période d'activité génitale (10 patientes)
- Aucun cas pré-pubertaire n'a été relevé dans notre étude.

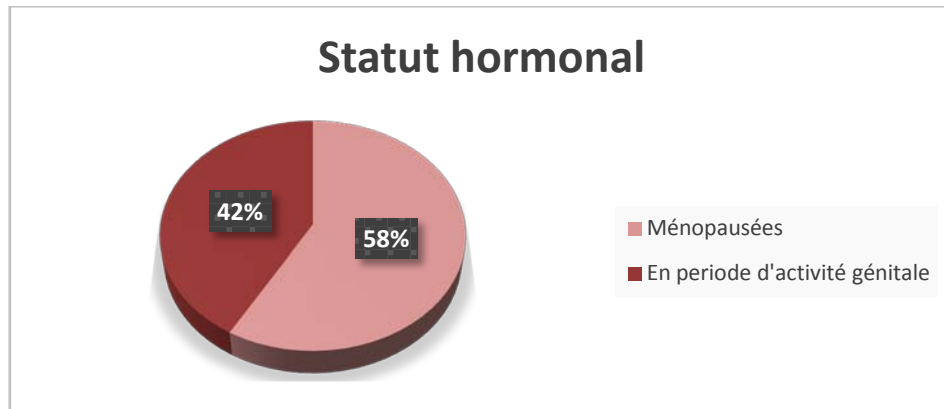


Figure 8 : Répartition des patientes selon le profil hormonal

1.4 Parité :

4 patientes étaient nullipares, soit 17% des cas. 8% étaient des primipares contre 75% de multipares.

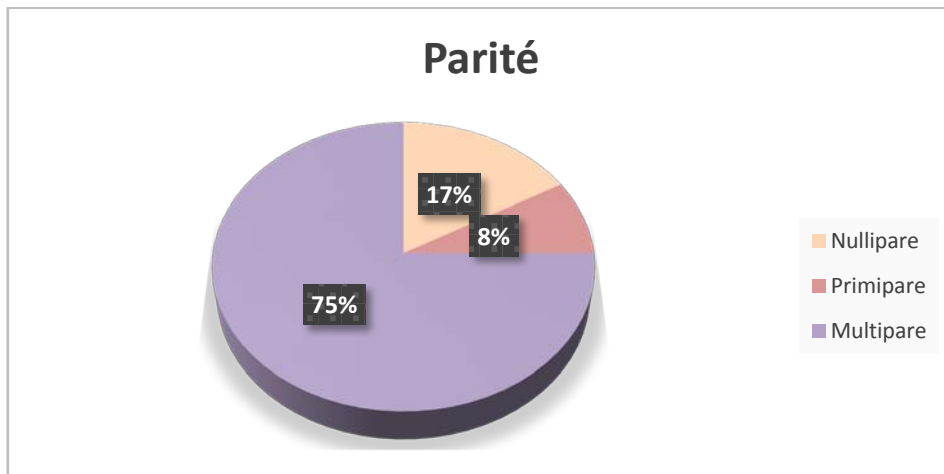


Figure 9 : Répartition des femmes selon la parité

II. Circonstances de découverte :

1. Tumeurs épithéliales :

Les douleurs abdomino-pelviennes étaient le signe clinique le plus fréquent au moment du diagnostic rapporté par 90 patientes, soit 60,81 %, suivi de la distension abdominale chez 61 patientes, soit 41,21%, quel que soit la nature de la tumeur.

Tableau I : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.

Circonstances de découverte	Nombre de cas	%
Douleurs abdomino-pelviennes	90	60,81%
Distension abdominale	61	41,21%
Troubles du cycle menstruel	19	12,83%
Altération de l'état général	14	9,45%
Signes de compression	13	8,78%
Découverte fortuite	6	4,05%
Complications	3	2,02%

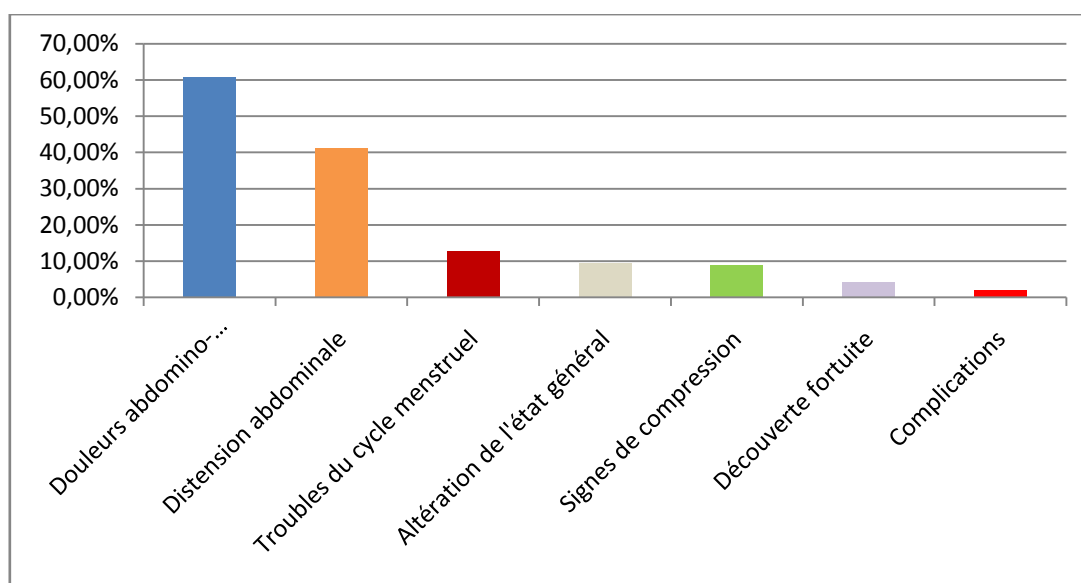


Figure 10 : Signes cliniques révélateurs des TEO.

2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :

De même pour les cas de TSCS, les **douleurs abdomino-pelviennes** étaient le signe clinique le plus fréquent au moment du diagnostic. Elles étaient rapportées par 18 patientes, soit 75%, suivies par la **distension abdominale** rapportée par 9 patientes, soit 37,5%, quel que soit la nature de la tumeur.

Tableau II : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.

Circonstances de découverte	Nombre de cas	%
Douleurs abdomino-pelviennes	18	75%
Distension abdominale	9	37,5%
Troubles du cycle menstruel	5	20,83%
Altération de l'état général	3	12,5%
Signes de compression	2	8,33%
Découverte fortuite	1	4,16%
Complications	–	–

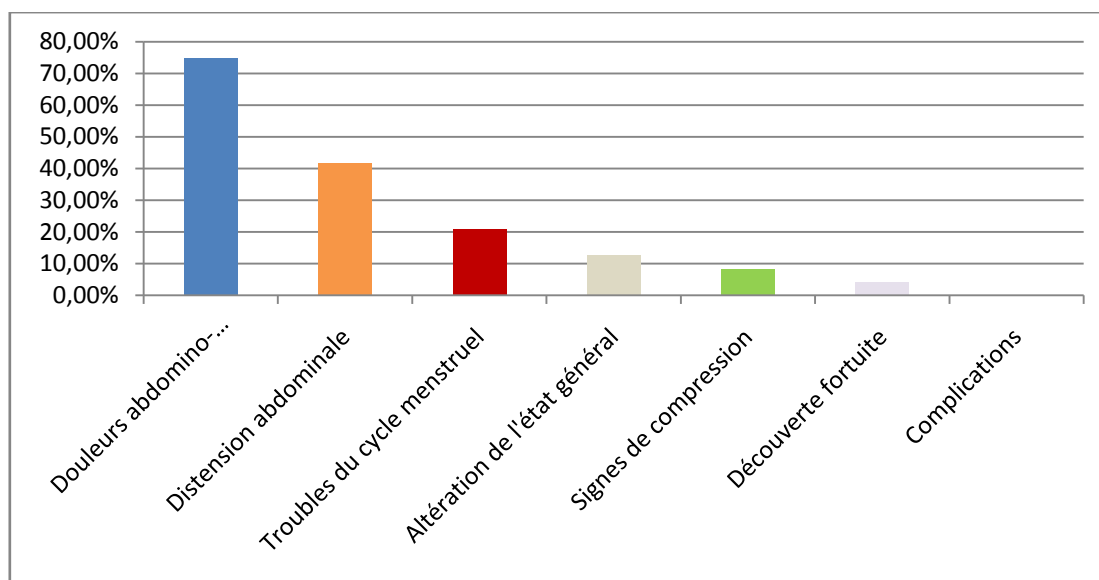


Figure 11 : Signes cliniques révélateurs des TSCS.

III. Etude anatomo-pathologique :

A. Tumeurs épithéliales :

1. Type de prélèvement :

Les **pièces d'annexectomie** étaient le premier matériel anatomo-pathologique reçu dans notre service pour le traitement des tumeurs épithéliales de l'ovaire (48% de notre série).

Les **hystérectomies totales sans conservation annexielle (HTSCA)** étaient effectuées dans 27% des cas de notre série, et les **kystectomies** dans 15,54% des cas.

Les différents prélèvements reçus au service d'anatomie pathologie sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : Répartition des patientes selon le type de prélèvement effectué

Nature du prélèvement	Nombre de cas	Pourcentage
Annexectomie	71	47,97%
HTSCA	40	27,02%
Kystectomie	23	15,54%
Ovariectomie	4	2,70%
Biopsie de l'ovaire	10	6,75%

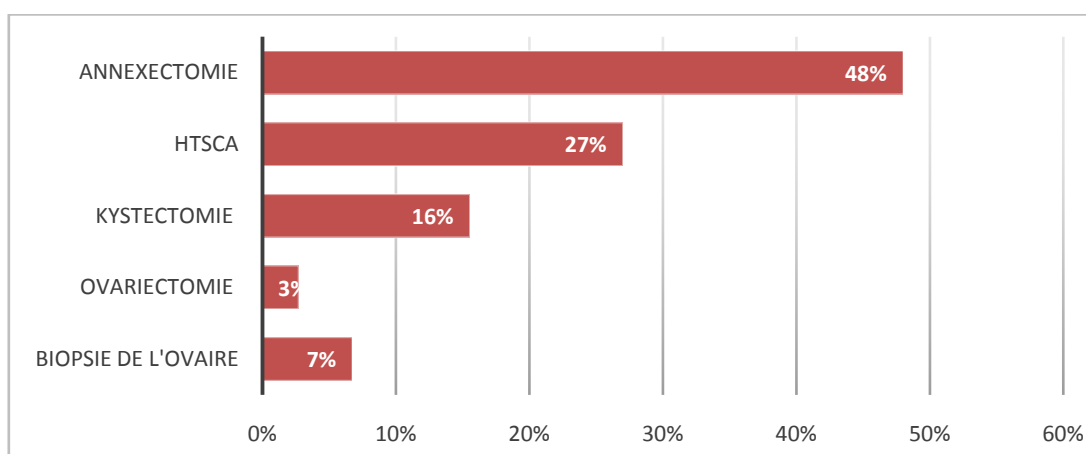


Figure 12 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement effectué.

2. Localisation de la tumeur :

Les tumeurs épithéliales de l'ovaire intéressaient :

- L'**ovaire droit** chez 57 de nos patientes, soit 38,51% des cas.
- L'**ovaire gauche** chez 77 de nos patientes, soit 52,02% des cas.
- La **localisation bilatérale** a été notée chez 14 patientes, soit 9,45% des cas. 12 de ces patientes étaient diagnostiquées d'une tumeur maligne bilatérale.

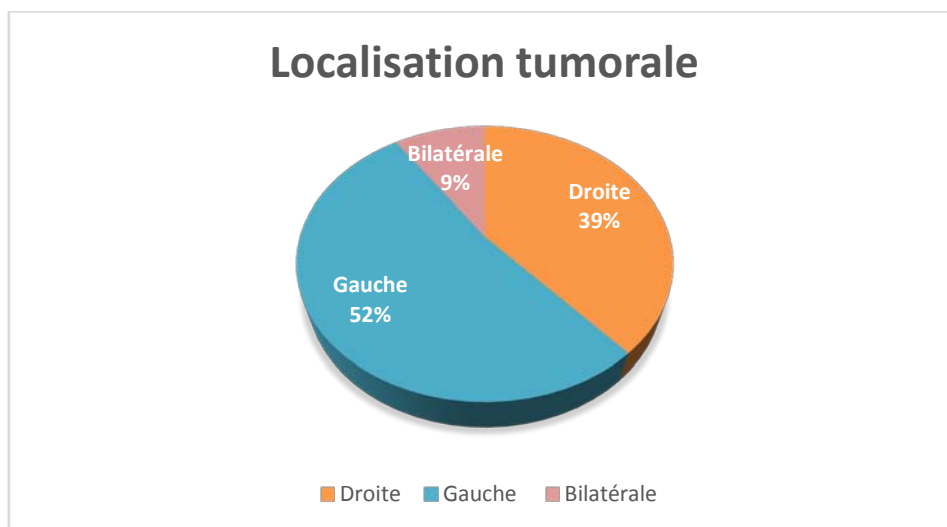


Figure 13 : Répartition des tumeurs selon la localisation

3. Taille tumorale :

Le diamètre des tumeurs épithéliales de l'ovaire de notre série varie avec des extrêmes allant de 2 cm à 30 cm. La moyenne de taille était de :

- 9,52 cm pour les tumeurs séreuses
- 12,35 cm pour les tumeurs mucineuses
- 8,6 cm pour les tumeurs endométrioïdes

La taille tumorale était inférieure à 10 cm chez 74 patientes, soit 50% de notre échantillon, et supérieure à 20 cm chez 16 patientes, soit 11%.

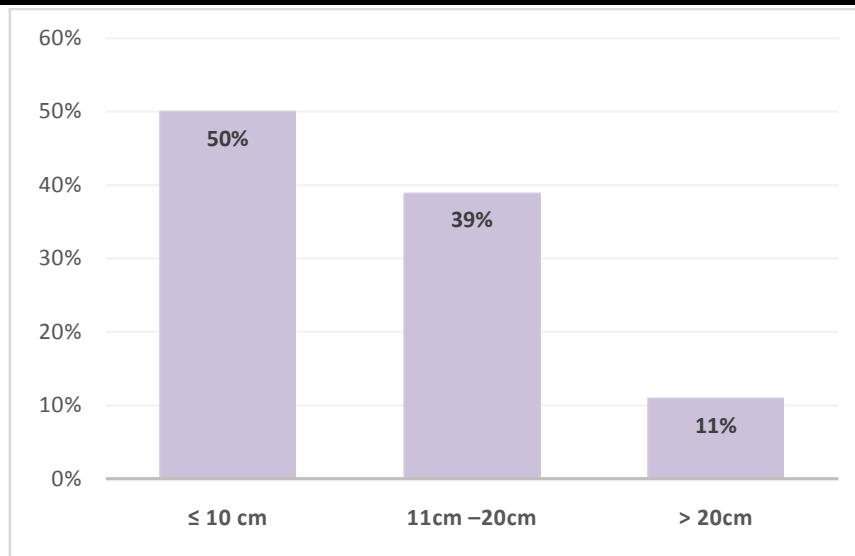


Figure 14 : Répartition des tumeurs par tranches de taille tumorale

4. Aspect macroscopique :

Les tumeurs d'aspect **kystique** représentaient la majorité des cas (98 patientes) soit 66,21%, dont :

- 82,65% étaient des tumeurs bénignes
- 7,1% des tumeurs malignes
- 10,2% étaient des tumeurs borderline.

Les tumeurs d'aspect **solide** constituaient 4,05 % de l'ensemble des cas (6 patientes) dont :

- 83,33% étaient des tumeurs malignes
- 16,66 % étaient des tumeurs bénignes.

Les tumeurs **solido-kystiques** représentaient 19,6 % (29 patientes) dont :

- 65,5% de ces tumeurs étaient des tumeurs malignes
- Les tumeurs bénignes et borderline représentaient 17,24% en ex-aequo

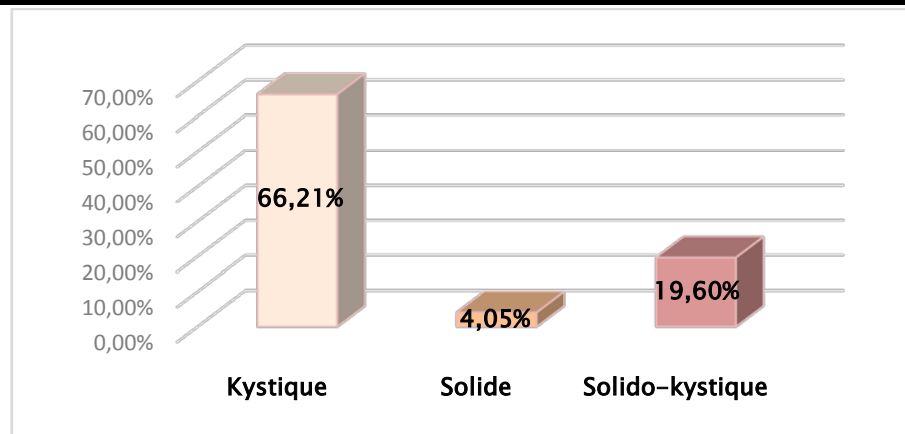


Figure 15 : Répartition des tumeurs en fonction de l'aspect macroscopique

5. Degré de malignité :

Le résultat anatomopathologique de notre série de TEO montrait une prédominance des tumeurs bénignes avec un taux de 64,86 % (96 cas), suivies par les tumeurs malignes qui représentaient 26,35 % (39 cas), puis les tumeurs borderline avec 8,78% (13 cas).

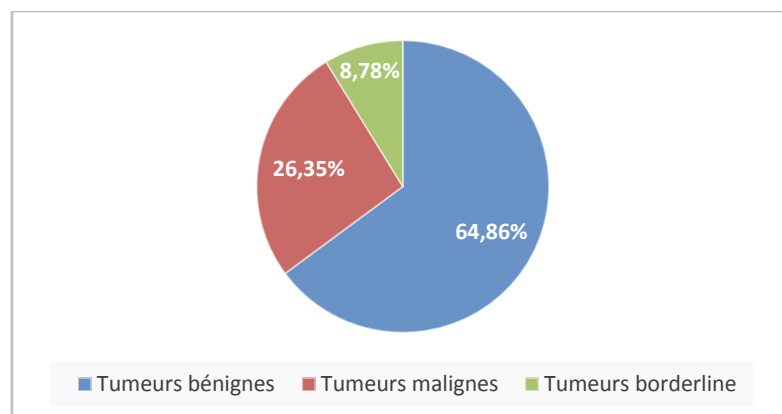


Figure 16 : Répartition des tumeurs selon le degré de malignité.

6. Type histologique :

Les **tumeurs séreuses** étaient les plus fréquentes. Elles représentaient 67,5 % des cas (100 patientes), suivies des **tumeurs mucineuses** retrouvées dans 18,24 % des cas (27 patientes), puis les **tumeurs endométrioïdes** avec un taux de 7,43 % (11 patientes). 3 cas de **tumeurs de**

Brenner étaient rapportés dans notre série ainsi qu'un seul cas de tumeur à cellules claires. Le carcinome indifférencié était retrouvé chez 6 patientes, soit 4,05% des cas.

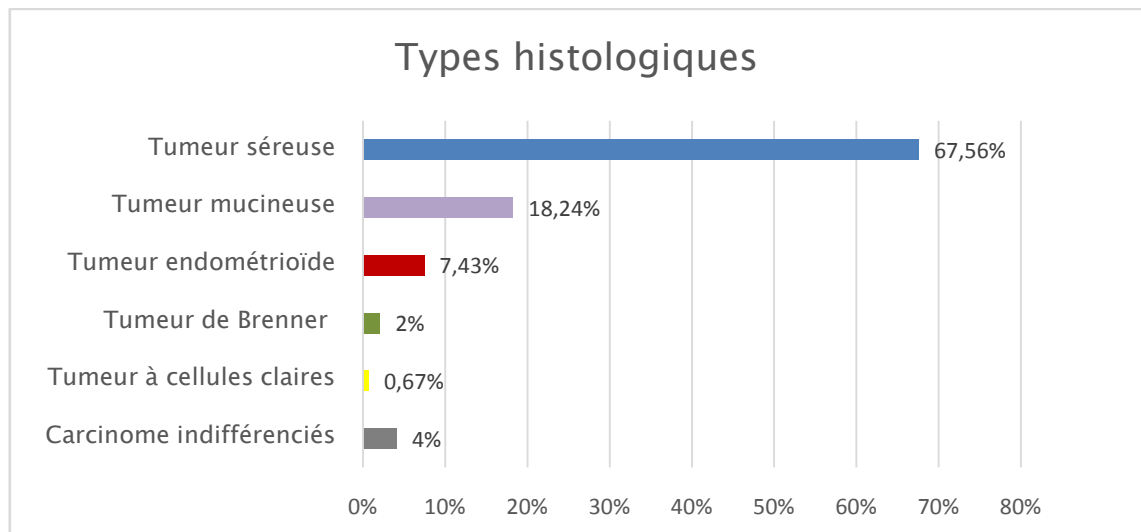


Figure 17 : Répartition des tumeurs selon le type histologique

En fonction du type histopathologique et du degré de malignité, On a noté que :

- 47,29% de toutes les tumeurs épithéliales observées étaient des **tumeurs séreuses bénignes** (soit 72,29% des tumeurs bénignes), suivies par les **carcinomes séreux** qui représentaient 13,51 % (soit 51,28 % des tumeurs malignes), dont 12,16% étaient de haut grade contre 1,35% de carcinomes de bas grade. Les **tumeurs séreuses borderline** représentaient 3,37 % des cas (soit 38,46 % des tumeurs borderline).

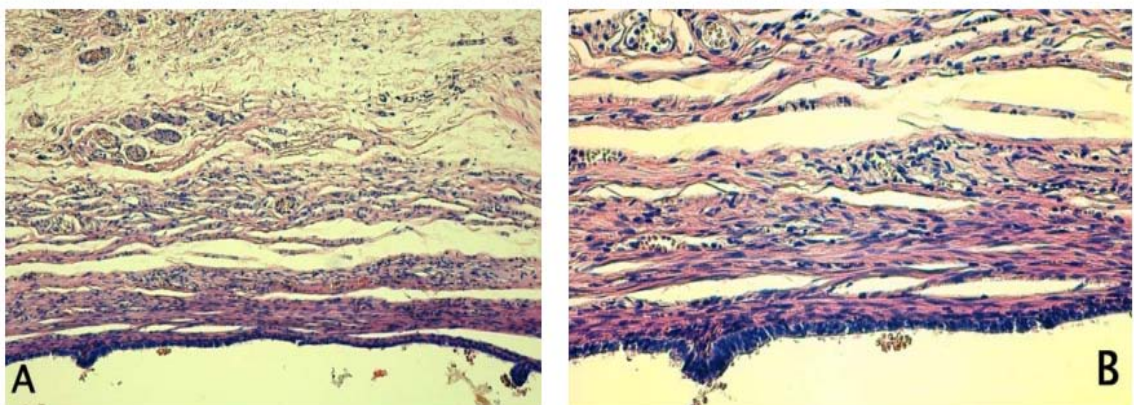


Figure 18 : Cystadénome séreux – Structure kystique bordée par un revêtement cubo-cylindrique simple cilié de type séreux : A : x10 / B : x20.

Images du service d'anatomie-pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech N°18/1020

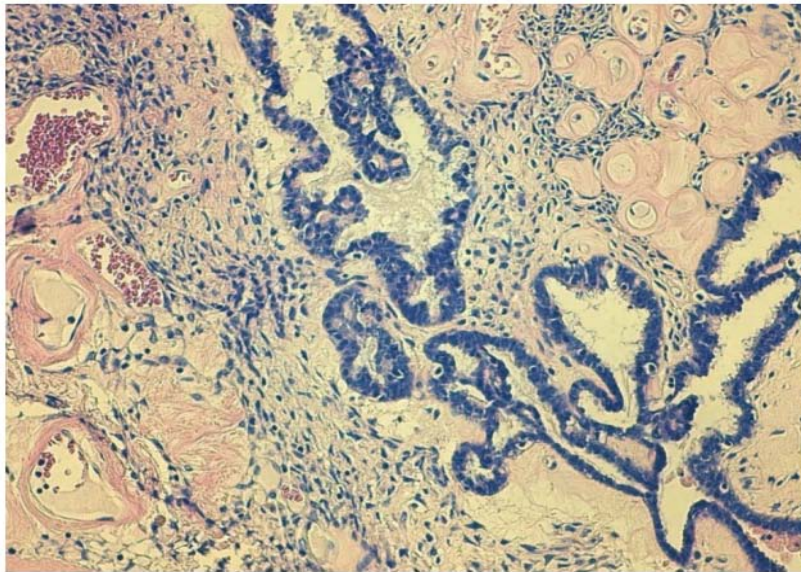


Figure 19: Cystadénome séreux borderline de l'ovaire x20

Image du laboratoire d'anatomie pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech N° 18/286

- Les tumeurs mucineuses bénignes représentaient 10,81 % de l'ensemble des TEO. Les tumeurs mucineuses malignes et borderline représentaient respectivement 6,08 % et 4,72 %.

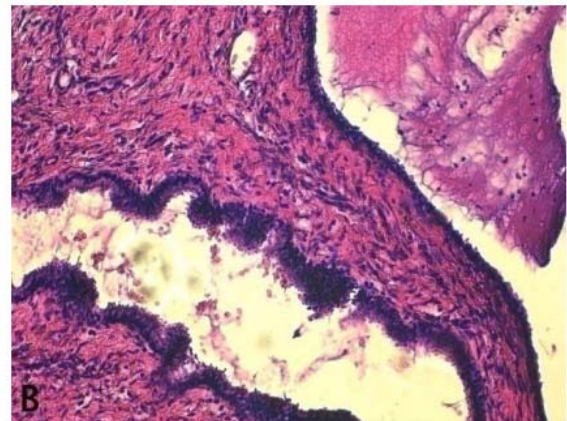
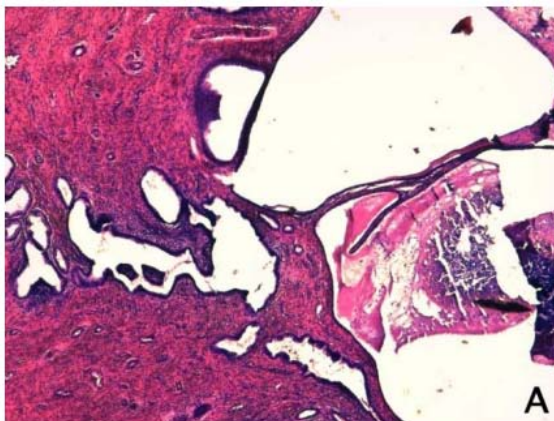


Figure 20 : Cystadénome mucineux de type endocervical largement exulcéré ; A : x4 ; B : x20

Image du service d'anatomie-pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech N° :18/3883

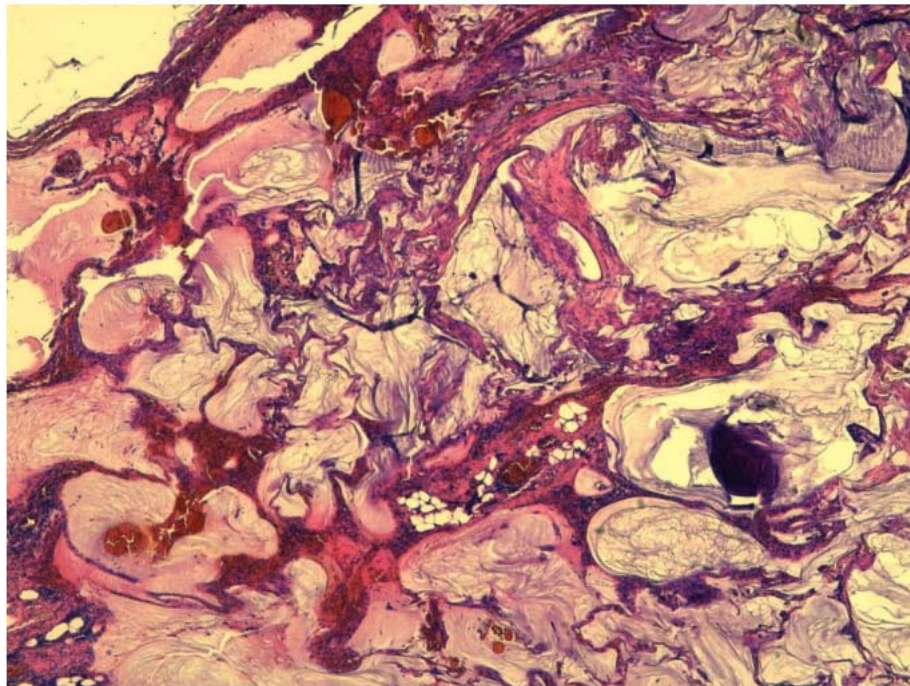


Figure 21 : Cystadénocarcinome mucineux de type intestinal moyennement différencié et infiltrant.

Image du service d'anatomie-pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech 18/5625

- Les tumeurs endométrioïdes bénignes représentaient 6,75 %. Un seul cas de tumeur endométrioïde maligne était rapporté, soit 0,67 %.

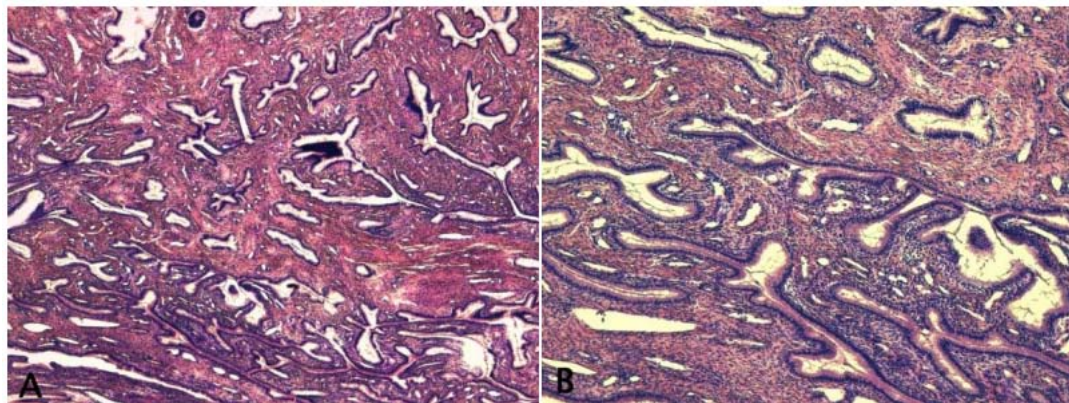


Figure 22 : Adénocarcinome moyennement différencié de type endométrioïde de l'ovaire ; A : x4 ; B : x10

Image du service d'anatomie-pathologie CHU MOHAMMED VI de Marrakech N° : 18/5779

- 3 cas de tumeur de Brenner ont été rapportés dans notre série, dont 2 tumeurs malignes et 1 tumeur borderline.
- Un seul cas de carcinome à cellules claires a été observé dans notre série, soit 0,67%.

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des tumeurs épithéliales bénignes, malignes et borderline étudiées dans notre série.

Tableau IV : Répartition des tumeurs épithéliales selon le type histologique

	Type histologique		Nombre de cas	%
Tumeurs séreuses	Tumeur séreuse bénigne		70	47,29%
	Tumeur séreuse borderline		5	3,37%
	Carcinome séreux	Bas grade	2	1,35%
		Haut grade	18	12,16%
Tumeurs mucineuses	Tumeur mucineuse bénigne		16	10,81%
	Tumeur mucineuse borderline		7	4,72%
	Carcinome mucineux		9	6,08%
Tumeurs endométrioïdes	Tumeur endométrioïde bénigne		10	6,75%
	Carcinome endométrioïde		1	0,67%
Tumeurs de Brenner	Tumeur de Brenner borderline		1	0,67%
	Tumeur de Brenner maligne		2	1,35%
Tumeurs à cellules claires	Carcinome à cellules claires		1	0,67%
Carcinomes indifférenciés	Malin		6	4.05%

7. Cytologie péritonéale :

Des prélèvements du liquide péritonéal ont été réalisés chez 45 patientes, soit 30,40% des cas de notre série, qui ont objectivé :

- Une cytologie péritonéale positive par la présence de cellules atypiques chez 11 patientes, soit 24,44%. Elle intéressait :
 - 6 cas de carcinomes séreux
 - 3 cas de carcinomes mucineux
 - 2 cas de carcinomes indifférenciés
- Une cytologie de type réactionnelle, inflammatoire ou hémorragique chez 34 patientes, soit 75,55%.

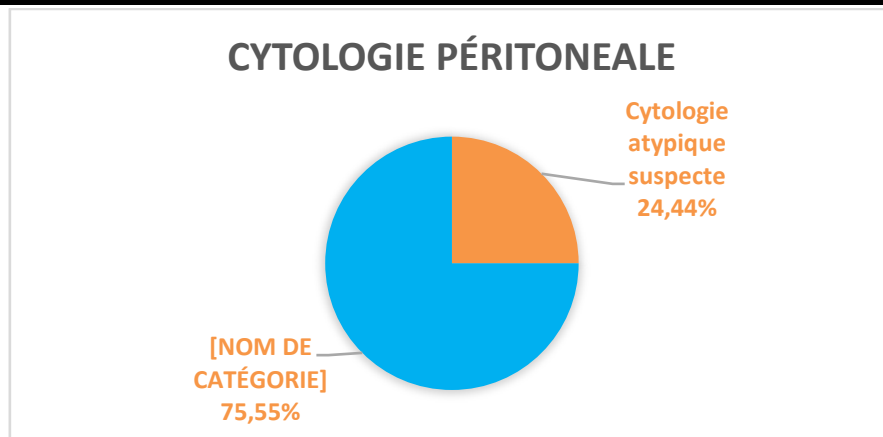


Figure 23 : Résultats d'étude de la cytologie péritonéale

8. Prélèvements complémentaires :

Des prélèvements péritonéaux et épiploïques étaient réalisés chez 40 patientes, soit 27,02% des cas, dont 35 % étaient positives (14 cas).

Des prélèvements ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques étaient réalisés chez 15 patientes, soit 10,14% de nos patientes, 2 prélèvements revenaient infiltrés, soit 13,33%.

Les types histologiques retrouvés dans les sites secondaires étaient :

- Le type séreux, positif dans 64,28 % des cas
- Le type mucineux dans 21,42 % des cas
- Le type endométriote et la tumeur de Brenner dans 7,14% chacun.

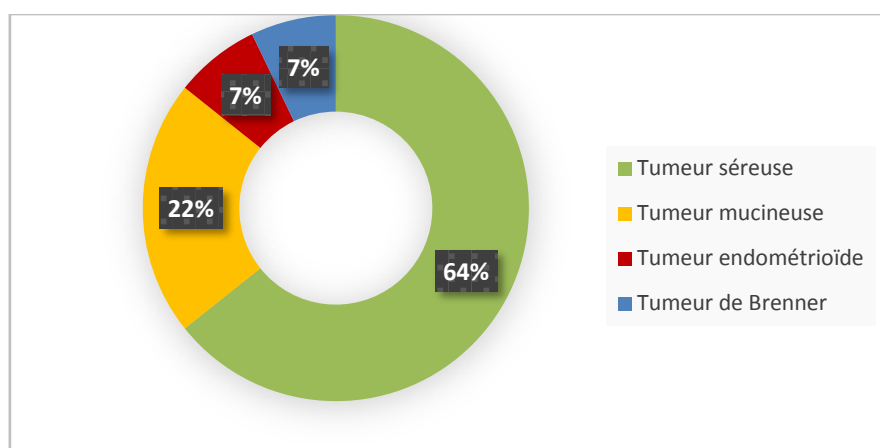


Figure 24: Les types histologiques dans les sites de biopsies complémentaires

9. Immunohistochimie :

Un complément immunohistochimique a été réalisé pour 14 tumeurs épithéliales, dont 13 carcinomes séreux de haut grade (CSHG) et 1 carcinome endométriode. Les résultats étaient comme suit :

➤ Pour les CSHG :

– Une positivité des cellules tumorales pour les anticorps :

- Anti-CK7 dans 10 cas
- Anti-WT1 dans 5 cas
- Anti-P53 dans 7 cas
- Anti-P16 dans 6 cas
- Anti-RE dans 3 cas
- Anti-PAX8 dans 2 cas

– Une absence d'expression des anticorps :

- Anti-CK20 dans 4 cas
- Anti-RP dans 2 cas

➤ Pour le carcinome endométriode :

- Une expression des cellules tumorales des anticorps : anti-RE, anti-P53 et anti-PAX 8
- Une absence d'expression des anticorps : anti-WT1 et anti-P16

B. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :

1. Type de prélèvement :

Il s'agissait de pièces opératoires chez 23 patientes, soit 96%, et de **biopsie simple** chez une seule patiente, soit 4,16%.

Les **pièces opératoires** reçues sont par ordre de fréquences :

- 13 pièces d'**annexectomies**, soit 54,16%
- 9 pièces d'**HTSCA**, soit 37,5%
- 1 pièce d'**ovariectomie** représentant 4,16%

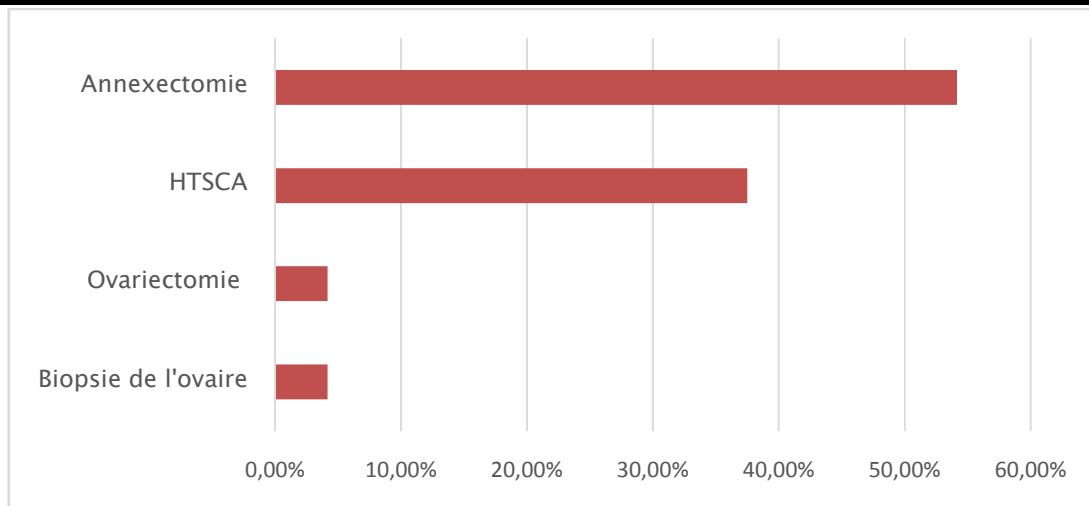


Figure 25 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement effectué.

2. Localisation :

Dans notre étude, les tumeurs du stroma et des cordons sexuels se localisaient :

- A **gauche** chez 12 patientes, soit 50% des cas
- A **droite** chez 10 patientes, soit 41,66% des cas
- Une localisation **bilatérale** était notée chez 2 patientes soit 8,33% des cas. Les 2 étaient diagnostiquées d'un fibrothécome bilatérale.

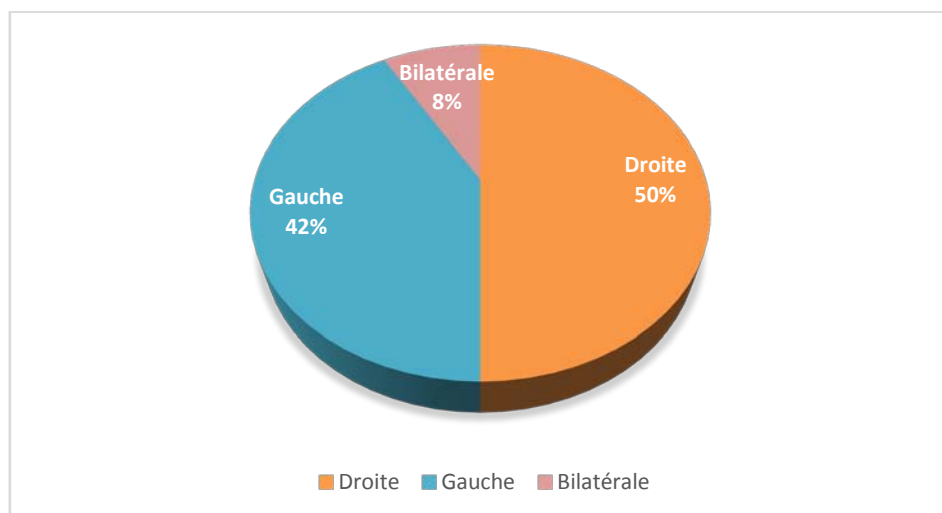


Figure 26 : Répartition des tumeurs selon la localisation

3. Taille tumorale :

Le diamètre des tumeurs du stroma et des cordons sexuels était compris entre 2,5 cm et 25 cm, avec une moyenne de 12,6 cm tous types confondus.

- La moyenne de taille des tumeurs de la granulosa de l'ovaire était de 18,5 cm.
- Le diamètre tumoral moyen des fibrothécomes et des fibromes étaient respectivement 8,68 cm et 9,12cm.

La taille tumorale était :

- Inférieure à 10 cm chez 12 patientes, soit 50%
- Supérieure à 20 cm chez 6 patientes, soit 25%

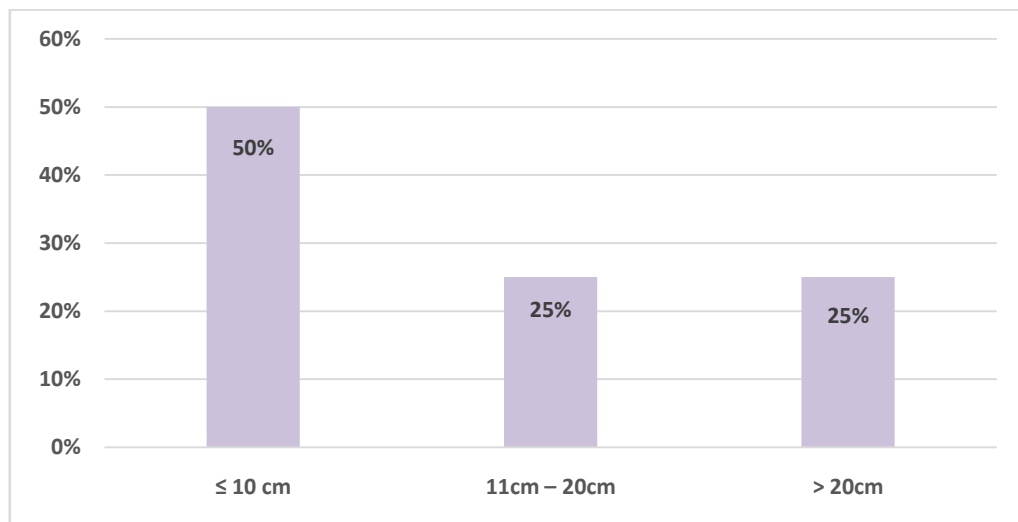


Figure 27 : Répartition des tumeurs par tranches de taille tumorale

4. Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique a objectivé :

- Une prédominance de l'**aspect solide** retrouvée dans 15 tumeurs, soit 62,5%
- Un **aspect solido-kystique** dans 8 tumeurs, soit 33,3%.
- Un **aspect kystique** dans une seule tumeur de la granulosa, soit 4,16%.

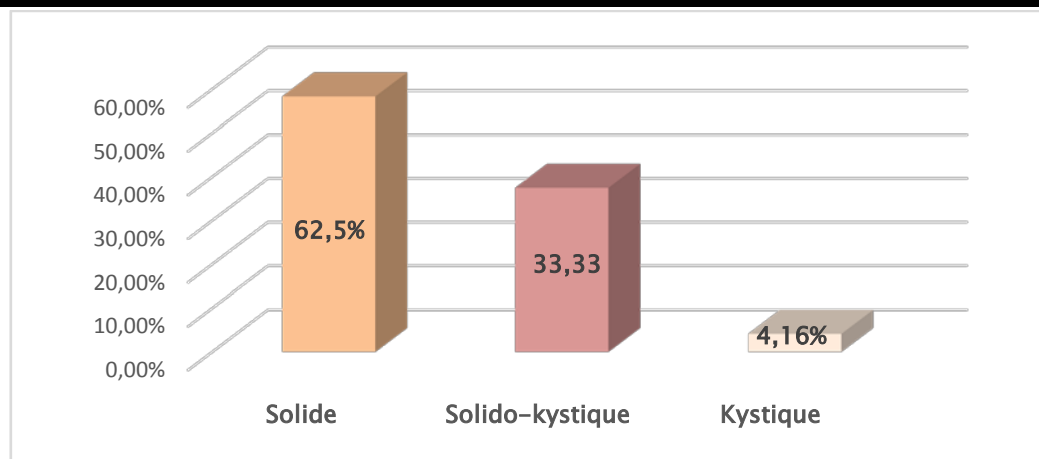


Figure 28 : Répartition des tumeurs en fonction de l'aspect macroscopique.

Le tableau ci-dessous regroupe les différents aspects macroscopiques retrouvés dans chaque type de tumeurs du stroma et des cordons sexuels.

Tableau V : Répartition des tumeurs en fonction de l'aspect macroscopique.

	Solide	Solido-kystique	Kystique
Fibrothécome	3	3	–
Fibrome	3	1	–
Tumeur stromale sclérosante	3	–	–
Tumeur stromale microkystique	–	1	–
Tumeur de la granulosa	4	4	1
Tumeur du cordon sexuel à tubules annulaires	1	–	–

5. Type histologique :

Notre série d'étude regroupait 24 tumeurs du stroma et des cordons sexuels, réparties comme suit :

- Les **tumeurs stromales pures** étaient représentées essentiellement par les fibrothécomes et les fibromes avec respectivement 25% et 16,6% de cas, suivies des tumeurs stromales sclérosantes dans 12,5% des cas. Une seule tumeur stromale microkystique était retrouvée, représentant ainsi 4,16% des cas de notre série.

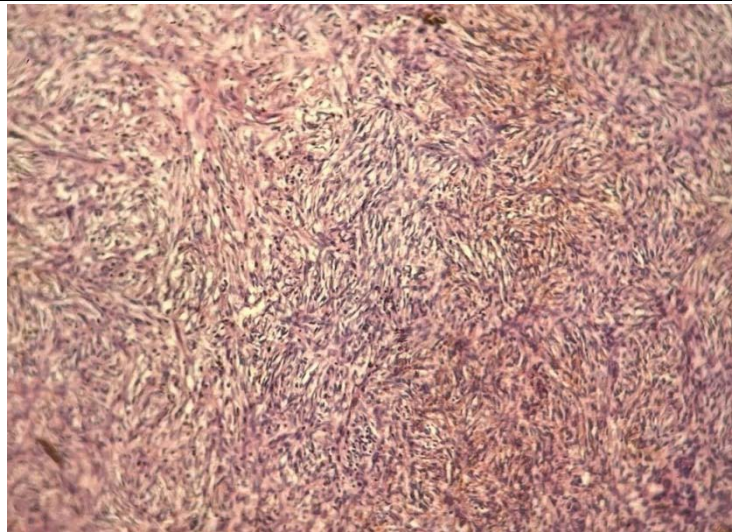


Figure 29 : Fibrome ovarien.

Image du service d'anatomie-pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech 19H05026

- Les tumeurs pures des cordons sexuels étaient dominées par les tumeurs de la granulosa. Elles représentaient 37,5% de l'ensemble des cas de notre série (9 patientes), dont la forme adulte était prédominante (33,3%). Un seul cas de tumeur du cordon sexuel à tubules annulaires était retrouvé, soit 4,16%.

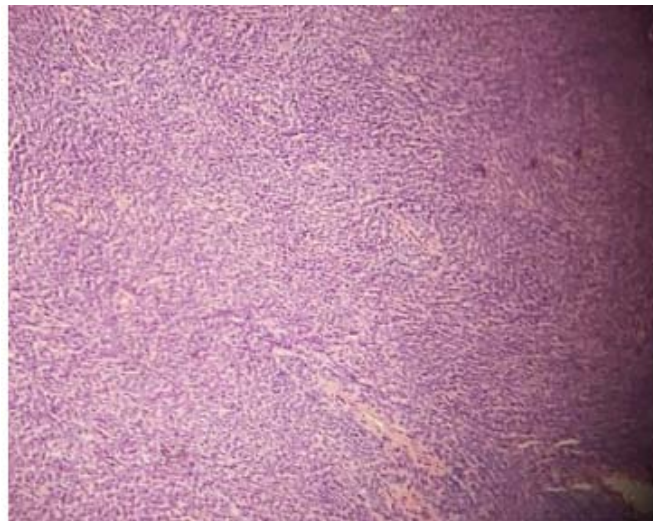


Figure 30 : Tumeur de la granulosa. Prolifération tumorale d'architecture majoritairement diffuse
Image du service d'anatomie-pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech 19H02677

- Aucune tumeur mixte n'a été rapportée dans notre série d'étude.

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des tumeurs du stroma et des cordons sexuels étudiées dans notre série.

Tableau VI : Répartition des tumeurs du stroma et cordons sexuels selon le type histologique

	Type histologique		Nombre de cas	%
Tumeur stromale pure 58,33%	Fibrothécome		6	25%
	Fibrome		4	16,66%
	Thécome		–	–
	Tumeur stromale	Sclérosante	3	12,5%
		Microkystique	1	4,16%
		En bague à chaton	–	–
	Tumeur à cellules stéroïdes		–	–
	Tumeur à cellules de Leydig		–	–
Tumeur pure des cordons sexuels 41,66%	Tumeur de la granulosa	Adulte	8	33,33%
		Juvenile	1	4,16%
	Tumeur du cordon sexuel à tubules annulaires		1	4,16%
	Tumeur à cellules de Sertoli		–	–
Tumeur mixte du stroma et des cordons sexuels	Tumeur à cellule de Leydig et Sertoli		–	–
	Tumeur du stroma et des cordons sexuels		–	–
	Gynandroblastome		–	–

6. Cytologie péritonéale :

Des prélèvements du liquide péritonéal ont été réalisés chez 12 patientes parmi 24 (50%)

objectivant :

- Une cytologie péritonéale positive chez 3 patientes, soit 25%. Elle intéressait : 3 tumeurs de la granulosa
- Une cytologie de type réactionnelle ou hémorragique chez 9 patientes, soit 75%.

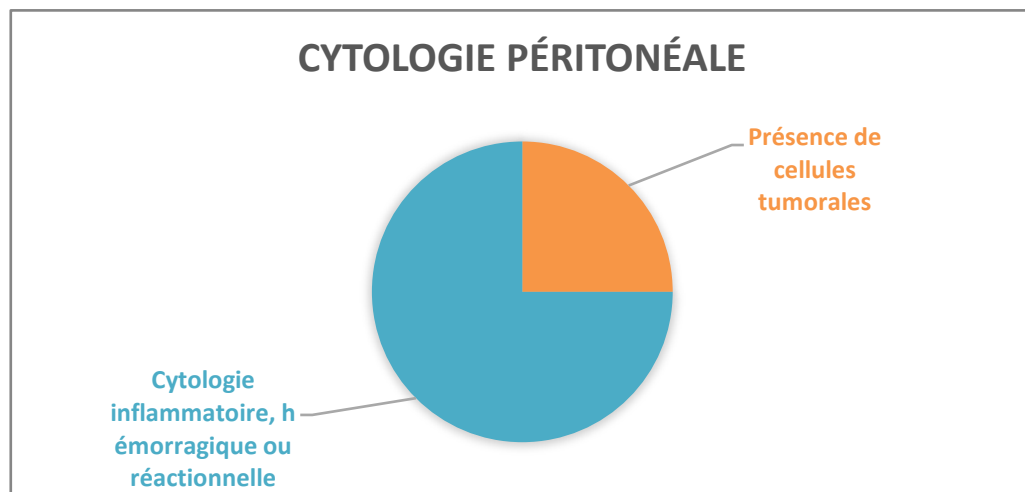


Figure 31 : Résultats d'étude de la cytologie péritonéale

7. Prélèvements complémentaires :

Des prélèvements péritonéaux et épiploïques étaient réalisés chez 8 patientes, soit 33,33 % de nos patientes, mettant en évidence :

- Une prolifération tumorale avec présence de lésions évoquant une tumeur de la granulosa chez 3 patientes, soit 37,5%.

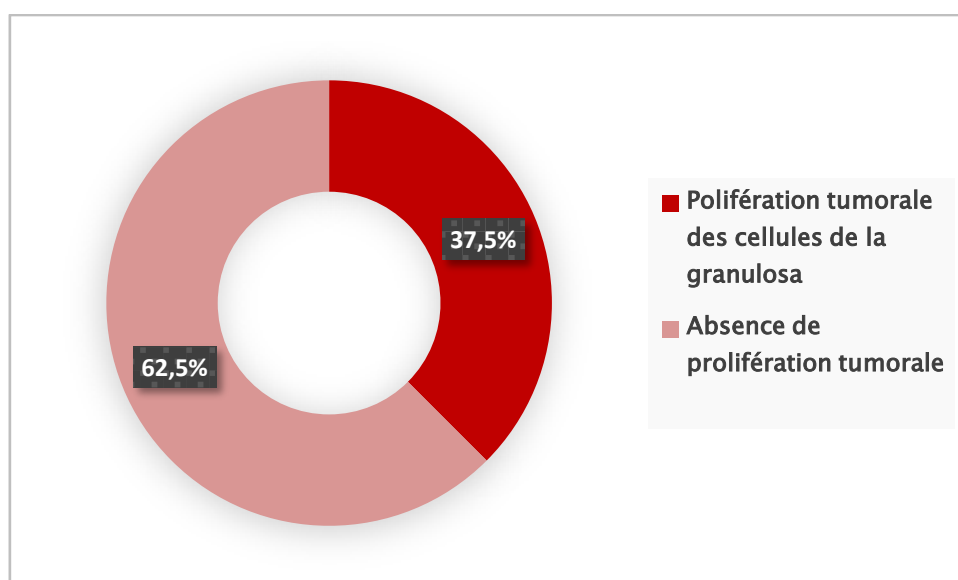


Figure 32: Résultats des biopsies complémentaires

8. Immunohistochimie :

Un complément immunohistochimique a été réalisé pour 10 TSCS (41,66% des cas), dont : 4 fibromes, 1 tumeur stromale microkystique, 4 tumeurs de la granulosa et 1 tumeur des cordons sexuels à tubules annulaires. Les résultats étaient comme suit :

➤ Pour les fibromes :

- Une expression des cellules tumorales des anticorps :
 - Anti-**calrétinine** dans 3 cas, soit 75%
 - Anti-**inhibine** et anti-**vimentine** dans 2 cas chacun, soit 50%
 - Anti- **RH** dans 1 cas, soit 25%.

➤ Pour la tumeur stromale microkystique :

- Une expression des cellules tumorales des anticorps : Anti-**vimentine** et anti-**β caténine**.
- Une absence d'expression des anticorps : Anti-**calrétinine** et anti-**inhibine**.

➤ Pour les tumeurs de la granulosa :

- Une expression des cellules tumorales des anticorps :
 - Anti-**calrétinine** dans 3 cas, soit 75%
 - Anti-**inhibine** dans 4 cas, soit 100%
 - Anti-**vimentine** dans 1 cas, soit 25%

➤ Pour la tumeur des cordons sexuels à tubules annulaires :

- Une expression des cellules tumorales des anticorps : : Anti-**calrétinine**, anti-**inhibine** et anti-**vimentine**.

DISCUSSION

I. Rappel :

1. Rappel embryologique : (5)

Bien que le sexe de l'embryon soit déterminé génétiquement dès le moment de la fécondation, les gonades n'acquièrent pas leurs caractéristiques morphologiques masculines ou féminines avant la 7e semaine du développement. Autrement dit, Le développement embryologique des gonades comprend 2 stades :

- Stade indifférencié
- Stade de différenciation masculine ou féminine

1.1. Stade indifférencié :

➤ Crêtes génitales :

Les gonades apparaissent chez l'embryon de 4 semaines sous forme d'une crête longitudinale bilatérale, la crête génitale (ou crête gonadique), située de chaque côté de la ligne médiane, entre le mésonéphros et le mésentère dorsal.

Cette crête est due à une prolifération de l'épithélium cœlomique et à une condensation du mésenchyme sous-jacent.

Il n'y a pas de cellules germinales dans les crêtes génitales avant le début de la 6e semaine du développement.

➤ Cellules germinales primordiales :

Les cellules germinales primordiales (gonocytes primordiaux) apparaissent dans l'épiblaste à un stade précoce du développement, et migrent par la ligne primitive.

Vers la 3e semaine, ils sont présents dans la paroi de la vésicule vitelline au voisinage de l'allantoïde.

Durant la 4e semaine, ils migrent par des mouvements amoéboïdes, le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur, en direction des crêtes génitales.

À la 5e semaine, les cellules germinales primordiales pénètrent dans les gonades primitives et colonisent les crêtes génitales au cours de la 6e semaine.

Gonades indifférenciées :

Peu avant et pendant l'arrivée des gonocytes primordiaux dans la crête génitale, l'épithélium cœlomique prolifère activement et envahit le mésenchyme sous-jacent.

Les cellules épithéliales se multiplient pour former un certain nombre de cordons de forme irrégulière, les cordons sexuels primitifs. Dans les deux sexes, ces cordons restent en connexion avec la surface épithéliale et, à ce stade du développement, il est impossible de distinguer la gonade mâle de la gonade femelle : c'est le stade de gonade indifférenciée.

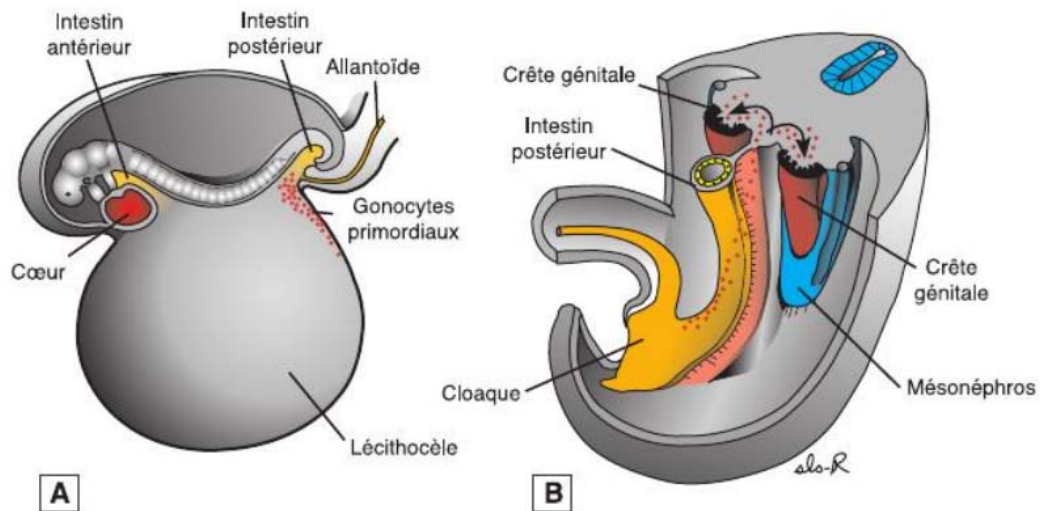


Figure 33 : A. Schéma montrant les gonocytes dans la paroi du lécithocèle, près de l'abouchement de l'allantoïde, chez un embryon de 3 semaines. B. Dessin représentant la migration des gonocytes le long de la paroi de l'intestin postérieur et du mésentère dorsal en direction de la crête génitale.(5)

1.2. Différenciation dans le sens féminin :

Elle est plus tardive que la différenciation du sexe masculin, qui est gouvernée par le gène SRY. En l'absence de ce gène, par défaut, la différenciation se fera dans le sens féminin.

Cette différenciation s'opère en deux étapes :

- D'abord, les cordons sexuels primitifs se fragmentent en amas cellulaires irréguliers. Ces amas, contenant des îlots de gonocytes primordiaux, sont situés dans la région médullaire de l'ovaire. Ils seront remplacés ensuite par un stroma vasculaire, qui constitue la zone médullaire de l'ovaire.
- Vers la 7^e semaine, l'épithélium superficiel de la gonade donne naissance à une seconde génération de cordons, les cordons sexuels corticaux, qui pénètrent dans le mésenchyme sous-jacent mais sans s'éloigner de la surface de la glande. À partir du 3^e mois, ces cordons sont fragmentés en amas cellulaires isolés. Les cellules de ces amas continuent à proliférer et commencent à entourer chaque ovogonie par une couche de cellules originaires de l'épithélium superficiel, les cellules folliculaires. Ensemble, les ovogonies et les cellules folliculaires constitueront les follicules primordiaux.

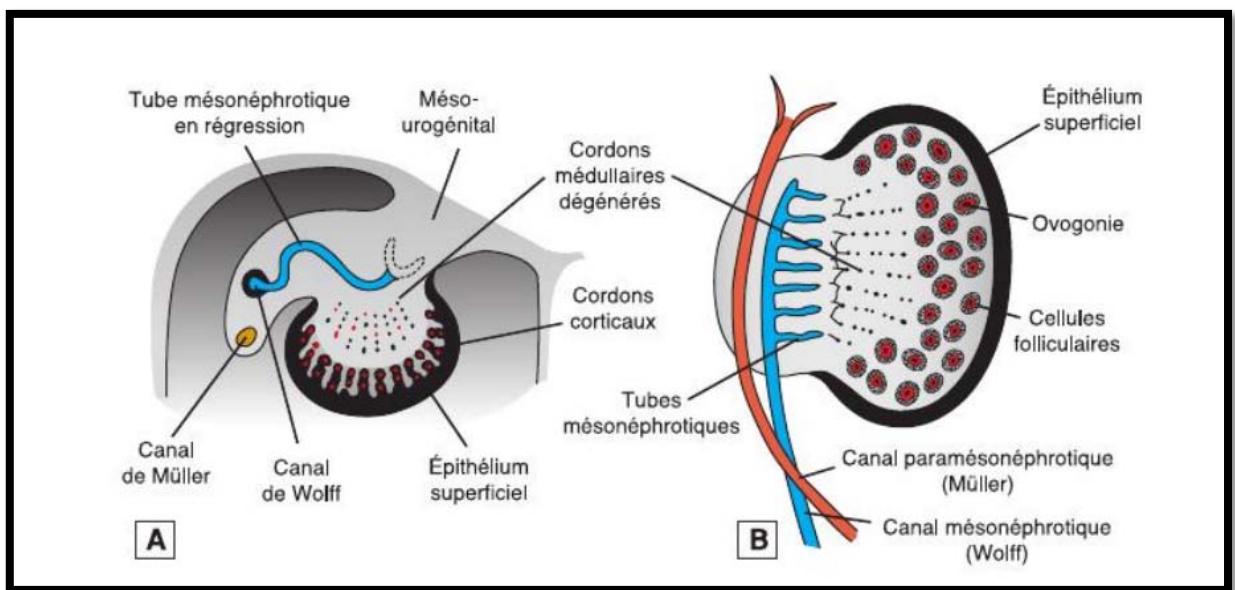


Figure 34 : A. Coupe transversale d'ovaire à la 7^e semaine du développement, montrant la régression des cordons sexuels primitifs (médullaires) et la formation des cordons corticaux. B. Schéma de l'ovaire et des conduits génitaux au 5^e mois du développement. Remarquer la régression des cordons médullaires. Les tubes mésonéphrotiques ne communiquent pas avec le reste. La zone corticale de l'ovaire contient des îlots d'ovogonies entourées de cellules folliculaires.(5)

2. Rappel anatomique :(6)

L'ovaire ou gonade féminine est une glande paire et symétrique qui assure une double fonction : D'une part, une fonction endocrinienne par l'élaboration d'hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone), et d'autre part, la production des gamètes femelles.

2.1 Situation :

Les ovaires sont des organes pelviens mobiles de siège intra péritonéal dont la situation est variable dans la fossette para-utérine, fixés à la face postérieure du ligament large, sous les pédicules vasculaires iliaques externes et en avant des uretères pelviens.

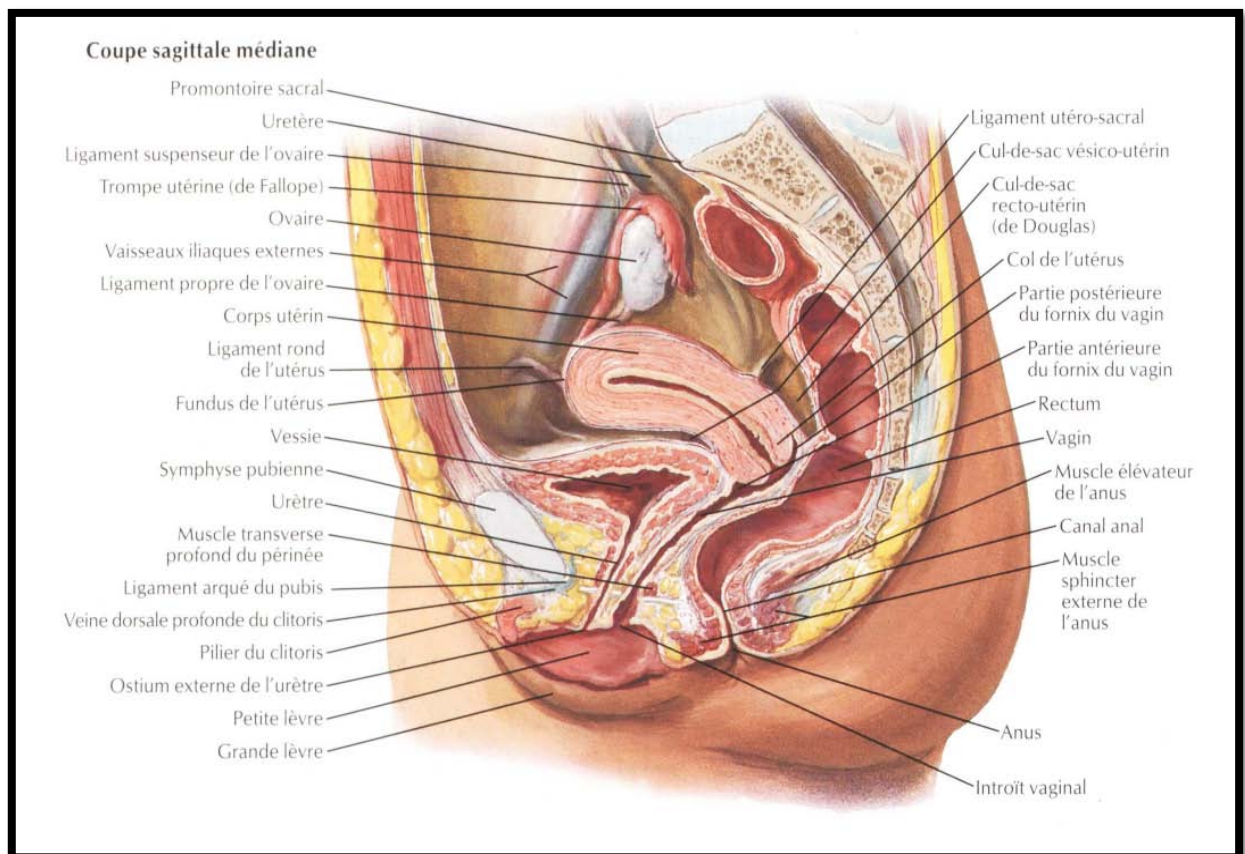


Figure 35 : Coupe sagittale médiane du bassin, appareil génital féminin (7)

2.2 Morphologie externe :

De couleur blanc-rosé, l'ovaire est de forme ovoïde et légèrement aplati. Sa surface est irrégulière et mamelonnée parcourue par des sillons correspondant aux cicatrices consécutives à la rupture des follicules ovariens. L'ovaire présente :

- 2 faces : latérale et médiale.
- 2 bords : postérieur (libre) et antérieur (mésovarique).
- 2 extrémités : supérieure (tubaire) et inférieure (utérine).

2.3 Consistance et mesures :

L'ovaire est ferme et pèse 6 à 8g chez l'adulte et 1 à 2g après la ménopause. Il mesure environ chez l'adulte 1 cm d'épaisseur, 2 cm de largeur et 4 cm de longueur.

Il double ou triple de volume durant l'ovulation.

2.4 Moyens de fixité :

Les ovaires sont maintenus par 3 ligaments :

- Ligament lombo-ovarique (Suspenseur de l'ovaire) : Le plus important, accompagne les vaisseaux ovariens de la région lombaire et se termine sur l'extrémité tubaire de l'ovaire.
- Ligament utéro-ovarique (Ligament propre de l'ovaire) : Tendue de la corne utérine au pôle utérin de l'ovaire.
- Ligament tubo-ovarien (Infundibulo-ovarique) : Tendue de l'extrémité tubaire de l'ovaire au pavillon de la trompe.

Et le mésovarium qui unit l'ovaire au feuillet postérieur du ligament large et contenant le pédicule vasculo-nerveux de l'ovaire.

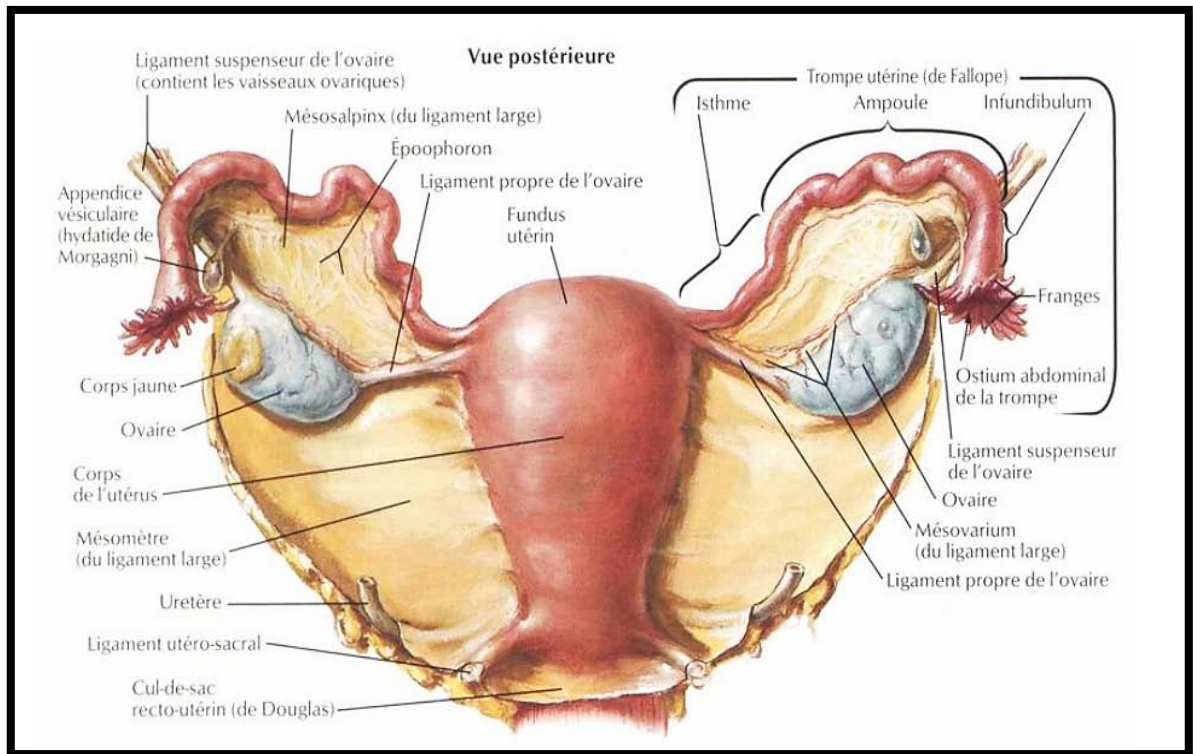


Figure 36 : Vue postérieure de l'utérus et des annexes montrant les moyens de fixité ligamentaires de l'ovaire. (7)

2.5 Rapports :

a. Face latérale :

Chez la nullipare : Elle répond à la fosse ovarique définie par :

- En arrière : Les vaisseaux iliaques internes et l'uretère.
- En avant : L'attache pelvienne du ligament large.
- En haut : Les vaisseaux iliaques externes.
- En bas : L'origine des artères ombilicales et utérines.

Chez la multipare : Répond à la fosse infra-ovarique limitée par :

- En arrière : Le sacrum.
- En avant : L'uretère et l'artère utérine.
- En bas : Le bord supérieur du muscle piriforme.

b. Face médiale :

Souvent recouverte par le méso-salpinx. Elle répond à la trompe, au ligament utéro ovarien et à l'utérus.

Par l'intermédiaire du méso-salpinx, elle répond :

- À droite, aux anses grêles, au caecum et à l'appendice.
- À gauche, au côlon sigmoïde.

c. Bord mésovarique :

Il présente le hile de l'ovaire et donne insertion au mésovarium. Il est longé par les arcades vasculaires infra-ovariques.

d. Bord libre :

Il est parfois longé par la frange ovarique.

e. Extrémité tubaire :

Elle est proche des vaisseaux iliaques externes et donne insertion au ligament suspenseur de l'ovaire.

f. Extrémité utérine :

Elle est proche de l'utérus et donne insertion au ligament propre de l'ovaire.

2.6 Vascularisation et innervation :

Les vaisseaux sont situés dans le mésovarium où ils forment des arcades infra-ovariques.

a. Artères :

La vascularisation artérielle des ovaires est principalement assurée par l'artère ovarique et l'artère utérine.

a.1. Artère ovarique :

Nait de la face antérieure de l'aorte entre L1 et L3, elle quitte l'aorte et surcroise à droite la VCI et à gauche le muscle grand psoas, passe en avant de l'uretère et descend dans le ligament suspenseur de l'ovaire. Au niveau du détroit supérieur, elle croise les vaisseaux iliaques et pénètre le ligament large. Elle se termine au niveau de l'extrémité tubaire de l'ovaire où elle se divise en 2 branches : tubaire et ovarienne qui s'anastomosent avec les branches homonymes de l'utérine.

a.2. Artère utérine :

Branche de l'hypogastre, elle se termine au niveau de la corne utérine en donnant 3 rameaux : le rameau du fond utérin, le rameau ovarique et le rameau tubaire.

Les 2 vascularisations s'anastomosent en une arcade anastomotique en regard du mésosarium.

b. Veines :

Le drainage veineux est assuré par les veines ovariques. Les veinules ovariques se drainent dans le plexus veineux méso-ovarique qui est principalement donné par les veines ovariques. La veine ovarique se jette :

- A droite : dans la VCI
- A gauche : dans la veine rénale gauche

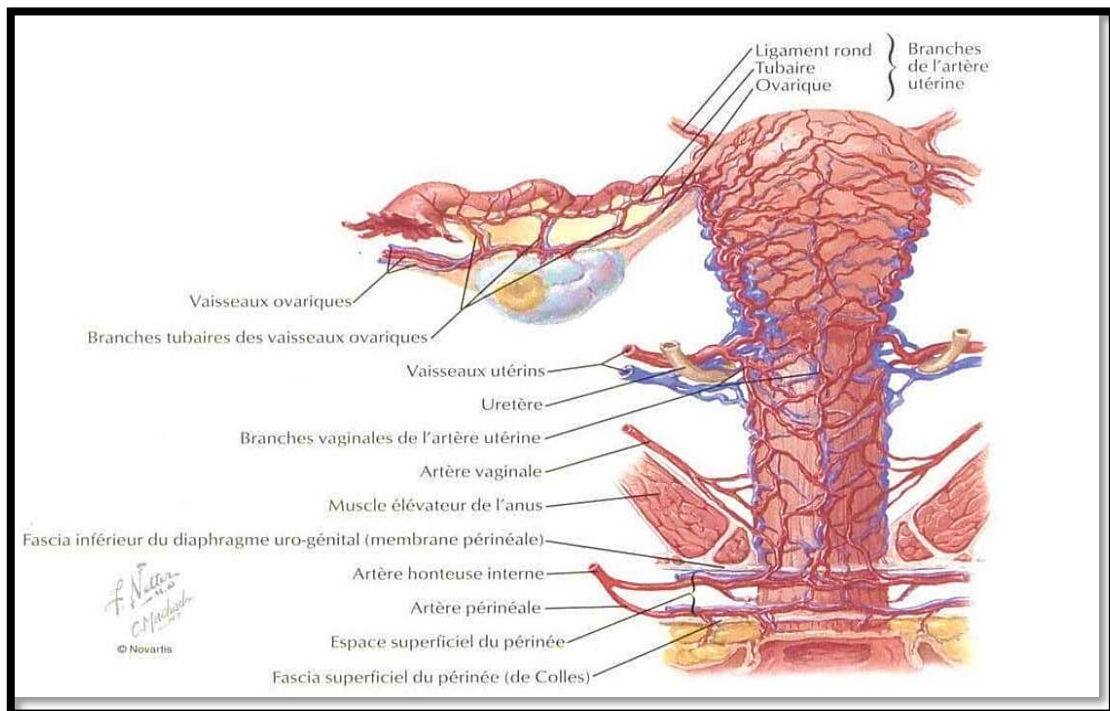


Figure 37 : Vascularisation de l'ovaire (7)

c. Lymphatiques :

Le drainage lymphatique assuré par le plexus méso-ovarique et se draine :

- A droite : Dans les ganglions latéro et pré-caves.
- A gauche : Dans les ganglions latéro et pré-aortiques.

d. Nerfs :

Les nerfs proviennent du plexus ovarique satellite de l'artère ovarique.

3. Rappel histologique :

3.1. Organisation générale :(8)

L'ovaire est constitué de deux zones : une zone centrale en liaison avec le hile : la médulla ; et une zone périphérique : le cortex, qui peut représenter les deux tiers de l'organe chez la femme adulte.

➤ 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.

➤ 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.

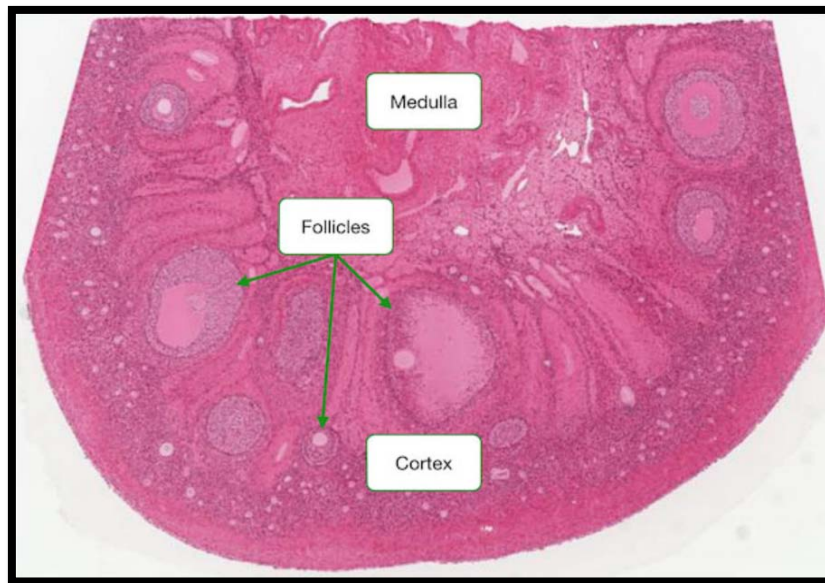


Figure 38 : Coupe histologique d'un ovaire normal visualisant la médulla et le cortex avec des follicules à différents stades de développement.(9)

3.2. Folliculogénèse : (10)

Elle décrit le cheminement du follicule, depuis le moment où il entre en croissance jusqu'à l'ovulation ou l'involution. Au cours de son développement, le follicule devient de plus en plus réceptif aux hormones gonadotropes. La croissance folliculaire débute avant la naissance.

➤ 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.

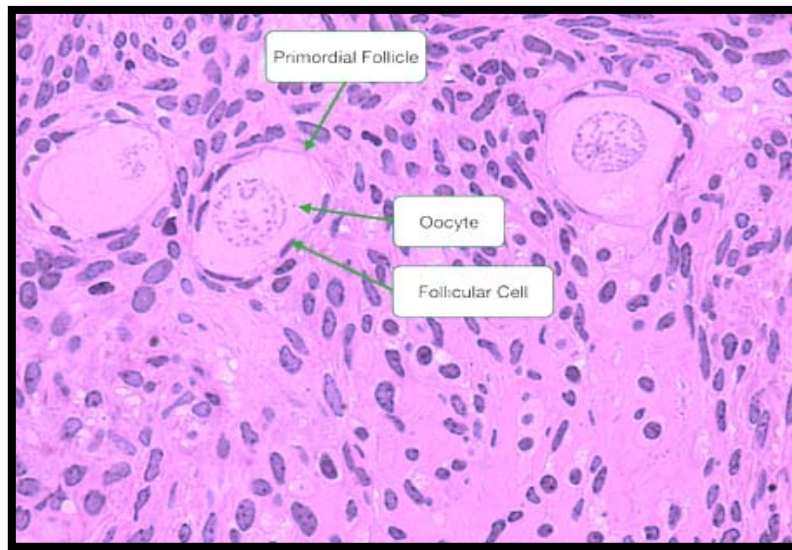


Figure 39 : Follicule primordial.(9)

➤ **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.

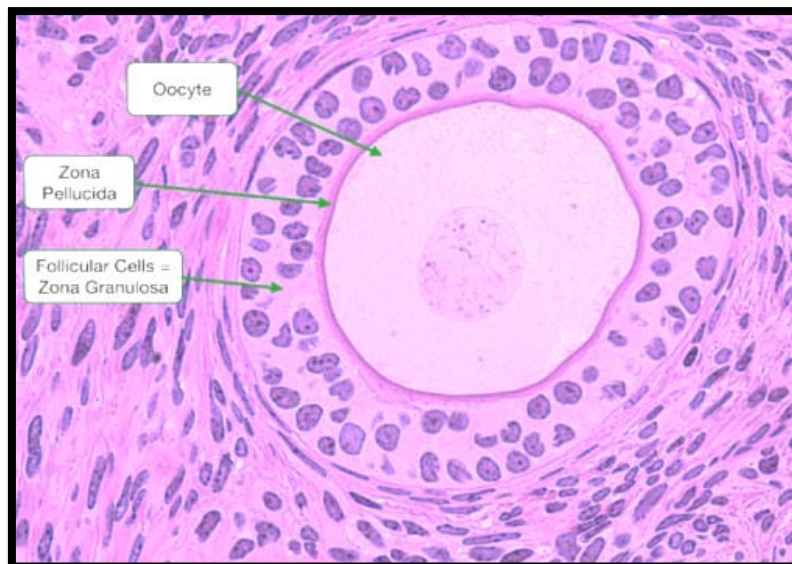


Figure 40 : Follicule primaire.(9)

➤ 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.

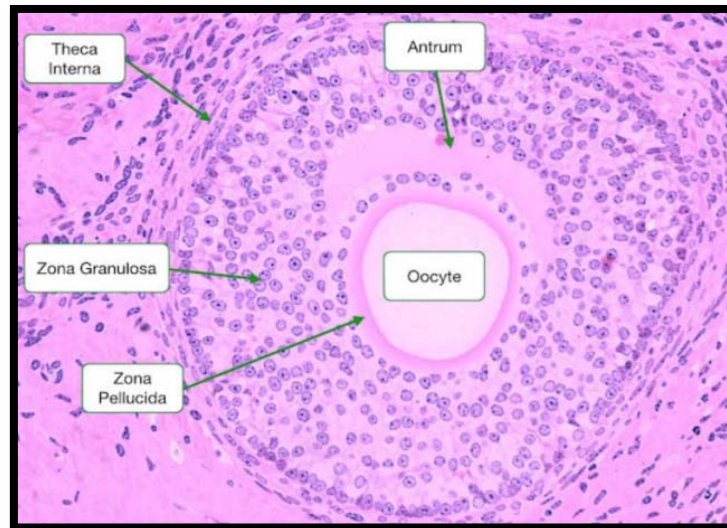


Figure 41 : Follicule secondaire.(9)

➤ 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.

➤ 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.

A l'ovulation (14^{ème} J du cycle), le follicule de Graaf va permettre l'expulsion de l'ovocyte : L'ovocyte I va rompre son attache avec le cumulus et terminer sa division méiotique devenant ovocyte II.

Après rupture de la paroi folliculaire et de l'épithélium ovarien, l'ovocyte II va être propulsé dans la cavité péritonéale pour ensuite être capté par le pavillon de la trompe de Fallope.

L'ovulation marque la fin de la phase folliculaire du fonctionnement de l'ovaire.

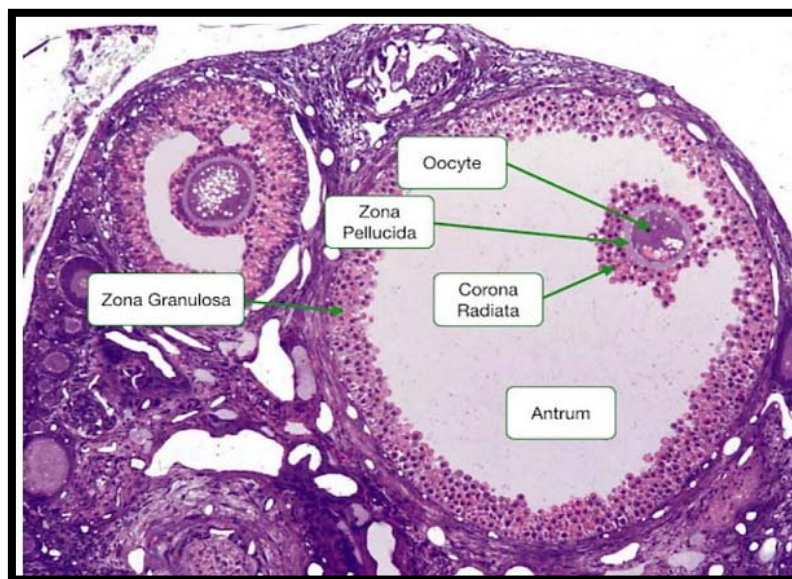


Figure 42 : Follicule de Graaf.(9)

➤ **Corps jaune :**

Après l'ovulation, la paroi folliculaire rompue se transforme en corps jaune ; Glande endocrine dont les sécrétions sont essentiellement progesténiques résultante de la lutéinisation des cellules de la granulosa.

L'ancienne cavité folliculaire se colmate par un exsudat séro-fibrineux.

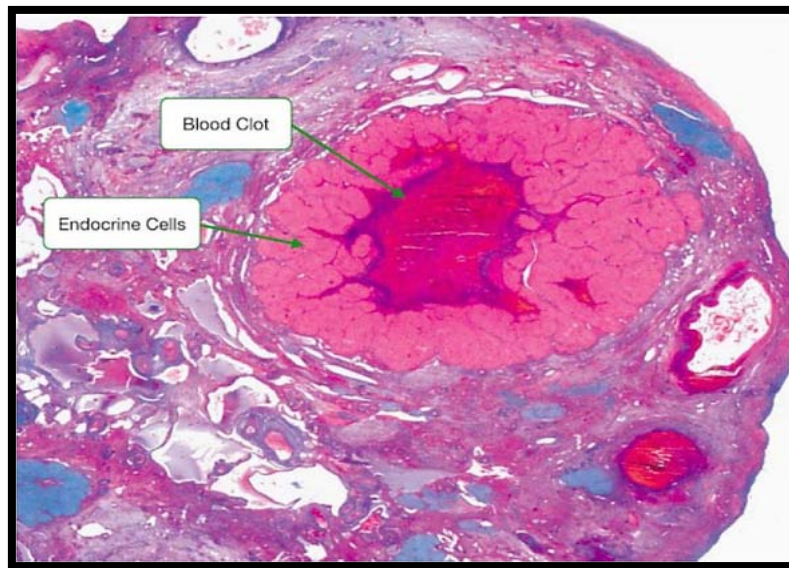


Figure 43 : Corps jaune.(9)

➤ **Corpus albicans :**

Nodule fibreux constitué d'une masse collagène blanchâtre en macroscopie (d'où son nom corps blanc) résultant de l'involution du corps jaune en quelques jours en l'absence de gestation. Le corps blanc persiste de nombreux mois dans l'ovaire sous forme de cicatrices conjonctives aux limites bien nettes.

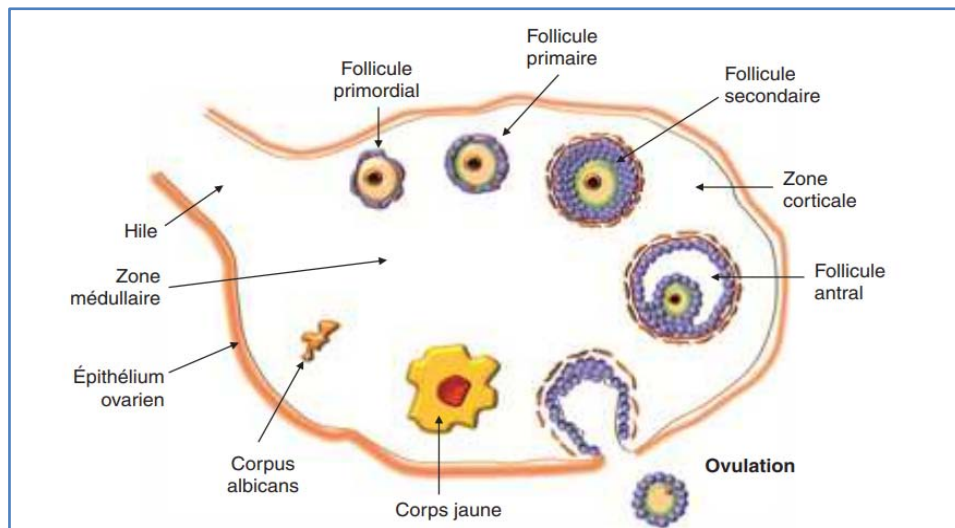


Figure 44 : Evolution du follicule ovarien.(11)

4. Cancérogénèse ovarienne :

Le cancer de l'ovaire se développe dans la cavité abdomino-pelvienne et dès le début les deux ovaires sont atteints dans 25% des cas. La situation particulière de l'ovaire sans séreuse propre dans la cavité péritonéale fait que les tumeurs ovariennes libèrent très vite leurs cellules néoplasiques. Ces cellules desquamées, souvent par amas, vont circuler en fonction de la cinétique du liquide péritonéal et se greffer sur les parois par l'intermédiaire du péritoine pariétal ou sur les viscères de la cavité abdominale par l'intermédiaire du péritoine viscéral. Le grand épiploon est le siège de fréquentes greffes néoplasiques qui évoluent de façon autonome, tandis que le péristaltisme intestinal du jéjuno-iléon transporte la maladie cancéreuse dans tous les recoins de l'abdomen et du pelvis.

Cette évolution naturelle intrapéritonéale ne doit pas faire négliger l'éventuelle évolution rétropéritonéale lymphophile, donc le risque d'une atteinte ganglionnaire suivant les axes veineux lombo-ovariens vers les ganglions lombo-aortiques d'une part et les ganglions latéro-pelviens d'autre part(12).

Plusieurs théories de carcinogénèse ovarienne ont été proposées en mettant l'accent sur l'ovaire lui-même et son épithélium de surface, aux rôles fonctionnels complexes et doués de propriétés de plasticité et de différenciation.

De nouvelles théories basées sur des études immunohistochimiques et moléculaires se développent en insistant sur la trompe de Fallope qui aurait un rôle prépondérant dans la genèse du cancer de l'ovaire (13).

4.1. Risque génétique :

Le risque dans la population générale de cancer de l'ovaire est de 1,4 à 1,7 %, le risque en cas de prédisposition génétique passe à 5 % (un antécédent au premier degré) et à 8 % (deux antécédents au premier degré). De plus, dans ce groupe, les patientes développeront leur cancer dix ans plutôt que dans la population générale où l'âge moyen de survenue est de 59 ans (14).

Il s'agira volontiers de femmes jeunes, âgées de moins de 50 ans, pouvant développer plusieurs cancers (ovaire et sein, ovaire et côlon), et ayant des apparentés du premier degré atteints d'un cancer de l'ovaire, du sein, du côlon ou de l'endomètre ; le diagnostic de forme familiale de cancer de l'ovaire peut être évoqué si, dans une même branche familiale, on observe trois cas de cancer de l'ovaire ou de cancer de l'ovaire et du sein (15,16).

Par ailleurs, le risque global du cancer de l'ovaire oscille entre 28 à 60 % en cas de mutation BRCA 1, et entre 11 à 27 % en cas de mutation BRCA 2(15).

Les gènes BRCA 1 et 2 ont des rôles clés dans la signalisation et la réparation de l'ADN (17).

Le TP 53 est quant à lui un gène suppresseur de tumeur qui intervient directement dans l'apoptose. Les mutations BRCA sont source d'instabilité chromosomique, auxquelles s'associe l'inactivation de p53, répondant ainsi à la théorie classique du « two-hits phenomenon » : il faut toujours au moins deux événements pour déclencher le processus de cancérisation. Vont pouvoir s'ajouter diverses mutations somatiques et épigénétiques, hyperméthylation du promoteur BRCA ou encore perte d'hétérozygotie. Ces cellules instables génétiquement échappent à l'apoptose et pourront alors se multiplier (18,19).

A côté de ces cancers de l'ovaire « héréditaires » directement liés aux mutations BRCA1 ou 2, certains auteurs se sont interrogés sur la relation éventuelle entre les cancers de l'ovaire sporadiques (soit 90% des cancers de l'ovaire) et les gènes BRCA 1 et 2 (20).

Effectivement, même si ces deux gènes sont rarement mutés dans les cancers sporadiques, leur fonction est bien souvent altérée (perte d'hétérozygotie LOH, inactivation ou encore hyperméthylation du promoteur concernant jusqu'à 82% des cas en fonction des études) source de perturbations d'expression d'autres gènes (21,22).

Dans tous les cas, même si BRCA ne peut probablement pas expliquer tous les cancers de l'ovaire, il fournit un excellent modèle d'étude de la cancérogenèse ovarienne(23).

4.2. Théorie de l'ovulation incessante :

La fréquence plus importante du cancer de l'ovaire chez les nullipares a émis l'hypothèse que l'ovulation pouvait être à l'origine de la transformation maligne de l'épithélium ovarien (24).

La rupture répétée de la surface de l'ovaire suivie d'une prolifération rapide des cellules épithéliales de surface pour réparer les cicatrices d'ovulation pouvaient en quelque sorte induire la transformation de ces cellules épithéliales.

Certaines observations épidémiologiques humaines sont en faveur de la validité de cette théorie, avec notamment le rôle protecteur de la contraception orale, de la grossesse, et de l'allaitement maternel par inhibition de l'ovulation (25). De même, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque relatif du cancer de l'ovaire augmente significativement entre 2 à 4,5 fois en cas de durée d'ovulation supérieure à 35 ans par rapport aux patientes ayant une vie ovulatoire inférieure à 25 ans (26).

4.3. Hypothèse hormonale :

a. Théorie des gonadotrophines :

Ce mécanisme hormonal s'expliquerait par une hyperstimulation de l'épithélium ovarien de surface par les œstrogènes et/ou leurs précurseurs, sous l'effet d'une concentration élevée et persistante de LH et FSH et après interruption du rétrocontrôle négatif. L'exposition persistante aux gonadotrophines s'accompagnerait secondairement d'une élévation de la concentration en œstrogènes. Cette théorie s'appuie sur la mise en évidence expérimentale de récepteurs aux gonadotrophines au niveau des cellules tumorales (27).

Au niveau moléculaire, des récepteurs à FSH et LH sont présents dans près de 60% des cancers ovariens.

b. Théorie des androgènes :

Les androgènes sont synthétisés par les cellules de la thèque de l'ovaire et sont présents dans le liquide folliculaire. En post-ménopause, l'ovaire conserve sa faculté à produire des androgènes et présente d'ailleurs des récepteurs spécifiques aux androgènes dans des conditions physiologiques (28).

Plusieurs arguments épidémiologiques relient androgène et cancer de l'ovaire :

- La contraception orale est un facteur protecteur du cancer de l'ovaire, peut-être en raison de son rôle dans l'inhibition de la synthèse des androgènes (diminution de la synthèse de testostérone entre 35 à 70%).
- Concentration élevée d'androstènedione chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire.
- Risque élevé chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.
- Risque élevé chez les patientes obèses, l'obésité étant liée à des niveaux élevés d'androgènes.

c. Théorie œstroprogestative :

A l'inverse des œstrogènes, la progestérone a un rôle protecteur du cancer de l'ovaire : toute situation s'accompagnant d'une insuffisance lutéale avec hyperœstrogénie relative serait donc à risque (29).

Cette théorie s'appuie sur les arguments épidémiologiques suivants :

- La grossesse est un facteur protecteur peut-être grâce à la présence de progestérone synthétisée par le placenta (taux multiplié par 10).
- La contraception orale est également un facteur protecteur, et s'accompagne d'une augmentation du taux de progestérone.
- Les cellules tumorales ovariennes présentent des récepteurs spécifiques aux œstrogènes (ER): les œstrogènes stimulent la prolifération tumorale des cellules contenant ces ER. Inversement, la progestérone exercerait un rôle protecteur. (30)

4.4. Théorie de l'inflammation pelvienne chronique :

L'hypothèse de l'inflammation pelvienne chronique a été proposée en se basant sur le rôle protecteur de la ligature tubaire et de l'hystérectomie qui empêchent l'exposition aux germes irritants du tractus génital (31,32), et sur les facteurs de risque représentés par différents agents responsables d'inflammation comme l'endométriose, l'exposition au talc et l'asbestose(33).

Le rôle potentiel de Human Papilloma Virus HPV est décrit. Si l'implication de HPV sur le cancer du col de l'utérus est démontrée, certaines études ont isolé HPV au niveau de l'épithélium de surface de l'ovaire, et HPV16 et 18 ont même été identifiés lors de carcinomes de l'ovaire(34).

4.5. Théorie de l'hyperactivité stromale :

Il est néanmoins difficile de comprendre comment la grossesse et la contraception orale, intéressant la femme jeune, peuvent protéger d'une maladie qui apparaîtra 30 à 40 ans plus tard. Même si l'on peut imaginer un effet résiduel de la contraception sur le taux de gonadotrophines, Cramer et Welch ont proposé que la contraception réduirait l'activité stromale (27). En effet pendant une ovulation normale, l'hyperactivité stromale agit sur la réparation du traumatisme ovulatoire grâce à une prolifération épithéliale. La plupart des cellules stromales entrent ensuite en apoptose. Or, certaines de ces cellules pourraient persister, d'autant plus qu'il y a d'ovulations et favoriser une prolifération épithéliale anarchique.

Cependant, il est probable que la carcinogenèse ovarienne serait la résultante d'un mélange de ces théories. Fleming et al. proposent un modèle de cancérogenèse ovarienne en intégrant les différentes théories (théorie de l'ovulation incessante, théorie de l'inflammation pelvienne chronique, théorie hormonale, théorie de l'hyperactivité stromale) (26).

5. Classification des tumeurs de l'ovaire :

5.1. Classification histologique d'après l'OMS 2020 :(35)

a) Tumeurs épithéliales :

Tumeurs séreuses :

- Tumeurs séreuses bénignes :
 - Cystadénome séreux
 - Adénofibrome séreux
 - Papillome de surface
- Tumeurs séreuses borderline :
 - Tumeur séreuse borderline
- Tumeurs séreuses malignes :
 - Carcinome séreux de bas grade
 - Carcinome séreux de haut grade

 Tumeurs mucineuses :

- Tumeurs mucineuses bénignes :
 - Cystadénome mucineux
 - Adénofibrome mucineux
- Tumeurs mucineuses borderline :
 - Tumeur mucineuse borderline
- Tumeurs mucineuses malignes :
 - Carcinome mucineux

 Tumeurs endométrioides :

- Tumeurs endométrioides bénignes :
 - Cystadénome endométriode
 - Adénofibrome endométriode
- Tumeurs endométrioides borderline :
 - Tumeur endométriode borderline
- Tumeurs endométrioides malignes :
 - Carcinome endométriode

 Tumeurs à cellules claires :

- Tumeurs bénignes à cellules claires :
 - Cystadénome à cellules claires
 - Adénofibrome à cellules claires
- Tumeurs à cellules claires borderline :
 - Tumeur à cellules claires borderline
- Tumeurs malignes à cellules claires :
 - Carcinome à cellules claires

 Tumeurs séromucineuses :

- Tumeurs séromucineuses bénignes :
 - Cystadénome séromucineux

- Adénofibrome séromucineux
- Tumeurs séromucineuses borderline :
 - Tumeur séromucineuse borderline
- Tumeurs séromucineuses malignes :
 - Carcinome séromucineux

✚ **Tumeurs de Brenner :**

- Tumeur de Brenner bénigne
- Tumeur de Brenner borderline
- Tumeur de Brenner maligne

✚ **Autres carcinomes :**

- Adénocarcinome de type mésonéphrique
- Carcinomes indifférenciés et différenciés de l'ovaire
- Carcinosarcome de l'ovaire
- Carcinome à cellules mixtes

b) **Tumeurs mésenchymateuses :**

- Sarcome du stroma endométrial
- Léiomyome
- Léiomyosarcome
- Tumeur des muscles lisses à potentiel malin incertain
- Myxome ovarien

c) **Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses :**

- Adénosarcome de l'ovaire

d) **Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :**

- Tumeurs stromales pures :
 - Fibrome ovarien :
 - Fibrome cellulaire
 - Thécome
 - Thécome lutéinisé associé à une péritonite sclérosante

- Tumeur stromale sclérosante
- Tumeur stromale microkystique
- Tumeur stromale à cellules en bague à chaton
- Tumeur à cellules de Leydig
- Tumeur à cellules stéroïdiennes
- Fibrosarcome
- Tumeurs des cordons sexuels purs :
 - Tumeur de la granulosa de type adulte
 - Tumeur de la granulosa de type juvénile
 - Tumeur à cellules de Sertoli
 - Tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires
- Tumeurs mixtes du stroma et des cordons sexuels :
 - Tumeur à cellules de Sertoli-Leydig :
 - Bien différenciée
 - De différenciation intermédiaire
 - Peu différenciée
 - Rétiforme
 - Tumeur du stroma et des cordons sexuels non spécifiée
 - Gynandroblastome
- e) **Tumeurs des cellules germinales :**
 - Tératome mature de l'ovaire
 - Tératome immature de l'ovaire
 - Dysgerminome
 - Tumeur du sac vitellin
 - Carcinome embryonnaire
 - Choriocarcinome non gestationnel
 - Tumeur mixte des cellules germinales

- **Tératomes monodermiques et tumeurs de type somatique provenant d'un kyste dermoïde :**
 - Strume ovarienne
 - Strume ovarienne, maligne
 - Strume avec carcinoïde
 - Tératome avec transformation maligne
 - Tératome kystique
- **Tumeurs germinales du stroma et des cordons sexuels :**
 - Gonadoblastome
 - Tumeur mixte germinale du stroma et des cordons sexuels
- f) **Tumeurs diverses :**
 - Cystadénome, adénome et adénocarcinome du rete ovarii
 - Tumeur Wolffienne
 - Tumeur solide pseudo-papillaire
 - Carcinome à petites cellules, de type hypercalcémiant
 - Tumeur de Wilms
- g) **Lésions pseudo-tumorales**
- h) **Lésions secondaires (métastases ovariennes)**

5.2. **Classifications TNM et FIGO :(36)**

Les tumeurs malignes de l'ovaire sont classées selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et le système de stadification FIGO.

Profil épidémiologique et anatomo-pathologique des tumeurs non germinales de l'ovaire : Expérience du service d'anatomie pathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV ***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

Figure 45 : Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives (36)

- * :Stade IC
 - IC1 : rupture peropératoire
 - IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface
 - IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
- **:Stade IIIA
 - IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)
 - IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm
 - IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm
 - IIIA2 : extension péritonéale microscopique extra pelvienne ± adénopathies.
- *** :Stade IV ;Cancer de l'ovaire avec métastases à distance
 - IVA : plèvre (cytologie positive)
 - IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

II. Etude épidémiologique :

L'étude épidémiologique des tumeurs de l'ovaire est rendue difficile par la multiplicité des types histologiques.

1. Fréquence :

Les tumeurs de l'ovaire sont relativement fréquentes et le plus souvent bénignes.

Le cancer de l'ovaire est plutôt rare. En revanche, il est caractérisé par un mauvais pronostic à cause de son diagnostic souvent tardif.

En 2020, environ 313 000 nouveaux cas de cancer de l'ovaire ont été enregistrés dans le monde, le plaçant ainsi au 8ème rang des cancers les plus fréquents et au 5ème rang de cause de décès par cancer chez les femmes. (37)

Il existe une disparité dans la répartition mondiale de ce cancer. Son incidence est plus élevée dans les pays développés. (38)

Aux Etats-Unis, 21 410 nouveaux cas ont été rapportés en 2021 et 13 770 décès. (39)

En France, le cancer de l'ovaire est la 9ème cause de cancer chez la femme avec un nombre de nouveaux cas estimé en 2020 à 5320. (40)

Au Maroc, l'incidence du cancer ovarien est voisine de celle retrouvée dans les pays du Maghreb mais elle n'est que la moitié de celle observée en Europe et aux Etats-Unis. (41)

Les tumeurs épithéliales représentent la forme la plus fréquente des tumeurs de l'ovaire avec un pourcentage estimé à 70%, tandis que les tumeurs du stroma et des cordons sexuels sont de faible incidence, ne représentant que 8% de l'ensemble de ces tumeurs.

2. Âge :

Les tumeurs ovariennes peuvent se voir à tout âge de la vie, Cependant plus l'âge augmente plus le risque de tumeur maligne de l'ovaire est élevé.

2.1. Tumeurs épithéliales :

Dans la série de Riad A.(42) portée sur 59 cas de tumeurs épithéliales de l'ovaire, l'âge moyen de diagnostic était de 46 ans avec des extrêmes allant de 18 à 78 ans.

Dans une série de 182 cas de tumeurs épithéliales menée à Casablanca, l'âge moyen était de 48,3 ans (16– 80) (43).

La série de Ateilah H.(44) à Fès rapporte un âge moyen de 45,62 ans.

Ces résultats sont similaires à ceux de notre série où l'on rapporte une moyenne d'âge de 46,5 ans avec un pic de fréquence situé entre 40 et 50 ans.

Tableau VII : Âge moyen de survenue des TEO selon les auteurs.

Auteurs	Nombre de cas	Période d'étude	Âge moyen	Âges extrêmes
Riad A. (Marrakech)(42)	59	2014 – 2018	46	18 – 78
Benhessou H. (Casablanca)(43)	182	2010 – 2012	48,3	16 – 80
Ateilah H. (Fès)(44)	36	2004 – 2007	45,62	27 – 74
Notre série	148	2011 – 2020	46,5	17 – 88

2.2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :

Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma sont des tumeurs rares de l'ovaire qui surviennent généralement au cours des deux à quatre premières décennies de la vie, à l'exception des tumeurs des cellules de la granulosa de l'adulte, qui se caractérisent par une apparition tardive avec un pic d'incidence entre 50 et 55 ans.(45)

- **Tumeurs fibrothécales :**

Ce sont des tumeurs rares, souvent bénignes, appartenant au groupe de tumeurs stromales pures. Elles s'observent surtout entre la 3ème et la 5ème décade.

Une moyenne d'âge de 52,5 ans a été retrouvée par El Ouazzani à Rabat.(46)

Les études de Chechia A. et de Slimani O. en Tunisie ont retrouvé respectivement 46,83 et 45,2 ans. (47,48)

Ce sont des résultats plus ou moins similaires à ceux de notre série portant sur 6 fibrothécomes et 4 fibromes.

Tableau VIII : Âge moyen de survenue des tumeurs fibrothécales selon la littérature.

Auteurs	Nombre de cas	Période d'étude	Âge moyen	Âges extrêmes
El Ouazzani A. (Rabat)(46)	6	1994 – 1999	52,5	42 – 70
Slimani O. (Tunisie)(48)	47	1994 – 2012	45,2	36 – 80
Chechia A. (Tunisie)(47)	12	1994 – 1999	46,83	20 – 70
Notre série	10	2011 – 2020	47,4	32 – 71

- **Les tumeurs stromales sclérosantes :**

Ce sont des tumeurs rares et bénignes. Elles ont tendance à se produire au cours de la deuxième et troisième décennie.

Dans notre série, la moyenne d'âge de diagnostic de ces tumeurs était de 29,3 ans. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Osman Z. en Turquie et de Qureshi A. en Inde.

Une étude sud-coréenne portée sur 9 cas de tumeurs stromales sclérosantes avait retrouvé un âge moyen un peu plus élevé, de 36 ans.

Tableau IX : Âge moyen de survenue de la tumeur stromale sclérosante dans la littérature.

Auteurs	Nombre de cas	Période d'étude	Âge moyen	Âges extrêmes
Osman Z. et al. (Turquie)(49)	14	2000 – 2009	25,2	16 – 54
Park et Kim (Corée du sud)(50)	9	2008 – 2015	36	22 – 59
Qureshi A. et al. (Inde)(51)	16	1998 – 2005	28	23 – 40
Notre série	3	2011 – 2020	29,3	25 – 38

- **Tumeurs de la granulosa :**

Les TGO sont les plus fréquentes des tumeurs appartenant au groupe du stroma et des cordons sexuels.

Dans notre série, nous avons rapporté 9 cas de tumeurs de la granulosa, dont 8 tumeurs adultes et une seule tumeur de type juvénile.

- **Forme adulte :**

La forme adulte survient le plus souvent en péri-ménopause ou peu après la ménopause avec un âge moyen de survenue de 50–54 ans.(52,53)

L'étude de BABAROVIC(54) portée sur 36 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire adulte avait retrouvé un âge moyen de diagnostic de 54,5 ans avec des extrêmes allant de 24 à 84 ans.

Dans une série multicentrique de 369 cas de TGO adultes menée dans différents pays européens, l'âge moyen était de 54 ans (45– 61) (55).

El Mejjad S.(56)avait rapporté un âge moyen de 55,9 ans pour la forme adulte.

La moyenne d'âge des patientes présentant la forme adulte dans notre série qui est de 56,1 ans est comparable à celles rapportées dans les séries étrangères.

Tableau X : Âge moyen de survenue des TGO adultes selon la littérature.

Auteurs	Nombre de cas	Période d'étude	Âge moyen	Âges extrêmes
Babarovic E. (Croatie)(54)	36	1994 – 2012	54,5	24 – 84
Melissa K. et al (Europe)(55)	369	–	54	45 – 61
El Mejjad S. (Marrakech)(56)	9	2010 – 2019	55,9	23 – 75
Notre série	9	2011 – 2020	56,1	23 – 78

➤ **Forme juvénile :**

La forme juvénile survient à un âge plus jeune, le plus souvent avant 10 ans avec un âge moyen de 7–9 ans, d'où son appellation(57).

Dans une étude menée aux états-unis (58) portant sur 42 cas de TGO juvéniles, l'âge moyen était de 9 ans avec des extrêmes allant de la naissance à 27 ans.

Dans l'étude de YE Y.(59) portée sur 7 cas de TGO juvéniles, l'âge moyen de diagnostic était de 18 ans avec des extrêmes allant de 13 jours à 30 ans.

Dans notre série, un seul cas de tumeur de la granulosa juvénile a été enregistré à un âge de 72 ans, ce qui est exceptionnel.

Tableau XI : Âge moyen de survenue des TGO juvéniles selon la littérature.

Auteurs	Nombre de cas	Âge moyen	Âges extrêmes
Harris A. et al (Etats unis)(58)	42	9	0 – 27
Ye Y. (Chine) (59)	7	18	13j – 30
Notre série	1	72	–

3. Facteurs de risque et facteurs protecteurs :

3.1. Statut hormonal :

L'âge d'apparition des premières règles ou l'âge de survenue de la ménopause n'ont pas pu être clairement impliqués comme des facteurs de risque indépendants, tant la genèse de ces tumeurs apparaît multifactorielle (61).

Certaines études ont montré qu'une puberté tardive (≥ 15 ans) est associée à une légère baisse du risque de développer un cancer de l'ovaire (60). D'autres auteurs, en revanche, soutiennent qu'il n'existe aucun lien entre l'âge de puberté et le cancer de l'ovaire (62).

Le postulat de l'influence de l'âge de survenue de la ménopause varie selon l'hypothèse étiologique prise en compte (63). 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 cancer de l'ovaire.

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 (62).

La difficulté à établir un lien évident entre ces deux variables et un risque accru de développement du cancer de l'ovaire vient sans doute du fait que l'étiologie de cette maladie est complexe et regroupe certainement plusieurs aspects des différentes hypothèses émises pour la comprendre (64).

Dans notre série, les femmes ménopausées représentaient 55,4% des patientes présentant une TEO, et 58% des cas diagnostiqués de TSCS.

3.2. Parité :

L'influence de la parité est beaucoup plus uniforme dans la survenue des tumeurs ovariennes. En général, la multiparité réduit le risque, tandis que la nulliparité et la primiparité tardive augmentent le risque du cancer de l'ovaire. (65,66).

Dans notre série de TEO, les multipares représentaient 63,51% des cas. Nos résultats étaient légèrement élevés que ceux de Riad A. (42) et de Benhessou H. (43) ont rapporté respectivement 55,93 % et 51% de femmes multipares.

Tableau XII : Pourcentage des nullipares et des multipares selon les séries.

Auteurs	Nombre de cas	Multipares	Nullipares
Riad A. (42)	59	55,93%	30,5%
Benhessou H. (43)	182	51%	38%
Notre série	148	63,51%	21,62%

Dans notre série de TSCS, les multipares représentaient une majorité de 75% des cas.

3.3. La prédisposition génétique :

Environ 90 % des cancers ovariens sont sporadiques (67). Ils retrouvent leur genèse le plus souvent dans la perte de gènes suppresseurs de tumeurs ou dans le gain d'un oncogène. Les formes héréditaires des cancers de l'ovaire représentent 5 % à 10 % des cas : elles se regroupent pour une part sous la forme de carcinomes épithéliaux seuls ou associés à des cancers du sein (Breast Research Cancer Antigen BRCA 1 et 2), et d'autre part dans le cadre d'un syndrome associant des cancers du côlon ou de l'endomètre (syndrome de Lynch). Ces deux maladies sont caractérisées par une transmission autosomique dominante, avec une forte pénétrance. En dehors de ces deux syndromes, un antécédent personnel de cancer du sein ou familial de cancer de l'ovaire est associé à un risque accru de 3 à 5.

3.4. Contraception oestroprogestative :

L'effet protecteur des oestroprogestatifs sur le risque de survenue d'un cancer ovarien est connu depuis longtemps. Il s'explique par la baisse du nombre d'ovulations et de l'effet mutagène des proliférations cellulaires engendrées, la baisse du taux circulant des gonadotrophines, facteur de risque notamment en péri-ménopause, et le rôle bénéfique de la progestérone. En effet, certaines études ont observé un effet apoptotique de la progestérone sur des cellules ovariennes malignes humaines. Chez les femmes non porteuses de mutations BRCA, le risque relatif est de

0,4 % à 0,6 % après cinq ans de prise, avec une diminution du risque de 6 % à chaque année supplémentaire(68,69). Comme pour la grossesse, l'effet protecteur des oestroprogestatifs ne concerne que les tumeurs épithéliales non mucineuses.

3.5. Infertilité et inducteurs de l'ovulation :

L'infertilité est un facteur de risque. Le risque relatif de développer un carcinome ovarien pour une femme infertile depuis plus de cinq ans est de 2,7 % par rapport à une femme déclarant une grossesse en moins d'un an de tentatives (33).

Concernant les inducteurs de l'ovulation, une augmentation du risque était retrouvée dans les années 1990 (70). Les données récentes se montrent plus rassurantes (71). Cependant, des incertitudes demeurent sur le citrate de clomiphène pour lequel un surrisque de cancer utérin et mammaire est évoqué, en absence d'association démontrée avec le cancer ovarien (72).

3.6. Syndrome des ovaires polykystiques :

Son implication est évoquée dans différentes études. L'étiopathogénie est discutée : sur risque lié au syndrome par l'augmentation des concentrations ovariennes locales d'hormones stéroïdiennes et de facteurs de croissance type EGF ou IGF ; effet iatrogène des traitements inducteurs de l'ovulation prescrits dans cette indication. Les résultats des études sont discordants, certaines rapportant un risque relatif de 2,5, d'autres ne retrouvant pas d'association (73,74).

3.7. Endométriose :

L'endométriose touche 5 % à 15 % des femmes en période d'activité hormonale. Des études ont montré un lien entre la présence d'endométriose et la survenue d'un cancer de l'ovaire, principalement de type endométroïde et à cellules claires. La fréquence de survenue varie de 0,7 % à 8 % (75). L'augmentation du risque est d'autant plus importante que l'endométriose s'associe à une infertilité primaire.

3.8. Facteurs généraux et environnementaux :

a. 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. (66)

b. Tabac :

Les femmes fumeuses régulières ont un risque accru de développer une tumeur mucineuse, mais l'implication du tabac sur les autres types histologiques de tumeurs invasives et à malignité atténuée n'est pas établie(66).

3.9. Hystérectomie, ligature tubaire :

Les femmes ayant eu une ligature tubaire ont un risque diminué de cancer ovarien de 32% à 39%, indépendamment de l'effet bénéfique de la grossesse, de l'allaitement et de la contraception oestroprogestative. Certains auteurs ont suggéré l'hypothèse de l'origine tubaire de certains cancers de l'ovaire(76) . Cet effet protecteur se retrouve notamment chez les porteuses de mutations BRCA1. Les explications physiopathologiques sont nombreuses : diminution de la vascularisation ovarienne, diminution du risque inflammatoire ovarien par voie rétrograde, diminution de l'ascension vers l'ovaire d'agents potentiellement cancérigènes comme le talc, l'amiante et les gels contraceptifs.

III. 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. A l'inverse, les cancers de l'ovaire, malgré leur caractère agressif, restent habituellement silencieux jusqu'à un stade évolué(77).

1. Syndrome tumoral :

Commun à toutes les tumeurs ovariennes.

1.1. Douleur abdomino-pelvienne :

C'est le motif de consultation 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 (78).

Zilfi W. (79) rapporte ce signe chez 84,8 % des cas d'une série de 153 cas de tumeurs ovariennes, tout type confondu.

Dans l'étude de Ryad S.(80), ce signe a été retrouvé dans 71,69 % des cas sur une série de 159 cas de tumeurs ovariennes.

Dans notre série, La douleur a été le signe clinique le plus fréquent au moment du diagnostic chez respectivement 60,81% et 75% des cas de tumeurs épithéliales et des tumeurs du stroma et des cordons sexuels, seule ou en association avec d'autres symptômes.

1.2. Distension abdominale :

Elle est la résultante d'une ascite ou d'un volume important de la tumeur.

Zilfi W. (79) rapporte l'existence d'une augmentation du volume de l'abdomen dans 28,1 % des tumeurs ovariennes. Houlali A. (81) a retrouvé ce signe chez 52,9 % des cas.

Notre étude a retrouvé ce signe comme révélateur chez respectivement 41,21% et 41,6% des cas de tumeurs épithéliales et des tumeurs du stroma et des cordons sexuels.

2. Syndrome endocrinien :(82)

Le syndrome endocrinien est dû à la sécrétion d'oestrogènes ou d'androgènes par la composante stromale des ovaires. Il se manifeste par des signes fonctionnels liés soit à une hyperoestrogénie, notamment une puberté précoce chez les filles prépubères, desménométrorragies chez les femmes ménopausées ou en âge de procréer ; soit à une hyperandrogénie, celle-ci est responsable d'un syndrome de virilisation : calvitie, hirsutisme et perte de la silhouette féminine.

Les tumeurs du stroma et des cordons sexuels sont les tumeurs endocrines les plus courantes de l'ovaire. L'hyperestrogénie est généralement causée par les tumeurs des cellules de la granulosa et les thécomes, tandis que les patientes atteintes de tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig et de tumeurs à cellules de Leydig présentent un syndrome de virilisation (hyperandrogénie).

Les tumeurs moins courantes pouvant être associées à des manifestations cliniques d'hyperoestrogénie ou d'hyperandrogénie comprennent : le cystadénome mucineux, la tumeur de Brenner, les tumeurs germinales telles que les kystes dermoïdes, les tumeurs carcinoïdes ; et les métastases.

Dans notre série, des troubles du cycle menstruel à type de métrorragies sont constatés chez 12,83% des cas de TEO, ce qui est comparable aux résultats de Riad A. qui a rapporté ce signe chez 15% des cas.

Ce signe était plus marqué dans le groupe des TSCS, il a été retrouvé chez 20,83% des cas. Ceci pourrait s'expliquer par le caractère endocrinien de cette catégorie de tumeurs.

3. Altération de l'état général :

L'altération de l'état général (AEG) peut révéler une tumeur maligne, le plus souvent à un stade avancé.

Houlali A. (81) rapporte 14,7 % des cas d'AEG, alors que Zilfi W. (79) rapporte ce signe chez 18 % des cas. Dans notre série, 9,45% et 12,5% des cas respectifs de TEO et de TSCS ont présenté une altération de l'état général.

4. Formes compliquées :

4.1. Hémorragie intra-tumorale :

Elle se manifeste par une douleur pelvienne latéralisée d'installation brutale. Le toucher vaginal peut palper une masse latéro-utérine douloureuse.

L'hémorragie intra tumorale s'associe souvent à la torsion réalisant un tableau d'épanchement péritonéal avec des signes de choc, imposant une laparotomie en urgence(78).

4.2. Torsion d'annexe :

C'est la complication la plus fréquente. Elle se manifeste soit par un tableau aigu (douleur abdominale vive avec météorisme et état de choc) imposant la laparotomie, soit par un tableau subaigu (crises douloureuses pelviennes spontanément résolutive)(83).

Le toucher vaginal décèle une masse latéro-utérine très douloureuse. La torsion survient dans 10% des kystes de l'ovaire, beaucoup d'entre elles sont de constatation opératoire (84).

Houlali A. (81) et Zilfi W. (79) rapportent respectivement 2,9 % et 4,5 %. Dans notre série, 3 cas de TEO soit 2,02% sont découverts à la suite d'une torsion aigue.

Aucun cas de TSCS n'a été révélé par cette complication.

4.3. Syndrome compressif :

Il s'agit des signes de compression ou d'envahissement urinaires (pollakiurie, dysurie), digestifs (constipation, occlusion) ou veineux (œdème d'un membre inférieur, phlébite, sciatalgie).

Dans notre étude, nous avons observé ces signes de compression chez 13 cas de TEO soit 8,78%, et 2 cas de TSCS intéressant 2 tumeurs de la granulosa soit 8,3%. Elles sont à type de Constipation et de troubles urinaires. Nos résultats concordent aux données de Zilfi W. (79) qui a constaté des signes compressifs chez 10,3 % des cas.

5. Découverte fortuite :

Les masses annexielles bénignes ou malignes restent longtemps asymptomatiques et peuvent être 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 pour cela des auteurs recommandent un examen gynécologique tous les 6 mois ou tous les ans pour toute femme âgée de plus de 35 ans (85).

Dans notre étude, 4,5 % des cas de TEO étaient découverts fortuitement. Nos résultats concordent avec ceux de Riad A. (42) qui a retrouvé 3,39 % des cas de découverte fortuite.

Au total, à la suite de la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature, on constate que les tumeurs ovariennes sont révélées le plus souvent par des douleurs pelviennes ou par une distension abdominale.

IV. Examens paracliniques :

Les examens complémentaires sont réalisés dans un but diagnostic, pour confirmer l'origine ovarienne d'une masse pelvienne et d'apprécier son extension, permettant ainsi d'estimer le pronostic et de guider la prise en charge.

1. Imagerie :

1.1. Echographie :

L'échographie pelvienne est l'examen de première intention pour la détection et la caractérisation initiale des tumeurs ovariennes. C'est un véritable prolongement de l'examen clinique.

Cet examen doit comprendre une étude sus-pubienne, une étude endovaginale complétée par une étude Doppler. Le niveau d'expertise requis est important puisqu'il peut déterminer à lui seul la qualité de la prise en charge thérapeutique ultérieure des patientes.(86)

L'échographique possède une spécificité de 80 % et une sensibilité de 90 % dans l'exploration des masses ovarienne, rendant cet examen le « gold standard » diagnostique actuel ;

néanmoins seules 50 % des masses sont facilement identifiables grâce à l'échographie doppler. La concordance échographie/histologie se situe aux alentours de 70 à 80 %.(87)

A. Analyse sémiologique des tumeurs de l'ovaire :(88)

- **La paroi** : Elle est suivie attentivement sur tout le pourtour du kyste et est classée en « régulière » ou « irrégulière ».
- **Le contenu intrakystique** : Il peut être « anéchogène », « à niveau liquide », « mixte » ou « hétérogène ».
- **La présence de végétations** : Leur nombre, leur forme et leur dimension : on mesurera la base et la hauteur de la végétation la plus grande ainsi que sa vascularisation.
- **La locularité du kyste** : Un kyste uniloculaire liquidien est un kyste sans cloison, sans végétation, sans zone solide. Un kyste multiloculaire liquidien est un kyste contenant des septas mais sans zone solide mesurable et sans composante papillaire. Ainsi le nombre de locules et de septa est dénombré et inscrit dans l'analyse du kyste. Enfin, les kystes multiloculaires mixtes, où la structure tissulaire est quantifiable et les composantes papillaires éventuelles.
- **La vascularisation** : L'analyse Doppler est semi-quantitative et subjective et permet d'établir un score qui prend en compte la vascularisation globale dans les parois, les septas et les végétations.
- **L'ascite** : Elle n'est pas non plus spécifique, se quantifie dans le cul-de-sac de Douglas dans sa plus grande hauteur, son absence ne préjuge pas non plus de la malignité de la tumeur.

Ces éléments échographiques d'orientation permettent d'établir des arguments évocateurs de la bénignité ou la malignité d'une tumeur ovarienne. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau XIII : Eléments d'orientation échographique vers la bénignité ou la malignité d'une tumeur ovarienne :

Les critères	Plutôt bénin	Plutôt malin
Localisation	Unilatérale	Bilatérale
Taille	≤ 5 cm	≥ 10 cm
Rapport liquide/solide	Prédominance liquidienne	Prédominance solide
Liquide	Anéchogène, d'�chog�nit� homogène ou variable à court terme (hémorrhagie)	Echog�nit� inhomogène stable dans le temps
Paroi	Fine	Epaiss�
Contours	Bien limités	Mal limités
Uni ou multiloculaire	Uniloculaire	Multiloculaire
Cloisons	Fines souples linéaires	Epaisses > � 3 mm rigides
Direction des cloisons	Direction harmonieuse	Angulations brutales
Végétations	Absentes	Présentes
Ombre acoustique sans calcification	Présent	Absent
Calcifications	Possibles	Absentes en règle
Ascite	Absente	Présente
Vascularisation	Hypovascularisation	Hypervascularisation
Métastase	Absente	Présente

B. Aspect échographique selon le type histologique :(89)

a. Cystadénomes :

Les cystadénomes séreux mesurent en moyenne 50 mm (20   150 mm). Ils sont liquidien, anéchogènes et homogènes dans 95 % des cas, et très souvent uniloculaires (trois quarts 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  chos.

Les cystadénofibromes séreux ressemblent aux cystadénomes séreux, 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 hétérogénité. Il n'y a pas de possibilité de différencier les végétations bénignes des végétations malignes en échographie, ce

qui rend difficile parfois le diagnostic différentiel avec un cancer (un cystadénofibrome sur quatre est considéré comme suspect à l'échographie).

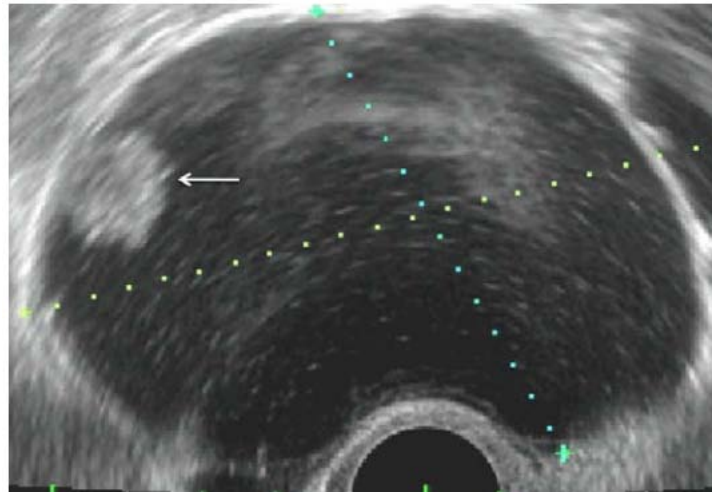


Figure 46: Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec une formation papillaire intrakystique (flèche) chez une patiente de 54 ans. Cystadénofibrome kystique (bénin) sur la pièce opératoire.(90)

Les cystadénomes mucineux sont plus volumineux avec un grand axe de 80 mm en moyenne (20 à 200 mm). Dans plus de la moitié des cas, on retrouve une échogénicité classique dite de « bas niveau ». C'est un fond noir (anéchoïque) dans lequel on distingue de très fines particules échogènes, caractéristiques de la mucine.

Parmi tous les types de tumeurs, les kystes mucineux sont ceux qui sont les plus fréquemment multiloculaires (50 %). L'aspect des cloisons regroupées parfois dans une partie du kyste et formant des micro-logettes en « nid-d'abeilles » n'est pas spécifique. Il est important d'apprécier l'épaisseur et la souplesse des cloisons ; une épaisseur de plus de 3 mm et une certaine rigidité sont des critères orientant vers la malignité. Comme pour les kystes séreux, la présence de végétation ou de composante solide est très rare (6 %) et peut apparaître comme un élément suspect.

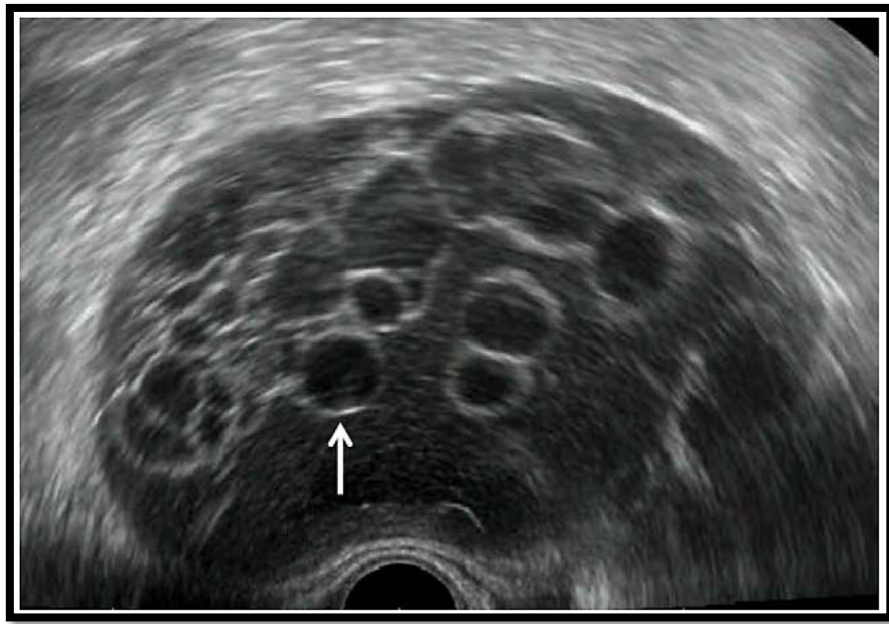


Figure 47 :Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec des vésicules intrakystiques (flèche), chez une patiente de 48 ans. Cystadénome mucineux (bénin) sur la pièce opératoire.(90)

Les kystes endométrioides sont pour 50 % typiques uniloculaires ou pauci-loculaires 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.

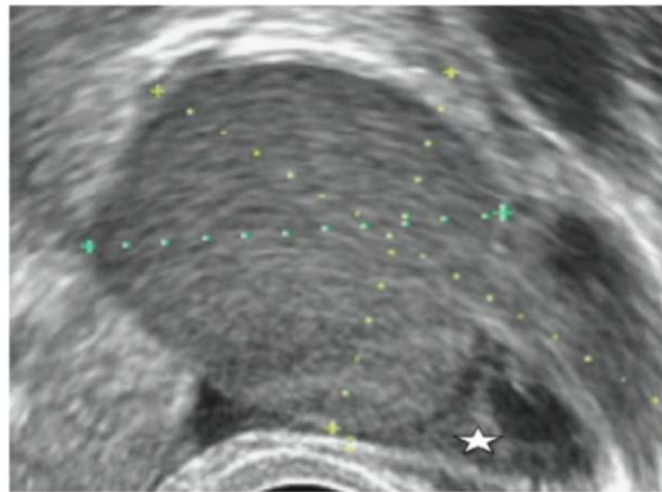


Figure 48 :Échographie par voie endovaginale. Kyste ovarien complexe, avec un contenu hyperéchogène, dit en « verre dépoli », très évocateur d'un endométriome, chez une patiente de 32 ans, connue pour endométriose. Étoile : ovaire. (90)

Le tératome mature (kyste dermoïde) est la tumeur bénigne ovarienne la plus fréquente. Ces kystes sont bilatéraux dans près de 14 % des cas. Du fait de sa composition en différents tissus, son aspect échographique est très variable et souvent complexe. Une composante graisseuse signe le diagnostic et apparaît comme une zone hyperéchogène, un kyste qui contient de multiples échos ou un kyste avec un niveau. L'IRM a une sensibilité et une spécificité de 100 % pour le diagnostic d'une composante graisseuse dans une lésion ovarienne. Bien que la mise en évidence d'une composante graisseuse confirme le tératome, le caractère bénin de celui-ci, tératome mature (ou kyste dermoïde), ne peut être que supposé.

Les tumeurs de la granulosa sont des larges masses Les tumeurs de la granulosa multiloculaires solides avec une échogénicité hétérogène dans le tissu solide. Elles s'accompagnent d'un état hyperoestrogénique responsable d'un épaissement de l'endomètre qui doit orienter vers le diagnostic. Il existe fréquemment des composantes hémorragiques qui augmentent la vascularisation. (91)

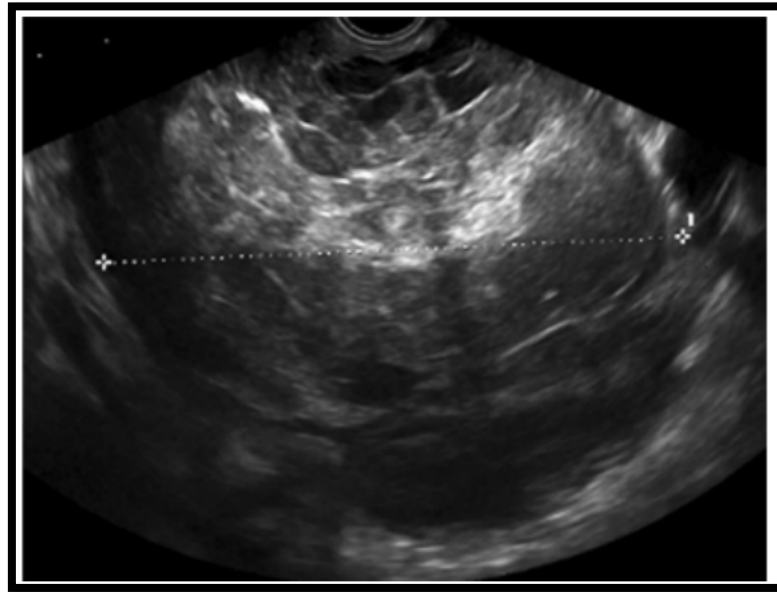


Figure 49:Image échographique d'une TGO stade la chez une femme âgée de 52 ans ménopausée présentant une distension abdominale comme seule symptôme, on note une masse solide de 17cm avec échogénicité hétérogène du tissu solide donnant l'impression d'une nécrose.(89)

Les tumeurs fibrothécales sont solides et plutôt échogènes. Il arrive qu'il existe de façon contiguë une partie kystique. Leurs formes sont rondes, ovales, ou lobulées. Les fibrothécomes sont homogènes et mobiles. La principale difficulté à l'échographie est de les distinguer des myomes utérins sous-séreux pédiculés latéralisés. La vascularisation intratumorale reste pauvre. Lorsque la vascularisation est plus intense et qu'il existe un épanchement du douglas (syndrome de Demons-Meigs), le tableau évoque à tort une pathologie maligne.

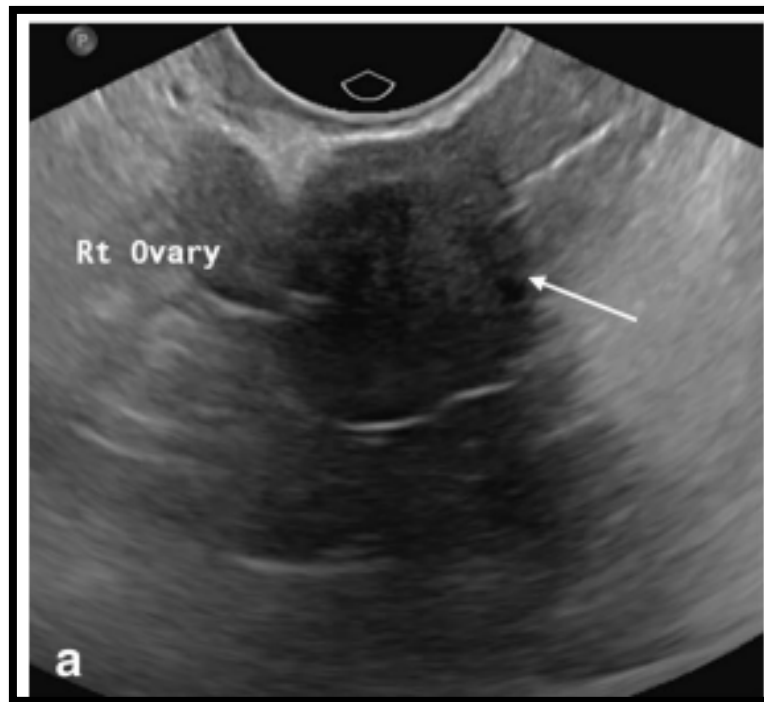


Figure 50: Une femme de 65 ans avec un fibrome ovarien. L'image échographique du pelvis (a) montre une masse solide hypoéchogène de l'ovaire droit.(89)

Les tumeurs de Sertoli-Leydig : La quasi-totalité des tumeurs a une composante solide et deux tiers sont purement solides. Une composante histologique hétérologue ou rétiforme peut ajouter un caractère kystique à ces tumeurs. Plutôt de petite taille, elles sont pratiquement toujours unilatérales. Au Doppler, ces tumeurs apparaissent richement vascularisées avec un flux central de basse résistance.

C. Aspect échographique des tumeurs malignes :

Elles ont en principe une forte composante tissulaire des contours irréguliers, des cloisons, des végétations intra- ou extramurales, une lame d'ascite.

Actuellement, seul un faisceau d'arguments permet d'évoquer la malignité. L'analyse univariée de la plus large étude sur le sujet montre que les paramètres échographiques choisis permettent tous d'aider à différencier le bénin du malin, mais qu'aucun ne peut le faire seul.

Les paramètres échographiques en faveur de la malignité classiquement admis sont: (92)

- Le volume de la tumeur ;
- Des parois ou des cloisons épaisses et irrégulières ;
- Des végétations endo ou exokystiques ;
- La bilatéralité ;
- La présence d'une ascite.

Le risque de cancer augmente d'autant plus lorsque ces signes sont associés.

Il est à noter que la recherche de tissu ovarien normal dans la partie adjacente au kyste paraît intéressante. En cas d'absence de tissu ovarien normal, la malignité est diagnostiquée avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 76 %. C'est le signe du croissant ovarien ou ovarian crescent sign. (93)

Il est établi que la vascularisation des cancers ovariens est plutôt centrale (dans 90 % des cas). La localisation centrale du Doppler est un des paramètres les plus significatifs dans la distinction bénin/malin. Ainsi les tumeurs malignes ayant une néoangiogenèse plus importante, le flux Doppler est plus important.(94)

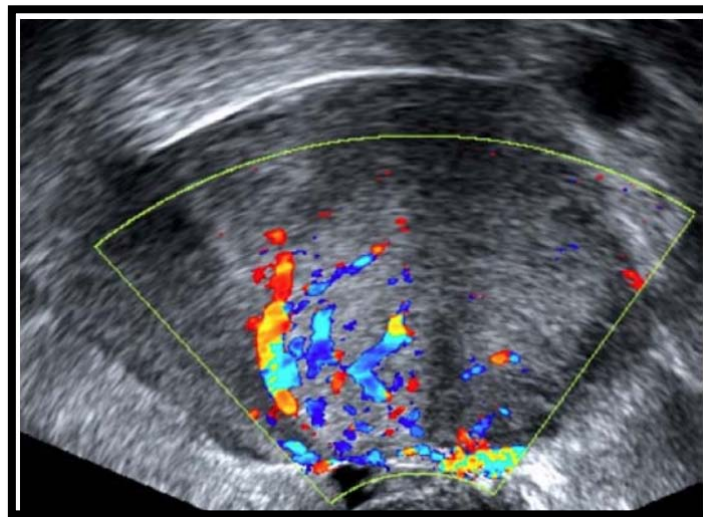


Figure 51 :Échographie par voie endovaginale avec signal Doppler. Masse tissulaire ovarienne très vascularisée chez une patiente de 75 ans. Adénocarcinome séreux sur la pièce opératoire.(90)

D. Cas particuliers :

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 (lead vessel).(95)

Les tumeurs borderline 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. Cependant, ni les végétations ni aucune autre caractéristique échographique ne constituent un marqueur hautement sensible de tumeur borderline.(96)

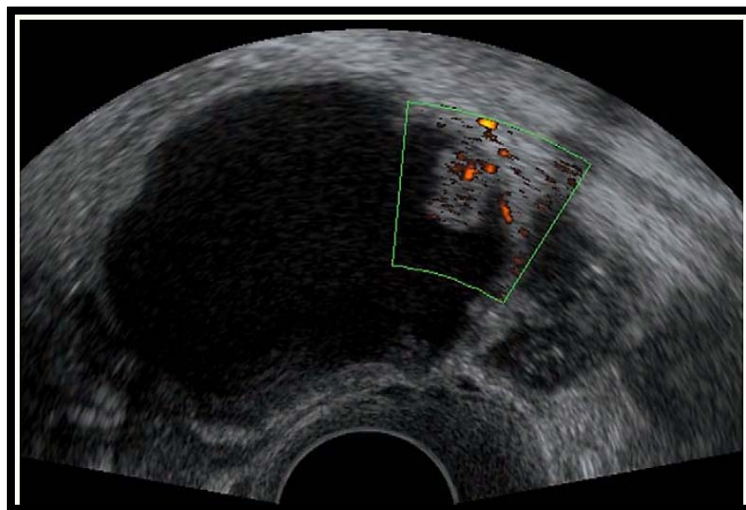


Figure 52 : Tumeur épithéliale séreuse borderline. Échographie endovaginale retrouvant des végétations endokystiques présentant un flux Doppler énergie central au sein des végétations en faveur de leur caractère borderline.(97)

E. Autres données à l'échographie :

a. 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.(98)

b. Surveillance des tumeurs malignes :

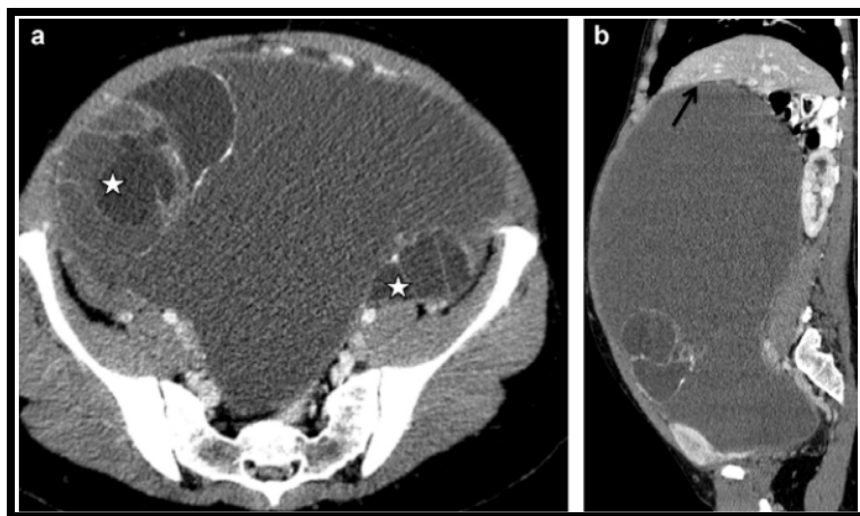
Dans le cadre de la surveillance post-opératoire d'une tumeur maligne, l'échographie abdomino-pelvienne en association avec l'échographie transvaginale est l'examen performant pour affirmer le diagnostic positif d'une récurrence tumorale avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 88%. Ces méthodes d'imagerie ne peuvent détecter des lésions dont la taille est inférieure à 1 cm. (99)

1.2. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM a un taux de détection parfois inférieur à celui de l'échographie dans le diagnostic de présomption des tumeurs ovariennes, cependant, l'échographie demeure insuffisante pour réaliser le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire.(100)

Pour le bilan d'extension initial, la TDM reste largement prépondérante, en raison d'une grande disponibilité, de la rapidité d'acquisition, d'une excellente résolution spatiale avec possibilité de reconstructions multiplanaires et de performances satisfaisantes, que ce soit pour l'évaluation des métastases ganglionnaires, viscérales ou péritonéales.(101)

La sensibilité du scanner est élevée, de 85 à 93% pour des lésions supérieures à 2cm, mais diminue à seulement 25-50 % pour la détection de petites lésions péritonéales de moins de 1 cm. De plus, il est difficile de déterminer des critères radiologiques de résécabilité de manière absolue. Salani et al. [85] ont démontré que les atteintes considérées au scanner comme prédictives d'une résection sub-optimale étaient en réalité généralement accessibles à une chirurgie d'exérèse.(101)



**Figure 53 :TDM avec injection de produit de contraste iodé (a : coupe axiale, b : coupe sagittale).
Patiente de 28 ans. CA-125 : 46 UI/mL. Volumineux kyste ovarien mucineux, bien délimité,
borderline, sur la pièce opératoire, occupant l'ensemble de la cavité abdominopelvienne et
englobant les deux ovaires. Étoiles : ovaires. (90)**

1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'imagerie par résonance magnétique est la méthode de choix dans la caractérisation des masses pelviennes, en particulier ovariennes, grâce à une excellente résolution en contraste. La combinaison de séquences conventionnelles, de séquences en diffusion et de la perfusion dynamique permettent la plupart du temps une distinction fiable bénin/malin [86].

L'IRM peut amener des arguments forts en faveur de la bénignité d'une lésion, comme dans le cas des tératomes, en objectivant une composante graisseuse. Elle peut également être proposée pour de jeunes patientes avec de gros kystes ovariens afin d'évaluer le parenchyme ovarien restant avant la chirurgie et le risque opératoire d'une ovariectomie. (90)

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%.(99)

L'efficacité de l'IRM est reconnue dans la détection des récives, mais reste relativement peu utilisée.

Enfin l'IRM reste un examen couteux et peu disponible mais il garde un intérêt essentiel dans le bilan d'extension local et abdominal et dans la surveillance à distance du traitement et demeure parfois indispensable en cas de contre-indications à la TDM.

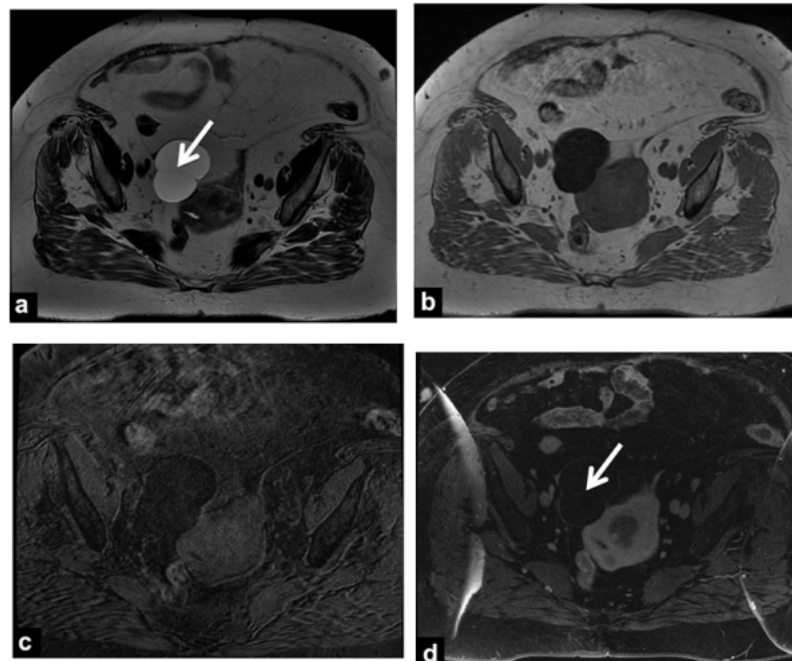


Figure 54 : Cystadénome séreux bénin. IRM en pondération axiale T2 (a), axiale T1 (b), axiale T1 Fat Sat (c), axiale T1 Fat Sat avec injection de gadolinium (d). Formation pauci-loculée présentant une fine cloison (flèches).(102)

1.4. PET Scan :

La TEP (tomographie par émission de positons) n'est pas recommandée pour la détection primaire du cancer de l'ovaire. 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. L'objectif principal du bilan d'extension est de réaliser une cartographie de l'atteinte péritonéale la plus exhaustive et ainsi d'envisager une chirurgie d'exérèse optimale. L'objectif est aussi de s'assurer de l'absence de localisations sus-diaphragmatiques qui contre-indiqueraient le temps chirurgical.

Le 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. (103)

La TEP-TDM surpasse également la TDM dans la détection des ganglions lymphatiques malins et des métastases péritonéales. Yuan et al ont rapporté des résultats similaires selon lesquels le PET-Scan était plus précis que la TDM ou l'IRM pour détecter les ganglions lymphatiques malins. Le PET-Scan avait une sensibilité de 73 % et une spécificité de 97 %, tandis que ceux de la TDM étaient de 43 et 95 %, respectivement, et ceux de l'IRM étaient de 55 et 88 %, respectivement.(104,105)

À l'avenir, la TEP-IRM pourrait être une option pour l'imagerie anatomique moléculaire hybride en raison de son contraste élevé des tissus mous et de sa dose de rayonnement plus faible. Bien que la plupart des données proviennent d'études animales, de nouveaux radiotraceurs peuvent potentiellement améliorer la stadification du cancer de l'ovaire. Cependant, ces radiotraceurs ne sont pas encore utilisés dans les cliniques et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier leur rôle dans le bilan diagnostique des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.(106)

2. Marqueurs biologiques :

2.1. CA 125 :(107)

Dans le cadre des pathologies ovariennes, le marqueur le plus communément utilisé est le CA125. Or, celui-ci peut être augmenté, aussi bien de manière physiologique, à certains moments du cycle ou en cas de grossesse par exemple, qu'au cours de pathologies non tumorales comme l'endométriose, une inflammation pelvienne ou un fibrome. Il peut également être augmenté au cours d'autres pathologies tumorales comme le cancer de l'endomètre ou du col de l'utérus. Par ailleurs, les concentrations sériques de CA125 peuvent être dans les limites de la normale dans 20 % des cas de cancers ovariens, voire dans 50 % d'entre eux aux stades précoces.

Compte-tenu de ces performances insatisfaisantes en termes de sensibilité et de spécificité, le CA125 n'est pas un bon marqueur de dépistage ; son dosage est préconisé en pré-opératoire,

et en surveillance post-opératoire, pour la détection des récides. La recherche de nouveaux marqueurs s'est donc imposée.

2.2. HE4 : (107)

Parmi les candidats éventuels, HE4 (Human Epididymis protein 4) se distingue dès 1999 par la mise en évidence de la surexpression de son gène dans des tissus tumoraux ovariens. Entre 2000 et 2010, son intérêt se précise clairement dans l'étude des cancers ovariens en association avec CA125.

C'est un bon marqueur car son expression est basse dans les tissus où il est normalement exprimé : système reproductif mâle, épithélium glandulaire du tractus génital féminin, tractus respiratoire et nasopharyngé, ... De plus, HE4 offre une sensibilité et une spécificité meilleure que le CA125 pour le diagnostic de cancer de l'ovaire ; il permet notamment de faire le diagnostic différentiel de l'endométriose au cours de laquelle il ne s'élève pas.

La protéine HE4 n'est toutefois pas spécifique du tissu ovarien ni du cancer de l'ovaire. Elle est aussi exprimée dans les cancers thyroïdiens, les adénocarcinomes pulmonaires, mammaires et les mésothéliomes et sa concentration sérique peut augmenter en cas de tabagisme chronique ou d'insuffisance rénale, voire également augmenté dans des pathologies bénignes quoique moins fréquemment et dans une moindre mesure par rapport à CA125 (fibrome, ...).

➤ Score ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) : (108,109)

Le ROMA estime la probabilité de cancer ovarien en combinant les taux de HE4, CA125 et le statut ménopausique de la patiente. Le score ainsi calculé permet de classer la masse pelvienne selon une probabilité de malignité ou de bénignité, déterminante pour orienter la prise en charge de la patiente.

Les patientes dont l'indice ROMA dépasse la valeur seuil ont un risque augmenté de cancer ovarien et doivent être prises en charge par une équipe pluri-disciplinaire pour envisager les stratégies thérapeutiques. L'association de ces deux marqueurs sériques améliore la sensibilité et la spécificité de la détection des cancers ovariens aux stades précoces et de leurs récides.

Le ROMA a été comparé à l'indice RMI (Risk of Malignancy Index) qui combine CA125, statut de la ménopause et données échographiques, et le ROMA a montré une plus grande sensibilité pour la détection des cancers ovariens épithéliaux. De nombreuses études ont montré que le ROMA améliore la détection des cancers ovariens.

3. Ponction écho-guidée :

La ponction écho-guidée a fait l'objet de nombreuses controverses, du fait du taux non négligeable de récurrence et du risque de laisser évoluer une lésion maligne. Si elle est réalisée, ne doit être réservée qu'aux patientes ayant un kyste répondant aux critères échographiques de bénignité avec des marqueurs tumoraux (CA125, ACE, CA19-9) normaux(110).

La ponction écho-guidée 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(111).

Pendant la grossesse, une ponction transvaginale à l'aiguille fine échoguidée peut être proposée en cas de kyste ovarien bénin, c'est une méthode moins invasive que la chirurgie. Elle permettrait de diminuer les complications liées aux volumineux kystes ovariens(112).

Au total, La ponction à visée diagnostique est contre-indiquée en cas de kyste non strictement liquidien. Les patientes asymptomatiques présentant un kyste uniloculaire liquidien pur ne doivent pas être ponctionnées. L'expectative est préférable à la ponction (113).

V. Etude anatomo-pathologique :

A. Tumeurs épithéliales :

Ce sont les plus fréquentes, représentant environ 70 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et plus de 85% des cancers de l'ovaire de l'adulte. Elles se développent à partir du revêtement cœlomique de la surface ovarienne et des kystes d'inclusion séreux qui en dérivent. Ces tumeurs sont classées d'un point de vue histopathologique en fonction :

- Du type cellulaire
- Du degré de malignité.

On distingue sept différents sous-types histologiques : (35)

- **Tumeurs séreuses**
- **Tumeurs mucineuses**
- **Tumeurs endométrioides**
- **Tumeurs à cellules claires**
- **Tumeurs de Brenner**
- **Tumeurs séromucineuses**
- **Tumeurs indifférenciées**

Elles peuvent être :

- **Bénignes** :Elles sont caractérisées par l'absence de prolifération épithéliale et l'absence d'invasion du stroma.
- **Malignes** :Elles sont caractérisées par une prolifération épithéliale atypique associée à une invasion du stroma.
- **Borderline** :Elles sont caractérisées par une prolifération épithéliale en l'absence d'invasion du stroma.

1. Tumeurs séreuses :(44)

Ce sont les plus fréquentes des tumeurs ovariennes. Elles sont composées essentiellement de cellules ciliées semblables aux cellules du revêtement tubaire.

1.1. Les tumeurs séreuses bénignes :

Elles représentent la tumeur bénigne de l'ovaire la plus fréquente après le kyste dermoïde, et 16% de l'ensemble des néoplasmes ovariens.

a. Macroscopie :

La tumeur est souvent kystique (cystadénome séreux) uni loculaire ou multiloculaire, comportant parfois quelques territoires solides parfois remaniés. Le contenu des kystes est citrin et clair, il peut être discrètement muqueux ou séro-muqueux. Très rarement la tumeur est essentiellement solide, blanchâtre, fibromateuse renfermant des microkystes (adénofibrome séreux). Des structures papillaires sont observées parfois sur la paroi interne des kystes ou de façon exophytique. La tumeur est parfois entièrement papillaire et exophytique (papillome de surface).

b. Microscopie :

La tumeur se caractérise par un revêtement épithélial de type tubaire, unistratifié, cylindrique, cilié, sans atypie nucléaire. Des papilles peuvent être observées. Elles ont un axe fibreux ou œdémateux, bordé par un revêtement unistratifié, cylindrique cilié.

Une stratification épithéliale occupant moins de 10% de la tumeur épithéliale est admises dans les tumeurs séreuses épithéliales.

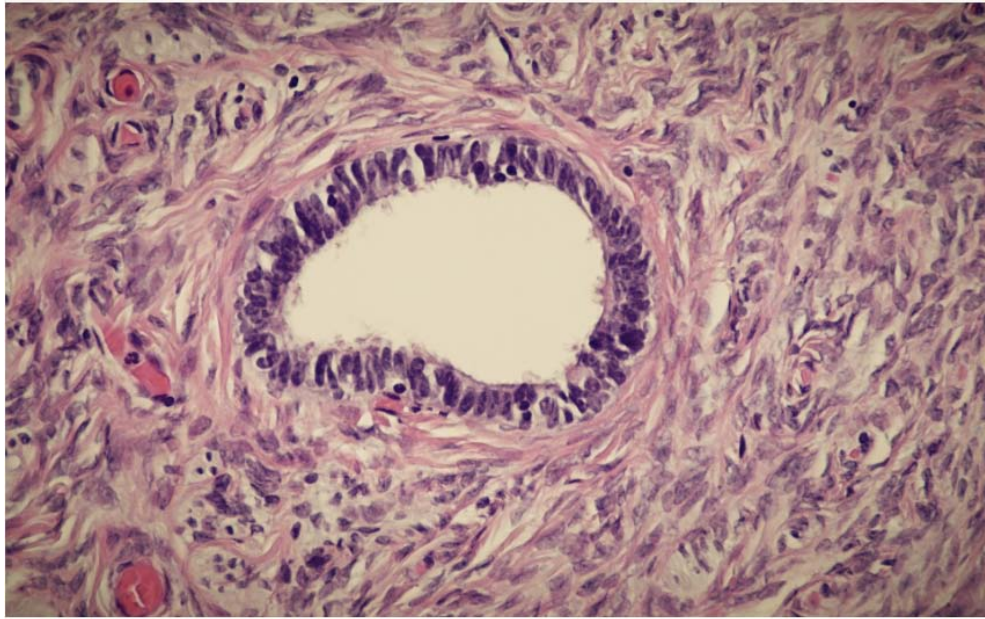


Figure55 : Cystadénofibrome séreux ; Des glandes tapissées d'un épithélium de type tubaire fade, avec des cellules ciliées occasionnelles, sont présentes dans un stroma fibromateux.[WHO 2020]

c. Evolution :

Rarement, il peut exister des phénomènes de passage une tumeur séreuse à la limite de malignité. Il est cependant admis que ces territoires "Borderline" ne devaient pas dépasser 10% de la tumeur sinon la tumeur doit être alors classée dans la catégorie des tumeurs à la limite de la malignité.

1.2. Tumeurs séreuses borderline :

La tumeur borderline séreuse est une tumeur épithéliale séreuse proliférative non invasive de bas grade.

d. Macroscopie : (44)

Elles n'ont aucune spécificité et rien ne permet de les différencier avec certitude des tumeurs séreuses bénignes d'une part et des tumeurs malignes d'autre part.

Ce sont des tumeurs kystiques présentant des excroissances papillaires et polypoïdes, ces excroissances peuvent être entièrement intra kystique mais également peuvent envahir la capsule et s'étendre de façon exophytique à la surface de l'ovaire.

Elles peuvent être entièrement exo kystiques sans contingent kystique. Le compte rendu anatomopathologique doit mentionner le caractère exophytique ou endophytique de la prolifération papillaire. Toute zone de rupture capsulaire doit être prélevée et examinée, au besoin encré.

Le contenu est habituellement séreux. Cependant un aspect mucoïde peut être observé et ne suffit pas à faire porter le diagnostic de kyste mucineux.

e. Microscopie :

Dans sa forme typique, la tumeur est caractérisée par des papilles ramifiées hiérarchiques avec des quantités variables de stroma dans les noyaux. L'épithélium est stratifié, avec des touffes et un détachement cellulaire. Les cellules sont habituellement cylindriques hautes, avec des noyaux relativement réguliers et l'index mitotique n'est pas élevé. Toutefois, les atypies nucléaires sont variables.

Si cette prolifération épithéliale intrakystique représente < 10 % de la tumeur, la tumeur doit être classée comme cystadénome séreux / adénofibrome avec prolifération épithéliale focale.(114,115)

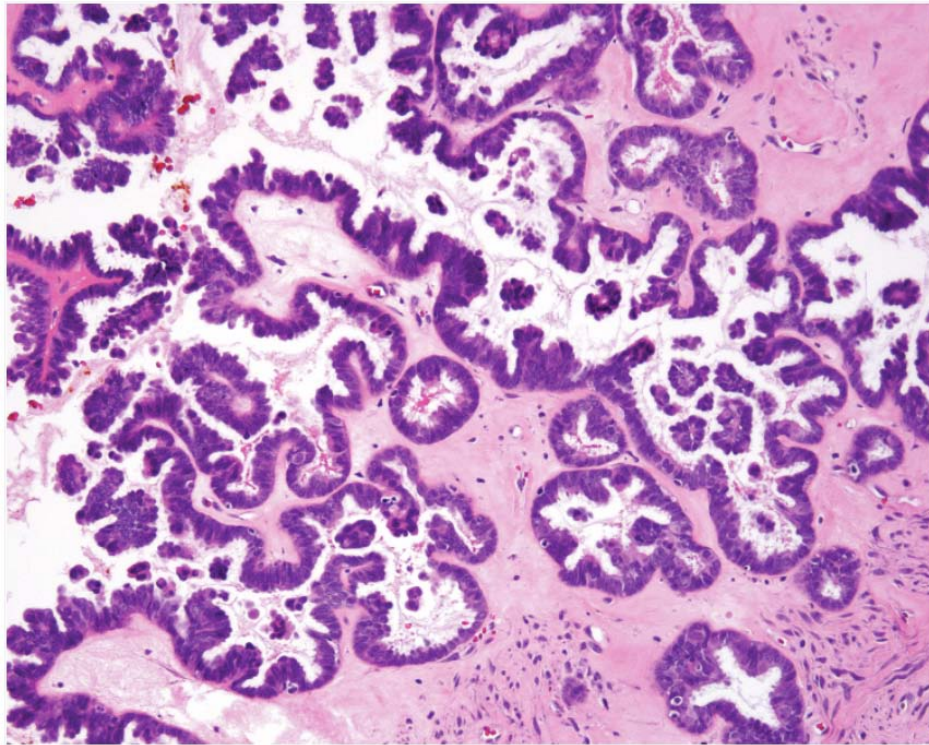


Figure 56 : Tumeur borderline séreuse ; Les papilles sont tapissées par un épithélium stratifié avec de petits amas détachés de cellules tumorales.[WHO 2020]

- Variante micropapillaire : (116,117)

Le sous-type micropapillaire a des micropapilles allongées sans noyau stromal (au moins 5 fois plus longues que larges) qui émanent directement de grandes papilles (ce que l'on appelle l'apparence de la tête de Méduse) et/ou de petits espaces cribriiformes découpés. Une zone de croissance micropapillaire ou cribriiforme pure mesurant ≥ 5 mm est nécessaire pour que la tumeur soit classée dans le sous-type micropapillaire.

Les cellules ont un rapport nucléocytoplasmique élevé et les noyaux sont petits et uniformes, avec de petits nucléoles. Les caractéristiques nucléaires ne doivent pas être de haut grade et les mitoses sont peu fréquentes.

Les tumeurs Borderline séreuses micropapillaires sont rares, représentant 6 à 12% de l'ensemble des tumeurs séreuses Borderline de l'ovaire.

Elles se distinguent des tumeurs Borderline classiques par une fréquence accrue de formes bilatérales (80% contre 38%), d'aspects exophytiques (64% contre 34%), d'extension extra ovariennes (67% contre 24%) et d'implants invasifs (54% contre 10%).

Cependant, l'aspect micropapillaire doit être signalé dans le compte rendu histopathologique en raison de la fréquence des implants invasifs associés à ce type de tumeur.

Les tumeurs Borderline micropapillaires nécessitent une stadification péritonéale complète et minutieuse.

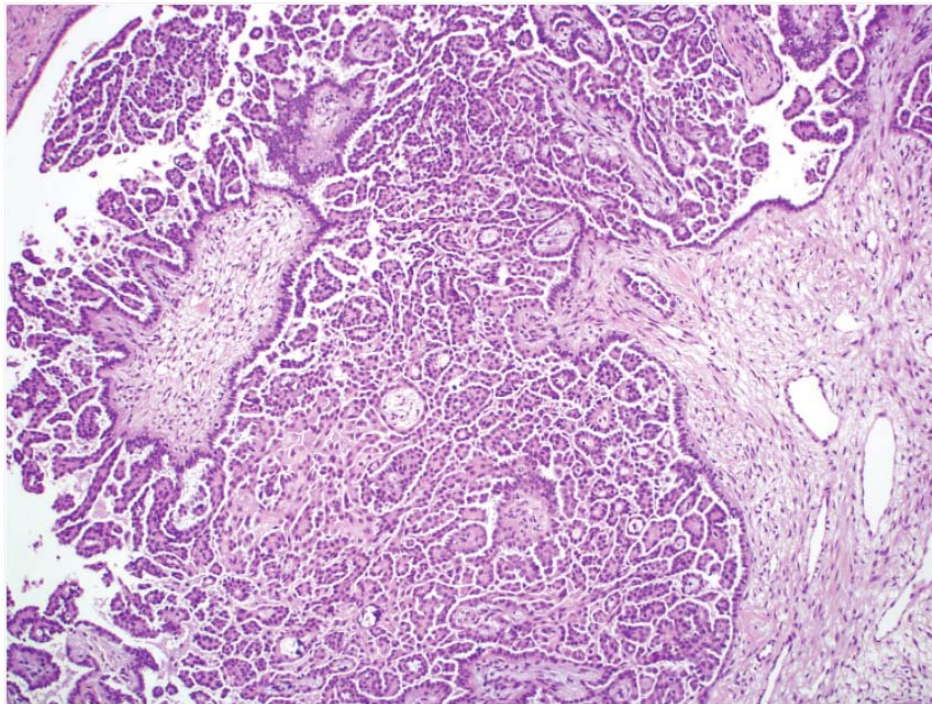


Figure 57 : Tumeur borderline séreuse micropapillaire ; L'architecture micropapillaire est prédominante.[WHO 2020]

f. Microinvasion des tumeurs séreuses borderline :

La microinvasion stromale est définie comme une invasion < 5 mm dans la plus grande dimension dans n'importe quel foyer. Les schémas de microinvasion comprennent de petits amas de cellules ou des cellules individuelles avec un cytoplasme éosinophile dense et abondant dans le stroma, ainsi que de petites papilles dans des espaces lacunaires clairs cytologiquement similaires au composant non invasif. Aucune desmoplasie ne doit être présente.(118)

Cependant, si la morphologie ressemble à un carcinome séreux de bas grade (CSBG) et que l'invasion mesure < 5 mm dans la plus grande dimension dans un seul foyer, la tumeur doit être classée comme CSBG micro-invasif et un échantillonnage approfondi doit être effectué pour exclure des foyers d'invasion plus importants. (119)

g. Extensions extra ovariennes des tumeurs séreuses Borderline :

Dans 16 à 46% des cas, les tumeurs séreuses Borderline comportent des extensions extra ovariennes. Il s'agit dans la plupart des cas d'implants péritonéaux, mais d'exceptionnelles localisations intra- ganglionnaires ont été rapportées.

Les implants péritonéaux sont subdivisés en 2 catégories: (120,121)

- **Les implants non invasifs** : Représentent 90% des implants observés, sont eux même de 2 types : épithélial et desmoplastique.
- **Les implants de type épithéliaux** sont constitués de formations papillaires développées soit à la surface de la séreuse péritonéale, soit le plus souvent dans la lumière de petits kystes d'invagination sous-péritonéaux sans modification du stroma adjacent.
- **Les implants de type desmoplastiques** sont caractérisés par une réponse marquée du stroma au contact des formations épithéliales mais limitée à la surface de la séreuse péritonéale ou aux septa fibreux de l'épiploon sans caractère destructeur ou anarchique. De nombreux calcosphérites sont volontiers associés à ce deuxième type d'implants. Des implants de même nature peuvent être rencontrés en surface des ovaires (phénomène d'auto-implantation).
- **Les implants invasifs** : Constituent 10%, sont définis par une infiltration tumorale agressive destructrice et anarchique identique à celle des extensions d'un cystadénocarcinome séreux bien différencié.

Les implants ganglionnaires sont rares et difficiles à classer.

h. Pronostic :

Les patientes atteintes de tumeurs séreuses Borderline stade FIGO I ne présentent pas de différence significative de survie globale par rapport à la population générale ; en revanche, les femmes atteintes d'une maladie avancée ont une survie réduite. (122)

Selon les rapports, 4 à 7 % des femmes atteintes de TSB développent un carcinome ultérieur, généralement de bas grade mais rarement de haut grade.(117)

Les facteurs de risque de développement ultérieur du carcinome comprennent le sous-type micropapillaire/ciriforme, le stade avancé, la bilatéralité, l'atteinte de la surface ovarienne et la maladie résiduelle après la chirurgie.

La présence d'implants invasifs (LGSC) est le facteur pronostique défavorable le plus important. L'atteinte ganglionnaire n'est pas considérée comme un facteur pronostique défavorable (123,124)

1.3. Tumeurs séreuses malignes :

a. Macroscopie :

La tumeur est souvent solido-kystique avec des végétations, une extension à la surface ovarienne, et des zones hémorragiques et nécrotiques.



Figure 58 : Carcinome séreux de bas gradeFigure 59 : carcinome séreux de haut grade

[WHO 2020]

b. Microscopie :

Ce sont des tumeurs infiltrantes ou invasives, pouvant réaliser tous les aspects entre un carcinome bien différencié d'architecture papillaire et une tumeur peu différenciée où prédominent des secteurs solides. Les atypies cytonucléaires et des mitoses sont plus nombreuses que pour les tumeurs Borderline, et surtout on note la présence des aspects d'infiltrations stromales.

Elles s'accompagnent d'extensions extra-ovariennes dans 80% des cas (stade II ou plus).

Le système de grading de l'OMS définit 2 grades :

- **Carcinome séreux de bas grade :**

Le carcinome séreux de bas grade CSBG représente environ 5 % de tous les carcinomes ovariens.(125)

Il présente une variété d'aspects architecturaux insulaires, papillaires, glandulaires au sein d'un stroma généralement abondant et fibreux comportant de nombreuses calcifications (calcosphérites). (125)

Les noyaux présentent une atypie légère à modérée, avec une variation < 3 fois de la taille nucléaire. Des figures mitotiques sont présentes, généralement 1-2 mitoses/mm². Des corps de psammome sont souvent présents. La nécrose est rare. (126)

Ces tumeurs sont fréquemment associées à une tumeur séreuse borderline coexistante.(127) Elles évoluent habituellement plus lentement que les carcinomes séreux de haut grade.

- **Immunohistochimie :**(128)

Les tumeurs sont généralement positives de manière diffuse pour les anticorps anti-CK7, PAX8, ER et WT1. L'anticorps anti-p53 présente une immunoréactivité de type sauvage.

- **Pronostic :**

Le CSBG est associé à une évolution clinique plus indolente que le CSHG.(129)

Lorsqu'il est confiné à l'ovaire, le CSBG a un excellent pronostic, mais un suivi à long terme indique que le pronostic des patientes atteintes d'une maladie de stade III-IV est sombre.(130)
Pour les patients atteints d'une maladie de stade II à IV, les durées médianes de survie sans progression et globale sont respectivement de 28 et 100 mois.(131)

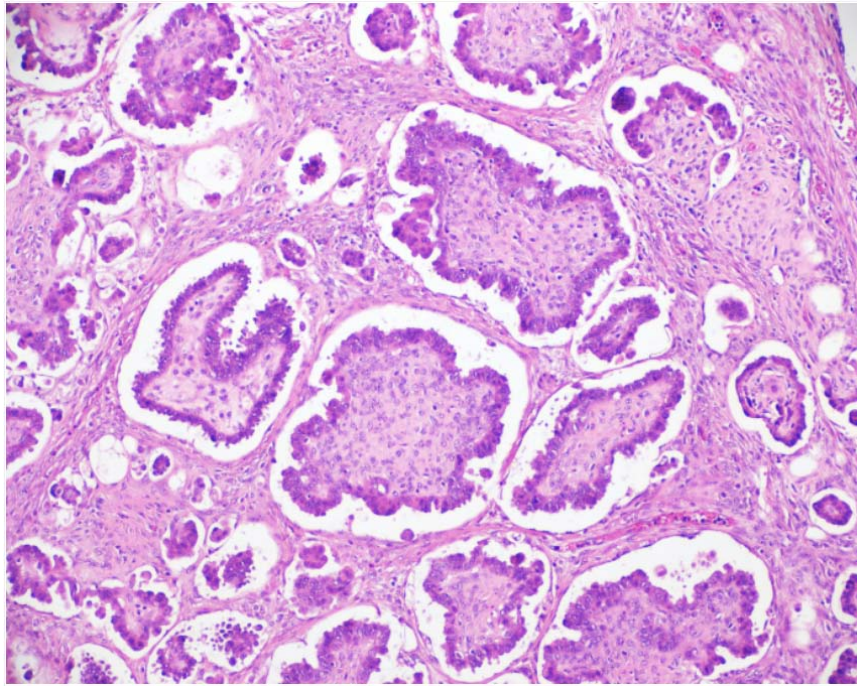


Figure 60 : Carcinome séreux de bas grade ; Cet exemple présente un motif d'invasion macropapillaire inversé. Les macropapilles sont entourées d'espaces clairs non doublés. De petites papilles dispersées, des grappes et des cellules individuelles sont également présentes.[WHO 2020]

- **Carcinome séreux de haut grade :**

Le carcinome séreux de haut grade CSHG est de loin le plus courant. Il représente 95 % des carcinomes séreux et 70 % de tous les carcinomes ovariens.(132)

Ces tumeurs présentent généralement une architecture solide, papillaire, labyrinthique (avec des espaces en forme de fente), glandulaire ou cribriforme.

Les noyaux sont grands et nettement atypiques (variabilité de taille nucléaire de > 3 fois), avec une activité mitotique élevée, typiquement > 5 mitoses/mm².

La nécrose et les cellules multinucléées sont fréquentes.

Les morphologies inhabituelles comprennent une architecture microkystique avec de la mucine intraluminaire et intracytoplasmique, une clairance cytoplasmique et (très rarement) des cellules en anneau à chevalière.(133)

À faible grossissement, les tumeurs occasionnelles ont une architecture ressemblant à celle d'une tumeur borderline séreuse et ne présentent pas d'invasion destructrice manifeste, mais doivent être diagnostiquées comme CSHG sur la base des caractéristiques nucléaires.(134)

Les tumeurs homologues déficientes en recombinaison présentent fréquemment une architecture variable, qui comprend des modèles SET (solide, de type endométrial, transitionnel). Des micropapilles et des cellules géantes peuvent également être observées. Ces tumeurs présentent souvent une nécrose géographique et un infiltrat lymphocytaire proéminent.

➤ **Immunohistochimie :**

Environ 90 % des tumeurs présentent une expression nucléaire de l'anticorps anti-WT1 (généralement diffuse) et environ 95 % présentent un schéma anormal d'expression de l'anticorps anti-p53 (marquage de type mutation) représenté par une forte coloration diffuse dans au moins 80 % des cellules.

Les anticorps anti-CK7, anti-CA125 et anti-PAX8 sont généralement positifs et les récepteurs d'œstrogènes (RE) sont fréquemment exprimés. (135,136)

L'anticorps anti-P16 démontre une forte immunoréactivité diffuse dans ≥ 50 % des tumeurs.(137)

Les anticorps anti-CK20, anti-ACE, anti-HNF1 β et anti-Napsine A sont généralement négatifs dans ces tumeurs.(138)

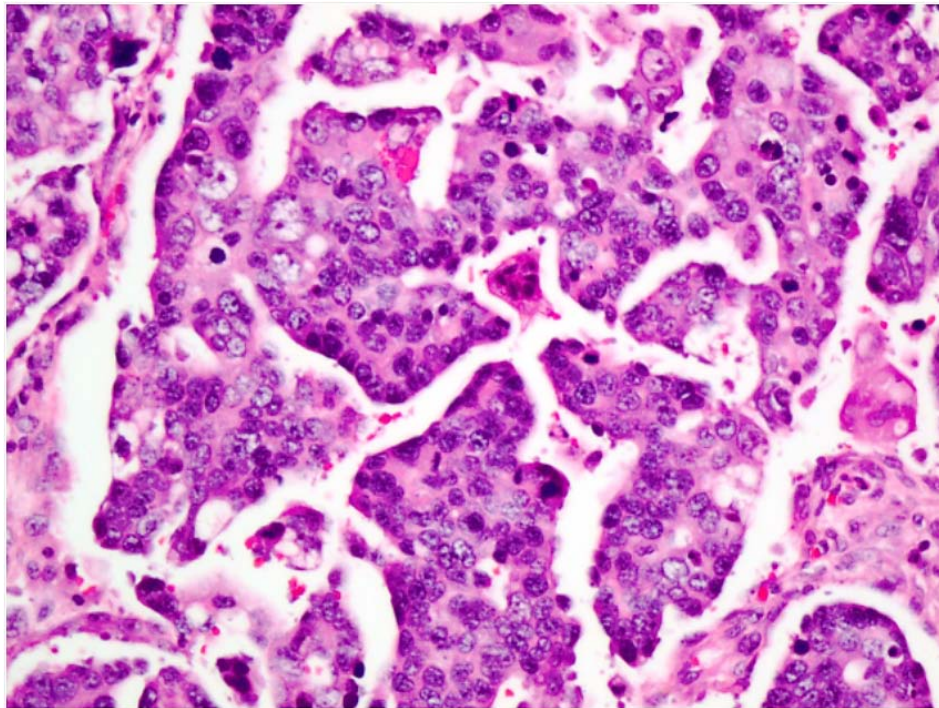


Figure 61 : Carcinome séreux de haut grade ; Structures papillaires contenant des cellules avec des noyaux nettement pléomorphes et une activité mitotique évidente. [WHO 2020]

➤ **Pronostic et thérapeutique :**

Plus de 95 % des patientes présentent une maladie extra-ovarienne au moment de la présentation. Les taux de survie médians à 5 ans se situent entre 15 % et 55 %.

Le stade et le degré de réduction sont les principaux facteurs pronostiques.(139)

Malgré des réponses initiales élevées à la chimiothérapie chez environ 65 % des patients, la plupart des cas récidivent et sont caractérisés cliniquement comme sensibles au platine (favorable ; récurrence > 6 mois après le traitement) ou résistants au platine (défavorable ; récurrence < 6 mois après le traitement).(140)

Les tumeurs déficientes en recombinaison homologe sont plus sensibles au platine que les tumeurs compétentes, et les patients porteurs de mutations germinales BRCA1/2 ont un pronostic nettement meilleur.(141,142)

Les approches thérapeutiques récentes se sont concentrées sur le traitement d'entretien après la chimiothérapie.

Le ciblage de la réparation des lésions de l'ADN à l'aide d'inhibiteurs de la poly (ADP–ribose) polymérase (PARP) en tant que traitement d'entretien améliore de manière significative la survie sans progression, tant chez les porteuses de BRCA1/2 que chez les femmes présentant un déficit de recombinaison homologue en apportant le plus grand bénéfice clinique aux patients présentant des mutations germinales.(143)

2. Tumeurs mucineuses :

Ces tumeurs sont caractérisées par une prolifération de cellules muco–sécrétantes rappelant l'épithélium endocervical ou intestinal. Cette différenciation détermine des entités clinico–pathologiques de tumeurs mucineuses de présentation et devenir différents.

Porter un diagnostic de tumeur mucineuse est toujours difficile car si un continuum lésionnel est souvent observé dans les tumeurs mucineuses primitives, cet aspect peut également se voir dans une métastase.

2.1 Tumeurs mucineuses bénignes :

Le cystadénome mucineux et l'adénofibrome sont des tumeurs bénignes à épithélium mucineux gastro–intestinal ou de type müllérien.

Les néoplasmes mucineux bénins représentent environ 80 % de toutes les tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire. Les cystadénomes mucineux sont beaucoup plus fréquents que les adénofibromes.(144)

a. Aspect macroscopique :

Les cystadénomes mucineux sont généralement unilatéraux (95 %) et multiloculaires avec une surface externe lisse. Leur taille varie de quelques centimètres à > 30 cm (taille moyenne : 10 cm).

Les adénofibromes sont généralement plus petits, majoritairement solides et ponctués de petits kystes.(145)



Figure 62 : Vue macroscopique d'un cystadénome mucineux (35)

b. Aspect microscopique :

Les cystadénomes mucineux sont composés de multiples kystes et glandes tapissés d'un simple épithélium mucineux non stratifié ressemblant à un épithélium mullérien, de type fovéolaire gastrique ou intestinal contenant des cellules caliciformes et parfois des cellules neuroendocrines ou des cellules de Paneth. De rares papilles simples peuvent être observées.

Les adénofibromes ont de petits kystes et glandes intégrés dans un stroma fibromateux proéminent. Les noyaux sont petits et situés à la base sans atypie cytologique, avec une activité mitotique absente ou minime et des corps apoptotiques. Le stroma adjacent peut être cellulaire et présenter une lutéinisation. De la mucine extravasée focale ou des granulomes mucineux peuvent être présents suite à la rupture du kyste. Une composante de kyste dermoïde ou de tumeur de Brenner peut être retrouvée. (145)

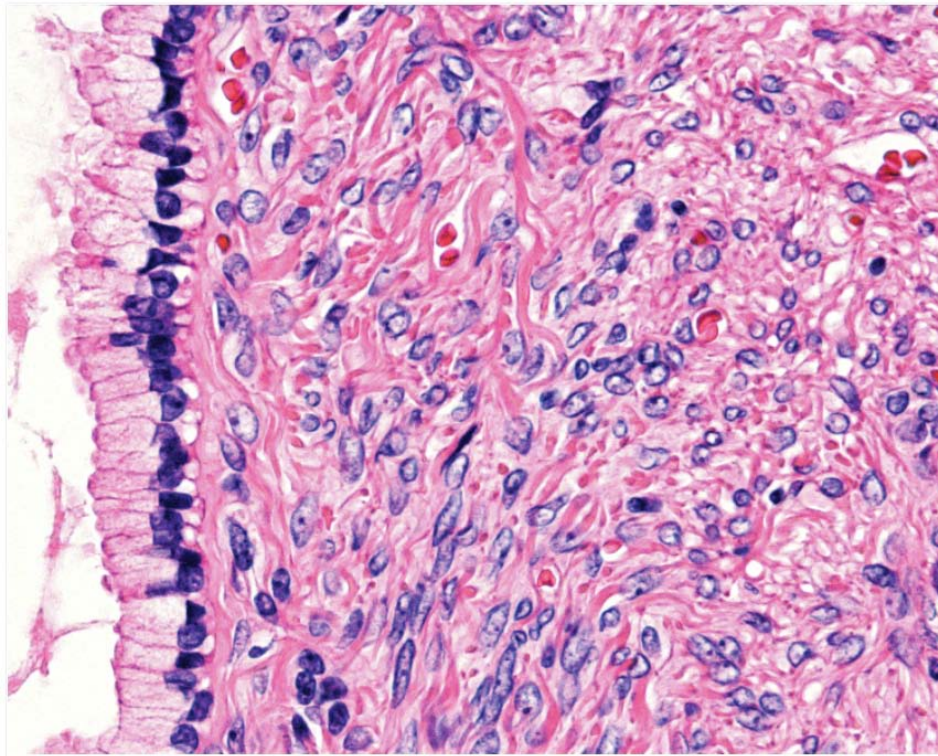


Figure 63 : Cystadénome mucineux ; Le kyste est tapissé de hautes cellules cylindriques avec un cytoplasme mucineux abondant et des noyaux fades situés à la base. [WHO 2020]

c. Pronostic :

Ces tumeurs sont bénignes ; cependant, des récives peuvent être observées après cystectomie ou rupture et déversement du contenu.(146)

2.2 Tumeurs mucineuses Borderline :

La tumeur borderline mucineuse (TBM) est un néoplasme mucineux non invasif architecturalement complexe avec une différenciation de type gastro-intestinal.

a. Macroscopie :

L'aspect macroscopique est identique entre les tumeurs Borderline et les carcinomes invasifs. Ce sont des tumeurs unilatérales volumineuses de plus de 10 cm, multiloculaires à contenu mucineux, avec ou sans adhérences et avec des zones pleines.

Une tumeur mucineuse bilatérale ou unilatérale de moins de 10 cm doit faire suspecter une métastase d'un adénocarcinome en particulier.

b. Microscopie :

Ces tumeurs contiennent de multiples kystes bordés par un épithélium mucineux de type gastro–intestinal présentant des degrés variables de stratification, de touffes et de papilles filiformes villeuses ou fines. L'épithélium peut ressembler à l'épithélium pylorique gastrique ou peut contenir des cellules caliciformes et (plus rarement) des cellules de Paneth.

Il existe généralement une atypie nucléaire de bas grade. L'activité mitotique est présente principalement dans les cryptes et est moins importante sur la surface luminale.

Une composante du cystadénome mucineux bénin est souvent présente. La prolifération épithéliale doit représenter > 10 % du volume épithélial pour qu'une tumeur soit qualifiée de TBM ; sinon, la tumeur doit être classée comme cystadénome mucineux avec prolifération épithéliale focale.(114)

La présence d'atypies cytologiques focales ou inégales, souvent associées à une activité mitotique, justifie le diagnostic de carcinome intraépithélial dans ces tumeurs. (147,148)

En présence d'une atypie cytologique diffuse marquée, un diagnostic de carcinome mucineux (primitif ou métastatique) doit être évoqué.

La microinvasion est définie par de petits foyers d'invasion stromale (qui peuvent être multiples), comprenant des cellules individuelles ou de petits groupes de cellules, mesurant < 5 mm dans leur plus grande étendue linéaire et présentant le même degré d'atypie cytologique que la tumeur limite.(149)La présence d'une atypie cytologique marquée dans ces petits foyers invasifs justifie le diagnostic de carcinome microinvasif.(148)

Certaines tumeurs sont associées à une tumeur du Brenner ou à un tératome kystique mature. Lorsqu'il est associé à un tératome, le MBT peut présenter une importante extravasation de mucine dans le stroma ovarien et le péritoine.(150)

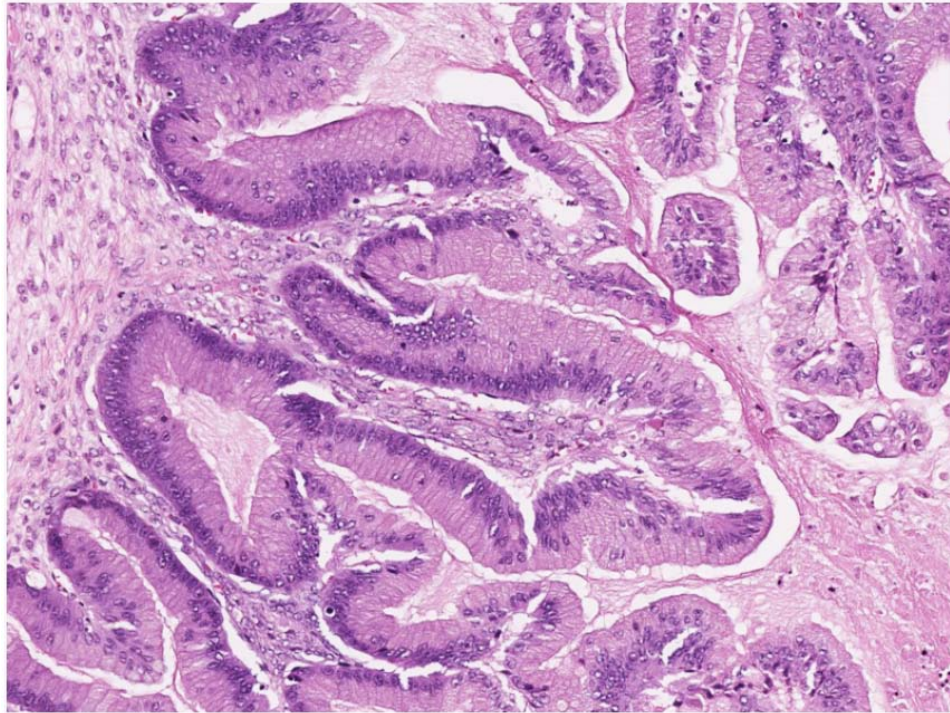


Figure 64 : Tumeur borderline mucineuse ; Tumeur borderline mucineuse bordée par un épithélium stratifié avec une atypie légère à modérée. Des figures mitotiques sont présentes. [WHO 2020]

c. Pronostic :

Le pronostic de ces tumeurs est excellent car elles sont souvent de stade I au moment du diagnostic. Des récurrences ont été rapportées après cystectomie ou adhérences.

2.3 Carcinome mucineux ovarien primitif :

Le carcinome mucineux est rare, difficile à diagnostiquer, il faudra éliminer d'une part une tumeur mucineuse Borderline et d'autre part une métastase.

a. Aspect macroscopique :

Les tumeurs sont généralement grandes, unilatérales, solides et kystiques, avec une surface externe intacte et lisse et un contenu mucoïde ; cependant, certaines tumeurs peuvent se rompre et être associées à des adhérences.

b. Aspect microscopique :

Il existe souvent un continuum d'atypies architecturales et cytologiques qui comprend des zones bénignes, limites et carcinomateuses.

Les carcinomes sont caractérisés par deux schémas d'invasion différents, chacun mesurant au moins 5 mm d'étendue linéaire :

- **Le schéma infiltrant** : est caractérisé par des glandes irrégulières, des nids et des cellules uniques avec des caractéristiques cytologiques malignes, souvent dans un stroma desmoplastique.
- **Le motif expansif** : affiche un encombrement glandulaire marqué, avec peu ou pas de stroma intermédiaire, créant un aspect labyrinthe. Des zones papillaires et criblées peuvent être présentes.

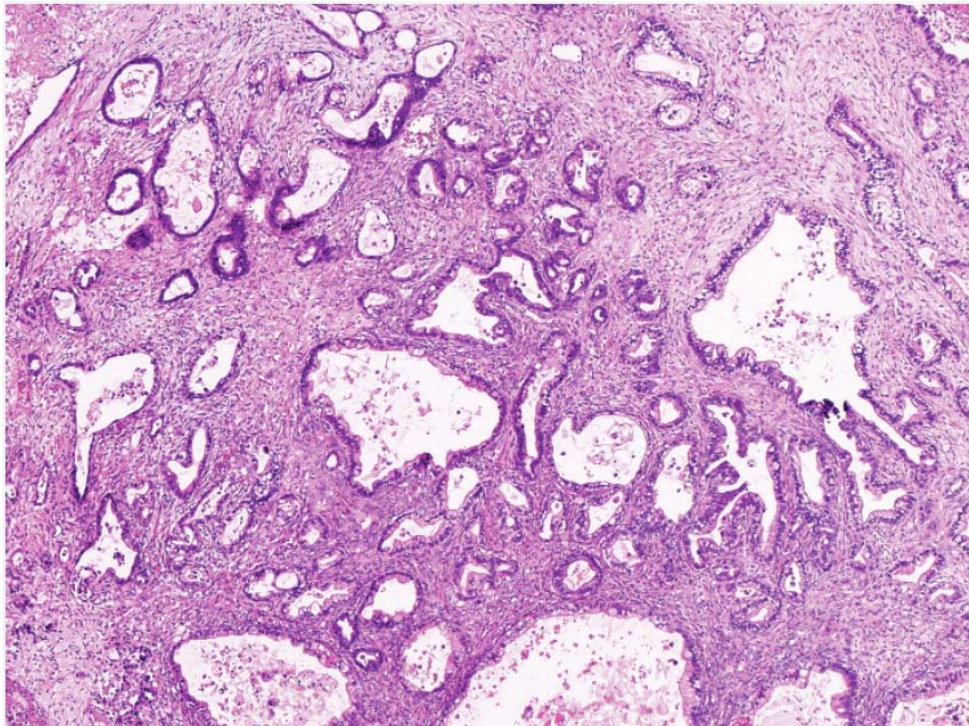


Figure 65 : Carcinome mucineux ; La tumeur présente une croissance infiltrante/destructrice, avec des glandes de forme irrégulière disposées au hasard dans un stroma altéré. [WHO 2020]

c. Diagnostic différentiel : (151)

- Métastases carcinomateuses :

Ce sont surtout des métastases de carcinomes du tractus digestif. Il peut s'agir parfois de métastases provenant du col utérin.

Les lésions sont bilatérales, multinodulaires avec un stroma desmoplastique.

L'immunohistochimie permet parfois de différencier entre métastase d'un cancer digestif et ovarien par l'immunomarquage aux CK7 et CK20.

En pratique, la présence d'un carcinome extra ovarien digestif ou biliaire en particulier, en association avec une tumeur ovarienne mucineuse uni ou bilatérale doit faire privilégier le diagnostic de métastase.

- Autres carcinomes ovariens primitifs.

Des carcinomes primitifs ovariens séreux ou endométrioides riches en mucus, peuvent donner le change pour des carcinomes mucineux.

d. Immunohistochimie :

Les carcinomes mucineux de l'ovaire sont généralement positifs de manière diffuse pour l'anticorps anti-CK7 et positifs de manière variable pour les anticorps anti-CK20, anti-ACE et anti-CDX2.(152)

Les anticorps anti-CA125, anti-WT1, anti-napsine A, anti-vimentine et anti-récepteurs hormonaux sont généralement négatifs.

Le p53 peut montrer une coloration de type sauvage ou de type mutation ; p16 est généralement négatif ou focalement positif (immunoréactivité de type non bloc).(153)

e. Pronostic :

La plupart des carcinomes mucineux sont confinés à l'ovaire (stade I) lors de la présentation et le pronostic est très favorable.

Dans une analyse SEER, le taux de survie à 5 ans était de 91 % pour le stade I, de 76 % pour le stade II et de 17 % pour la maladie de stade III/IV. (154)

Les carcinomes avec envahissement expansif ont un meilleur pronostic que ceux présentant un envahissement stromal infiltrant. (155)

Les récurrences ont tendance à se produire dans les 3 ans suivant le diagnostic et ont de faibles taux de réponse à la chimiothérapie. (156)

3. Tumeurs endométrioides :(157,158)

Tumeurs ovariennes composées d'un contingent épithélial et ou d'un contingent stromal, ressemblant morphologiquement aux tumeurs de l'endomètre. Bien qu'une origine à partir d'un kyste d'endométriose soit classique, la présence d'une endométriose sous-jacente n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic de tumeur endométrioïde. En effet, il est admis que la plupart de ces tumeurs dérivent du revêtement de surface de l'ovaire ou à partir du kyste d'inclusion.

3.1 Tumeurs endométrioïdes bénignes :(159)

On distingue deux types :

- **Kystique** sans contingent fibreux (cystadénome), forme rare : Kyste bordé d'un épithélium pseudostratifié de type endométrial, non cilié et non mucineux. Absence de stroma endométrial, d'hémosidérine, de sidérophage ou d'histiocyte spumeux dans la paroi des kystes (différent du kyste d'endométriose).
- **Solide** (adénofibrome ou cystadénofibrome), la forme la plus fréquente des tumeurs bénignes endométrioïdes, formée de glandes de type endométrial dans un stroma fibreux abondant. Présence d'une différenciation malpighienne fréquente, rarement de petites projections papillaires, bordée d'un épithélium non proliférant sont visibles dans des glandes dilatées.

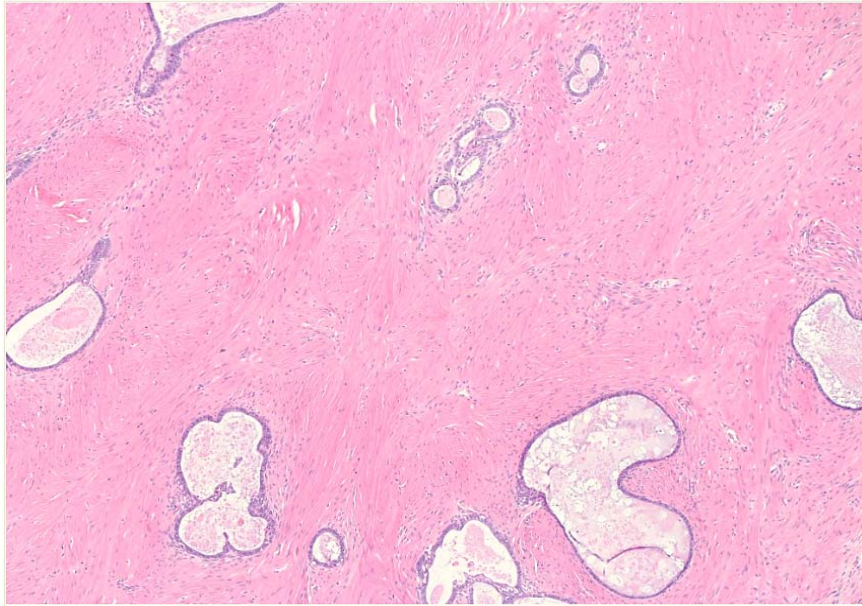


Figure 66 : Adénofibrome endométrioidé : Les glandes endométrioides sont largement espacées dans le stroma fibromateux. [WHO 2020]

3.2 Tumeurs endométrioides Borderline :

a. Macroscopie :

Ces tumeurs sont généralement unilatérales. L'aspect est essentiellement solide: il s'agit d'un adénofibrome, et peut être multikystique, évoquant un cystadénofibrome ou bien revêtir la forme d'un kyste avec une zone nodulaire friable intrakystique.

La tranche de section est de couleur gris blanc ou beige rosé, solide et ou kystique (kystes mesurant de quelques millimètres à 8 cm de diamètre). Les tumeurs volumineuses peuvent être le siège d'hémorragies et de foyer de nécrose.

b. Microscopie :

Il n'y a pas de consensus sur les critères diagnostiques des tumeurs Borderline endométrioides. Au faible grandissement, la tumeur est d'aspect adénomateux avec un fond fibreux plus ou moins abondant. Le contingent glandulaire décrit tantôt une architecture adénomateuse (glandes de tailles variées) tantôt une architecture villo–glandulaire (papilles à axe filiforme d'architecture complexe).

L'invasion stromale se traduit par la présence d'une réaction desmoplastique et d'un aspect désorganisé de la prolifération glandulaire des aspects cribriformes peuvent se rencontrer dans une tumeur Borderline avec carcinome intra épithélial.

L'épithélium intra glandulaire peut présenter des atypies très sévères, de types carcinomateux (grade3) mais en l'absence d'invasion stromale, ces tumeurs sont classées parmi les tumeurs borderline avec carcinome intra-épithélial.

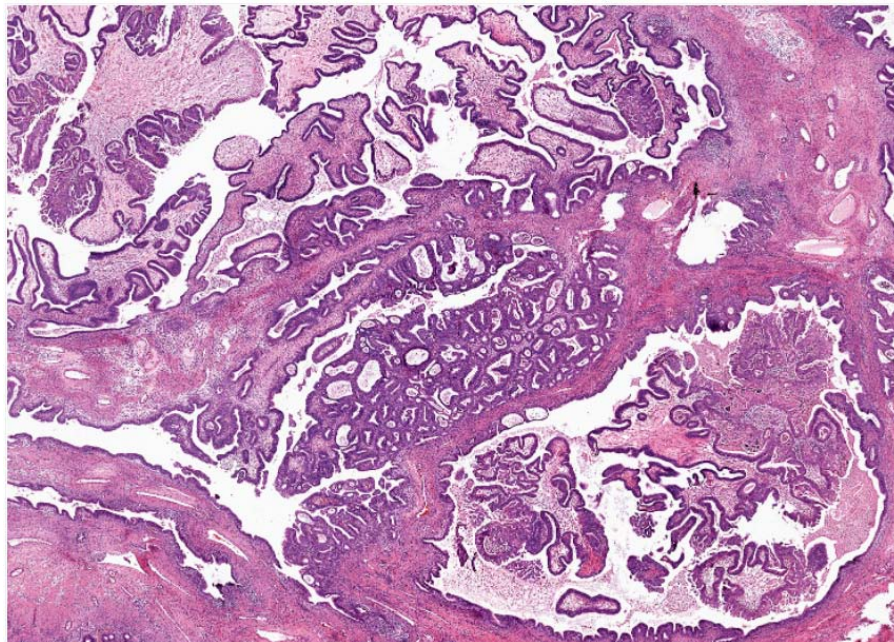


Figure 67 : Tumeur endométriøide borderline : Prolifération des glandes endométriøides avec croissance papillaire intrakystique intégrée dans un stroma fibreux.[WHO 2020]

c. Pronostic :

Les tumeurs endométriøides Borderline ont un pronostic excellent. La très grande majorité (voir la quasi-totalité des cas) est de stade I au moment du diagnostic et ne présente pas de récidence. La micro-invasion et le carcinome intra épithélial associé ne semblent pas assombrir le pronostic d'une tumeur Borderline endométriøide de l'ovaire.

3.3 Le carcinome endométriöide :(160)

a. Macroscopie :

L'aspect macroscopique est le même que dans les autres types de tumeurs excepté la présence d'endométriose associée. Les tumeurs sont solides ou plus souvent kystiques avec projection papillaire et bourgeon intra kystique.

b. Microscopie :

Le carcinome endométriöide de l'ovaire ressemble étroitement à son homologue utérin.

La forme classique est composée de glandes, structures cribriformes et papilles (architecture villo-glandulaire) bordées par un épithélium cylindrique identique à l'épithélium endométrial. Dans les formes moins différenciées, les zones solides sont formées de massifs de cellules arrondies, atypiques.

La métaplasie malpighienne (immature ou atypique) est observée dans 30% à 50% des cas. Elle peut être sous forme d'épithélium malpighien immature mais cytologiquement bénin.

Il faut éliminer en présence d'une tumeur endométriöide une métastase d'un adénocarcinome utérin surtout si la tumeur est bilatérale.

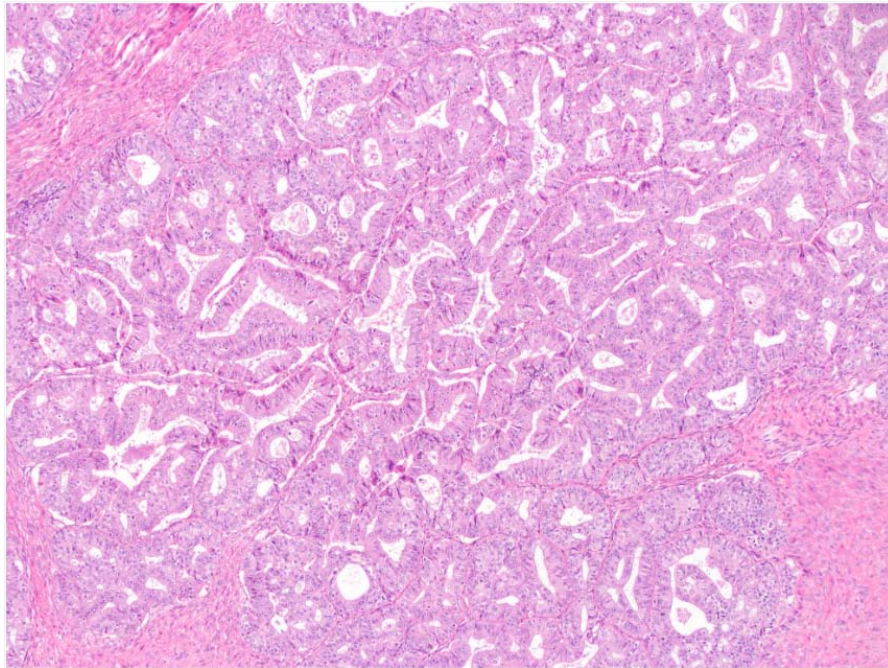


Figure 68 : Carcinome endométriöide ; Croissance tubulaire/glandulaire confluyente sans stroma intermédiaire. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Les carcinomes endométriöides sont généralement négatifs pour les anticorps anti-WT1 et la napsine A, et ils sont positifs pour les anticorps anti-récepteurs hormonaux (RE ou RP) dans 81 à 85 % des cas.(161)

Pour le diagnostic différentiel du carcinome séreux de haut grade, une combinaison des anticorps anti-WT1 et anti-p53 est recommandée. Les carcinomes endométriöides sont généralement WT1-négatifs et la plupart des cas présentent une immunoréactivité de type sauvage avec le p53, tandis que les carcinomes séreux de haut grade sont généralement WT1-positifs et présentent une immunoréactivité anormale/de type mutation avec le p53 ; comme pour tous les marqueurs, des exceptions à la règle existent.(162)

Pour le diagnostic différentiel du carcinome à cellules claires, une combinaison des anticorps anti-napsine A et anti-PR comme marqueurs de première intention est recommandée. Les carcinomes endométriöides sont généralement positifs pour l'anticorps anti-PR et négatifs pour l'anticorps anti-napsine A, alors que l'inverse est vrai pour les carcinomes à cellules claires.

L'anticorps anti-WT1 est le marqueur le plus utile dans la distinction du carcinome séreux de bas grade, et une combinaison de l'anticorps anti-PR et anti-vimentine est la plus efficace dans la distinction du carcinome mucineux ; les carcinomes endométrioides sont généralement positifs avec ces deux marqueurs et les carcinomes mucineux négatifs.(163)

Tableau XIV : Coloration immunohistochimique des principaux histotypes de carcinome ovarien (35)

Histotype	Proportion de cas présentant une expression immunohistochimique				
	PAX8	WT1	p53, anormal ^a	Napsine A	RP
HGSC	95%	97%	94-98 %	1%	37-42 %
LGSC	87-100 %	98-100 %	0%	0%	59-60 %
CE	82%	10-14 %	14-15 %	3-8 %	81-85 %
CCC	95%	1%	11-12 %	92%	5-7 %
MC	39-47 % ^b	0-1 %	61-66 %	0-3 %	0-4 %

CCC : carcinome à cellules claires ; CE : carcinome endométrioides ; HGSC : carcinome séreux de haut grade ; LGSC : carcinome séreux de bas grade ; MC : carcinome mucineux.

a : L'expression anormale de l'anticorps anti-p53 (associée à la mutation *TP53*) fait référence à une surexpression (forte expression nucléaire impliquant > 80 % des noyaux des cellules tumorales), une absence totale d'expression dans les noyaux des cellules tumorales avec un contrôle interne conservé ou une expression cytoplasmique sans équivoque ; ceci est différent de l'expression de p53 de type sauvage (non associée à la mutation *TP53*).

b : L'expression de PAX8 dans le carcinome mucineux est souvent focale et faible.

d. Pronostic :

Le stade est le facteur pronostique le plus important. Lors de la présentation, la plupart des tumeurs sont confinées à l'ovaire (stade I).(164)

Dans une analyse SEER, le taux de survie était > 95 % pour la maladie de stade IA/IB, 89 % pour le stade IC/II et 51 % pour le stade III/IV.(154)

Les carcinomes de grade 1 ou 2 ont un meilleur pronostic que les carcinomes de grade 3, à stade égal.

4. Les tumeurs à cellules claires :

Elles représentent l'ensemble des tumeurs dont les cellules ont un cytoplasme clair, d'aspect végétal, riche en glycogène, et un noyau faisant saillie dans la lumière des structures glandulaires (cellules en clou de tapissier).

4.1 Tumeurs à cellules claires bénignes :

Les formes bénignes sont si rares que le diagnostic doit être porté avec beaucoup de prudence.

a. Macroscopie :

Ces tumeurs sont presque toujours unilatérales. Le cystadénome à cellules claires forme une masse solide et fibromateuse, qui contient souvent de petits kystes. La surface est lisse et lobulée. Les tailles de tumeur rapportées vont de 3,5 à 26 cm.(165)

b. Microscopie :

Les cystadénomes à cellules claires contiennent des glandes de taille petite à moyenne largement espacées dans un stroma fibromateux. Les cellules constitutives sont fades, plates ou peu cubiques, claires ou éosinophiles. Les noyaux sont petits, sans anomalies de la chromatine ni nucléoles. L'activité mitotique est généralement absente. Un échantillonnage approfondi est nécessaire pour exclure une tumeur limite ou un carcinome.

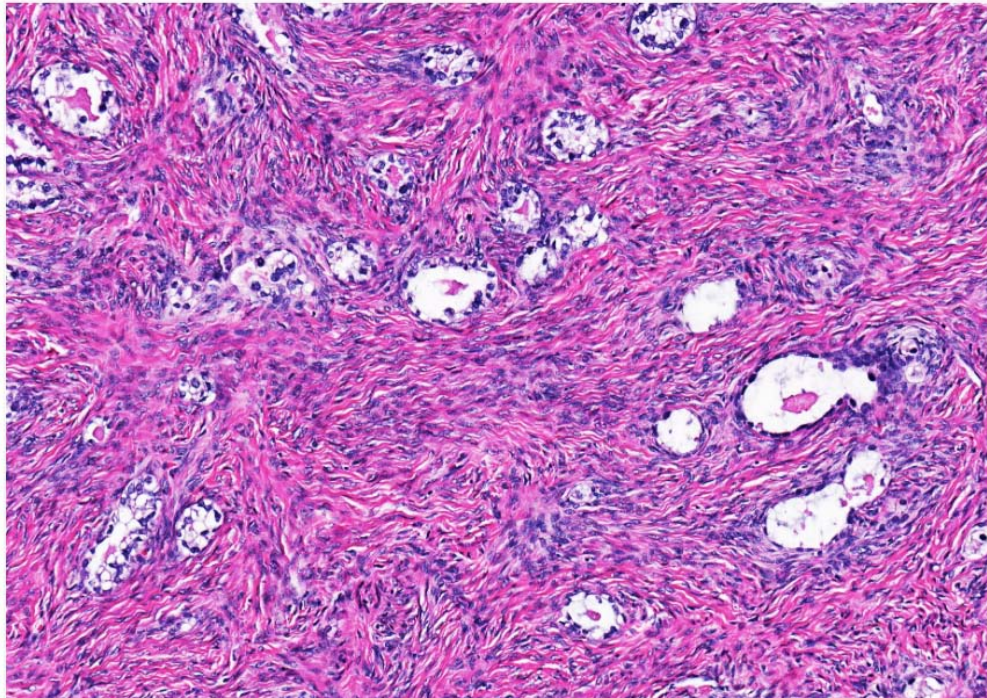


Figure 69 : Adénofibrome à cellules claires ; Les cellules ne présentent aucune atypie nucléaire significative. [WHO 2020]

4.2 Tumeur Borderline à cellules claires : (166,167)

La tumeur borderline à cellules claires (CCBT) est une tumeur adénofibromateuse à cellules claires avec encombrement glandulaire et atypie nucléaire de bas grade mais sans invasion stromale.

a. Macroscopie :

Les CCBT sont solides ou principalement solides, avec des kystes petits à grands et une surface de coupe ferme de couleur blanche, beige ou grise. La taille moyenne est de 6 cm.

b. Microscopie :

Des glandes de taille variable, enchâssées dans un stroma fibromateux, contiennent des cellules basses cuboïdes ou plates avec des noyaux élargis, parfois avec des nucléoles. Les cellules ont un cytoplasme clair ou éosinophile. L'activité mitotique est faible. Les glandes sont plus irrégulières et encombrées, et de taille moins uniforme, que dans l'adénofibrome. Une stratification nucléaire minimale est autorisée, mais les glandes densément agrégées et l'architecture papillaire ou tubulocystique sont absentes par définition.

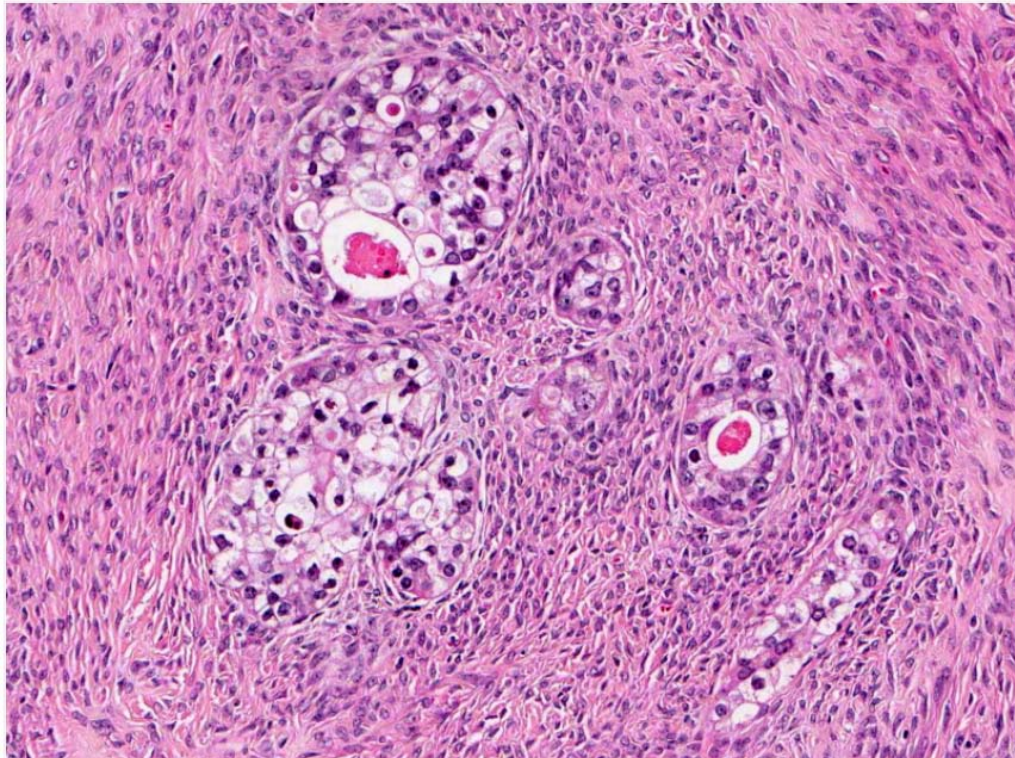


Figure 70 : Tumeur borderline à cellules claires ; Nids et glandes focalement encombrés avec des cellules claires montrant une atypie nucléaire de bas grade et des nucléoles proéminents dans un stroma fibromateux. [WHO 2020]

c. Pronostic :

Les tumeurs Borderline à cellules claires ont un bon pronostic après annexectomie unilatérale.

4.3 Carcinome à cellules claires :

Le carcinome à cellules claires (CCC) représente 6% des carcinomes primitifs de l'ovaire. Cependant, il constitue le type histologique de carcinome ovarien, le plus souvent associé à une endométriose pelvienne ou ovarienne (24 à 30% des cas), suivi du carcinome endométrioïde. Il s'associe d'ailleurs, dans 1/4 des cas à un contingent de carcinome endométrioïde de l'ovaire.

a. Macroscopie :

Il s'agit d'une lésion solide, de couleur Beige-Jaunâtre, associée à un contingent kystique uni ou multiloculaire, dont le contenu peut être séreux, mucineux ou hémorragique.

b. Microscopie :

Les cellules tumorales s'organisent en 4 types architecturaux s'associant de façon plus ou moins prédominante. On distingue par ordre de fréquence décroissante :

- **Architecture papillaire** : les papilles sont complexes et multiples, et présentent de façon caractéristique un axe fibro-hyalin, correspondant à une accumulation de composants de membrane basale.
- **Architecture tubulo-kystique** : caractérisée par des glandes de taille variable plus ou moins kystisées contenant un matériel éosinophile ou du mucus.
- **Architecture solide** : composée d'amas et de massifs pleins formés de cellules claires ou éosinophiles.
- **Architecture réticulaire** : rappelant l'architecture micro-vésiculaire de la tumeur vitelline.

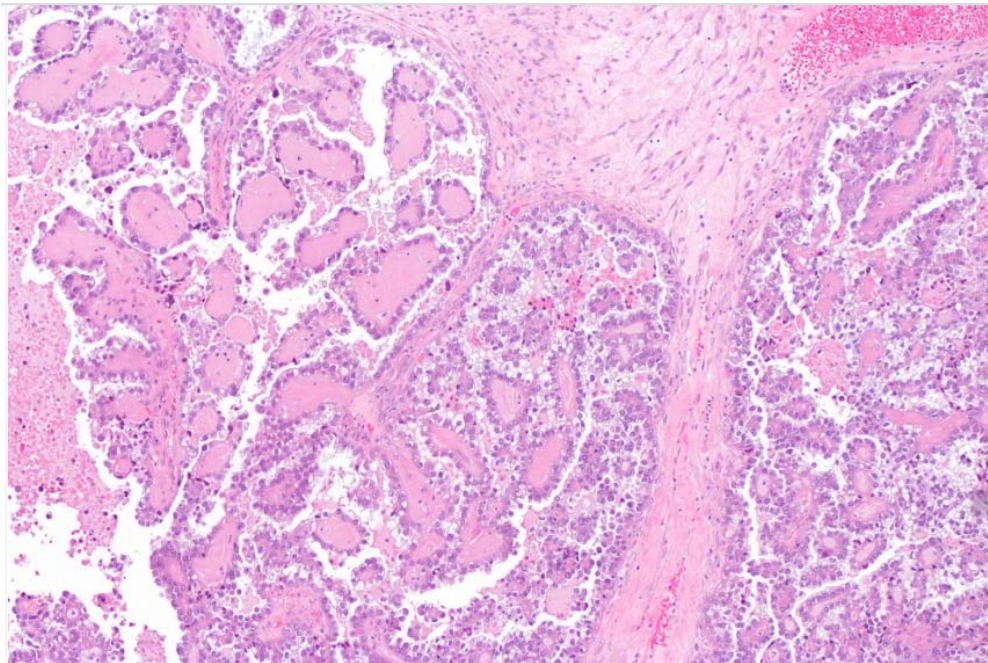


Figure 71 : Carcinome à cellules claires ; Architecture papillaire avec des papilles simples montrant une hyalinisation stromale. [WHO 2020]

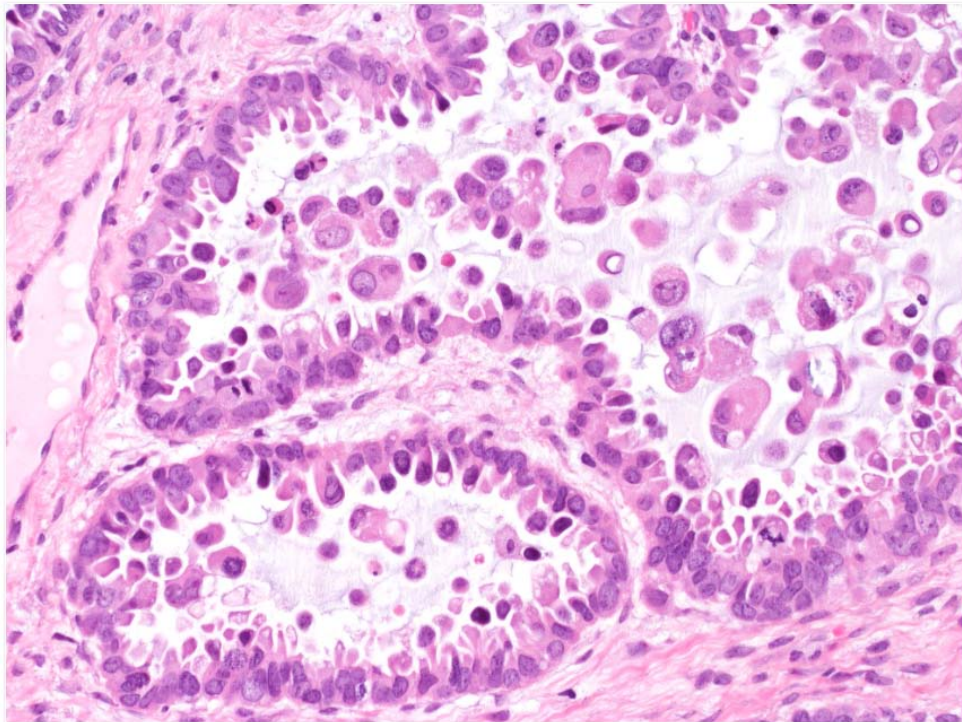


Figure 72 : Carcinome à cellules claires ; Tubules tapissés d'une seule couche de cellules cloutées à cytoplasme éosinophile. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :(138,161)

Les CCC sont généralement positifs pour les anticorps anti-PAX8, anti-napsine A et anti-HNF1 β et négatifs pour les anticorps anti-WT1 et anti-récepteurs hormonaux.

Les anticorps anti-WT1, anti-napsine A et anti-RE ensemble sont recommandés pour la distinction du carcinome séreux de haut grade, et les anticorps anti-napsine A et anti-RP pour la distinction du carcinome endométriode.

d. Pronostic :

Au moment du diagnostic, environ 40% des carcinomes à cellules claires sont au stade I, 20% au stade II, 30% au stade III, et 10% au stade IV, La survie à 5 ans tous stades confondus est de 50 à 55%. Le pronostic est plus péjoratif que celui des autres types de carcinome indifférencié de l'ovaire.

5. Tumeurs de Brenner :

Les tumeurs de Brenner correspondent à des tumeurs ovariennes à cellules transitionnelles composées de cellules matures semblables aux cellules urothéliales formant des nids au sein d'un stroma fibromateux. Cette catégorie est subdivisée en 3 groupes :

5.1 Tumeurs de Brenner bénignes :(168)

Les plus fréquentes, composées de petits nids ovales à irréguliers d'épithélium transitionnel/urothélial fade dans un stroma fibromateux dense. Les nids présentent souvent des espaces microkystiques contenant du matériel éosinophile ou mucineux. Ces lumières peuvent être tapissées de cellules transitionnelles, mucineuses, ciliées ou cuboïdes. L'activité mitotique est faible. Des calcifications focales ou étendues sont fréquemment observées et le stroma peut être hyalinisé.

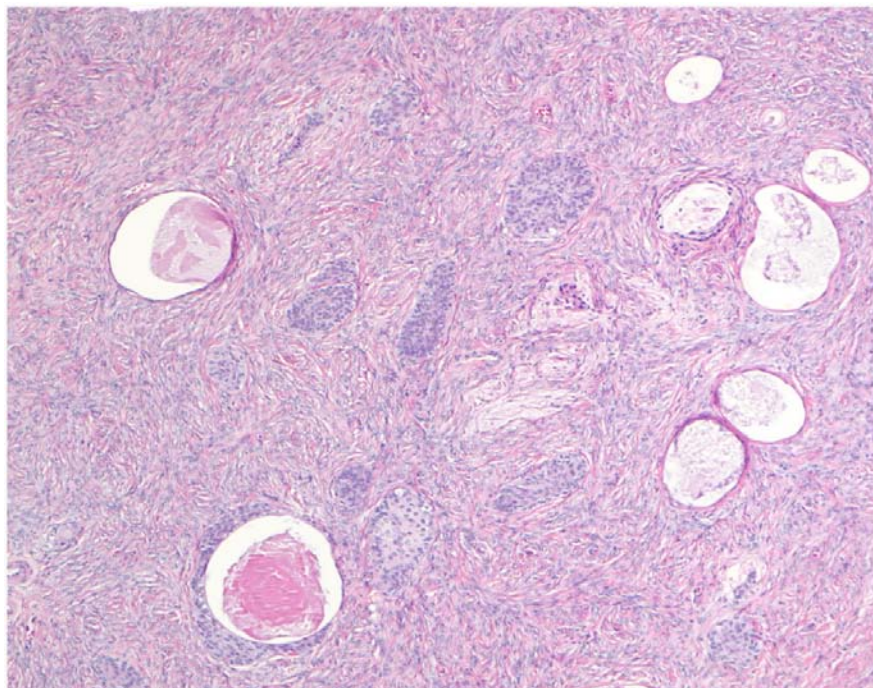


Figure 73 : Tumeur du Brenner bénigne ;Les nids transitionnels/urothéliaux (dont certains montrent la formation de kystes) se trouvent dans un stroma fibromateux.[WHO 2020]

5.2 Tumeurs de Brenner Borderline :(169)

Elles associent fréquemment un territoire de tumeur de Brenner Bénigne. Le caractère borderline est retenu par la présence de kystes revêtus par un épithélium papillaire pluristratifié et

plus rarement par des massifs de grande taille, irréguliers de contours et coalescents. La tumeur de Brenner maligne est exclue par l'absence d'invasion du stroma.

➤ Immunohistochimie :

Ces tumeurs expriment l'anticorps anti-cytokératine 7 ainsi que des marqueurs urothéliaux comme les anticorps anti-GATA3 et anti-P63. Les anticorps anti-cytokératine 20, anti-WT1 et anti-récepteurs hormonaux sont négatifs. L'immunomarquage P53 est de type sauvage.

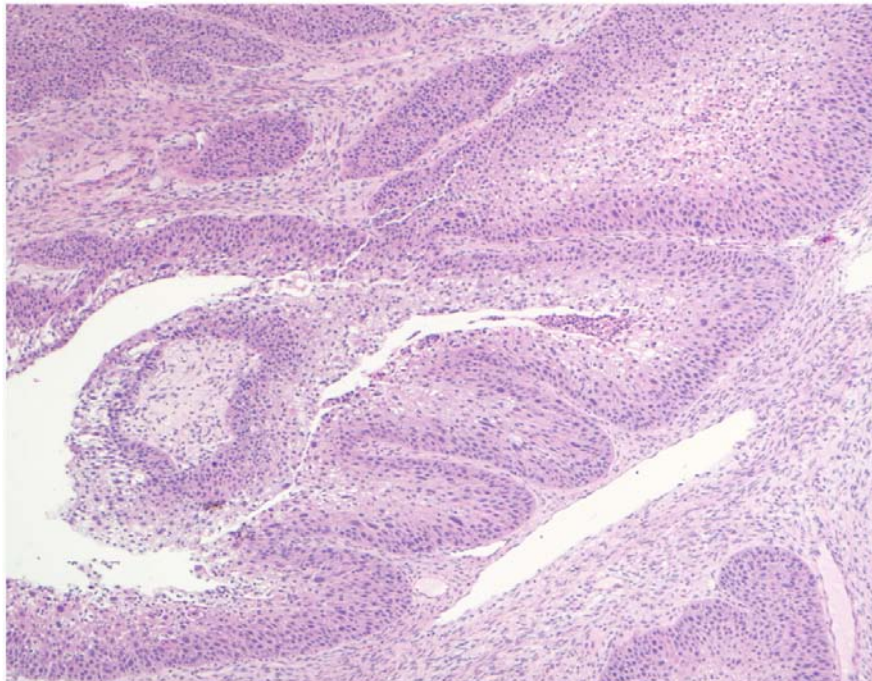


Figure 74: Tumeur du Brenner Borderline ; Les papilles sont tapissées d'un épithélium de type transitionnel avec des cellules pléomorphes dispersées. [WHO 2020]

5.3 Tumeurs de Brenner malignes :

C'est une tumeur ovarienne de phénotype urothélial associant des territoires de tumeur de Brenner bénigne +/- borderline et des territoires malins caractérisés par la présence d'une invasion stromale, des atypies cytonucléaires et un index mitotique plus marqués et parfois des territoires de nécrose. (170)

L'invasion stromale peut être de reconnaissance difficile en raison du fond fibreux caractéristique des tumeurs de Brenner. Le contingent borderline peut manquer. L'immunomarquage P53 est habituellement de type sauvage.

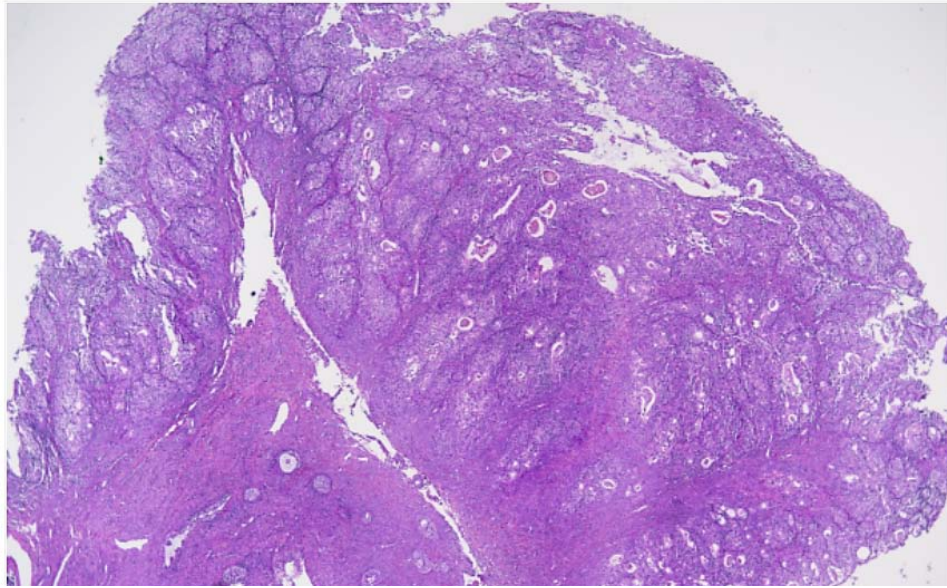


Figure 75: Tumeur du Brenner maligne ; Croissance tumorale solide confluyente et papillaire avec des résidus d'une tumeur bénigne du Brenner au bord inférieur. [WHO 2020]

6. Les tumeurs séro-mucineuses :

Elles sont définies comme l'ensemble des tumeurs renfermant au moins deux types de cellules Mulleriennes ou plus. Chaque type tumoral doit représenter au moins 10% du volume tumoral.

6.1 Tumeurs séromucineuses bénignes :

Le cystadénome séromucineux est une tumeur kystique bénigne composée de glandes et de kystes tapissés d'un mélange d'épithéliums fœdaux de type Müller.

L'adénofibrome séromucineux diffère du cystadénome en ce qu'il a une composante stromale fibromateuse proéminente.

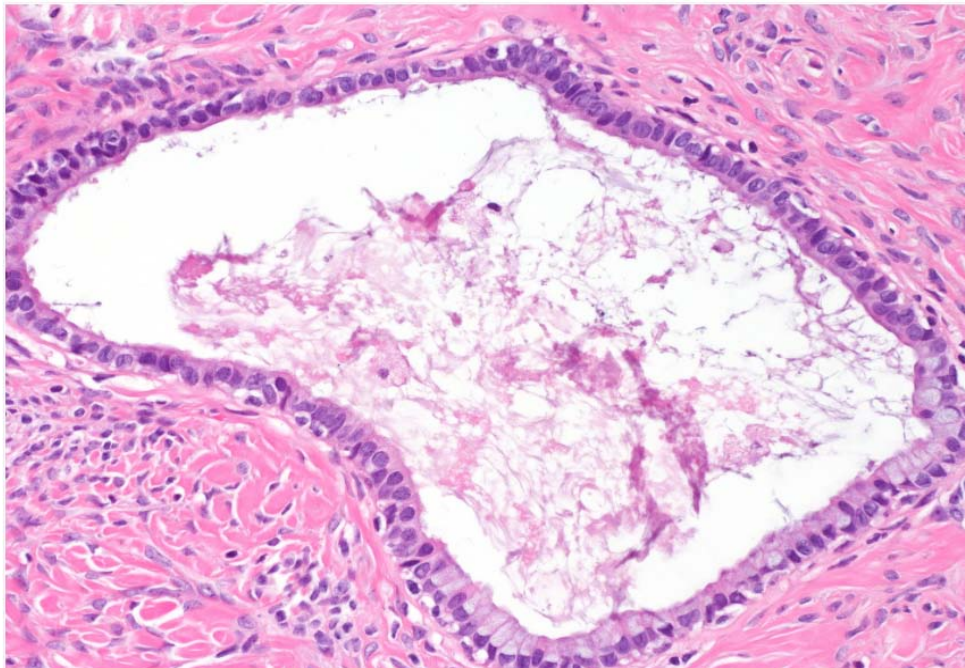


Figure 76 : Cystadénome séromucineux ; Tumeur séromucineuse bénigne avec des kystes tapissés d'épithélium mucineux et d'épithélium de type séreux. [WHO 2020]

6.2 Tumeurs séromucineuses Borderline :

La tumeur borderline séromucineuse est un néoplasme papillaire architecturalement complexe composé d'un mélange d'épithéliums de type Müller, sans invasion confluyente ou destructrice.

a. Macroscopie :

Les tumeurs borderline séromucineuses sont généralement confinées à l'ovaire, généralement avec une surface externe lisse. Jusqu'à 30 % sont bilatéraux. Les tumeurs comprennent généralement un kyste uniloculaire avec des excroissances papillaires friables impliquant la paroi interne du kyste. Des zones solides sont parfois observées.(171)

b. Microscopie :

Les tumeurs borderline séromucineuses sont composées de papilles présentant une ramification hiérarchique, avec des noyaux stromaux plus ou moins œdémateux ou fibreux. Les papilles plus grandes ont tendance à avoir un stroma œdémateux enflé contenant des neutrophiles bien visibles. L'épithélium tapissant les papilles est cytologiquement fade, stratifié et souvent touffu. Il représente un mélange de types de cellules de Müller dans des proportions variables, y compris des cellules endométrioïdes, ciliées, claires et indifférentes des cellules

éosinophiles. Une partie de la muqueuse du kyste peut présenter des caractéristiques d'un kyste d'endométriome.(171,172)

➤ **Immunohistochimie :**

Les cellules épithéliales sont généralement positives aux anticorps anti-PAX8, anti-ER et anti-PR et généralement négatives pour l'anticorps anti-WT1. L'anticorps anti-p53 présente une immunoréactivité de type sauvage.(173)

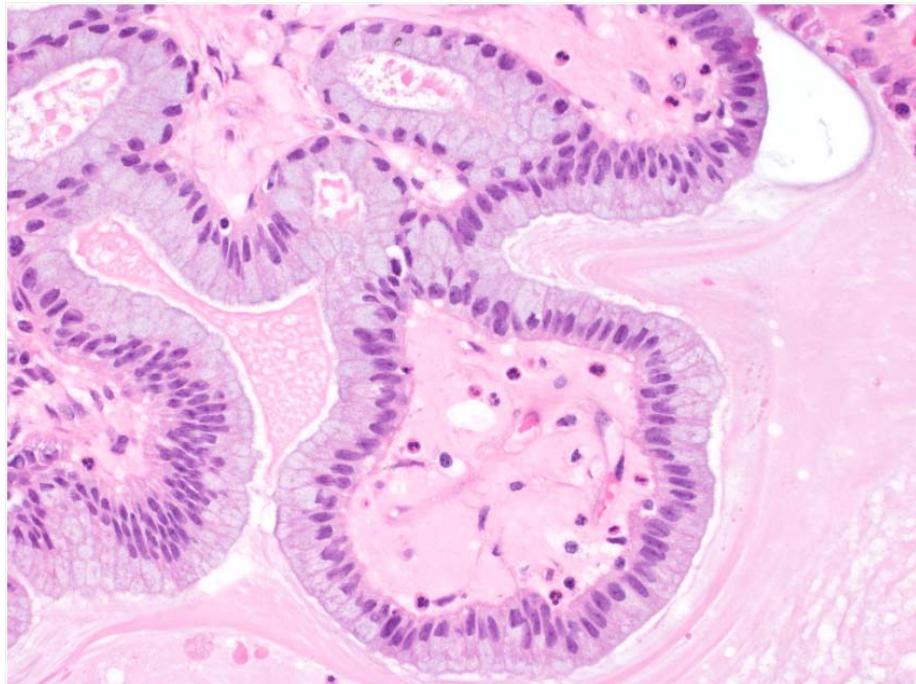


Figure 77 : Tumeur borderline séromucineuse : La muqueuse épithéliale est constituée de cellules mucineuses de Müller. Des neutrophiles sont présents dans le stroma. [WHO 2020]

7. Carcinomes indifférenciés et dédifférenciés :

Le **carcinome indifférencié** est une tumeur épithéliale maligne dépourvue de preuve manifeste d'une ligne spécifique de différenciation.

Le **carcinome dédifférencié** est composé d'un carcinome indifférencié et d'une composante différenciée.

Ces tumeurs représentent moins de 1 % des tumeurs épithéliales ovariennes et surviennent vers 55 ans. La plupart ont une extension extra ovarienne au moment du diagnostic.

a. Macroscopie :

Les tumeurs sont généralement de grandes masses solides avec une nécrose étendue.

b. Microscopie :

Les caractéristiques morphologiques sont similaires à celles observées dans les carcinomes endométriaux indifférenciés/dédifférenciés.

Les carcinomes indifférenciés présentent généralement une croissance en feuille, qui est fréquemment associée à une nécrose géographique. Les cellules sont généralement monotones et discohésives, rondes avec un cytoplasme minimal et/ou rhabdoïdes ou fusiformes. Un stroma myxoïde est parfois présent. Les lymphocytes infiltrant la tumeur sont souvent proéminents. L'activité mitotique est élevée.(174)

Dans **les carcinomes dédifférenciés**, les deux composants peuvent varier en proportion et l'interface entre les deux composants peut être abrupte, conférant un aspect biphasique. Le composant différencié peut être soit un carcinome endométrioïde (fréquemment), soit un carcinome séreux (rarement).

c. Immunohistochimie :

Les zones indifférenciées ne montrent que des taches focales d'anticorps anti-EMA, anti-kératine et anti-CK18. Les cellules tumorales sont généralement négatives pour les anticorps anti-ER, anti-PR et anti-E-cadhérine. L'anticorps anti-p53 présente généralement une immunoréactivité de type sauvage.(175)

d. Pronostic :

Ce sont des néoplasmes très agressifs. Les patients présentent généralement une maladie à un stade avancé, généralement avec des métastases volumineuses des ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques.(174)

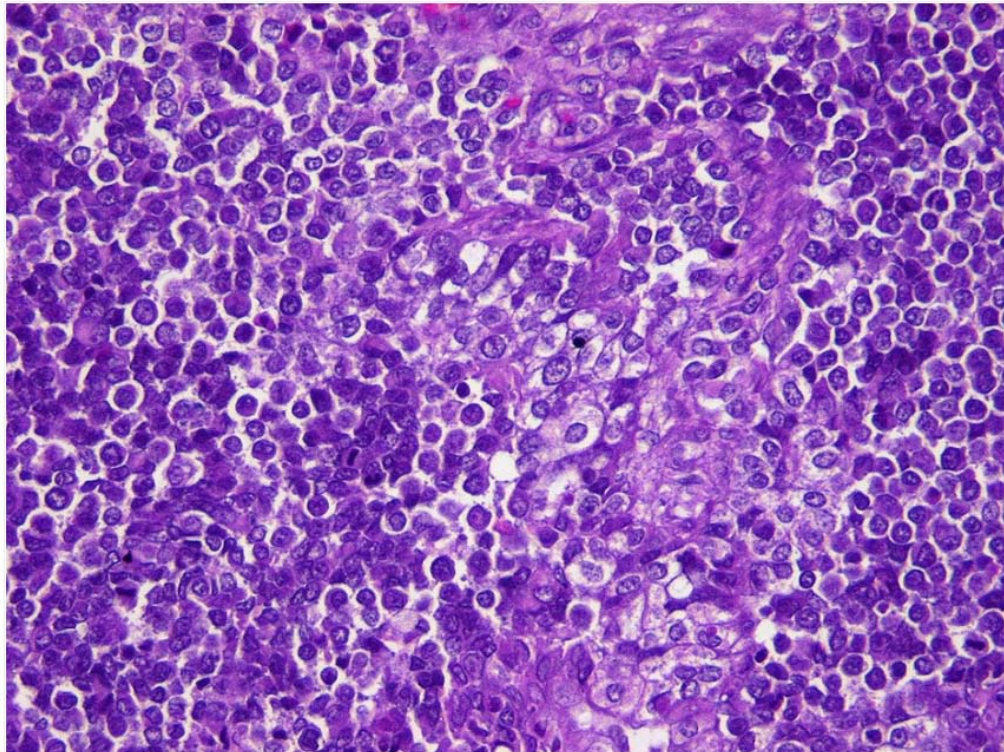


Figure 78 :Carcinome ovarien indifférencié ; Le carcinome est constitué de feuillets de cellules discohésives de taille petite à intermédiaire, avec des noyaux uniformes. Cet exemple affiche peu de cytoplasme. [WHO 2020]

B. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :

Les tumeurs du stroma et/ou des cordons sexuels sont des tumeurs non épithéliales rares. Elles se développent aux dépens des cellules appartenant au tissu de soutien des ovaires.

Ces tumeurs sont classées en 3 catégories principales :

➤ Tumeurs stromales pures :

Elles proviennent des cellules mésenchymateuses du stroma ovarien et comprennent :

- Les fibromes
- Les thécomes
- Les tumeurs stromales sclérosantes
- Les tumeurs stromales microkystiques
- Les tumeurs stromales à cellules en bague à chaton
- Les tumeurs à cellules de Leydig
- Les tumeurs à cellules stéroïdiennes.

➤ **Tumeurs pures des cordons sexuels :**

Ces tumeurs proviennent des cellules primitives des cordons sexuels. Elles regroupent :

- Les tumeurs des cellules de la granulosa
- Les tumeurs des cellules de Sertoli
- Les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires

➤ **Tumeurs mixtes des cordons sexuels et du stroma :**

Elles comprennent :

- Les tumeurs à cellules de Sertoli–Leydig
- Les tumeurs du cordon sexuel et du stroma non spécifiées autrement

Les gynandroblastomes.

La rareté, le chevauchement de l'histomorphologie et du profil immunologique des diverses tumeurs du cordon stromales contribuent souvent aux difficultés de diagnostic.

Les critères histologiques d'agressivité sont mal connus de telle sorte qu'il est difficile de proposer une classification anatomo–pathologique dichotomique bénin/malin. Si elles ne présentent pas de critères cliniques de « malignité », ces tumeurs sont classées comme étant de pronostic incertain. (176)

Dans ce groupe de tumeurs, celles pouvant présenter un comportement « malin » sont les suivantes :

- **Les tumeurs de la granulosa**
- **Les tumeurs de Sertoli–Leydig**
- **Les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annelés**
- **Les tumeurs à cellules stéroïdiennes**
- **Les fibrosarcomes.**

1. Tumeurs stromales pures :

1.1. Fibromes ovariens :

Le fibrome est la tumeur stromale ovarienne la plus courante, représentant 4 % de tous les néoplasmes ovariens.

Les fibromes surviennent chez environ 75 % des patientes atteintes du syndrome de Gorlin. (Maladie héréditaire rare à transmission autosomique dominante, caractérisée par un spectre d'anomalies de développement et une prédisposition à différents cancers)(177,178)

a. Aspect macroscopique :

La plupart des fibromes ovariens sont solides et unilatéraux. La surface ovarienne est généralement lisse, avec une surface de coupe dure, crayeuse, blanche ou blanc jaunâtre. Des zones d'œdème, de dégénérescence kystique, d'hémorragie ou de nécrose peuvent être présentes.

Les fibromes associés au syndrome de Gorlin sont généralement bilatéraux, multinodulaires et calcifiés.(179)



Figure 79 : Aspect macroscopique d'un fibrome ovarien à surface sectionnée blanche et crayeuse.
(180)

b. Aspect microscopique :

Les fibromes sont composés de fascicules croisés de cellules avec des noyaux fades, fusiformes à ovoïdes et un cytoplasme peu abondant dans un stroma à collagène variable, comprenant parfois des plaques hyalinisées.(181)

Les mitoses sont rares dans la plupart des cas.

Environ 10 % des fibromes sont densément cellulaires ; lorsque seule une atypie nucléaire légère est présente, ces cas sont appelés **fibromes cellulaires**. Ils peuvent présenter une activité mitotique élevée, on parle alors de **fibrome cellulaire mitotiquement actif**.(182)

Une hémorragie et une nécrose de type infarctus peuvent survenir et ne doivent pas être interprétées à tort comme une nécrose coagulante des cellules tumorales.

Rarement, des cellules lutéinisées ou un composant mineur (< 10 %) des éléments du cordon sexuel sont observés.

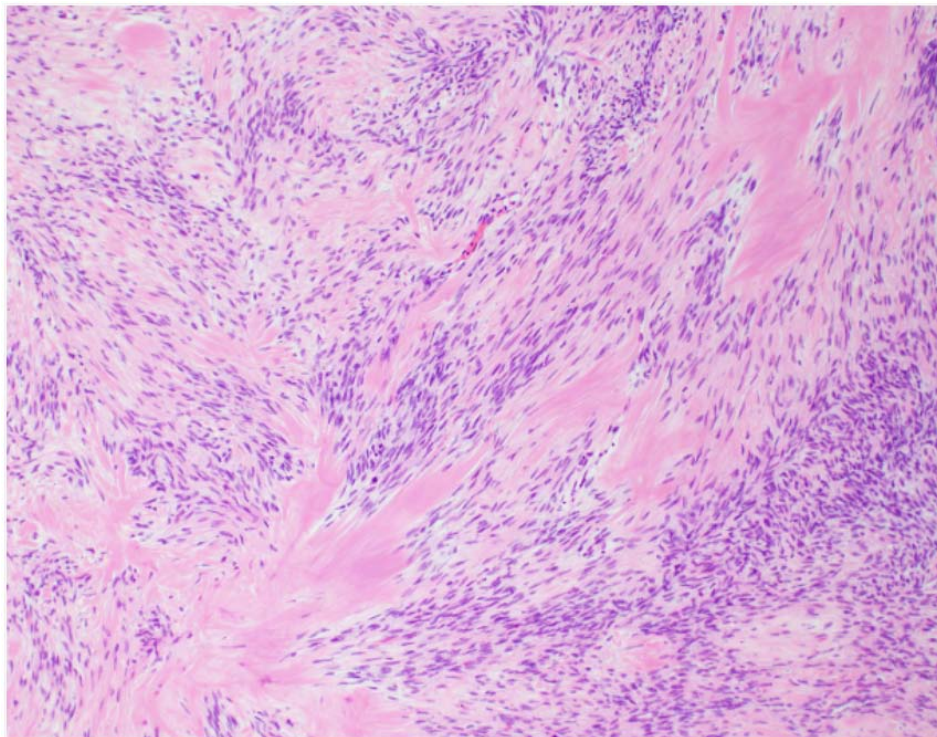


Figure 80 : Fibrome ovarien ; Fascicules de cellules fusiformes fades avec plaques hyalinisées.
[WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Les fibromes peuvent être immunoréactifs pour les anticorps anti-inhibine, anti-calrétinine, anti-WT1, anti-FOXL2, anti-CD56, anti-SF1 et anti-récepteurs hormonaux.

L'expression des anticorps anti-inhibine et anti-calrétinine est souvent focale et/ou faible.(183,184)

d. Pronostic :

Ce sont des tumeurs bénignes, mais une petite proportion de cas (le plus souvent des fibromes cellulaires) sont associés à une rupture de la surface ovarienne et à des adhérences extra-ovariennes. Ces tumeurs sont à risque de récurrence locale, souvent après un long intervalle.(181,182)

1.2. Thécome :

C'est une tumeur stromale ovarienne rare, presque toujours bénigne, composée de cellules ressemblant à des cellules thécales. Elle survient généralement chez les femmes ménopausées (âge moyen des patientes : 59 ans).(185)

a. Macroscopie :

Les thécomes mesurent généralement 5 à 10 cm de diamètre. Dans la plus grande série rapportée, seuls 7 % mesuraient > 10 cm. La surface de coupe est généralement solide, parfois lobulée et de couleur jaunâtre, mais elle peut être focalement blanche. Certains cas contiennent des zones kystiques, hémorragiques ou nécrotiques.(185)

b. Microscopie :

Les thécomes présentent généralement une croissance diffuse (ou moins souvent lobulée/imbriquée) de cellules uniformes avec un cytoplasme gris pâle et des membranes cellulaires indistinctes, ce qui donne un aspect syncytial. Ce n'est que rarement que les cellules sont remarquablement riches en lipides.

Les noyaux des cellules tumorales sont principalement ovoïdes à ronds, parfois avec de petits nucléoles. Des sillons nucléaires peuvent être observés mais ne sont que rarement fréquents.

L'activité mitotique est absente ou minime. Habituellement, il y a peu ou pas d'atypie nucléaire, mais rarement, les thécomes ont un petit nombre de noyaux bizarres pléomorphes, qui sont de nature dégénérative et non associés à une activité mitotique accrue.(185)

Les cellules sont parfois interrompues par une composante stromale, le plus souvent sous forme de plaques hyalines, formant parfois des zones confluentes plus larges de sclérose de type chéloïde. Une calcification focale et même une métaplasie adipeuse peuvent être observées.(185)

Rarement, un composant mineur des éléments du cordon sexuel est présent(186).

La réticuline entoure généralement les cellules individuelles(187).

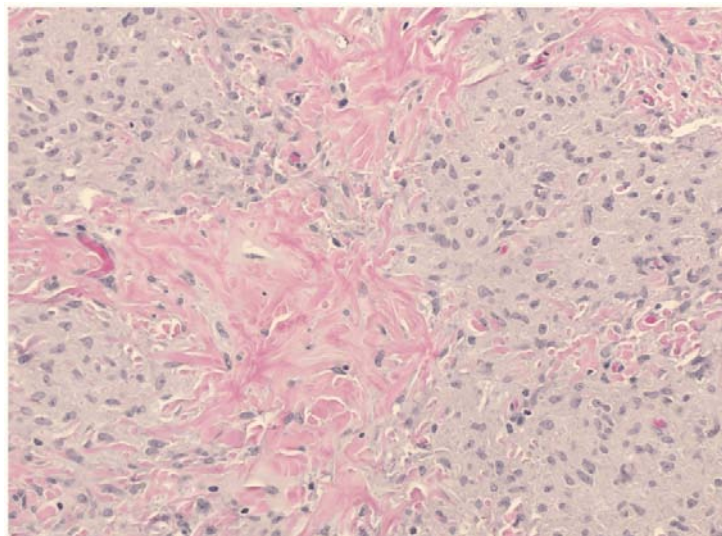


Figure 81 : Thécome ; Cellules tumorales uniformes avec le cytoplasme gris pâle caractéristique. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Sur le plan immunohistochimique, les thécomes sont généralement positifs pour les marqueurs des cordons sexuels, notamment pour l'anticorps anti-inhibine et anti-calrétinine.(183)

d. Pronostic :

Les thécomes sont presque toujours bénins. De rares thécomes malins ont été signalés, mais il peut s'agir de cas mal diagnostiqués d'autres néoplasmes.(188)

1.3. Thécome lutéinisé avec péritonite sclérosante

Le thécome lutéinisé associé à une péritonite sclérosante est une tumeur stromale ovarienne caractéristique typiquement associée à une péritonite sclérosante. C'est une lésion extrêmement rare. Elle survient le plus souvent chez les femmes jeunes.

a. Macroscopie :

Les deux ovaires sont généralement impliqués, bien que le degré d'hypertrophie ovarienne varie. Les ovaires élargis sont généralement mous et parfois cérébriformes, avec une surface sectionnée de couleur beige à rouge.

b. Microscopie :

Les ovaires sont hypercellulaires, généralement avec des zones d'œdème dispersées, souvent bien visibles, conférant parfois un aspect microkystique.

Les cellules sont principalement fusiformes, souvent avec une activité mitotique rapide. Une minorité de cellules sont arrondies, avec un cytoplasme pâle ou éosinophile, représentant des cellules lutéinisées ou faiblement lutéinisées. (185)

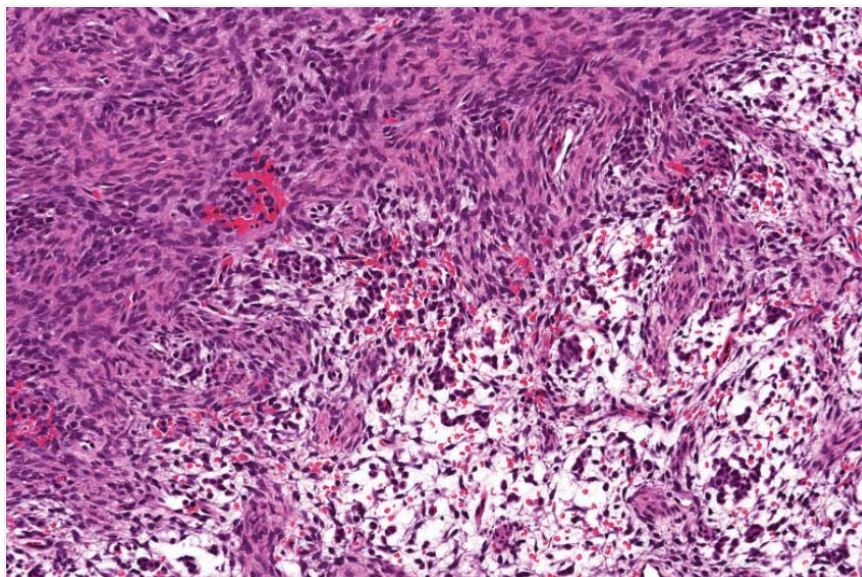


Figure 82 : Thécome lutéinisé associé à une péritonite sclérosante ; Une zone densément cellulaire (en haut à gauche) se transforme brusquement en une zone d'œdème marqué (en bas à droite). Les nids de cellules faiblement lutéinisées sont plus apparents dans la zone œdémateuse mais sont présents sur toute l'image. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Les cellules fusiformes sont généralement négatives pour les anticorps anti-inhibine et anti-calrétinine mais positives pour les anticorps anti-SF1 et anti-FOXL2, alors que les cellules lutéinisées sont positives pour les anticorps anti-inhibine et anti-calrétinine.(189)

d. Pronostic :

Plusieurs cas dans la littérature sont décédées de complications liées à une occlusion intestinale due à la péritonite sclérosante, mais il n'y a pas eu de récurrence ni de métastase de la lésion ovarienne.(189)

1.4. Tumeur stromale sclérosante

La tumeur stromale sclérosante (SST) est une tumeur stromale bénigne d'aspect pseudo-lobulaire. C'est une tumeur rare.

a. Macroscopie :

Les tumeurs vont de 1,5 à 19 cm (moyenne : 11 cm). Elles sont bien circonscrites et présentent généralement une surface de coupe solide jaune à blanche. Un œdème central et la formation de kystes peuvent être observés.(49,190)

b. Microscopie :

La tumeur stromale sclérosante a un aspect pseudolobulaire, dû à l'alternance de zones cellulaires et hypocellulaires. Les zones hypocellulaires peuvent être œdémateuses, collagènes ou myxoïdes.

Des vaisseaux dilatés à parois minces, souvent avec un aspect semblable à un hémangiopéricytome, sont généralement présents.

Les pseudolobules sont composés d'un mélange de cellules épithélioïdes et fusiformes. Les premiers ont un cytoplasme vacuolé clair à éosinophile, donnant parfois un aspect en chevalière, et peuvent montrer une lutéinisation importante, en particulier pendant la grossesse.(191)

L'activité mitotique est faible, mais un nombre important de mitoses est observé dans un petit sous-ensemble de cas.(192)

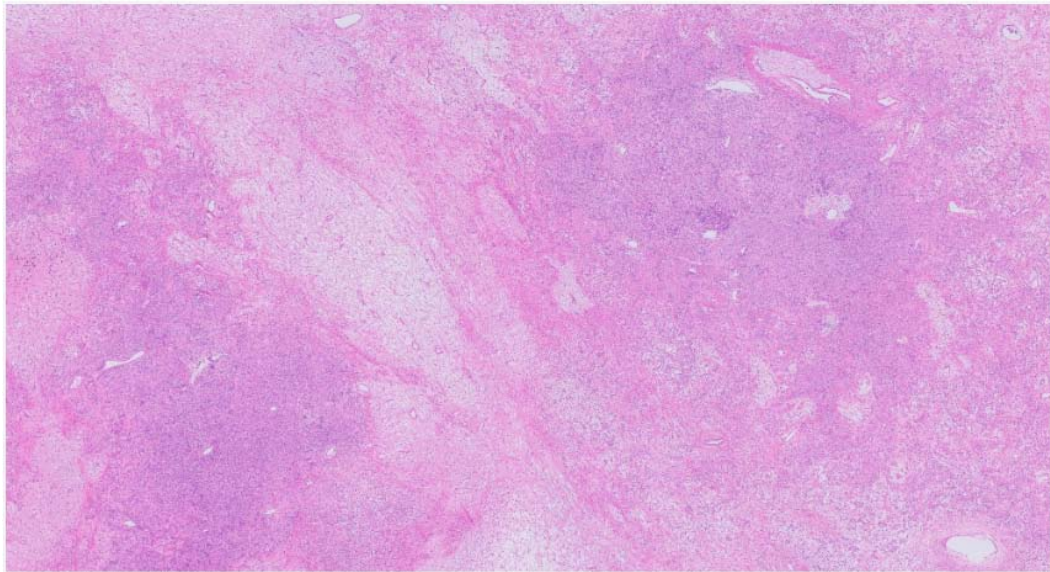


Figure 83 : Tumeur stromale sclérosante ; Les pseudolobules cellulaires sont présents dans un stroma œdémateux à collagène. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Les tumeurs sont généralement positives pour les marqueurs des cordons sexuels, tels que l'anticorps anti-inhibine et anti-calrétinine, mais négatives pour les anticorps anti-cytokératines et anti-EMA. (49)

d. Pronostic :

Il est généralement bon.

1.5. Tumeur stromale microkystique

La tumeur stromale microkystique est une tumeur stromale ovarienne caractérisée par un aspect microkystique distinctif.

a. Macroscopie :

Les tumeurs sont généralement unilatérales, avec une taille moyenne d'environ 9 cm. La surface ovarienne est lisse. A la coupe, la tumeur est généralement solide, avec parfois avec des foyers kystiques ou hémorragiques.(193)

b. Microscopie :

La plupart des tumeurs présentent une triade classique de microkystes, de zones cellulaires solides et de stroma fibreux, qui varient en proportion.(193)

Les microkystes sont composés de petits espaces kystiques arrondis à ovales, dans des zones fusionnant avec des canaux irréguliers plus grands ; des vacuoles intracytoplasmiques sont également fréquemment présentes.

Les zones microkystiques et les zones cellulaires solides sont bien délimitées et entrecoupées de stroma fibrocollagène avec des plaques hyalines.

Les cellules contiennent une quantité modérée de cytoplasme finement granuleux, légèrement éosinophile, avec des noyaux généralement fades, ronds à ovales ou en forme de fuseau court avec de petits nucléoles indistincts. Des noyaux bizarres d'aspect symplastique sont parfois présents. L'activité mitotique est faible.

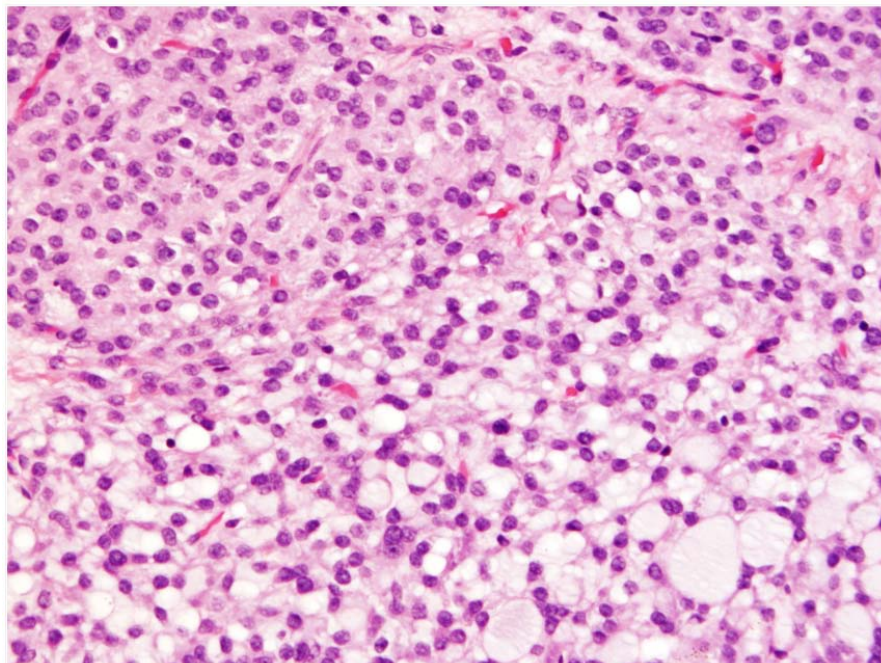


Figure 84: Tumeur stromale microkystique ; Des microkystes arrondis et des cellules ovoïdes avec des vacuoles intracytoplasmiques fusionnent avec le composant cellulaire solide (en haut à gauche). [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Les cellules tumorales sont généralement positives de manière diffuse pour les anticorps anti- β -caténine (nucléaire et cytoplasmique), anti-CD10, anti-WT1, anti-FOXL2, anti-cycline D1 et anti-SF1, tandis que les anticorps anti-inhibine, anti-calrétinine et anti-EMA sont généralement négatives.(194,195)

d. **Pronostic :**

Ces tumeurs sont généralement de comportement bénin.

1.6. **Tumeur stromale à cellules en bague à chaton**

C'est une tumeur stromale bénigne contenant des cellules à morphologie en chevalière dans un fond de stroma fibromateux.

a. **Macroscopie :**

La tumeur stromale à cellules en bague à chaton est généralement unilatérale et solide.

b. **Microscopie :**

Un nombre variable de cellules en bague à chaton est présent dans un composant stromal de fond, qui ressemble souvent à un fibrome cellulaire(196). Les noyaux sont situés de manière excentrique, petits, uniformes et fades. De petits nucléoles et des sillons nucléaires occasionnels peuvent être présents. Les figures mitotiques sont rares ou absentes. Les cellules en bague à chaton contiennent une seule grande vacuole cytoplasmique, qui ne contient pas de mucine, de glycogène ou de lipide. Des globules hyalins éosinophiles peuvent être présents.

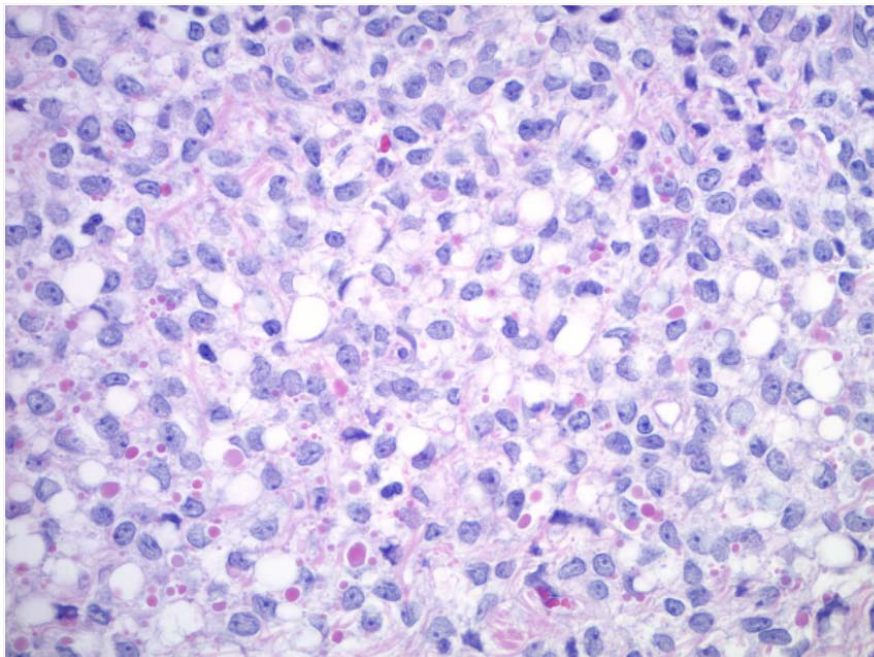


Figure 85: Tumeur stromale en bague à chaton ; Les cellules tumorales ont des noyaux excentriques fades avec de petits nucléoles et un cytoplasme clair abondant contenant des globules éosinophiles. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales sont généralement positives pour les anticorps anti-calrétinine et anti-SF1, et négatifs pour les anticorps anti-inhibine et anti-EMA.

La distinction du carcinome métastatique à cellules en anneau (tumeur de Krukenberg) est basée sur l'EMA négatif et l'absence de mucine intracytoplasmique.

d. Pronostic :

Les cas rapportés dans la littérature ont montré un comportement bénin.

1.7. Tumeur à cellules de Leydig

La tumeur à cellules de Leydig est une tumeur bénigne à cellules stéroïdiennes confinée ou principalement située dans le hile ovarien, qui contient souvent des cristaux cytoplasmiques de Reinke.

a. Macroscopie :

Les tumeurs sont généralement petites (taille moyenne : 2 cm). A la coupe, la tumeur est généralement brune, rouge ou rose et présente généralement un aspect solide, bien circonscrit, lobulé et doux.(197)

b. Microscopie :

Ces tumeurs comprennent généralement une croissance nodulaire bien circonscrite de grandes cellules épithélioïdes polyédriques ou arrondies avec un cytoplasme éosinophile abondant, mais parfois pâle. Le pigment lipochrome cytoplasmique est couramment observé. Le regroupement des noyaux, créant des zones intermédiaires exemptes de noyaux éosinophiles, est un trait caractéristique.

Des cristaux cytoplasmiques de Reinke (cristaux éosinophiles allongés en forme de bâtonnet) sont souvent observés mais peuvent être rares ou absents.

Le diagnostic est approprié pour les tumeurs dépourvues de cristaux de Reinke identifiables mais présentant des caractéristiques par ailleurs typiques et situées dans le hile ovarien.

Les noyaux sont généralement ronds, avec un seul nucléole proéminent ; des pseudo-inclusions nucléaires peuvent être présentes et une atypie nucléaire bizarre est parfois observée. Les mitoses sont rares ou absentes.

Dans un tiers des cas, du matériel fibrinoïde est visible dans les parois des vaisseaux sanguins. Les tumeurs occasionnelles ont un stroma fibreux bien visible. L'hyperplasie du hile non néoplasique/des cellules de Leydig est couramment présente dans le hile ovarien non impliqué.(197)



Figure 86: Tumeur à cellules de Leydig ; La tumeur est composée de cellules épithélioïdes avec des nucléoles proéminents, un cytoplasme éosinophile abondant et du matériel fibrinoïde dans la paroi vasculaire. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Sur le plan immunohistochimique, les tumeurs à cellules de Leydig sont généralement positives pour les marqueurs des cordons sexuels et du stroma, tels que l'anticorps anti-inhibine(184), anti-calrétinine (198) et anti-mélan-A(199).

d. Pronostic :

Les tumeurs à cellules de Leydig sont presque toujours bénignes.

1.8. Tumeurs à cellules stéroïdiennes

La tumeur à cellules stéroïdiennes est une tumeur parenchymateuse ovarienne composée de cellules stéroïdiennes.

a. Macroscopie :

Les tumeurs ont un diamètre moyen d'environ 8,4 cm. A la coupe, la tumeur est solide et peut présenter des zones d'hémorragie et de nécrose ; elle est généralement jaune, orange, rouge, marron ou noir.(200)

b. Microscopie :

Ces tumeurs comprennent généralement une croissance diffuse expansive de grandes cellules polygonales, mais des nids, des cordons et des arrangements pseudo-glandulaires et folliculaires de cellules tumorales peuvent également être observés. Le stroma varie de peu à proéminent avec des bandes fibreuses, rarement avec des zones morphologiquement en accord avec le fibrome.(201)

Les cellules tumorales ont un cytoplasme abondant qui va d'éosinophile (pauvre en lipides) à pâle et vacuolé (riche en lipides). Des quantités variables de pigment lipochrome intracytoplasmique peuvent être observées. Les noyaux sont généralement ronds, avec un nucléole central proéminent ; une atypie nucléaire et une nécrose substantielle sont parfois présentes, généralement accompagnées d'une activité mitotique accrue.

La prédiction du comportement malin sur la base des caractéristiques pathologiques est difficile, mais les facteurs prédictifs du comportement malin incluent une taille > 7 cm, une activité mitotique significative, une nécrose, une hémorragie et une atypie nucléaire significative.

Dans certaines tumeurs à cellules stéroïdiennes, en particulier les petites tumeurs, une hyperthécose stromale peut être observée dans le stroma ovarien adjacent et l'ovaire controlatéral. (200)

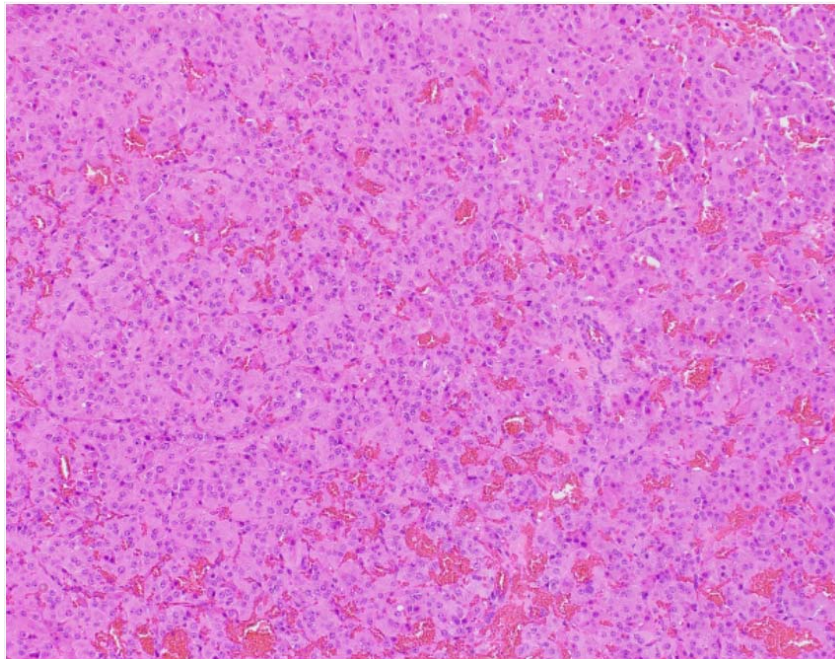


Figure 87: Tumeur à cellules stéroïdiennes ; Tumeur à cellules stéroïdiennes ovariennes de faible puissance composée de nids de cellules à cytoplasme éosinophile abondant. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Sur le plan immunohistochimique, les tumeurs à cellules stéroïdiennes sont généralement positives pour les marqueurs des cordons sexuels et du stroma, tels que l'anticorps anti-inhibine(184), anti-calrétinine (198) et anti-mélan-A(199), mais elles sont généralement négatives pour l'anticorps anti-FOXL2 (202).

d. Pronostic :

Les tumeurs à cellules stéroïdiennes présentent un comportement malin dans environ un tiers des cas.

1.9. Fibrosarcome ovarien

Le fibrosarcome ovarien est une tumeur fibroblastique maligne de l'ovaire. Ce sont des néoplasmes ovariens extrêmement rares.

a. **Macroscopie :**

Ces tumeurs sont généralement unilatérales et sont généralement grandes et principalement solides, souvent avec une hémorragie ou une nécrose étendue. Les adhérences de surface sont courantes et une propagation extra-ovarienne peut être présente.

b. **Microscopie :**

Ces néoplasmes sont généralement densément hypercellulaires et composés de faisceaux désordonnés de cellules fusiformes avec peu de cytoplasme(181). Les noyaux présentent une atypie modérée à marquée ; les figures mitotiques sont généralement nombreuses et incluent souvent des formes anormales. Les zones d'hémorragie et de nécrose sont fréquentes.

Une activité mitotique élevée dans une tumeur fibromateuse cellulaire ovarienne, en l'absence d'atypie modérée à sévère, ne signifie pas un fibrosarcome ovarien ; dans de tels cas, un diagnostic de fibrome cellulaire mitotiquement actif est posé. (203)

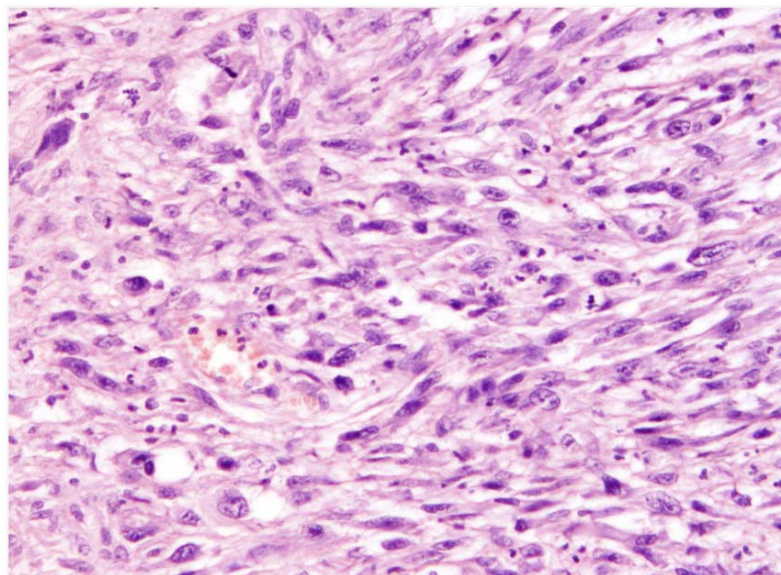


Figure 88 : Fibrosarcome ovarien ; Cellules fusiformes nettement atypiques avec de nombreuses mitoses. [WHO 2020]

c. **Immunohistochimie :**

Les fibrosarcomes ovariens peuvent présenter une coloration positive (généralement focale) à la calrétinine ou l'inhibine et sont généralement négatifs pour l'anticorps anti-CD10.(204,205)

d. Pronostic :

Il s'agit de néoplasmes agressifs de mauvais pronostic, le décès survenant en moins de 2 ans dans la moitié des cas rapportés dans la littérature.(181)

2. Tumeurs pures des cordons sexuels :

2.1. Tumeurs de la granulosa :

Les tumeurs de la granulosa se remarquent par leur aspect ressemblant à celui des cellules de la granulosa du follicule ovarien.

On leur distingue deux formes histologiques :

- **La forme adulte** est la tumeur des cordons sexuels et du stroma la plus courante et représente environ 1 % de toutes les tumeurs de l'ovaire. Elle survient le plus souvent en péri-ménopause.
- **La forme juvénile** qui est beaucoup plus rare, représente 5% des TGO et survient chez des femmes jeunes de moins de 30 ans ou en période pré-pubertaire.(206)

a. Macroscopie :

Ces tumeurs sont le plus souvent unilatérales, avec une taille moyenne de 10 cm pour la forme adulte et de 12 cm pour la forme juvénile. Elles sont généralement solides ou solido-kystiques, et rarement à prédominance kystiques. La surface est lisse ou lobulée, souvent encapsulée. A la coupe, la tumeur paraît jaunâtre ou grisâtre comportant des zones d'hémorragie et/ou de nécrose. Les zones solides sont généralement molles. (207)



Figure 89 : Aspect macroscopique d'une tumeur de la granulosa adulte solido-kystique avec un certain nombre de kystes contenant du sang coagulé.(208)

b. Microscopie :

L'aspect microscopique diffère selon qu'il s'agisse de la forme adulte ou juvénile.

➤ **TGO adulte :**

Microscopiquement, elle est constituée de cellules ressemblant aux cellules de la granulosa, apparaissant seuls ou en combinaison avec d'autres éléments du stroma et des cordons sexuels. Ces cellules sont des petites cellules de forme cubiques à polygonale, avec un cytoplasme pâle et mal limité, le noyau est uniforme, ovalaire, anguleux et pâle avec une chromatine fine et un nucléole unique de petite taille. Leur noyau est généralement caractéristique 'en grain de café', ce qui fait référence aux incisures longitudinales observées dans la plupart des cellules tumorales. Le stroma est généralement hypervascularisé avec une quantité variable de fibroblastes et de cellules thécales. Il existe souvent une prolifération réactionnelle de cellules thécales d'accompagnements.

Habituellement l'index mitotique n'excède pas 2 mitoses pour dix champs au fort grossissement et seule une légère atypie nucléaire est observée dans la plupart des cas.

Les cellules lutéinisées sont rarement observées (1%) et concernent en général les femmes enceintes, elles ont un cytoplasme éosinophile modéré à abondant, un noyau central, un nucléole proéminent bien visible et un stroma myxoïde ou œdémateux et ne présentent pas d'incisures

La tumeur de la granulosa adulte se caractérise par un grand polymorphisme histologique et plusieurs aspects architecturaux ont été décrits, ils sont classés en deux groupes : Bien différenciés et peu différenciés.

Dans le groupe bien différenciés on trouve les architectures micro-folliculaire, macrofolliculaire, trabéculaire et insulaire :(209)

- **L'architecture micro-folliculaire** : La plus caractéristique de ces sous-types et contient de nombreuses cavités qui ressemblent aux corps de Call-Exner d'un follicule de Graaf, ces corps de Call-Exner sont de petites zones kystiques remplies de fluide éosinophile, du matériel de membrane basale hyalinisé ou rarement du liquide basophile, ces cavités sont séparées par des cellules de la granulosa bien différenciées. (209-211)

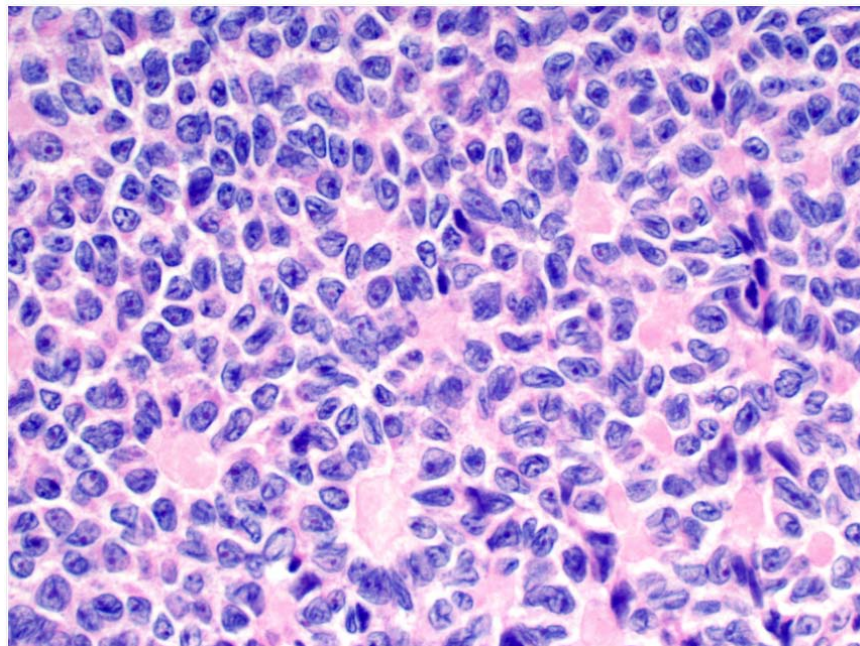


Figure 90 : Tumeur des cellules de la granulosa adulte ; Modèle de croissance microfolliculaire (corps de Call-Exner) composé de cellules tumorales monotones avec des rainures et des plis nucléaires et un cytoplasme peu abondant disposé autour d'espaces remplis de matériel hyalinisé. [WHO 2020]

- **L'architecture macro-folliculaire** : Les TGO macro-folliculaires sont composées d'un grand kyste ou d'une collection de kystes de grande taille et de forme irrégulière, chacun étant recouvert **d'une** seule couche de cellules de la granulosa bien différenciées, parfois surmontées de cellules thécales.(209)

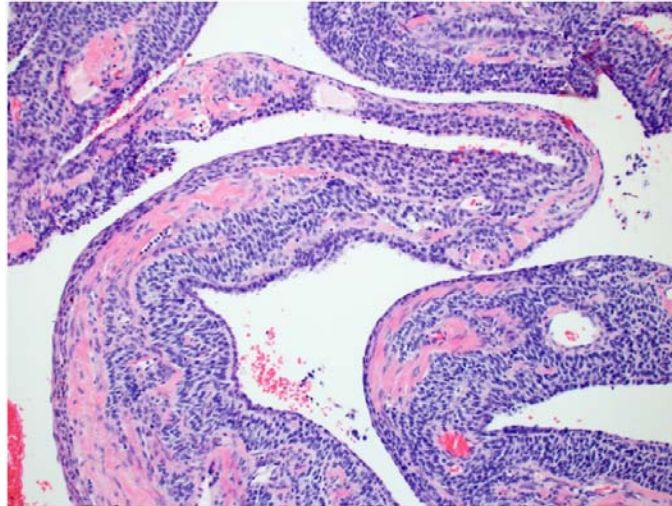


Figure 91 : Tumeur des cellules de la granulosa adulte ; Schéma de croissance macrofolliculaire. [WHO 2020]

-
- **L'aspect trabéculaire** : Il Comporte une trame conjonctive et parfois des pseudotubes ou des pseudo-glandes aux noyaux périphériques et ou cytoplasme central abondant.

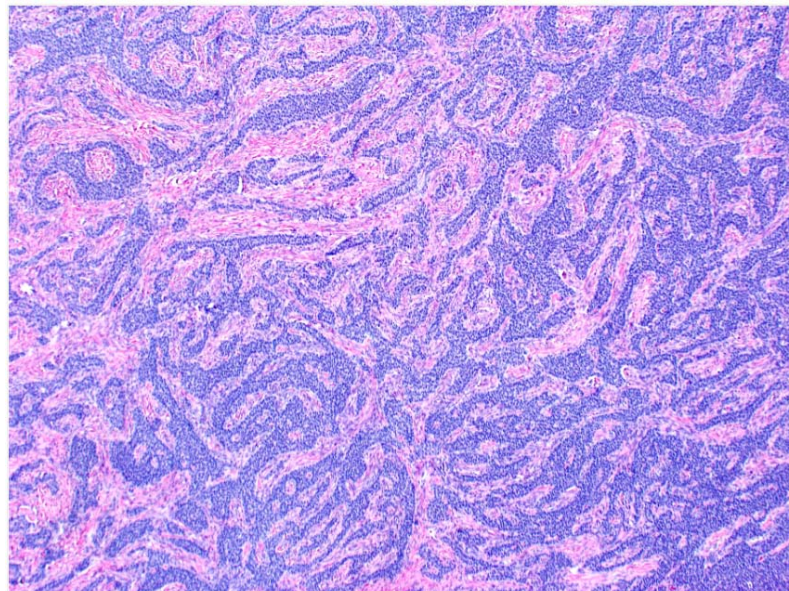


Figure 92 : Tumeur des cellules de la granulosa adulte ; Schéma de croissance trabéculaire. [WHO 2020]

L'aspect insulaire : Il comporte des nids circonscrits et des îlots de cellules de la granulosa, bordés de stroma de type fibrome ou thécome, les corps de Call-Exner sont fréquemment observés dans cet aspect.

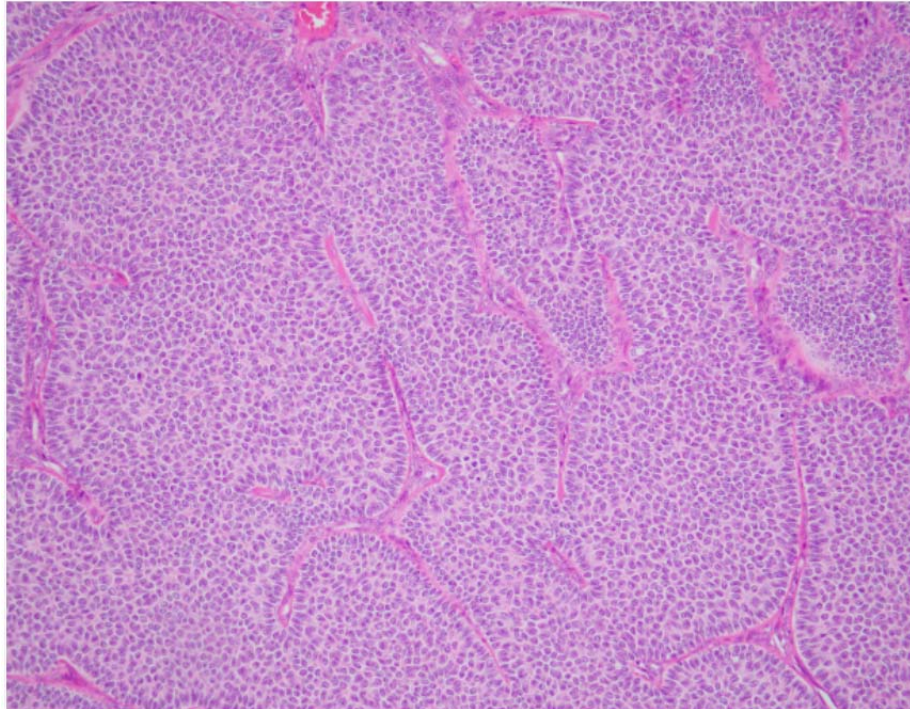


Figure 93 : Tumeur des cellules de la granulosa adulte ; Modèle de croissance insulaire. [WHO 2020]

Dans le groupe peu différencié on trouve l'aspect gyriforme et l'aspect diffus :

L'aspect gyriforme : peu différencié, caractérisé par des rangées parallèles ondulantes ou des cordons en zigzag des cellules de la granulosa.

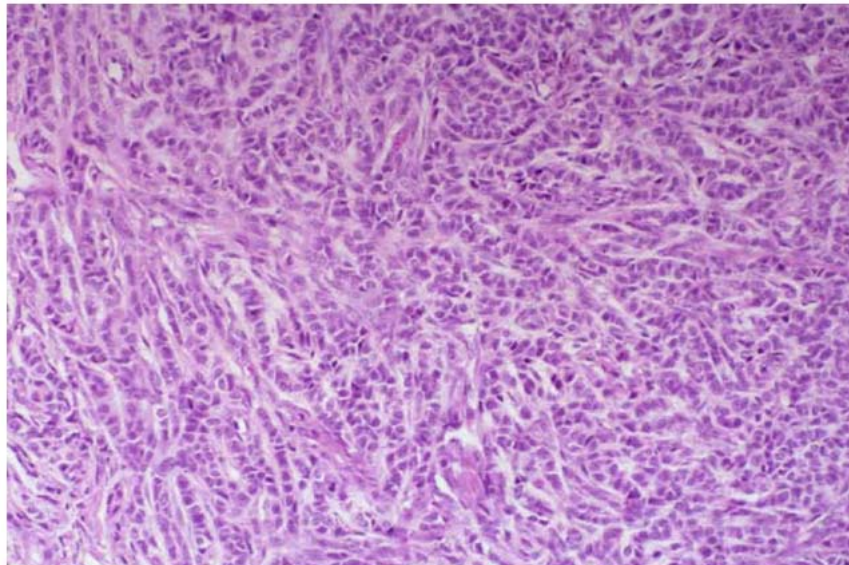


Figure 94 : Tumeur des cellules de la granulosa adulte ; Prolifération tumorale d'architecture gyriforme.(209)

L'aspect solide et diffus : Les cellules prolifèrent en larges plages irrégulières. C'est le modèle architectural le plus courant.

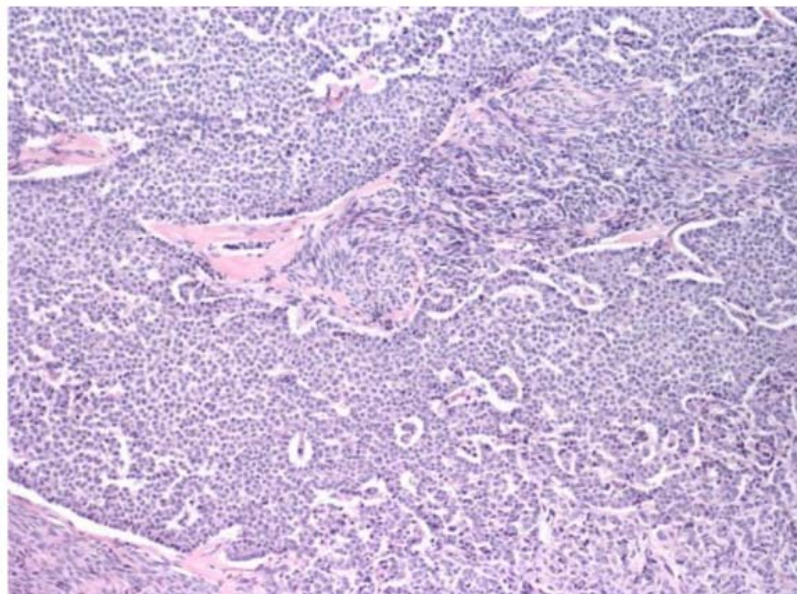


Figure 95: Tumeur des cellules de la granulosa adulte ; Prolifération tumorale d'architecture diffuse à cellules relativement uniformes.(208)

➤ TGO juvénile :

Les TGO juvéniles présentent peu de similitudes morphologiques avec leurs homologues adultes, bien que leurs apparences macroscopiques puissent être similaires présentant une composante le plus souvent mixte (solido-kystique) avec de nombreuses zones d'hémorragie.

Au microscope, ils ont un aspect distinct avec des noyaux hyperchromatiques ronds ou ovales à contours irréguliers avec des petits nucléoles, le plus souvent dépourvus d'incisures nucléaires que l'on retrouve habituellement dans la forme adulte, l'atypie nucléaire est souvent plus sévère, et ils présentent un index mitotique plus élevé (avec une moyenne de 7 mitoses pour 10 champs au fort grossissement) que dans la forme adulte, ce qui concorde avec leur phénotype plus agressif. Le cytoplasme est plus abondant et plus dense que dans la forme adulte(208). Ils réalisent le plus souvent un aspect diffus ou macrofolliculaire avec des microkystes contenant des sécrétions éosinophiles, on reconnaît rarement des corps de Call-Exner (212).

Les 2 aspects caractéristiques qui permettent de les distinguer des cellules de la granulosa adulte sont le noyau généralement rond hyperchromatique non clivé et un cytoplasme abondant éosinophile, avec une lutéinisation fréquente(213).

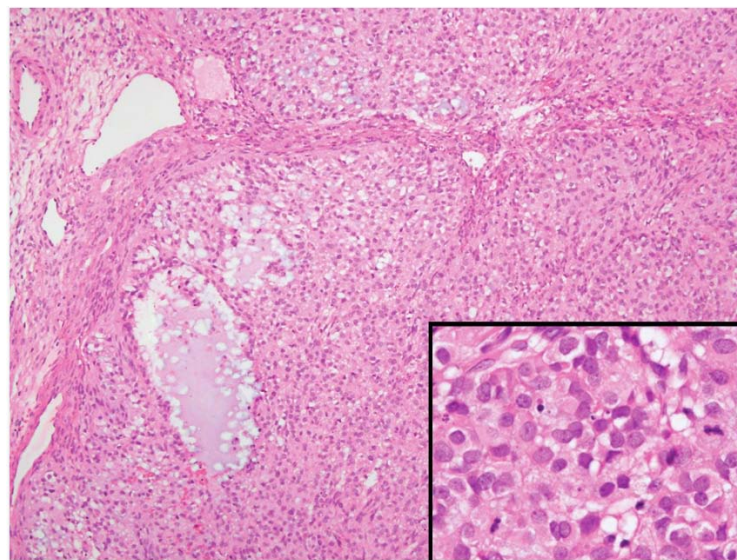


Figure 96 : Tumeur juvénile des cellules de la granulosa ; Il y a une croissance nodulaire vague avec des follicules irréguliers montrant une sécrétion basophile. Les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile abondant. En médaillon : mitoses et apoptoses proéminentes. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Les TGO sont le plus souvent de diagnostic histologique. Toutefois, avec la myriade de diagnostics différentiels existants, il est essentiel de disposer d'outils IHC afin d'exclure d'autres types de tumeurs(214).

Les principaux marqueurs exprimés par les cellules de la granulosa de l'ovaire sont la vimentine, le CD99, l'actine lisse, l'inhibine, la calrétinine et le mélan-A(214).

L'inhibine est le marqueur le plus intensément positif.

Les marqueurs négatifs les plus importants comprennent la desmine, la CK7 et l'EMA, quoique, environ la moitié des TGO juvéniles expriment l'EMA(215).

L'importance réside dans le diagnostic différentiel avec les carcinomes épithéliaux de l'ovaire, l'expression de l'anticorps anti-inhibine dans les TGO est généralement plus intense et plus diffuse en comparaison.

d. Pronostic :

➤ TGO adulte :

La plupart des patientes présentent une maladie de stade I, qui est associée à un taux de survie à 10 ans d'environ 90 à 95 % et à un taux de récurrence d'environ 10 à 15 % ; le taux de récurrence global pour tous les stades combinés est de 20 à 30 %. (216)

Le stade tumoral est le facteur pronostique le plus important. La rupture, la cytologie positive et la propagation extra-ovarienne sont associées à un risque accru de récurrence.

La morphologie tumorale, l'activité mitotique et l'atypie ne sont pas des facteurs pronostiques de survie indépendants.(217,218)

Les patients peuvent être suivis en cas de récurrence en surveillant les taux sériques de β -inhibine.(219)

➤ TGO juvénile :

Similairement à leurs homologues adultes, au moment du diagnostic, 90% des TGO juvéniles sont au stade I (FIGO), limitées à l'ovaire, ce stade présente un pronostic très favorable et un taux de survie à 5 ans de 83% à 98%. Toutefois, elles se caractérisent par leur évolution clinique

souvent plus rapide et plus agressive avec des récives plus précoces et un pronostic plus défavorable par rapport à la forme adulte.(220,221)

2.2. Tumeurs à cellules de Sertoli :

La tumeur à cellules de Sertoli est une tumeur des cordons sexuels composée de cellules de Sertoli disposées selon une variété de motifs, mais le plus souvent sous forme de tubules creux ou solides.

a. Macroscopie :

Ce sont des néoplasmes unilatéraux d'une taille moyenne de 8 cm. Ils sont généralement solides, mais ils peuvent être solido–kystiques ou rarement kystiques. Une hémorragie et une nécrose peuvent être observées.(222)

b. Microscopie :

Les tumeurs à cellules de Sertoli peuvent présenter plusieurs aspects architecturaux, notamment tubulaires (creux ou solides) présents au moins de manière focale dans la plupart des néoplasmes. D'autres aspects incluent trabéculaire, diffus, alvéolaire, pseudo papillaire, rétiforme et (rarement) pseudo–endométriode et fusiforme.

Les cellules sont cuboïdes ou cylindriques et ont généralement un cytoplasme pâle, parfois riche en lipides à éosinophiles avec des noyaux ovales à ronds fades.

Les tumeurs riches en lipides et oxyphiles peuvent être associées au syndrome de Peutz–Jeghers. Rarement, des noyaux bizarres ou une atypie cytologique marquée et une activité mitotique rapide sont observés. Le stroma varie de rare à abondant et hyalinisé.

Une composante mineure de la granulosa ou des zones ressemblant à une tumeur des cordons sexuels avec des tubules annulaires peuvent être observées, ces dernières chez les patients atteints du syndrome de Peutz–Jeghers (223). La présence occasionnelle de cellules de Leydig dans la tumeur n'exclut pas le diagnostic de tumeur à cellules de Sertoli.

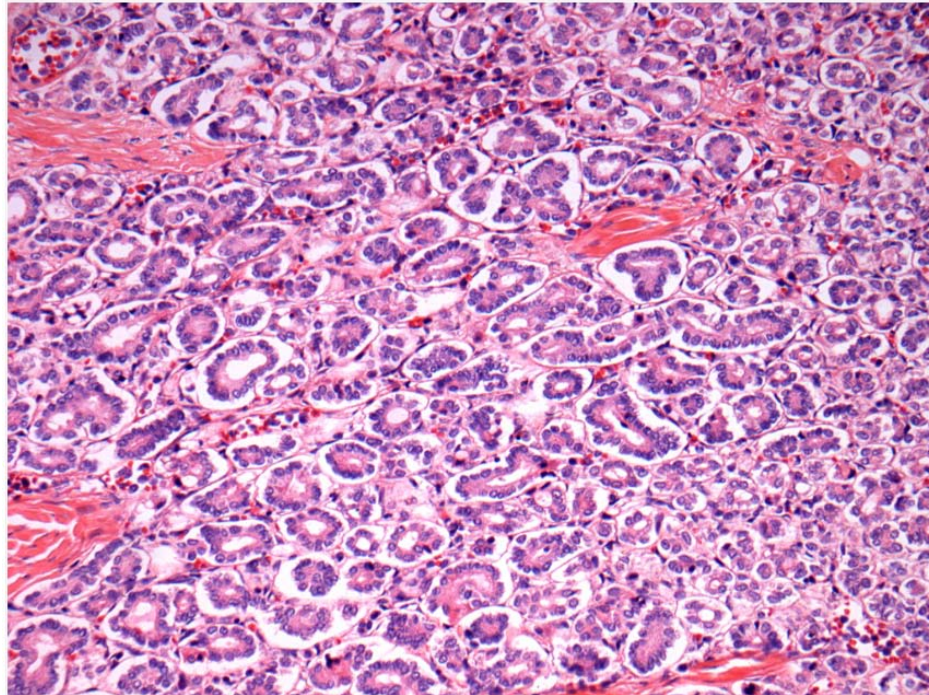


Figure 97 : Tumeur à cellules de Sertoli ; La tumeur montre de petits tubules ronds à allongés tapissés de cellules cuboïdes avec peu de cytoplasme éosinophile séparés par un stroma collagène minimal. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

La plupart des tumeurs sont positives pour les anticorps anti-inhibine, anti-calrétinine, anti-CD99, anti-WT1, anti-SF1 et anti-cytokératines à large spectre.

Les anticorps anti-EMA, anti-CK7, anti-PAX8 et anti-GATA3 sont négatifs. (224-226)

d. Pronostic :

Les tumeurs à cellules de Sertoli sont généralement bénignes. Les caractéristiques prédictives d'un comportement malin comprennent une taille > 5 cm, un nombre de mitoses > 2 mitoses/mm², une atypie nucléaire et une nécrose. (222)

2.3. Tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires :

La tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires est une tumeur rare représentant < 1 % de toutes les tumeurs des cordons sexuels mais est fréquemment observée chez les patients atteints du syndrome de Peutz-Jeghers. (223)

- Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une affection rare, à transmission autosomique dominante, liée à des mutations du gène suppresseur de tumeur *STK11*. Il associe des signes cliniques cutanés très évocateurs à type de lentiginose périorificielle et des polypes hamartomateux du tube digestif. Le SPJ est une affection grave, mettre en jeu le pronostic vital à travers une augmentation importante du risque de cancers au cours de la vie. Un tiers des tumeurs ovariennes des cordons sexuels à tubules annulaires (SCATs) est associé à ce syndrome.(227)

a. **Macroscopie :**

Les tumeurs vont de petites lésions (taille microscopique à 3 cm), bilatérales et multifocales (généralement syndromiques) à des masses unilatérales importantes (non syndromiques). Ces derniers sont généralement solides et de couleur beige à jaune, bien que des kystes puissent être observés et parfois prédominants. (228)

b. **Microscopie :**

La tumeur est composée d'un mélange de tubules annulaires simples et complexes à corps hyalins éosinophiles, souvent calcifiés. Elle ressemble à une tumeur des cellules de la granulosa avec un schéma de croissance de Sertoli.

Les tubules annulaires simples sont en forme d'anneau, avec des noyaux orientés périphériques autour d'un corps central hyalinisé composé d'un matériau de membrane basale. La majeure partie de l'anneau est une zone cytoplasmique nucléaire.

Les tubules annulaires complexes sont constitués d'anneaux inter-communicants tournant autour de plusieurs corps hyalins, souvent calcifiés.(229)

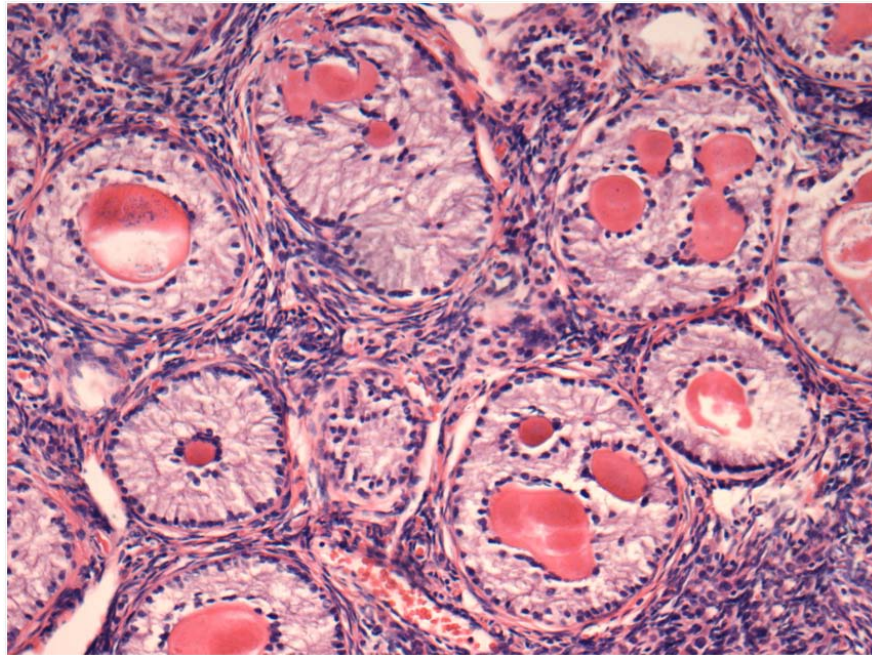


Figure 98 : Tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires ; Petits nids discrets avec un motif tubulaire bien visible et un matériau semblable à une membrane basale typique chez un patient atteint du syndrome de Peutz-Jeghers.[WHO 2020]

c. Immunohistochimie :

Les cellules tumorales sont typiquement positives pour les anticorps anti-calrétinine, anti-WT1, anti-inhibine, anti-SF1, anti-FOXL2 et anti-CD56. Ils sont généralement négatifs pour les anticorps anti-EMA et anti-CD10.(183,202,230,231)

d. Pronostic :

Les tumeurs associées au syndrome de Peutz-Jeghers sont généralement bénignes, alors que les cas non syndromiques présentent une propagation extra-ovarienne chez jusqu'à 20 % des patientes.(228)

3. Tumeurs mixtes des cordons sexuels et du stroma :

3.1. Tumeur à cellules de Sertoli-Leydig :

Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (SLCT) sont des tumeurs composées de proportions variables de cellules de Sertoli et de Leydig. Ces tumeurs représentent < 0,5 % des néoplasmes ovariens dans les études clinicopathologiques.

a. Macroscopie :

Les tumeurs varient en taille de 2 à 35 cm (moyenne : 12-14 cm). Elles peuvent être solides, solides et kystiques, ou rarement kystiques. Les zones solides sont charnues et jaune pâle, rose ou grise. Une hémorragie et une nécrose peuvent être présentes.

b. Microscopie : (67-69)

Les SLCT sont subdivisés en formes bien différenciées, modérément différenciées et peu différenciées en fonction du degré de différenciation tubulaire du composant de la cellule de Sertoli (diminuant avec l'augmentation du grade) et de la quantité de stroma gonadique primitif (augmentant avec l'augmentation du grade). Les cellules de Leydig diminuent également avec l'augmentation du grade.

- **Les SLCT bien différenciés** sont composés de cellules de Sertoli dans des tubules ouverts ou fermés sans atypie nucléaire ou activité mitotique significative. Le stroma fibreux délicat contient des cellules de Leydig en grappes, en cordons et individuellement ; les cellules peuvent être vacuolées, contenir de la lipofuscine et avoir des cristaux de Reinke.
- **Les SLCT modérément différenciés** ont un motif lobulaire et contiennent des cellules de Sertoli qui poussent en nids ; tubules creux ou solides ; ou cordons avec atypie cytologique dégénérative légère, modérée ou (rarement) bizarre et activité mitotique modeste. Les cellules de Leydig peuvent être présentes en amas à la périphérie des lobules.
- **Les SLCT peu différenciés** consistent en un stroma sarcomatoïde ressemblant au stroma gonadique primitif, généralement avec une composante mineure de SLCT modérément différencié. Les figures mitotiques sont bien visibles. Les cellules de Leydig sont généralement rares.
- **Les SLCT rétifformes** sont composés d'espaces anastomosés en forme de fentes ou de papilles bordées d'épithélium cuboïde ou cylindrique, ou ils peuvent avoir un motif multikystique avec des espaces en forme de tamis bordés de cellules aplaties. De petites zones réticulées peuvent également être observées dans des SLCT modérément et peu différenciés.

Les tumeurs modérément et peu différenciées peuvent contenir des éléments hétérologues, soit mélangés aux zones des cordons sexuels, soit présents sous forme de zones distinctes. Les éléments hétérologues peuvent être épithéliaux ou (moins fréquemment) mésenchymateux et sont observés dans environ 20 % des tumeurs. L'épithélium mucineux entérique bénin est le plus courant.

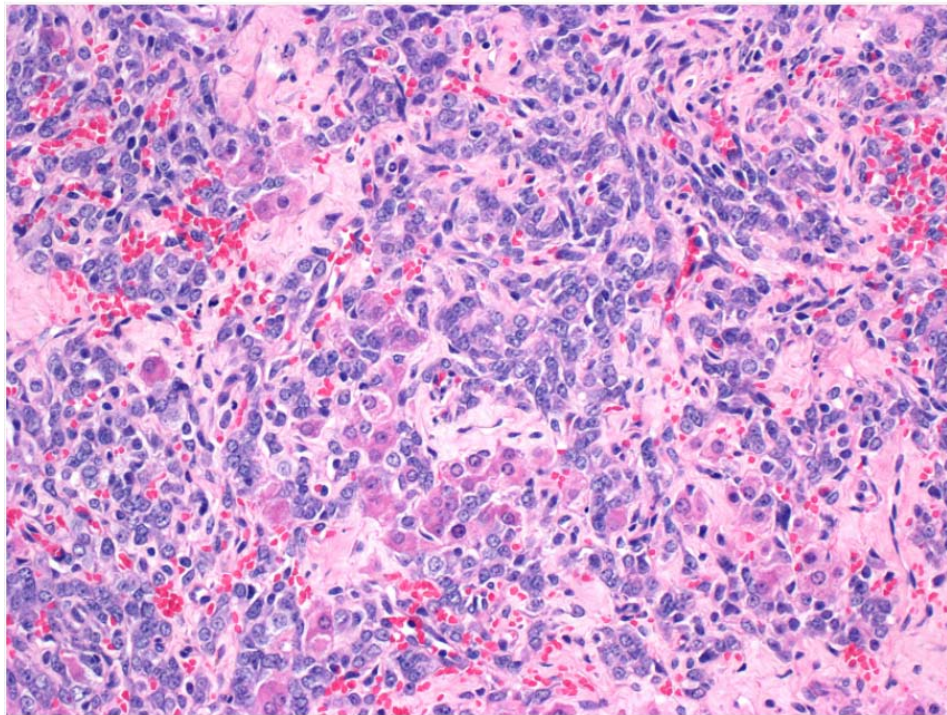


Figure 99 : Tumeur à cellules de Sertoli-Leydig modérément différenciée, avec des cordons anastomosés irréguliers et des tubules sertoliformes fermés mélangés à de grosses cellules de Leydig éosinophiles. [WHO 2020]

c. Immunohistochimie : (202,204,226)

Les cellules de Sertoli sont typiquement positives pour les anticorps anti-vimentine et anti-cytokératine, ainsi que (à des degrés divers) pour les marqueurs des cordons sexuels : α -inhibine, calrétinine, SF1, WT1 et FOXL2.

Les tumeurs rétifformes et peu différenciées sont plus susceptibles d'être négatives.

Les cellules de Leydig ne présentent généralement aucune coloration ou seulement une coloration minimale pour l'anticorps anti-FOXL2 et anti-WT1, mais elles expriment généralement l'anticorps anti-inhibine et anti-melan-A.

Les éléments hétérologues présentent l'immuno-profile de leurs tissus constitutifs.

d. Pronostic :(234,235)

Les patients atteints de tumeurs bien différenciées ont un taux de survie de près de 100 %. Les tumeurs modérément et peu différenciées sont cliniquement malignes dans environ 10 % et 60 % des cas, respectivement.

Les caractéristiques de mauvais pronostic comprennent un stade avancé, un grade supérieur, un motif réticulaire et une différenciation hétérologue des muscles squelettiques ou cartilagineux.

3.2. Tumeur du cordon sexuel et du stroma non spécifiée :

La tumeur des cordons sexuels et du stroma non spécifiée est une tumeur qui n'a pas les caractéristiques définitives d'un type de tumeur spécifique.

a. Macroscopie :

L'apparence est variable ; les tumeurs ont une surface coupée jaune ou beige et sont solides ou solides et kystiques. Une hémorragie et/ou une nécrose peuvent être présentes.

b. Microscopie :

Les caractéristiques histologiques sont variables, mais les caractéristiques distinctives d'une tumeur spécifique du cordon sexuel et du stroma ne sont pas identifiables. (236)

c. Pronostic :

Selon des résultats de la littérature, quelques-unes de ces tumeurs ont été cliniquement malignes, le taux de survie à 5 ans rapporté étant de 92 %.(237)

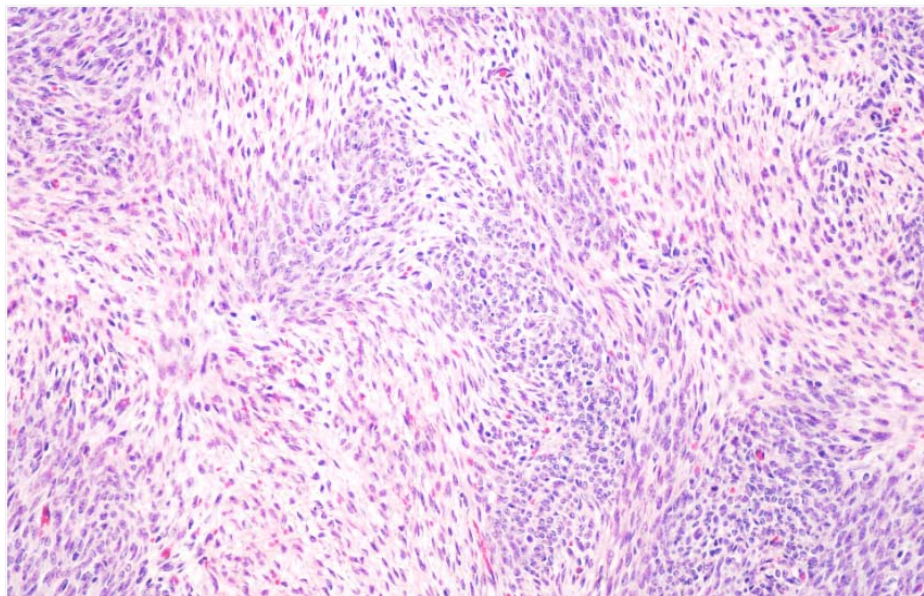


Figure 100 : Tumeur des cordons sexuels et du stroma non spécifiée [WHO 2020]

3.3. Gynandroblastome :

Le gynandroblastome est une tumeur du cordon sexuel et du stroma avec des éléments de différenciation à la fois féminins et masculins.

a. Macroscopie :(238)

Les tumeurs sont généralement unilatérales. La taille moyenne de la tumeur est de 11 cm (extrêmes : 5,5–20 cm). La surface coupée est solide ou kystique et jaune pâle ou blanche.

b. Microscopie :(184,239)

Ces tumeurs comprennent un mélange d'éléments féminins (tumeur à cellules de la granulosa adulte ou juvénile) et d'éléments masculins (tumeur à cellules de Sertoli ou SLCT). La combinaison la plus courante est une composante SLCT prédominante et une composante tumorale des cellules de la granulosa juvénile plus petite.

Sur le plan immunohistochimique, les deux composants tumoraux sont généralement positifs pour les marqueurs des cordons sexuels, tels que l'anticorps anti-inhibine et anti-FOXL2.

c. Pronostic :(240)

La plupart des tumeurs sont bénignes. Seules de rares récidives ont été rapportées.

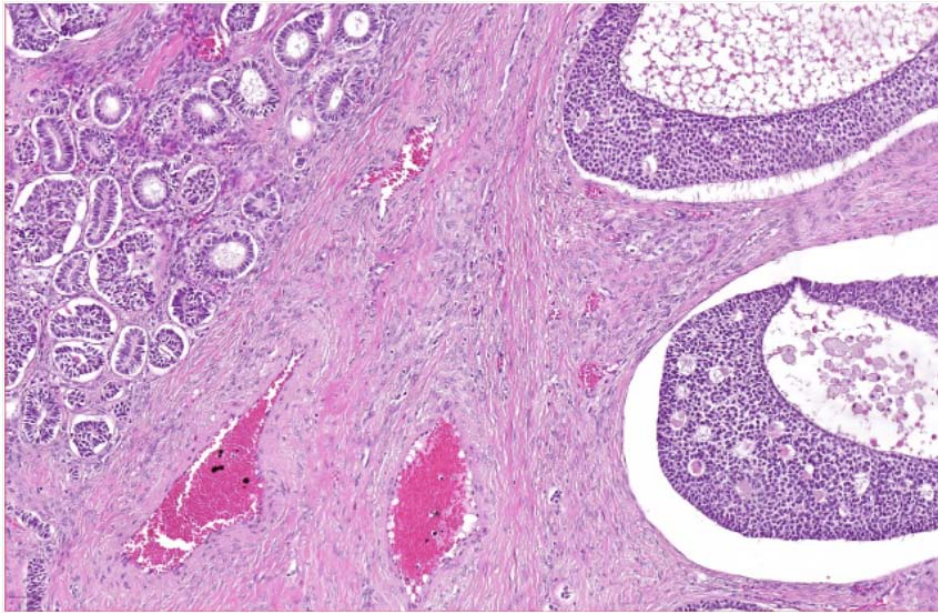


Figure 101 : Gynandroblastome ; composé d'une tumeur à cellules de Sertoli – Leydig (à gauche) et d'une tumeur à cellules de la granulosa adulte (à droite). [WHO 2020]

CONCLUSION

Les tumeurs ovariennes sont relativement fréquentes et surviennent à tout âge.

Les circonstances de découverte de ces tumeurs sont multiples et non spécifiques, dominées par la douleur et la distension abdominale.

La stratégie diagnostique des tumeurs ovariennes repose nécessairement sur les examens cliniques et paracliniques qui orientent le diagnostic, sur l'impression et l'expérience du chirurgien qui suggère un diagnostic histologique, enfin, sur l'examen histologique définitif.

L'étude anatomo-pathologique constitue l'examen fondamental qui permet de déterminer la nature de la tumeur, dicter l'attitude thérapeutique ultérieure et évaluer le pronostic.

Les néoplasmes ovariens se caractérisent par un polymorphisme anatomo-pathologique responsable d'une multitude de variétés histologiques. Ils se développent essentiellement au niveau du revêtement épithélial.

Les tumeurs épithéliales de l'ovaire sont souvent bénignes et les formes séreuses sont prédominantes. Néanmoins, 85% des tumeurs malignes de l'ovaire sont d'origine épithéliale.

Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma de l'ovaire sont rares, elles sont représentées essentiellement par les tumeurs malignes de la granulosa.

Le cancer de l'ovaire constitue un problème majeur de santé publique et de santé de la reproduction chez la femme à travers le monde. Il représente la principale cause de décès par cancer gynécologique car il est souvent diagnostiqué à des stades avancés.

L'évolution silencieuse de ce cancer devrait faire penser au développement de stratégies de dépistage à l'instar des autres cancers gynécologiques, permettant ainsi une prise en charge précoce et une amélioration du pronostic.



RESUME

Les tumeurs de l'ovaire sont des processus prolifératifs développés au dépend du tissu ovarien, primitifs ou secondaires, bénins ou malins.

Ce travail est une étude rétrospective d'une série de 172 cas de tumeurs non germinales de l'ovaire mené au sein du service d'Anatomie Pathologie du CHU MOHAMMED VI de Marrakech, durant une période de 10 ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2020. Elle a comme but d'étudier l'aspect épidémiologique et anatomopathologique de ces tumeurs.

Pour les tumeurs épithéliales de l'ovaire :

L'âge des patientes présentant une TEO était compris entre 17 ans à 88 ans avec une moyenne de 46,5 ans. Un pic de fréquence (30%) entre 40-49 ans était observé. Plus de la moitié des patientes était ménopausées (55%) et multipares (63%).

La douleur pelvienne (60%) suivie de la distension abdominale (41%) était les signes cliniques le plus fréquents.

Les tumeurs d'aspect kystique représentent la majorité des cas (66%) contre les tumeurs d'aspect solide qui constituent seulement les 4 % et les tumeurs d'aspects solido-kystique qui constituent 19 %.

Les tumeurs bénignes étaient les plus fréquentes (65%) suivies par les tumeurs malignes (26,35 %) et par les tumeurs borderline (8,78%).

Les tumeurs séreuses sont les plus fréquentes représentant 67,5 %. Les tumeurs mucineuses, endométrioides, de Brenner, à cellules claires ainsi que les carcinomes indifférenciés représentent respectivement 18,24%, 7,43%, 2,02%, 0,67% et 4,05 des cas.

Les biopsies complémentaires sont faites dans 27% des cas, dont 35% de l'ensemble des cas sont positives. L'étude cytologique est réalisée dans les 30% des cas: positive dans 24% des cas.

L'étude immunohistochimique a intéressée :

- 13 CSHG, qui a montré en général : une positivité des cellules tumorales aux anticorps anti-CK7, anti-WT1, anti-P53 et anti-P-16, et une absence d'expression de l'anticorps anti-CK20.
- 1 carcinome endométroïde, qui a montré : une expression des cellules tumorales des anticorps anti-RE, anti-P53 et anti-PAX8; et une absence d'expression de l'anticorps anti-WT1.

Pour les tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire :

L'âge des patientes présentant une TSCS différait selon le sous type histologique, avec une moyenne de 47 ans pour les tumeurs fibrothécales, de 29 ans pour les TSS, et de 56 ans pour les TGO.

Comme pour les TEO, les circonstances de découverte étaient dominées par le syndrome tumoral à type de douleurs abdomino-pelviennes en premier rang (75%) et la distension abdomino-pelvienne (37,5%), suivi du syndrome endocrinien dominé par les métrorragies (20,83%).

Sur le plan macroscopique, l'aspect solide était prédominant (62,5%).

Les fibromes et fibrothécomes étaient les histotypes les plus fréquents (41,66 %), suivis des TGO (37,5%), puis les TSS (12,5%). Les tumeurs stromales microkystiques et les tumeurs des cordons sexuels à tubules annulaires représentaient 4,16% chacune.

L'étude immunohistochimique a intéressée :

4 fibromes, 4 tumeurs de la granulosa, 1 tumeur stromale microkystique et 1 tumeur des cordons sexuels à tubules annulaires. Elle a montré en général : une positivité des cellules tumorales aux marqueurs des tumeurs du stroma et des cordons sexuels, notamment l'inhibine, la calrétinine, la vimentine.

Globalement, les néoplasmes ovariens se caractérisent par une multitude de variétés histologiques, quise développent essentiellement au niveau du revêtement épithélial.

Abstract :

Ovarian tumors are proliferative processes developed at the expense of ovarian tissue, primary or secondary, benign or malignant.

This work is a retrospective study of a serie of 172 cases of non-germinal tumors of the ovary conducted within the department of Anatomy Pathology of the CHU MOHAMMED VI of Marrakech, during a period of 10 years from January 2011 to December 2020. Its aim is to study the epidemiological and anatomopathological aspect of these tumors.

For epithelial tumors of the ovary:

The age of patients with OET ranged from 17 to 88 years with an average of 46.5 years. A peak in frequency (30%) was observed between 40–49 years of age. More than half of the patients were menopausal (55%) and multiparous (63%).

Pelvic pain (60%) followed by abdominal distension (41%) were the most frequent clinical signs.

Cystic tumors represented the majority of cases (66%) versus solid tumors which constituted only 4% and solid-cystic tumors which constituted 19%.

Benign tumors were the most frequent (65%) followed by malignant tumors (26.35%) and borderline tumors (8.78%).

Serous tumors were the most frequent representing 67.5%. Mucinous, endometrioid, Brenner's, clear cell and undifferentiated carcinomas represent 18.24%, 7.43%, 2.02%, 0.67% and 4.05% of cases respectively.

Complementary biopsies were performed in 27% of cases, of which 35% of all cases were positive. Cytological study is performed in 30% of cases: positive in 24% of cases.

The immunohistochemical study involved:

– 13 high-grade serous carcinomas, which generally showed: tumor cell positivity for anti-CK7, anti-WT1, anti-P53 and anti-P-16 antibodies, and absence of expression of the anti –CK20.

– 1 endometrioid carcinoma, which showed: tumor cell expression of anti-RE, anti-P53 and anti-PAX8 antibodies; and an absence of expression of the anti-WT1 antibody.

For sex cord stromal tumors of the ovary :

The age of patients with SCST differed according to histologic subtype, with an average of 47 years for fibrothecal tumors, 29 years for SST, and 56 years for GCT.

As for EOTs, the circumstances of discovery were dominated by tumoral syndrome such as abdomino-pelvic pain (75%) and abdomino-pelvic distension (37.5%), followed by endocrine syndrome dominated by metrorrhagia (20.83%).

Macroscopically, the solid aspect was predominant (62.5%).

Fibromas and fibrothecomas were the most frequent histotypes (41.66%), followed by GCTs (37.5%), then SSTs (12.5%). Microcystic stromal tumors and annular tubular sex cord tumors accounted for 4.16% each.

The immunohistochemical study involved:

4 fibromas, 4 granulosa tumours, 1 microcystic stromal tumor and 1 annular tubule sex cord tumour. It showed in general: a positivity of the tumor cells to the markers of the tumors of the stroma and the sexual cords, in particular: inhibin, calretinin, vimentin.

Globally, ovarian neoplasms are characterized by a multitude of histological varieties that develop mainly in the epithelial lining.

ملخص

أورام المبيض هي عمليات تكاثرية تم تطويرها على حساب أنسجة المبيض ، أولية أو ثانوية ، حميدة أو خبيثة.

هذا العمل عبارة عن دراسة بأثر رجعي لسلسلة من 172 حالة من أورام المبيض غير النابتة والتي تم إجراؤها في قسم علم أمراض التشريح في CHU MOHAMMED VI في مراكش ، خلال فترة 10 سنوات من يناير 2011 إلى ديسمبر 2020. الهدف منه هو دراسة الجانب الوبائي والتشريحي المرضي لهذه الأورام.

لأورام المبيض الطلائية:

تراوحت أعمار المرضى الذين يعانون من TEO من 17 إلى 88 عامًا بمتوسط 46.5 عامًا. لوحظ تردد ذروة (30٪) بين 40-49 سنة. كان أكثر من نصف المرضى في سن اليأس (55 ٪) ومتعدد (63 ٪).

كانت آلام الحوض (60٪) متنوعة بانتفاخ في البطن (41٪) أكثر العلامات السريرية شيوعاً. تمثل الأورام ذات المظهر الكيسي غالبية الحالات (66٪) ضد الأورام ذات المظهر الصلب والتي تشكل 4 ٪ فقط والأورام الصلبة التي تشكل 19 ٪.

كانت الأورام الحميدة هي الأكثر شيوعاً (65٪) تليها الأورام الخبيثة (26.35٪) والأورام الحدية (8.78٪)

الأورام المصلية هي الأكثر شيوعاً بنسبة 67.5٪. تمثل الأورام المخاطية ، وبطانة الرحم ، وبرينر ، والخلايا الشفافة وكذلك السرطانات غير المتميزة على التوالي 18.24٪ ، 7.43٪ ، 2.02٪ ، 0.67٪ و 4.05٪ من الحالات.

يتم إجراء الخزعات التكميلية في 27٪ من الحالات ، منها 35٪ من الحالات إيجابية. أجريت الدراسة الخلوية في 30٪ من الحالات: إيجابية في 24٪ من الحالات. تضمنت الدراسة المناعية:

13 -سرطانة مصلية عالية الدرجة ، والتي أظهرت بشكل عام :إيجابية الخلايا السرطانية لمضادات CK7، ومضاد WT1، ومضاد P53 والأجسام المضادة لـ P-16، وغياب التعبير عن مضاد - CK20.

1 -سرطان بطانة الرحم ، والذي أظهر :تعبير الخلايا السرطانية عن الأجسام المضادة لـ RE و P53 و PAX8 المضادة ؛ وغياب التعبير عن الجسم المضاد لـ WT1 لأورام سدئ المبيض والحبال الجنسية:

اختلف عمر المرضى الذين يعانون من TSCS وفقاً للنوع الفرعي النسيجي ، بمتوسط 47 عاماً للأورام الليفية ، و 29 عاماً لـ TSS ، و 56 عاماً لـ GOT.

أما بالنسبة لـ TSCS، فقد هيمن على ظروف الاكتشاف نوع متلازمة الورم من آلام البطن والحوض في المرتبة الأولى (75٪) وانتفاخ البطن والحوض (37.5٪) ، يليه متلازمة الغدد الصماء التي يغلب عليها النزيف الرحمي (20.83٪). (على المستوى المجهرى ، كان الجانب الصلب سائداً) 62.5٪ كانت الأورام الليفية هي الأكثر شيوعاً (41.66٪) ، تليها TGO (37.5٪) ، ثم TSS (12.5٪). (شكلت أورام اللحمية الدقيقة وأورام الحبل الجنسي الحلقية 4.16٪ لكل منهما. تضمنت الدراسة المناعية:

4 -أورام ليفية ، 4أورام حبيبية ، ورم أنسجة كيسية دقيقة و 1ورم حبل جنسي نبيبي حلقي . وأظهر بشكل عام :إيجابية الخلايا السرطانية لعلامات أورام السدئ والحبال الجنسية ، على وجه الخصوص : إيبوبتين ، كالريتينين ، فيمنتين. على العموم تتميز أورام المبيض بالعديد من الأصناف النسيجية التي تتطور بشكل رئيسي على مستوى البطانة الظهارية.



Fiche d'exploitation :

N° Anapath :

N° dossier :

I. Identité :

Nom et Prénom :

Âge :

Statut matrimonial :

Adresse :

II. Motif de consultation :

<u>Circonstances de découverte :</u>	OUI	NON
Douleur abdomino-pelvienne :	☐	☐
Masse abdomino-pelvienne :	☐	☐
Distension abdominale :	☐	☐
Aménorrhée :	☐	☐
Métrorragies :	☐	☐
Signes de compression :	☐	☐
Syndrome endocrinien :	☐	☐
Altération de l'état général :	☐	☐

Délai de consultation :

III. Antécédents :

Personnels :

Médicaux / Chirurgicaux :

Gynécologiques : Profil hormonal : Puberté ☐ Période d'activité génitale ☐ Ménopause ☐

Âge de ménarche :

Gestité/Parité :

Contraception :

Âge de ménopause :

Cancer gynécologique : Ovaire ☐ Sein ☐ Endomètre ☐

Familiaux : Cancer gynécologique : Ovaire ☐ Sein ☐ Endomètre ☐

Cancer non gynécologique : Côlon ☐ Autre :

IV. Examen clinique :

Examen abdominal : Masse ☐ : Droite ☐ Gauche ☐ Bilatérale ☐

Ascite ☐

Examen pelvien : MLU ☐

Examen des seins :

Examen des aires ganglionnaires :

V. Examens paracliniques :

Echographie abdomino-pelvienne :

IRM abdomino-pelvienne :

TDM-TAP :

Marqueurs tumoraux : CA125 ☐ ACE ☐ CA19.9 ☐

VI. Etude anatomo-pathologique :

Profil épidémiologique et anatomo-pathologique des tumeurs non germinales de l'ovaire : Expérience du service d'anatomie pathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

Type de prélèvement : Kystectomie ☐ Annexectomie ☐ HTSCA ☐ Ovariectomie ☐
 Biopsie de l'ovaire ☐
Localisation tumorale : Droite ☐ Gauche ☐ Bilatérale ☐ Non précisée ☐
Aspect macroscopique : Taille : _____ Poids : _____
 Aspect : Solide ☐ Kystique ☐ Mixte ☐ Non précisé ☐
 Végétations : Exo kystique ☐ Endo kystique ☐
 Nécrose : Oui ☐ Non ☐
 Hémorragie : Oui ☐ Non ☐

Type histologique :

Tumeur épithéliale :

Sous-type :

Degré de malignité : Benigne ☐ Maligne ☐ Borderline ☐

Tumeur du stroma et des cordons sexuels :

Sous-type :

Aspect microscopique :

	<u>Tumeurs épithéliales</u>	<u>Tumeurs Stroma-cordons sexuels</u>
Sous-type		
Aspect architectural		
Aspect des cellules tumorales		
Degré de différenciation		
Rupture capsulaire		
Infiltration des structures adjacentes		
Index mitotique		
Calcifications		

Immunohistochimie :

<u>Tumeurs épithéliales</u>		<u>Tumeurs Stroma-cordons sexuels</u>
Faite :	WT1 ☐ HNF1 Bêta ☐ P53 ☐ PAX8 ☐ CK7 ☐ CDX2 ☐ CK20 ☐ Napsine A ☐	Faite : Inhibine ☐ Calrétinine ☐ Vimentine ☐ SF1 ☐
Autre :		Autre :
Non faite : ☐		Non faite : ☐

Biopsies complémentaires :

Péritoine :	Prolifération tumorale ☐	Normale ☐	Non faite ☐
Omentum :	Prolifération tumorale ☐	Normale ☐	Non faite ☐
Autres :			

Cytologie du liquide péritonéal :

BIBLIOGRAPHIE

1. **Henno S, Duvillard P.**
Tumeurs épithéliales de l'ovaire: caractéristiques anatomopathologiques. In: Cancers gynécologiques pelviens. Paris: Elsevier Masson; 2013. p. 48.
2. **Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, et al.**
Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO CARE–4 study. *Lancet Oncology* 2007;8:773–83.
3. **Ovarian Cancer Statistics | How Common is Ovarian Cancer.**
Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>
4. **Julie DELVALLEE.**
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, 2017.
5. **Thomas W. Sadler.**
Embryologie médicale. 9e édition française. John Libbey Eurotext; 2018. 310-313 p.
6. **Pierre Kamina, Jean-Pierre Richer, Michel Scépi, Jean-Pierre Faure.**
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin EMC.Gynécologie, [10-A-10],2003.
7. **Frank H. Netter.**
Atlas d'anatomie humaine, 7ème édition.
8. **Gougeon. A.**
Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire. EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinol. 2008;
9. **Peter Takizawa,**
Director of medical Studies, Department of Cell Biology at Yell school of Medicine. Ovary and follicle development.disponible sur
http://medcell.med.yale.edu/histology/ovary_follicle.php.
10. **Gougeon A.**
Physiologie ovarienne. Encyclopédie Médico-chirurgicale 2000 ; p27–30.
11. **Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaert, Lucie Tosca.**
Embryologie et histologie humaines.
12. **LEROY-DUDAL, S. KELLOUCHE, P. GAUDUCHON, and F. CARREIRAS.**
La micro-écologie des tumeurs épithéliales de l'ovaire. *Bull Cancer*, 2008 ; 95(9): p. 829–39.
13. **Chene G, Penault F, Raoelfils I, Bignon Y Llorca F, Ray-Coquard I, Seffert P, Dauplat J.**
Ovarien carcinogenesis :Recent and past hypotheses, *Obstet gynecol* 2011;39:216–23.

- 14. Bignon YJ, Vaurs C, Vidal V.**
Prédispositions héréditaires aux cancers des ovaires. In *Cancer de l'ovaire*, p63–65. Paris ; Arnette Blackwell, 1996.
- 15. Ford D, Easton DF, Bishop T, Narod SA, Goldgar DE.**
Risk of cancer in BRCA 1 mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692–5.
- 16. Bewtra C, Watson P, Conway TA, Read-Hippee C, Lynch HT.**
Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol*, 1992, 11, 180–187.
- 17. Jazaeri AA, Yee CJ, Sotiriou C, Brantley KR, Boyd J, Liu ET.**
Gene expression profiles of BRCA1-linked, BRCA2-linked, and sporadic ovarian cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2002 ; 94 : 990–1000.
- 18. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M.**
Hereditary ovarian carcinoma : Heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Molecular Oncology* 2009; 3 : 97–137.
- 19. Dauplat J, Lefranc JP, Bremond A.**
Prevention of ovarian cancer by prophylactic ovariectomy. *Chirurgie*. 1998 Sep;123(4):405–8.
- 20. Merajver SD, Pham TM, Caduff RF.**
Somatic mutation in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumours. *Nature Genetics* 1995; 9: 439–43.
- 21. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ.**
Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecologic Oncology* 2006; 100:58–64.
- 22. Hilton JL, Geisler JP, Rathe JA, Hatterman-Zogg MA, De Young B, Buller RE.**
Inactivation of BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94 (18):1396–406.
- 23. Chene G, Penault-Llorca F, Le Bouedec G, Mishellany F, Dauplat MM, Tardieu AS, et Al.**
Ovarian epithelial dysplasia: myth or reality? Review. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008; 36: 800–807.
- 24. Fathalla M.**
Incessant ovulation : a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163.
- 25. Riman T, Nilsson S, Persson IR.**
Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2004; 83: 783–95.

26.FLEMING JS, BEAUFIE CR, HAVIV I, CHENEVIX-TRENCH G, TAN OL.

Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2006;247:4-21.

27.Cramer DW, Welch WR.

Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 1983;71(4):717-21.

28.Rish HA.

Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *Journal of the National Cancer Institute*, 1998; 90: 1774-86.

29.Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Lewis JL, ,Strom BL, et Al.

A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *American Journal of Epidemiology*. 1994; 139(7):654-61.

30.Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D.

Hormon replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92: 472-9.

31.Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, et Al.

Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer, *Int J Cancer* 1997;71:948-51.

32.Cramer DW, Liberman RF, Ernstoff LT, Welch WR, Greenberg R, Harlow BL.

Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *International Journal of Cancer* 1999; 81: 351-356.

33.Ness RB.

Infertility, Fertility Drugs, and Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2002;155(3):217-24.

34.Wan TS, Chan LC, Ngan HY, Tsao SW.

High frequency of telomeric associations in human ovarian surface epithelial cells transformed by HPV oncogenes. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1997; 95 (2): 166-172.

35.WHO Classification of Female Genital Tumours.

International Agency for Research on Cancer, 2020.

36. <http://oncologik.fr/> Référentiel élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Réseaux Régionaux de Cancérologie Bourgogne – Franche-Comté (ONCOBFC) et Grand Est (RRCGE) en tenant compte des recommandations nationales et conformément aux données acquises de la science au 24 janvier 2020, disponible sur : <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/ovaire>.
37. **Ovarian cancer statistics | World Cancer Research Fund International. WCRF International.** Disponible sur: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/ovarian-cancer-statistics/>
38. **Cancer de l'ovaire – Gynécologie et obstétrique. Édition professionnelle du Manuel MSD.** Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/tumeurs-gyn%C3%A9cologiques/cancer-de-ovaire>
39. **Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Kimberly D. Miller.** American Cancer Society. Cancer Statistics Center, disponible sur : <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>.
40. **Facteurs de risque de cancer des ovaires, tumeurs des ovaires | Cancer et environnement.** Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/220-Cancer-de-lovaire.ce.aspx>
41. **Registre des cancers de la région Rabat.**
42. **Riad A.**
Aspect épidémiologique et anatomopathologique des tumeurs épithéliales de l'ovaire: Expérience du service anatomie pathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech FMPM. Thèse n : 273/19.
43. **M.Benhessou, L.Boumba, N. Benchkrroun, S. Bouhya, and Mly M. Ennaji.**
Epithelial Ovarian Cancer in Morocco: epidemiology analysis on a series of 182 cases at the Ibn Rochd University Hospital of Casablanca, Morocco ISSR-Journals, 2016.
44. **Ateilah H.**
Les tumeurs épithéliales de l'ovaire Aspects anatomopathologiques. FMPF. Thèse n :44/08.
45. **Harbi RA, McNeish IA, El-Bahrawy M.**
Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 1 févr 2021 [cité 22 mai 2022];31(2). Disponible sur: <https://ijgc.bmj.com/content/31/2/161>
46. **El Ouazzani A.**
Tumeurs fibrothéciales de l'ovaire à propos de 5 cas [Internet] [Thesis]. 2015 [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16728>
47. **Chechia A, Koubâa A, Makhoulouf T, El Hitmi N, Messaoudi Y, Terras K, et al.**
Les tumeurs fibrothéciales de l'ovaire. À propos de 12 observations. Gynécologie Obstétrique Fertil. mai 2001;29(5):349-53.

- 48. Olfa Slimani, Riadh Ben Temim, Meriem Ajroudi, Tahar Makhoulf, Nabil Mathlouthi, Leila Attia.**
APPORT DE L'ECHOGRAPHIE DANS L'ETUDE DES TUMEURS FIBROTHECALES DE L'OVAIRE : A PROPOS DE 47 CAS.
- 49. Zekioglu O, Ozdemir N, Terek C, Ozsaran A, Dikmen Y.**
Clinicopathological and immunohistochemical analysis of sclerosing stromal tumours of the ovary. Arch Gynecol Obstet. déc 2010;282(6):671-6.
- 50. Park CK, Kim HS.**
Clinicopathological Characteristics of Ovarian Sclerosing Stromal Tumor with an Emphasis on TFE3 Overexpression. Anticancer Res. 1 oct 2017;37(10):5441-7.
- 51. Qureshi A, Raza A, Kayani N.**
The morphologic and immunohistochemical spectrum of 16 cases of sclerosing stromal tumor of the ovary. Indian J Pathol Microbiol. déc 2010;53(4):658-60.
- 52. Roze, J., Monroe, G., Kutzera, J., Groeneweg, J., Stelloo, E., Pajens, S., et Al.**
Whole Genome Analysis of Ovarian Granulosa Cell Tumors Reveals T.
- 53. Shamsudeen S, Mahdy H.**
Granulosa Theca Cell Cancer. [Updated 2021 Feb 14]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565872/>.
- 54. Babarović, E., Franin, I., Klarić, M., Ferrari, A. M., Karnjuš-Begonja, R., Eminović, et Al.**
Adult Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A Retrospective Study of 36 FIGO Stage I Cases with Emphasis on Prognostic Pathohistological Features. Analytical Cellular Pathology, 2018, 1-11.
- 55. Melissa K. McConechy, Anniina Farkkil, Hugo M. Horlings, Aline Talhouk, et Al.**
Molecularly Defined Adult Granulosa Cell Tumor of the Ovary: The Clinical Phenotype JNCI J Natl Cancer Inst (2016) 108(11): djw134.
- 56. Salim EL MEJJAD.**
Aspect épidémiologique et anatomopathologique des tumeurs de la granulosa de l'ovaire: Expérience du service anatomie pathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse N°65/21.
- 57. Anne Harris, Alexander Nelson, David Watson, Paige Mallinger, Miranda Langford, Allen Stering, et, Al.**
Juvenile granulosa cell tumor: An interim report from the international ovarian and testicular stromal tumor (OTST) registry, 2020.
- 58. Young RH, Prat J, Scully RE.**
Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous elements. I. Gastrointestinal epithelium and carcinoid: a clinicopathologic analysis of thirty-six cases. Cancer. 1 déc 1982;50(11):2448-56.

- 59.Ye, Y., Lv, C., Xu, S., Chen, Y., Qian, R., Wang, P., et Al.
Juvenile Granulosa Cell Tumors of the Ovary. American Journal of Clinical Pathology, 2020.
- 60.Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER.
Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. Br J Cancer 2001;84:714-21.
- 61.Hanna L, Adams M Hanna L, Adams M Hanna L, Adams M.
Prevention of ovarian cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2006;20:339—62.
- 62.Llorca F, Raoelfils I, Bignon Y,Ray-Coquard I, Seffert P, Dauplat J, Chene G.
Ovarien carcinogenesis :Recent and past hypotheses, Obstet gynecol 2011;39:216-23.
- 63.Schildkraut JM, Cooper GS Schildkraut JM, Halabi S, Calin , Calingaert B, Hartge P.
Age at natural menopause and the risk of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2001;98:85—90.
- 64.Argentoa M, Hoffmanb M, Gauchez P.
Le cancer de l'ovaire et les perspectives d'amélioration de la précocité du diagnostic. Immuno anal et biol spécial 2008;23:251-9.
- 65.Sasco AJ.
Epidémiologie des tumeurs de l'ovaire, EMC, gynécologie 2001,630-A-10,3p.
- 66.Whittemore AS, Harris R, Itnyre J .
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 1992;136:1184-203.
- 67.Herbst AL.
The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. Am J Obstet Gynecol. avr 1994;170(4):1099-107.
- 68.Narod.S, RISCH.H, MOSLEHI.R, DØRUM.A, NEUHAUSEN.S, OLSSON.H.
« Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer », N Engl J Med, vol. 339, no.
- 69.Bosetti .C , Negri.E , Trichopoulos.D , Franceschi.S, Beral.V , Tzonou.A , Parazzini.F
« Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk », Int. J. Cancer, vol. 102, no 41. B. Modan.B . 3, p. 262-265, nov. 2002, doi: 10.1002/ijc.10696.
- 70.Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG.
Ovarian Tumors in a Cohort of Infertile Women. N Engl J Med. 22 sept 1994;331(12):771-6.

- 71. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al.**
Ovarian Cancer Risk After the Use of Ovulation-Stimulating Drugs: Obstet Gynecol. juin 2004;103(6):1194-203.
- 72. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al.**
Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction. Am J Epidemiol. 25 nov 2008;169(3):365-75.
- 73. França Neto AH, Rogatto S, Do Amorim MMR, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM.**
Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. oct 2010;26(10):708-11.
- 74. Balen A.**
Polycystic ovary syndrome and cancer. Hum Reprod Update. 1 nov 2001;7(6):522-5.
- 75. Vlahos NF, Kalampokas T, Fotiou S.**
Endometriosis and ovarian cancer: a review Gynecol Endocrinol. (2010) 26: 213-9.
- 76. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al.**
Intraepithelial Carcinoma of the Fimbria and Pelvic Serous Carcinoma: Evidence for a Causal Relationship: Am J Surg Pathol. févr 2007;31(2):161-9.
- 77. Sando Z, Mboudou E, Fouogue Tjet Al.**
Profil clinique et anatomopathologique des cancers de l'ovaire à Yaounde, Cameroun. Clin in Moth and child health 2010;7:1183-8.
- 78. LANSAC J, BONNAMY L.**
Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. EMC, Gynécologie 2000;630-D-10, 4p.
- 79. W. ZILFI.**
Les tumeurs ovariennes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques
Thèse Med. Marrakech, 2012, N°71.
- 80. Ryad S.**
Tumeurs de l'ovaire (étude rétrospective à propos de 159 cas) Thèse Med. Casa, 2013, N°42.
- 81. A. HOULALI.**
Tumeurs ovariennes : expérience du service de chirurgie générale de l'hôpital militaire Avicenne Thèse Med. Marrakech, 2018, N°169.
- 82. Shanbhogue AKP, Shanbhogue DKP, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO.**
Clinical Syndromes Associated with Ovarian Neoplasms: A Comprehensive Review
<sup/>. RadioGraphics. juill 2010;30(4):903-19.

83. Bernard P.

Les kystes de l'ovaire. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1995;13:351–5.

84. Ardaens Y, Coquet P.

Imagerie des kystes et des tumeurs de l'ovaire. *EMC Gynécologie* 2000;680-A-26, 13p.

85. Curie P.

Facteurs épidémiologiques du cancer de l'ovaire. *Rev Fr Gynécol Obstét*, 1985; 80:379–82.

86. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, Holland TK, Hillaby K, Jurkovic D.

Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 1 févr 2008;9(2):124-31.

87. Marret H, Cayrol M.

Échographie et doppler dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42, 734.

88. Jean-Marc Levailant.

La classification échographique des tumeurs de l'ovaire. Service de gynécologieobstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, Imagerie de la Femme (2010) 20, 211—216.

89. Cotte B, Haag T, Vaudoyer F, Canis M, Mage G.

Échographie des kystes et tumeurs de l'ovaire. *EMC – Gynécologie*. janv 2011;6(2):1-23.

90. Loubeyre P.

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* (2017),

91. Van Holsbeke C, Domali E, Holland TK, Achten R, Testa AC, Valentin L, et al.

Imaging of gynecological disease (3): clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:450–6.

92. Cotte B.

Place de l'échographie et de la coelioscopie dans la prise en charge des tumeurs ovariennes. À propos de 844 cas. Thèse pour le doctorat en médecine, ClermontFerrand, 2005.

93. Lawrence A, Raju KS, Jurkovic D. Hillaby K, Aslam N, Salim R,

The value of detection of normal ovarian tissue (the 'ovarian crescent sign') in the differential diagnosis of adnexal masses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2004;23:63–7.

94. **Brun JL, Le Touze O, Leng JJ.**
Medical and surgical treatment of functional ovarian cysts. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2001; 30(suppl1):S41–S52.
95. **Testa AC, Mancari R, Di Legge A, Mascilini F, Salutari V, Scambia G, et al.**
The 'lead vessel': a vascular ultrasound feature of metastasis in the ovaries. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2008; 31:218–21.
96. **Valentin L, Ameye L, Testa A, Lécure F, Bernard JP, Paladini D, et al.**
Ultrasound characteristics of different type of annexal malignancies. *Gynecologic Oncology* 2006;102:41–8.
97. **M. Bazot.**
Imagerie des tumeurs ovariennes épithéliales Frontières. *Imagerie de la Femme* (2012) 22, 5.
98. **Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, Fournier L, Toussaint I, Marsault C, et al.**
Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *European Radiology* 2009; 19:1544–52. 83. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K.
99. **Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K.**
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. *European Radiology* 2014;24:889–901.
100. **Thomassin-Naggara I, & Bazot, M.**
IRM et TDM dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 42(8), 744–751, 2013.
101. **Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et al.**
Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radio Graphics* 2012;32:1775–800, <http://pubs.rsna>.
102. **Laurent P.-E, Thomassin-Piana J, Jalaguier-Coudray A.**
Aspects IRM des tumeurs muco-sécrétantes de l'ovaire. *EMC. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2016), page 7.
103. **Montoriol P-F.**
Place de l'imagerie dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. *Médecine Nucléaire* (2016).
104. **Tawakol A , , Abdelhafez YG , , Oussama A , , Hamada E , , El Refaei S .**
Performances diagnostiques de la TEP au 18F-FDG/TDM avec produit de contraste par rapport à la TDM avec produit de contraste seul pour la détection post-traitement de la malignité ovarienne . *Nucl Med Commun* 2016 ; 37) : : 453–60p.

105. Kitajima K , , Murakami K , , Yamasaki E , , Domeki Y , , Kaji Y , , Fukasawa I , , et al.
Performances de la TEP-FDG intégrée/TDM avec produit de contraste dans le diagnostic du cancer de l'ovaire récidivant : comparaison avec la TEP-FDG intégrée/TDM sans produit de contraste et la TDM avec appareil de contraste . Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 ; 35) : : 1439-48p.
106. Aide N , , Kinross K , , Cullinane C , , Roselt P , , Waldeck K , , Neels O , , et al.
18F-FLT PET comme marqueur de substitution de l'efficacité du médicament lors de l'inhibition de mTOR par l'évérolimus dans un modèle préclinique de tumeur ovarienne résistante au cisplatine . J Nucl Med 2010 ; 51) : : 1559-64p.
107. DAYANI et al.
Diagnostic Performance of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Against CA125 and HE4 in Connection With Ovarian Cancer: A Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2016 Nov;26(9):1586-1593.
108. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al.
HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer : comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumor Biol. 2011 ;32:1087-95.
109. Moore RG et al.
Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index (RMI) for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Am J Obstet Gynecol 2010 ;203:228.e1-6.
110. Villet R, Gardonneix P, Salet Villet R, Van Lizee D, Akker M.
Stratégie diagnostique dans les tumeurs de l'ovaire. EMC 2001,630-G-10,3p.
111. Lee CL, Lai YM, Chang SY, Chang MY, Shueh S, Soong YK.
The management of ovarian cysts by sono-guided transvaginal cyst aspiration. J Clin Ultrasound 1993; 21:511-4.
112. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL.
The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1236-40.
113. Borghese B, Marzouk P, Santulli P, De Ziegler D, Chaprona C.
Traitements chirurgicaux des tumeurs ovariennes présumées bénignes. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2013) 42,787-788.
114. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al.
Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Hum Pathol. août 2004;35(8):918-33.

115. Allison KH, Swisher EM, Kerkerling KM, Garcia RL.
Defining an appropriate threshold for the diagnosis of serous borderline tumor of the ovary: when is a full staging procedure unnecessary? *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2008;27(1):10-7.
116. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR.
Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol.* juin 2005;29(6):707-23.
117. Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ.
Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided Into Atypical Proliferative Tumors and Noninvasive Low-grade Carcinomas: A Population-based Clinicopathologic Study of 942 Cases. *Am J Surg Pathol.* juin 2017;41(6):725-37.
118. Bell DA, Scully RE.
Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol.* avr 1990;21(4):397-403.
119. Seidman JD, Savage J, Krishnan J, Vang R, Kurman RJ.
Intratumoral Heterogeneity Accounts for Apparent Progression of Noninvasive Serous Tumors to Invasive Low-grade Serous Carcinoma: A Study of 30 Low-grade Serous Tumors of the Ovary in 18 Patients With Peritoneal Carcinomatosis. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2020;39(1):43-54.
120. Bell DA, Weinstocks MA, Scully RE.
Peritoneal implants of ovarian serous Borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 1988;62(10):2212-22.
121. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM, Copeland L, et al.
Borderline ovarian tumors: key points and workshop Summary. *Human Pathology* 2004;35(8):910-7.
122. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kjaerby-Thygesen A, Andersen KK, et al.
A nationwide study of serous « borderline » ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol.* août 2014;134(2):267-73.
123. Seidman JD, Kurman RJ.
Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* mai 2000;31(5):539-57.
124. Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH, et al.
Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol.* août 2004;35(8):934-48.

125. **Just PA, Borghese B, Alexandre J.**
Classification des carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire. 2015;10.
126. **Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al.**
Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol.* avr 2004;28(4):496-504.
127. **Folkins AK, Longacre TA.**
Low-grade Serous Neoplasia of the Female Genital Tract. *Surg Pathol Clin.* juin 2019;12(2):481-513.
128. **Köbel M, Luo L, Grevers X, Lee S, Brooks-Wilson A, Gilks CB, et al.**
Ovarian Carcinoma Histotype: Strengths and Limitations of Integrating Morphology With Immunohistochemical Predictions. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* juill 2019;38(4):353-62.
129. **Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, et al.**
Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* août 2006;108(2):361-8.
130. **Ali RH, Kalloger SE, Santos JL, Swenerton KD, Gilks CB.**
Stage II to IV low-grade serous carcinoma of the ovary is associated with a poor prognosis: a clinicopathologic study of 32 patients from a population-based tumor registry. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* nov 2013;32(6):529-35.
131. **Gershenson DM, Bodurka DC, Lu KH, Nathan LC, Milojevic L, Wong KK, et al.**
Impact of Age and Primary Disease Site on Outcome in Women With Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum: Results of a Large Single-Institution Registry of a Rare Tumor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2015;33(24):2675-82.
132. **Peres LC, Cushing-Haugen KL, Anglesio M, Wicklund K, Bentley R, Berchuck A, et al.**
Histotype classification of ovarian carcinoma: A comparison of approaches. *Gynecol Oncol.* oct 2018;151(1):53-60.
133. **Che M, Tornos C, Deavers MT, Malpica A, Gershenson DM, Silva EG.**
Ovarian mixed-epithelial carcinomas with a microcystic pattern and signet-ring cells. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* oct 2001;20(4):323-8.
134. **Imamura H, Ohishi Y, Aman M, Shida K, Shinozaki T, Yasutake N, et al.**
Ovarian high-grade serous carcinoma with a noninvasive growth pattern simulating a serous borderline tumor. *Hum Pathol.* oct 2015;46(10):1455-63.
135. **Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Lui S, LePage C, Marass F, et al.**
Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res.* oct 2016;2(4):247-58.

136. Magrill J, Karnezis AN, Tessier-Cloutier B, Talhouk A, Kommoss S, Cochrane D, et al. Tubo-Ovarian Transitional Cell Carcinoma and High-grade Serous Carcinoma Show Subtly Different Immunohistochemistry Profiles. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* nov 2019;38(6):552-61.
137. Beirne JP, McArt DG, James JA, Salto-Tellez M, Maxwell P, McCluggage WG. p16 as a prognostic indicator in ovarian/tubal high-grade serous carcinoma. *Histopathology.* mars 2016;68(4):615-8.
138. Köbel M, Kalloger SE, Carrick J, Huntsman D, Asad H, Oliva E, et al. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol.* janv 2009;33(1):14-21.
139. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2019;37(16):1380-90.
140. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 1991;9(3):389-93.
141. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 25 janv 2012;307(4):382-90.
142. Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, Cunningham JM, Fridley BL, Larson MC, et al. Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 févr 2015;21(3):652-7.
143. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 déc 2019;381(25):2391-402.
144. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2005;24(1):4-25.
145. Mills AM, Shanes ED. Mucinous Ovarian Tumors. *Surg Pathol Clin.* juin 2019;12(2):565-85.
146. Ben-Ami I, Smorgick N, Tovbin J, Fuchs N, Halperin R, Pansky M. Does intraoperative spillage of benign ovarian mucinous cystadenoma increase its recurrence rate? *Am J Obstet Gynecol.* févr 2010;202(2):142.e1-5.

147. **Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Siriaunkgul S.**
Mucinous tumor of low malignant potential (« borderline » or « atypical proliferative » tumor) of the ovary: a study of 171 cases with the assessment of intraepithelial carcinoma and microinvasion. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* mai 2011;30(3):218-30.
148. **Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, Merino MJ, Silva E, Werness BA, et al.**
Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol.* août 2004;35(8):949-60.
149. **Lee KR, Scully RE.**
Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with « pseudomyxoma peritonei ». *Am J Surg Pathol.* nov 2000;24(11):1447-64.
150. **Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS, et al.**
Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. *Am J Surg Pathol.* juin 2007;31(6):854-69.
151. **Nomura K, aizawa S.**
Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary : a clinicopathologic analysis of 40 cases .*Cancer* 2000;89:1541-6.
152. **Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases**
153. **Vang R, Gown AM, Farinola M, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, et al.**
p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* mai 2007;31(5):653-63.
154. **Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al.**
Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *J Natl Cancer Inst.* 1 janv 2019;111(1):60-8.
155. **Gouy S, Saidani M, Maulard A, Bach-Hamba S, Bentivegna E, Leary A, et al.**
Characteristics and Prognosis of Stage I Ovarian Mucinous Tumors According to Expansile or Infiltrative Type. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mars 2018;28(3):493-9.

156. **Schiavone MB, Herzog TJ, Lewin SN, Deutsch I, Sun X, Burke WM, et al.**
Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2011;205(5):480.e1-8.
157. **M. Shisheboran, F. Lirca, J. Sabourin.**
Enseignement post universitaire – Tumeur de l'ovaire Lyon 26,27et 28 septembre 2007.
158. **Abdel Rahman WM,.**
Application to diagnosis and sceening. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006,58:208-20.
159. **Organe du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction. Vol 30–N°HS 1 – Novembre 2001,P4s12-4s19.**
160. **Bell KA, Kurman RJ.**
A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (Borderline) tumors and welldifferentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *American Journal of Surgical Pathology* 2000; 24:1465-79.
161. **Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Le Page C, Meunier L, et al.**
An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* sept 2016;35(5):430-41.
162. **Assem H, Rambau PF, Lee S, Ogilvie T, Sienko A, Kelemen LE, et al.**
High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. *Am J Surg Pathol.* avr 2018;42(4):534-44.
163. **Woodbeck R, Kelemen LE, Köbel M.**
Ovarian Endometrioid Carcinoma Misdiagnosed as Mucinous Carcinoma: An Underrecognized Problem. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* nov 2019;38(6):568-75.
164. **Rambau P, Kelemen LE, Steed H, Quan ML, Ghatage P, Köbel M.**
Association of Hormone Receptor Expression with Survival in Ovarian Endometrioid Carcinoma: Biological Validation and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 27 févr 2017;18(3):E515.
165. **Bell DA, Scully R.**
Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. *Cancer.* 15 déc 1985;56(12):2922-31.
166. **Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, et al.**
Management and prognosis of clear cell borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juill 2012;22(6):993-9.

167. Roth LM, Langley FA, Fox H, Wheeler JE, Czernobilsky B.
Ovarian clear cell adenofibromatous tumors. Benign, of low malignant potential, and associated with invasive clear cell carcinoma. *Cancer*. 1 mars 1984;53(5):1156-63.
168. Ovarian Brenner tumors. I.
Metaplastic, proliferating, and of low malignant potential
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4005815/>
169. Zheng R, Heller DS.
Borderline Brenner Tumor: A Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1278-1280.
170. St Pierre-Robson K, Dunn PJ, Cooper E, Tofazzal N, Hirschowitz L, McCluggage WG,, Ganesan R.
Three cases of an unusual pattern of invasion in malignant Brenner tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(1):31-4.
171. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ.
Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol*. déc 2002;26(12):1529-41.
172. Rutgers JL, Scully RE.
Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type. A clinicopathologic analysis. *Cancer*. 1 févr 1988;61(3):546-54.
173. Kurman RJ, Shih IM.
Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. janv 2016;35(1):78-81.
174. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA.
Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juin 2010;23(6):781-9.
175. Ramalingam P, Masand RP, Euscher ED, Malpica A.
Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium: An Expanded Immunohistochemical Analysis Including PAX-8 and Basal-Like Carcinoma Surrogate Markers. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. sept 2016;35(5):410-8.
176. Ray-Coquard DI.
Tumeur des cordons sexuels et du stroma. :4.
177. Gorlin RJ.
Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine (Baltimore)*. mars 1987;66(2):98-113.

178. Masson E.

Fibromes ovariens récidivants dans le cadre du syndrome de Gorlin : à propos d'un cas
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/270186/fibromes-ovariens-recidivants-dans-le-cadre-du-syndrome-de-Gorlin>

179. Ovarian fibromas in pediatric patients with basal cell nevus (Gorlin) syndrome

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817576/>

180. Fibroma

Disponible sur: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorfibroma.html>

181. Prat J, Scully RE.

Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary: a comparative clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Cancer*. 1 juin 1981;47(11):2663-70.

182. Irving JA, Alkushi A, Young RH, Clement PB.

Cellular fibromas of the ovary: a study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol*. août 2006;30(8):929-38.

183. Deavers MT, Malpica A, Liu J, Broaddus R, Silva EG.

Ovarian sex cord-stromal tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juin 2003;16(6):584-90.

184. Kommoss F, Oliva E, Bhan AK, Young RH, Scully RE.

Inhibin expression in ovarian tumors and tumor-like lesions: an immunohistochemical study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juill 1998;11(7):656-64.

185. Burandt E, Young RH.

Thecoma of the ovary: a report of 70 cases emphasizing aspects of its histopathology different from those often portrayed and its differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. août 2014;38(8):1023-32.

186. Young RH, Scully RE.

Ovarian stromal tumors with minor sex cord elements: a report of seven cases. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. 1983;2(3):227-34.

187. Stall JN, Young RH.

Granulosa Cell Tumors of the Ovary With Prominent Thecoma-like Foci: A Report of 16 Cases Emphasizing the Ongoing Utility of the Reticulin Stain in the Modern Era. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. mars 2019;38(2):143-50.

188. Waxman M, Vuletin JC, Urcuyo R, Belling CG.

Ovarian low-grade stromal sarcoma with thecomatous features: a critical reappraisal of the so-called « malignant thecoma ». *Cancer*. déc 1979;44(6):2206-17.

189. **Staats PN, McCluggage WG, Clement PB, Young RH.**
Luteinized thecomas (thecomatosis) of the type typically associated with sclerosing peritonitis: a clinical, histopathologic, and immunohistochemical analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol.* sept 2008;32(9):1273-90.
190. **Chalvardjian A, Scully RE.**
Sclerosing stromal tumors of the ovary. *Cancer.* mars 1973;31(3):664-70.
191. **Bennett JA, Oliva E, Young RH.**
Sclerosing Stromal Tumors With Prominent Luteinization During Pregnancy: A Report of 8 Cases Emphasizing Diagnostic Problems. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* juill 2015;34(4):357-62.
192. **Goebel EA, McCluggage WG, Walsh JC.**
Mitotically Active Sclerosing Stromal Tumor of the Ovary: Report of a Case Series With Parallels to Mitotically Active Cellular Fibroma. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* nov 2016;35(6):549-53.
193. **Microcystic stromal tumor of the ovary: report of 16 cases of a hitherto uncharacterized distinctive ovarian neoplasm**
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18971779/>
194. **Yang M, Bhattacharjee MB.**
Ovarian microcystic stromal tumor: report of a new entity with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Ultrastruct Pathol.* août 2014;38(4):261-7.
195. **Irving JA, Lee CH, Yip S, Oliva E, McCluggage WG, Young RH.**
Microcystic Stromal Tumor: A Distinctive Ovarian Sex Cord-Stromal Neoplasm Characterized by FOXL2, SF-1, WT-1, Cyclin D1, and β -catenin Nuclear Expression and CTNNB1 Mutations. *Am J Surg Pathol.* oct 2015;39(10):1420-6.
196. **Dickersin GR, Young RH, Scully RE.**
Signet-ring stromal and related tumors of the ovary. *Ultrastruct Pathol.* oct 1995;19(5):401-19.
197. **Paraskevas M, Scully RE.**
Hilus cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 12 Reinke crystal-positive and nine crystal-negative cases. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1989;8(4):299-310.
198. **Cao QJ, Jones JG, Li M.**
Expression of calretinin in human ovary, testis, and ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* oct 2001;20(4):346-52.

199. Jones MW, Harri R, Dabbs DJ, Carter GJ.
Immunohistochemical profile of steroid cell tumor of the ovary: a study of 14 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* juill 2010;29(4):315-20.
200. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2823622/>
201. Wong RWC, McCluggage WG.
Sex Cord-stromal Tumors With Steroid Cell Tumor and Fibroma Components: Report of 2 Cases, Including One of Extraovarian Origin. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* mars 2019;38(2):151-6.
202. Al-Agha OM, Huwait HF, Chow C, Yang W, Senz J, Kalloger SE, et al.
FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol.* avr 2011;35(4):484-94.
203. rving JA, Alkushi A, Young RH, Clement PB.
Cellular fibromas of the ovary: a study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* août 2006;30(8):929-38.
204. Movahedi-Lankarani S, Kurman RJ.
Calretinin, a more sensitive but less specific marker than alpha-inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms: an immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol.* nov 2002;26(11):1477-83.
205. Oliva E, Garcia-Miralles N, Vu Q, Young RH.
CD10 expression in pure stromal and sex cord-stromal tumors of the ovary: an immunohistochemical analysis of 101 cases. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* oct 2007;26(4):359-67.
206. Souki, Dorra & Bouchahda, Haifa & Kehila, Mehdi & Mahjoub, Sami.
Granulosa cell tumors: A study about 7 cases. *La Tunisie médicale.* 89. 43-6, 2011.
207. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, M'Rabti H, El Ghissassi I, Errihani H.
Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 93-101.
208. Zarei S.
Granulosa cell tumor-adult. *PathologyOutlines.com* website.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorgctadult.html>. Accessed February 7th, 2021.

209. **David C Starks, MD,**
MPH Faculty Staff, Avera Medical Group Gynecologic Oncology, Avera Cancer Institute
GranulosaTheca Cell Tumors Granulosa–Theca Cell Tumors Workup, 2018.
210. **Schumer, S. T., & Cannistra, S. A.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Journal of Clinical Oncology*, 21(6), 1180–1189, 2003.
211. **Lee, I. H., Choi, C. H., Hong, D. G., Song, J. Y., Kim, Y. J., Kim, K. T., et Al.**
Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *Journal of Gynecologic Oncology*, 22(3), 188, 2011.
212. **Ehdaivand S.**
Granulosa cell tumor–juvenile. *PathologyOutlines.com* website.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorgctjuv.html>. Accessed February 16th, 2021.
213. **Costa, M. J., Derose, P. B., Roth, L. M., Brescia, R. J., Zaloudek, C. J., & Cohen, C.**
Immunohistochemical phenotype of ovarian granulosa cell tumors: Absence of epithelial membrane antigen has diagnostic value. *Human Pathology*, 25(1), 60–66, 1994.
214. **Dridi, M., Chraïet, N., Batti, R., Ayadi, M., Mokrani, A., Meddeb, K., et Al.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Retrospective Study of 31 Cases and a Review of the Literature. *International Journal of Surgical Oncology*, 2018, 1–4.
215. **WEIDNER, N., DABBS, D. J., & PETERSON, M. Ovaries.**
Modern Surgical Pathology, 1356–1408, 2009.
216. **Wilson MK, Fong P, Mesnage S, Chrystal K, Shelling A, Payne K, et al.**
Stage I granulosa cell tumours: A management conundrum? Results of long-term follow up. *Gynecol Oncol.* août 2015;138(2):285-91.
217. **Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Liou WS, Hung YC, et al.**
A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* févr 2012;124(2):244-9.
218. **Bryk S, Färkkilä A, Bützow R, Leminen A, Heikinheimo M, Anttonen M, et al.**
Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2015;25(1):33-41.
219. **Mom CH, Engelen MJA, Willemse PHB, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EGE, et al.**
Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* mai 2007;105(2):365-72.

- 220. Rusterholz, K. R., & MacDonald, W.**
An Unusual Case of Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Radiology Case Reports*, 4(1), 178. doi:10.2484/rcr.v4i1.178, 2009.
- 221. Young RH, Dickersin GR, Scully RE.**
Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol*. août 1984;8(8):575-96.
- 222. Oliva E, Alvarez T, Young RH.**
Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol*. févr 2005;29(2):143-56.
- 223. Ravishankar S, Mangray S, Kurkchubasche A, Yakirevich E, Young RH.**
Unusual Sertoli Cell Tumor Associated With Sex Cord Tumor With Annular Tubules in Peutz-Jeghers Syndrome: Report of a Case and Review of the Literature on Ovarian Tumors in Peutz-Jeghers Syndrome. *Int J Surg Pathol*. mai 2016;24(3):269-73.
- 224. Zhao C, Bratthauer GL, Barner R, Vang R.**
Diagnostic utility of WT1 immunostaining in ovarian sertoli cell tumor. *Am J Surg Pathol*. sept 2007;31(9):1378-86.
- 225. Zhao C, Barner R, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Vang R.**
SF-1 is a diagnostically useful immunohistochemical marker and comparable to other sex cord-stromal tumor markers for the differential diagnosis of ovarian sertoli cell tumor. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. oct 2008;27(4):507-14.
- 226. Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R.**
Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. mars 2009;33(3):354-66.
- 227. Peutz-Jeghers Syndrome**
Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/peutzjeghers-syndrome>
- 228. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE.**
Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer*. 1 oct 1982;50(7):1384-402.
- 229. Sex cord tumor with annular tubules**
Disponible sur:
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorsexcordannular.html>

- 230. McCluggage WG, McKenna M, McBride HA.**
CD56 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* juill 2007;26(3):322-7.
- 231. Yao DX, Soslow RA, Hedvat CV, Leitao M, Baergen RN.**
Melan-A (A103) and inhibin expression in ovarian neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* sept 2003;11(3):244-9.
- 232. Gui T, Cao D, Shen K, Yang J, Zhang Y, Yu Q, et al.**
A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol.* nov 2012;127(2):384-9.
- 233. Zaloudek C, Norris HJ.**
Sertoli-Leydig tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 64 intermediate and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol.* juin 1984;8(6):405-18.
- 234. Young RH, Scully RE.**
Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol.* août 1985;9(8):543-69.
- 235. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, et al.**
Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study. *Gynecol Oncol.* juin 2012;125(3):673-6.
- 236. Young RH, Dudley AG, Scully RE.**
Granulosa cell, Sertoli-Leydig cell, and unclassified sex cord-stromal tumors associated with pregnancy: a clinicopathological analysis of thirty-six cases. *Gynecol Oncol.* juin 1984;18(2):181-205.
- 237. Seidman JD.**
Unclassified ovarian gonadal stromal tumors. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol.* juin 1996;20(6):699-706.
- 238. Gynandroblastome.** Un rapport de cinq cas, avec une discussion de l'histogenèse et de la classification des tumeurs ovariennes
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14479145/>
- 239. Wang Y, Karnezis AN, Magrill J, Tessier-Cloutier B, Lum A, Senz J, et al.**
DICER1 hot-spot mutations in ovarian gynandroblastoma. *Histopathology.* août 2018;73(2):306-13.
- 240. Chivukula M, Hunt J, Carter G, Kelley J, Patel M, Kanbour-Shakir A.**
Recurrent gynandroblastoma of ovary-A case report: a molecular and immunohistochemical analysis. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2007;26(1):30-3.

قسم الطبيب



أقسم بالله العظيم

أن أراقب المهيمهنتي.

وأنأصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال الباذلة وسعيفي انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأنأحفظ للناسكرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتمسِرهم.

وأنأكون علما لدوام من وسائل رحمة الله،

بإدلال عايتي الطبية للقريبو البعيد، للصالحو الطالح، والصاديقو العدو.

وأنأثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان للأداه.

وأنأؤقر من علمني، وأعلم مني صغري، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين علما بالبر والتقوى.

وأنأكون حيا تيمم صداق إيمان في سريو علانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الهور سؤل هو المؤمنين.

والله علما أقول شهيد

أطروحة رقم 177

سنة 2022

الجانب الوبائي والتشريح المرضي للأورام الغير
النابة للمبيض: دراسة بأثر رجعي من يناير 2011 إلى
ديسمبر 2020

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/60/02

من طرف

السيدة أسماء حضري

ة في 17 ديسمبر 1996 بلرباط

المزداد

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأورام الظهارية - أورام السدى والحبال الجنسية - المبيض - التشريح المرضي

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. خوشاني

أستاذة في طب العلاج بالأشعة

أ. فخري

أستاذ مشارك في علم الأنسجة الخلوي وعلم الأجنة

أ. بصير

أستاذة في طب النساء و التوليد

أ. بلشير

أستاذ في علم التشريح المرضي

السيدة

السيد

السيدة

السيد