



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
جامعة البليدة 1
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biotechnologies

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique

Option

Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

**Expression immunohistochimique des récepteurs à la progestérone au niveau d'une
tumeur ovarienne chez la chatte**

Présenté par

Benterkia Houria et Ouffadj Chaima

Devant le Jury :

<i>Kanane A.</i>	<i>MCB</i>	<i>SNV, USDBlida1</i>	<i>Présidente</i>
<i>Alaoui M.A</i>	<i>MCB</i>	<i>SNV, USDBlida1</i>	<i>Examineur</i>
<i>Boukenaoui-Ferrouk N.</i>	<i>MCA</i>	<i>ISV, USDBlida1</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Ferrouk M.</i>	<i>MCA</i>	<i>ISV, USDBlida1</i>	<i>Co-promoteur</i>
<i>Boutora S.</i>	<i>Docteur</i>	<i>Laboratoire privé</i>	<i>Invité</i>

Session 2021 / 2022

Remerciements

Nous remercions tout d'abord « DIEU » le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage pour arriver à ce stade du succès et d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons beaucoup à remercier notre promotrice Docteur Boukenaoui-Ferrouk N. Maître de conférences « A » à l'université de Blida 1. Qui nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse, pour ses conseils précieuses, ses orientations et surtout sa disponibilité durant notre travail.

Nous remercions Docteur Kanane A. Maître de conférences « B » à l'université de Blida 1. Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de soutenance.

Nous remercions Docteur Alaoui A. Maître de conférences « B » à l'université de Blida 1. Vous nous faites un grand bonheur en acceptant de juger et d'examiner notre travail.

Nous exprimons nos vifs remerciements notre Co-promoteur Docteur Ferrouk M. Maître de conférences « A » à l'université de Blida 1. Pour son aide, ses conseils précieux, ces critiques constructives.

Nous remerciant également docteur Boutora S. du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques.

On ne terminera pas sans avoir exprimé des remerciements à l'ensemble des enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Blida 1.

Je dédie ce travail.....

A mes chers parents Mr benterkia Ismail et Mme benadjel Hafida. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez. Que DIEU vous procure bonne santé et longue vie je vous aime maman et papa.

A mon cher mari Mahrez. Merci d'avoir donné un sens à ma vie. Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort. Merci pour ta gentillesse et ton sens du sacrifice. Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant DIEU le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites et de nous réunir dans l'au-delà.

A mon petit fils Mouhamed. Avant même que mes yeux ne te voient mon cher, mon amour et mon affection pour toi n'ont pas cessé de s'accroître de jour en jour. Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens. Tu as partagé avec moi cette aventure avant même ta naissance et tu continues à la vivre avec moi chaque instant. A toi mon cher je dédie ce modeste travail en implorant DIEU le tout puissant de te garder pour tes parents qui t'adorent. Je t'aime mon fils.

A ma belle amie, mon binôme dans ce mémoire de recherche, Chaima. Je te remercie pour ton soutien continu, Je suis chanceuse de t'avoir à mes cotes et je souhaite que l'amitié qui nous a réunies persiste pour toujours et que nous arrivons à réaliser nos rêves ...

A mon cher frère Aziz et mes chères sœurs Sihem, Chahra, Faiza et Zola pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car ils ont toujours cru en moi, Merci d'avoir toujours soutenu et merci pour tout les bons moments passé ensemble, et ce n'est pas fini. A ma famille et toutes les personnes que j'aime.

A mes chères amies Nawel et Rayane et Manel et Sabrina. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses et à mes chers cousins et cousines en particulier Hadjer, Yousra, Amina et Loubna. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond, et mon affection la plus sincères.

Houria

**Je vous dédie ce modeste travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de longue
vie :**

A mes deux plus belles personnes, mes parents pour leur amour, leur soutien, leur encouragement que dieu les gardes auprès de moi.

A mes chères sœurs et mon frère. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour. Que dieu vous garde, et vous protège.

A ma nièces Eline et mon neveu Anis que je l'ai aime beaucoup

A tous les membres de la famille Ouffadj et Tirouche

A mon cher fiancé qui a toujours été la pour moi, qui a cru en moi Et qui m'a beaucoup aidé et encouragé. Qu'il trouve ici l'expression illimitée de ma profonde gratitude. Je remercie également toute ma future belle-famille.

A mes meilleures amies : Sonia, Fatima, Houria, Chaima, Nawel, Rayane, Chemaissa, Rima. Je vous souhaite un avenir à la hauteur de vos ambitions. Que notre amitié dure.

Chaima

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif représentant la localisation nucléaire et cytoplasmique des récepteurs de la progestérone	21
Tableau 2 : Synthèse bibliographique des étapes d'IHC à effectuer pour mettre en évidence des récepteurs de la P4.....	27
Tableau 3 : Synthèse bibliographique de résultats d'immunolocalisation des récepteurs de progestérone au niveau des tumeurs ovariennes chez la souris et chez la femme.....	39

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'appareil génitale de la chatte.....	3
Figure 2 : Coupe histologique de l'ovaire	4
Figure 3 : Représentation schématique de la régulation endocrinienne de l'ovaire.....	5
Figure 4 : Représentation schématique du développement folliculaire.....	6
Figure 5 : Schéma représentant les sous types des tumeurs ovariennes.....	7
Figure 6 : Histologie d'un carcinome séreux (a) carcinome séreux de bas grade avec une structure cribiforme micropapillaire et des noyaux légèrement atypiques. (b) carcinome séreux de haut grade avec des noyaux atypiques	7
Figure 7 : Histologie d'un carcinome mucineux à croissance expansive, sans adénoplasie stromale	8
Figure 8 : Histologie d'une tumeur endométrioïde à structure glandulaire	8
Figure 9 : Histologie d'un carcinome à cellules claires, variante tubulo-kystique.	9
Figure 10 : Histologie d'une tumeur du Brenner.....	9
Figure 11 : Histologie d'une tumeur des cellules de la granulosa. (A) Tumeur de type juvénile. (B) Tumeur de type adulte. Cellules tumorales à noyau rond à ovale.	10
Figure 12 : Histologie d'un thécome représente des longs dans un storiforme et disposition en spirale	10
Figure 13 : Histologie d'un fibrome.....	11
Figure 14 : Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli, avec tubules à cellules de Sertoli	11
Figure 15 : Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli-Leydig de basse ou moyenne différenciation.....	12
Figure 16 : Histologie d'une tumeur à cellules stéroïdiennes	12
Figure 17 : Histologie d'un dysgerminome de l'ovaire.....	13
Figure 18 : Histologie d'une tumeur du sac vitellin de l'ovaire	13
Figure 19 : Histologie d'un carcinome embryonnaire de l'ovaire	14
Figure 20 : Histologie d'un choriocarcinome non gestationnel	14
Figure 21 : Histologie d'un tératome kystique mature.....	15
Figure 22 : Histologie d'un tératome immature	15
Figure 23 : Biosynthèse de la progestérone	18
Figure 24 : Représentation graphique montrant la localisation subcellulaire et les processus biologiques pour mécanisme d'action génomique et non génomique.	19
Figure 25 : Représentation schématique des protéines PRA et PRB du récepteur nucléaire de la progestérone.	20
Figure 26 : Représentation schématique des gènes de récepteur membranaire et leur localisation dans les chromosomes.....	20
Figure 27 : Tumeur d'un ovaire de la chatte	23
Figure 28 : (A) Prélèvement ovarien fixé dans le formol 10% (B) fragment placé dans une cassette d'histologie.....	23
Figure 29: Etapes de confection des blocs de paraffine	24
Figure 30 : Refroidissement des moules dans le réfrigérateur	25
Figure 31 : Bloc de paraffine.....	25

Figure 32 : Microtome type Leica	25
Figure 33 : Représentation schématique du principe de la technique d'immunohistochimie	26
Figure 34 : Bains de déparaffinage et réhydratation.....	28
Figure 35: Bain de PBS	28
Figure 36: Démasquage au bain-marie.....	29
Figure 37 : Bains de PBS.....	29
Figure 38: Bain contenant le peroxyde d'hydrogène.....	29
Figure 39 : Résine hydrophobe.....	30
Figure 40 : Entouré les coupes par la résine hydrophobe.....	30
Figure 41 : Sérum du cheval (a) et l'application du sérum de cheval sur les coupes (b)	30
Figure 42 : Etapes de dilution de l'anticorps primaires anti-récepteurs progesterone	31
Figure 43 : Anticorps secondaire anti-chatte biotinylé (a) et son application (b) sur les lames.....	31
Figure 44 : Complexe streptavidine-peroxydase (a) et son application (b) sur les lames .	32
Figure 45: Chromogène diaminobinzidine (DAB) et substrat du DAB	32
Figure 46 : Etapes de préparation du mélange de substrat (a) – chromogène DAB (b).....	32
Figure 47 : Application du chromogène diaminobinzidine sur les coupes.....	33
Fig. 48 : Rinçage à l'eau distillée	33
Figure 49 : Hématoxyline (a) et son application (b) sur les coupes.	33
Figure. 50 : Bains de déshydratation et éclaircissement.....	34
Figure 51 : Lames montrée.....	34
Figure 52 : Observation au microscope photonique à l'aide d'une caméra relié à l'ordinateur.	34
Figure 53 : Histologie de la périphérie de la tumeur ovarienne	36
Figure 54 : Histologie de la tumeur ovarienne présentant des cellules épithéliales disposées en lobules et en formations canalaies.....	37
Figure 55 : Histologie d'une tumeur ovarienne présentant un stroma grêle.	37
Figure 56 : Immunolocalisation des récepteurs de la progesterone au niveau des cellules de la métastase splénique d'un adénocarcinome peu à moyennement différencié.....	38

Liste des abréviations

Ac I : Anticorps primaire

Ac II : Anticorps secondaire

AcTH: Adrenocorticotropie hormone

AF: Fonction d'activation

DAB: Diaminobenzidine

DBD: Domaine de liaison à l'ADN

EDTA: Acide éthylène diamine tétra-acétique

ER: Réticulum endoplasmique

GnRH: Gonadotrophin releasing hormone

HE: Hématoxyline et éosine

IHC: Immunohistochimie

IRM: imagerie par résonance magnétique

LDB: Domaine de liaison au ligand

LH: Hormone lutéinisante

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

PBS: Tampon phosphate salin

PGR : Récepteur de la progestérone

PGRm : Récepteur membranaire de la progestérone

PRA : Récepteur de progestérone A

PRB : Récepteur de progestérone B

Résumé

Dans cette étude, notre objectif est de déterminer la localisation des récepteurs de la progestérone au niveau d'une tumeur ovarienne chez la chatte par la technique d'immunohistochimie. La tumeur ovarienne prélevée par le médecin vétérinaire d'une chatte adulte est fixée pour établir le type de tumeur et de déterminer l'immunolocalisation des récepteurs de la progestérone. L'analyse histopathologique révèle l'existence d'une prolifération tumorale faite de cellules épithéliales disposées en lobules et en formations canalaire. Les cellules épithéliales sont, grossièrement, arrondies, à cytoplasme d'abondance variable et faiblement coloré, rarement vacuolaire et un noyau vésiculeux comprenant, en général, un nucléole central associé à une chromatine finement granulaire. Les résultats de l'immunomarquage montrent une expression positive des récepteurs de la progestérone localisée au niveau des noyaux des cellules tumorale. En conclusion, les caractéristique histologique de la lésion tumorale est probablement une métastase splénique d'un adénocarcinome peu à moyennement différencié associé à un immunomarquage marquage positif et nucléaire des récepteurs de la progestérone.

Mots clés : Récepteurs de la progestérone, immunohistochimie, tumeur ovarienne, ovaire de la chatte.

Summary

In this study, our objective is to determine the localisation of the progesterone receptors at the level of an ovarian tumor in the cat by the immunohistochemistry technique. The ovarian tumor removed by the veterinarian from an adult female cat is fixed to establish the type of tumor and to determine the immunolocalization of progesterone receptors. Histopathological analysis reveals the existence of a tumoral proliferation made up of epithelial cells arranged in lobules and ductal formations. The epithelial cells are roughly rounded, with cytoplasm of variable abundance and weakly stained, rarely vacuolar and a vesicular nucleus comprising, in general, a central nucleolus associated with a finely granular chromatin. The results of the immunostaining show a positive expression of the progesterone receptors localized at the level of the nuclei of the tumor cells. In conclusion, the histological characteristic of the tumor lesion is probably splenic metastasis from a poorly to moderately differentiated adenocarcinoma associated with positive and nuclear immunostaining of progesterone receptors.

Key words: Progesterone receptors, immunohistochemistry, ovarian tumor, cat ovary.

ملخص

هدفنا في هذه الدراسة هو تحديد مستقبلات البروجسترون على مستوى ورم المبيض في القط عن طريق تقنية الكيمياء الهيستولوجية المناعية. يتم إصلاح ورم المبيض الذي تم إزالته من قبل الطبيب البيطري من قطة بالغة لتحديد نوع الورم وتحديد تحديد مناعة مستقبلات البروجسترون. يكشف التحليل النسيجي المرضي عن وجود تكاثر ورمي يتكون من خلايا طلائية مرتبة في الفصيصات والتكوينات الألفية. يتم تقريب الخلايا الظهارية تقريباً ، مع السيتوبلازم ذي الوفرة المتغيرة والملاحظة بشكل ضعيف ، ونادراً ما تكون فجوة ونواة حويصلية تشتمل بشكل عام على نواة مركزية مرتبطة بالكروماتين الحبيبي الدقيق. تظهر نتائج التلقيح المناعي تعبيراً إيجابياً عن مستقبلات البروجسترون المترجمة على مستوى نوى الخلايا السرطانية. في الختام ، فإن السمة النسيجية لآفة الورم ربما تكون ورم خبيث في الطحال من سرطان غدي ضعيف إلى متوسط التمايز مرتبط بالتأثير المناعي الإيجابي والنوي لمستقبلات البروجسترون

الكلمات المفتاحية: مستقبلات البروجسترون ، الكيمياء النسيجية المناعية ، ورم المبيض ، قطة المبيض

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Résumé	
Partie bibliographique	
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Ovaire de la chatte	2
I. Description anatomo-histologique	3
I.1. Anatomie de l’ovaire	3
I.2. Histologie de l’ovaire	3
I.3. Fonctionnement de l’ovaire	4
I.4. Folliculogenèse et stéroïdogenèse	5
II.2 Tumeurs ovariennes	6
II.2.1. Classification des tumeurs ovariennes	6
II.2.2. Caractéristiques des tumeurs ovariennes	7
II.3 Facteurs de risques	16
II.4 Signes et symptômes	16
II.5 Dépistage et diagnostic	16
II.6 Traitement	16
Chapitre 2 : progestérone et récepteurs de la progestérone	17
I. Progestérone	18
I.1 Biosynthèse	18
I.2 Mécanisme d’action des récepteurs de la progestérone	18
I.2.1 Mécanisme d’action génomiques	18
I.2.2 Mécanisme d’action non génomique	19
I.2 Rôles de la progestérone	19
II Récepteurs de la progestérone	20
II.1 Structure du récepteur	20
II.2. Localisation des récepteurs de la progestérone	21
Chapitre 3 : Partie expérimentale	22
I. Matériel et méthodes	23
II. Modèle animal	23
III. Protocole expérimental	23
III.1. Etapes de la technique d’histologie	23
III.2. Technique d’immunohistochimie	25
Résultats et discussion	35
1. Aspect histologique de la tumeur ovarienne de la chatte	36
2. Immunolocalisation des récepteurs de la progestérone au niveau de la tumeur ovarienne	38
Conclusion	41
Références bibliographiques	43

Introduction

Les tumeurs ovariennes sont des processus prolifératifs développés au dépend du tissu ovarien, primitives ou secondaires, bénignes ou malignes, mais non liée à un dysfonctionnement hormonal (Blanc et *al*, 1985). Ces tumeurs sont fréquentes et soulèvent les problèmes les plus difficiles en pathologie tumorale, cela est due à la situation anatomique de l'ovaire ainsi que la multitude des variétés histologiques (Zilfi, 2012).

Ces tumeurs sont fréquentes et survienne à tout âge et la proportion des tumeurs malignes augmente avec l'âge (Querleu, 1993).

La plupart des tumeurs de l'ovaire peuvent être classées dans l'une des trois principales catégories, tumeurs épithéliales-stromales de surface, tumeurs du cordon sexuel-stroma et tumeurs des cellules germinales. Chaque catégorie comprend un certain nombre de sous-types. Les tumeurs qui combinent deux sous-types ou plus sont désignées comme mixtes, les sous-types contributifs étant spécifiés dans la désignation (Vivien, 2003).

L'ovaire assure une double fonction, production d'ovocyte et production des hormones stéroïdes représentées essentiellement par la progestérone qui joue un rôle important dans la régulation de fonctionnement de l'ovaire. Les effets dépendants de la progestérone et les actions biologiques associées dans différents tissus et tumeurs sont médiés par deux sous-types de récepteur, nucléaire et extranucléaire.

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude anatomopathologique ainsi qu'une immunolocalisation des récepteurs de la progestérone au niveau d'une tumeur ovarienne prélevée chez une chatte adulte. Le présent travail comprend deux parties :

La 1^{ère} partie consiste à une synthèse bibliographique portant sur la description anatomo-histologique de l'ovaire, la classification des différentes tumeurs ovariennes et la description de la progestérone ainsi que son récepteurs spécifique.

La 2^{ème} partie expérimentale est présentée sous forme de matériel et méthodes utilisées et les résultats sont discutés à la lumière de la bibliographie existante.

Chapitre 1
Ovaire de la chatte

I. Description anatomo-histologique

I.1. Anatomie de l'ovaire

Les ovaires sont les glandes génitales femelles de forme ovoïde situés dans la cavité abdominale (**Fig. 1**). Les ovaires de la chatte mesurent en moyenne 8 -10 mm de long sur 5-6 mm de haut. L'ovaire est contenu dans la bourse ovarique, largement ouverte chez la chatte, formée par le mésosalpinx qui est lâche et transparent dans cette espèce (Barone, 1990).

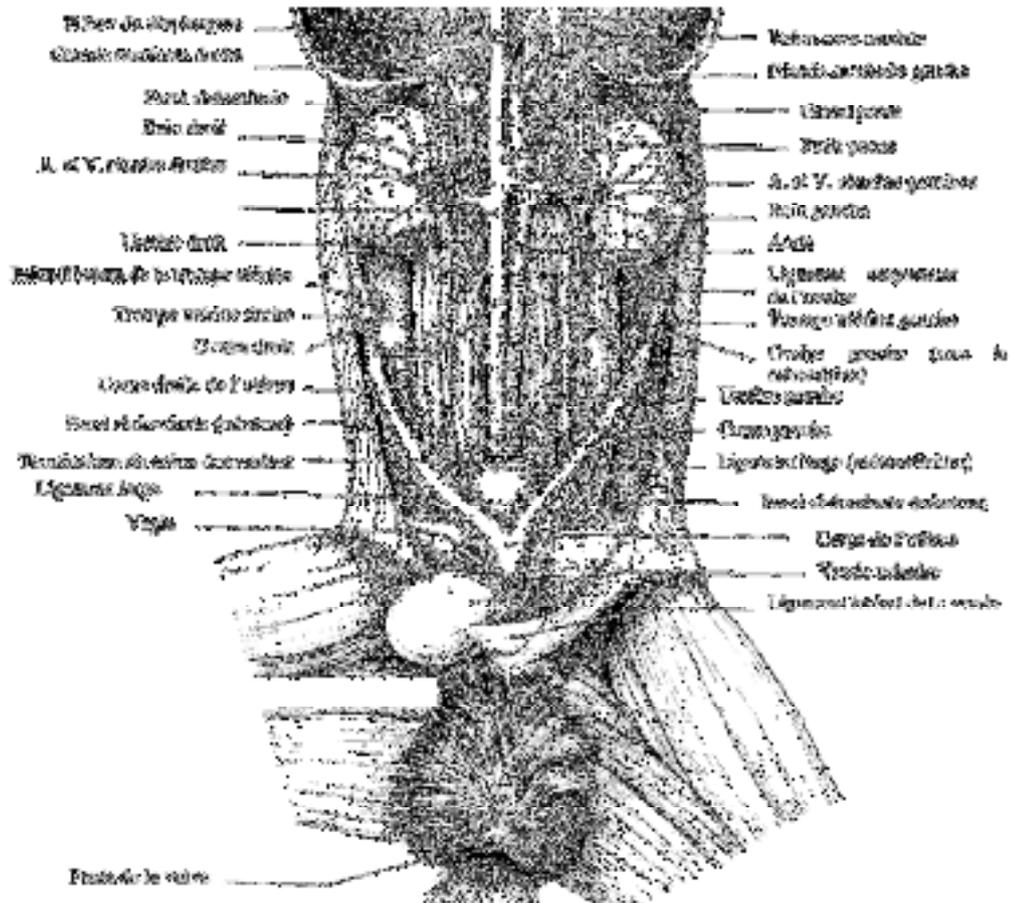


Figure 1 : Représentation schématique de l'appareil génitale de la chatte (Barone, 1990)

I.2. Histologie de l'ovaire

L'ovaire est tapissée en surface par un épithélium cubique simple appelé épithélium germinatif. Sous cet épithélium le stroma est constitué par une couche de tissu conjonctif dense, mal limité parfois appelé albuginée (Maillet, 2001).

Il est constitué de deux parties (**Fig. 2**) :

- **Cortex (partie externe)** : situé en périphérie contient un grand nombre de follicules à différents stades de développement et des corps jaunes dans le stroma (Priedkalns et Leiser, 2006).

- **Médulla (partie interne)** : Contient des nerfs, des vaisseaux sanguins, des lymphatiques, du tissu conjonctif lâche et des muscles lisses (**Fig. 2**). Au niveau du hile, point de pénétration des vaisseaux et des nerfs, se trouvent des reliquats embryonnaires (rete ovarii) et des amas de cellules interstitielles (cellules sympathicotrapes de Berger) avec des caractères cytotogique identiques à ceux des cellules de Leydig (Maillet, 2001).

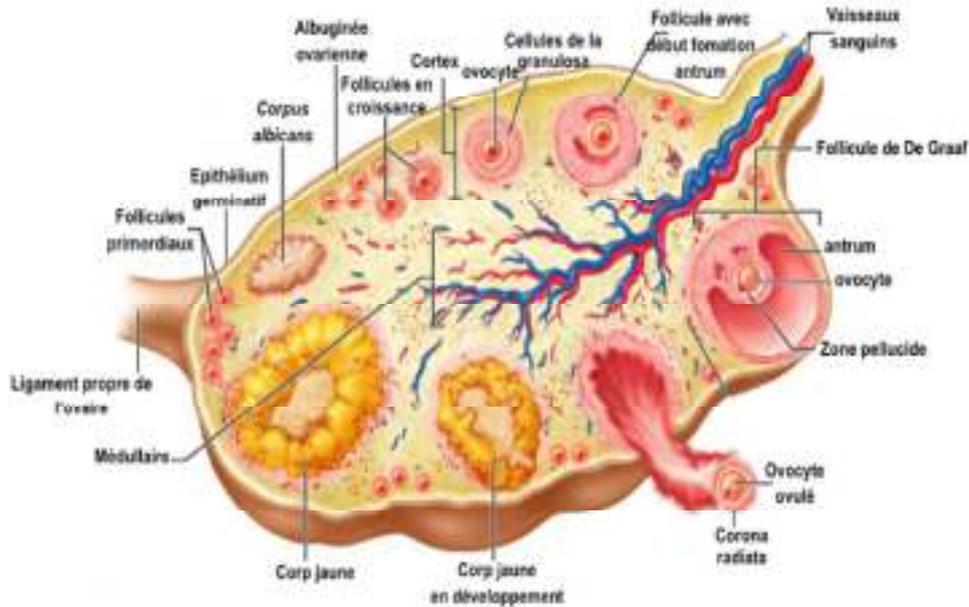


Figure 2 : Coupe histologique de l'ovaire (Dadoune, 2000)

I.3 Fonctionnement de l'ovaire

Les ovaires assurent deux fonctions :

- **Fonction endocrine** : Permet la synthèse des hormones stéroïdes ou sexuelles essentiellement les œstrogènes, la progestérone ainsi que les androgènes. Ces hormones sont des molécules lipophiles qui traversent les membranes cellulaires pour réagir directement avec des récepteurs intracellulaires (Heath et *al*, 2008).
- **Fonction exocrine** : Consiste à la production des gamètes femelles.

Ces deux processus sont contrôlés par la libération cyclique d'hormones gonadotropes par l'antéhypophyse, l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone stimulant le follicule (FSH) (**Fig. 3**) (Jacques et *al*, 1999).

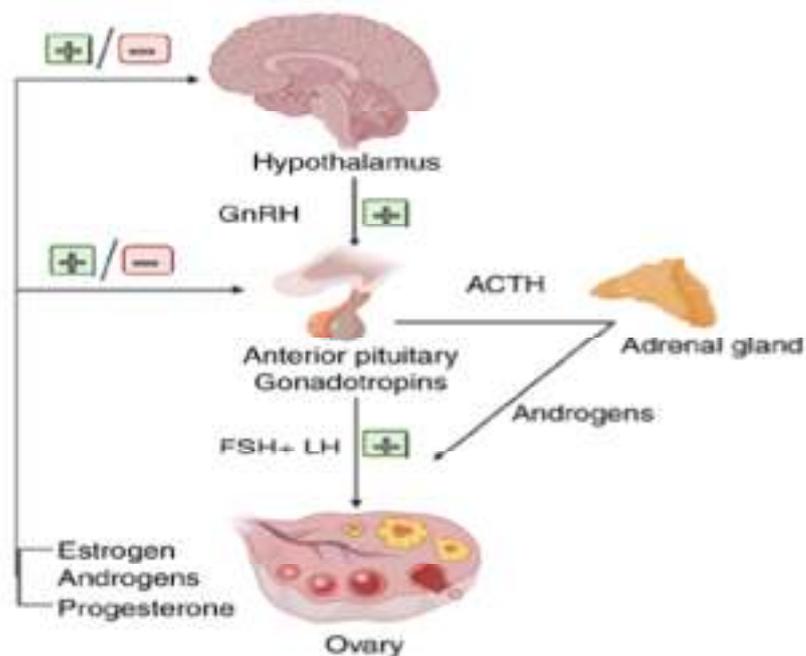


Figure 3 : Représentation schématique de la régulation endocrinienne de l’ovaire (Li et *al*, 2021)

I.4. Folliculogénèse et stéroïdogénèse

I.4.1. Folliculogénèse

Est l’ensemble des processus qui assurent l’apparition, la croissance puis la maturation des follicules (**Fig. 4**). C’est la succession des étapes du développement du follicule, depuis le moment de sa sortie de la réserve jusqu’à sa rupture au moment de l’ovulation ou à son involution (Leborgne et *al*, 2013).

I.4.2. Stéroïdogénèse

Est la production d’hormones stéroïdes par les ovaires. Cette production n’est pas exclusivement ovarienne car elle se produit à un moindre degré dans les surrénales ; le foie et le tissu adipeux (Bazot et *al*, 2016). L’ovaire assure la sécrétion de 3 types d’hormones :

🧪 **Oestrogènes** : sont des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol. Ces hormones sont indispensables à la reproduction. Ils interviennent dans l’ovogénèse, la maturation du follicule ovarien, le développement des caractères sexuels secondaires de la femelle, les poussées de croissance et l’activité des organes reproducteurs (Fang, 2001).

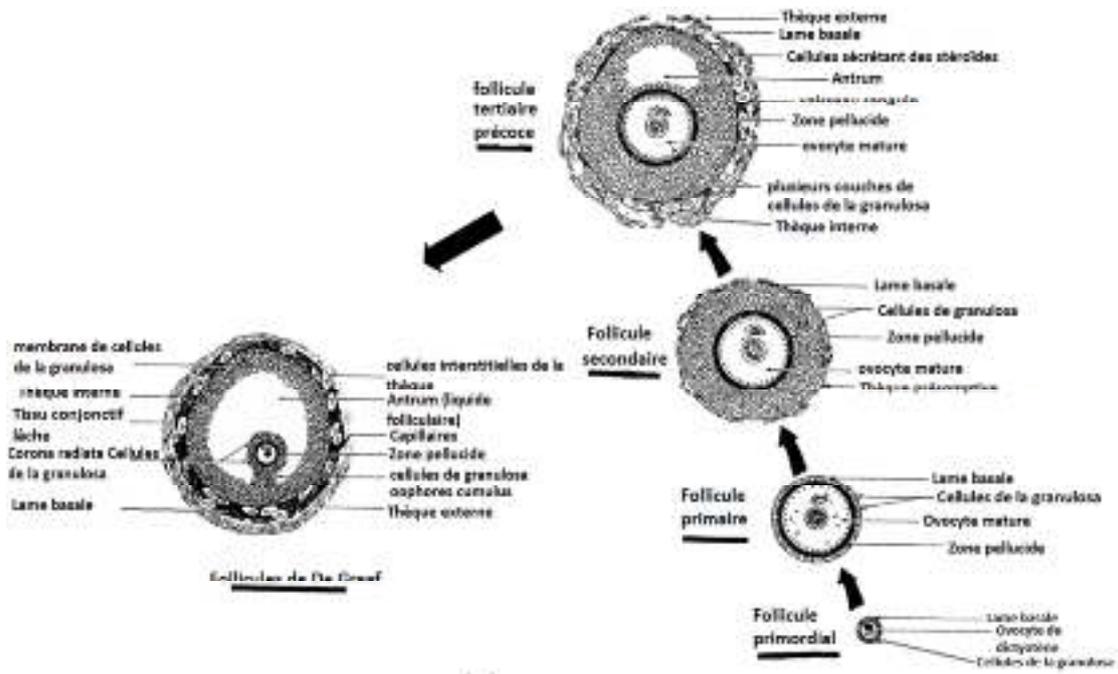


Figure 4 : Représentation schématique du développement folliculaire (Erickson et *al*, 1985)

Progesterone : hormone stéroïde sécrétée en deuxième phase du cycle ovarien essentiellement après l'ovulation, par le corps jaune. La progesterone est importante dans la préparation et le maintien de la gestation. Elle favorise la croissance de l'endomètre et des glandes mammaires, entraîne des modifications du mucus cervical et inhibe l'activité musculaire de l'utérus (Brooker, 2001).

Androgènes : ils sont principalement produits par les cellules de la thèque interne de l'ovaire au cours du développement folliculaire. Ils permettent la croissance folliculaire et la régulation de la fonction ovarienne. Les principaux androgènes sont représentés dans la (Drummond, 2006).

II.2 Tumeurs ovariennes

Les tumeurs ovariennes sont un groupe de néoplasmes affectant l'ovaire et présentent un large éventail de caractéristiques selon l'entité tumorale particulière. Ils comprennent les sous-types bénins, à faible potentiel malin/limite et malins (Lee-Jones, 2003).

II.2.1. Classification des tumeurs ovariennes

Les tumeurs ovariennes sont subdivisées en 3 catégories principales selon le système de classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (**Fig. 5**) :

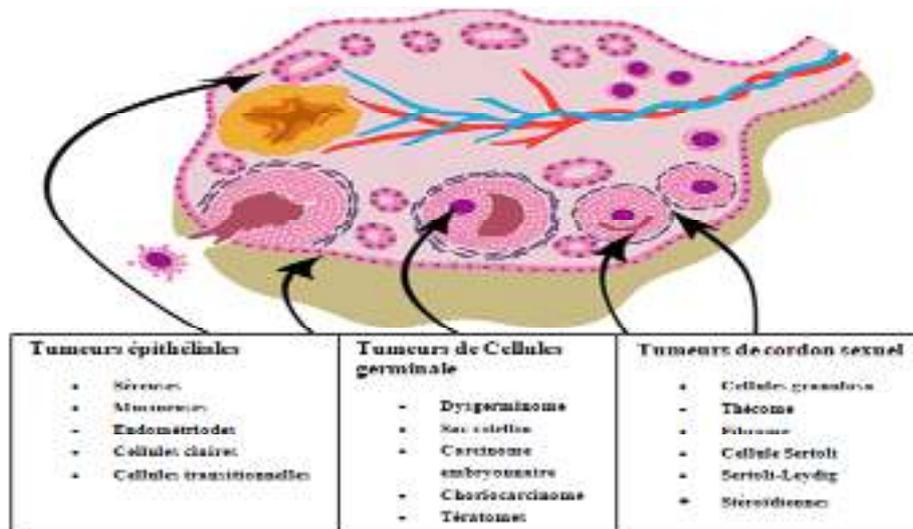


Figure 5 : Schéma représentant les sous types des tumeurs ovariennes (Flores *et al*, 2019)

II.2.2. Caractéristiques des tumeurs ovariennes

➤ Tumeurs épithéliales

Elles sont développées à partir du revêtement de l'ovaire. Elles peuvent être bénignes, malignes ou borderline. On distingue (Lee-Jones, 2003) :

- **Tumeurs séreuses :** sont des tumeurs épithéliales-stromales formées de cellules ressemblant à la paroi interne de la trompe de Fallope (**Fig. 6**) (Vivien *et al*, 2003).

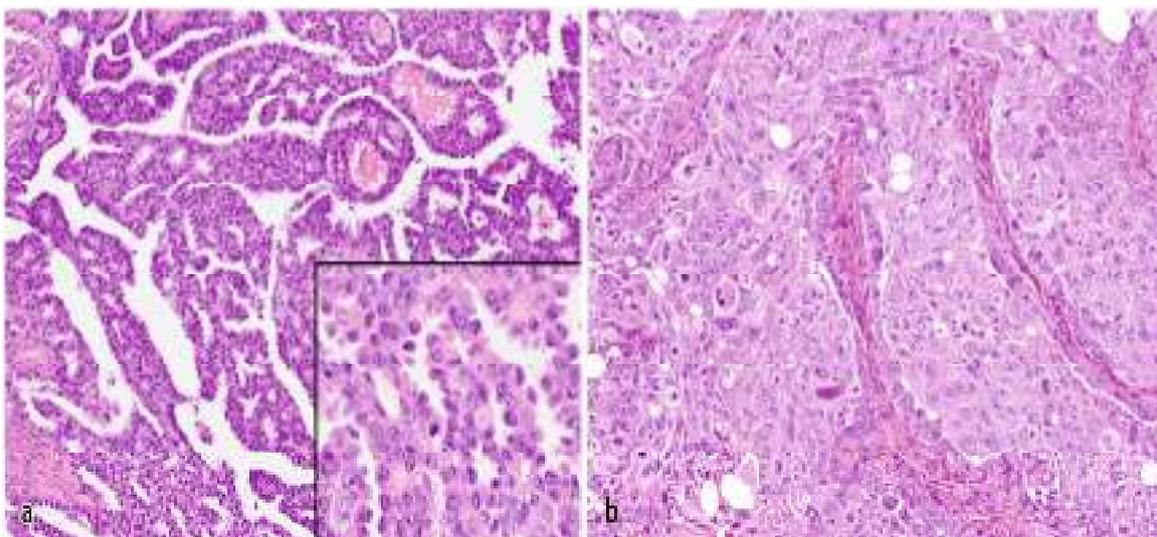


Figure 6 : Histologie d'un carcinome séreux (a) carcinome séreux de bas grade avec une structure cribreuse micropapillaire et des noyaux légèrement atypiques (grossissement 100x ; coloration HE). Insertion : nucléolisation et activité mitotique minimale (grossissement 200x). (b) carcinome séreux de haut grade avec des noyaux atypiques, de nombreuses mitoses, nombreux corps apoptotiques (grossissement 100x ; coloration HE) (Hauptmann, 2014)

- **Tumeurs mucineuses** : sont des tumeurs épithéliales ovariennes formées de cellules qui ressemblent soit à celles de l'épithélium endocervical soit à celles de l'épithélium intestinal (**Fig. 7**) (Vivien et *al*, 2003).

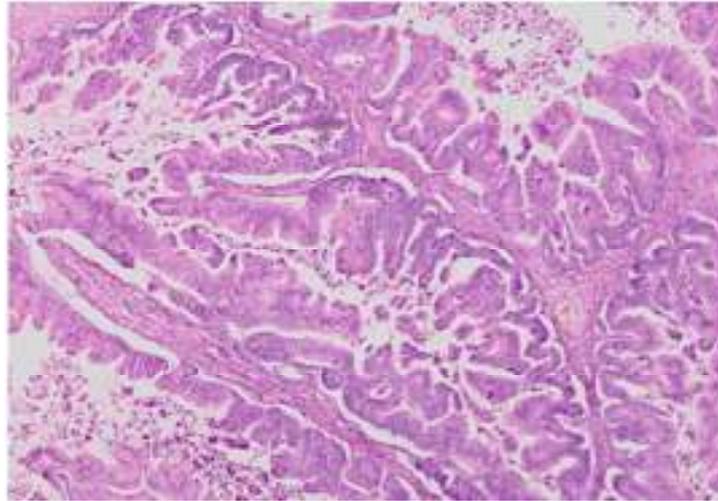


Figure 7 : Histologie d'un carcinome mucineux à croissance expansive, sans adénoplasie stromale (grossissement 100x ; coloration HE) (Hauptmann, 2014)

- **Tumeurs endométrioïdes** : sont des tumeurs épithéliales de l'ovaire formées de cellules qui ressemblent à celle de la paroi interne de l'utérus (l'endomètre) (**Fig. 8**) (Vivien et *al*, 2003).

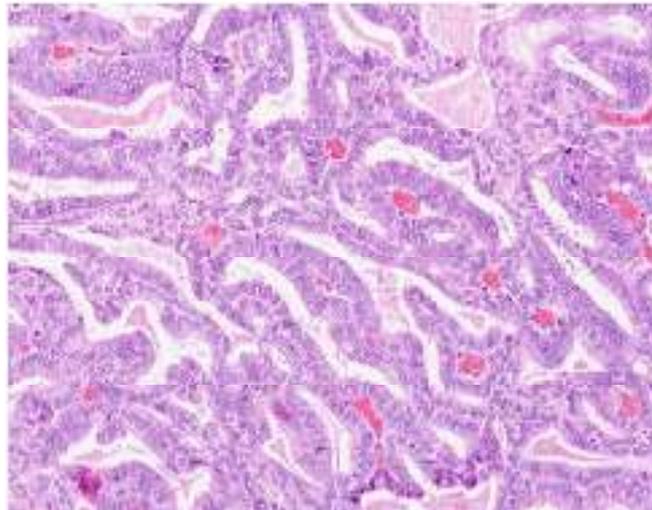


Figure 8 : Histologie d'une tumeur endométrioïde à structure glandulaire (grossissement 100x ; coloration HE) (Hauptmann, 2014)

- **Tumeurs à cellules claires** : sont des tumeurs épithéliales formées par des cellules claires, en forme de cheville ou en forme d'ongle (**Fig. 9**) (Vivien et *al*, 2003).

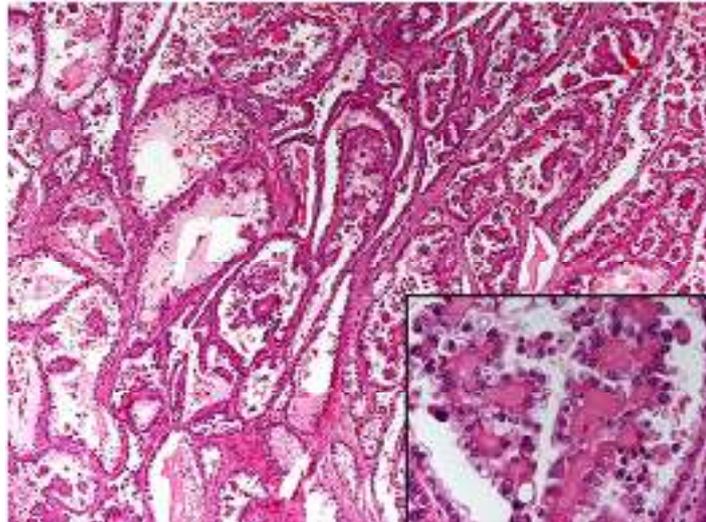
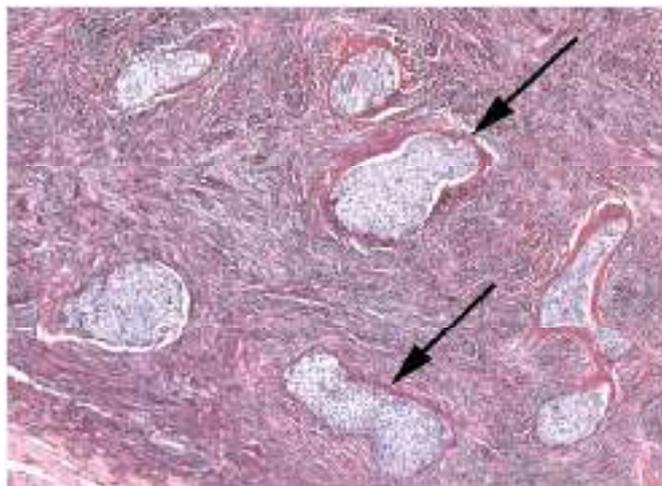


Figure 9 : Histologie d'un carcinome à cellules claires, variante tubulo-kystique. Tumeur papillaire glandulaire avec hyalinisation stromale typique (grossissement 100x ; coloration HE). En insère : les cellules tumorales avec des noyaux hautement atypiques, une membrane cellulaire clairement et un cytoplasme clair. (Grossissement 200x ; coloration HE) (Hauptmann, 2014)

- **Tumeurs à cellules transitionnelles (Brenner)** : sont des tumeurs épithéliales ovariennes formées de cellules qui ressemblent à celles de la paroi interne de la vessie (l'épithélium transitionnel ou urothélium). Ces tumeurs sont vraisemblablement dérivées de l'épithélium ovarien de surface qui subit une transformation de type urothélium (par exemple, métaplasie urothéliale, nids de Walthard) (**Fig. 10**) (Vivien et *al*, 2003).



→ : Nids d'épithélium dans un stroma fibreux

Figure 10 : Histologie d'une tumeur du Brenner (grossissement 40x; HE) (Green et *al*, 2006)

➤ **Tumeurs de cordon sexuel et du stroma**

Ces tumeurs sont souvent associées à des changements endocriniens (Lee-Jones, 2003). On distingue:

- **Tumeurs de cellules de la granulosa** : sont des tumeurs ovariennes rares des cordons sexuels qui sont formées de cellules qui entourent les cellules germinales des follicules ovariens. Deux formes principales de tumeurs des cellules de la granulosa sont reconnues : la forme adulte, et la forme juvénile (**Fig. 11**) (Vivien et al, 2003).

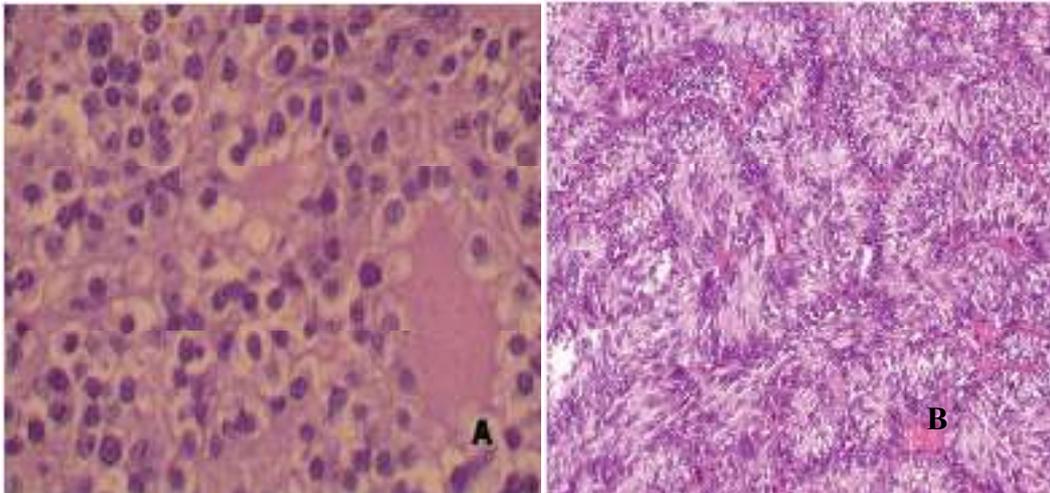


Figure 11 : Histologie d'une tumeur des cellules de la granulosa. (A) Tumeur de type juvénile (grossissement 40x ; coloration HE). (B) Tumeur de type adulte. Cellules tumorales à noyau rond à ovale. Des corps caractéristiques de Call-Exner montrant des structure microfolliculaires avec un matériau amorphe (grossissement 20x ; HE) (Reina et al, 2006) (Atilgan et al, 2013).

- **Thécomes** : sont des tumeurs ovariennes rares et solides formées par des cellules stromales qui ressemblent aux cellules thécales qui entourent normalement les follicules ovariens (**Fig. 12**) (Vivien et al, 2003).



Figure 12 : Histologie d'un thécome représente des longs dans un stromiforme et disposition en spirale (Ting, 2016)

- **Fibromes** : sont des tumeurs ovariennes rares et solides provenant des cellules stromales fusiformes qui forment le collagène. Elles peuvent être associées à un syndrome de carcinome basocellulaire névoïde, également connu sous le nom de syndrome de Gorlin (**Fig. 13**) (Vivien et *al*, 2003).

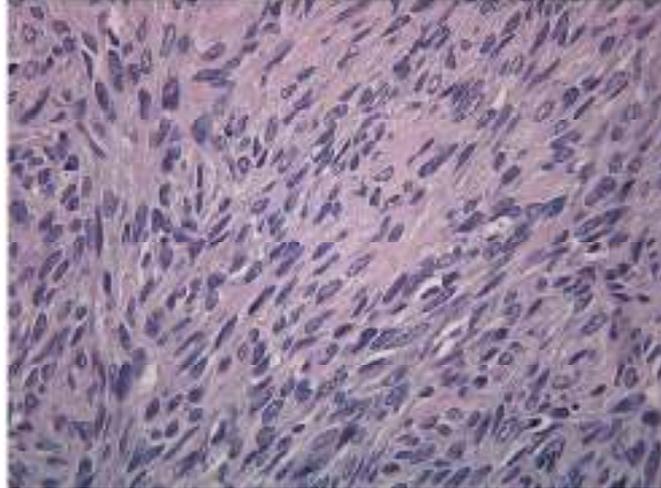


Figure 13 : Histologie d'un fibrome (grossissement 40x; coloration HE) (Corbalan et *al*, 2006)

- **Tumeurs à cellules de Sertoli** : sont des tumeurs ovariennes rares du cordon sexuel et du stroma formées par des proliférations cellulaires qui ressemblent au rete ovarii et au rete testis, qui sont généralement disposés dans des tubules creux ou solides (**Fig. 14**) (Vivien et *al*, 2003).

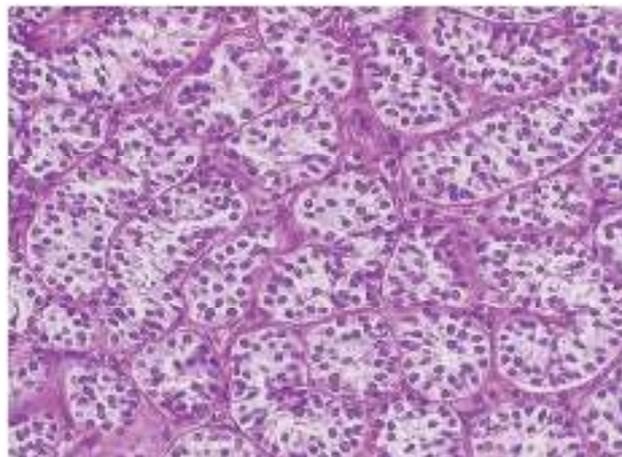


Figure 14 : Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli, avec tubules à cellules de Sertoli (grossissement 400x ; coloration HE) (Souza et *al*, 2017)

- **Tumeur à cellules de Sertoli-Leydig** : sont des tumeurs ovariennes de cordon sexuel formées par des proportions variables de cellules qui ressemblent aux cellules épithéliales testiculaires et stromales. Ils peuvent être solides, partiellement ou complètement kystiques (**Fig. 15**) (Vivien et *al*, 2003).

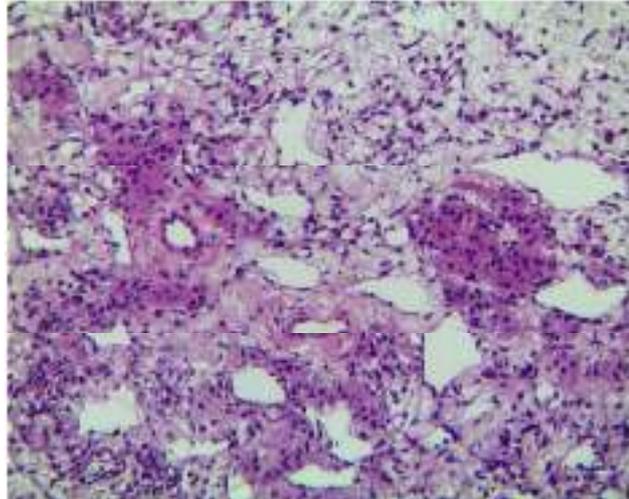
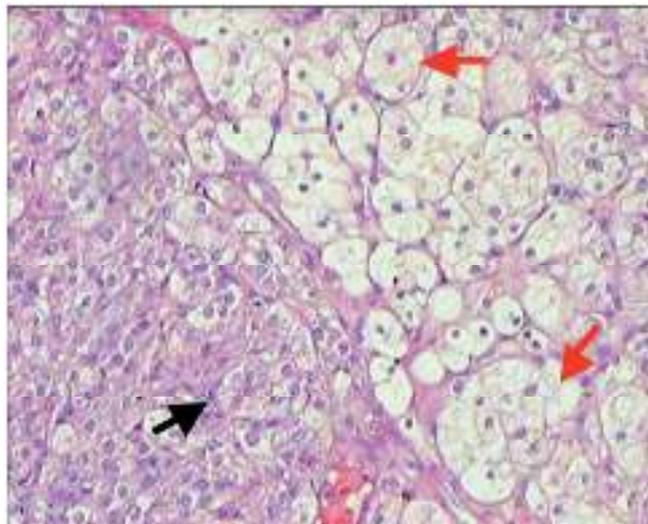


Figure 15 : Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli-Leydig de basse ou moyenne différenciation (grossissement 400x ; coloration HE) (Ni et *al*, 2021)

- **Tumeurs à cellules stéroïdiennes** : sont des tumeurs solides du cordon sexuel et du stroma ovarien formées par des cellules qui ressemblent à des cellules de la glande surrénale ou aux cellules de Leydig (**Fig. 16**) (Vivien et *al*, 2003).



→ : Cellules à cytoplasme claire et vacuolé ; → : Cellules à cytoplasme éosinophile

Figure 16 : Histologie d'une tumeur à cellules stéroïdiennes (grossissement 400x ; coloration HE) (Polisseni et *al*, 2011)

➤ **Tumeurs des cellules germinales**

Les tumeurs des cellules germinales sont des tumeurs ovariennes formées par des cellules qui dérivent des cellules germinales primordiales. Les plus fréquentes sont les tératomes dont le kyste dermoïde (Lee-Jones, 2003). On distingue :

- **Dysgerminomes** : sont des tumeurs composées de cellules similaires aux cellules germinales primordiales (**Fig. 17**). Ils présentent une similitude avec le séminome. Ils sont des tumeurs solides, blanches ou blanc grisâtre. Ils représentent le type le plus courant de tumeur germinale maligne de l’ovaire (Vivien et *al*, 2003).

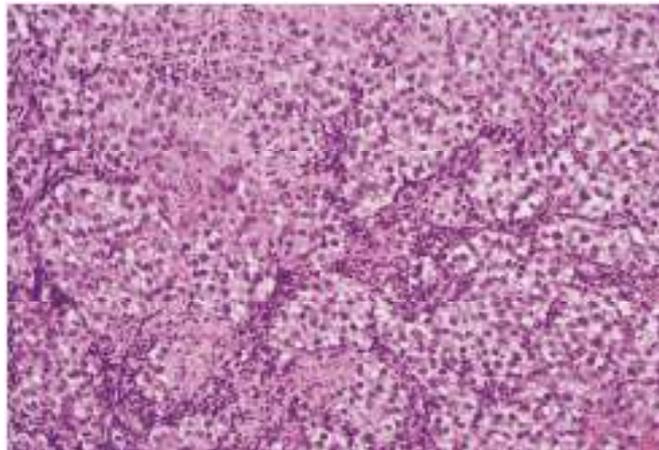
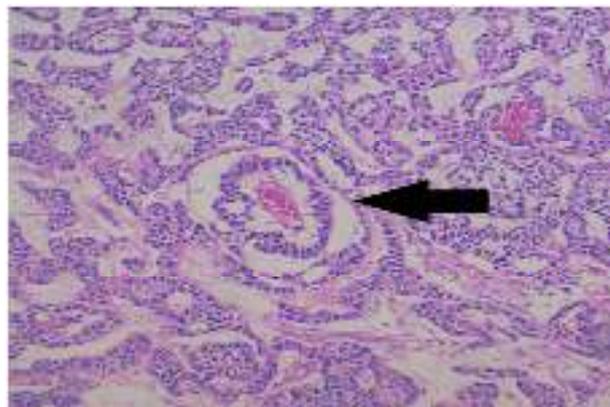


Figure 17 : Histologie d’un dysgerminome de l’ovaire (grossissement 200x ; coloration HE) montre des nids de cellules de taille variable séparés par des septa fibreux contenant des lymphocytes matures (Shaaban et *al*, 2014)

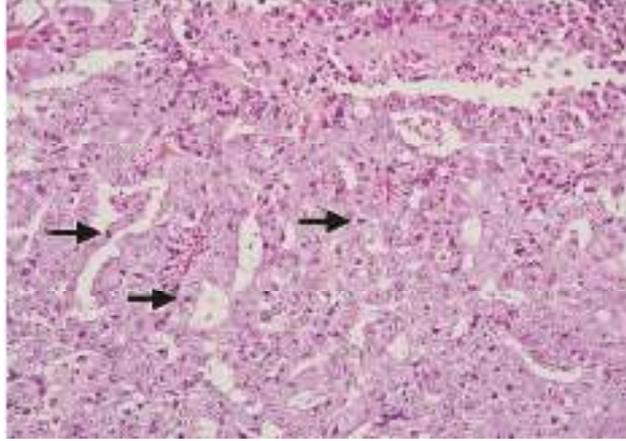
- **Tumeurs vitelline** : appelées tumeurs du sinus endodermique, présentant des structures cellulaires qui ressemblent à celles du sac vitellin primitif (**Fig. 18**). Ces tumeurs présentent parfois des espaces kystiques. Ils sont hautement malins (Vivien et *al*, 2003).



→ : Structure fibrovasculaires en forme de corps de Schiller-Duval

Figure 18 : Histologie d’une tumeur du sac vitellin de l’ovaire (grossissement 40x ; coloration HE) (Saenz et *al*, 2020)

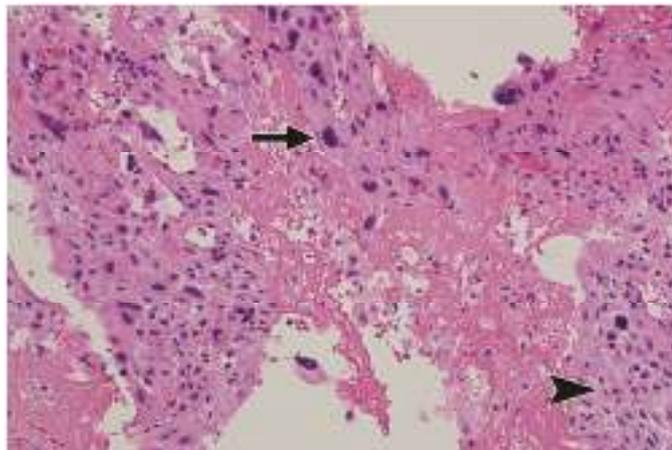
- **Carcinome embryonnaire** : sont des tumeurs des cellules germinales formées par des cellules primitives ressemblant à celle du développement embryonnaire. Ils sont souvent associés à des tumeurs du sac vitellin et sont hautement malins (**Fig. 19**) (Vivien et *al*, 2003).



→ : Nombreuses figures mitotiques visibles

Figure 19 : Histologie d'un carcinome embryonnaire de l'ovaire (grossissement 200x ; coloration HE) montre une feuille de grandes cellules primitives avec des espaces dispersés de glande et de fente entre eux (Shaaban et *al*, 2014)

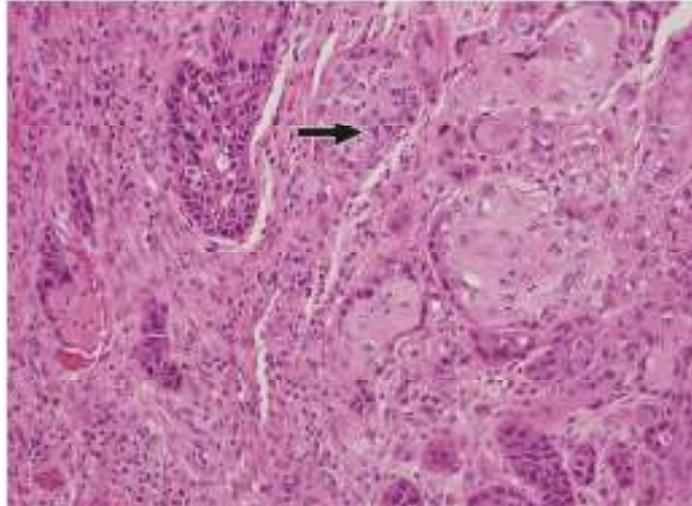
- **Choriocarcinomes** : sont des tumeurs des cellules germinales formées par des éléments cellulaires placentaires (**Fig. 20**). Ils sont généralement solides et ont un aspect hémorragique. Certains sont métastatiques, provenant principalement de l'utérus et sont hautement malins (Vivien et *al*, 2003).



→ : Population mixte de syncytiotrophoblastes ; ► : Cytotrophoblastes

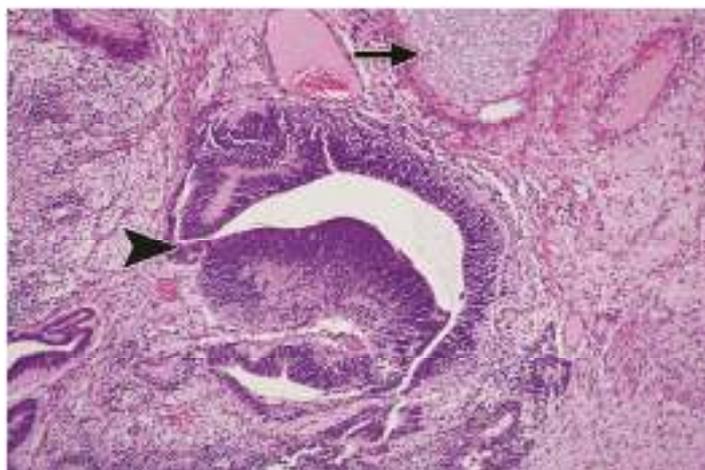
Figure 20 : Histologie d'un choriocarcinome non gestationnel (grossissement 200x ; coloration HE), présentant une nécrose abondantes (Shaaban et *al*, 2014)

- **Tératomes** : sont des tumeurs des cellules germinales formées de cellules dérivées de plus d'une des trois couches embryonnaires primitives (ectoderme, mésoderme, endoderme) (**Fig. 21**). Les tératomes peuvent être matures (bénins) ou immatures (bénins ou malins) (**Fig. 22**) (Vivien et *al*, 2003).



→ : Figures mitotiques atypiques

Figure 21 : Histologie d'un tératome kystique mature avec dégénérescence maligne (grossissement 200x ; coloration) montre des nids infiltrants de cellules squameuses kératinisantes nettement atypiques (Shaaban et *al*, 2014)



→ : Cartilage visible ; ► : Neuroectoderme immature composé de tubules neuroépithéliaux d'apparence embryonnaire

Figure 22 : Histologie d'un tératome immature (grossissement 100x ; coloration HE) (Shaaban et *al*, 2014)

➤ **Tumeurs métastasiques**

Les tumeurs métastasiques proviennent généralement des cancers du sein, du colon, de l'endomètre, de l'estomac et du col de l'utérus (Lee-Jones, 2003). Autre, un petit

nombre d'autres types de néoplasmes qui se développent à partir de tissus mous ovariens de processus non néoplasique (Lee-Jones, 2003).

II.3 Facteurs de risques

Actuellement la cause du cancer de l'ovaire n'est pas totalement élucidée. Cependant, un certain nombre de facteurs de risque du cancer de l'ovaire ont été identifiés (Billiau, 2014). Parmi ces facteurs:

- **Age** (Billiau, 2014).
- **Facteurs environnementaux** (Baldi et *al*, 2008).
- **Facteurs génétique** (Jolissaint et *al*, 2012).
- **Facteurs hormonaux** (Baldi et *al*, 2008).

II.4 Signes et symptômes

Symptômes peuvent être très variés et ne sont jamais spécifiques incluent (Jacques et Guillaume, 2006) :

- Des saignements ou des pertes génitales anormales.
- Troubles intestinaux (diarrhée, constipation).
- Augmentation du volume de l'abdomen.
- Troubles urinaires (envie d'uriner plus fréquemment).
- Douleurs dans le dos
- Perte de poids

II.5 Dépistage et diagnostic

Le diagnostic repose sur l'examen clinique (Rouzier et Legoff, 2007) et l'imagerie (Abba et *al*, 2012) : échographie, scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Billiau, 2014).

II.6 Traitement

Le traitement du cancer de l'ovaire dépendra de la taille, le type et le stade du cancer ainsi que l'état de la santé générale. Les principaux traitements sont la chirurgie (Shepherd, 2000 ; Hennessy et *al*, 2009), la chimiothérapie (Pectasides et *al*, 2008), la radiothérapie (Pectasides et *al*, 2008) et d'autres traitements comprennent des médicaments pour la thérapie ciblée (Ursula et *al*, 2016).

Chapitre 2 :
Progestérone et récepteur de la progestérone

I. Progestérone

La progestérone (P4), une hormone stéroïdienne nécessaire pour la coordination de la physiologie de la reproduction chez la femelle. La P4 est synthétisée majoritairement par les ovaires, le corps jaune et le placenta. Elle dérive du cholestérol. Elle joue un rôle crucial dans la régulation de la durée du cycle œstral, l'implantation des blastocystes et le maintien de la gestation (Lee et *al.* 2006).

I.1 Biosynthèse

La synthèse de la progestérone implique la conversion du cholestérol en prégnénolone à l'intérieur des mitochondries par le cytochrome P450_{scc} (**Fig. 23**) (Schumacher et *al.*, 2012).

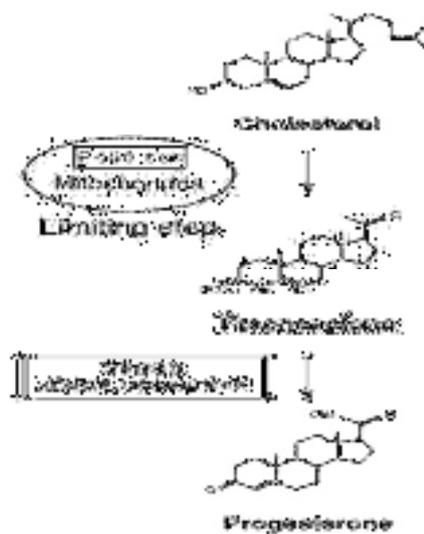


Figure 23 : Biosynthèse de la progestérone (Schumacher et *al.*, 2001)

I.2 Mécanisme d'action des récepteurs de la progestérone

I.2.1 Mécanisme d'action génomiques

La progestérone, étant une molécule lipophile, traverse les membranes cellulaires par diffusion et interagit au niveau nucléaire avec les récepteurs spécifiques de la progestérone (PR), PR-B et PR-A (Parker et *al.*, 2006) et induisant la synthèse des protéines spécifiques (**Fig. 24**) (Lonard et *al.*, 2009 ; Laver et *al.*, 2021). L'action de ces récepteurs dure quelques minutes à quelques heures pour activer la transcription ribosomale pour réguler l'activité reproduction (Gellersen et *al.*, 2009).

I.2.2 Mécanisme d'action non génomique

Les récepteurs P4 du mécanisme d'action non génomique sont généralement situés à la surface des cellules et sont structurellement liés aux récepteurs couplés aux protéines G et aux récepteurs transmembranaires uniques. Par conséquent, ils possèdent une activité tyrosine kinase associée à l'activation ultérieure de la voie MAP kinase (MAPK) (Fig. 24) (Laver et al, 2021).

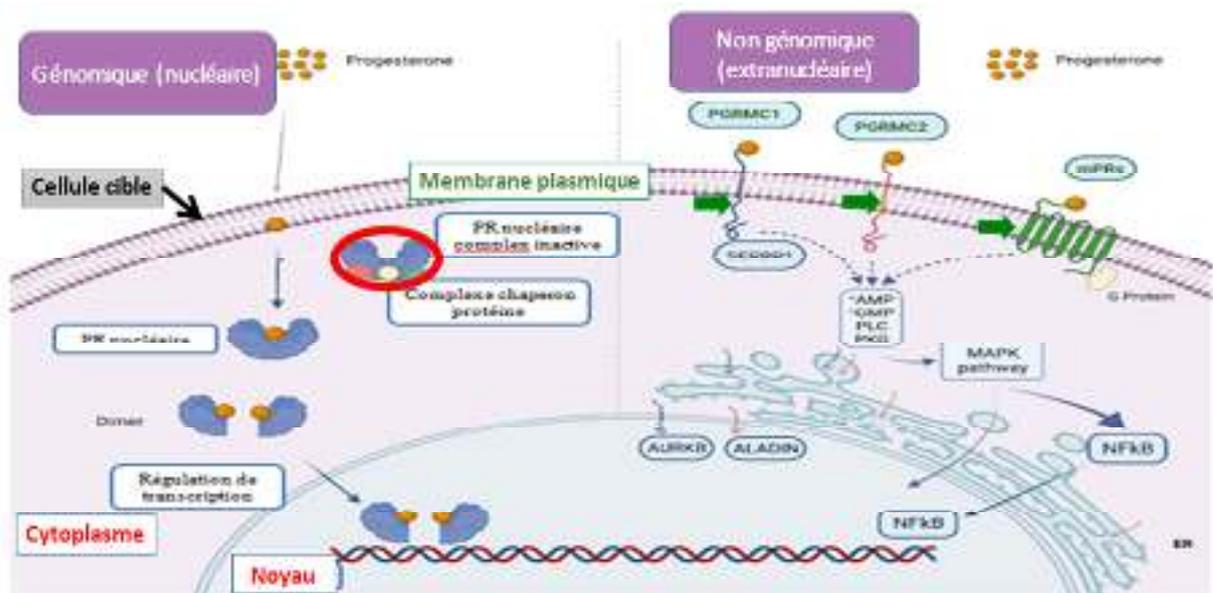


Figure 24 : Représentation graphique montrant la localisation subcellulaire et les processus biologiques pour mécanisme d'action génomique et non génomique. PGR dans la cellule et leur interaction avec les protéines. ER = réticulum endoplasmique (Laver et al, 2021)

I.2 Rôles de la progestérone

La P4 contrôle la reproduction à des différents niveaux comme le ralentissement de la pulsativité de la GnRH en phase lutéale.

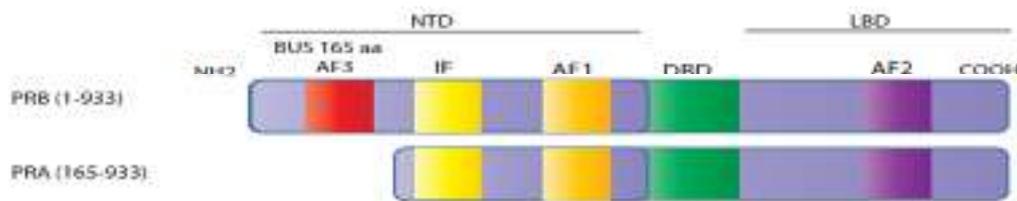
- ✓ L'inhibition des effets prolifératifs d'E2 au niveau de l'endomètre.
- ✓ La maturation de l'épithélium mammaire et l'endométriale préimplantatoire.
- ✓ L'expression des gènes impliqués dans l'implantation de l'embryon et le maintien de quiescence myométriale pendant la grossesse.
- ✓ Elle a également des fonctions au niveau du système cardiovasculaire, du système nerveux central, du thymus et de l'os (Rocha et Soares, 2009)
- ✓ La progestérone stimule la prolifération cellulaire et l'activation des cellules progénitrices (Briskin, 2013).

II Récepteurs de la progestérone

II.1 Structure du récepteur

- **Récepteur nucléaire**

Le récepteur nucléaire de progestérone existe sous deux isoformes, PRA et PRB, qui sont produits à partir d'un seul gène par initiation de la traduction au niveau de deux codons d'initiation distincts sous le contrôle de promoteurs distincts (Richer et *al*, 2002). Les récepteurs présentent différents domaines de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale comme le montre la **figure 25** (Gao et Zafar, 2002).

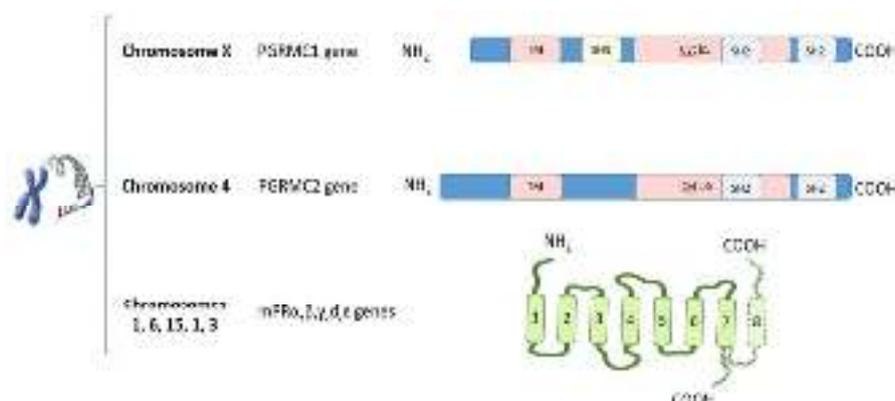


DBD : DNA-binding domain ; LBD : ligand-binding domain ; NTD : N-Terminal Domain ;
AF1 : activation function ; IF : inhibition function.

Figure 25 : Représentation schématique des protéines PRA et PRB du récepteur nucléaire de la progestérone. Le domaine de liaison à l'ADN (DBD), le domaine de liaison au ligand (LBD) et les domaines de la fonction d'activation (AF) sont indiqués (Gao et Zafar, 2002)

- **Récepteur membranaire**

Les récepteurs membranaires sont divisés en deux familles de récepteurs membranaires des progestatifs (PRm) : des récepteurs membranaires de la progestérone PGRMC1 et PGRMC2 (**Fig. 26**) (Laver et *al*, 2021).



TM : transmembrane domain; Cyt b5 : cytochrome b5; PGRMC : progesterone receptor membrane component ; COOH : carboxyl terminal region ; NH2 : amino terminal region.

Figure 26 : Représentation schématique des gènes de récepteur membranaire et leur localisation dans les chromosomes (Laver et *al*, 2021).

II.2. Localisation des récepteurs de la progestérone

Les récepteurs de la progestérone au sein d'une cellule sont localisés au niveau soit du noyau et / ou du cytoplasme.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif représentant la localisation nucléaire et cytoplasmique des récepteurs de la progestérone

Espèces	Localisation cellulaire	Localisation tissulaire	Références bibliographiques
Humaine	Nucléaire	- Epithélium - Stromales ovarienne	Michael et <i>al</i> , (1988)
Singe	Nucléaire	- Epithélium germinale - Corps jaune - Thèque interne et externe	Sheri et <i>al</i> , (1988)
Oiseau	Nucléaire	- Epithélium germinale - Thécales - Stromales - Granulosa	Isola et <i>al</i> , (1987)

Chapitre 3
Partie expérimentale

I. Matériel et méthodes

II. Modèle animal

Notre travail a porté sur une tumeur localisée sur un ovaire (**Fig. 27**) chez une chatte âgée de 8 ans. Cette tumeur est prélevée par un vétérinaire au sein de sa clinique situé au niveau de la wilaya de Blida.



Figure 27 : Tumeur d'un ovaire de la chatte

III. Protocole expérimental

III.1. Etapes de la technique d'histologie

III.1.1. Fixation

La fixation est réalisée immédiatement après le prélèvement. La tumeur prélevée est immergée dans la solution de formol diluée à 10%, dans le but de conserver la structure tissulaire du prélèvement dans un état aussi proche que possible de leur état vivant. Puis un fragment de 3 mm d'épaisseur est coupé et puis placé dans une cassette d'histologie portant les références de l'animal (**Fig. 28**).

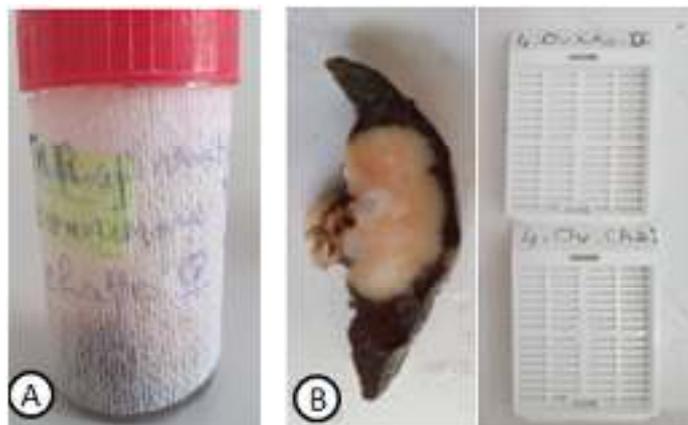


Figure 28 : (A) Prélèvement ovarien fixé dans le formol 10% (B) fragment placé dans une cassette d'histologie

III.1.2. Inclusion

🧪 Déshydratation & éclaircissement

Il est nécessaire de déshydrater le prélèvement avant l'inclusion dans la paraffine pour éliminer l'eau intracellulaire, car la paraffine est hydrophobe. Ceci par le passage des cassettes renfermant les prélèvements dans des bains d'alcool à concentrations croissantes puis dans des bains de xylène pour subir l'éclaircissement :

- Alcool 70° : 30 min
- Alcool 96° : 1h (2x)
- Alcool 100° : 1h (3x)
- Xylène : 1h (3x)

Les prélèvements déshydratés sont par la suite placés dans des bains de paraffine chauffée à 56°C dans l'étuve.

Bain de paraffine	1 ^{er} Bain	2 ^{ème} Bain	3 ^{ème} Bain
Temps (min)	30	30	60

III.1.3. Confection des blocs de paraffines

La confection des blocs de paraffine (**Fig. 29**) consiste à :

- ✓ Mettre et à centrer le prélèvement au fond du moule métallique
- ✓ Couler la paraffine liquide dans le moule métallique contenant le prélèvement
- ✓ Déposer ensuite la cassette correspondante au prélèvement sur le moule métallique



Figure 29: Etapes de confection des blocs de paraffine

Le bloc, ainsi constitué, est refroidi rapidement sur une plaque réfrigérée (**Fig. 30**) pendant environ 15 min.



Figure 30 : Refroidissement des moules dans le réfrigérateur

Après refroidissement et solidification de la paraffine, le bloc de prélèvement est séparé du moule métallique (**Fig. 31**).



Figure 31 : Bloc de paraffine

III.1.4. Coupe au microtome

Le bloc de paraffine est coupé à l'aide d'un microtome (**Fig. 32**) pour réaliser des coupes tissulaires de 5µm d'épaisseur. Avant de commencer les coupes, on a reporté les références des cassettes sur les lames d'histologie à l'aide d'un crayon.



Figure 32 : Microtome type de marque Leica

III.1.5. Etalement des coupes de paraffine

Afin de ne pas laisser de plis, les coupes sélectionnées sont déposées dans un bain-marie réglé à 42°C et sont récupérées sur de lames d'histologie pour déterminer le type de tumeur et sur des lames silanisées de type « SuperFrost plus » pour être utilisées en immunohistochimie. Par la suite, les lames sont séchées à l'étuve 60°C pendant 2 heures.

III.2. Technique d'immunohistochimie

La technique d'immunohistochimie est utilisée pour la mise en évidence des récepteurs aux progestérones.

III.2.1. Principe de la technique

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui permet de mettre en évidence la localisation des protéines à l'aide d'anticorps marqués au sein des cellules (**Fig. 33**).

Un système de détection, composé d'une enzyme et de son substrat, permet de visualiser l'association protéines-anticorps par production d'un chromogène (**Fig. 33**).

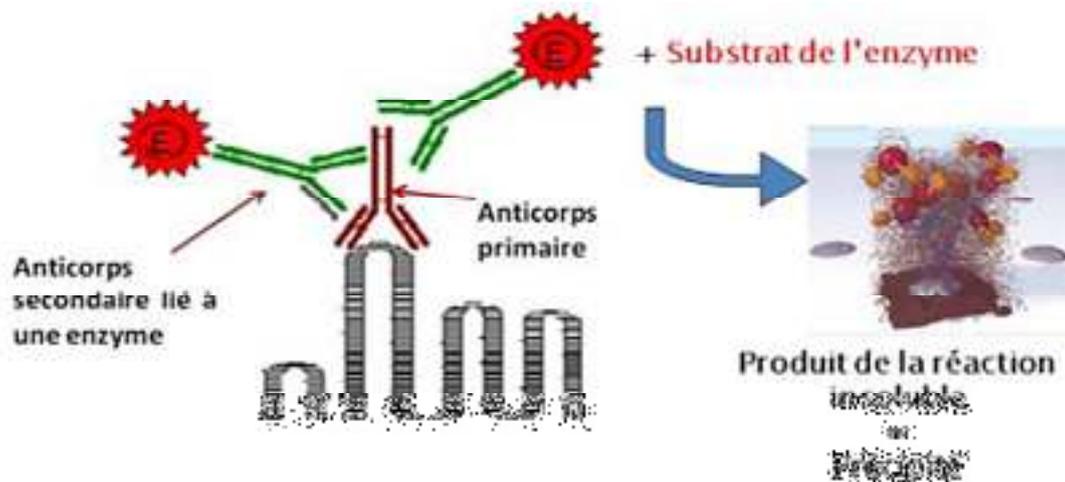


Figure 33 : Représentation schématique du principe de la technique d'immunohistochimie

Avant de commencer la technique d'IHC, une synthèse bibliographique a été réalisée pour déterminer les étapes à effectuer pour mettre en évidence des récepteurs de la P4 (**Tab. 2**).

Pour la technique, nous avons retenue qu'il faut effectuer les étapes suivantes :

- Un démasquage à chaleur
- Un blocage des peroxydases endogènes
- Un blocage des sites non spécifiques
- La détermination de la dilution de l'anticorps primaire anti-récepteurs de progestérone

Tableau 2 : Synthèse bibliographique des étapes d'IHC à effectuer pour mettre en évidence des récepteurs de la P4

Références	Démasquage antigénique	Blocage des peroxydases endogènes	Blocage des sites spécifiques	Anticorps primaire
Shen et al, (2017)	- Acide citrique - pH(6) - 20min	- H ₂ O ₂ - 30min	- 10% de sérum de veau foetal - 20 min	- Monoclonal de souris 1h, à T° ambiante
Chadha et al, (1993)	-	- 0,03 % H ₂ O ₂ - 7 min à T° ambiante	- Sérum de lapin non immunisé à 16 % - 15 min à T° ambiante	- Monoclonal dilué au 1:100 - nuit à 4°C
Jitgamol et al, (2009)	Tampon citrate pH(6) micro-onde 13min	- 3% de H ₂ O ₂ 20min	10min	Dilution 1 :100 d'anti-PR primaire de sous type A 120 min à T° ambiante)
Sallume et al, (2013)	-Tampon citrate pH(6) pendant 30 min	- H ₂ O ₂ à 3 % 37°C 5 min	-	4°C pendant la nuit. le PR-A (Dako)
Hogdall et al, (2007)	- Tampon Tris 10 mmol/l et EDTA 0.5 mmol/l -pH= 9 - micro-ondes à 98° - 15min	-	-	Anticorps monoclonal PR1A6 1 :200 1h à T° ambiante
Akahira et al, (2000)	-Tampon d'acide citrique 2mM et citrate trisodique dihydraté 9mM, - pH6 - autoclave pendant 5min	0.006% H ₂ O ₂	-	Anticorps hPRa2 et hPRa3

III.2.2. Etapes de la technique d'immunohistochimie

Avant de commencer l'immunoréaction indirecte. On doit réaliser un déparaffinage et une hydratation des prélèvements dans deux bains de xylène pendant 10

min pour chaque baigne et réhydratées dans deux baignes d'alcool à concentration 96° (pendant 5 min), 96° (pendant 5min) (**Fig. 34**).



Figure 34 : Baignes de déparaffinage et réhydratation

Par la suite les lames sont rincées au PBS (**Fig. 35**).



Figure 35: Bain de PBS

III.2.2.1. Démasquage des sites antigénique

Il est réalisé au bain marie pendant 40 min avec une solution tampon (2ml de solution démasquage +198 ml PBS) à 97°C (**Fig. 36**). Puis refroidissement à température ambiante pendant 20 min.



Figure 36: Démasquage au bain-marie

- Rinçage PBS (x2) pendant 5 min (**Fig. 37**).



Figure 37 : Bains de PBS

III.2.2.2. Blocage des peroxydases endogènes

Il est réalisé par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) à 3% pendant 5 min à température ambiante (**Fig. 38**).



Figure 38: Bain contenant le peroxyde d'hydrogène

- Rinçage au PBS (x2) pendant 5 min.
- Les coupes sont entourées avec une résine hydrophobe (Dako-pen) (**Figs. 39 et 40**).



Figure 39 : Résine hydrophobe



Figure 40 : Entouré les coupes par la résine hydrophobe

III.2.2.3. Blocage des sites non spécifiques

Le blocage des sites non spécifiques est réalisé par incubation des lames dans le sérum de cheval (réactif jaune du kit vectastain) pendant 30 min (une goutte de sérum de cheval + 5ml de PBS) (**Fig. 41**).



Figure 41 : Sérum du cheval (a) et l'application du sérum de cheval sur les coupes (b)

III.2.2.4. Incubation de l'anticorps anti-récepteurs de la progestérone

L'anticorps primaire (Ac I) anti-récepteur progestérone (C-19, santa cruz biotechnologie) est incubé pendant une nuit à 4°C avec une dilution au 1/50.

Préparation de la dilution de l'anticorps primaire (**Fig. 42**) comme suit :

- Sur chaque prélèvement, on ajoute 60 μl Ac I
- Sachant qu'on a au total deux prélèvements et donc le volume final est de 120 μl .
- On prélève un volume d'Ac I selon les étapes suivantes pour obtenir une dilution au 1/50 (1 μl d'Ac I +49 μl PBS).
- Pour un volume final de 150 μl : 3 μl d'Ac I +147 μl PBS
- ❖ Volume final 150 μl .



Figure 42 : Etapes de dilution de l'anticorps primaires anti-récepteurs progestérone

- Sur certaines coupes, l'anticorps primaire est remplacé par le sérum de cheval ; ces coupes sont utilisées comme des contrôles négatifs.
- Rinçage PBS(x2) pendant 5 min.
- Application d'un anticorps secondaire anti-lapin biotinylé (réactif bleu du kitVectastain).

Produit chez le cheval, pendant 30 min à température ambiante (**Fig. 43**).



Figure 43 : Anticorps secondaire anti-lapin biotinylé (a) et son application (b) sur les lames

- Rinçage PBS (x2) pendant 5 min.
- Application de complexe streptavidine-peroxydase (réactif gris du kit vectastain) pendant 30 min à température ambiante (**Fig. 44**).

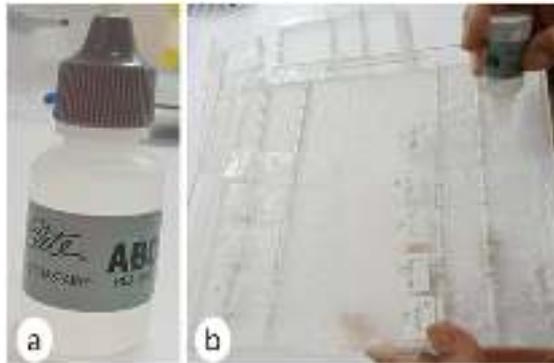


Figure 44 : Complexe streptavidine-peroxydase (a) et son application (b) sur les lames

- Rinçage PBS (x2) pendant 5 min.
- Pour la visualisation de la réaction anticorps-antigène, on utilise un chromogène de type 2,3 diaminobinzidine (DAB) (**Fig. 45**).



Figure 45: Chromogène diaminobinzidine (DAB) et substrat du DAB

- Pour la préparation de DAB, on va mélanger deux gouttes de DAB chromogène avec 1ml de DAB substrat (**Fig. 46**).

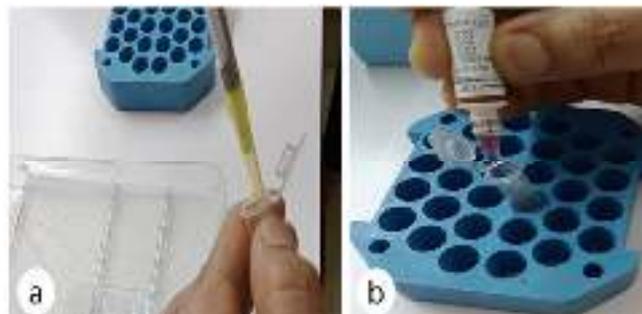


Figure 46 : Etapes de préparation du mélange de substrat (a) – chromogène DAB (b)

- Puis un volume de 60 μl du mélange est déposé sur les différentes coupes (**Fig. 47**) et le contrôle de l'immunmarquage est réaliser sous microscope photonique.



Figure 47 : Application du chromogène diaminobinzidine sur les coupes.

- Rinçage à l'eau distillée (**Fig. 48**).



Fig. 48 : Rinçage à l'eau distillée

- Contre coloration à l'hématoxyline (**Fig. 49**).



Figure 49 : Hématoxyline (a) et son application (b) sur les coupes.

- Rinçage à l'eau du robinet (c'est le PH alcalin de l'eau du robinet qui fait bleuir l'hématoxyline).

- Déshydratation des lames dans des bains d'alcool à concentration croissante (70, 96 et 100°) et éclaircit dans le xylène (**Fig. 50**).



Figure. 50 : Bains de déshydratation et éclaircissement.

- Montage des lamelles avec une goutte de liquide de montage (Eukitt) (**Fig. 51**).



Figure 51 : Lames montées.

- Les lames montées sont séchées à l'air puis observées au microscope photonique à l'aide d'une caméra relié à l'ordinateur (**Fig. 52**).



Figure 52 : Observation au microscope photonique à l'aide d'une caméra relié à l'ordinateur.

Résultats et discussion

1. Aspect histologique de la tumeur ovarienne de la chatte

L'analyse histologique de la tumeur ovarienne de la chatte révèle, en périphérie de la lésion, la présence de cellules tumorales dédifférenciées de petite taille, associées d'un stroma conjonctif dense et fibreux (**Fig. 53**).

A l'extérieur de la lésion tumorale, le parenchyme périphérique est composé des cordons de Billroth associés à des travées conjonctives et à des follicules lymphoïdes ; l'ensemble est délimité par une capsule conjonctivo-vasculaire (**Fig. 53**).

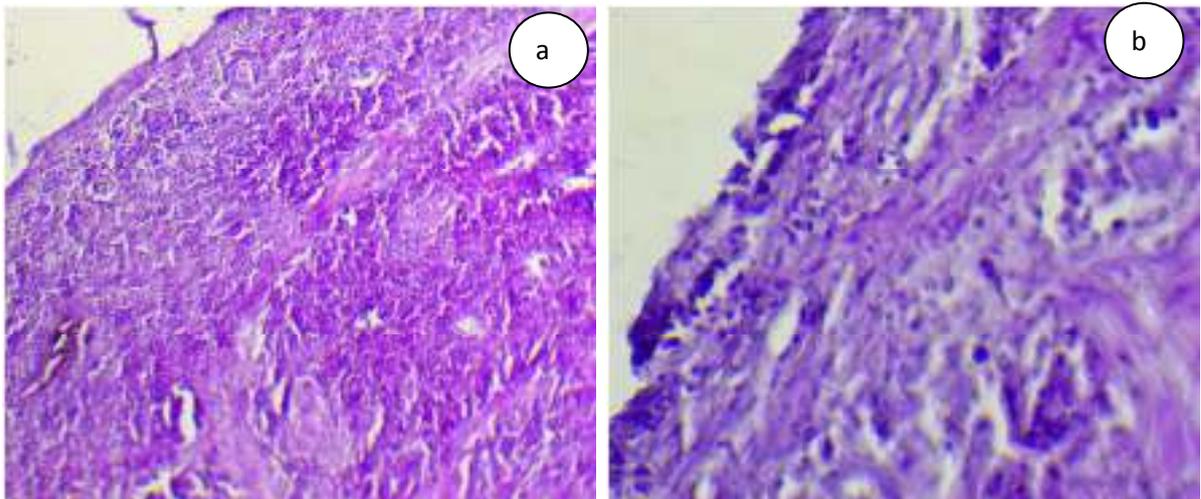


Figure 53 : Histologie de la périphérie de la tumeur ovarienne présentant des cellules tumorales dédifférenciées, de plus petite taille, accompagnées d'un stroma dense et fibreux. Coloration H & E. a : x100, b : x400

La tumeur ovarienne met en évidence une prolifération tumorale faite de cellules épithéliales disposées en lobules et en formations canalaire (**Fig. 54**). Les cellules épithéliales sont de formes arrondies, à cytoplasme d'abondance de taille variable et faiblement coloré, rarement vacuolaire et un noyau vésiculeux comprenant, en général, un nucléole central associé à une chromatine finement granulaire.

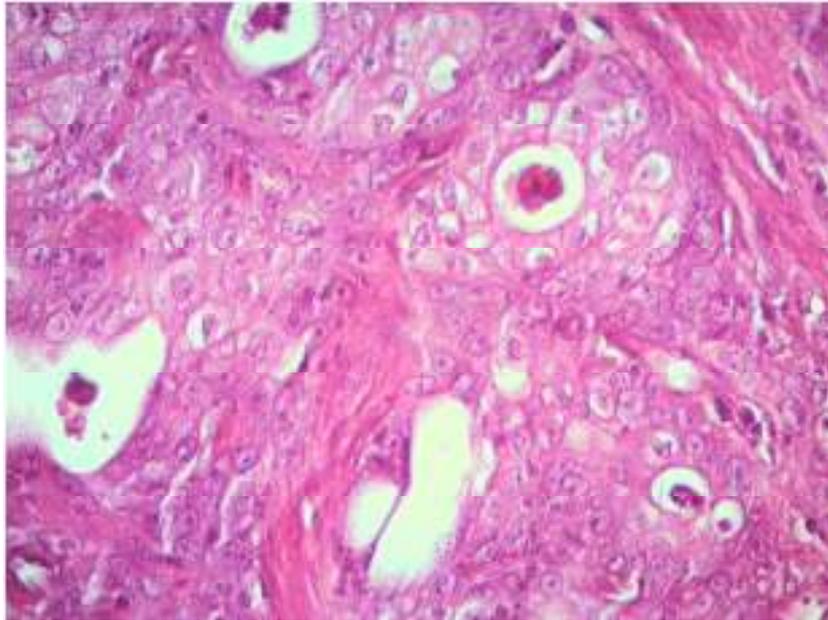


Figure 54 : Histologie de la tumeur ovarienne présentant des cellules épithéliales disposées en lobules et en formations canalaies. Coloration H & E (x400)

La différenciation glandulaire est marquée par la présence de lumière glandulaire comprenant un matériel éosinophile intra-luminale mêlé des cellules tumorales desquamées. Le stroma de la tumeur est grêle et se résume, par endroits, à une simple vascularisation (**Fig. 55**). Il s'y associe des foyers d'apoplexie et de dépôt d'hémossiderine plus en rapport avec un parenchyme splénique. Aucune de structure ovarienne n'a été retrouvée au sein du prélèvement adressé par le vétérinaire.

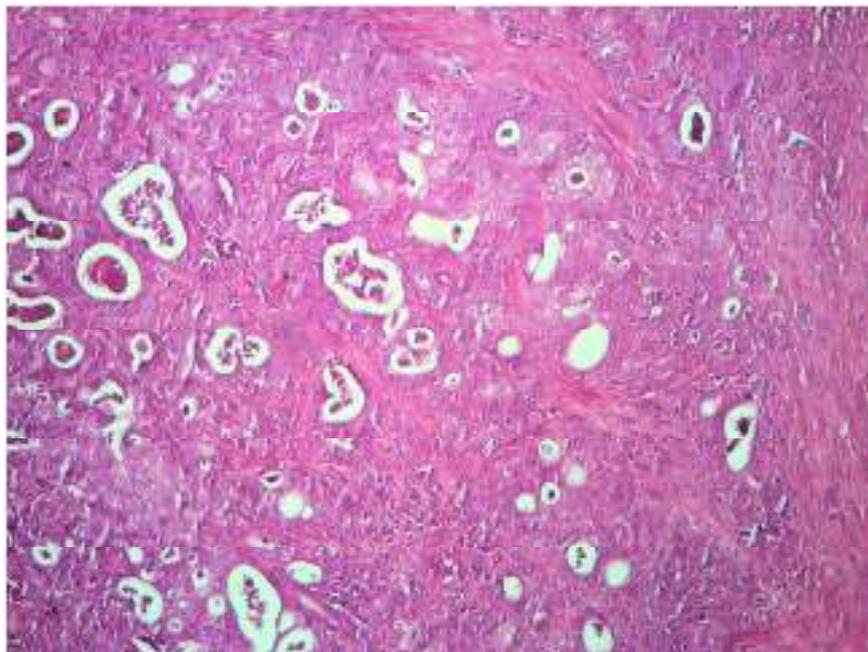


Figure 55 : Histologie d'une tumeur ovarienne présentant un stroma grêle. Coloration H & E (x100)

L'examen histologique de la lésion tumorale correspond probablement à l'aspect d'une métastase splénique d'un adénocarcinome peu à moyennement différencié.

2. Immunolocalisation des récepteurs de la progestérone au niveau de la tumeur ovarienne

A l'examen immunohistochimique, un marquage positif aux récepteurs de la progestérone est observé au niveau de quelques cellules de la lésion tumorale avec une localisation nucléaire (**Fig. 56**).

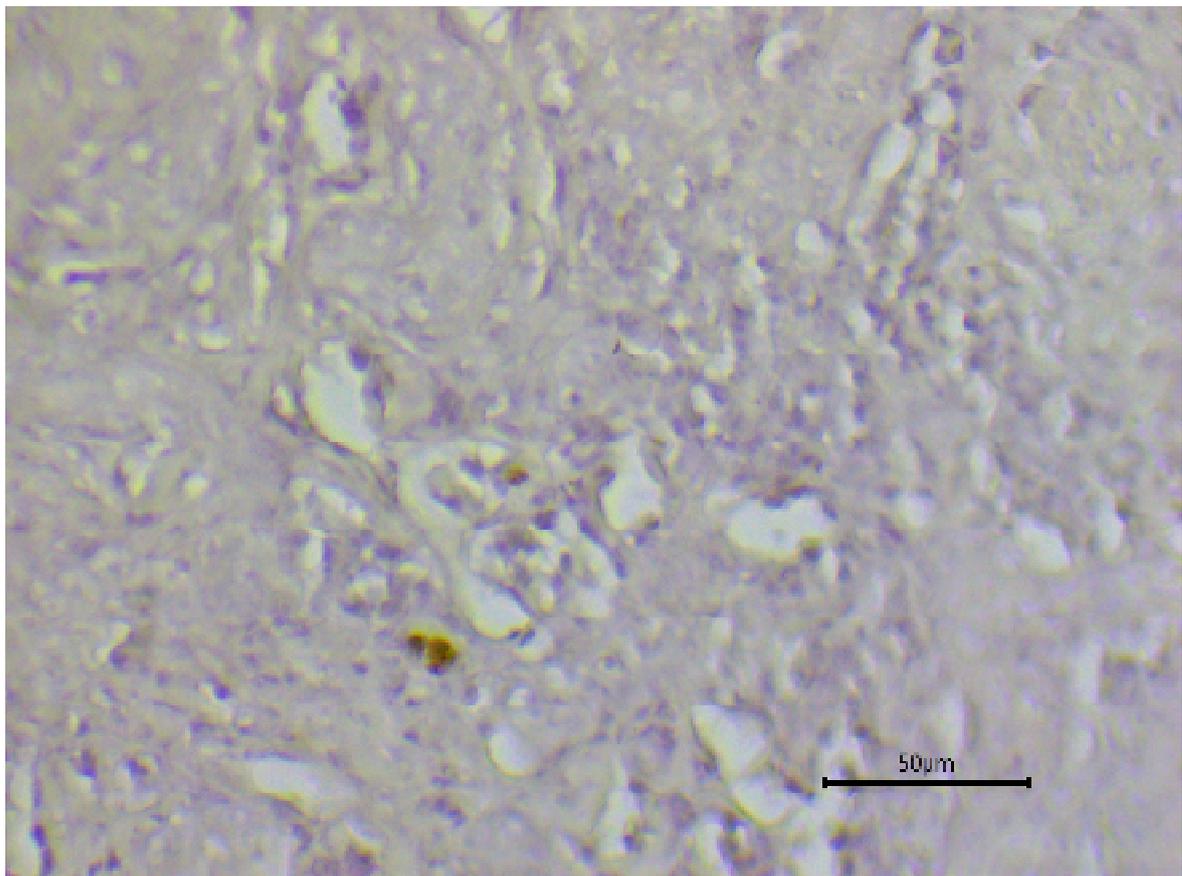


Figure 56 : Immunolocalisation des récepteurs de la progestérone au niveau des cellules de la métastase splénique d'un adénocarcinome peu à moyennement différencié

A notre connaissance, nous n'avons pas trouvé de travaux sur l'immunolocalisation des récepteurs de la P4 au niveau des tumeurs ovariennes chez les chats. Par conséquent, la discussion des résultats obtenus est basée sur les travaux ayant porté sur l'immunomarquage des récepteurs de la P4 sur les différentes tumeurs à localisation ovarienne chez la souris et chez la femme (**Tab. 3**).

Tableau 3 : Synthèse bibliographique de résultats d'immunolocalisation des récepteurs de progestérone au niveau des tumeurs ovariennes chez la souris et chez la femme

Espèces	Types de tumeur	Localisation des récepteurs de la progestérone	Références bibliographiques
Souris	-Tumeur épithélial borderline de l'ovaire, tumeurs de cordon sexuel et stroma, tumeurs germinales, tumeurs ovariennes métastatiques	- Cellule stroma - Cellule granulosa	Chadha et al, (1993)
Femme	Tumeur épithélial de l'ovaire	- Séreux - Mucineux - Endomitoïde - Cellule claire	Akahira et al, (2000)
		- Cellule épithélial - Cellule endomitoïde - Cellule claire	Hogdill et al, (2007)
		- Cellule endomitoïde - Cellule épithélial	Jitgamol et al, (2009)
		- Cellule claire - Séreuse - Mucineuse	Sallume et al, (2013)
		- Cellule épithélial - Cellule granulosa - Cellule germinal	Shen et al, (2017)
		- Cellules épithélial	Gomora et al, (2018)
		- Cellule épithélial ovarienne - Cellule Stroma	Vasquez et al, (2020)

Dans l'étude de Chadha et al (1993), les tumeurs ovariennes testées comprenaient des carcinomes ovariens séreux, mucineux, endométriode indifférenciés et claires ainsi que des tumeurs épithélial borderline, mucineuses, cystadénomes, tumeurs de granulosa, tumeurs ovariennes métastatiques et un cas de tératome immature dont 46% de carcinomes ovariens expriment le récepteurs de la P4. Les récepteurs de la progestérone étaient principalement localisés dans les noyaux des cellules tumorales ovariennes.

Les travaux d'Akahira et *al*, (2000), les résultats immunohistochimiques indiquent que la PRA et PRB interviennent toutes deux dans des voies distinctes d'action de la progestérone dans le carcinome ovarien. L'immunoréactivité pour les isoformes PR exclusivement localisée au niveau des noyaux des cellules tumorales. Aucune immunoréactivité, cependant, n'a été détectée dans les cellules stromales.

En outre, les résultats de Sallume et *al*, (2013), montrent l'expression des récepteurs de la PR dans les tumeurs borderline et les carcinomes ovariens. Le niveau d'expression PR dans les tumeurs borderlines de l'ovaire était significativement plus élevé dans les séreux que dans les tumeurs mucineuses. Dans les carcinomes, PR était plus élevé dans les tumeurs séreuses que dans les tumeurs mucineuses et celles claires, et plus élevé dans les tumeurs endométrioïde que dans les tumeurs mucineuses. Dans l'ensemble, les tumeurs séreuses et endométrioïde étaient principalement PR positives, alors que les tumeurs mucineuses et à cellules claires les tumeurs étaient PR négatives.

Les résultats rapportés par Shen et *al*, (2017) montrent que la PR a été observée dans différentes cellules ovariennes, l'immunomarquage est observé dans le cancer malin primitif (cancer épithélial de l'ovaire est tumeur des cordons sexuels et du stroma) et le cancer épithélial de l'ovaire limite. La positivité de PR (>58%) était plus élevée dans le carcinome séreux et endométrioïde du cancer épithélial malin de l'ovaire que dans le carcinome mucineux et à cellule claire (<24% de PR). La majorité des carcinomes séreux du cancer épithélial borderline de l'ovaire était PR positif, mais revanche moins de 33% des carcinomes mucineux des cancers épithéliaux borderline de l'ovaire étaient PR positifs.

Les travaux de Gomora et *al*, (2018) ont rapporté le profil d'expression des récepteurs de progestérone dans le carcinome ovarien séreux de haut grade, endométrioïde, mucineux et séreux de bas grade par immunohistochimie. Une immunocoloration de PR a été observée dans le noyau des cellules carcinomateuses. L'immunocoloration nucléaire positive est observée dans les quatre sous-types histologiques. La présence de PR est remarquablement réduite dans le carcinome mucineux par rapport aux trois autres sous-types histologiques.

Conclusion

La tumeur ovarienne prélevée chez la chatte adulte présente les caractéristique histologique d'une lésion tumorale correspondant probablement à une métastase splénique d'un adénocarcinome peu à moyennement différencié. L'examen immunohistochimique met en évidence un marquage positif de la lésion tumorale aux récepteurs de la progestérone. Ce marquage est localisé au niveau nucléaire de quelques cellules tumorales.

Références bibliographiques

- Abba, A (2015). Cancer de l'ovaire. Thèse de doctorat : médecine. Tlemcen : Université d'Aboubekr Belkaid. p. 78.
- Akhira, J. ; Inoue, T. ; Suzuki, T. ; Ito, K. ; Konno, R. ; Moriya, T. ; Okamura, K. ; Yajima, A. ; Sasano, H. Progesterone receptor isoforms a and b in human epithelial ovarian carcinoma: immunohistochemical and RT-PCR studies. *British journal of cancer*, 2000, 83, 1488-1494.
- Atilgan, A.O. ; Tepeoglu, M. ; Ozen, O. ; Bilezikci, B. Peritoneal washing cytology in an adult granulosa cell tumor : A case report and review of literature. *J cytol*, 2013, 30, 74-7.
- Baldi, I. ; Bard, D. ; Barouki, R. ; Benhamou, S. ; Bénichou, J. ; et al. Cancer et environnement : expertise collective. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 2008, XVII, 889p.
- Barone, R. Appareil uro-génital du fœtus et ses annexes. In: Anatomie comparée des mammifères domestiques, 2nd éd. Paris : Vigot, 1990, pp : 951.
- Bazot, M.; Darai, E.; Nassar-Slaba, J.; Lafont, C.; Thomassin-Naggara, I. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors. *Journal of computer assisted tomography*, 2008, 32(5), 712-723.
- Bazot, M.; Fédida, B.; Dechoux-Vodovar, S.; Naggara, I.; Thomassin N. Ovaire : Variations physiologiques et pathologiques fonctionnelles. *Feuillet de radiologie*, 2016, 56, 65-84.
- Billiau, A. Qu'est-ce que le cancer de l'ovaire ? Cancer de l'ovaire guide pour les patients basé sur les recommandations de l'ESMO, 2014, 47p.
- Blanc, B. ; Gamberre, M. ; Martin, P.M. ; Jouve, M.P. ; Thomas, M. ; Sement, H. Tumeurs endocrines et l'ovaire. *Encycl. Med. Chir. (Paris, France) Gynécologie*, 680 A10, 4-1985, 8p.
- Brisken, C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat rev cancer*, 2013, 13, 385-396.
- Brooker C. Le corps humain. In : Etude, structure et fonction, 2^{ème} ed. Bruxelles Belgique : Boeck université (Ed), 2001, pp 525.
- Chadha, S. ; Rao, B.R. ; Salotman, B.J. ; Vroonhoven, C.J. ; Der kwast, TH.H. An immunohistochemical evaluation of androgen and progesterone receptors in ovarian tumors. *Human pathology*, 1993, 24, 1-95.

- Corbalan, M.C. ; Sanz, N.G. ; Lopez, L.C., Ferré, L.E.P. ; Delcano, M.R. ; Hierro, J.P. Fibroma ovario torsionado. *Prog obstet ginecol*, 2006, 49(7), 401-5.
- Dadoune, J.P. *Histologie*. 2^{ème} éd, Paris : médecine sciences flammariion (Edit), 2000, 394p.
- Drummond, Ann.E. The role of steroids in follicular growth. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2006, 4, 16.
- Erickson, G.F.; Magoffin, D.A.; Dyer, C.A.; Hofeditz, C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/fonction relationships. *Endocrine reviews*, 1985, 6, 371-399.
- Fang, H.; Tong, W.; Leming, M. Shi.; Blair, R.; Perkins, R.; Branham, W.; Bruce, S. Hass.; Xie, Q.; Stacy, L.Dial.; Moland, C.L.; Sheehan, M.D. Structure-activity relationships for a large diverse set of naural, synthetic, and environmental estrogens. *Chem. Res. Toxicol*, 2001, 14, 280-294.
- Fischerova, D.; Zikan, M.; Dundr, P.; Cibula, D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *The oncologist*, 2012, 17, 1515-1533.
- Flores, Ana.R. ; Lobo, J. ; Nunes, F. ; Rema, A. ; Lopes, P. ; Carvalho, L. ; Bartosch, C. ; Amorim, I. ; Gartner, F. Canine ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma overgrowth : a case study and literature review. *Journal of ovarian research*, 2019, 12 :89, 10.
- Fox, H. Sex cord-stromal tumors of the ovary. *Journal of pathology*, 1985, 145, 127-148.
- Gao, X. ; Nawaz, Z. Role of steroid receptor coactivators and corepressors of progesterone receptor in breast cancer. *Breast cancer research*, 2002, 4(5), 182-186.
- Gellersen, B. ; Fernandes, M.S.; Brosens, J.J. Non genomic progesterone actions in female reproduction. *Human reprod update*, 2009, 15, 119–38.
- Gomora, M.J. ; Vasquez, F.M. ; Pedernera, E. ; Montiel, D.P. ;Basave, H.L. ; Villa, A.R. ; Martinez, A.H. ; Mena, E. ; Mendez, C. Sexual steroid hormone receptors profiles of ovarian carcinoma in Mexican women. *Endocrine connections*, 2018, 7, 1006-1012.
- Green, E.G. ; Morteale, J.K. ; Glickman, N.J. ; Benson, B.C. Brenner tumors of the ovary. *J. ultrasound med*, 2006, 25, 1245-1251.

- Hauptmann, S. ; Friedrich, K. ; Redline, R. ; Avril, S. Ovarian borderline tumors in the 2014 who classification : evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows archiv*, 2016, 470(2), 125-142.
- Hauptmann, S.; du Bois, A. ; Meinhold-Herlein, I. ; Pfisterer, J. ; Avril, S. Histologische malignitätsgraduierung des ovarialkarzinoms. *der pathologe*, 2014, 35(5), 497-503.
- Heath, M.J. ; Lowe, J. ; Stevens, A. ; Wheater, R.P. ; Young, B. Atlas d'histologie fonctionnelle de weather. 2^{ème} ed. Bruxelles Belgique : de boeck université (edit), 2008, 432.
- Hennessy, B.T.; Coleman, R.L.; Markman, M. Ovarian cancer. *The lancet*, 2009, 374, 1371-1382.
- Hild-Petito, S. ; Stouffer, R.L. ; Brenner, M.R. Immunocytochemical localization of estradiol and progesterone receptors in the monkey ovary throughout the menstrual cycle, 1988, 123, 2896-2905.
- Hogdall, E. ; Christensen, L. ; Hogdall, C.K. ; Blaakaer, J. Gayther, S. ; Jacobs, I.J. ; Christensen, I.J. ; Kjaer, S.K. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Oncology reports*, 2007, 18, 1051-1059.
- Isola, J. ; Korte, J.M. ; Tuohimaa, P. Immunocytochemical localization of progesterone receptoe in the chick ovary. *Endocrinology*, 1987, 121, 1034-1040.
- Jacques, D. ; Guillaume, L.B. Cancer de l'ovaire : signes cliniques, moyens diagnostiques et bilan d'extension, stratégie thérapeutique. *Polycopié national de cancérologie*, 2006, 153, 11.
- Jacques, Y. ; Alain, G. ; Gilbert, S. Le cycle ovarien : endocrinologie de la production. *Médecine sciences*, 1999,15, 183-90.
- Jitgamol, S.T. ; Manusirivithaya, S. ; Khunnarong, J. ; Jesadapatarakul, S. ; Tanwanich, S. Expressions of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer.*international journal of gynecological cancer*, 2009, 19, 620-627.
- Jolissaint L.et al, formes héréditaires des cancers de l'ovaire. *Bulletin du cancer*, 2012, 99(4) : 453-462.
- Jung, E.S.; Lee, J.M.; Rha, S.E.; Byun, Y.J.; Jung, I.J.; Hahn, T.S. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics*, 2002, 22(6), 1305-1325.

- Laver, Y.M. ; Varela, R.C. ; Salsano, S. ; Labarta, E. ; Dominguez, F. What do we know about classical and non-classical progesterone receptors in the human female reproductive tract ? A review. *Int.J.Mol.Sci*, 2021, 22, 11278.
- Leborgne, M.C. Tanguy, J.M. Foisseau, J.M. Selin, I. Vergonzanne, G. Wimmer, E. l'anatomie des appareils reproducteurs. In : reproduction des animaux d'élevage. 3^{ème} ed. Paris: Educagri (Edit), 2013, pp.38.
- Leborgne, M.C. Tanguy, J.M. Foisseau, J.M. Selin, I. Vergonzanne, G. Wimmer, E. Les hormones de la reproduction. In : reproduction des animaux d'élevage. 3^{ème} ed. Paris : Educagri (Edit), 2013, pp.31
- Lee, K. ; Jeong, J. ; Tsai, M.J. ; Tsai, S. ; Lydon, J.P. ; Demayo, F.J. Molecular mechanisms involed in progesterone receptor regulation of uterine fonction. *The journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2006, 102, 41-50.
- Li, H. ; Liu, Y. ; Wang, Y. ; Zhao, X. ; Qi, X. Hormone therapy for ovarian cancer: emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncology reports*, 2021, 46, 223.
- Lisa, Lee-Jones. Ovarian tumours : an overview. url : http://atlasgeneticsoncology.org/solid-tumor/5231/ovarian-tumours-an-overview?fbclid=IwAR1zNg2WrUP-mUeNNaVU8Y-dLSshwJ9z_3H6oC6h3YCKEfWY2_Q3QB3xdTM(page consultées le 5/04/2022).
- Lonard, D.M. ; Lanz, R.B. ; O'Malley, B.W. Nuclear receptor coregulators and human disease. *Endocr Rev*, 2008, 28, 575– 87.
- Maillet M. Histologie. 2ème édition. Italie : Piccin Nuova (Edit), 2001, pp, 485.
- Michael, F.P. ; Greene, L.G. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progestin receptor. *Endocrinology*, 1988, 122, 1165-1175.
- Ni, Y. ; Zhou, X. ; Wu, L. ; Wu, P. ; Liu, Y. ; Li, Y. ; Cai, L. : Fu, X. ; Zhang, Ch. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor, multinodular goiter, cystic nephromas and DICER1 mutations: case Report and literature review. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 2021, 14, 947-953.
- Parker, M.G. ; Christian, M. ; White, R. The nuclear receptor co-repressor RIP140 controls the expression of metabolic gene network. *Biochem soc trans*, 2006, 34 :1103-6.
- Pectasides, D. ; Pectasides, E. ; Kassanos, D. Germ cell tumorr of the ovary. *Cancer treatment reviews*, 2008, 34, 427-441.

- Polisseni, F. ; Junior, G.H., Vidl, R.V. ; Macedo, L.F. ; Lins, D.B. ; Campo, D.J. ; Mattos, B.N. Síndrome hiperandrogênica em mulher na pós-menopausa: relato de caso. *Rev bras ginecol obstet*, 2011, 33, 214-20.
- Priedkalns, J.; Leiser,R. Femal reproductive system. In : dellmann 's textbook of veterinary histology, wiley, 2006, p 405.
- Querleu D. Tumeurs de l'ovaire : classification et histopathologie. *EMC gynécologie*, 1993, 680-A-10, 6.
- Reina, G. ; Torres, F.J, Jimenez, E. ; Gordon, M.D. ; Orcoyen, C. ; Merino, J.M. ; Herreros, J.A. ; Torrejon, R. Tumor ovarico virilizante mixto de celulas de sertoli-leydig/granulosa (ginandroblastoma) en adolescente de 15 anos. *Prog obstet ginecol*, 2006, 49 (10), 611-7.
- Richer, A.R. ; Jacobsen, B.M. ; Manning, N.G. ; Abel, M.G. ; Wolf, D.M. ; Horwitz, K.B. Differential gene regulation by the tow progesterone recptor isoforms in the human breast cancer cells. *The journal of biological chemistry*, 2002, 277,5209-5218.
- Rocha, A. ; Soares, R. Unraveling progesterone-induced molecular mecanisms in physiological and pathological conditions. *Curr clin pharmacol*, 2009, 4, 148-153.
- Rouzier, R. ; Legoff, S. Masses ovariennes : démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes. *EMC*, 2007, 3, 1230.
- Saenz, J. ; Rodriguez, J. ; Beltran, M. ; Medina, M. ; Pareja, R. Unclassified mixed germ cell-sex cord-stromal tumors of the ovary : an unusual case report. *Cureus*, 12, 2020, 9350.
- Sallum, L.F. ; Sarian, L.O. ; Andrade, L.L. ; Vassallo, J. ; Soares, F.A. ; Pinto, G.A. ; Ferreira, P.A. ; Derchain, S. Survival of women with ovarian carcinomas and borderline tumors in not affected by estrogen and progesterone receptors status. *J gynecol oncol*, 2013, 24, 167.
- Schumacher, M. ; Guennoun, R. ; Mercier, G. ; Désarnaud, F. ; Lacor, P. ; Bénavides, J. ; Ferzaz, B. ; Robert, F. ; Baulieu, E. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain research reviews*, 2001, 37, 343-359.
- Schumacher, M. ; Hussain, R. ; Gago, N. ; Oudinet, J.P. ; Mattern, C ; Ghoumari. A.M. Progesterone synthesis in the nervous system : implications for myelination and myelin repair. *Frontiers in neuroscience*. 2012, 6, 1-22.

- Shaaban, A.M.; Rezvani, M.; Elsayes, K.M.; Baskin, H.; Mourad, A.; Foster, B.R.; Menias, C.O. Ovarian malignant germ cell tumors : cellular classification and clinical and imaging features. *Radiographics*, 2014, 34(3), 777-801.
- Shen, F. ; Zhang, X. ; Zhang, Y. ; Ding, J. ; Chen, Q. Hormone receptors expression in ovarian cancer taking into account menopausal status : a retrospective study in chinese populaion. *Oncotarget*, 2017, 8, 84019-84027.
- Shepherd, E.J. Current strategies for prevention, detection, and treatment of ovarian cancer. *Journal of american pharmaceutical association*, 2000, 40, 392-401.
- Souza, F.R. ; Silva, J.P. ; Balla, V.B. ; Ferreira, N.R. ; Filho, C.A. Bilateral Sertoli cell tumors in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2017, 4.
- Tavassoli, F.A. ; Devilee, P. Pathology and genetic : Tumours of the breast and female Genital organ. *Who classification of tumours series*, 2003, IV, 250.
- Ting, Y.; Yang, L.; Juan, Z.; Xing, W.; Feng, Y.X. Ovarian thecoma with massive pleural effusion in postmenopausal women: a case report. *Molecular and clinical oncology*, 2016, 4, 1003-1005.
- Ursula, A.M. ; Sood, A.K. ; Fallowfield, L. ; Brooke, E. ; Howitt, S.J. ; Karlan, Y. Ovarian cancer. *Nature reviews*. 2016, 2, 1-22.
- Viven, W.; Chen, Ph.D.; Bernardo, R.; Killeen, J.L.; Coté, R.T.; Chengwu, X.; Correa, N.C. Pathology and classification of ovarian tumors. *J. ACS*, 2003, 97, 2631-2642.
- Zilfi, W (2012). Les tumeurs de l’ovaire : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Thèse de médecine. Maroc : université CADI AYYAD, 94.