



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 & Agro-Ecologie

### *Mémoire*

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

### *Option*

*Biotechnologie et Pathologie Moléculaire*

### *Thème*

**Evaluation immunohistochimique des récepteurs aux  
œstrogènes au niveau d'une tumeur ovarienne chez la chatte**

*Présenté par Rimani Maroua et Kahouadji Nihal*

*Devant le Jury :*

<i>Rouaki F.</i>	<i>MCA</i>	<i>SNV, USDBlida1 Présidente</i>
<i>Allaoui M.A.</i>	<i>MCB</i>	<i>SNV, USDBlida1 Examineur</i>
<i>Boukenaoui-Ferrouk N.</i>	<i>MCA</i>	<i>ISV, USDBlida1 Promotrice</i>
<i>Ferrouk M.</i>	<i>MCA</i>	<i>ISV, USDBlida1 Co-Promoteur</i>
<i>Boutora S.</i>	<i>Docteur</i>	<i>Laboratoire privé Invité</i>

*Session 2021 / 2022*

## Dédicaces

Je remercie Dieu qui m'a destiné à atteindre ce grand jour

Je dédie cette thèse....

A mes chers parents, en particulier à **ma mère**, toute ma gratitude pour leur patience, leurs prières et leurs encouragements tout au long de mon parcours universitaire.

A mon cher frère Mohamed, que Dieu vous éclaire sur le chemin du succès et de la réussite.

A mes chères soeurs **Yamna** et **Safa**.

A toute ma famille **RIMANI** surtout **ma grand-mère** et **ma tante Fadila**.

Et tout la famille **MAYOUF** surtout **ma grand-mère** et **mon Grand-père**.

A ma chère amie **Nihal** qui m'a soutenu tout au long de notre projet, je vous souhaite du succès dans votre vie personnelle et professionnelle.

**A une personne chère à mon cœur** qui a toujours été à mes côtés et m'a soutenu pour faire de mon mieux, je prie Dieu de le protéger pour moi.

A mes très chère amis **Nabila** et **Manel** et **Ahlem**

**Maroua**

## Dédicaces

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Je dédie cette thèse...

A ma famille **KAHOUADJI** et la famille **FEDDANE**, surtout mes chères tantes pour leur soutien et leurs encouragements permanents tout au long de mon parcours universitaire.

A ma très chère mère **Feddane Karima**, A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Aucun hommage ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le respect que je porte pour vous. Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager, votre amour, votre générosité exemplaire et votre présence ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. J'espère que vous trouverez dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Je prie Dieu, le tout puissant, vous protéger du mal, vous procurer santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour moi.

A ma chère sœur **Aya**, Que dieu illumine pour toi la voie de succès et de la réussite.

**A une personne chère à mon cœur**, Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je prie dieu de te garder pour moi.

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

**Nihal**

## Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons d'abord à remercier Dieu, le tout puissant de nous avoir aidé et de nous avoir donné la force pour achever de ce modeste travail.

Nous tenons beaucoup à remercier notre inoubliable promotrice **Docteur Boukenaoui-Ferrouk N.** qui nous ont fait l'honneur de nous encadré pour réaliser notre travail et pour l'encouragement qui nous ont donnée, ainsi que leur disponibilité, soutien, conseil accompagnement, sans relâche durant notre travail, leur expérience nous a énormément appris à parfaire notre esprit d'analyse et de recherche.

Nous tenons beaucoup à remercier aussi notre **Co-promoteur Docteur Ferrouk M.** pour avoir codirigé notre travail, ces précieux conseils et pour tout le temps qu'il nous consacré.

Nos remerciements s'adressent à **Docteur Rouaki F.** Maitre de conférences B trouve nos plus vifs remerciements pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant la présidence du jury.

Nos remerciements s'adressent à **Docteur Allaoui M.A.** Maitre de conférences B d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Un merci est adressé à **Professeur Djazouli Alim F.Z.** et à nos enseignants, on tient à leurs exprimer notre reconnaissance pour tout ce qu'ils nous ont donné comme savoir et savoir-faire.

## Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Résumés	
Introduction .....	1
Chapitre 1 : Tumeurs ovariennes .....	2
1. Anatomie de l'appareil génital femelle .....	3
2. Anatomie et histologie de l'ovaire .....	4
2.1. Anatomie de l'ovaire .....	4
2.2. Histologie de l'ovaire .....	4
3. Tumeurs ovariennes chez la chatte.....	5
3.1. Classification des tumeurs ovariennes .....	5
3.1.1. Tumeurs épithéliales ovariennes.....	6
3.1.2. Tumeurs sexo-stromales .....	12
3.1.3. Tumeurs germinales.....	17
3.1.4. Tumeur ovarienne métastasiées .....	20
3.2. Facteurs de risque.....	21
3.3. Symptômes .....	21
3.4. Diagnostic .....	21
3.5. Traitement .....	23
Chapitre 2 : Oestrogènes et récepteurs aux oestrogènes .....	24
1. Oestrogènes .....	25
1.1. Biosynthèse .....	25
1.2. Mécanisme d'action d'œstrogènes .....	27
1.3. Rôles des œstrogènes .....	29
2. Récepteurs aux œstrogènes .....	29
2.1. Domaines des récepteurs aux œstrogènes .....	30
2.2. Rôles des récepteurs .....	30
2.2.1. Récepteurs aux œstrogènes $\alpha$ .....	30
2.2.2. Récepteurs aux œstrogènes $\beta$ .....	30
Chapitre 3 : Partie expérimentale .....	31
1. Matériel et méthodes .....	32
1.1. Modèle animal.....	32
1.2. Méthodes .....	32
2. Protocole de la technique d'histologie .....	32
2.1. Fixation .....	32
2.2. Inclusion.....	33
2.3. Confection des blocs de paraffine .....	33
2.4. Réalisation et étalement des coupes .....	34
3. Technique d'immunohistochimie.....	35
3.1. Principe .....	35
Résultats et discussion .....	43
1. Aspect histologique de la tumeur ovarienne de la chatte .....	44
2. Immunolocalisation des récepteurs aux oestrogènes au niveau de la tumeur ovarienne.....	46
Conclusion .....	49
Références bibliographiques .....	51

## Liste des figures

Figure 1: Appareil génital de la chatte .....	3
Figure 2 : Représentation schématique d'une coupe transversale d'un ovaire .....	4
Figure 3 : Origine des principaux types de tumeurs ovariennes .....	5
Figure 4: Histologie d'un cystadénome séreux bénin. ....	6
Figure 5 : Histologie d'un épithélium de la trompe de Fallope .....	7
Figure 6: Histologie cystadénocarcinome séreux papillaire. ....	7
Figure 7: Histologie de la tumeur borderline. ....	8
Figure 8: Histologie cystadénome mucineux bénin. ....	9
Figure 9: Histologie d'une prolifération des glandes endocervicales.....	9
Figure 10: Histologie d'un cystadénocarcinome muqueux. ....	10
Figure 11: Histologie d'une tumeur ovarienne épithéliale endométrioïde. ....	10
Figure 12: Histologie d'une tumeur à cellule claire. ....	11
Figure 13: Histologie d'une Tumeurs cellulaires transitoires. ....	12
Figure 14: Histologie de l'urothélium. ....	12
Figure 15: Histologie des tumeurs des cellules de la granulosa. ....	13
Figure 16: Histologie d'un fibrome ovarien. ....	13
Figure 17: Histologie d'une tumeur à cellule thécale (thécome). ....	14
Figure 18: Histologie d'une cellule théca .....	14
Figure 19: Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli-Leydig. ....	15
Figure 20: Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli. ....	15
Figure 21: Histologie d'un rete testis. ....	16
Figure 22: Histologie d'une tumeur à cellules stéroïdiennes. ....	16
Figure 23: Histologie des cellules testiculaires de Leydig. ....	17
Figure 24: Histologie d'une dysgerminome. ....	17
Figure 25: Histologie d'une séminome. ....	18
Figure 26: Histologie d'un tératome immature. ....	18
Figure 27: Histologie d'une tumeur du sac vitellin. ....	19
Figure 28: Histologie d'un carcinome embryonnaire. ....	19
Figure 29: Histologie d'un choriocarcinome. ....	20
Figure 30: Histologie Krukenberg.....	20
Figure 31: Coupe IRM axiale T1 d'un tératome mature ovarien droit avec injection de produit de contraste .....	22
Figure 32: Echographie pelvienne par voie endovaginale d'une tumeur bénigne de l'ovaire droit de type mucineux de 6 cm .....	22
Figure 33: Structures chimiques des œstrogènes endogènes .....	25
Figure 34 : Schéma de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol . .....	26
Figure 35: Principales voies de régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique	27
Figure 36: Voies de signalisation génomiques et non génomiques des œstrogènes .....	28
Figure 37: Organisation structurale des récepteurs aux œstrogènes.....	29
Figure 38: Organisation structurale et fonctionnelle des isotypes $\alpha$ et $\beta$ du récepteur aux œstrogènes humains .....	30
Figure 39: Ovaire de la chatte.....	32
Figure 40: Coupe longitudinale de l'ovaire.....	32
Figure 41: Bloc de paraffine confectionné .....	34
Figure 42: Microtome de marque LEICA .....	34
Figure 43: Bain-marie de marque Première .....	35
Figure 44: Etuve de marque Jouan .....	35

Figure 45: Représentation schématique du principe de la technique d'immunohistochimie .....	36
Figure 46: Batterie de bains de déparaffinage et réhydratation.....	37
Figure 47 : Démasquage au bain marie (A) et refroidissement à température ambiante (B) .....	38
Figure 48: Bains de PBS pour le rinçage.....	38
Figure 49 : Blocage des peroxydases endogènes.....	38
Figure 50: Résine hydrophobe.....	39
Figure 51: Chambre humide .....	39
Figure 52: Flaçon contenant le sérum du cheval .....	39
Figure 53 : Référence de l'anticorps primaire anti-récepteur de l'œstrogène $\alpha$ .....	40
Figure 54 : Fiche technique de l'anticorps primaire anti-récepteur de l'œstrogène $\alpha$ .....	40
Figure 55: Flaçon contenant l'anticorps secondaire anti-lapin.....	41
Figure 56: Flaçon contenant le complexe streptavidine-peroxydase.....	41
Figure 57: Flaçons contenant le chromogène diaminobinzidine et son substrat .....	41
Figure 58: Lames montées.....	42
Figure 59 : Histologie de la tumeur ovarienne présentant des cellules épithéliales disposées en lobules et en formations canalaies. ....	44
Figure 60 : Histologie d'une tumeur ovarienne présentant un stroma grêle. ....	45
Figure 61 : Histologie de la périphérie de la tumeur ovarienne présentant des cellules tumorales dédifférenciées, de plus petite taille, accompagnées d'un stroma dense et fibreux.....	45
Figure 62 : Immunolocalisation des récepteurs aux oestrogènes au niveau des cellules de la métastase splénique d'un adénocarcinome peu à moyennement différencié.....	46

### Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse bibliographique des étapes de la technique d'immunohistochimie pour la mise en évidence des récepteurs aux œstrogènes.....	37
Tableau 2 : Immunolocalisation des récepteurs aux oestrogènes au niveau des tumeurs ovariennes chez la femme.....	47

## Liste des abréviations

**RE $\alpha$**  : Récepteur aux oestrogène  $\alpha$

**RE $\beta$**  : Récepteur aux oestrogène  $\beta$

**AA** : acide aminé

**FSH** : Follicule stimulating hormone

**LH** : LH Luteizing hormone

**E1** : oestrone

**E2** : 17 $\beta$ - oestradiol

**E3** : oestriol

**E4** : oestérol

**GnRH** : Gonadotrophin-releasing hormone

**HHG**: hypothalamo-hypophyso-gonadique



## Résumé

Dans cette étude, notre objectif est de mettre en évidence l'évaluation des récepteurs aux œstrogènes 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 aux oestrogènes alpha. 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 aux oestrogènes 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 positif et nucléaire des récepteurs aux oestrogènes.

**Mots clés :** Récepteurs aux œstrogènes, immunohistochimie, tumeur ovarienne, chatte

## Summary

In this study, our objective is to determine the evaluation of estrogen 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 cat is fixed to establish the type of tumor and to determine the immunolocalization of the alpha estrogen 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 estrogen 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 labeling immunostaining of estrogen receptors.

**Keywords:** Estrogen receptors, immunohistochemistry, ovarian tumor, cat

## ملخص

في هذه الدراسة ، هدفنا هو تحديد تقييم مستقبلات هرمون الاستروجين على مستوى ورم المبيض في القط عن طريق تقنية الكيمياء الهيستولوجية المناعية. يتم إصلاح ورم المبيض الذي يزيله الطبيب البيطري من قطة بالغة لتحديد نوع الورم وتحديد التمرکز المناعي لمستقبلات الأستروجين ألفا. يكشف التحليل النسيجي المرضي عن وجود تكاثر ورمي يتكون من خلايا طلائية مرتبة في الفصيصات والتكوينات الأقفنية. يتم تقرب الخلايا الظهارية تقريباً ، مع السيتوبلازم ذي الوفرة المتغيرة والملطخة 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 هرمون الأستروجين المترجمة على مستوى نوى الخلايا السرطانية. في الختام ، فإن السمة النسيجية لأفة الورم هي على الأرجح ورم خبيث في الطحال من سرطان غدي ضعيف إلى معتدل التمايز المرتبط بالتصنيف المناعي الإيجابي والنووي لمستقبلات هرمون الأستروجين.

**الكلمات المفتاحية:** مستقبلات الإستروجين ، الكيمياء النسيجية المناعية ، ورم المبيض ، القط

## **Introduction**

Chez les mammifères, l'ovaire assure deux fonctions : une fonction endocrine par la production de nombreuses hormones et une fonction exocrine par la production d'ovule. Parmi les hormones sexuelles synthétisées, les œstrogènes interviennent dans la régulation du cycle oestral (Chalmey, 2013). Le dysfonctionnement de la régulation de l'ovaire peut entraîner l'apparition des tumeurs ovariennes, qui sont associées généralement aux principales hormones œstrogènes et progestérone, dont le mécanisme d'action est lié à l'expression de leurs récepteurs spécifiques au sein de leurs cellules cibles (Xu et al., 2022). 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 et malins (Lee-Jones, 2003). La localisation des cellules tumorales varie en fonction du dérèglement de la cellule ovarienne. D'où l'existence de trois catégories de tumeurs, épithéliale, stromale et cellules germinale. Pour chaque catégorie, il existe des sous type de tumeurs.

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence, par immunohistochimie, les récepteurs aux œstrogènes au niveau d'une tumeur ovarienne chez la chatte. Notre travail comprend deux parties :

- Une partie bibliographique qui consiste à présenter les différents types de tumeurs de l'ovaire dans la première partie et les caractéristiques des œstrogènes et de leurs récepteurs spécifiques dans la deuxième partie.
- Une partie expérimentale qui consiste à présenter le matériel biologique et les étapes de la technique d'immunohistochimie pour évaluer les récepteurs aux œstrogènes au niveau d'une tumeur ovarienne chez la chatte.

# **Chapitre 1**

## **Tumeurs ovariennes**

---

## 1. Anatomie de l'appareil génital femelle

L'appareil génital est constitué de deux ovaires, deux oviductes, d'un utérus bipartite qui se termine par un col donnant le vagin et son vestibule (**Fig. 1**) (Lesbouyries, 1949).

Le rôle de l'ensemble de ces organes est de produire les ovules, permettre la fécondation puis d'assurer la gestation (Mimouni et Dumon, 2005).

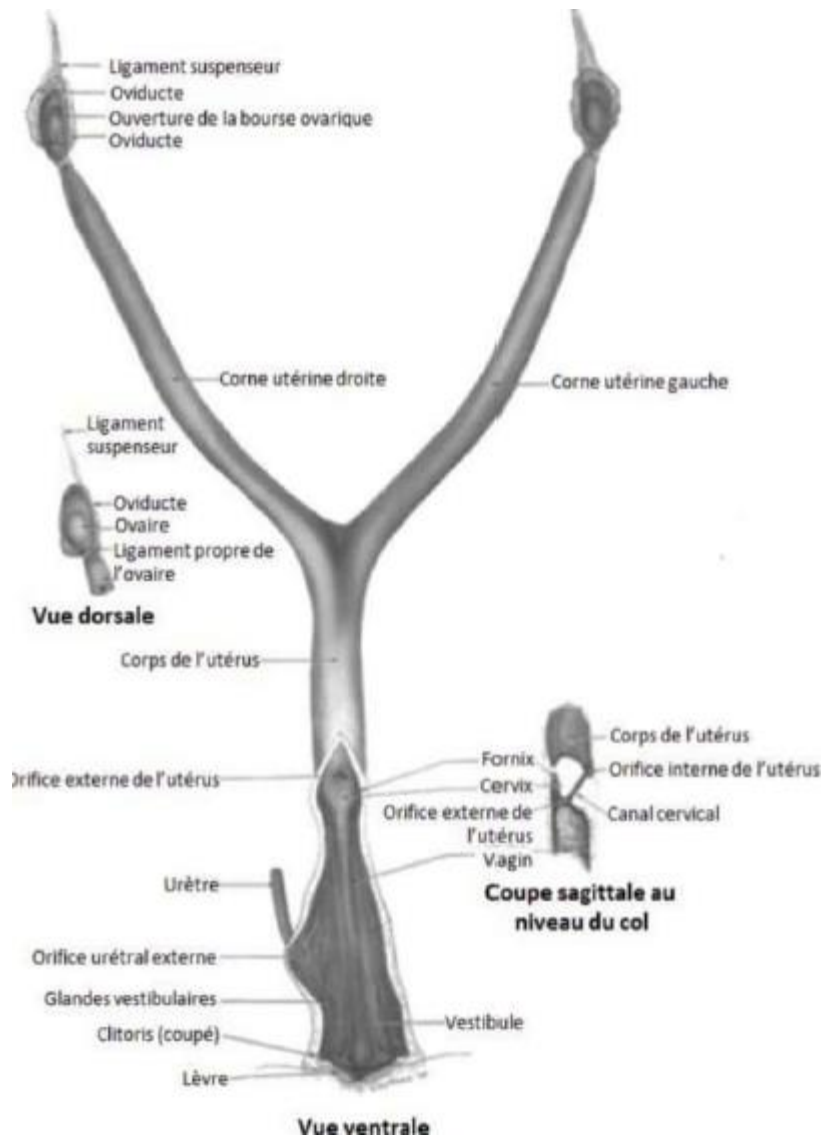


Figure 1: Appareil génital de la chatte (Getty, 1975)

## 2. Anatomie et histologie de l'ovaire

### 2.1. Anatomie de l'ovaire

Les ovaires sont deux organes pairs, ovoïdes et aplatis sous forme d'une amande, situés latéralement à gauche et à droite de la cavité pelvienne. Les ovaires ont deux fonctions : Une fonction exocrine aboutissant à la production d'ovocytes matures et une fonction endocrine assurant la sécrétion des hormones stéroïdes dont les importantes sont les œstrogènes et la progestérone (Heffner, 2003).

### 2.2. Histologie de l'ovaire

L'ovaire est tapissé par un épithélium cubique simple. Il comprend une zone corticale et une zone médullaire (**Fig. 2**) (Barillier, 2007).

La zone corticale comporte une couche de tissu conjonctif dense sous-épithéliale, l'albuginée qui donne sa teinte blanchâtre à l'ovaire à l'état frais ; sous l'albuginée, les follicules ovariens sont dispersés dans le stroma constitué de tissu conjonctif. Dans ce dernier, on observe des follicules à différents stades de développement et des follicules en dégénérescence (Barillier, 2007).

La zone médullaire est formée de tissu conjonctif fibreux contenant des vaisseaux Sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs (Barillier, 2007).

La zone périphérique du médullaire est formée d'un tissu conjonctif plus lâche (Barillier, 2007).

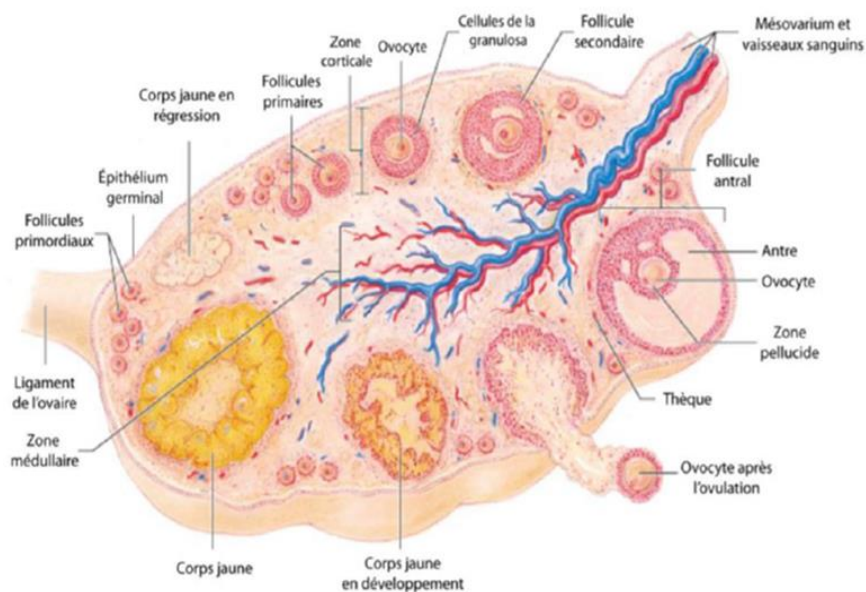


Figure 2 : Représentation schématique d'une coupe transversale d'un ovaire (Barillier, 2007)

### 3. Tumeurs ovariennes chez la chatte

Les tumeurs de l'ovaire se définissent comme tout processus proliférant primitif ou secondaire bénin ou malin, d'aspect kystique, solide ou végétant, dont la croissance n'est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal (Blanc et al., 1985).

#### 3.1. Classification des tumeurs ovariennes

Les tumeurs ovariennes sont classées en fonction des types de cellules, modèles de croissance et dans la mesure du possible, sur histogénèse (OMS, 2014).

Il existe trois grandes catégories de tumeurs primitives ovariennes (**Fig. 3**) : les tumeurs épithéliales (ET), les tumeurs du cordon sexo-stromal (CSST) et les tumeurs germinales (GCT). Les tumeurs secondaires sont rares. L'incidence des formes malignes varie avec l'âge. Les carcinomes sont les nombreux et présentant un mauvais pronostic (Aletti et Carinelli, 2017).

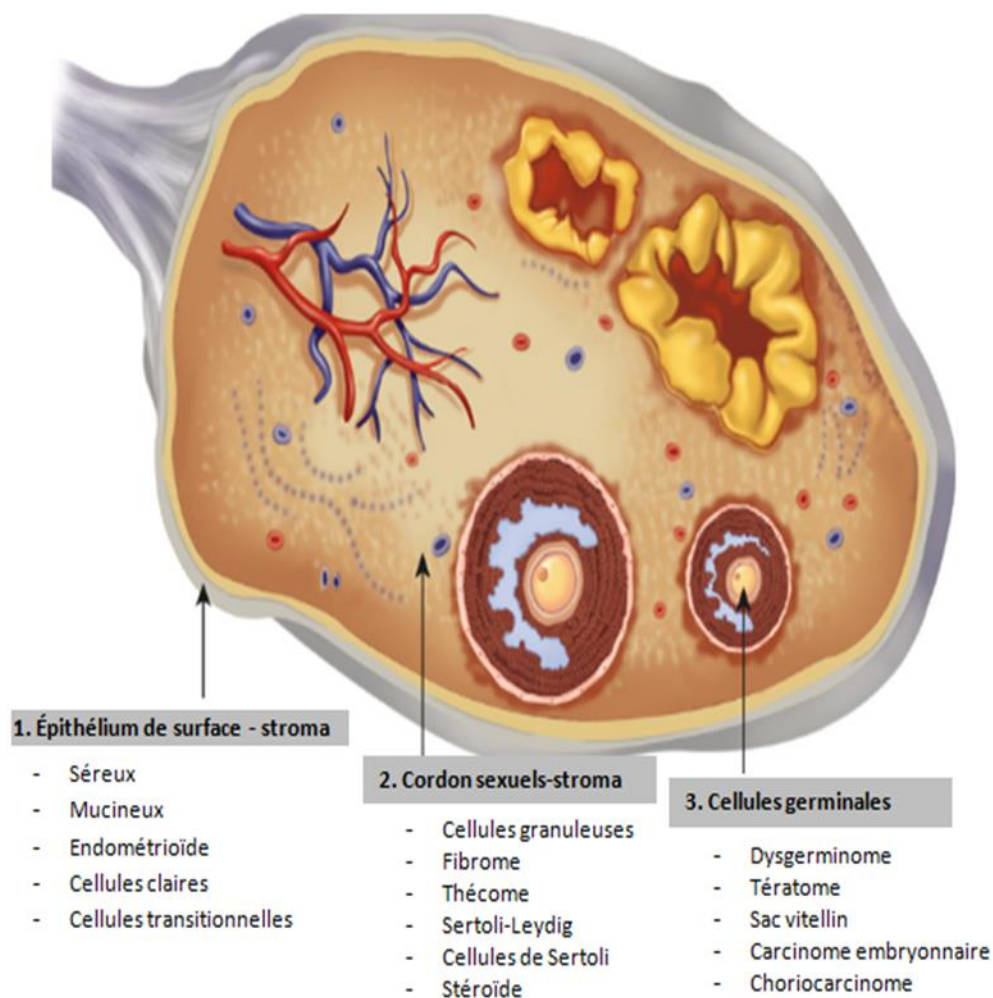


Figure 3 : Origine des principaux types de tumeurs ovariennes (Hoffman et al., 2016)



### 3.1.1. Tumeurs épithéliales ovariennes

C'est le type le plus courant de cancer de l'ovaire (environ 90 % des cas). Il se développe dans les cellules qui tapissent l'intérieur (ou épithélium) des trompes de Fallope ou des ovaires (Nielsen et al., 1976 ; Reid et al., 2017).

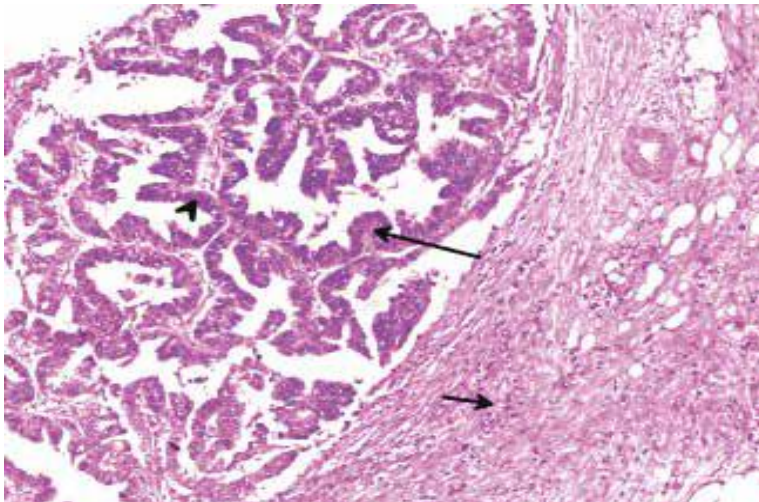
Ces tumeurs sont constituées de différents tissus :

- Endocervicale : tumeurs mucineuses.
- Différenciation tubaire : tumeurs séreuses.
- Différenciation endométriale : tumeurs endométrioides et à cellules claires.
- Différenciation transitionnelle : tumeurs de Brenner (Kyung et al., 2009).

#### 3.1.1.1. Tumeur épithéliale séreuse de l'ovaire

##### - Cystadénome séreux bénin

Les cystadénomes séreux sont composés de kystes et de papilles tapissés de cellules cuboïdes à colonnaires non stratifiées (**Figs. 3 et 4**) qui ressemblent à un épithélium de la trompe de Fallope (Seidman et al., 2005; Takai et al., 2017), caractérisé par une bande étroite de muqueuse présentant un pli mineur et un pli moyen (**Figs. 4 et 5**) (Nicolas, 2018).



—> : Projection papillaire ; ->Stroma du tissu conjonctif ; ► : Epithélium cubique

Figure 4: Histologie d'un cystadénome séreux bénin. Coloration H & E (Takai et al., 2017)

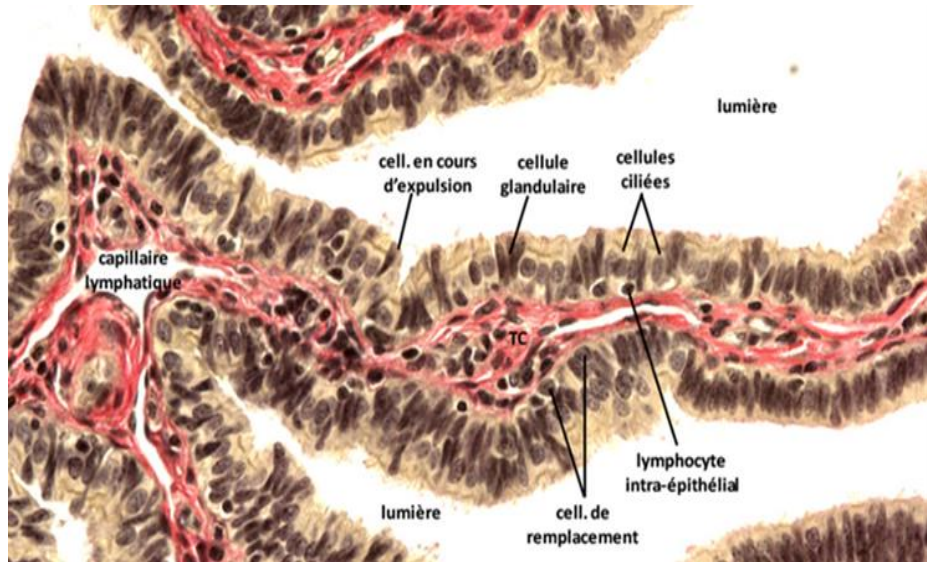


Figure 5 : Histologie d'un épithélium de la trompe de Fallope (x400)  
(Nicolas, 2018)

#### - Cystadénocarcinome séreux

Le cystadénocarcinome séreux montre des cavités kystiques bordées par un épithélium cubique ou cylindrique ; celui-ci forme, par endroits, des plages tissulaires solides ou des proliférations papillaires. Les cellules montrent des atypies nucléocytoplasmiques et des mitoses. La tumeur envahit le stroma ovarien, confirmant ainsi son caractère malin (**Figs. 3 et 6**) (Kyung et al., 2009; Mecherouk, 2020).

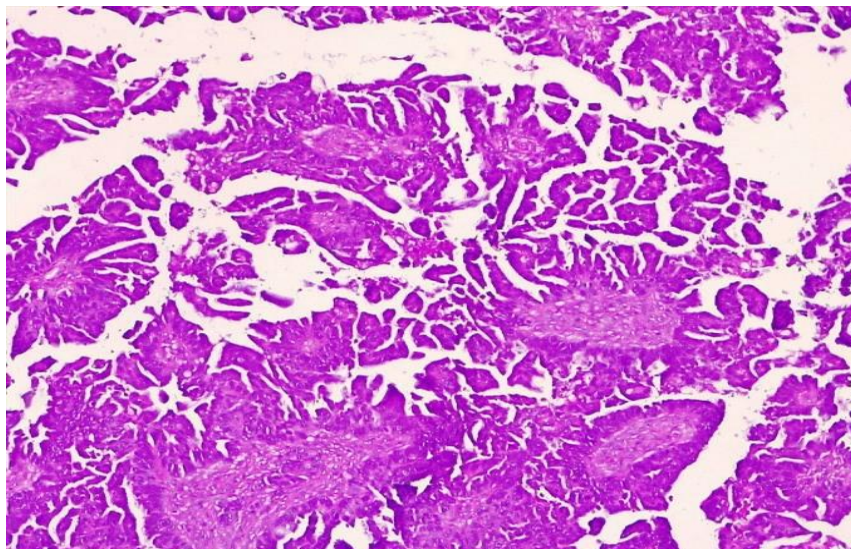
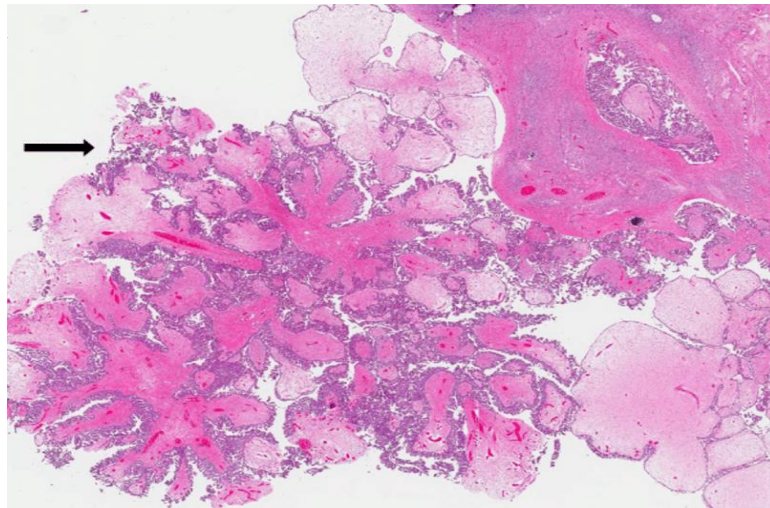


Figure 6: Histologie cystadénocarcinome séreux papillaire. Coloration H & E (x10)  
(Mecherouk, 2020)

### - Tumeur borderline

La tumeur borderline montre des cavités kystiques bordées de cellules cylindriques ou cubiques, et parsemées de formations papillaires et de plages solides. Les atypies cellulaires sont évidentes et des mitoses sont présentes. Le stroma ovarien n'est pas envahi, malgré la présence d'atypies cellulaires (**Figs. 3 et 7**) (Kyung et al., 2009; Flicek et al., 2021).



→ Prolifération papillaire des cellules épithéliales séreuses

Figure 7: Histologie de la tumeur borderline. Coloration H & E ; (x4)  
(Flicek et al., 2021)

### 3.1.1.2. Tumeur ovarienne épithéliale muqueuse

#### - Cystadénome mucineux bénin

Le cystadénome bénin possède une surface externe lisse typique correspondant à la capsule ovarienne (**Figs. 3 et 8**) (Kataria et al., 2016). Les cavités kystiques sont remplies de mucus et bordées par un épithélium cylindrique haut à noyaux uniformes en position basale et à cytoplasme gorgé de mucus en situation apicale. On décrit ces cellules comme ressemblant aux cellules épithéliales endocervicales. Les cellules épithéliales sont cylindriques et entourées d'une seule couche de cellules myoépithéliales (**Figs. 8 et 9**) (Stevens et al., 2004; Mc Eachern et al., 2013).

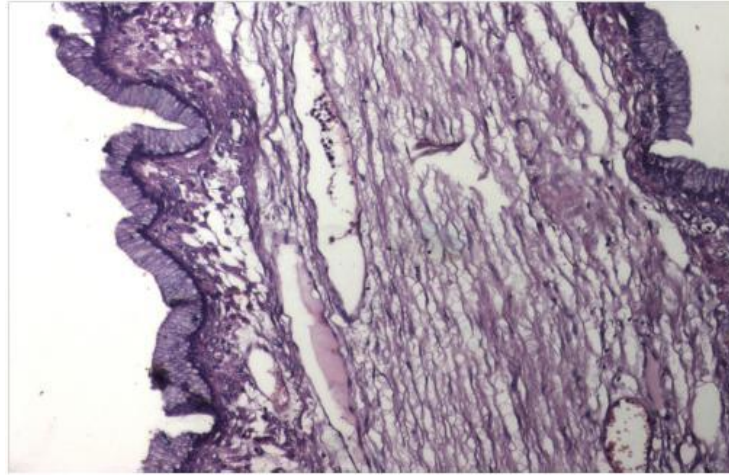


Figure 8: Histologie cystadénome mucineux bénin. Coloration H & E (x100)  
(Kataria et al., 2016)

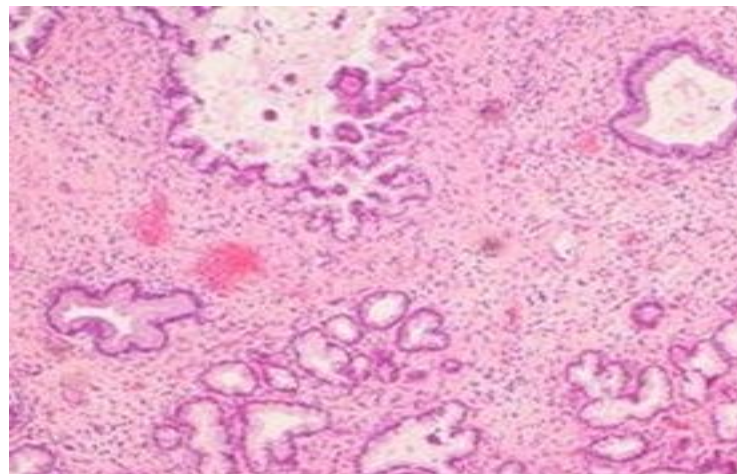


Figure 9: Histologie d'une prolifération des glandes endocervicales. Coloration  
H & E (x20) (McEachern et al., 2013)

#### - Cystadénocarcinome muqueux

Le cystadénocarcinome muqueux est une tumeur plus massive, aux cavités kystiques de taille réduite. Les cellules sont en général encore cylindriques mais leur noyau est volumineux et pléomorphes elles sont tassées les unes contre les autres et leur activité mitotique est augmentée. Leur malignité est affirmée sur la mise en évidence d'une invasion du stroma sous-jacent par les cellules tumorales (**Figs. 3 et 10**) (Stevens et al., 2004; Mecherouk, 2020).

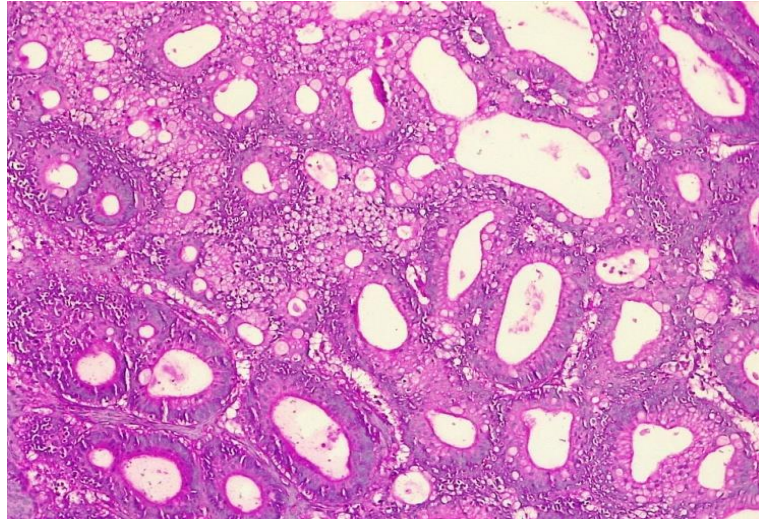


Figure 10: Histologie d'un cystadénocarcinome muqueux. Coloration H & E (x10)  
(Mecherouk, 2020)

### 3.1.1.3. Tumeur ovarienne épithéliale endométrioïde

Les tumeurs de l'endomètre sont des tumeurs épithéliales de l'ovaire formé par des cellules qui ressemblent à celles de l'intérieur muqueux de l'utérus (l'endomètre). Elles peuvent être associée à la présence aberrante d'endomètre en dehors de l'utérus (endométriose) et avec prolifération (hyperplasie) ou cancer de l'endomètre (**Figs. 3 et 11**) (Chen et al., 2003; Hirst et al., 2018).

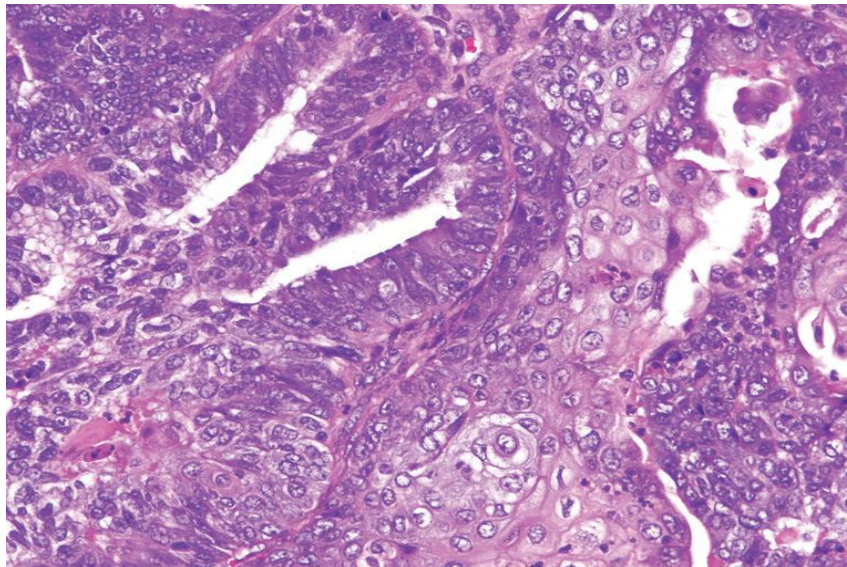


Figure 11: Histologie d'une tumeur ovarienne épithéliale endométrioïde. Coloration H & E  
(Hirst et al., 2018)

#### 3.1.1.4. Tumeur à cellules claires

Les tumeurs à cellules claires sont des tumeurs ovariennes épithéliales formées par des cellules claires, en forme de cheville ou en forme de clou de girofle. La plupart des tumeurs à cellules claires sont malignes. Elles peuvent être principalement solides ou kystiques avec un ou plusieurs polypoïdes (**Figs. 3 et 12**) (Chen et al., 2003; Hirst et al., 2018).

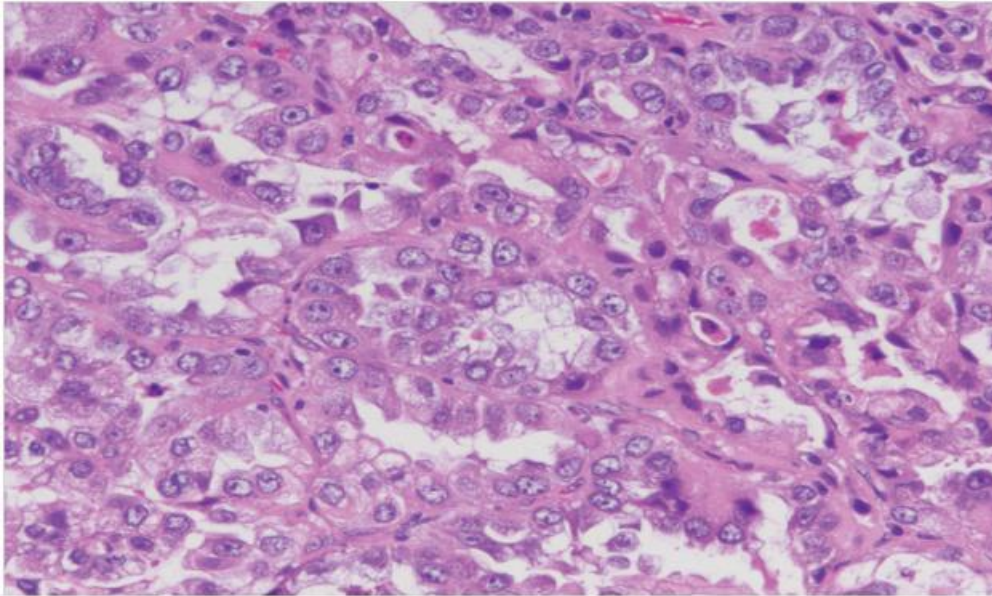


Figure 12: Histologie d'une tumeur à cellule claire. Coloration H & E (Hirst et al., 2018)

#### 3.1.1.5. Tumeurs cellulaires transitoires

Les tumeurs cellulaires transitoires sont des tumeurs ovariennes épithéliales formées par des cellules qui ressemblent aux cellules de la paroi interne de la vessie (épithélium transitoire ou urothélium) (**Figs. 3, 13 et 14**) (Tazi et al., 2010; Leivo et al., 2016). Ces tumeurs sont probablement dérivées de l'épithélium ovarien de surface qui subit une transformation urothéliumlike. Comme par exemple : urothéliale métaplasie ou nids de walthard (Chen et al., 2003).

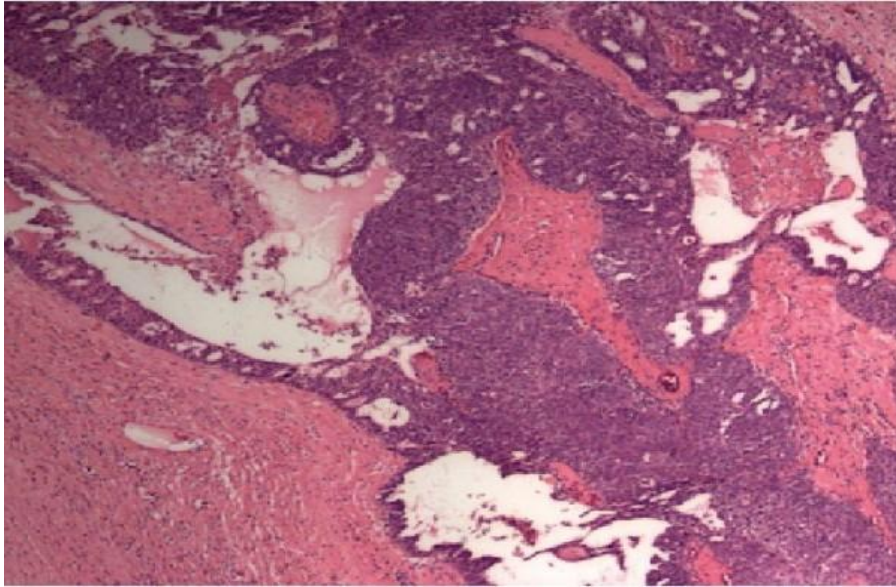


Figure 13: Histologie d'une Tumeurs cellulaires transitoires. Coloration H & E (x40)  
(Tazi et al., 2010)

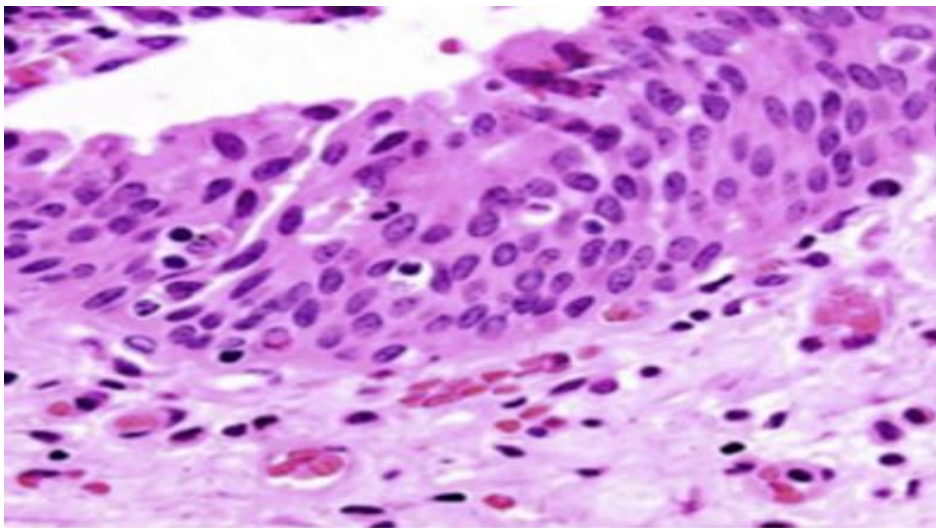


Figure 14: Histologie de l'urothélium. Coloration H & E (Leivo et al., 2016)

### 3.1.2. Tumeurs sexo-stromales

Les tumeurs sexo-stromales sont des tumeurs ovariennes qui proviennent des cellules de la théque, des cellules stromales, et les cellules granuleuses et leurs homologues du cordon génital testiculaire, les cellules Sertoli et les cellules Leydig (Nielsen et al., 1976; Chen et al., 2003).

### 3.1.2.1. Tumeurs des cellules de la granulosa

Les tumeurs des cellules de la granulosa sont des tumeurs ovariennes rares du cordon sexuel, qui sont formés par des cellules qui entourent les cellules germinales dans les follicules ovariens (**Figs. 3 et 15**) (Chen et al., 2003 ; Fujita et al., 2015).

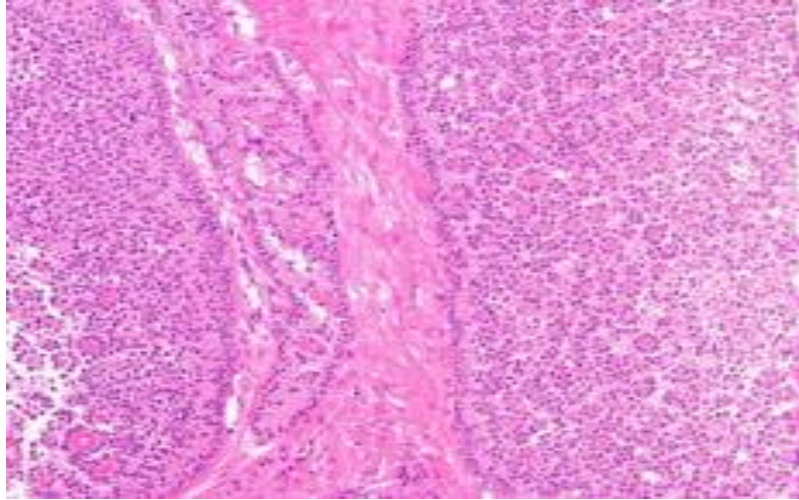
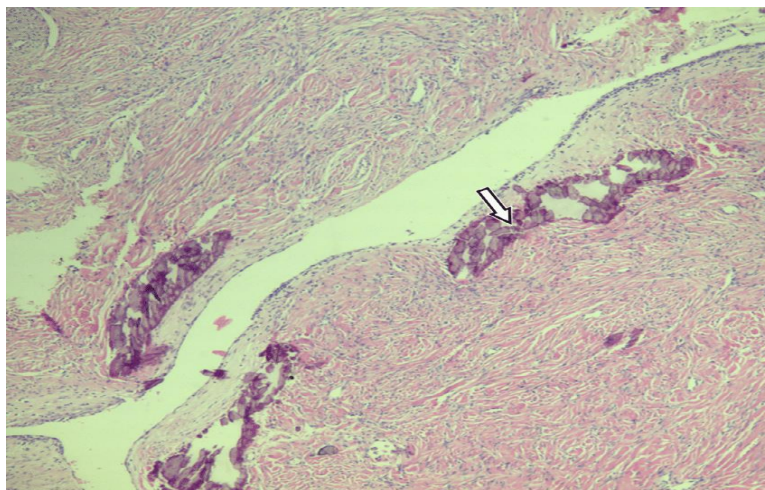


Figure 15: Histologie des tumeurs des cellules de la granulosa. Coloration H & E (x100) (Fujita et al., 2015)

### 3.1.2.2. Fibromes

Les fibromes sont des tumeurs ovariennes rares Elles sont formées par des cellules stromales épineuses qui forment le collagène. Rarement où ces tumeurs sont bilatérales, il peut être associé à un carcinome des cellules basales du syndrome de Gorlin (**Figs. 3 et 16**) (Chen et al., 2003 ; Reitere et al., 2022).



→Multiples foyers de calcification

Figure 16: Histologie d'un fibrome ovarien. Coloration H & E (x40) (Reitere et al., 2022)



### 3.1.2.3. Tumeurs à cellule thécale (ou thécome)

Le thécome est une tumeur ovarienne rare solide formée par cellules stromales qui ressemblent aux cellules de la théque (Figs. 3, 17 et 18) (Chen et al., 2003). Les cellules sont fibroblastiques, qui dans certaines parties sont presque épithéliales (Fig. 17) (Mahjoor et al., 2006 ; Clermont et al., 2013).

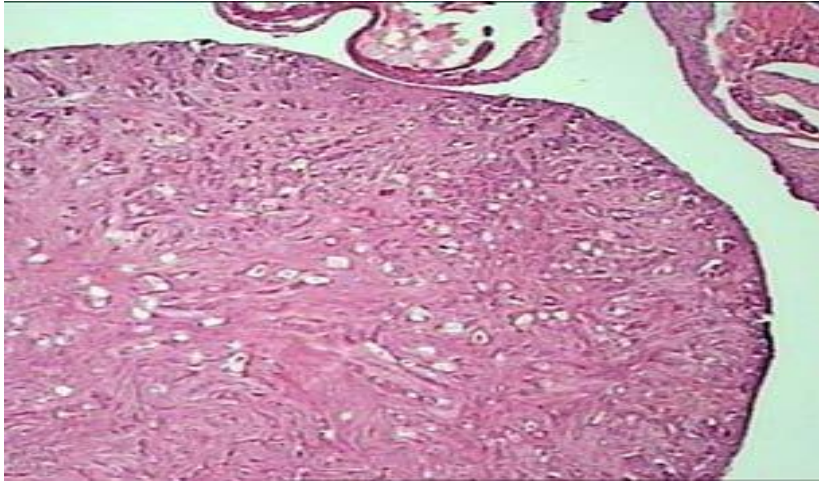
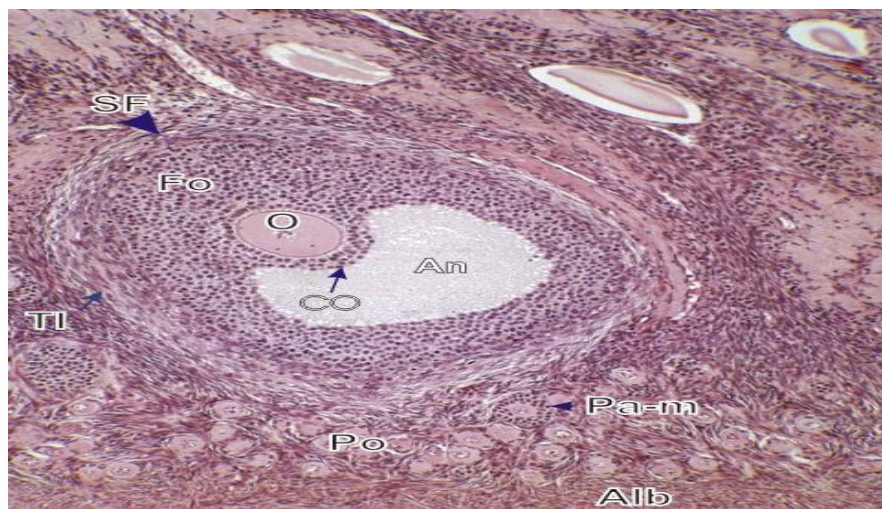


Figure 17: Histologie d'une tumeur à cellule thécale (thécome). Coloration H & E (x120) (Mahjoor et al., 2006)



SF: Follicule secondaire ; An: Antrum ; Fo: cellules folliculeuses ; O: ovocyte ; CO: Cumulusoophorus ; TI: Theca interne ; Alb: Albuginée ; Po: Follicules primordiaux ; Pa-m: Follicules primaires

Figure 18: Histologie d'une cellule théca ; coloration H & E (x250) (Clermont et al., 2013)

#### 3.1.2.4. Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig

Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig sont des tumeurs des cordons sexuels et du stroma. Ces tumeurs ovariennes se forment dans des proportions variables de cellules qui ressemblent à l'épithélium et au stroma de cellules testiculaire. Elles peuvent être solides, partiellement kystiques ou complètement kystique. Ces tumeurs peuvent ou non avoir des structures polypoides ou vésiculaires (**Figs. 3 et 19**) (Chen et al., 2003; Kim et al., 2018).

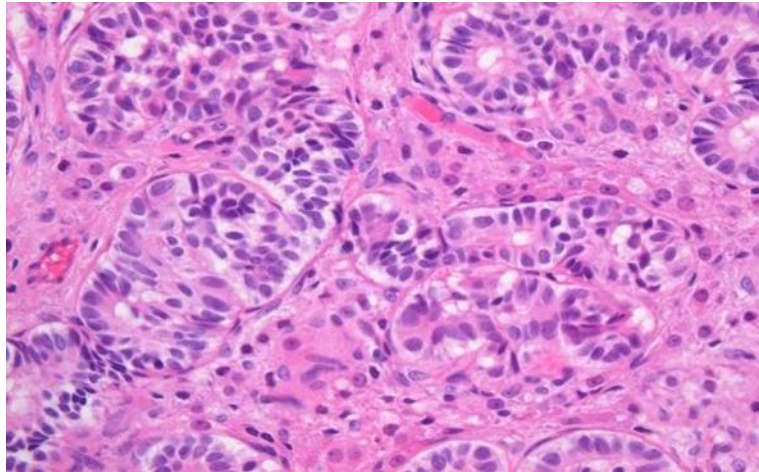


Figure 19: Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli-Leydig. Coloration H & E; (x400) (Kim et al., 2018)

#### 3.1.2.5. Tumeurs à cellules de Sertoli

Les tumeurs à cellules de Sertoli sont des tumeurs ovariennes des cordons sexuel-stroma, formées par des proliférations cellulaires qui ressemblent à la rete ovarii et rete testis (**Figs. 3, 20 et 21**) disposés en tubules creux ou pleins (Chen et al., 2003 ; Wu et al., 2011; Souza et al., 2017).

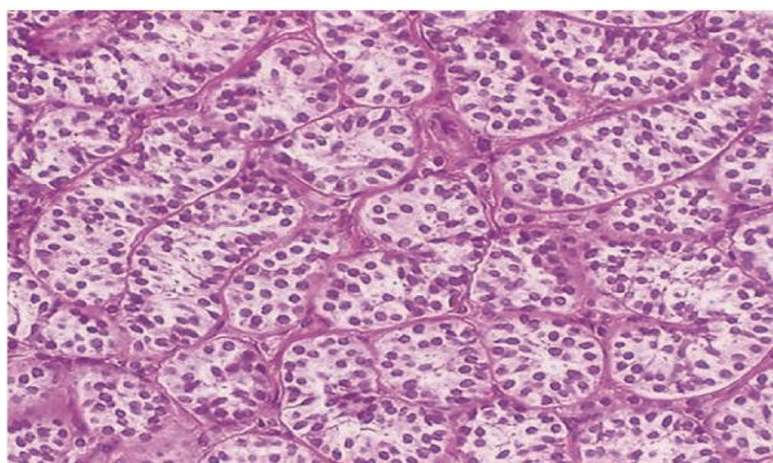


Figure 20: Histologie d'une tumeur à cellules de Sertoli. Coloration H & E (x400) (Souza et al., 2017)

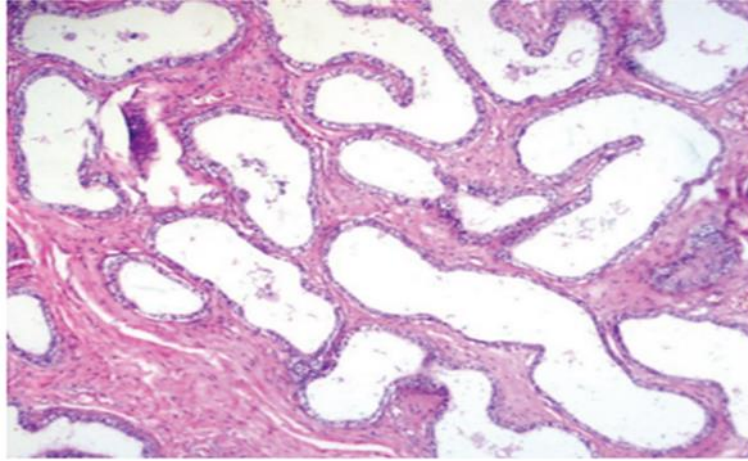


Figure 21: Histologie d'un rete testis. Coloration H & E (Wu et al., 2011)

### 3.1.2.5. Tumeurs à cellules stéroïdiennes

Les tumeurs à cellules stéroïdiennes sont des tumeurs solides formées par des cellules qui ressemblent à des cellules de la glande surrénale (lutéomesstromaux) ou des cellules de Leydig (tumeurs à cellules de Leydig) (**Figs. 3, 22 et 23**) (Chen et al., 2003; Bigliardi et al., 2011; Seles et al., 2018).

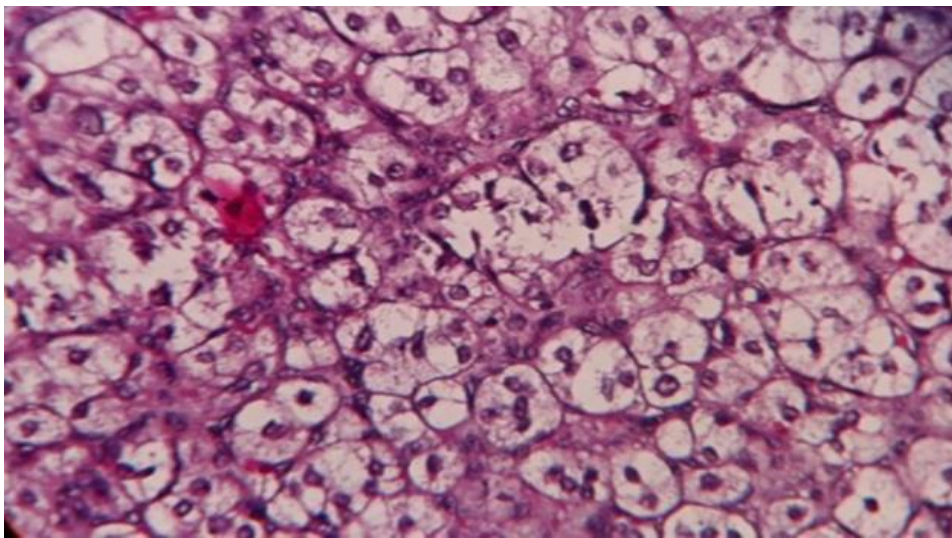
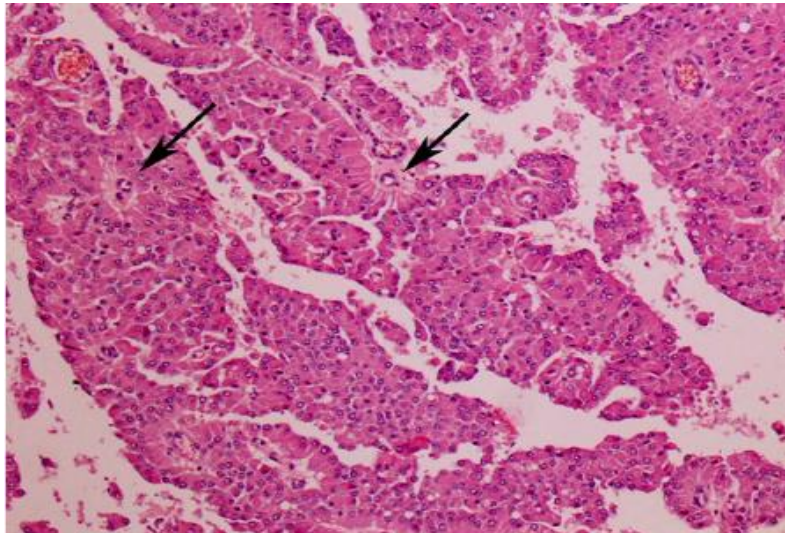


Figure 22: Histologie d'une tumeur à cellules stéroïdiennes. Coloration H & E (x40) (Seles et al., 2018)



→ Cellules polyédrique et à cytoplasme éosinophile

Figure 23: Histologie des cellules testiculaires de Leydig. Coloration H & E (x10) (Bigliardi et al., 2011)

### 3.1.3. Tumeurs germinales

Les tumeurs germinales sont des tumeurs ovariennes formées de cellules qui dérive probablement des cellules germinales primordiales (Nielsen et al., 1976; Chen et al., 2003).

#### 3.1.3.1. Dysgerminomes

Les dysgerminomes sont des tumeurs composées de cellules similaires aux cellules germinales primordiales (**Figs. 3 et 24**). Elles présentent une similitude avec leur homologue testiculaire, la séminome (**Figs. 24 et 25**). Ces sont des tumeurs solides, blancs ou grisâtres (Chen et al., 2003 ; Rago et al., 2011; Saenz et al., 2020).

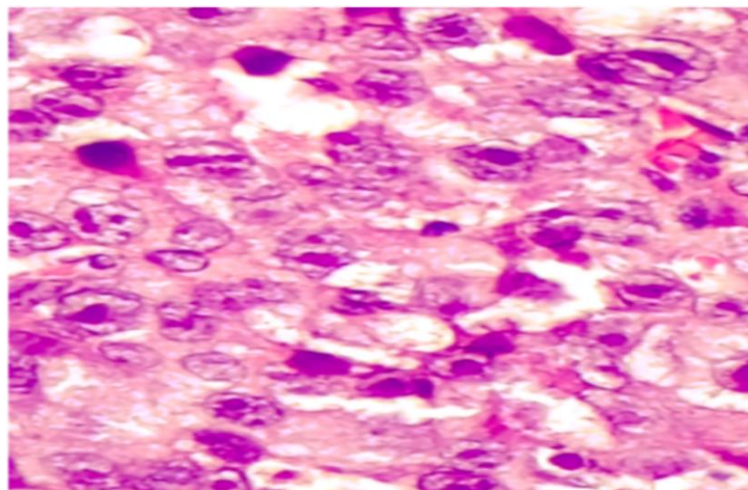


Figure 24: Histologie d'une dysgerminome. Coloration H & E (x40) (Saenz et al., 2020)

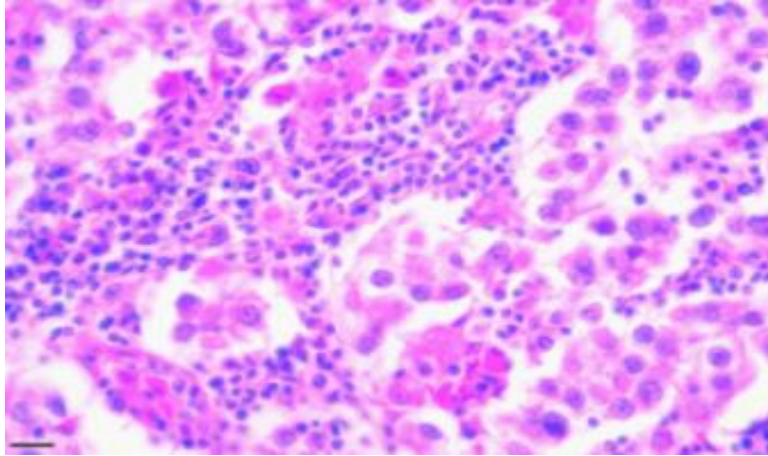


Figure 25: Histologie d'une séminome. Coloration H & E (x40) (Rago et al., 2011)

### 3.1.3.2. Tératome

Les tératomes sont des tumeurs germinales formées par des cellules dérivées de plus d'un des trois couches embryonnaires primitives (ectoderme, mésoderme et endoderme). Les tératomes peuvent être matures (bénins) ou immatures (bénins ou malins) (**Figs. 3 et 26**) (Chen et al., 2003 ; Lee et al., 2012).

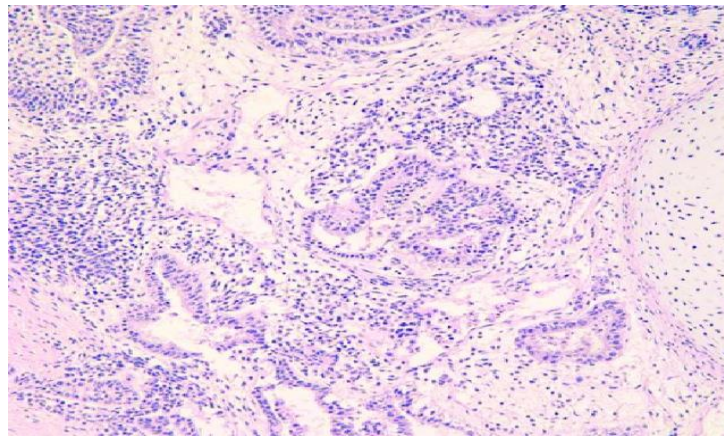
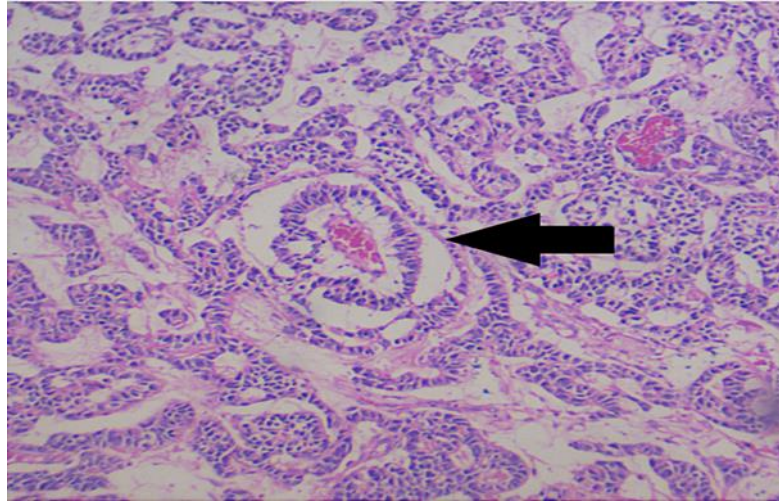


Figure 26: Histologie d'un tératome immature. Coloration H & E (x200) (Lee et al., 2012)

### 3.1.3.3. Tumeurs du sac vitellin

Les tumeurs du sac vitellin, également connues sous le nom de tumeurs des sinus endodermiques. Ce sont des tumeurs germinales renfermant des structures cellulaires qui ressemblent à ceux du sac vitellin primitif. Ces tumeurs sont principalement solides, mais ont souvent des espaces kystiques. Ils sont malins, envahissant fréquemment les structures environnantes et présentant une propagation importante dans la cavité abdominale (**Figs. 3 et 27**) (Chen et al., 2003 ; Saenz et al., 2020).



→ Structures fibrovasculaires de type corps de Schiller-Duval

Figure 27: Histologie d'une tumeur du sac vitellin. Coloration H & E (x 40)  
(Saenz et al., 2020)

#### 3.1.3.4. Carcinome embryonnaire

Les carcinomes embryonnaires sont des tumeurs germinales formées par des cellules primitives qui ressemblent à celles de très tôt développement embryonnaire. Ils sont considérés comme le type le moins différencié de tumeur de cellules germinales. Ils sont souvent associés à d'autres formes de tumeur cellules germinales, le plus souvent des tumeurs du sac vitellin (**Figs. 3 et 28**) (Chen et al., 2003 ; Banco et al., 2017).

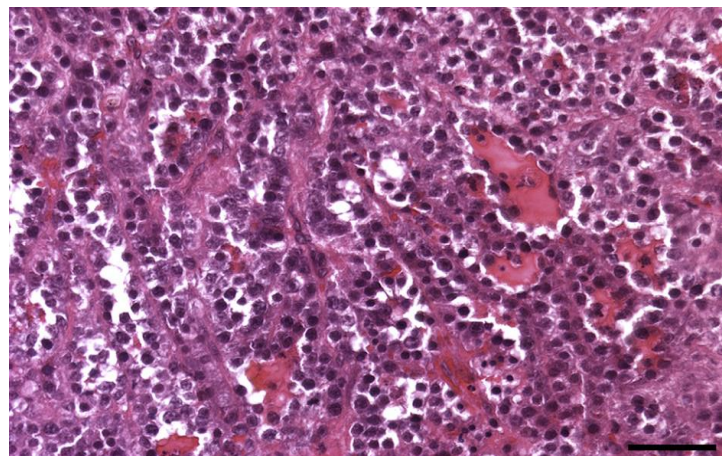


Figure 28: Histologie d'un carcinome embryonnaire. Coloration H & E ;  
Barre d'échelle : 32  $\mu$ m (Banco et al., 2017)

#### 3.1.3.5. Choriocarcinome

Les choriocarcinomes sont des tumeurs germinales formées par éléments cellulaires placentaires (notamment trophoblastiques). Ils sont généralement solides et ont une apparence hémorragique (**Figs. 3 et 29**) (Chen et al., 2003 ; Udoe et al., 2014).

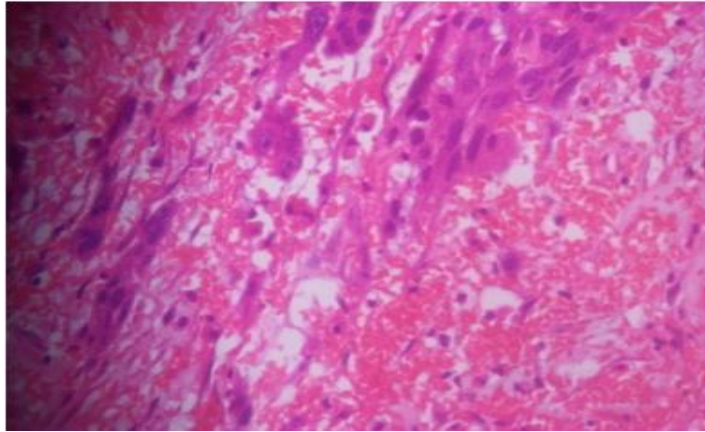
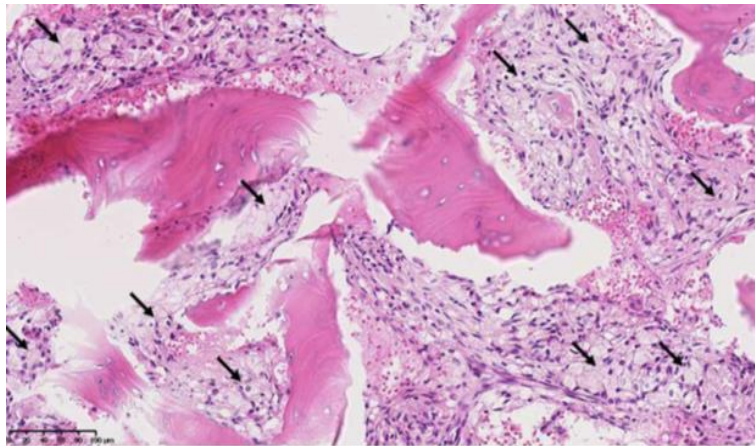


Figure 29: Histologie d'un choriocarcinome. Coloration H & E (x400) (Udoye et al., 2014)

### 3.1.4. Tumeur ovarienne métastatiques

#### 3.1.4.1. Krukenberg

La tumeur de Krukenberg, se définit par les métastases ovariennes uni ou bilatérales, formée par un épithélium glandulaire. Elle est caractérisée par la présence de cellules muco-sécrétantes en «bague à chaton» (**Figs. 3 et 30**) (Yakushiji et al., 1987 ; Pirson et al., 2017).



→ Une infiltration par de multiples cellules néoplasiques en bague à chaton

Figure 30: Histologie Krukenberg coloration par H & E (x20) (Pirson et al., 2017)

### 3.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risques les plus importants sont:

- **Age** (Reid et al., 2017)
- **Facteurs environnementaux** (Bats et Barranger, 2008)
- **Facteurs hormonaux** (Reid et al., 2017).
- **Facteurs génétiques** (Reid et al., 2017).
- **Nulliparité** (Lombaerts et al., 2006).

### 3.3. Symptômes

Les principaux symptômes du cancer ovarien ne sont pas spécifiques qu'à cette maladie et apparaissent fréquemment tardivement dans la progression de ce cancer, ce qui explique que le diagnostic ait fréquemment lieu à un stade avancé. Un cancer ovarien peut être caractérisé par :

- des troubles intestinaux et urinaires.
- des saignements vaginaux anormaux.
- une perte de poids.
- un stade plus avancé, il peut également y avoir un épanchement pleural et une accumulation de liquide abdominal (ascites) (Wels et al., 2011).

### 3.4. Diagnostic

Le processus du diagnostic du cancer consiste à réaliser des examens afin de vérifier la présence d'un cancer de l'ovaire (Carter et al., 2011).

- **Analyses biochimiques sanguines** : on mesure le taux de certaines substances chimiques dans le sang et le taux de lactodéshydrogénase (LDH), un taux élevé indique la présence d'une tumeur germinale (Carter et al., 2011).
- **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**: Cet examen est prescrit uniquement dans les cas où l'échographe n'arrive pas à déterminer précisément la nature de la tumeur. L'IRM permet en effet d'obtenir des images plus précises de l'organisme par l'injection d'un produit de contraste qui aide à repérer une éventuelle tumeur (**Fig. 31**) (Ray-Coquard, 2018).



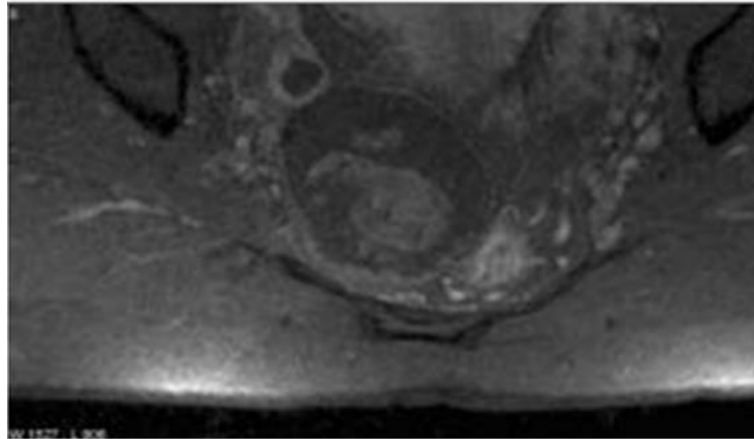
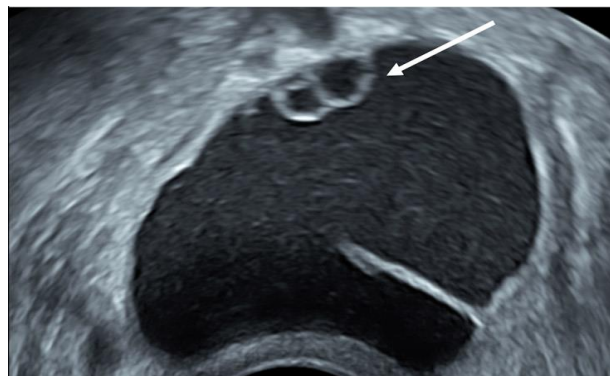


Figure 31: Coupe IRM axiale T1 d'un tératome mature ovarien droit avec injection de produit de contraste (Damarey et al., 2010)

- **Examen clinique** : Le médecin vétérinaire conduit d'abord un examen général, avec notamment la mesure du poids et de la tension artérielles. Si une masse au niveau du bas de l'abdomen ou des ovaires est repérée, le médecin prescrit des examens complémentaires afin d'en déterminer la nature (Carter et al., 2011).

- **Echographie endovaginale** : est un examen central pour orienter le diagnostic du cancer de l'ovaire. Elle est généralement réalisée par voie endovaginale. Elle permet de visualiser un éventuel kyste ou une masse dans un ovaire ou dans les deux et d'en préciser la nature. Pour cela, le médecin décrit dans le compte rendu la taille, la forme et le contenu (solide ou liquide). Ces éléments lui permettent de déterminer s'il s'agit d'une tumeur bénigne - sans gravité - ou d'une tumeur maligne (cancer) (**Fig. 32**) (Carter et al., 2011).



→ Lésion kystique multiloculaire avec peu de loculi

Figure 32: Echographie pelvienne par voie endovaginale d'une tumeur bénigne de l'ovaire droit de type mucineux (Wahab et al., 2020)

- **Diagnostic histologique** : Le principe de la biopsie est de prélever un échantillon du tissu suspect afin de réaliser un examen microscopique des cellules qui le composent. Malgré les précisions apportées par les examens précédents, seule la biopsie permet de confirmer ou d'écarter avec certitude le diagnostic de cancer. Avant d'aboutir à un diagnostic fiable, la biopsie doit prélever au minimum l'intégralité du kyste suspect ; elle peut nécessiter dans certains cas une ovariectomie totale (Ray-Coquard I., 2018).

### 3.5. Traitement

Le traitement du cancer de l'ovaire repose en général sur la chirurgie et la chimiothérapie. Une chirurgie est préconisée dans la plupart des cas. La chirurgie est le traitement de première intention du cancer de l'ovaire, hormis pour certaines formes évoluées. Lorsque la maladie est très avancée, la chimiothérapie est généralement combinée à la chirurgie (Carter et al., 2011).

- **Chirurgie** : La chirurgie est le traitement principal du cancer de l'ovaire. L'opération la plus souvent pratiquée est l'hystérectomie totale. Il est possible de complètement retirer l'utérus, les trompes de Fallope, ainsi que les ovaires puisque cela ne supprime pas la fertilité de la femelle (Cannistra, 2004 ; Smith et al., 2017).

- **Chimiothérapie**: La chimiothérapie est un traitement administré par voie orale ou par injection. Une chimiothérapie est prescrite de façon régulière pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois (jusqu' à 6 mois en principe). La chimiothérapie est envisagée lorsque le risque de progression de la maladie est élevé. Le protocole de chimiothérapie peut être prescrit en combinaison avec la chirurgie et peut débuter avant l'opération (Smith et al., 2017).

- **Radiothérapie**: Le cancer de l'ovaire touche souvent de nombreux organes dans l'abdomen, tandis que la radiothérapie doit être dirigée vers une petite région. La radiothérapie peut être employée après la chirurgie si une femme ne peut pas recevoir de chimiothérapie en raison de son âge ou de problèmes de santé. Elle peut aussi servir à traiter de petites régions où le cancer est réapparu (récidive) ou s'est propagé, ou encore à maîtriser les symptômes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé (Cannistra et al., 2015).

# **Chapitre 2**

## **Œstrogènes et récepteurs aux œstrogènes**

---

## 1. Œstrogènes

Les œstrogènes sont principalement synthétisés et sécrétés par les cellules de la granulosa (Shibaya et al., 2007). Il existe trois principales formes physiologiques d'œstrogènes : estrone (E1), estradiol (E2 ou 17β estradiol) et estriol (E3) (**Fig. 33**) (Cui et al., 2013). Ils sont synthétisés et sécrétés par le follicule de dominant sous la stimulation des hormones gonadotropiques hypophysaires (Spicer et Echterkamp, 1986).

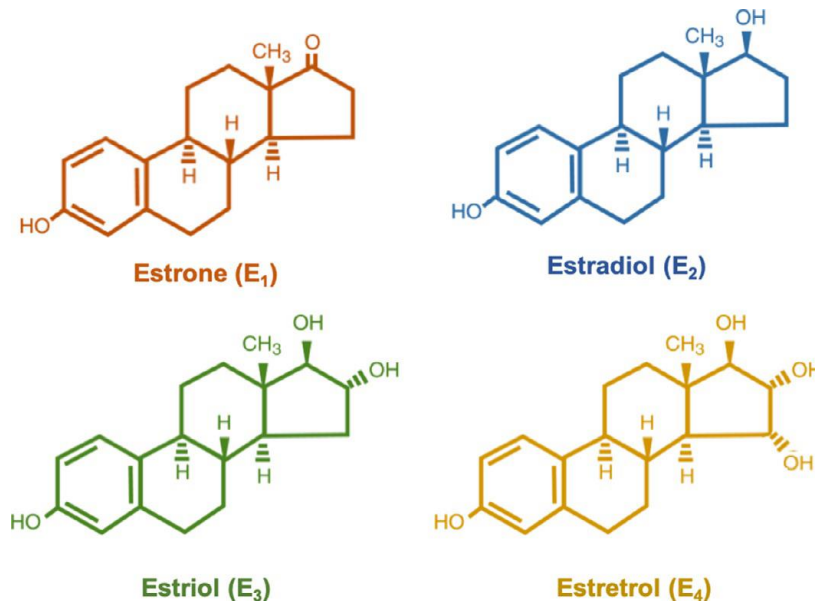


Figure 33: Structures chimiques des œstrogènes endogènes (Fuentes et Silvevraa, 2019)

### 1.1. Biosynthèse

La stéroïdogénèse a lieu à partir du cholestérol, porteur d'un noyau stérane composé de trois cycles à six carbones et un cycle pentagonal à cinq carbones. Elle se déroule aussi dans les surrénales et dans les gonades. La biosynthèse est sous le contrôle de LH et FSH (**Fig. 34**) (Falck, 1959).

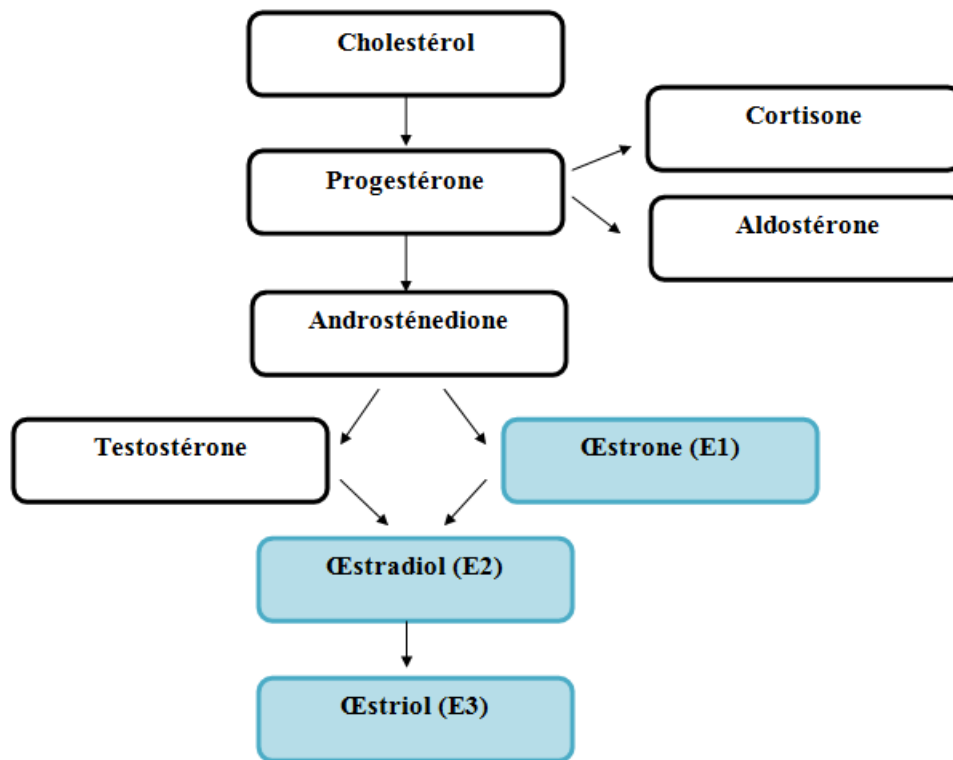
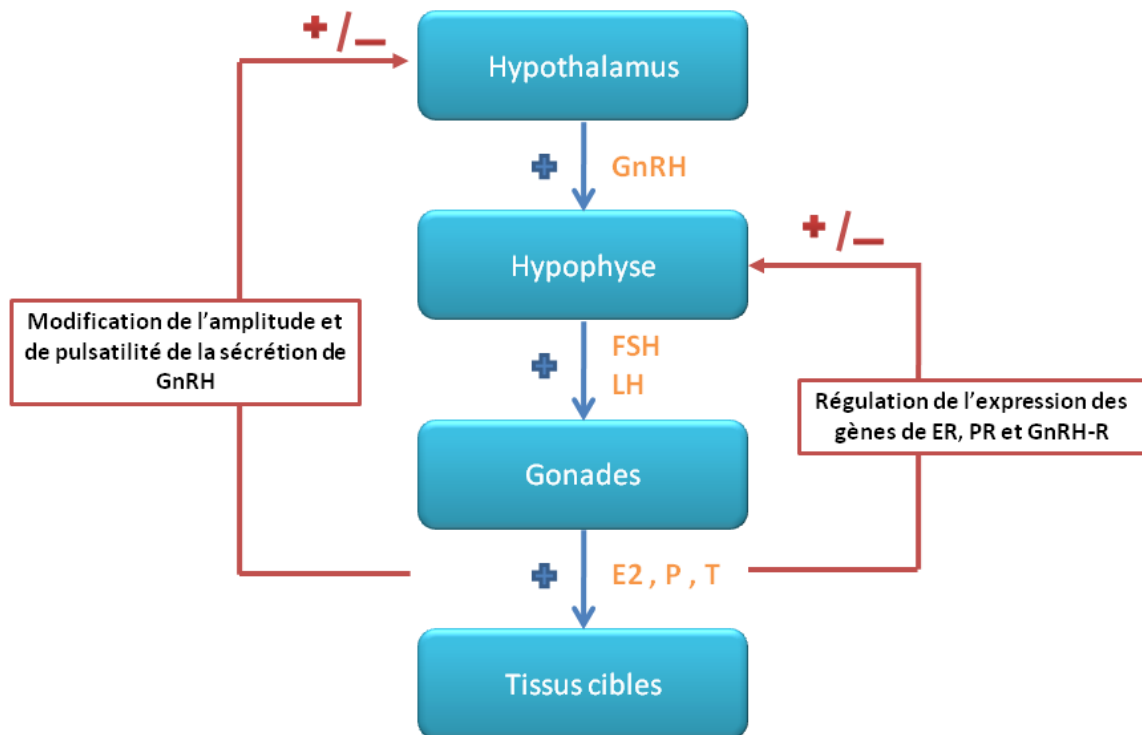


Figure 34 : Schéma de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol (Dupont, 2011)

La régulation de la biosynthèse des stéroïdes hormonaux suit un axe physiologique appelé « axe hypothalamo-hypophyso-gonadique » (**Fig. 35**). L'hypothalamus sécrète par impulsions (toutes les 60 à 90 minutes) une hormone : la gonadolibérine ou GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone). Elle est véhiculée jusqu'à l'hypophyse où elle stimule la sécrétion de deux hormones gonadotrophiques : FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone). Celles-ci activent la gamétogénèse et la sécrétion des hormones stéroïdiennes au niveau ovarien. Les hormones stéroïdiennes agissent au niveau hypophysaire en régulant l'expression des gènes codant pour les récepteurs aux œstrogènes (ER, Estrogen Receptor), à la progestérone (PR, Progesterone Receptor) et à la GnRH (GnRH-R) et au niveau hypothalamique en modifiant l'amplitude et la fréquence de libération de la GnRH (Le Grand, 2009).

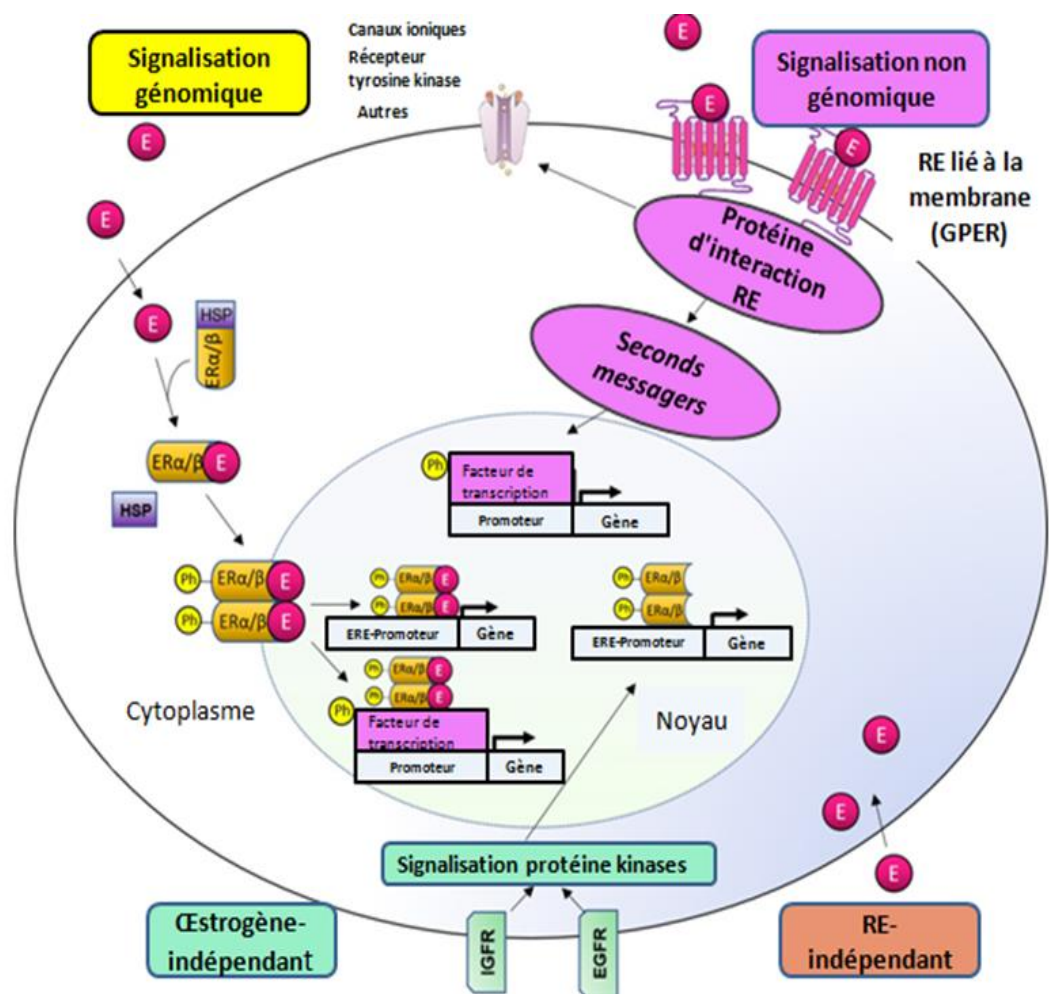


Les flèches bleues correspondent à un rétrocontrôle positif alors que les flèches rouges indiquent que les hormones stéroïdiennes sont capables d'exercer un rétrocontrôle positif ou négatif sur la sécrétion des hormones hypothalamo-hypophysaires. Les hormones sécrétées par les différents organes de cet axe sont notées en orange.

Figure 35: Principales voies de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique (Le Grand, 2009)

## 1.2. Mécanisme d'action d'œstrogènes

En tant qu'hormone stéroïde, les œstrogènes peuvent traverser la membrane plasmique et interagir avec leurs récepteurs spécifiques  $RE\alpha$  et  $RE\beta$  intracellulaires pour exercer des effets directs en se liant ou non à des séquences d'ADN ou indirects en activant les cascades de signalisation intracellulaires via une interaction avec une protéine G membranaire couplé à un récepteur membranaire GPER1 (Protein-Coupled Estrogen Receptor1) (**Fig. 36**) (Fuentes et Silveyra, 2019).



RE: Récepteurs des œstrogènes ; ERE: Eléments de réponse aux œstrogènes ; EGFR: Récepteur du facteur de croissance épidermique ; HSP: Protéine de choc thermique ; IGFR: Récepteurs du facteur de croissance de type insuline

Figure 36: Voies de signalisation génomiques et non génomiques des œstrogènes (Fuentes et Silveyraa, 2019)

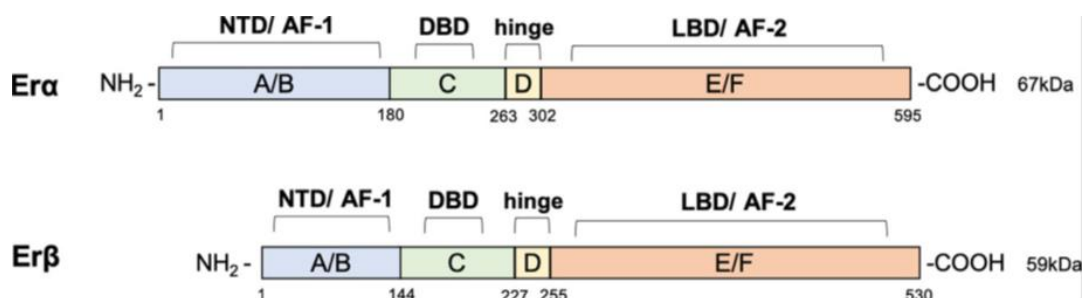
Il existe différents mécanismes de signalisation à médiation œstrogénique. (1) Signalisation génomique directe où les œstrogènes se lient aux RE. Le complexe se dimérise au niveau du noyau en induisant des changements transcriptionnels dans les gènes sensibles aux œstrogènes avec ou sans ERE. (2) Signalisation génomique indirecte : le récepteur lié à la membrane induit des événements cytoplasmiques tels que la modulation des canaux ioniques membranaires, des cascades de second messenger et des facteurs de transcription. (3) ER-indépendant : œstrogènes exercent des effets antioxydants indépendamment des ER. (4) Œstrogènes indépendants : événements génomiques indépendants des ligands (Fuentes et Silveyraa, 2019).

### 1.3. Rôles des œstrogènes

Les œstrogènes sont impliqués dans la régulation de la sécrétion des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, y compris leur propre sécrétion, et contrôlent également les cycles ovarien et utérin. Ils sont aussi responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires à l'approche de la puberté. Après la puberté, ils participent à la progression de la gestation en stimulant la réaction inflammatoire mise en place lors de la naissance et en augmentant la contractilité du myomètre (Williams et al., 2012). Ils sont en effet impliqués également dans de nombreux phénomènes biologiques. Chez la femelle comme chez le mâle, ils sont indispensables pour le développement et le maintien des os (Riggs et al., 2002). Ils sont bénéfiques pour le développement des muscles (Lowe et al., 2010) et après un traumatisme, ils ont un rôle protecteur pour la fonction immunitaire et cardio-vasculaire (Choudhry et Chaudry, 2008). Ils ont un effet athéro protecteur (Darblade et al., 2002), stimulent la réponse immunitaire humorale (Cutolo et al., 2006). Enfin, ils diminuent la lipogenèse et l'apport alimentaire par un contrôle nerveux central sur la sensation de satiété (Green et al., 1992 ; Butera, 2010).

## 2. Récepteurs aux œstrogènes

Le récepteur aux œstrogènes appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires dont la fonction, médiée par l'œstradiol, est l'activation de la transcription de gènes impliqués notamment dans la croissance, la différenciation cellulaire et les fonctions reproductrices. Il existe trois formes de récepteurs aux œstrogènes : ER $\alpha$ , ER $\beta$  et ER $\gamma$ . Les isotypes  $\alpha$  et  $\beta$  sont retrouvés chez toutes les espèces alors que l'isotype  $\gamma$  n'a été identifié que chez certaines espèces de poissons (Fig. 37) (Hawkins et al., 2000 ; Ma et al., 2000; Menuet et al., 2002).



N-terminal (NTD, domaines A/B, AF-1), Domaine de liaison à l'ADN (DBD, domaine C), la charnière (domaine D), la région C-terminale contenant le domaine de liaison au ligand (LBD, domaine E/F, AF-2)

Figure 37: Organisation structurale des récepteurs aux œstrogènes (Fuentes et Silveyra, 2019)



## 2.1. Domaines des récepteurs aux œstrogènes

Les récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ , comme tous les membres de la superfamille des récepteurs nucléaires présentent six domaines structuraux qu'ils ont notés de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale de A à F (Krust et al., 1986). Un ensemble de délétions de ces domaines structuraux a permis d'identifier cinq domaines fonctionnels, les domaines A et B ne présentant pas de fonctions distinctes (Figs. 37 et 38).

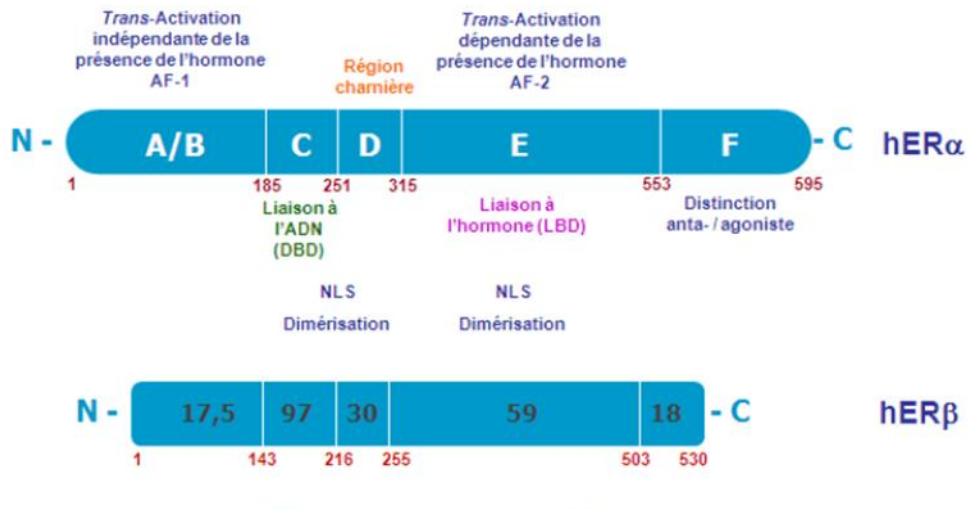


Figure 38: Organisation structurale et fonctionnelle des isotopes  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur aux œstrogènes (Le Grand, 2009)

## 2.2. Rôles des récepteurs

### 2.2.1. Récepteurs aux œstrogènes $\alpha$

Les RE $\alpha$  ont des rôles dans le maintien de la fonction du corps jaune. En effet, l'expression de ces derniers est plus élevée au début et au milieu de la phase lutéale du cycle oestral (Salfen et al., 1999).

### 2.2.2. Récepteurs aux œstrogènes $\beta$

Les E2 agissent comme un facteur lutéolytique via RE $\beta$  au stade lutéal pour entraîner la régression du corps jaune. En effet, la liaison E2- RE $\beta$  est plus élevée au stade lutéal par rapport aux autres stades du cycle œstral. En outre, les RE $\beta$  s'expriment dans les cellules folliculaires primordiales, primaires et secondaires et ceci indique que les E2 jouent un rôle dans les premiers stades de la croissance folliculaire via RE $\beta$  (Berisha et al., 2002).

# **Chapitre 3**

## **Partie expérimentale**

---

## 1. Matériel et méthodes

### 1.1. Matériel biologiques

Notre travail a porté sur une tumeur de l'ovaire (**Fig. 39**) prélevée par un vétérinaire au niveau d'un cabinet privé localisé au niveau de Blida.



Figure 39: Ovaire de la chatte

### 1.2. Méthodes

La technique utilisée est l'immunohistochimie indirecte, définie comme une méthode associant l'histologie et l'immunologie pour visualiser *in situ* un antigène à l'aide d'un anticorps spécifique.

## 2. Protocole de la technique d'histologie

### 2.1. Fixation

La fixation a pour but la conservation des structures tissulaires du prélèvement dans un état aussi proche que possible du vivant.

La tumeur de l'ovaire est placée dans un bocal contenant une solution de fixation, le formol dilué à 10% dans le PBS (Phosphate, Buffer Salin) immédiatement après prélèvement. Puis acheminée au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du Docteur Boutora S. pour être étudié. Au niveau de ce dernier, un examen macroscopique a été réalisé. En suite, un fragment est coupé selon une épaisseur de 3 millimètres est mis en cassette d'histologie portant la référence du prélèvement (**Fig. 40**). Ensuite, cette cassette est immergée de nouveau dans le fixateur de pendant plus de 24h.



Figure 40: Coupe longitudinale de l'ovaire

## **2.2. Inclusion**

### **• Déshydratation et substitution (éclaircissement)**

Les échantillons contenus dans les cassettes d'histologie sont placés dans des bains d'alcools à concentration croissante : 70°, 90°, 95° et 100° dont la durée de chaque bain est la suivante :

- 1<sup>er</sup> Bain → 30 min.
- 2<sup>ème</sup> Bain → 30 min.
- 3<sup>ème</sup> Bain → 30 min.
- 4<sup>ème</sup> Bain → 30 min.
- 5<sup>ème</sup> Bain → 30 min.
- 6<sup>ème</sup> Bain → 60 min.
- 7<sup>ème</sup> Bain → 60 min.

Par la suite, les échantillons passés dans trois bains de xylène pour subir l'éclaircissement. La durée dans chaque bain est de 1h.

Les échantillons récupérés du dernier bain de xylène sont plongés dans des bains de paraffine à 56°C. La durée dans chaque bain de paraffine est la suivante :

- 1<sup>er</sup> Bain → 30 min.
- 2<sup>ème</sup> Bain → 30 min.
- 3<sup>ème</sup> Bain → 60 min.

## **2.3. Confection des blocs de paraffine**

Les étapes de la confection des blocs de paraffine consiste à :

- ✓ Déposer et centrer le prélèvement au fond du moule métallique contenant déjà la paraffine fondue.
- ✓ Une autre quantité de paraffine liquide est rajoutée dans le moule métallique contenant le prélèvement.
- ✓ Déposer ensuite la cassette correspondante au prélèvement sur le moule métallique.

Le bloc, ainsi constitué, est refroidi rapidement sur une plaque réfrigérée pendant environ 15 minutes, pour faciliter le démoulage.

Après refroidissement et solidification de la paraffine, le bloc de prélèvement est séparé du moule métallique (**Fig. 41**).



Figure 41: Bloc de paraffine confectionné

## 2.4. Réalisation et étalement des coupes

### • Réalisation des coupes

Avant de réaliser les coupes, on a reporté les références des cassettes sur les lames de verre d'histologie à l'aide d'un crayon (**Fig. 42**). Ensuite, le prélèvement est coupé au microtome avec une épaisseur de coupe de 5  $\mu\text{m}$ .



Figure 42: Microtome de marque LEICA

### • Etallement des coupes

Afin d'éviter la formation de plis, les coupes sélectionnées sont déposées délicatement dans un bain-marie (42°C) (**Fig. 43**) et sont récupérées sur deux types de lames, des lames d'histologie pour une étude histologique afin de déterminer le type de tumeurs et des lames silanisées de type «Super Frost plus» pour une étude immunohistochimique pour mettre en évidence les récepteurs aux œstrogènes.



Figure 43: Bain-marie de marque Première

Enfin, les lames sont séchées à l'étuve (60°C) pendant 2 heures pour être utilisées en immunohistochimie (**Fig. 44**).



Figure 44: Etuve de marque Jouan

## 3. Technique d'immunohistochimie

### 3.1. Principe

L'immunohistochimie est basée sur l'affinité antigène-anticorps. Son but est de mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques nucléaires ou membranaires, spécifiques à un type ou à une fonction cellulaire, à l'aide d'anticorps dirigés contre cette protéine aux propriétés antigènes (**Fig. 45**).

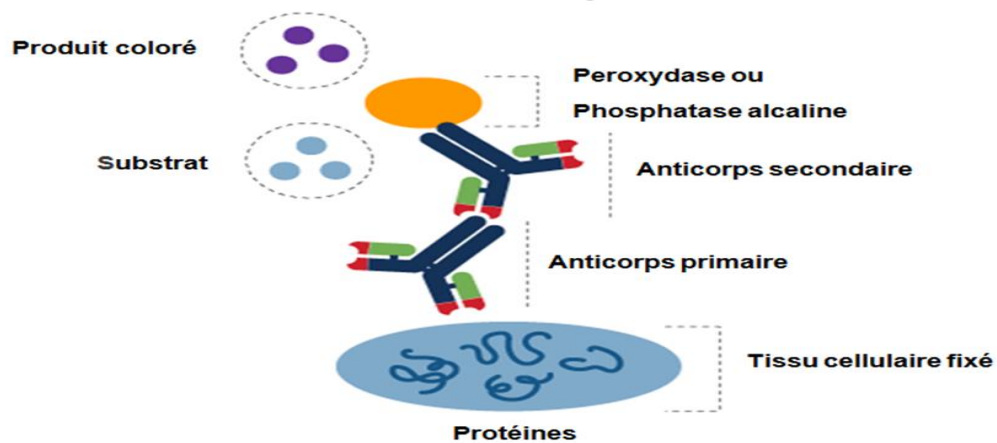


Figure 45: Représentation schématique du principe de la technique d'immunohistochimie

### 3.2. Protocole d'immunohistochimie

Les étapes de la technique immunohistochimie pour visualiser les récepteurs d'œstrogènes sont les suivantes :

- Première étape : Préparation des prélèvements par la technique d'histologie précédemment décrit (voir 2. Protocole de la technique d'histologie).
- Deuxième étape : Technique d'immunohistochimie proprement dite.

Afin de déterminer les étapes du protocole d'immunohistochimie utilisé pour visualiser les récepteurs aux œstrogènes, nous avons fait une synthèse bibliographique de la partie méthodes des travaux ayant mis en évidence ces récepteurs (**Tab. 1**).

Tableau 1 : Synthèse bibliographique des étapes de la technique d'immunohistochimie pour la mise en évidence des récepteurs aux œstrogènes

Références bibliographiques	Démasquage antigénique	Blocage les peroxydases endogènes	Ac primaire (Ac I)	Blocage site non spécifique
Gómora et al . (2018)	-Cocotte minute sous pression à 110 °C - 10 min	- peroxyde d'hydrogène à 3%	-anti-ER, (Santa Cruz Biotechnology, Inc). -Dilution 1/100 - nuit à 4 °C	- anti-lapin (Biocare Medical)
Munstedt et al. (2000)	-Un tampon citrate 0,1 M -Micro-onde -Pendant 5min		-ER monoclonal(DAKO) -Dilution 1/50 - 30 min à T° ambiante	-Anti souris polyclonal - 30 min à T° ambiante
El-Sharkawy et al. (2018)	- Un tampon de citrate 0.01mol/l -micro-ondes - 10min	- peroxyde d'hydrogène à 3% - 30 min	-ER- $\alpha$ monoclonale (clone 1D5) - nuit à 4 °C	-anti moussebiotinylée du cheval -Pendant 30 min T° ambiante
Shen et al. (2017)	- Acide citrique (pH 6,0) - 20 min	- 10% de sérum fœtal de veau -20 min	-ER monoclonal (Dako) -Dilution 1/200 - pendant 1 h à T° ambiante	- Anti souris (Dako) - 30 minutes
Vang et al. (2006)	-tampon citrate 10 mM (pH 6,0) -micro-ondes, - 8 min	-3% de peroxyde d'hydrogène - 10 min à 371 °C	-ER anticorps monoclonaux - Dilution 1/500 - 30 min à T° ambiante	-CC1 prédilué (Ventana) - 30 min 951°C
Shen et al. (2017)	- Acide citrique (pH 6,0) - 20 minutes.	-10% de sérum de veau fœtal - 20 minutes.	-ER anticorps monoclonal (Dako) -Dilution 1/200 - 1 heure à T° ambiante	-Antisouris (Dako) - 30 minutes.

- Les coupes sont déparaffinées dans deux bains de xylène pendant 10 min. pour chaque bains et réhydratées dans deux bains d'alcool absolu pendant 5 min. (**Fig. 46**).

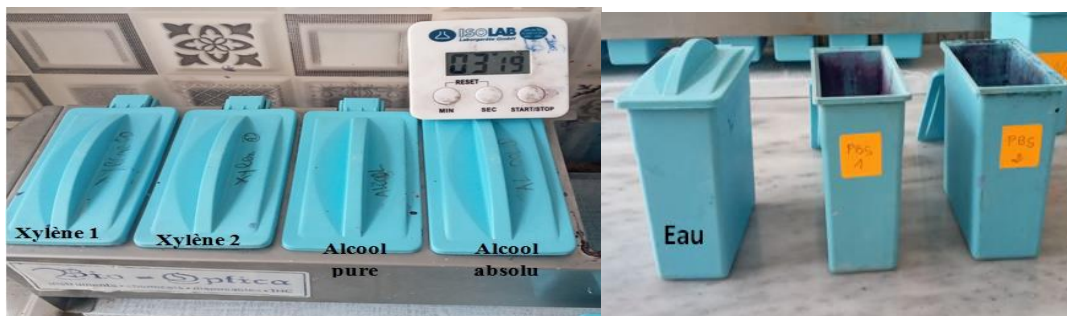


Figure 45: Batterie de bains de déparaffinage et réhydratation



- Démasquage des sites antigénique avec une solution tampon citratée (pH=6) au bain marie pendant 40 min à 97°C (**Fig. 47 A**) puis refroidissement à température ambiante pendant 20 min (**Fig. 47 B**).

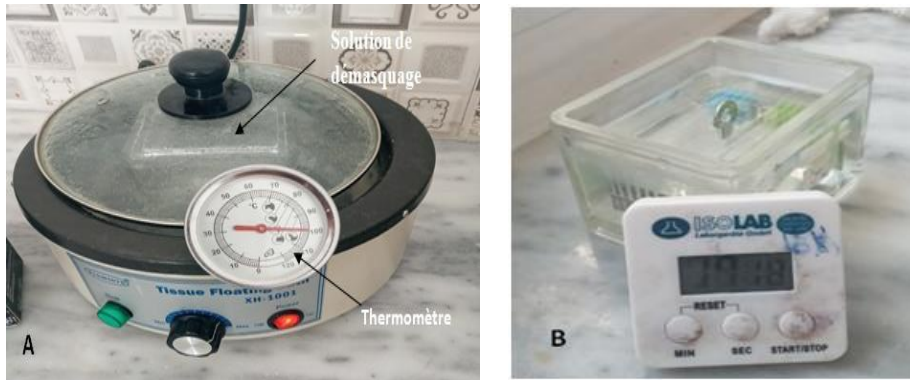


Figure 46 : Démasquage au bain marie (A) et refroidissement à température ambiante (B)

- Rinçage 2 fois au PBS pendant 5 min. (**Fig. 48**).



Figure 47: Bains de PBS pour le rinçage

- Blocage des peroxydases endogènes par le peroxyde d'hydrogène à 3% pendant 5 min à température ambiante (**Fig. 49**).



Figure 48 : Blocage des peroxydases endogènes

- Rinçage deux fois au PBS pendant 5 min.
- Les coupes sont entourées avec une résine hydrophobe et placées dans une chambre humide (**Figs. 50 et 51**).



Figure 49: Résine hydrophobe



Figure 50: Chambre humide

- Blocage des sites non spécifiques au sérum de cheval (réactif jaune du kit Vectastain) pendant 30 min (**Fig. 52**).



Figure 51: Flaçon contenant le sérum du cheval

- Incubation de l'anticorps primaire du lapin (Ac I) anti-récepteur de l'œstrogène  $\alpha$  (c-311, Santa Cruz biotechnologie) (**Figs. 53 et 54**) pendant une nuit à 4°C avec une dilution de 1/50.

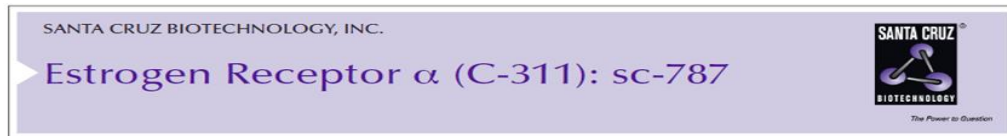


Figure 52 : Référence de l'anticorps primaire anti-récepteur de l'œstrogène  $\alpha$

**APPLICATIONS**

Estrogen Receptor  $\alpha$  (C-311) is recommended for detection of Estrogen Receptor  $\alpha$  of mouse, rat and human origin by Western Blotting (starting dilution 1:200, dilution range 1:100-1:1000), immunoprecipitation [1-2  $\mu$ g per 100-500  $\mu$ g of total protein (1 ml of cell lysate)], immunofluorescence (starting dilution 1:50, dilution range 1:50-1:500) and immunohistochemistry (including paraffin-embedded sections) (starting dilution 1:50, dilution range 1:50-1:500). ER $\alpha$  (C-311) is also recommended for detection of ER $\alpha$  in additional species, including bovine.

Estrogen Receptor  $\alpha$  (C-311) is also recommended for detection of Estrogen Receptor  $\alpha$  in additional species, including bovine.

Suitable for use as control antibody for Estrogen Receptor  $\alpha$  siRNA (h): sc-29305, Estrogen Receptor  $\alpha$  siRNA (m): sc-29306, Estrogen Receptor  $\alpha$  siRNA (r): sc-45949, Estrogen Receptor  $\alpha$  shRNA Plasmid (h): sc-29305-SH, Estrogen Receptor  $\alpha$  shRNA Plasmid (m): sc-29306-SH, Estrogen Receptor  $\alpha$  shRNA Plasmid (r): sc-45949-SH, Estrogen Receptor  $\alpha$  shRNA (h) Lentiviral Particles: sc-29305-V, Estrogen Receptor  $\alpha$  shRNA (m) Lentiviral Particles: sc-29306-V and Estrogen Receptor  $\alpha$  shRNA (r) Lentiviral Particles: sc-45949-V.

Estrogen Receptor  $\alpha$  (C-311) X TransCruz antibody is recommended for Gel Supershift and ChIP applications.

Molecular Weight of Estrogen Receptor  $\alpha$  long isoform: 66 kDa.  
Molecular Weight of Estrogen Receptor  $\alpha$  short isoform: 54 kDa.  
Molecular Weight of ER46: 48 kDa.  
Molecular Weight of ER36: 36 kDa.

Figure 53 : Fiche technique de l'anticorps primaire anti-récepteur de l'œstrogène  $\alpha$

**Protocol de préparation de la dilution de l'anticorps primaire**

- Sur chaque prélèvement, on ajoute 60  $\mu$ l Ac I
- Sachant qu'on a au total deux prélèvements et donc le volume final est de 120  $\mu$ l
- On préleve un volume d'Ac I selon les étapes suivantes pour obtenir une dilution 1/50  
1  $\mu$ l Ac I+49  $\mu$ l PBS
- Pour un volume final de 150  $\mu$ l  $\rightarrow$  3  $\mu$ l Ac I+147 PBS

- Rinçage PBS (x2) pendant 3 min.
- Application d'un anticorps secondaire anti-lapin (réactif bleu du kit Vectastain) pendant 30 min (**Fig. 55**).



Figure 54: Flaçon contenant l'anticorps secondaire anti-lapin

- Rinçage PBS (x2) pendant 3 min.
- Application du complexe streptavidine-peroxydase ABC (réactif gris du kit vectastain) (**Fig. 56**) pour amplification du signal pendant 30 min à température ambiante.



Figure 55 : Flaçon contenant le complexe streptavidine-peroxydase

- Rinçage PBS (x2) pendant 3 min.
- Pour la visualisation de la réaction anticorps-antigène, on utilise un chromogène de type 2,3 diaminobinzidine (DAB).
- Pour la préparation du DAB, on prélève 1 ml du substrat DAB et on ajoute deux gouttes de chromogène DAB (**Fig. 57**).



Figure 56: Flaçons contenant le chromogène diaminobinzidine et son substrat

- Enlever le PBS et déposer 60  $\mu$ l de la solution préparé dans chaque coupe pendant 5min et puis le contrôle de l'immunomarquage est réalisé sous microscope photonique.
- Rinçage à l'eau distillée.
- Contre coloration à l'hématoxiline.
- Rinçage à l'eau du robinet.
- Déshydratation des lames dans des bains d'alcool à concentration croissante (70, 96 et 100°) et éclaircit dans le xylène.
- Montage des lames avec une goutte de liquide de montage «Eukitt» (**Fig. 58**).



Figure 57: Lames montées

- Les lames montées sont séchées à l'air puis observées au microscope photonique à l'aide d'une caméra reliée à l'ordinateur.

## **Résultats et discussion**

---

### 1. Aspect histologique de la tumeur ovarienne de la chatte

L'étude histologique de la tumeur ovarienne de la chatte met en évidence une prolifération tumorale faite de cellules épithéliales disposées en lobules et en formations canalaire (Fig. 58). 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.

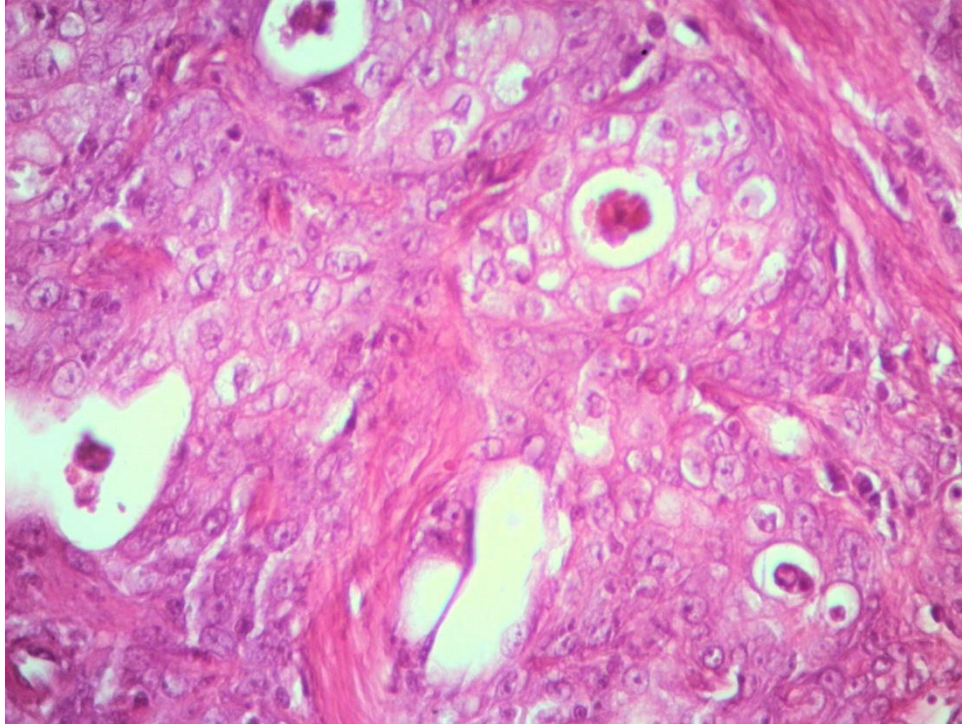


Figure 58 : Histologie de la tumeur ovarienne présentant des cellules épithéliales disposées en lobules et en formations canalaire. Coloration H & E (x40)

La différenciation glandulaire est marquée par la présence de lumière glandulaire comprenant un matériel éosinophile intra-luminale mêlé des cellules tumorales desquamées.

Le stroma est grêle et se résume, par endroits, à une simple vascularisation (Fig. 59).

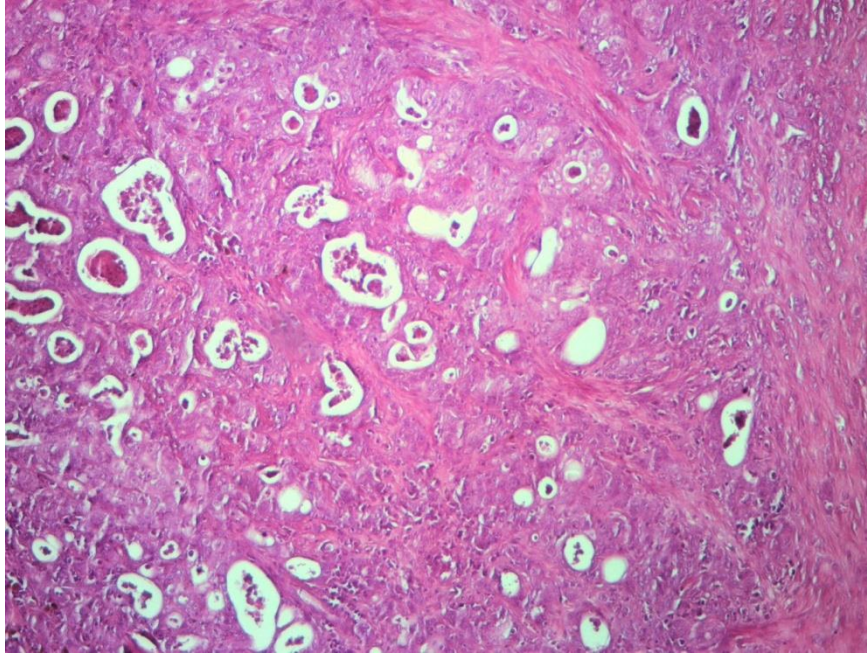


Figure 59 : Histologie d'une tumeur ovarienne présentant un stroma grêle.  
Coloration H & E (x10)

En périphérie de la lésion, on note la présence de cellules tumorales dédifférenciées, de plus petite taille, accompagnées d'un stroma dense et fibreux (**Fig. 60**).

Le parenchyme périphérique en dehors de la lésion tumorale est constitué d'un parenchyme comportant des cordons de Billroth associées à des travées conjonctives et à des follicules lymphoïdes ; le tout limité par une capsule conjonctivo-vasculaire (**Fig. 60**).

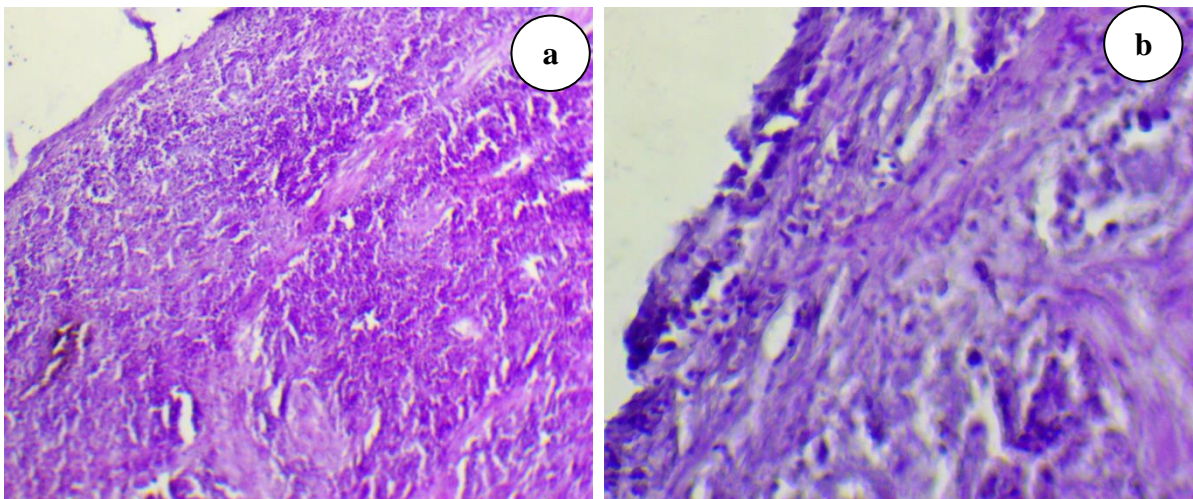


Figure 60 : Histologie de la périphérie de la tumeur ovarienne présentant des cellules tumorales dédifférenciées, de plus petite taille, accompagnées d'un stroma dense et fibreux.  
Coloration H & E. a : x10, b : x40



Il s'y associe des foyers d'apoplexie et de dépôt d'hémosiderine plus en rapport avec un parenchyme splénique. Il n'a pas été retrouvé de structure ovarienne.

**Conclusion :** 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 aux oestrogènes au niveau de la tumeur ovarienne**

L'examen immunohistochimique met en évidence un marquage positif de la lésion tumorale aux récepteurs aux oestrogènes. Ce marquage est localisé au niveau nucléaire de quelques cellules tumorales (**Fig. 61**).

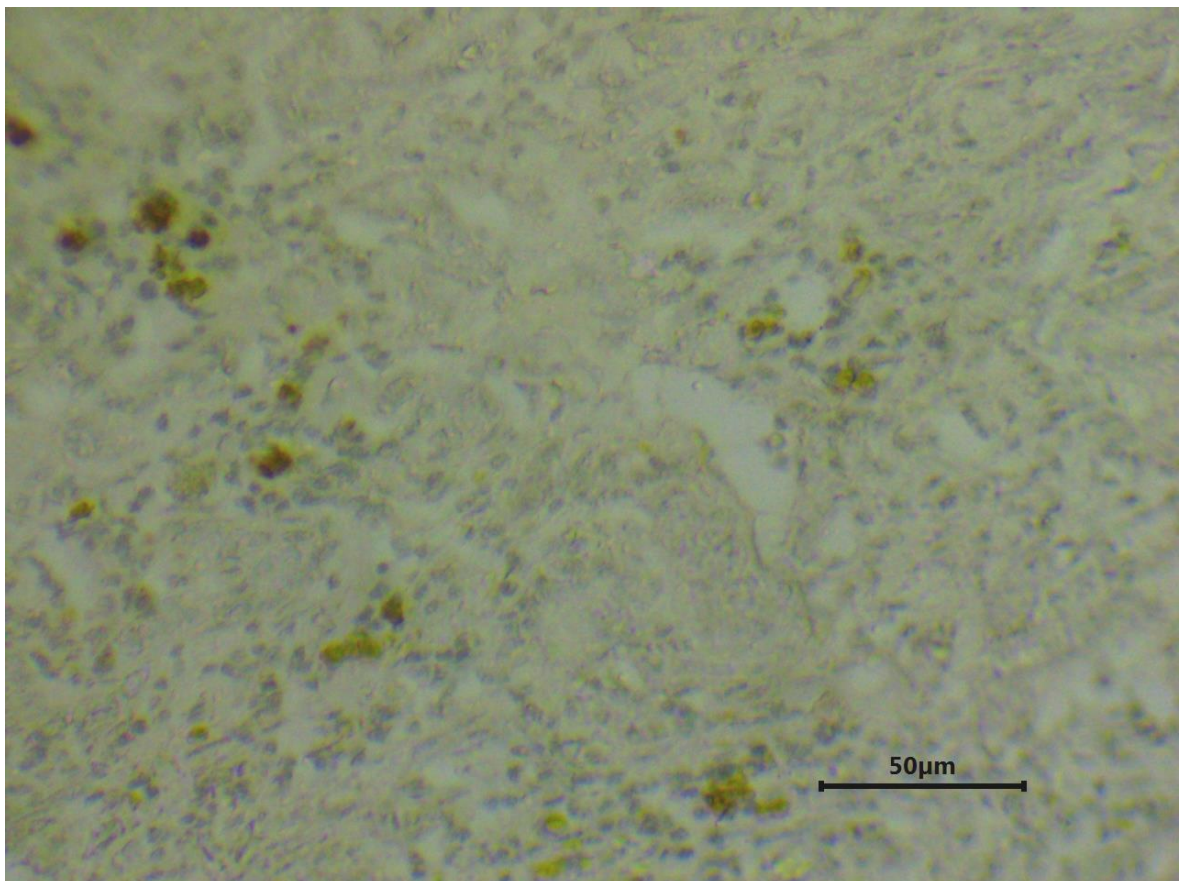


Figure 61 : Immunolocalisation des récepteurs aux oestrogènes au niveau des cellules de la métastase splénique d'un adénocarcinome peu à moyennement différencié

A notre connaissance, nous n'avons pas trouvé de travaux sur l'immunolocalisation des récepteurs aux oestrogènes au niveau des tumeurs ovariennes chez les chattes domestiques. Par conséquent, la discussion des résultats obtenus est basée sur les travaux ayant porté sur l'immunomarquage des récepteurs aux oestrogènes sur les différentes tumeurs à localisation ovarienne chez la femme (**Tab. 2**).

Tableau 2 : Immunolocalisation des récepteurs aux oestrogènes au niveau des tumeurs ovariennes chez la femme

Références bibliographiques	Age (ans)	Type de tumeur	Localisation des récepteurs
Munstedt et al. (2000)	61-63	Tumeurs épithéliales (séreuse de haut et de bas grade, carcinome mucineux, endométrioïde, cellules claires)	Nucléaire
Kruchten et al. (2015)	30-84		Cytoplasmique
Shen et al. (2017)	22-79		Nucléaire Cytoplasmique
Blanco et al. (2017)	-		Cellules stromales
Gómora et al. (2018)	-		Noyau des cellules épithéliales
Toprak et al. (2021)	29-91		Tissulaire
Issa et al. (2009)	-	Tumeurs épithéliales (séreuse, endométrioïde)	Tissulaire
El-Sharkawy et al. (2018)	24-71		Nucléaire
Voutsadakis (2016)	-	Tumeur séreuse de haut grade	Nucléaire
Lindgren et al. (2002)	20-39	Tumeurs épithéliales (séreuse, borderline)	Tissulaire

Munstedt et al. (2000) ont rapportés des pourcentages de chaque type de tumeurs épithéliales chez la femme : séreux (63,2%), mucineux (7,5%), endométrioïde (14,2%), cellules claires (9,4%) avec un immunomarquage nucléaire dans la tumeur épithéliale séreuse. Dans ces types de tumeurs épithéliales, Shen et al. (2017) ont observé une expression cytoplasmique et nucléaire des récepteurs aux oestrogènes.

Voutsadakis (2016) a trouvé dans son travail de recherches 81% de tumeurs séreuses de haut grade avec une positivité des RE dans 39% de carcinomes séreux.

Blanco et al. (2017) observé l'immunomarquage des récepteurs aux oestrogènes dans les cellules stromales (30 cas carcinome séreux, 11 cas carcinome endométriode, 5 cas carcinome à cellules claires et 1 cas carcinome mucineux).

Les travaux de Gomora et al. (2018) ont montrés que l'incidence des tumeurs épithéliales ovariennes varie selon le sous-type histologique : 36% de carcinome séreux de haut grade, 36% endométriode, 11% mucineux et 17% de carcinome séreux de bas grade. Les résultats d'immunomarquage des RE sont nucléaires et leurs fréquences d'expression varient selon le sous-type histologique avec une fréquence significativement plus élevée pour les carcinomes endométriodes que pour les carcinomes séreux de haut grade.

# **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 aux oestrogènes. Ce marquage est localisé au niveau nucléaire de quelques cellules tumorales.

## **Références bibliographiques**

---

- Aletti, G. D., Carinelli, S. Histopathology of gynaecological cancers. In: Essentials for Clinicians : Gynaecological Tumours. Andreas du Bois, Marcia Hall, Christina C Fotopoulou, 2017, pp.1-6.
- Banco, B.; Ferrari, R.; Stefanello, D.; Groppetti, D.; Pecile, A.; Faverzani, S.; Longo, M.; Zani, D. D.; Ravasio, G.; Caniatti, M.; and Grieco, V. Ovarian Embryonal Carcinoma in a Dog. *J Comp Path*, 2017, 157, 291-295.
- Barillier, H (2007). La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France.Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques. Université de Caen, p. 213.
- Bats, A. S.; Barranger, E. Mise au point sur les cancers de l’ovaire. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2008, 37, 64-68.
- Berisha, B.; Pfaffl, M. W.; Schams, D. Expression of estrogen and progesterone receptors in the bovine ovary during estrous cycle and pregnancy. *Endocrine*, 2002, 17, 207–214.
- Bigliardi, E.; Parma, P.; Peressotti, P.; Lorenzi, L.; Wohlsein, P.; Passeri, B.; Jottini, S.; Cantoni, A. M. Clinical, genetic, and pathological features of male pseudohermaphroditism in dog. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2011, 9, 1-7.
- Blanc B, Gamerre M, Martin P.M., Jouve M.P., Thomas M. et Serment H., Tumeurs non endocrines de l’ovaire. *Encyc Med Chir (Paris, France) : Gynecologie 680 B10*, 11-1985, pp.22.
- Blanco, J. Z. L.; Elisabetta, K.; Morrison, C. J.; Talbott, A. B.; Sehdev, A. S.; Kurman, R. J. Steroid hormone synthesis by the ovarianstroma surrounding epithelial ovarian tumors:a potential mechanism in ovariantumorogenesis. *Modern Pathology*, 2017, 30, 563–576.
- Butera, P. C. Estradiol and the control of food intake. *Physiol Behav*, 2010, 99, 175-180.
- Carter, J. S.; Levi, S.; Downs, J. r. Ovarian cancer tests and treatment. *The female patient*, 2011, 36, 30-35.
- Chalmey, C(2013). Exposition néonatale aux oestrogènes : effets sur leur métabolisme, le développement ovarien et la fonction de reproduction chez la ratte. THÈSE : Sciences agricoles. : Université Rennes 1, 294.
- Chen, V. W.; Ruiz, B.; Killeen, J. L.; Coté, T. R.; Wu, X.C.; Correa, C. N.; and Howe, H. L. Pathology and Classification of Ovarian Tumors. *Supplement to Cancer*, 2003, 97, 2631-2642.

Choudhry, M. A.; Chaudry, I. H. 17beta-Estradiol: a novel hormone for improving immune and cardiovascular responses following trauma-hemorrhage. *J Leukoc Biol*, 2008, 83, 518-522.

Clermont, Y. Lalli, M. Makkai, B, Z .Appareil génital féminin. Atlas d'histologie en microscopie optique. url: [http://audilabe.bmed.mcgill.ca/HA/html/frs\\_10\\_F.html](http://audilabe.bmed.mcgill.ca/HA/html/frs_10_F.html) (page consultée le 27/06/2022).

Cui, J.; Shen, Y.; Li, R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. *Trends Mol Med*, 2013, 19, 197-209.

Cutolo, M.; Capellino, S.; Sulli, A.; Seriola, B.; Secchi, M. E.; Villaggio, B. and Straub, R. H. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* , 2006, 1089, 538-547.

Damarey, B.; Farine, M.O.; Vinatier, D.; Collinet, P.; Lucot, J.P.; Kerdraon, O.; et Poncelet, E. Tératomes ovariens matures et immatures : caractéristiques en échographie, TDM et IRM. *J Radiol*, 2010, 91, 27-36.

Darblade, B.; Pendaries, C.; Krust, A.; Dupont, S.; Fouque, M. J.; Rami, J.; Chambon, P.; Bayard, F. Arnal, J. F. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the alpha-,but not  $\beta$ , estrogen receptor. *Circ Res*, 2002, 90,413-419.

Devoe, R. Amphibian and Reptilian Anatomy and Physiology. In: *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians*. 3ème Ed. Elsevier Health Sciences, 2015, pp. 542-563.

Dupont V., (2011). Signalisation par les récepteurs des œstrogènes: mécanismes de reconnaissance de l'ADN et nouvelles approches pharmacologiques d'inhibition. Thèse de doctorat : biochimie, Université de Montréal, France. p. 332.

El-Sharkawy, S. L.; Abd-Aal, W. E.; Talaat S. M.; Sharaf H. A.; Hareedy, A. A.; Bakeer, R. M. Expression of estrogen receptors in epithelial ovarian carcinoma. *Journal of The Arab Society for Medical*, 2018, 13, 71-78.

Falck, B. Site of production of oestrogen in rat ovary as studied in micro-transplants. *Acta Physiologica and Scandinavica*, 1959, 47, 1-101.

Flicek, K.T.; VanBuren, W.; Dudiak, K.; Lahkman, Y.; Chen, L.W.; Butler, K.; Menias, C.O. Borderline epithelial ovarian tumors: what the radiologist should know. *Abdominal Radiology*, 2021, 46, 2350-2366.

Fuentes, N.; Silveyra, P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 2019, 116, 135-170.



Fujita, F.; Eguchi, S.; Takatsuki, M.; Kobayashi, K.; Kanetaka, K.; Ito, M.; Abec, K.; Kurokia, T. A recurrent granulosa cell tumor of the ovary 25 years after the initial diagnosis: A case report. *Int J Surg Case Rep*, 2015, pp.1-4.

Gelbergan, H. B.; McEntee, D. K.; Feline Ovarian Neoplasms. *Vet. Pathol*, 1985, 22, 572-576.

Getty, R. Sisson and Grossman's *The Anatomy of the Domestic Animals*. 5ème édition : Saunders, 1975, pp. 2095.

Gómora, J. M.; Vásquez, F. M.; Pedernera, E. Montiel, D. P.; Basave, H. L.; Villa, A. R.; Martínez, A. H.; Mena, E. Mendez, C. Sexual steroid hormone receptors profiles of ovarian carcinoma in Mexican women. *Endocrine Connections*, 2018, 7, 1006–1012.

Green, D. A.; Brink, D. R.; Bauer, M. L.; Wester, T. J. Estradiol-17  $\beta$  effects on lipid metabolism of adipose tissue in nutritionally induced lean and obese ovariectomized ewes. *J Anim Sci*, 1992, 70, 2120-2129.

Hawkins, M. B.; Thornton, J. W.; Crews, D.; Skipper, J. K.; Dotte, A.; Thomas, P. Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97, 10751-10756.

Heffner, J. L. *La reproduction humaine*. 1ère Ed. Paris: De Boeck Université, 2003, pp.123.

Hirst, J., Crow, J., Godwin, A. Ovarian Cancer Genetics: Subtypes and Risk Factors. In: *Ovarian Cancer - From Pathogenesis to Treatment*. London: BoD – Books on Demand, 2018, pp.3-38.

Hoffman, L. B., Schorge, J. O., Bradshaw, K. D., Halvorson, M. L., Schaffer, J. L., Corton, M. M. *Williams Gynecology*. 3ème édition : Éditeur McGraw-Hill Education, 2016, pp. 1408.

Issa, R. M.; Lebeau, A. Grob, T. Holst, F.; Moch, H.; Terracciano, L.; Choschzick, M.; Sauter, G.; Simon, R. Estrogen receptor gene amplification occurs rarely in ovarian cancer, *Modern Pathology*, 2009, 22, 191–196.

Just, A.P.; Borghese, B.; Alexandre, J. Classification des carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire. *Correspondances en Onco-Théranostic*, 2015, 4, 140-148.

Kataria, S.P.; Rattan, K.N.; Lal, S.; Kumar, S; Singh, G.; and Rattan, A. Giant Mucinous Cystadenoma in Adolescent – A Rare Case Report. *Journal of Case Reports and Studies*, 2016, 4, 2348-9820.

Kim, Y.; Lee, I.O.; Chung, J. E. Incidental finding of a Sertoli-Leydig cell tumor in a postmenopausal woman with complex endometrial hyperplasia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2018, 7, 4279-4281.

Kruchten, M.V. ; der Marel, P.V. ; Munck,L.D. ; Hollema,H. ; Arts,H. ; Bosscha, Elisabeth de Vries,H.T. ; Hospers, G. ; Reyners , A. Hormone receptors as a marker of poor survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2015, 138,634–639.

Krust, A.; Green, S.; Argos, P.; Kumar, V.; Walter, P.; Bornert, J. M.; Chambon, P. The chicken oestrogen receptor sequence: homology with v-erbA and the Human oestrogen and glucocorticoid receptors. *EMBO J*, 1986, 5, 891-897.

Kyung, M.S.; Choi, J.S.; Hong, S.H.; Kim, H.S. Elevated CA 19-9 levels in mature cystic teratoma of the ovary. *Int J Biol Markers*, 2009, 24, 52-56.

Le Grand A., (2009). Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes : Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein .thèse de doctorat : Biochimie, Université de Bretagne Sud, Français. p. 315.

Lee, Y.; You, Y. J.; Choi, C. H.; Kim, B. J.; Bae, D. S.; Lee, J.H. A CASE OF GROWING TERATOMA SYNDROME IN MIXED GERM CELL TUMORS OF THE OVARY. *J Obstet Gynecol*, 2012, 55, 123-126.

Leivo, M. Z.; Elson, P. J.; Tacha, D. E.; Delahunt, B.; Hansel, D. E. A combination of p40, GATA-3 and uroplakin II shows utility. In: the diagnosis and prognosis of muscle-invasive urothelial carcinoma.*Pathology*, 2016, pp.1-7.

Lesbouyries, G. Reproduction des mammifères domestiques. Université de Cornell : Vigot, 1949, pp.712.

Lindgren, P.R.; Backstrom T.; Cajander S.; Dambe,r M.G.; Mahlck, C.G.; Zhu, D.; Olofsson, J. I. The pattern of estradiol and progesterone differs in serum and tissue of benign and malignant ovarian tumors. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOG*, 2002, 21, 583-589.

Lombaerts, M.; Wezel, T. v.; Philippo, K.; Dierssen, J. W. F.; Zimmerman, R. M. E.; Oosting, J.; Eijk, R. V.; Eilers, P. H.; Water, B. V.; Cornelisse, C. J.; Jansen, A. M. C. E-cadherin transcriptional downregulation by promoter methylation but not mutation is related to epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cell lines. *Br J Cancer*, 2006, 94, 661-671.

Lowe, D. A.; Baltgalvis, K. A.; Greising, S. M. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev*, 2010, 38, 61-67.

Ma, C. H.; Dong, K. W.; Yu, K. L. cDNA cloning and expression of a novel estrogen Receptor  $\beta$ -subtype in goldfish (*Carassius auratus*). *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1490, 145-152.

Mahjoor, A. A.; Nili, H. Studies on incidence and pathology of neoplasms of reproductive system of cull laying. Archives of Razi Institute, 2006, 61, 149-157.

Marieb, E. Hohen, k. Le système génital .In : Anatomie et physiologie humaines, 9ème ed.France :Pearson Education,2014,pp .1203-1250

McEachern, J.; Butcher, M.; Burbridge, B.; Zhu, Y. Adenoma Malignum Detected on a Trauma CT. Radiology Case, 2013, 7, 22-28.

Mecherouk, C (2020). Contribution à l'étude des tumeurs ovariennes chez la femme. Mémoire de fin d'étude : Biologie et Physiologie de la Reproduction. Blida : Université Blida 1, p. 70.

Menuet, A.; Pellegrini, E.; Anglade, I.; Blaise, O.; Laudet, V.; Kah, O.; Pakdel, F. Molecular characterization of three estrogen receptor forms in zebrafish: Binding characteristics, transactivation properties, and tissue distributions. Biol Reprod, 2002, 66, 1881-1892.

Mimouni, P., Dumon, C. VADE-MECUM de pathologies de la reproduction chez le chien. Ed. Med'com, 2005, pp. 219.

Munstedt, K. ; Steen, J. ; Knauf, G. A. ; Buch, T. ; Georgi, R. V. Franke, F. E. Steroid Hormone Receptors and Long Term Survival in Invasive Ovarian Cancer. CANCER, 2000,89, 1783- 1791.

Nguyen, S.H., Manuel d'anatomie et de physiologie. 3ème Ed. Paris: Lamarre, 2005, pp. 350.

Nicolas, L. Laboratoire d'histologie et d'embryologie. La trompe de Fallope. url: <https://histologie.univ-nantes.fr/la-trompe-de-fallope/> (page consultée le 01/07/2022).

Nielsen, S.W.; Miswrp, W.; Mcentee, K.: Tumors of the ovary. In; Internationa Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. Bull WHO, 1976, 53, 203-215.

Pirsona, L.; Humbletb, Y.; Moutinho, I. F. C.; Galantc, C.; Maiterd, D. Tumeurs de Krukenberg, métastases ostéoblastiques et élévation du taux de parathormone: cas clinique et revue de la littérature. ONCOLOGIE, 2017, 136, 211-219.

Rago, V.; Romeo, F.; Giordano, F.; Maggiolini, M.; Carpino, A. Identification of the estrogen receptor GPER in neoplastic and non-neoplastic human testes. Reproductive Biology and Endocrinology, 2011, 9, 1-8.

Ray-Coquard, I. Cancers de l'ovaire. Centre Léon Bérard (Lyon) : oncologue médical, 2018, pp.38.

Reid, B.M.; Permuth, J. B.; Sellers, T. A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*, 2017, 14, 9-32.

Reitere, D.; Mašinška, M.; Lidak, L.; Franckevi, I.; Baurovska, I.; Apine, I. Bilateral ovarian fibromas in a 15-year-old primary amenorrhea patient: a case report. *Radiology Case Reports*, 2022, 17, 368 – 372.

Riggs, B. L.; Khosla, S.; Melton, L. J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*, 2002, 23, 279-302.

Saenz, J.; Rodriguez, J.; Beltran, M.; Medina, M.; Pareja, R. Unclassified Mixed Germ Cell-Sex Cord-Stromal Tumor of the Ovary: An Unusual Case Report. *Cureus*, 2020, 12.

Salfen, B. E.; Cresswell, J. R.; Xu, Z. Z.; Bao, B.; Garverick, H. A. Effects of the presence of a dominant follicle and exogenous oestradiol on the duration of the luteal phase of the bovine oestrous cycle. *J Reprod Fertil*, 1999, 115, 15-21.

Seidman, J. D.; Mehrotra, A. Benign ovarian serous tumors: a re-evaluation and proposed reclassification of serous "cystadenomas" and "cystadenofibromas". *Gynecol Oncol*, 2005, 96, 395-401.

Seles, F. M.; Revathy, M.; Kanchana, M.P. Steroid cell tumour of the ovary: a case report with review of literature. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2018, 7, 3425-3428.

Shibaya, M.; Matsuda, A.; Hojo, T.; Acosta, T. J.; Okuda, k. Expressions of Estrogen receptors in the bovine corpus luteum: Cyclique changes and effect of prostaglandin F2 $\alpha$  and cytokines. *J reprod dev*, 2007, 53, 1059–1068.

Smith, C. G. A Resident's Perspective of Ovarian Cancer. *Diagnostics*, 2017, 7, 24.

Souza, R. F.; Silva, J. P.; Balla, B.V.; Ferreira, R. N.; Filho, A. C. Bilateral Sertoli Cell Tumors in a Patient with Androgen Insensitivity Syndrome. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2017, 65, 1-4.

Spicer, L. J.; Echtenkamp, S. E. Ovarian follicular growth, function and turnover in cattle: A review. *J.Anim Sci*, 1986, 62, 428-451.

Stevens, A., Lowe, J., young, B. Appareil génital féminin. In: *Anatomie pathologique. De Boeck Supérieur*, 2004, pp. 198-215.

Takai, I.U.; Umar, U. A.; Nggada, H.A.; Bukar, M.; Audu, B.M. Bilateral synchronous benign ovarian neoplasm: A rare occurrence. *SAJOG*, 2017, 23, 31-34.

TaziI, E.M.; Lalya, I.; Tazi, M.F.; Ahellal, Y.; rabti, H. M.; Errihani, H. Transitional cell carcinoma of the ovary: A rare case and review of literature. *Journal of Surgical Oncology*, 2010, 8, 1-3.

Timothy, J., Evans, Gheorhe, M., Gheorghe, M., Constantinescu, Ganjam, V. K. Clinical Reproductive Anatomy and Physiology of the Mare. In: Current Therapy in Large Animal Theriogenology, 2<sup>ème</sup> ed. Elsevier Health Sciences, 2006, pp. 47-67.

Toprak, S. S.; Weber, F.; Skrzypczak, M.; Ortmann, O.; Treeck, O. Expression of estrogen-related receptors in ovarian cancer and impact on survival. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021, 147, 2555–2567.

Udoye, E. P.; Omietimi, J. E.; Kotingo, E.L. Primary Pure Ovarian Choriocarcinoma: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 2014, 13, 13-16.

Vincent, T., DeVita, J.r., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 015. 10<sup>ème</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2015, 556.

Wahab, A.; Rousset, P.; Bolze, P. A.; Naggara, I.T. Tumeurs frontieres de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF Imagerie. *Gynecologie Obstetrique Fertilité Senologie*, 2020, 48, 260-276.

Wels, C.; Joshi, S.; Koefmger, P.; Bergler, H.; Schaidler, H. Transcriptional activation of ZEB 1 by Slug leads to cooperative regulation of the epithelial mesenchymal transition-like phenotype in melanoma. *J Invest Dermatol*, 2011, 131, 1877-1885.

Williams, K. C.; Renthall, N. E.; Gerard, R. D.; Mendelson, C. R. The microRNA (miR)-199a/214 cluster mediates opposing effects of progesterone and estrogen on uterine Contractility during pregnancy and labor. *Mol Endocrinol*, 2012, 26, 1857-1867.

Wu, C. A.; Chen, Y. C.; Man, K. M.; Shen, J. L.; Chen, W. C. Papillary Adenocarcinoma of Rete Testis Mimics Inflammatory Lump: A Case Report. *Case Reports in Urology*, 2011, 1-3.

Xu, X.L; Huang, z.y.; Yu, Y. ; Li, J.; Fu, X. W. ; Deng, S.L. Estrogen Biosynthesis and Signal Transduction in Ovarian Disease. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13.

Yakushiji, M.; Tazaki, T.; Nishimura, H.; Kato, T. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 112 cases. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1987, 39, 479–485.