



ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

FÈS



**PRISE EN CHARGE DES TUMEURS
BORDERLINE DE L'OVAIRE : EXPERIENCE DU
SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE 1**

Série de 22 patientes

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR

Docteur Lamyaa TADMORI

Née le 16 Mars 1985 à ALHOCEIMA

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITÉ EN MÉDECINE
OPTION : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

MOTS-CLÉS

Tumeur *borderline* de l'ovaire - Traitement conservateur - Pronostic

SOUS LA DIRECTION

Pr. ERRARHAY SANAA

Professeuse agrégée en gynécologie obstétrique

CORAPORTEUR

Pr N. MAMOUNI

Professeuse assistante en gynécologie obstétrique

JUILLET 2017

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE: antigène carcino-embryonnaire

AFP: alfa foëto-protéine

AEG: altération de l'état général

CA 125: antigène tumoral 125

CA 19-9: antigène tumoral 19-9

CO: contraception orale

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HCG: gonadotrophine chorionique humaine

IOTA: International Ovarian Tumor Analysis

IRM: imagerie par résonance magnétique

LGSC : Low grade serous carcinoma

TBO: tumeur *borderline* de l'ovaire

TBO-M : tumeur *borderline* de l'ovaire mucineuse

TBO-S : tumeur *borderline* de l'ovaire séreuse

TDM: tomodensitométrie

TDM TAP: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TEP: tomographie par émission de positons

WHO: World Health Organization

PLAN

INTRODUCTION.....	5
RAPPELS.....	8
I. RAPPEL ANATOMIQUE :	9
II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :	11
A. Folliculogenèse	11
B. Stéroïdogénèse	11
III. PATHOGENIE :	12
MATERIELS ET METHODES	14
RESULTATS	16
I. EPIDEMIOLOGIE :	17
A. Age :	17
B. Gestité et Parité :.....	18
C. Autres ATCD gynéco-obstétricaux :	19
II. CLINIQUE	20
A. Circonstances de découverte :	20
B. Examen clinique :	22
III. PARACLINIQUE :	26
A. Imagerie :	26
B. Biologie:.....	28
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	29
A. Traitement chirurgical	29
B. Histologie :	35
C. Traitement adjuvant :	37
VI. SUIVI ET EVOLUTION :	38
DISCUSSION	39
I. EPIDEMIOLOGIE	40
A. Incidence	40
B. Age.....	40
C. Antécédents gynéco-obstétricaux :	41
II. ETUDE CLINIQUE	42
A. Circonstances de découverte :	42
B. Examen clinique	45
III. ETUDE PARACLINIQUE	46
A. Imagerie :	46
B. Marqueurs tumoraux.....	49

IV. HISTOLOGIE	49
A. Tumeurs <i>Borderline</i> séreuses TBO-S :	52
B. Tumeurs <i>Borderline</i> ovariennes mucineuses TBO-M :	53
V. CLASSIFICATIONS	54
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	57
A. Moyens thérapeutiques :	57
B. Indications thérapeutiques :	63
VII. PRONOSTIC:	65
VIII. SUIVI	68
IX. FERTILITE ET PRISE EN CHARGE EN MEDECINE DE LA REPRODUCTION. 69	
A. fertilité et TBO :	69
B. Facteurs pronostiques associés à l’obtention d’une grossesse :	70
C. Prise en charge en médecine de la reproduction.....	71
CONCLUSION	73
RESUME.....	75
BIBLIOGRAPHIE	80

INTRODUCTION

Les tumeurs *borderline* de l'ovaire (TBO) représentent 15 à 20% des tumeurs ovariennes et concernent les femmes jeunes pour qui la préservation de la fertilité est un enjeu thérapeutique majeur. (2)

Ce groupe de tumeurs a été reconnu par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) en 1961 et adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1973. (2)

La définition des tumeurs *borderline* de l'ovaire est anatomopathologique (3). Les TBO sont définie par l'OMS comme une catégorie de tumeurs intermédiaires entre les lésions morphologiquement bénignes et celles qui, sont évidemment malignes.

Elles se distinguent histologiquement (3) des tumeurs malignes par l'absence d'infiltration du stroma ovarien par les cellules tumorales. Et elles se distinguent des tumeurs bénignes par la possession de l'un ou de tous les caractères histologiques suivants: le bourgeonnement épithélial, la pluri stratification et l'activité mitotique importante avec atypies nucléaires.

Trois termes sont actuellement utilisés pour faire référence à ces tumeurs: tumeur *borderline*, tumeur à faible potentiel de malignité, et tumeur à prolifération atypique.

Le diagnostic préopératoire, non spécifique, repose sur des critères radiologiques et biologiques. L'exploration chirurgicale et l'examen anatomopathologique permettent le diagnostic.

L'intérêt porté à ces tumeurs épithéliales trouve sa justification dans leur âge de survenue, qui est en général dix ans plus précoce par rapport aux tumeurs invasives de l'ovaire, leur relative fréquence et leur pronostic qui est bien meilleur. (2)

Notre étude est une étude rétrospective de vingt deux observations de tumeurs *borderline* de l'ovaire prises en charge au service de Gynécologie et obstétrique 1 du CHU Hassan II de Fès sur une période de huit ans allant du Janvier 2009 à Janvier 2017.

Les objectifs de notre étude sont :

- Exposer l'expérience du service de gynécologie obstétrique 1 dans la prise en charge de ce type de tumeurs
- Mettre le point sur les difficultés du diagnostic clinique, paraclinique, histologique et celles thérapeutiques que posent ce type de tumeurs.
- Et établir un protocole thérapeutique selon les données de la littérature.

RAPPELS

I. RAPPEL ANATOMIQUE :

Les ovaires ou les gonades féminines sont des organes pairs, situés dans la cavité pelvienne au niveau de la fossette ovarienne. Ils sont extra-péritonéaux, situés de part et d'autre de l'utérus, sous les pédicules vasculaires iliaques externes, en arrière des ligaments larges et en avant des uretères pelviens. Ils sont reliés à la face postérieure du ligament large par l'intermédiaire du mésovarium, à l'utérus par le ligament utéro-ovarien, à la trompe par le ligament tubo-ovarien et à la paroi pelvienne latérale par le ligament lombo-ovarien. Chaque'une de ces deux gonades forme avec la trompe ipsilatérale une annexe utérine. (Figure N°1)

Dans la cavité péritonéale, ils répondent aux anses grêles, le caecum et l'appendice à droite, et le colon sigmoïde à gauche.

Leur Vascularisation est assurée par les artères et veines ovariennes qui, associées aux lymphatiques, forment les pédicules ovariens. Le drainage lymphatique se fait vers les relais ganglionnaires iliaques externes et latéro-aortiques.

Par leur situation dans le pelvis (Située 1 à 2cm au-dessus du plancher pelvien), les ovaires sont des organes accessibles à l'examen clinique. Ils sont perceptibles par les touchers pelviens.

De forme d'une amande mesurant en moyenne 4cm en taille ; l'ovaire normal présente à la coupe (figure 2) plusieurs régions macroscopiquement identifiables : le cortex périphérique, la médullaire centrale et le hile ovarien. Les follicules à divers stades de développement, les corps jaunes et blancs et les follicules atreétiques sont principalement visibles dans le cortex ovarien, mais aussi dans la médullaire.

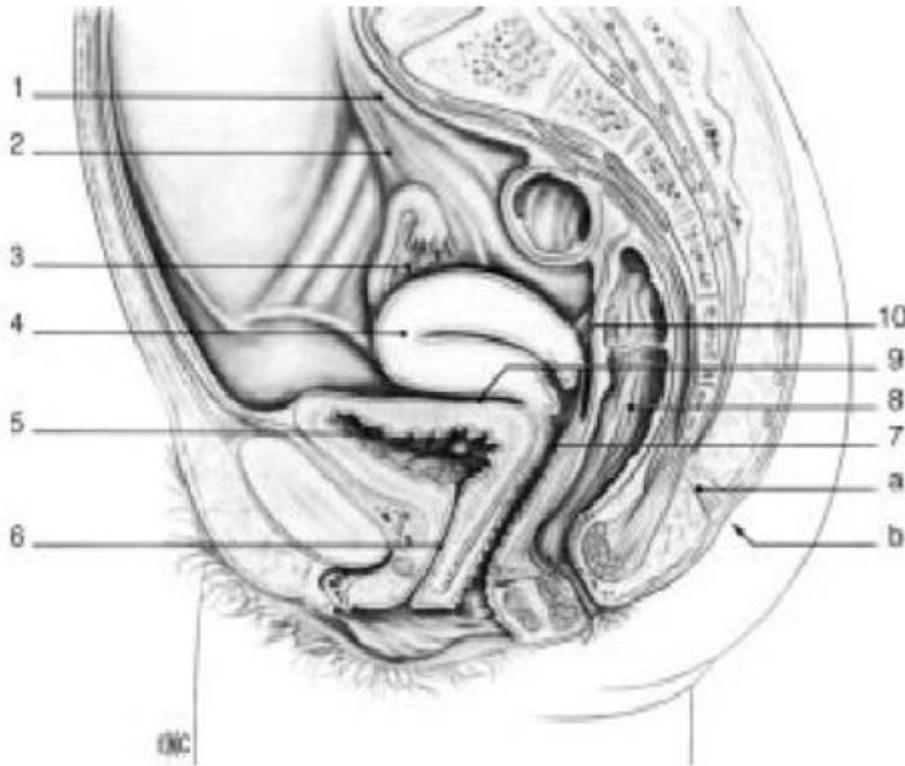


Figure 1 : Appareil génital : coupe sagittale médiane du bassin : a Rétinaculum caudal ; b Fossette coccygienne ; 1 uretère ; 2 ligament suspenseur de l’ovaire ; 3 ovaire ; 4 utérus ; 5 la vessie ; 6 uretère ; 7 vagin ; 8 rectum ; 9 cul de sac vésico-utérin ; 10 cul de sac recto-utérin

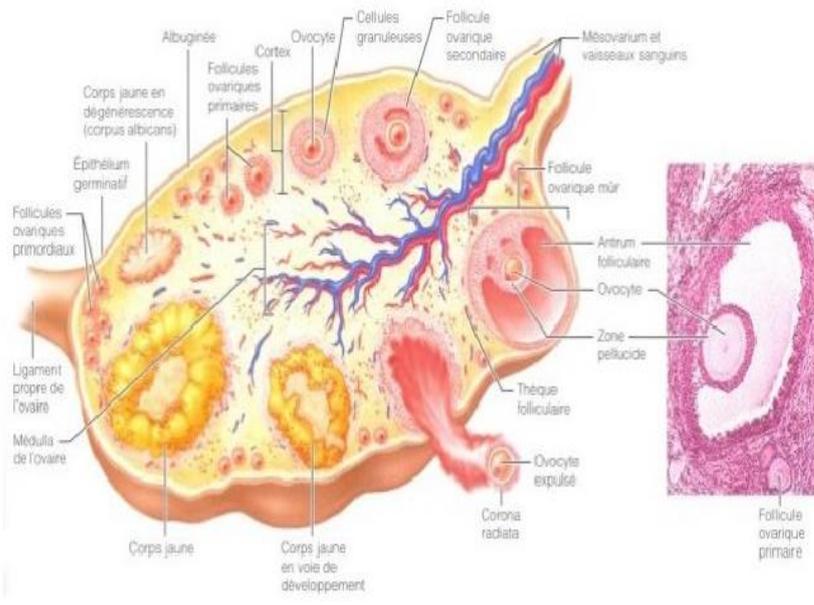


Figure 2 : Structure de l’ovaire (publier en janvier 2010 par jerome harlé)

II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

En période d'activité génitale, les ovaires assurent deux fonctions majeures, l'une exocrine (folliculogénèse) et l'autre endocrine (stéroïdogénèse)

A. Folliculogénèse

La folliculogénèse correspond au processus de croissance et de maturation folliculaire à partir de follicules primordiaux jusqu'à l'ovulation. Elle comporte deux phases distinctes : la première phase se déroule sur 300 jours environ, et permet un recrutement et une croissance continue de follicules primordiaux en follicules secondaires et finalement follicules pré-antraux. La seconde phase dépend des gonadotrophines hypophysaires. Elle se déroule sur 50 à 65 jours soit environ deux cycles. Le follicule dominant sélectionné possède une fonction aromatasase plus développée assurant une plus grande sécrétion d'estradiol

L'ovulation se caractérise par l'expulsion de l'ovocyte ; elle est précédée par une augmentation significative du taux d'estradiol, puis par un pic d'hormone lutéinisante (LH) survenant 36 heures environ avant l'ovulation. La formation du corps jaune débute immédiatement après la rupture folliculaire. La paroi folliculaire se plisse et s'épaissit, puis la vascularisation s'étend aux cellules lutéinisées de la granulosa. En l'absence de fécondation la diminution secondaire du taux de LH et de ses récepteurs conduit à la régression du corps jaune en quatorze jours.

B. Stéroïdogénèse

La stéroïdogénèse correspond à la production d'hormones sexuelles (progestérone, androgènes et estrogènes) par les ovaires. Cette production n'est pas exclusivement ovarienne car elle se produit à un moindre degré par les surrénales, le foie et le tissu adipeux.

La maturation folliculaire entraîne une multiplication des cellules de la granulosa sous l'effet de la FSH (*follicule stimulating hormone*) à l'origine d'un accroissement de la production d'estradiol pendant la phase folliculaire. Cette production s'effectue à partir des androgènes produits par la thèque interne sous l'effet de la LH, par augmentation de l'activité aromatasase avec augmentation de la vascularisation thécale du follicule pré-ovulatoire. Le corps jaune secrète la progestérone pendant la phase sécrétoire et régresse en l'absence de fécondation pour se transformer en corps blanc inactif.

III. PATHOGENIE :

Une nouvelle théorie s'est développée, récemment, décrivant un sous groupe de cystadénomes séreux de l'ovaire évoluant depuis des TBO séreuse vers un cancer épithélial ovarien de bas grade (Fig. 1). Cette voie de « bas grade » implique des mutations dans les gènes B-raf et K-ras. Ce processus impliquerait les TBO séreuses comme un précurseur de la carcinogénèse, mimant ainsi l'adénocarcinome coloréctal dans le quel le processus néoplasique se développe d'un continuum de lésions histologiques précurseurs.

Seulement 2% de toutes les TBO séreuses vont progresser en un carcinome par la voie « bas grade » contrairement à la voie « haut grade » qui impliquerait des mutations de la TP53 et très rarement des B-raf et K-ras.

La majorité des adénocarcinomes séreux de l'ovaire suivent la voie « haut grade » dont le précurseur reste encore inconnu. La mutation de la TP 53 est le plus souvent absente dans les TBO séreuses typiques et les TBO séreuses avec composante micropapillaire en comparaison avec sa prévalence de 88% dans le carcinome séreux invasif. (4)

La séquence des transformations malignes depuis les tumeurs mucineuses bénignes vers le carcinome invasif représentent des stades transitionnels de carcinogénèse mucineuse. Il existe trois types oncogènes de 'ras' (K, N et H).

Dans les TBO mucineuses, on note une fréquence plus élevée de K-ras par rapport au cystadénome mucineux mais avec des taux moindres dans les carcinomes mucineux. Les foci suggérant des transformations malignes in-situ sont fréquemment observés dans les TBO mucineuses associées à une invasion, cette transition peut être mise en évidence microscopiquement dans certains cas. Jusqu'à ce jour, il n'a pas été démontré si les mutations de BRCA1 et BRCA2 augmenteraient le risque de TBO (4)

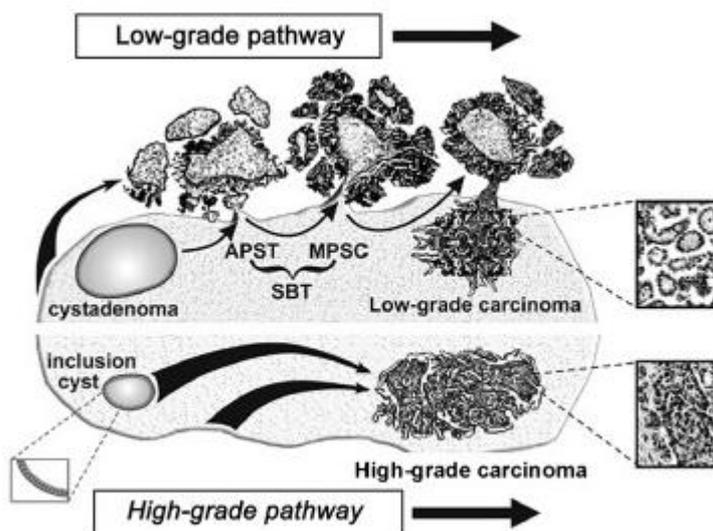


Figure 3 : la voie « bas grade » : fréquentes mutations K-ras et B-ras (61–68%); faible prolifération cellulaire; mutations évolutives de la P53 (70%); prolifération cellulaire importante, plus d'instabilité chromosomique ; fréquente expression de HLA-G; la survie à cinq ans est d'environ 30%.
 APST: atypical proliferative serous tumors; MPSC: micropapillary serous carcinoma; SBT: tumeur ovarienne borderline séreuse (3)

MATERIELS ET METHODES

Type et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, étalée sur une période de huit ans allant de Janvier 2009 à Janvier 2017.

Elle a été établie sur la base de vingt deux observations de patientes prises en charge au service de Gynécologie et obstétrique I du CHU Hassan II de Fès.

Sur nos observations on a précisé :

- Le profil épidémiologique des patientes en décrivant leurs âges, leur parité et leurs antécédents gynéco-obstétricaux.
- Les circonstances de découverte
- Les paramètres cliniques
- Les différentes investigations réalisées : radiologiques et biologiques
- Le traitement instauré (conservateur ou radical)
- L'aspect anatomopathologique
- Le suivi et l'évolution des patientes

Les objectifs de notre étude sont :

- Exposer l'expérience du service de gynécologie et obstétrique 1 dans la prise en charge des tumeurs *borderline* de l'ovaire
- Mettre le point sur les difficultés du diagnostique clinique, para clinique, histologique et celles thérapeutiques que pose ce type de tumeurs.
- Et établir un protocole thérapeutique selon les données de la littérature.

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

A. Age :

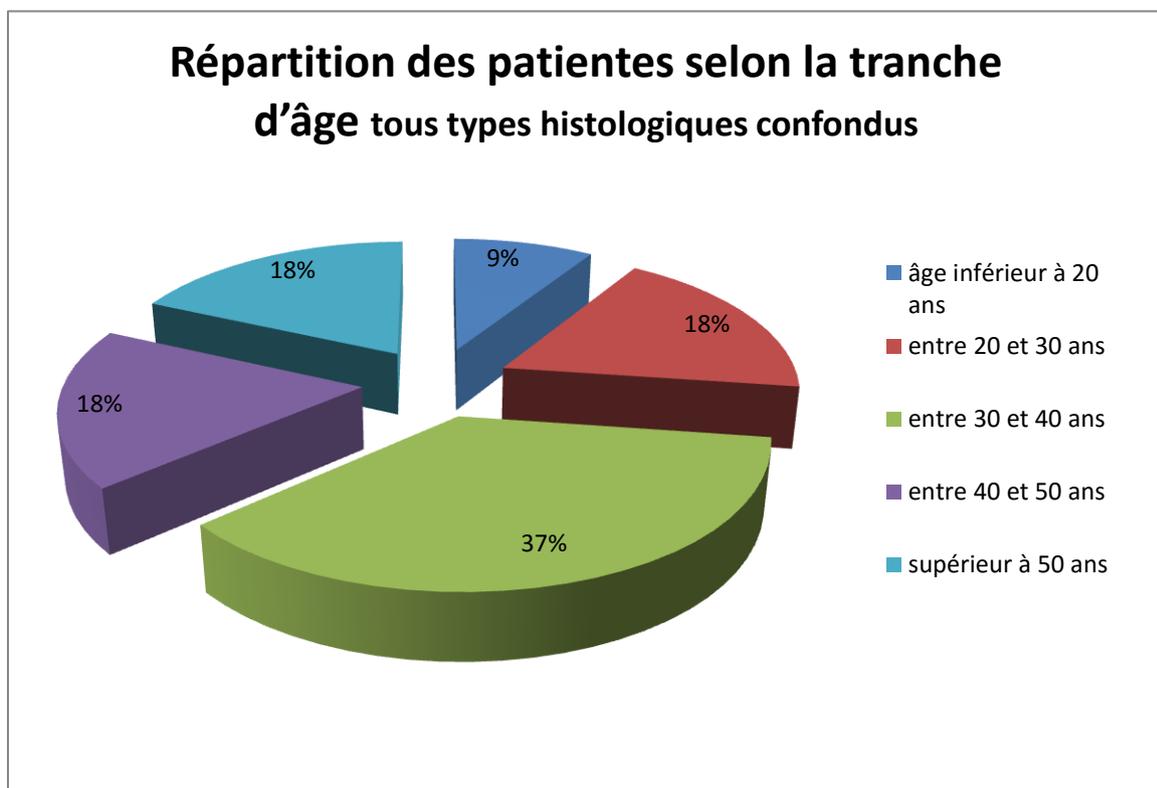
1. Tous types histologiques confondus

L'âge de nos patientes se situe entre 18 et 76 ans

L'âge moyen est de 39 ans

Le pic de fréquence se situe entre 30 et 40 ans

Quatorze de nos patientes avaient un âge inférieur ou égal à 40 ans soit 63%



2. Selon le type histologique :

- **TBO mucineuse : (6/22 cas)**

L'âge des patientes se situait entre 18 et 53 ans

L'âge moyen est de 34,8 ans

Quatre de ces patientes avaient un âge inférieur à 40 ans (soit 66,7%)

- **TBO séreuses : (14/22 cas)**

L'âge des patientes se situait entre 18 et 76 ans

L'âge moyen est de 41 ans

Neuf de ces patientes avaient un âge inférieur à 40 ans (soit 64,3 %)

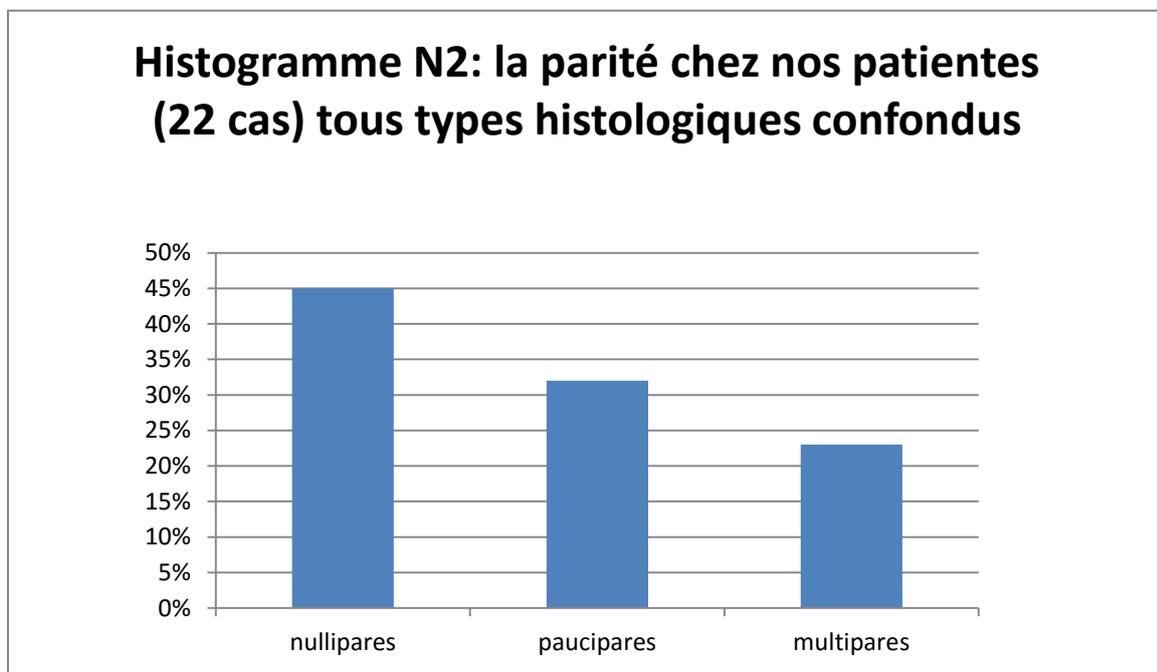
B. Gestité et Parité :

1. Tout type histologique confondu

Dix de nos patientes étaient des nullipares (soit 45%) dont trois étaient des nulligestes

Cinq de nos patientes étaient des multipares (soit 23%)

Sept patientes étaient des paucipares (soit 32%)



2. Selon le type histologique

- **TBO mucineuses (6/22 cas)**

Deux patientes étaient des nullipares (soit 33,3%)

Deux patientes étaient des multipares (soit 33,3%)

Deux patientes étaient des paucipares (soit 33,3%)

- **TBO séreuses (14/22 cas)**

Six de nos patientes étaient des nullipares (soit 42,8%)

Six de nos patientes étaient des multipares (soit 42,8%)

Deux patientes étaient des paucipares (soit 14,3%)

C. Autres ATCD gynéco-obstétricaux :

Au moins douze patientes n'avaient pas une prise de contraceptifs oraux

Une patiente avait la notion d'une ovariectomie pour tumeur de l'ovaire de nature indéterminé, 15 ans avant sa symptomatologie actuelle

Aucune de nos patientes n'avait d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire ou du colon.

Pas de notion de prise d'inducteur de l'ovulation

II. CLINIQUE

A. Circonstances de découverte :

1. Découverte fortuite

La découverte fortuite était la circonstance de découverte chez seulement deux patientes dans notre série (soit 9% toutes types histologiques confondus, et en fonction du sous type histologique on retrouve 16,7% (1/6 cas) pour les TBO mucineuses et 7,2% (1/14 cas) pour les TBO séreuses).

2. Délai de consultation

- Tous types histologiques confondus :

Le délai de consultation de nos patientes était en moyenne de 10 mois.

- En fonction du type histologique :

TBO mucineuses (6/22 cas) : 3,8 mois

TBO séreuses (14/22) qui est de 20,8 mois.

3. Signes fonctionnels :

a. Douleurs pelviennes et augmentation du volume abdominal

- Tous types histologiques confondus :

Onze patientes avaient des douleurs pelviennes isolées soit 50 %

Dix neuf patientes (soit 86%) avaient des douleurs abdomino-pelviennes associées à d'autres symptômes.

L'augmentation du volume abdominal a été décrite chez 9/22 cas soit un taux globale de 41%

- En fonction du type histologique :

Algies pelviennes étaient le motif principal de consultation chez 64,3% (9/14 cas) du groupe TBO séreuses et chez 33 % du groupe TBO mucineuses (2/6cas)

Le groupe TBO mucineuses était dominé par l'association douleurs abdominale et augmentation du volume abdominal avec un pourcentage de 50% (3/6 cas) et chez 43% des patientes (soit 6/14 cas) du groupe TBO-S)

b. Autres symptômes :

Une seule patiente avait des métrorragies

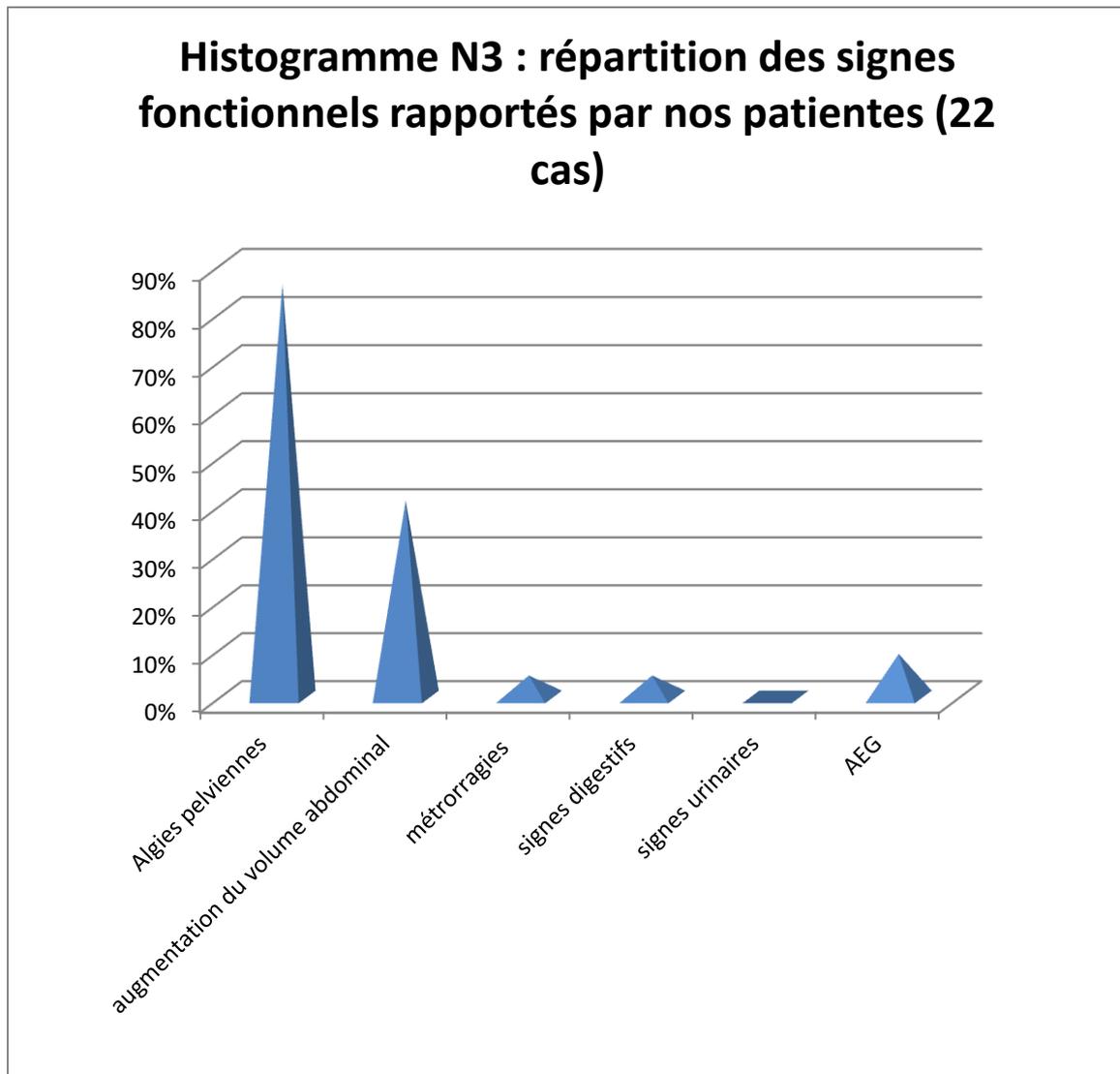
Une patiente avait un signe digestif à type de constipation six mois après le début de la symptomatologie initiale qui était la douleur pelvienne

Aucune patiente n'avait une notion de signes urinaires associés

Deux patientes avaient une notion d'amaigrissement chiffré

Dans notre série, La grossesse était la circonstance de découverte chez deux patientes : La masse ovarienne a été découverte fortuitement à l'exploration per opératoire au court de la césarienne chez la première. Et chez la deuxième patiente par une augmentation excessive du volume abdominal au cours de la première grossesse et au cours de la récurrence au cours de la deuxième grossesse (elle a bénéficié initialement d'une kystectomie et la récurrence était dans l'intervalle de 1an)

Une seule patiente avait accusé une douleur pelvienne aiguë (vingt jour) en rapport avec une torsion de l'annexe



B. Examen clinique :

1. Taille de la masse pelvienne :

a. Tout type histologique confondu :

Quatorze patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables soit 63,6 %, dont trois étaient de taille importante.

La taille des masses palpées a varié entre 7 cm et 30 cm avec une moyenne de taille de 14,7 cm :

Taille < ou égale à 10 cm chez 4 patientes soit 18,2 %

Taille entre 10cm et 20cm chez 7 patientes soit 31,8%

Taille >20cm chez 3 patientes soit 13,6%

Masses difficiles à objectiver cliniquement chez 6 patientes soit 27,3% (dont trois patientes avaient une ascite de moyenne à grande abondance)

b. En fonction du type histologique :

- TBO séreuses : (14/22 cas)

Sept patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables soit 32 % (7/22 cas) par rapport à l'ensemble des patientes et 50 % dans la population des TBO séreuses

La taille des masses palpées a varié entre 7 cm et 21 cm avec une moyenne de taille de 13,3 cm :

Taille < ou égale à 10 cm chez 3 patientes soit 21,5 %

Taille entre 10cm et 20cm chez 3 patientes soit 21,5 %

Taille >20cm chez une seule patiente soit 7 %

Masses difficiles à objectiver cliniquement chez six patientes soit 42,8 % (dont deux patientes avaient une ascite de moyenne à grande abondance)

Une patiente avait un examen normal vue qu'elle a été opérée initialement dans une autre structure (kystectomie) puis adressée dans notre formation pour prise en charge

- TBO mucineuses (6/22 cas) :

Cinq patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables soit 83% des cas (5/6 cas) dans la population des TBO mucineuses et 22,7 % par rapport à l'ensemble des patientes, dont deux étaient de taille importante.

La taille des masses palpées a varié entre 18 cm et 30 cm avec une moyenne de taille à 21,4 cm :

Aucune patiente n'avait une Taille $<$ ou égale à 10 cm

Taille entre 10cm et 20cm chez 3 patientes soit 50%

Taille $>$ 20cm chez 2 patientes soit 33,3%

Masses difficiles à objectiver cliniquement chez une patiente (de découverte fortuite lors d'une césarienne)

Nos patientes	Résultats de l'examen clinique		Nombre de tumeurs palpées	Ecart type	Taille moyenne	Taille			
						Inférieure ou égale à 10 cm	Entre 10 et 20 cm	Supérieure à 20 cm	
Tous types histologiques confondus (22 cas)			14/22 cas soit 63,6%	7-30 cm	14,7 cm	4/22 cas soit 18,2%	7/22 cas soit 31,8%	3/22 cas soit 13,6%	
Sous groupe TBO séreuses (14/22 cas)			7/14 cas soit 50%	7-21 cm	13,3 cm	3/14 cas soit 21,5%	3/14 cas soit 21,5%	1/14 cas soit 7%	
Sous groupe TBO mucineuses (6/22 cas)			5/6 cas soit 83%	18-30 cm	21,4 cm	AUCUNE	3/6 soit 50%	2/6 soit 33%	

TABLEAU 1 : résultats de l'examen clinique en termes de taille tumorale

2. Critères de malignité :

a. Ascite :

L'ascite de grande abondance est retrouvée chez trois patientes soit 13,6%

b. Consistance :

Quatre patientes avaient une masse de consistance dure

Quatre patientes avaient des masses rénitentes

c. Fixité :

Une patiente avait une masse fixe par rapport au plan profond (celle d'origine endométrioïde)

d. Bilatéralité :

Aucune patiente n'avait une masse cliniquement bilatérale

III. PARACLINIQUE :

A. Imagerie :

1. Echographie

L'échographie pelvienne sus-pubienne était réalisée chez 21 patientes.

Elle a permis de rattacher la masse pelvienne à son origine annexielle chez 15 (68%) de nos patientes.

La taille des masses a été précisée chez huit patientes, avec une taille moyenne de 7,93mm ; variable entre 40 mm et 180 mm.

Dans six cas, la taille n'a pas été précisée vu que les masses dépassaient l'écran (énormes masses arrivant en sus ombilical voir au niveau xyphoïdien)

Les critères de malignités retrouvées ont été résumés dans le tableau suivant :

Critères de malignité		Nombre de patientes
Tissulaire		une patiente
Multiloculaire		Six patientes
Parois épaissies		Cinq
Végétations		Huit
Localisation bilatérale		Trois
Calcification		Une
Doppler couleur		Quatre
Epanchement péritonéal	De grande abondance	Cinq
	Lame d'épanchement	Cinq

Tableau N2 : critères de malignité présents échographiques présents dans notre série

2. TDM :

La TDM a été réalisée chez onze patientes.

Les six patientes ayant de grandes masses difficilement caractérisables à l'échographie ont toutes bénéficié d'une TDM. Elle a permis de préciser la taille des masses (variant entre 100mm et 300mm) et de préciser les rapports de la masse avec les structures avoisinantes.

Un aspect suspect de malignité a été retrouvé chez 6 patientes :

- Aspect hétérogène
- Aspect solido-kystique
- Caractère multi-loculé

- Présence de cloisons, de bourgeons charnus ou de calcifications
- Rehaussement après injection de produit de contraste.

3. IRM

Trois de nos patientes ayant bénéficié d'une IRM pelvienne.

Les trois ont été réalisés dans un but de caractérisation de la masse : une au cours de sa grossesse qui était à 26 SA, la deuxième pour une masse d'aspect tissulaire à l'échographie, et l'autre ayant une grande masse de 16 cm

Elle était évocant de malignité chez une seule patiente

4. Radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire a été demandée systématiquement chez toutes les patientes. Elle s'est révélée normale dans tous les cas.

B. Biologie:

1. Les marqueurs tumoraux :

Quatre de nos patientes ont bénéficié d'un dosage des marqueurs tumoraux ovariens (soit 28,5 %)

	CA 125	ACE	CA 19-9	AFP	HCG
1 ^{ère} patiente	431 UI/ml	-	-	-	-
2 ^{ème} patiente	23,7 UI/ml	1,24	53,6 UI/ml	-	0,77
3 ^{ème} patiente	41,7 UI/ml	-	normale	normale	négative
4 ^{ème} patiente	126	0,3		0,66	négative

2. Bilan préopératoire :

Un bilan biologique d'opérabilité fait d'une numération de la formule sanguine, d'un bilan de crase, de la fonction rénale, et d'un groupage a été réalisé chez toutes nos patientes.

Il s'est révélé normal dans tous les cas.

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. Traitement chirurgical

1. Voie d'abord :

Deux patientes ont bénéficié d'une exploration coelioscopique initiale avec la décision per opératoire de convertir en laparotomie.

La nécessité d'une laparoconversion était jugée devant :

- ✓ La manipulation du kyste difficile vu ces multiples adhérences chez une patiente
- ✓ La difficulté opératoire et la rupture accidentelle du kyste avec l'issu d'un liquide épais mucineux chez la 2ème patiente.

Les vingt autres patientes ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice d'emblée.

Une patiente a bénéficié d'une kystectomie par laparotomie puis adressée dans notre structure pour complément de prise en charge ;

2. Stadification :

L'exploration per opératoire a permis une stadification macroscopiquement des tumeurs. Par ailleurs, la patiente ayant bénéficié d'une kystectomie dans une autre structure était sujette à une laparotomie de restadification. Nos résultats étaient comme sui :

- **Tous types histologiques confondus :**

Dix sept tumeurs (77,2%) étaient classées stade I

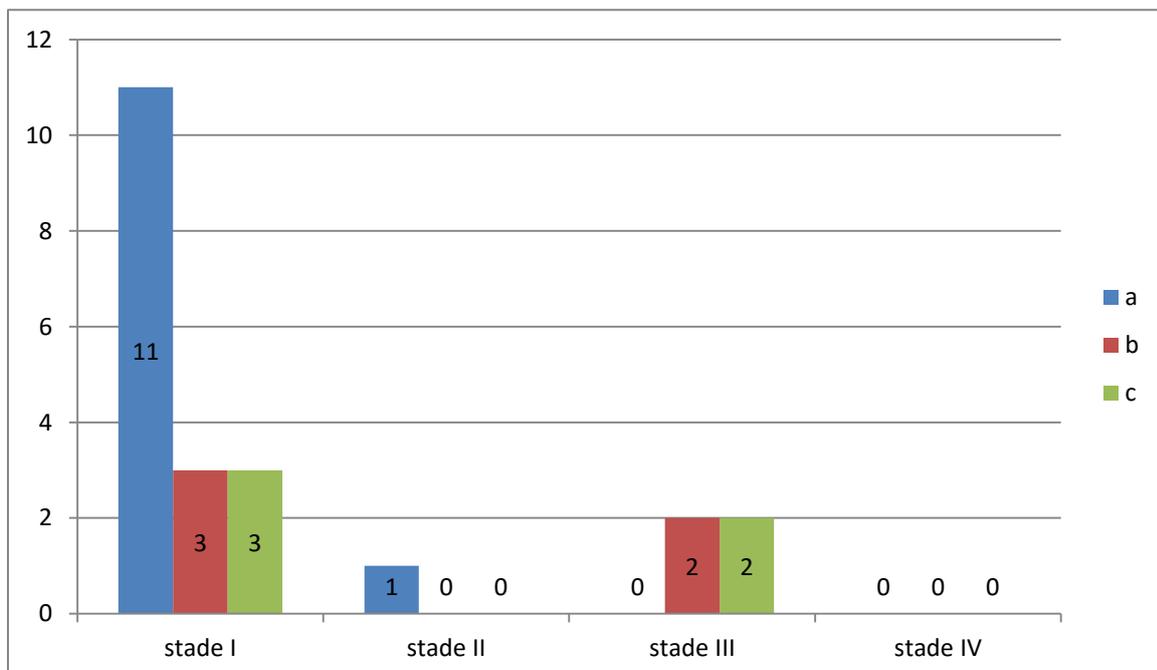
- ✓ Onze classées Ia (Une tumeur a été classée Tx et Ia après restadification)
- ✓ Trois classées Ib (bilatéral)
- ✓ Trois classées Ic (végétation exokystique ou rupture accidentelle au cours de l'acte opératoire)

Une seule tumeur était classée stade IIa

Quatre tumeurs classées stade III

- ✓ Aucune tumeur classée IIIa
- ✓ Deux tumeurs étaient classées stade IIIb
- ✓ Deux tumeurs classées IIIc

Aucune tumeur n'a été classée stade IV



Histogramme N°4 : Répartition des patientes selon les stades de la FIGO

En fonction du type histologique :

- TBO séreuses

Dix (10/14 cas) tumeurs (71,4%) étaient classées stade I

- ✓ Cinq classées Ia
- ✓ Deux classées Ib (bilatéral)
- ✓ Trois classées Ic (végétation exo-kystique ou rupture accidentelle au cours de l'acte op)

Quatre (4/14 cas soit 28,6%) tumeurs classées stade III

- ✓ Aucune tumeur classée IIIa
 - ✓ Deux tumeurs étaient classées stade IIIb
 - ✓ Deux tumeurs classées IIIc
- TBO mucineuses

Toutes les tumeurs (6/6 cas soit 100%) étaient classées stade I

Cinq classées Ia

Une classées Ic (végétation exokystique ou rupture accidentelle au cours de l'acte opératoire)

3. Examen extemporané :

Onze patientes ont bénéficié d'un examen extemporané au cours du geste opératoire soit 54,5%.

L'examen extemporané a permis de préciser le caractère borderline chez toutes les patientes avec :

Tumeur borderline séreuse ---chez quatre patientes dont une bilatérale

Tumeur borderline mucineuse ---chez cinq patientes

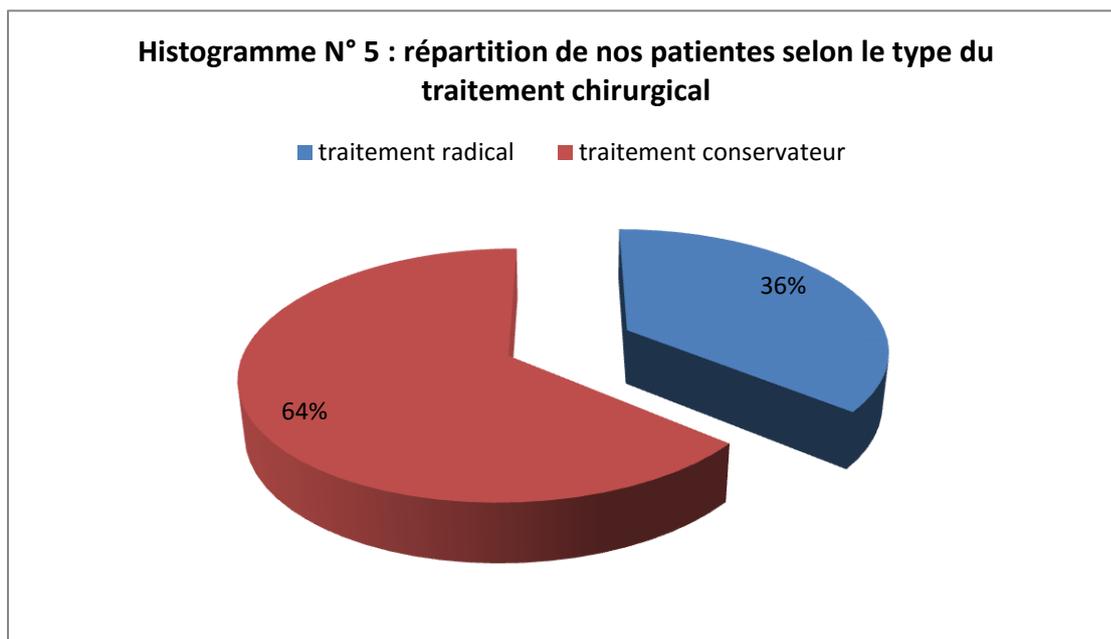
Cystadénome séreux borderline avec composante mucineuse---chez une patiente

Chez deux patientes l'examen extemporané était effectif pour le caractère borderline de la tumeur mais il y'avait une confusion sur le sous type histologique (tumeur borderline mucineuse revenant sur l'examen anatomopathologique définitif comme borderline séreuse)

Cependant l'examen extemporané n'a pas influencé la conduite chirurgicale chez une patiente. Celle ci était jeune, âgée de 44 ans, avec à l'exploration présence d'une tumeur tissulaire ayant un aspect douteux du deuxième ovaire d'où la décision d'attendre le résultat définitif

L'examen anatomopathologique définitif a permis de confirmer le caractère borderline des tumeurs dont la patiente sus décrite qui avait une tumeur *borderline* séreuse bilatérale avec des foyers de micro-invasions

4. Traitement conservateur : histogramme N°5



Huit patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur :

Ovariectomie + biopsies multiples chez 1 patiente

Annexectomie unilatéral + biopsies multiples chez sept patientes : une de ces patientes a été opérée au cours de sa première grossesse avec réalisation d'une kystectomie, le résultat définitif était en faveur d'une tumeur *borderline* mucineuse, la décision était de reprendre la patiente après accouchement. La grossesse avait une issue favorable mais la patiente a été perdue de vue jusqu'à sa deuxième grossesse pour la même symptomatologie initiale avec découverte d'une masse de dix huit cm au niveau de l'ovaire atteint d'où la décision de réaliser une annexectomie homolatérale, une omentectomie infra-colique, une appendicectomie, biopsies multiples et cytologie péritonéale, en faveur d'une TBO mucineuse droite stade Ia puis perdue de vue)

Une deuxième patiente a été prise en charge initialement dans une autre structure (kystectomie), elle a bénéficié d'une reprise chirurgicale pour complément chirurgical et restadification : annexectomie homolatérale, omentectomie infra-colique, biopsies multiples, et cytologie péritonéale

Six de ces patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur étaient des nulligestes. Les deux autres étaient des paucipares et désireuses de grossesses ultérieures. Leurs âges étaient inférieurs à 40 ans ; variant entre 18 ans et 38 ans

- La reprise chirurgicale :

Après l'examen anatomopathologique définitif, deux patientes ont été reprises pour restadification : La première patiente ayant bénéficié d'une appendicectomie+ omentectomie pour une tumeur mucineuse *borderline* de l'ovaire. Quant à la deuxième patiente, elle a eu une omentectomie + prélèvement cytologique pour une tumeur séreuse *borderline* de l'ovaire

5. Traitement radical:

Quatorze patientes ont bénéficié d'un traitement radical

Le traitement chirurgical à consisté en une hystérectomie totale + annexectomie bilatérale + omentectomie infra-colique + biopsies péritonéales

Un complément par appendicectomie a été réalisé chez quatre patientes ayant une composante mucineuse

Sept patientes ont eu un traitement radical en un seul temps opératoire avec un examen extemporané revenant en faveur d'une tumeur borderline de l'ovaire :

Cinq patientes étaient des femmes ménopausées âgées entre 45 et 76 ans. Les deux autres, âgées respectivement de 40 et 41 ans étaient des multipares non désireuses de grossesses ultérieures.

Deux de ces patientes avaient un aspect suspect à l'exploration chirurgicale (infiltration péritonéal intéressant le péritoine pariétal antérieur chez une patiente ; et présence de granulations au niveau du péritoine pariétal chez la 2^{ème} patiente).

Les sept autres patientes ont été opérées en 2 temps. Le traitement radical a été instauré après le résultat anatomopathologique définitif d'une kystectomie chez deux patientes, d'une ovariectomie chez trois patientes et d'une annexectomie unilatérale chez deux patientes. L'une de ces patientes était âgée de 18 ans, et la décision était de conserver l'utérus (annexectomie bilatérale, omentectomie, biopsies multiples)

Trois patientes étaient des nullipares. C'est trois patientes ont bénéficié d'une totalisation après résultat anatomopathologique définitif soit d'une ovariectomie soit d'une kystectomie.

- Curage ganglionnaire :

Deux patientes ont bénéficié d'un complément par curage iliaque : En deux temps opératoires, chez une patiente : après résultat anatomopathologique définitif qui a montré une tumeur borderline séreuse avec présence de foyer de micro-invasion de grade I de silverberg. Et en un seul temps opératoire chez la 2ème patiente : vu l'aspect macroscopiquement suspect à l'exploration chirurgicale.

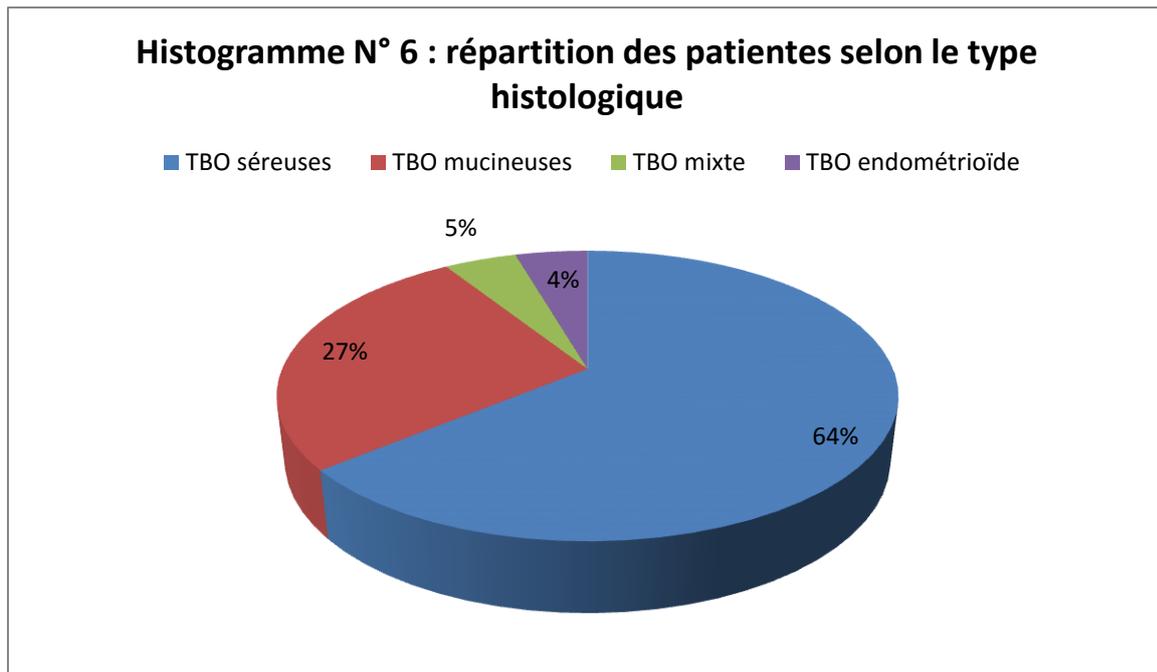
Le curage a montré :

- 1 ganglion positif sur 6 (1N+ /6N) chez la 1ère patiente
- Des adénites réactionnelles chez la 2ème patiente

B. Histologie :

1. Type histologique de la tumeur :

- Quatorze patientes avaient une tumeur borderline de type séreuse
 - Cinq patientes avaient des tumeurs séreuses borderlines bilatérales
 - Deux patientes avaient une composante micro papillaire
 - Trois ayant une micro-invasion de grade I de silverberg
 - Deux patientes avaient des implants péritonéaux invasifs
 - Une avait des implants péritonéaux non invasifs
- Six patientes avaient une tumeur borderline type mucineux dont aucune n'avait une composante de carcinome intra-épithéliale
- Une patiente avait une tumeur borderline mixte bilatérale
- Une patiente avait une tumeur borderline endométrioïde



2. Biopsies péritonéales :

Les biopsies péritonéales ont été réalisées chez toutes nos patientes

Le résultat anatomopathologique a montré des implants tumoraux chez trois patientes dont deux étaient des implants invasifs

3. Biopsie de l'ovaire controlatéral:

Une biopsie de l'ovaire controlatéral a été réalisée chez les 6 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur et chez une pour un gros ovaire macroscopiquement suspect

Elle a montré un parenchyme ovarien sensiblement normal chez toutes les patientes sauf celle qui avait un gros ovaire suspect objectivant une infiltration de l'ovaire par la tumeur *borderline*

4. Prélèvement du liquide péritonéal :

Toutes nos patientes ont bénéficiés d'un prélèvement du liquide péritonéal

Les prélèvements ont montrées l'absence de cellules atypiques.

5. Appendicectomie :

Huit patientes ont bénéficiés d'une appendicectomie : six patientes pour des tumeurs borderline mucineuses, une patiente pour une tumeur borderline mixte

L'étude anatomopathologique a montré l'absence d'infiltration tumorale

C. Traitement adjuvant :

1. La chimiothérapie :

Trois patientes ont été adressées au service oncologie pour suivi.

Deux patientes ont été proposées pour une chimiothérapie sur la base d'un examen anatomopathologique définitif en faveur d'une Tumeur séreuse *borderline* de l'ovaire avec présence d'implants péritonéaux invasifs. Elles ont reçu six cures de chimiothérapie à base de Carboplatine et Paclitaxel.

Le bilan pré chimiothérapie chez la première n'a pas objectivé d'anomalie décelable. Par ailleurs, le bilan a mis en évidence chez la deuxième : une pleurésie droite de moyenne abondance. Or une bonne évolution a été notée après la fin de la chimiothérapie avec assèchement de sa pleurésie.

2. Radiothérapie :

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une radiothérapie.

VI. SUIVI ET EVOLUTION :

Deux patientes ont bénéficié d'un suivi régulier en oncologie pour la présence de composante micro papillaire, et deux autres après mise en route d'une chimiothérapie adjuvante pour la présence d'implants invasifs (six cures à base de cisplatine et carbopaxel)

Une surveillance régulière, après chimiothérapie, clinique, radiologique (TDM TAP) et par les marqueurs tumoraux (Ca125) tous les 3mois a été instaurée :

Une bonne évolution a été observée :

Examen clinique sans particularité

Disparition de l'épanchement pleural initialement présent sur la TDM TAP

Diminution du taux initial de CA125.

Douze patientes ont bénéficié d'un suivi au service de gynécologie avec une évolution favorable, dont une patiente, ayant bénéficiée d'un traitement conservateur est tombée enceinte spontanément après une stérilité primaire de 7ans.

L'adhérence au suivi était partielle.

Les sept autres patientes ont été perdues de vue.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

A. Incidence

Les Tumeurs *Borderline* de l'Ovaire (TBO) représentent environ 15% à 20% de l'ensemble des tumeurs épithéliales ovariennes avec une incidence de 1.8 à 4.8 pour 100.000 femmes par an (5).

L'augmentation de l'incidence des TBO de l'ovaire a été observée au cours des dernières décennies à travers le monde. En Suède, l'incidence des TBO a augmenté de 1,0 à 5,3 par 100.000 femmes par an entre 1960 et 2005 (5). Les TOB ont passé de 5-10% à 25% par rapport à la totalité des tumeurs ovariennes malignes

Morris et al, quant à eux, ils ont objectivé des taux d'incidence ajustés à l'âge variables selon l'ethnie. Ils étaient respectivement de 3.1, 2.3, 2.2, et 1.4 pour 100,000 chez les femmes blanches, latines, américaines d'origine africaine et asiatiques/pacifiques. Le taux d'incidence a augmenté de 7,3 % par an jusqu'à 1993, puis stable jusqu'à 2006, et il tendait à décroître après (6)

Cette tendance peut refléter la précision du diagnostic histologique des TBO aussi bien que le changement des facteurs de risque contribuable au développement de ce type de tumeur.

B. Age

Les patientes atteintes de tumeurs *borderline* de l'ovaire sont généralement dix ans plus jeunes que les femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (45 ans versus 55 ans) (6,7)

Entre un tiers et 48% des patientes diagnostiquées avec des TBO sont âgées de moins de 40 ans et sont fréquemment candidates à une chirurgie conservatrice (5,8)

L'âge moyen de nos patientes était de 39 ans avec des extrémités allant de 18 et 76 ans dont quatorze (soit 63%) avaient un âge inférieur à 40 ans. Nos résultats montrent un âge moyen plus jeune chez nos patientes et un pourcentage plus important des femmes âgées de moins de 40 ans. Ceci pourrait être expliqué par la petitesse de notre série.

C. Antécédents gynéco-obstétricaux :

1. Parité et infertilité

- **Parité**

Dans une étude suédoise cas-témoin (9), il a été prouvé que la multiparité et l'allaitement maternel soient des facteurs protecteurs des TBO. Ces données de la littérature appuient nos résultats puisque seulement 23% de nos patientes sont des multipares

- **Infertilité :**

Le taux d'infertilité dans les rangs des femmes présentant une TBO est plus élevé par rapport aux patientes atteintes d'une tumeur ovarienne maligne. Considérée ainsi comme facteur de risque (10)

Dans ce contexte, nous avons rapporté un taux de femmes nullipares dans notre série qui dépasse 40%.

On note une disparité de nombres de femmes infertiles entre les deux sous groupes TBO-M et TBO-S soit respectivement 33% et 43%. Ces valeurs ne sont pas aussi pertinentes que celles retrouvées par la série française sus décrite (1); ils ont rattaché un pourcentage significativement plus important de femmes infertiles (17,2%) au sein du groupe TBO-S par rapport au groupe TBO-M (3,9%)

2. Contraception orale

En termes de TBO, la contraception orale reste un sujet de controverse. L'étude suédoise cas témoins ayant étudié les facteurs de risque des tumeurs épithéliales *borderline* ovariennes (9) retrouve que la CO n'est pas un facteur protecteur. En revanche, d'autres études la classe comme-t-elle.(11) ; un niveau comparable de protection de la contraception orale contre les TBO séreuses a été souligné par une étude Danoise (12)

Il faut mentionner que plus que la moitié de nos patientes n'avait pas la notion de prise de contraception orale

3. Inducteur d'ovulation

Une étude cas témoins a montré un risque plus élevé de TBO en cas d'utilisation d'inducteurs d'ovulation suivi de multiples ponctions ovariennes. (13)

Aucune patiente dans notre série n'avait une histoire de prise d'inducteurs d'ovulation

4. Syndrome des ovaires poly-kystiques

Une étude Australienne cas témoins a montré une association positive entre les TBO et l'ATCD du syndrome des ovaires poly-kystiques (14)

II. ETUDE CLINIQUE

A. Circonstances de découverte :

1. Découverte fortuite

Dans une étude rétrospective française comparant les facteurs épidémiologiques des TBO séreuses et mucineuses, ils ont rapporté que les taux de découverte fortuite étaient respectivement de 21,1% et 13,9%

La découverte fortuite était la circonstance de découverte chez seulement deux patientes dans notre série (soit 9% toutes types histologiques confondus et 7% et 16,7% respectivement pour les TBO séreuses et mucineuses). Cela pourrait être expliqué par la difficulté d'accès aux soins auprès de la population générale et la sous utilisation de l'échographie en pratique courante au Maroc.

2. Délais de consultation :

Le délai de consultation tous types histologiques confondus était de 10 mois. Par ailleurs, le délai de consultation chez nos patientes était très variable en fonction du sous type histologique qu'il soit mucineux ou séreux. Ainsi nous avons constaté que le délai de consultation chez le groupe TBO mucineuses (6/22) est de 3,8 mois contrastant avec un délai de consultation remarquablement plus prolongé chez le groupe TBO séreuses (14/22) qui est de 20,8 mois.

Ceci pourrait être expliquée par l'étude rétrospective sus décrite concluant que le caractère symptomatique des lésions était significativement lié à la taille tumorale et au caractère mucineux de la tumeur (1)

3. Signes fonctionnels

a. Douleurs abdomino-pelviennes

Les signes abdominaux (douleur, inconfort, sur-distension ou tension) constituent le signe d'appel le plus fréquent pouvant atteindre jusqu'à 80% (15) Dans notre série c'est la principale circonstance de découverte qu'elle soit isolée (50% soit 11/22 cas) ou associée à d'autres symptômes (86% soit 19/22 cas)

b. Augmentation du volume abdominal

Une augmentation du volume abdominal est présente dans 13 à 26,2 % des cas. (1,16)

Ces taux sont plus élevés dans notre série, avec un taux globale de 41% (soit 9/22 CAS), de 43% au sein du groupe TBO-S et de 50% dans le groupe TBO-M. Ces valeurs sont plus importantes par rapport à celles publiés par l'étude française (1) ; cela pourrait être dû au caractère souvent symptomatique chez nos patientes et au retard diagnostique

c. Méno-Métrorragies :

Elles s'observent chez 3,7 à 13 % des patientes selon les séries. (10,16)

Dans notre série, une seule patiente ayant rapporté la notion de métrorragies en association à d'autres symptômes (Soit 4,5% 1/22)

d. Signes extra-gynécologiques :

Les signes gastro-intestinaux sont présents dans 15% des cas, et les signes urinaires entre 5-25% des cas (15) par ailleurs, dans notre série une seule patiente ayant rapporté la notion de constipation six mois après le début de la symptomatologie initiale qui était la douleur pelvienne (soit 4,5%) et aucune n'avait des troubles urinaires

e. La grossesse :

La grossesse est une circonstance de découverte dans 2 % des cas (16)

Elle ne semble, ni favoriser la survenue de TBO ni aggraver le pronostic ; cependant les implications thérapeutiques peuvent être délicates.

Dans notre série, La grossesse a été la circonstance de découverte dans deux cas soit 9%. La tumeur borderline de l'ovaire a été découverte chez la première fortuitement au cours de la césarienne ; et chez la deuxième par une augmentation anormale du volume abdominal associé à des algies pelvienne. Il faut mentionner qu'elle a récidivé au cours de la deuxième grossesse (elle a

bénéficié initialement d'une kystectomie et une stadification péritonéale et la récurrence était dans l'intervalle de 1 an)

B. Examen clinique

- Taille de la masse

Quoique peu spécifique, l'examen clinique reste capital dans le cas des tumeurs de l'ovaire.

Cliniquement, les tumeurs *borderline* de l'ovaire ont une symptomatologie non spécifique qui reste commune à toutes les tumeurs ovariennes, toutefois la présence d'une masse pelvienne de taille assez importante souvent silencieuse chez une femme relativement jeune et souvent bien portante devrait attirer l'attention vers cette catégorie de tumeur. Les TBO ont généralement un volume important. Gokcu et al. (8) rapportent dans leur série un diamètre moyen de 11,2 cm (5mm à 34cm).

Dans notre série, La taille des masses palpées a variée entre 7 cm et 30 cm avec une taille tumorale moyenne tous types histologiques confondus de 14,6 cm.

Les études (1,17) effectuées dans ce sens ont objectivé une différence significative entre la taille tumorale observé dans les groupes TBO-S et TBO-M (9,1cm vs 14,5cm et 10cm vs 17cm). Cette différence en terme de taille tumorale a été bien mentionnée dans notre étude avec des moyennes de 13 cm dans le groupe TBO-S et 20 cm dans le groupe TBO-M.

III. ETUDE PARACLINIQUE

A. Imagerie :

La différenciation bénigne, borderline ou maligne d'une lésion est fondamental. Une lésion *borderline* ou bénigne chez une femme jeune doit faire anticiper les possibilités de préservation de la fonction ovarienne avant tout geste chirurgical.

Pour réaliser cette condition, l'étude clinique va faire appel obligatoirement à l'imagerie, et en chef de fil l'échographie pour but diagnostique, la TDM pour éventuel bilan d'extension et à l'IRM pour les tumeurs difficilement caractérisable par l'échographie.

1. Echographie

L'échographie endo-vaginale représente l'examen de première intention pour la caractérisation des tumeurs ovariennes. Cette technique présente cependant un caractère opérateur dépendant reconnu (18)

Dans le cadre des TBO, Valentin et al. ont démontré que les tumeurs restant indéterminées après une échographie effectuée par un opérateur expérimenté étaient largement représentées par les tumeurs frontières (19). Cependant, la classification correcte des TBO en termes de diagnostic spécifique basé sur les images échographiques est difficile

Les tumeurs ovariennes épithéliales frontières sont des tumeurs kystiques uni- ou multiloculaires présentant de façon caractéristique des végétations endokystiques vascularisées avec souvent un croissant de parenchyme ovarien sain résiduel. (18)

La valeur de ces signes a été étudiée par Yazbek et al (20) dans une étude prospective regroupant 224 patientes, ayant une masse annexielle équivoque, adressée pour une échographie «expert». Au sein des 166/224 (74 %) tumeurs

ovariennes opérées, 35 (21 %) étaient des tumeurs frontières dont 24/35 (68,6 %) furent correctement diagnostiquées sur la base des critères morphologiques. Dans cette étude, l'échographie apparaissait très spécifique (94 %) mais peu sensible (69 %) puisque un tiers des tumeurs étaient considérées à tort comme bénignes (20).

La valeur du Doppler couleur ou énergie pour la caractérisation globale des masses annexielles a été soulignée par de nombreuses publications. La présence d'un flux couleur au sein de végétations est un facteur important en faveur de la malignité (20)

Le caractère volumineux habituel des TBO-M rend leur étude difficile par voie endo-vaginale limitant souvent leur analyse par voie sus-pubienne. Le caractère multi-cloisonné avec des loculi d'écho-structure différente est le plus souvent retrouvé.

Le Doppler couleur ou énergie est utile pour différencier d'éventuelles portions solides de liquide échogène. En revanche, la présence d'un flux couleur au sein des cloisons n'apparaît pas un élément diagnostique fiable pour différencier tumeurs ovariennes bénignes ou malignes. (20)

Récemment, en 2017, le groupe IOTA (21) propose des règles simples pour classer une masse annexielle ; cinq critères de malignité (5 règles M) et cinq critères de bénignité (5 règles B) : Malin si au moins une M sans B, Benin si au moins une B sans M, Non classé si existe des règles de M et de B ou aucune (voir tableau N°)

Règles de malignité M	Règle de bénignité B
M1 masse solide irrégulière	B1 uniloculaire
M2 ascite	B2 composant solide < 7 mm
M3 4 végétations ou plus	B3 ombre acoustique
M4 multiloculaire à composante solide et irrégulière et diamètre ≥ 100 mm	B4 lésion multiloculaire < 100mm
M5 vascularisation intense au Doppler	B5 absence de flux B5 absence de flux

Tableau N°4: critères échographiques proposés par IOTA pour classer les masses annexielles

2. TDM et IRM

Les signes évocateurs recherchés en IRM ou au scanner sont les mêmes que ceux recherchés en échographie.

Il semble que le scanner et l'IRM soient plus performants pour la recherche de signes péjoratifs, tels que :

La présence d'implants péritonéaux, l'invasion de la paroi abdomino-pelvienne, la présence d'adénopathies, et l'exploration des lésions de grande taille incomplètement étudiées par l'échographie abdominale (2).

En présence d'une lésion annexielle complexe ou indéterminée, une méta-analyse récente a démontré la valeur de l'IRM pelvienne pour optimiser la caractérisation de ces tumeurs ovariennes (18)

Un autre intérêt de l'IRM décrit par Bazot et al. (22) en 2006, est d'utiliser cet examen pour améliorer les résultats de l'examen extemporané des tumeurs borderline, plus particulièrement dans le cas de tumeurs de type mucineux, en

permettant à l'anatomopathologiste d'orienter plus précisément son analyse sur la partie la plus suspecte de la lésion.

3. TEP SCAN

Pour le diagnostic des lésions ovariennes, la tomодensitométrie par émission de positons (TEP) au 18 fluoro-déoxyglucose (18FDG) a des performances inférieures à l'échographie endovaginale et à l'IRM (23) et n'est donc pas indiquée.

B. Marqueurs tumoraux

L'intérêt du dosage des marqueurs tumoraux dans le diagnostic des tumeurs borderline de l'ovaire n'est pas démontré. Le principal marqueur utilisé est le CA 125 malgré que son élévation reste inconstante.

Il semble que ce marqueur soit moins sensible pour le dépistage des tumeurs borderline que pour celui des carcinomes invasifs. (15)

D'autres marqueurs tumoraux sont utilisés pour le dépistage des tumeurs borderline de l'ovaire, mais finalement peu étudiés dans les séries (CA 19,9 et ACE) (24).

IV. HISTOLOGIE

Les tumeurs *borderline* de l'ovaire ont été identifiées comme entité histologique à part dans la totalité des sous types des tumeurs épithéliales. C'est sous types incluant les tumeurs endométrioïdes, les tumeurs à cellules claires, les tumeurs de Brenner (à cellules transitionnelles) et les tumeurs épithéliales mixtes. Les tumeurs *borderline* séreuses (53,3-57 %) et mucineuses (42,5%) sont les plus communes. Ces pourcentages sont très variables dans la littérature et cette diversité semble être en fonction des zones géographiques.

Dans notre série, on a retrouvé des taux différents, soit 63% pour les TBO-S, 27,2% pour les TBO-M et un taux de 9% pour les autres sous types. Nos résultats sont proches de ceux rapportés par Morris et al (6). Ils ont rapporté 61,8% des TBO-S et 37,4% de TBO-M sur un total de 9786 cas de TBO en Californie.

Par ailleurs une étude danoise (17), récemment publiée, reprenant 5 079 cas de TBO diagnostiquées entre 1978 et 2006, retrouvait une proportion de TBO-M supérieure à celle de TBO-S (49,9 % versus 44,4 %)

Les TBO sont généralement caractérisées par une prolifération épithéliale plus marquée associée à des atypies nucléaires (généralement légères à modérées) et une légère augmentation de l'activité mitotique, mais l'invasion stromale est en règle absente dans cette entité histologique (25) (voir Tableau N°5)

Type histologique	Le sous-type	Caractéristiques macroscopiques
Séreux	Typique	TOB séreuses typiques peuvent être bilatérale 30% des patients et sont associés à des lésions extra ovariennes avec des implants péritonéaux dans 35% [32].
	Micropapillaire	La bilatéralité (75%), la croissance exophytique (54%) et les implants péritonéaux (50%) sont plus fréquents dans le sous-type micropapillaire; la taille moyenne est 8 cm.
Mucineux	Intestinal (gastro- intestinal)	Lésion unilatérale ; grande lésion multiloculaire ou lésion solide multiloculaire ; Avec une taille moyenne de 20 à 22 cm Plus petit, beaucoup moins fréquente, plus souvent bilatérale (20% -30%), lésions uniloculaires, solides ou lésions multiloculaire-solides avec présence d'éventuels implants. Les TBO mucineuses de type endocervical imitent les TBO séreuses.
	Endocervical (séromucineux, müllerien)	
Endométrioïde		Taille moyenne de 8-10 cm, tumeur solidokystique, principalement unilatérale (bilatéral que dans 4%). Une localisation extra ovarienne peut être trouvée. Le liquide intra-kystique peut être hémorragique, vert, ou brun
A cellule claire		Les tumeurs à cellules claires ressemblent tumeurs endométrioïdes et ne peuvent pas être distingués en toute fiabilité des tumeurs séreuses. Taille moyenne de 15 cm, avec une surface externe lisse lobulée. La coupe de la surface montre un

		aspect en nid d'abeille; le contenu kystique est clair. Les implants péritonéaux n'ont pas été décrits.
De Brenner		Grande tumeur solide-kystique avec des projections polypôides dans les lumières du kyste. Ils sont toujours unilatérale, ces tumeurs sont plus volumineuses avec un diamètre moyen de 18 cm, limité à l'ovaire.

Tableau N°5: différents sous types histologiques des tumeurs épithéliales *borderline* de l'ovaire

A. Tumeurs *Borderline* séreuses TBO-S :

Selon la dernière édition de la WHO classification, les tumeurs *borderline* séreuses sont subdivisées en tumeurs *borderline* séreuses typique (90%) et tumeurs *borderline* avec composante micro-papillaire (5-15%) (26)

Des études récentes tendent à reclasser ce sous groupe en tumeurs bénignes ou malignes au profit de la catégorie « *borderline* ». Ainsi les tumeurs *borderline* typiques évoluant selon un mode bénin sont renommées « tumeurs séreuses à prolifération atypique » et les tumeurs *borderline* avec composante micro-papillaire en « tumeurs malignes de bas grade » (26)

Ainsi les TBO-S avec composante micro-papillaire sont associées à des taux plus importants :

- De tumeurs bilatérales
- Infiltration de la surface ovarienne
- Des stades plus avancés au moment du diagnostic
- De micro-invasion
- Des implants avec carcinome séreux de bas grade
- Et une infiltration lymphatique

Bilatérales dans un tiers des cas, (26) les TBO-S sont souvent associées à des lésions péritonéales (implants péritonéaux). Dans les tumeurs *borderline*

séreuses typiques près de 35% des patientes présentent des implants péritonéaux (27)

L'ancienne subdivision des implants en invasifs et non invasifs est abandonnée par la HOW classification la plus récente. Les implants invasifs sont actuellement renommés par les « carcinomes séreux de bas grade » (LGSC) (26)

B. Tumeurs Borderline ovariennes mucineuses TBO-M :

Ou tumeurs mucineuses à prolifération atypique, elles constituent le deuxième sous type le plus fréquents après les TBO-S (35 à 45% des TBO). (26)

Les TBO-M sont classées en deux sous types, type intestinal (constituent 85-90%) et le type endocervical *like* aussi connu comme type müllerien ou séro-mucineux (10-15%) (28)

Les tumeurs mucineuses avec des atypies de haut grade sans invasion stromale sont classées comme des TBO mucineuses avec un carcinome intra épithélial CIE. Or, les TBO mucineuses avec une micro invasion stromale (ne dépassant pas 10mm²) sont nommées des TBO mucineuses micro-invasives

Les TBO mucineuses type intestinal ne se présentent pas avec des implants ; par ailleurs, on n'a pas décrit des stades avancés de maladie pour ce type de tumeur ovarienne primitive. Si ce n'est pas le cas, il faut chercher un primitif appendiculaire ou intestinal voir même un carcinome ovarien primitif non échantillonné (21)

Le type endocervical *like* peut montrer des caractéristiques morphologiques et une évolution identique aux TBO-S. Il peut s'accompagner d'implants péritonéaux (21)

V. CLASSIFICATIONS

La classification des TBO suit celle des adénocarcinomes ovariens. Les deux classifications utilisées pour évaluer le stade tumoral, sont la classification de la FIGO et la classification TNM

En accord avec ces deux classification, le stade T sera influencé par la présence d'implants péritonéaux tous comme le *staging* des carcinomes invasifs. En contraste, l'infiltration lymphatique par la tumeur séreuse borderline ne la reclasse pas comme maladie métastatique et elle est classée pN0, et la nature bénigne de la lésion doit être mentionné dans le compte rendu anatomopathologique. (26)

Tableau N°6 : la classification des tumeurs borderline de l'ovaire.

FIGO (2009)	TNM (2009)	Description
Stade I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA	T1a	1 ovaire, capsule intacte, cytologie péritonéale négative
IB	T1b	2 ovaires, capsules intactes, cytologie péritonéale négative
IC	T1c	1 ou 2 ovaires ou rupture capsulaire ou cytologie péritonéale Positive
Stade II	T2	Tumeur limitée au pelvis
IIA	T2a	Extension à l'utérus ou aux trompes, cytologie péritonéale négative
IIB	T2b	Extension aux autres organes du pelvis (vessie, colon, rectum), cytologie péritonéale négative
IIC	T2c	IIA ou IIB + cytologie péritonéale positive

Stade III	T3 et/ou N1	Tumeur limitée à l'abdomen
IIIA	T3a	Extension péritonéale microscopique
IIIB	T3b	Extension péritonéale \leq 2cm
IIIC	T3c	Extension péritonéal $>$ 2cm
	N1	Ganglions rétro-péritonéaux ou inguinaux
Stade IV	M1	Métastases à distance

Les résultats de notre série en termes de stade de la maladie sont comme sui :

Tous types histologiques confondus

Stade I : 77,3% dont 64,7% stade Ia, 17,6% stade Ib et 17,6% pour le stade Ic ;

La forme bilatérale représentait 28% (6/22 cas)

TBO-S: Stade I : (10/14 cas) 71,4% dont 50% stade Ia

TBO-M Stade I : (6/6 cas) 100% dont 83% stade Ia

Commentaire :

La stadification chirurgicale dans les TBO est considérée jusqu'à l'heure actuelle la pierre angulaire dans la PEC des TBO (29). Elles sont des tumeurs diagnostiquées à un stade précoce (77,3% stade I) par rapport au cancer invasif (60% des cancers invasifs de l'ovaire sont diagnostiqués au stade III) (30)

Les TBO-S étaient souvent bilatérales (36% versus 0% pour le groupe TBO-M) et les TBO-M sont diagnostiquées à un stade plus précoce par rapport aux TBO-S (stade I : 100% (TBO-M) versus 71,4 % (TBO-S)). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature (voir tableau N° 7)

Tableau N°7 : répartition des patientes porteuses de TBO selon le stade de la FIGO

séries	Stades de la FIGO	Tous types histologiques		TBO-S		TBO-M	
		Nombre de cas	Pourcentage %	Nombre de cas	Pourcentage %	Nombre de cas	Pourcentage %
Du Bois et al (31)	Stade I	782	82.3	489	75.9	279	96.2
	Ia	525	55.3	288	44.7	227	78.3
	Stade II	72	7.6	68	10.6	3	1.0
	Stade III	96	10.1	87	13.5	8	2.8
Fauvet et al (1)	Stade I	---	---	182	81,3	156	95,1
	Stade > I	---	---	42	18,8	8	4,9
Notre série	Stade I	17	77,2	10/14	71,4	6/6	100
	Ia	14	63,6	5/14	35,7	5/6	83,3
	Stade II	1	4,5	0	0		
	Stade III	4	18,2	4/14	28,6		

Par ailleurs une étude multicentrique rétrospective (32) publiée en 2015 portant sur 428 patientes ayant une TBO conclue à l'importance majeure de la stadification chirurgicale dans les stades avancés et l'absence de cet intérêt dans les stades précoces.

Une année plus tard, une revue systématique (33), portant sur 9 études comportant 1979 patientes, a analysé l'intérêt de la stadification chirurgicale dans la prédiction du pronostic en termes de récurrences, survie sans récurrence, et la survie globale. Elle a conclue à l'absence de support statistique pour la stadification dans ce type de tumeurs.

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La majorité des patientes souffrant d'une TBO sont des femmes jeunes. Pour ce type de patientes, les décisions thérapeutiques en termes de préservation de fertilité comme un enjeu majeur, de traitement de l'infertilité ou d'insuffisance ovarienne précoce, de morbidité per et post opératoire, et d'indication d'une chimiothérapie adjuvante seront des décisions aussi bien pertinentes et délicates que légitimes.

A. Moyens thérapeutiques :

1. Traitement chirurgical :

Conservatrice ou radicale, la chirurgie est le gold standard dans la PEC thérapeutique des TBO. Elle doit permettre :

- une confirmation diagnostique de la masse annexielle (en s'aidant si besoin de l'examen histologique extemporané)
- une stadification de la maladie
- Et réalisation d'un traitement adapté aux constatations per opératoires quand il est justifiable.

On distingue 3 temps dans l'acte chirurgical : (34)

- Exploration minutieuse de toute la cavité péritonéale
- La réalisation d'examen extemporané per opératoire lorsque la tumeur est macroscopiquement suspecte
- La réalisation de bilan d'extension chirurgical : dite « chirurgie de stadification »

a. Voie d'abord : cœlioscopie ou laparotomie :

Etant la voie d'abord essentielle pour les tumeurs présumées bénignes, l'intérêt de la cœlioscopie en terme de chirurgie des TBO est largement débattu.

Les risques liés à la cœlioscopie sont (35,36) : la rupture de kyste, l'insuffisance de stadification et éventuellement le résidu tumoral en cas de kystectomie. Par ailleurs elle reste une voie d'abord faisable et sûre.

Dans notre série : 2 Patientes ont bénéficié d'une exploration cœlioscopique initiale avec la décision per opératoire de convertir en laparotomie.

b. Examen extemporané

La sensibilité et la spécificité de l'examen extemporané sont meilleures pour les tumeurs bénignes et malignes (des taux de 94% et 98% respectivement) que pour les tumeurs borderline de l'ovaire qui ne dépasse pas 70%. (28)

Dans notre série, l'examen extemporané réalisé chez 12 patientes avait une concordance avec l'examen définitif dans 91,6% des cas. A souligner que notre étude est réalisée dans une structure universitaire avec une équipe d'anatomopathologistes expérimentés

Chez une patiente jeune lorsque l'examen extemporané ne permet pas de confirmer le diagnostic le traitement chirurgical doit être le plus conservateur possible dans l'attente des résultats anatomopathologiques définitifs.

c. Stadification

La stadification des tumeurs borderline de l'ovaire suit celle des carcinomes invasifs, excepté en ce qui concerne le curage ganglionnaire.

Elle peut être considérée comme complète lorsqu'elle rassemble : (36)

- une cytologie péritonéale
- des biopsies péritonéales pelviennes et abdominales multiples
- une omentectomie infra colique
- Et dans le cas de tumeur mucineuse : une appendicectomie.

Cette stadification doit être autant que possible réalisée au cours de l'intervention chirurgicale initiale, puisque le stade FIGO étant le facteur pronostique le plus déterminant. (29)

Dans notre série la plupart des patientes étaient classées stade I (77,3%) Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, les TBO sont dans très peu de cas diagnostiquées à un stade avancé.

L'indication d'une restadification, quand elle est incomplète lors de la chirurgie initiale est encore débattue, car elle n'a pas d'influence significative sur la survie ou sur le risque de récurrence des tumeurs *borderline* (36,37).

Selon Lin et al (38) la chirurgie de restadification ne serait pas nécessaire si une parfaite exploration macroscopique a été réalisée au cours de la première chirurgie.

Par ailleurs, des auteurs préconisent une discussion au cas par cas de la restadification, tout en prenant en considération, la chirurgie initiale, le sous type histologique et une éventuelle proposition à une chimiothérapie (39).

d. Traitement conservateur :

Les données de la littérature s'accordent sur la faisabilité et la sûreté du traitement conservateur. (40)

La chirurgie conservatrice est définie par la conservation de l'utérus, et au moins une partie d'un ovaire. Le traitement conservateur va consister en une (41) :

- ovariectomie, annexectomie ou kystectomie unilatérale.
- Accompagné, tout comme dans la chirurgie radicale, par : l'exploration de la cavité péritonéale, omentectomie, lavage péritonéal, la résection de lésions suspectes, plusieurs biopsies péritonéales, et appendicectomie dans les TBO mucineuses.
- La biopsie de routine sur l'ovaire controlatéral n'est pas considérée comme nécessaire, sauf si une anomalie est macroscopiquement visible (25)

Une méta-analyse (41) confirme que la kystectomie unilatérale augmente significativement le taux de récurrence par rapport à l'annexectomie (25,3% versus 12,5%) mais ceci n'aurait pas d'impact sur la survie. Ainsi les auteurs concluent à l'intérêt de l'annexectomie par rapport à la kystectomie, et l'intérêt de la kystectomie bilatérale en cas de TBO bilatérale par rapport à l'annexectomie+kystectomie pour une meilleure préservation de fertilité puisque les taux de récurrence semblent être comparables

En cas de récurrence ovarienne isolé, un traitement conservateur pourra d'ailleurs de nouveau être proposé, en fonction du désir de grossesse de la patiente. (25)

Dans notre étude, 36% (soit 8/22 cas) des patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur. Toutes ces patientes ayant un âge inférieur à 40ans. En comparaison avec une étude faite sur les TBO dans notre formation en 2008 on note une nette augmentation du recours au traitement conservateur : 0% de traitement conservateur dans l'étude de 2008, versus 36% dans notre études.

e. Traitement radical :

Dans la chirurgie radicale la procédure suivante sera effectuée: (28)

Une exploration approfondie de la cavité abdominale

Une annexectomie bilatérale

Une hystérectomie totale

Une omentectomie infra colique

Un lavage péritonéal pour obtenir des échantillons pour la cytologie

Une résection des lésions macroscopiquement suspectes

De multiples biopsies péritonéales

En outre, en cas de TBO mucineuse, l'appendicectomie est réalisée pour exclure une métastase ovarienne dont l'origine est un carcinome primitif de l'appendice. Cependant une revue de la littérature (42) a conclu que si l'appendice est macroscopiquement normal, l'appendicectomie ne serait pas nécessaire au cours de la première intervention, ni encore après résultat définitif en faveur de TBO-M. Ainsi un *second look* pour appendicectomie demeurerait inutile voir risqué

Le traitement radical est indiqué dans les stades avancé et pour les femmes ménopausées, et à ceux qui se sont acquittés leurs souhaits en matière de reproduction. (43)

f. Place de la lymphadénectomie

Le curage pelvien et lombo-aortique est un sujet de débat. Actuellement il est indiqué uniquement dans les TBO-S avec composante micropapillaire et dans les stades avancé de la maladie (44,45)

g. Complément chirurgical à distance :

Le dilemme se poursuit sur la possibilité de compléter la chirurgie chez les patientes ayant bénéficié initialement d'une chirurgie conservatrice.

Se basant sur le fait que les récurrences sont exclusivement des tumeurs *borderline* dont le traitement est assez aisé et ayant un excellent pronostic, plusieurs équipes s'accordent pour dire que la chirurgie radicale après l'achèvement du désir de grossesse n'est pas systématiquement indiquée tant que la patiente soit adhérente au suivi (45)

Cependant il sera fortement indiqué pour les patientes avec des TBO à risque élevé de récurrence (implants invasifs, microinvasion, le type micropapillaire, ou carcinome intrakystique) (4).

2. Traitement adjuvant :

a. Chimiothérapie

La majorité des études s'accordent pour dire que le traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie) n'améliore pas la survie des patientes dans le cadre des tumeurs *borderline* de l'ovaire (46). Elle est toutefois proposée en cas d'envahissement péritonéal dans la majorité des centres spécialisés et doit être discutée au cas par cas. (43)

Le protocole de chimiothérapie utilisé est le même que celui de carcinome invasif : il est constitué par un médicament contenant du platine, comme le cisplatine ou le carboplatine et un inhibiteur mitotique, tels que le paclitaxel ou le docétaxel.

Par ailleurs une méta-analyse portant sur 3,124 patientes dont 181 ayant des implants invasifs, n'a pas objectivé un intérêt évident de la chimiothérapie à base du platine dans le traitement des TBO-S avec implants invasifs. (47)

Dans notre étude, deux patientes, ayant une TBO séreuse avec des implants péritonéaux invasifs (avec carcinome séreux de bas grade), ont bénéficié d'une chimiothérapie après discussion en réunion pluri disciplinaire.

b. hormonothérapie :

Plus de 90% des tumeurs séreuses *borderline* de l'ovaire ont des récepteurs d'œstrogènes positifs, mais il n'y a que de rare cas rapporté de réponse au tamoxifène, à leuprolide et à l'anastrozole (48). Cependant, ce sont des essais restreints au domaine de recherche.

c. Radiothérapie :

Pas d'indication à la radiothérapie en termes de tumeurs ovariennes *borderline*.(46)

B. Indications thérapeutiques :

L'indication thérapeutique dans les tumeurs *borderline* de l'ovaire dépend essentiellement de : L'âge de la patiente et son désir de grossesse ainsi que le stade de la FIGO

1. Femmes de moins de 40 ans avec un désir de grossesse :

a. En stade I de la FIGO :

Chez ce type de patientes, le traitement conservateur sera faisable et sûr. Toutefois, ils devraient être informés du risque de récurrence et l'hypofertilité consécutive au traitement. (49,50)

En cas de TBO unilatérale, l'annexectomie doit être le traitement de choix. (49)

Une revue systématique (51) a démontré que la kystectomie offre plus de chance de fertilité que l'annexectomie, cependant elle est accompagnée d'une augmentation excessive du risque de récurrence. Elle ne doit être réservée qu'à des situations bien particulières : En cas d'ovaire unique et de TBO bilatérale

En cas de TBO bilatérale une kystectomie bilatérale est actuellement recommandée à la place d'une annexectomie associée à une kystectomie de l'ovaire le moins atteint selon les résultats d'une méta-analyse récente (35)

Dans les TBO mucineuses, la kystectomie n'est pas recommandée comme traitement pour préserver la fertilité en raison du risque élevé de récurrence sous forme d'un carcinome et l'absence d'amélioration de fertilité. Ainsi le traitement de choix est l'annexectomie. (53)

b. En Stade II et III :

Peu de littérature se focalise sur le traitement conservateur dans les stades avancés. Ainsi l'approche clinique n'est pas claire et le traitement conservateur n'est pas toujours adopté.

Or, pour les femmes de moins de 40 ans qui désirent avoir des enfants et se présentent avec une TBO dans les stades II et III avec des implants péritonéaux non invasifs, la chirurgie conservatrice peut être utilisée en toute sécurité après une résection totale des implants péritonéaux (54). Par ailleurs, en cas de stade avancé avec des implants invasifs, le traitement conservateur serait envisageable au cas par cas sous la condition d'un suivi très rapproché (51)

2. Femmes ménopausées, et femmes qui étant acquittés leurs souhaits en matière de reproduction :

La littérature s'accorde pour le traitement radical chez ce type de patientes : annexectomie bilatérale + hystérectomie totale + omentectomie + biopsies multiples.

VII. PRONOSTIC:

Le pronostic des TBO demeure excellent, puisque la survie globale à 10 ans est de 96 % (55). Par ailleurs, les TBO peuvent récidiver sous forme de TBO, ou exceptionnellement sous forme de carcinome invasif. Dans ces derniers cas, il est toujours difficile de savoir s'il s'agit d'une erreur du diagnostic initial (avec une insuffisance de coupe histologique), ou d'une véritable dégénérescence secondaire d'une lésion péritonéale.

Il existe différents facteurs influençant la survenue de ces récides

Associés à la survie globale :

La survie globale des femmes atteintes de TBO en stade I de la FIGO est comparable à celle de la population générale (26) ; et elle est de 95,3% en cas de stades avancés et en la présence d'implants non invasifs ; ainsi Sherman et al ont comparé la survie relative des TBO avec un stade avancé de la FIGO à celle du carcinome localisé. Cette survie est réduite jusqu'à 66% en cas de stade avancé avec implants invasifs selon une revue de la littérature publiée en 2000. (55)

Cependant, Du Bois et al, sur une étude multicentrique portant sur 644 cas de TBO-S n'ont trouvé aucun facteurs pronostiques pourraient affecter la survie globale.

Associés à la survie sans récive :

a- Stade de la FIGO :

Du Bois et al ont démontré que le stade I de la FIGO soit un facteur pronostique indépendant ayant un impact positif sur la survie sans récive (31) Elle est réduite dans les stades avancés de la FIGO (26)

b- Composante micropapillaire

Dans une étude rétrospective de 168 patientes ayant une TBO-S en stades avancés II ou III de la FIGO avec composante micropapillaire, les auteurs n'ont pas démontré une association d'un mauvais pronostic en termes de survie (27)

c- Implants :

Du Bois et al ont prouvé que l'association de stades avancés de la FIGO (II/III) avec la présence d'implants soit un facteur pronostique indépendant avec impact sur la survie (31)

d- Type de traitement :

En termes de type de traitement, les mêmes auteurs (31) ont trouvé que la stadification adéquate et la réalisation d'une résection complète sans résidu macroscopique soit un facteur indépendant de bon pronostique pour la survie sans récurrence

Associés à la récurrence :

a- Traitement conservateur :

Chen et al ont démontré un taux de récurrence de 30% (43) au sein des patientes ayant bénéficié d'un **traitement conservateur** par rapport à 12% chez celles traitées de façon radicale. En outre, les patientes ayant bénéficié d'une kystectomie auraient plus de chance de développer une récurrence par rapport à celle ayant subi une annexectomie selon Koskas et al (53) et Poncelet et al (56) et ceci sera applicable aussi pour les TBO-M, celles-ci auront un risque majeure de récurrence sous forme de maladie invasive (57)

Dans le même raisonnement, une méta-analyse (58) publiée en 2015, a démontré que la **kystectomie** dans les TBO unilatérale était associée à un taux très élevé de récurrence (25,3% versus 12,5% pour l'annexectomie)

b- Extension tumorale :

Dans la littérature, le taux de récurrence pour les patientes ayant une tumeur de stade I est de l'ordre de 3 à 4% et le taux de survie globale à cinq ans est de 99 à 100%.

Concernant les tumeurs avec localisations péritonéales (stades II et III), le taux de récurrence, de dégénérescence et de décès en cancer sont respectivement de 25%, 13% et 3,4% . (34)

c- Composante micropapillaire :

Fauvet et al (59) n'ont pas objectivé de différence en termes de récurrence entre le groupe TBO-S avec (20 cas) et sans (77 cas) composante micropapillaire.

Dans l'étude rétrospective menée par Uzan et al, le seul facteurs pronostic démontrable pour la récurrence dans les TBO-S avec composante micropapillaire était le type de chirurgie : le traitement conservateur (27)

d- Stadification incomplète :

L'étude de Roméo et al, portée sur 46 cas de TBO avec une durée de suivi moyenne de 5,4 ans, a démontré l'intérêt de la stadification complète dans la prise en charge des TBO vu un taux de récurrence associé ayant atteint 10,9%

e- Infiltration lymphatique et curage ganglionnaire :

L'infiltration lymphatique n'apparaît pas comme un facteur pronostic dans les TBO séreuses en stades avancés III ou IV de la FIGO (60) par ailleurs la lymphadénectomie apparaît être associé à un meilleurs pronostic dans l'étude de Chen et al (43)

f- Résidu tumoral

Plusieurs auteurs s'accordent pour considérer le résidu tumoral postopératoire comme facteur important prédictif de récurrence et de survie

g- Autres facteurs pronostiques

D'autres facteurs pronostiques sont plus discutés : l'âge, le type histologique, l'existence d'une micro-invasion stromale, l'existence d'une rupture capsulaire et certains facteurs biologiques (aneuploïdie).

VIII. SUIVI

La surveillance reste encore aujourd'hui aléatoire car les récurrences peuvent survenir jusqu'à 15 ou 20 ans après le diagnostic initial.

Le suivi repose sur l'association de l'examen clinique, du dosage de CA 125, même si ce marqueur est peu sensible et peu spécifique, et de l'échographie endo-vaginale qui permet notamment la surveillance de l'ovaire controlatéral.

Le second look chirurgical n'a pas d'indication sauf cas particulier.

L'échographie reste l'examen le plus important chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. (61)

Le rythme de surveillance est régulier. Le suivi doit être d'autant plus rapproché lorsque le traitement a été conservateur puisque le risque de récurrence est majoré, surtout en cas de kystectomie. (61)

Tous les quatre mois pendant un an, puis tous les six mois pendant 2 ans puis annuel. Le suivi doit être poursuivi pendant 15 ans

Chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement radical, on peut proposer une surveillance tous les six mois pendant 2 ans puis annuelle ; Cette surveillance sera poursuivie au delà de 5 ans car des récurrences tardives peuvent survenir.

IX. FERTILITE ET PRISE EN CHARGE EN MEDECINE DE LA REPRODUCTION

A. fertilité et TBO :

Le critère de jugement principal de la fertilité postopératoire est l'obtention d'une grossesse menée à terme avec enfant vivant.

Afin d'analyser l'effet d'une annexectomie unilatérale en cas de tumeur *borderline*, il convient de prendre en compte l'effet du geste chirurgical, les caractéristiques cliniques de la patiente ainsi que l'effet propre de la maladie sur la fertilité. En outre, le statut fertile ou hypofertile d'une femme avant chirurgie n'est souvent pas connu.

La réalisation d'une annexectomie ou d'une kystectomie ou d'une ovariectomie n'a peut-être pas le même impact sur la fertilité ultérieure.

Les données concernant la réserve ovarienne, la perméabilité tubaire ou les paramètres masculins sont souvent manquantes ce qui rend très complexe l'évaluation de la fécondabilité en post- opératoire.

Dans la revue de littérature publiée en 2012 incluant les 17 séries avec plus de 50 cas de traitement conservateur, Darai et al. (62) estimaient le taux de grossesse spontanée à 54 % dans les TBO

Annexectomie et fertilité :

La réalisation d'une annexectomie pour pathologie bénigne ne semble pas avoir d'impact négatif sur la fertilité en population générale.

Pour Bellati, l'annexectomie ne réduit pas le taux de grossesse ultérieur en comparaison à des patientes ayant leurs deux annexes saines (63). Cependant, ces patientes sont toutes considérées comme fertile au préalable.

B. Facteurs pronostiques associés à l'obtention d'une grossesse :

1. l'âge :

l'âge est un facteur prédictif de grossesse après traitement conservateur selon Fauvet et al (50). En outre, ils ont démontré qu'au-delà de 40 ans, il n'y avait pas de cas de conception.

2. le sous-type histologique :

Les patientes atteintes d'une tumeur borderline séreuse ou avec un contingent micropapillaire présentent également plus fréquemment un antécédent d'hypofertilité (1,59)

3. type de traitement :

Récemment dans une série de 26 patientes, Uzan rapporte les résultats encourageants en termes de grossesse (21 grossesses sur 13 patientes) après une seconde chirurgie conservatrice en cas de récurrence (64).

Si la kystectomie améliore la fertilité en cas de tumeur borderline bilatérale (65), son bénéfice en cas de tumeur unilatérale reste incertain.

En cas de tumeur mucineuse, la kystectomie n'améliore pas les chances de grossesses (66).

Aucune étude n'a concerné spécifiquement l'ovariectomie pour la fertilité.

En conclusion, l'annexectomie unilatérale est une option envisageable afin de préserver la fertilité en cas de tumeur unilatérale et la kystectomie bilatérale en cas de bilatéralité. D'autres travaux sont nécessaires en particulier dans l'identification du statut fertile ou hypofertile avant la prise en charge ainsi que dans l'évaluation de la réserve ovarienne avant et après chirurgie.

C. Prise en charge en médecine de la reproduction.

L'interprétation des résultats suscités doit tenir compte du contexte dans lequel le diagnostic de tumeur borderline est effectué.

Le délai de récurrence de la maladie dépend du stade de la maladie et du type histologique. La récurrence survient principalement dans les 2 ans qui suivent le traitement conservateur (67).

1. Annexectomie unilatérale et AMP :

En l'absence de pathologie tubaire contralatérale, ou de diminution de réserve ovarienne ou d'altération spermatique, une procréation spontanée avec ou sans stimulation ovarienne doit être privilégiée dans l'année qui suit la chirurgie.

En cas de nécessité de recourir à l'AMP, un délai d'expectative de 1 à 2 ans est suggéré (4).

Des données récentes du registres hollandais sur le risque de tumeur ovarienne après AMP incitent à la prudence quant aux recours à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (68). L'expérience de plusieurs équipes a été néanmoins publiée en cas de stade peu avancé et sont rassurantes. Aucun effet indésirable n'a été rapporté (69,70).

2. Place de la kystectomie, de la cryo-préservation et de la maturation in vitro (MIV) :

En raison du risque de récurrence élevé, la kystectomie n'a pas sa place dans le cadre d'un couple en échec de conception et ceux d'autant qu'une stimulation sera requise.

Le recours à la cryo-préservation de cortex ovarien sain lors de la laparoscopie a été suggéré dans de petites séries (71).

En l'absence de partenaire, la place de la MIV ou la cryo-préservation ovocytaire après stimulation ovarienne reste à définir (72).

Dans le cadre d'un couple avec projet parental, la réalisation d'une cryo-préservation embryonnaire sur l'ovaire sain restant avant une possible annexectomie bilatérale est une option réalisable (73).

En conclusion, l'annexectomie unilatérale doit être envisagé en situation d'infertilité. Une FIV si elle est indiquée est possible en particulier en l'absence de facteur de mauvais pronostic (implants invasif, maladie résiduelle, contingent micropapillaire) (74). Dans les autres situations, les techniques d'AMP utilisées en onco-fertilité seraient à discuter.

CONCLUSION

Les TBO touchent le plus souvent des femmes jeunes. La majorité d'entre elles sont diagnostiquées à un stade précoce (stade I). Le pronostic est excellent et le taux de survie global des TBO est beaucoup plus élevé en comparaison avec les carcinomes ovariens.

Le choix du traitement adapté pour chaque patiente est un grand défi pour le praticien. Le recours au traitement conservateur est recommandé pour des femmes jeunes qui n'ont pas achevé leur désir de procréation et qui sont compliantes à une surveillance étroite et régulière.

la préservation de la fertilité dans les TBO voit ses indications s'élargir compte tenu du taux important de grossesses contractées chez des patientes opérées d'une TBO avec un faible risque de récurrence. Cependant, chaque cas doit être analysé par une équipe multidisciplinaire

RESUME

RESUME :

Introduction :

Les tumeurs borderlines de l'ovaire représentent 15 à 20% des tumeurs ovariennes. Elles concernent en particulier les femmes jeunes pour qui la préservation de la fertilité est un enjeu thérapeutique important. Les critères diagnostiques préopératoires, radiologiques et biologiques, ne sont pas spécifiques. Ce n'est que l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire qui pose le diagnostic définitif. Une stadification précise permettrait de sélectionner les femmes jeunes en stades précoces dont le traitement conservateur sera une option légitime.

Les buts de notre étude sont d'exposer l'expérience du service de gynécologie et obstétrique 1 ; de mettre le point sur les difficultés du diagnostic clinique, para clinique, et histologique et celles thérapeutiques, que pose ce type de tumeurs ; et finalement d'établir un protocole thérapeutique selon les données de la littérature.

Matériel et méthodes :

C'est une étude rétrospective de 22 cas traités au service de Gynécologie et obstétrique 1 du CHU Hassan II de Fès sur une période de 8 ans allant du Janvier 2009 à Janvier 2017.

Résultats :

L'âge moyen de nos patientes était de 39 ans, 50% étaient des nullipares. Deux de nos patientes avait une découverte fortuite de la tumeur après une échographie pelvienne, une des deux était enceinte. Une troisième référée après acte chirurgical pour complément de prise en charge. Les signes d'appels cliniques étaient des douleurs abdomino-pelviennes chez la quasi totalité de nos patientes (95,5%), avec une augmentation du volume abdominal chez 45.5 %

des cas. 73% des patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables, dont quatre étaient de taille importante. L'échographie pelvienne était réalisée chez toutes nos patientes. Elle a permis de rattacher la masse pelvienne à son origine annexielle chez 60% des patientes, avec une taille moyenne de 114 mm. La TDM a été réalisée chez 11 patientes. Elle a permis de préciser la taille des masses et ses rapports avec les structures avoisinantes. 11 patientes ont bénéficié d'un examen extemporané au cours du geste opératoire. L'étude histologique conclue en une tumeur séreuse borderline dans 60% des cas, mucineuse dans 31% des cas, mixte dans 4,5% des cas et endométrioïde dans 4,5% des cas. 45 % des patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur 55% d'un traitement radical. Notre étude inclue deux femmes enceintes, dont une avait une récurrence dans un intervalle d'un an, après un traitement conservateur en attendant son accouchement. 4 patientes ont bénéficié d'un suivi régulier en oncologie avec une évolution favorable : deux ayant reçu une chimiothérapie adjuvante vu la présence d'implants péritonéaux invasifs et deux présentent une composante micro papillaire. 11 patientes avaient un suivi régulier au sein du service de gynécologie et obstétrique 1. Une patiente, ayant bénéficiée d'un traitement conservateur est tombée enceinte spontanément après une stérilité primaire de 7ans. Sept patientes ont été perdues de vue.

Conclusion :

Les tumeurs *borderline* de l'ovaire surviennent généralement chez des patientes jeunes. Leur présentation clinique, leur traitement et leur pronostic diffèrent de ceux des adénocarcinomes ovariens. Elles sont souvent diagnostiquées au stade I de la classification de la FIGO. Leur pronostic est excellent avec un taux de survie à 5 ans de 95%.

ABSTRACT:

Definition:

Borderline ovarian tumors represent 15 to 20% of ovarian tumors and affect young women for whom fertility preservation is an important therapeutic challenge. Radiological and biological examination oriented preoperative diagnosis. However, surgical exploration and histological examination make the diagnostic.

The treatment for the early stages should be as conservative as possible for young patients.

Objective:

To show the experience of department of gynecology and obstetrics 1 in the University Hospital Hassan II in Fez

To show the difficulty of clinical, paraclinical management, and histological diagnosis.

To establish a treatment protocol according to the literature.

Material and methods:

This is a retrospective study of 22 observations diagnosed and treated at the department of Gynecology and Obstetrics 1 of University Hospital Hassan II in Fes over a period of 8 years from January 2009 to January 2017.

Results:

The average age of our patients was 39 years, 50% were nulliparous. 95,5% of our patient complain about abdominal pelvic pain and 45.5% of patients have an increase abdominal volume. 73% of patients had clinically palpable pelvic tumors. Pregnancy was the circumstance of discovery in tow patients. The supra-pubic pelvic ultrasound was performed in all our patients. The average size of the masse is 114mm. Histological Study Shows borderline

serous tumor in 63,6%, and mucinous tumors in 27,3%. 45 % of our patients underwent conservative surgery, and 55% patients underwent radical surgery. Three patients had regular follow-up in oncology with a favorable evolution. Two patients received adjuvant chemotherapy for the presence of invasive peritoneal implants. Eleven patients received regular follow the gynecology department with a favorable evolution. One of patients, who benefited from a conservative treatment spontaneously fell pregnant after primary infertility of 7 years. Seven patients had loosed from regular surveillance.

Conclusion

Borderline ovarian tumors usually occur in young patients. The clinical presentation, the prognosis and the treatment are different from ovarian adenocarcinomas. They are often diagnosed at stage I of the FIGO classification. Their prognosis is excellent with a survival rate after 5 year of 95%.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fauvet R, Demblocque É, Morice P, Querleu D, Gondry J, Daraï É. Comparaison des facteurs épidémiologiques des tumeurs frontières séreuses et mucineuses de l'ovaire : implications thérapeutiques. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2012;99(5):551-6.
2. Tulpin L, Rouzier R, Morel O, Malartic C, Daraï E, Barranger E. Tumeurs borderline de l'ovaire : état des lieux. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. avr 2008;36(4):422-9.
3. Taïeb S, Fauquet I, Narducci F, Baranzelli M-C, Leblanc É, Ceugnart L. Tumeurs borderline de l'ovaire. *Imag Femme*. févr 2009;19(1):21-7.
4. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. juin 2012;26(3):325-36.
5. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: Trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 15 oct 2008;123(8):1897-901.
6. Morris CR, Liu L, Rodriguez AO, Cress RD, Snipes K. Epidemiologic features of borderline ovarian tumors in California: a population-based study. *Cancer Causes Control*. 1 avr 2013;24(4):665-74.
7. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer*. janv 2006;42(2):149-58.
8. Gokcu M, Gungorduk K, Aşıcıoğlu O, Çetinkaya N, Güngör T, Pakay G, et al. Borderline ovarian tumors: clinical characteristics, management, and outcomes - a multicenter study. *J Ovarian Res*. 1 déc 2016;9(1):66.
9. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk Factors for Epithelial Borderline Ovarian Tumors: Results of a Swedish Case–Control Study. *Gynecol Oncol*. 1 déc 2001;83(3):575-85.
10. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 1 nov 2010;16(6):631-50.
11. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Adami H-O, Lund E. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian–Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Br J Cancer*. 9 mars 2004;90(7):1386-91.
12. Huusom LD, Frederiksen K, Høgdall EVS, Glud E, Christensen L, Høgdall CK, et al. Association of Reproductive Factors, Oral Contraceptive Use and Selected Lifestyle Factors with the Risk of Ovarian Borderline Tumors: A Danish Case-control Study. *Cancer Causes Control*. 1 août 2006;17(6):821-9.
13. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AMG, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod*. 1 déc 2011;26(12):3456-65.

14. Olsen CM, Green AC, Nagle CM, Jordan SJ, Whiteman DC, Bain CJ, et al. Epithelial ovarian cancer: testing the 'androgens hypothesis'. *Endocr Relat Cancer*. 12 janv 2008;15(4):1061-8.
15. Morotti M, Menada MV, Gillott DJ, Venturini PL, Ferrero S. The preoperative diagnosis of borderline ovarian tumors: a review of current literature. *Arch Gynecol Obstet*. 1 avr 2012;285(4):1103-12.
16. Bonnamy L, Fignon A, Fetissof F, Berger C, Body G, Lansac J. Tumeurs borderline de l'ovaire. [Httpwwwem-Premiumcomscd-Rproxyu-Strasbgfrdatarevues0368231500300003272](http://www.em-premium.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/revues/0368231500300003272) [Internet]. 8 mars 2008 [cité 16 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/article/114183/resultatrecherche/1>
17. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2005;18(S2):S33-50.
18. Bazot M, Cortez A, Darai É, Froment-Leonetti V, Nassar-Slaba J, Haouy D, et al. Imagerie des tumeurs ovariennes épithéliales frontières. *Imag Femme*. mars 2012;22(1):4-11.
19. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, Metzger U, Lécuru F, Van Huffel S, et al. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1 avr 2006;27(4):438-44.
20. Yazbek J, Raju KS, Ben-Nagi J, Holland T, Hillaby K, Jurkovic D. Accuracy of ultrasound subjective 'pattern recognition' for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1 mai 2007;29(5):489-95.
21. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, Brown D, Coleman BG, Crum C, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *J Ultrasound Med*. 1 mai 2017;36(5):849-63.
22. Bazot M, Nassar-Slaba J, Thomassin-Naggara I, Cortez A, Uzan S, Darai E. MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumors; correlation with final histology. *Eur Radiol*. 1 déc 2006;16(12):2687.
23. Kolesnikov-Gauthier H. Tomographie par émission de positons au 18 F-fluorodésoxyglucose et cancers gynécologiques pelviens. [Httpwwwem-Premiumcomscd-Rproxyu-Strasbgfrdatatraitesr534-68904](http://www.em-premium.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/revues/0368231500300003272) [Internet]. 14 mai 2016 [cité 8 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/article/1055450/resultatrecherche/17>
24. Nomelini RS, Silva TM da, Murta BMT, Murta EFC. Parameters of Blood Count and Tumor Markers in Patients with Borderline Ovarian Tumors: A Retrospective Analysis and Relation to Staging. *ISRN Oncol* [Internet]. 2012 [cité 27 mars 2017];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC3345227/>
25. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *The Oncologist*. déc 2012;17(12):1515.

26. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017;470(2):125.
27. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognosis and Prognostic Factors of the Micropapillary Pattern in Patients Treated for Stage II and III Serous Borderline Tumors of the Ovary. *The Oncologist.* févr 2011;16(2):189.
28. Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T. Controversies in borderline ovarian tumors. *J Gynecol Oncol.* oct 2015;26(4):343.
29. Romeo M, Pons F, Barretina P, Radua J. Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. *World J Surg Oncol.* 1 déc 2013;11(1):1215.
30. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma. *Cancer.* 1 mars 2004;100(5):1045-52.
31. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer.* mai 2013;49(8):1905-14.
32. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol.* 1 févr 2016;23(2):443-9.
33. Shazly SAM, Laughlin-Tommaso SK, Dowdy SC, Famuyide AO. Staging for low malignant potential ovarian tumors: a global perspective. *Am J Obstet Gynecol.* août 2016;215(2):153-168.e2.
34. Uzan* C, Gouy S, Balleyguier C, Zareski É, Lhomme C, Pautier P, et al. Tumeurs borderline de l'ovaire. [Httpwwwem-Premiumcomscd-Rproxy-u-strasbgfrdatarevues116319610019000137](http://www.em-premium.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/data/revues/116319610019000137) [Internet]. 10 mars 2009 [cité 13 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/article/203449#N1004B>
35. Darai E, Tulpin L, Prugnotte H, Cortez A, Dubernard G. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumors. *Surg Endosc.* 1 nov 2007;21(11):2039-43.
36. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchette V, Pautier P, Lhomme C, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic « stage I » ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer.* août 2004;40(12):1842-9.
37. Fauvet R, Poncelet C, Darai E. Faisabilité et limites du traitement cœlioscopique des tumeurs frontières de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2006;34(6):470-8.
38. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer.* 15 févr 1999;85(4):905-11.

39. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Daraï E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors. *Cancer*. 15 mars 2004;100(6):1145-51.
40. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 1 janv 2010;21(1):55-60.
41. Trillsch F, Ruetzel JD, Herwig U, Doerste U, Woelber L, Grimm D, et al. Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (BOT). *J Ovarian Res*. 2013;6:48.
42. Cosyns S, Sutter PD, Tournaye H, Polyzos NP. Necessity of appendectomy for mucinous borderline ovarian tumors. Systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 1 déc 2016;294(6):1283-9.
43. Chen X, Fang C, Zhu T, Zhang P, Yu A, Wang S. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* [Internet]. 2017 [cité 3 mai 2017];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC5379723/>
44. Ahmed ASM, Lawton FG. Borderline ovarian tumours: Current concepts and management. *Rev Gynaecol Pract*. sept 2005;5(3):139-51.
45. Burger CW, Prinssen HM, Baak JPA, Wagenaar N, Kenemans P. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 7 mai 2000;10(3):181-97.
46. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD007696.
47. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A Meta-Analysis on the Impact of Platinum-Based Adjuvant Treatment on the Outcome of Borderline Ovarian Tumors With Invasive Implants. *The Oncologist*. 2 janv 2015;20(2):151-8.
48. Lee E-J, Deavers M t., Hughes J i., Lee J-H, Kavanagh J j. Metastasis to sigmoid colon mucosa and submucosa from serous borderline ovarian tumor: response to hormone therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 1 févr 2006;16(S1):295-9.
49. Chen R, Li J, Zhu T, Yu H, Lu X. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res* [Internet]. 2016 [cité 3 mai 2017];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC4797121/>
50. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Daraï E. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: A French multicenter study. *Fertil Steril*. févr 2005;83(2):284-90.
51. Alvarez RM, Vazquez-Vicente D. Fertility sparing treatment in borderline ovarian tumours. *ecancermedicalsecience* [Internet]. 2015 [cité 27 mars 2017];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC4335965/>

52. Prat J. Adhering to the 2014 WHO terminology on borderline ovarian tumors. *Virchows Arch.* 1 févr 2017;470(2):121-3.
53. Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C, et al. Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum Reprod.* 1 avr 2011;26(4):808-14.
54. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 avr 2002;109(4):376-80.
55. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 1 mai 2000;31(5):539-57.
56. Poncelet C, Fauvet R, Boccara J, Daraï E. Recurrence After Cystectomy for Borderline Ovarian Tumors: Results of a French Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 1 avr 2006;13(4):565-71.
57. Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C, et al. Prognostic Factors of a Large Retrospective Series of Mucinous Borderline Tumors of the Ovary (Excluding Peritoneal Pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol.* 1 janv 2011;18(1):40-8.
58. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer.* mars 2015;51(5):620-31.
59. Fauvet R, Demblocque E, Morice P, Querleu D, Daraï E. Behavior of Serous Borderline Ovarian Tumors With and Without Micropapillary Patterns: Results of a French Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 1 mars 2012;19(3):941-7.
60. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2011;204(5):438.e1-438.e7.
61. Franchi D, Boveri S, Radice D, Portuesi R, Zanagnolo V, Colombo N, et al. Ultrasonographic diagnosis and longitudinal follow-up of recurrences after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2016;215(6):756.e1-756.e9.
62. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update.* 1 mars 2013;19(2):151-66.
63. Bellati F, Ruscito I, Gasparri ML, Antonilli M, Pernice M, Vallone C, et al. Effects of unilateral ovariectomy on female fertility outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 1 août 2014;290(2):349-53.
64. Uzan C, Muller E, Kane A, Gouy S, Bendifallah S, Fauvet R, et al. Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours. *Hum Reprod.* 1 déc 2013;28(12):3222-6.

65. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 1 févr 2007;22(2):578-85.
66. Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C, et al. Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum Reprod.* 1 avr 2011;26(4):808-14.
67. Fortin A, Morice P, Thoury A, Camatte S, Dhainaut C, Madelenat P. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril.* mars 2007;87(3):591-6.
68. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AMG, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 1 déc 2011;26(12):3456-65.
69. Fasouliotis SJ, Davis O, Schattman G, Spandorfer SD, Kligman I, Rosenwaks Z. Safety and efficacy of infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors: A preliminary report. *Fertil Steril.* sept 2004;82(3):568-72.
70. Mantzavinos T, Kanakas N, Genatas C, Papadias K, Zourlas PA. Infertility: Five years' follow-up in two patients with borderline tumours of the ovary hyperstimulated by gonadotrophin therapy for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1 nov 1994;9(11):2032-3.
71. Fain-Kahn V, Poirot C, Uzan C, Prades M, Gouy S, Genestie C, et al. Feasibility of ovarian cryopreservation in borderline ovarian tumours. *Hum Reprod.* 1 avr 2009;24(4):850-5.
72. Huang JYJ, Buckett WM, Gilbert L, Tan SL, Chian R-C. Retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: A case report on a new strategy of fertility preservation in women with borderline ovarian malignancy. *Gynecol Oncol.* 1 mai 2007;105(2):542-4.
73. Gallot D, Pouly JL, Janny L, Mage G, Canis M, Wattiez A, et al. Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained immediately before radical surgery for stage IIIa serous borderline ovarian tumour: Case report. *Hum Reprod.* 1 nov 2000;15(11):2347-50.
74. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update.* 1 mars 2013;19(2):151-66.