



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٤٠١+ | +٠١٤٢٢٤+ A +٠٠٠٠٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 202/17

LES TUMEURS DE LA GRANULOSA DE L'OVAIRE

Expérience du service d'anatomie-pathologique CHU Hassan II de FES (À PROPOS DE 20 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/10/2017

PAR

Mlle. YOUSFI Ghita

Née le 16 Septembre 1991 à Fés

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur - Granulosa - Ovaire - Juvénile - Adulte

JURY

Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. EL FATEMI HINDE.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. ARIFI SAMIA.....	JUGE
Professeur agrégé de Biologie cellulaire	
M. SINAA Mohamed.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Anatomie pathologique	

ABREVIATIONS

AMH	: Hormone anti mullerienne
BEP	: Bléomycine etoposide cisplatine
CGP	: Cellules germinales primordiales.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
DS	: Déviation standard
FCV	: Frottis cervico vaginal
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.
FSH	: Hormone folliculo-stimulante.
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormone.
GOG	: Gynecologic oncology group.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
L	: Vertèbre lombaire.
LH	: Luteinizing hormone.
LHRH	: Luteinizing-hormone-releasing hormone.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire.
TCGM	: Tumeur cellules granulosa mature
TCS	: Tumeurs des cordons sexuels .
TDM	: Tomodensitométrie
TGO	: Tumeur granulosa de l'ovaire
TNM	: Tumor node metastasis
TR	: Toucher rectal
TV	: Toucher vaginal
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

PLAN

INTRODUCTION	7
I. RAPPELS	10
1. Anatomie de l'ovaire	11
2. Histologie de l'ovaire	14
3. Embryologie de l'ovaire	19
4. Classifications.....	25
• Anatomopathologique	25
• FIGO	27
• TNM	27
II. MATERIELS ET METHODES.....	28
III. RESULTATS	51
a) Epidémiologie	52
i) Age	52
ii) Profil hormonal	53
iii) Parité	53
iv) Antécédents gynéco-obstétricaux.....	54
b) Diagnostic clinique	55
i. Circonstance de découverte.....	55
ii. Examen clinique.....	56
c) Diagnostic paraclinique.....	57
i. Radiologie.....	57
ii. Marqueurs tumoraux.....	59
iii. Anatomie pathologique.....	61
d) Données thérapeutiques	66
i. Chirurgie	66
ii. Traitement systémique	68

e) Evolution	70
IV. DISCUSSION	71
a) Historique.....	72
b) Définition.....	72
c) Epidémiologie	73
1) Fréquence	73
2) Age.....	74
2-1-Tumeur de la granulosa adulte.....	74
2-2-Tumeur de la granulosa juvénile	74
3) Facteurs de risque.....	75
3-1- Statut hormonal.....	75
3-2- Parité.....	76
3-3-Inducteurs de l'ovulation et contraceptifs oraux	76
3-4-Prédisposition héréditaire	76
d) -Diagnostic clinique.....	77
1-Circonstances de découverte	77
a) Syndrome tumoral	77
b) Syndrome endocrinien	78
c) Autres symptômes	78
2- Données de l'examen physique	79
3- association particulière	80
V-Diagnostic paraclinique	82
1-Imagerie	82
1-1-Echographie	82
1-2-Tomodensitométrie	85
1-3-Imagerie par résonance magnétique	88

2-Marqueurs tumoraux	91
VI-Anatomie pathologique	94
1-Macroscopie	94
2-Microscopie	95
3-Examen extemporané	100
4-immunohistochimie	101
5-Génétiq ue	102
6- biologie moléculaire	102
VII- diagnostic différentiel	105
VIII-Prise en charge	107
1-Moyens thérapeutiques	107
1-1-Chirurgie.....	107
a-Voie d'abord.....	108
b-Exploration.....	110
c-Exérèse chirurgicale.....	110
1-2-Curage ganglionnaire	112
1-3-chimiothérapie	112
1-4-radiothérapie.....	114
1-5-Antiangiogéniques	115
1-6 Cryo préservation.....	115
2-Stratégie thérapeutique.....	117
2-1-Indications du traitement chirurgical.....	117
2-2-Indications du traitement complémentaire	118
VIII- Pronostic	121
1-Evolution.....	121
2- Pronostic.....	122

IX-Surveillance	126
CONCLUSION.....	128
RESUMES	130
ANNEXE.....	137
BIBLIOGRAPHIE	142

INTRODUCTION

Les tumeurs de la Granulosa naissent aux dépens de mésenchyme et des cordons sexuels de l'ovaire. Elles sont assez rares. Elles représentent 0.6 à 3% de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5% des tumeurs malignes de celui-ci [1]. Elles sont les plus fréquentes des tumeurs des cordons sexuels et du stroma [1].

On distingue deux formes histologiques: la forme adulte qui est la plus fréquente (95% des tumeurs de la granulosa) survient principalement chez les femmes en période post-ménopausique et la forme juvénile qui survient surtout chez la jeune fille. [2]

Sur le plan clinique : les tumeurs de la granulosa adulte se manifestent par une distension abdominale ou par hyperoestrogenie après la ménopause, les tumeurs de la granulosa juvénile se manifestent par : un syndrome tumoral et par un syndrome endocrinien (pseudo-puberté précoce iso sexuelle). [1]

Les cellules de la granulosa permettant la croissance folliculaire et sont responsables d'une hyperoestrogénie par la production d'estrogènes, hormone antimüllérienne (AMH) et inhibine B. ces marqueurs biologiques (inhibine b et AMH) peuvent être informatifs pour le diagnostic mais ils ont une sensibilité encore imparfaite. [1]

Le traitement repose sur la chirurgie, d'emblée radicale pour les femmes ménopausées et non désireuses de grossesses, associant une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, une omentectomie et des biopsies péritonéales. Toutefois une annexectomie est proposée chez des femmes jeunes de stade IA désireuses de grossesse. La chimiothérapie est indiquée dans les formes avancées, les récurrences ou les métastases. [3]

Les formes localisées de stade I, selon la classification de la fédération internationale des gynécologues – obstétriciens (FIGO), sont fréquentes et de bon pronostic. [3]

La surveillance clinique, échographique et biologique doit être prolongée en raison des récurrences très tardives. En cas de récurrence la chirurgie reste le traitement de référence associée à une chimiothérapie [1]

Nous rapportons 20 cas de tumeur de granulosa de l'ovaire colligés au Service d'anatomie pathologique du CHU HASSAN II de FES durant 2 ans entre janvier 2013 et Décembre 2015. Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques et évolutives des tumeurs de la granulosa et d'étudier les différents facteurs de pronostic.

RAPPELS

I. Anatomie de l'ovaire

1. Morphologie externe :

Glande génital paire de la femme, l'ovaire est un organe à la forme d'une amande, légèrement aplatie, qui présente un grand axe presque vertical légèrement oblique en bas et en dedans. De couleur blanche rosé, qui tranche nettement avec les formations de voisinage, sa consistance est ferme, mais très friable. Sa surface est lisse chez l'enfant, irrégulière chez la femme en période d'activité génitale (les saillies correspondant aux follicules sous-jacents et les dépressions figurant les cicatrices post-ovulatoires), et à la ménopause, il prend un aspect scléreux. [4]

2. Dimensions :

L'ovaire mesure environ 4 cm de long sur 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur, son poids est de 6 à 8 grammes pendant la période d'activité génitale de la femme et de 1 à 2 grammes après la ménopause. [4]

3. Situation et rapport :

Organe très mobile, sa situation est variable. L'ovaire est totalement dépourvu de péritoine et celui-ci s'interrompt au niveau de son bord antérieur. Latéralement l'ovaire se trouve derrière le ligament large et répond à la fosse ovarique. La face médiale est souvent recouverte par le mésosalpinx, qui se rabat en arrière avec les organes qu'il contient. Le bord antérieur donne attache au mésovarium et présente le hile de l'ovaire. Le bord postérieur est libre et longé souvent par la frange ovarique le pôle supérieur de l'ovaire droit est proche de l'appendice vermiforme, le pôle Inférieur est accessible au toucher vaginal ou rectal. [4]

4. Moyens de fixité : (figure 1)

- Les ovaires sont maintenus par trois ligaments :
- à son extrémité supérieure, le mésovarium se confond avec l'extrémité inférieure du ligament lombo-ovarien, moyen de fixité le plus important, trousseau fibro-musculaire accompagnant les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire jusqu'au hile de l'ovaire.
- à son extrémité inférieure, le mésovarium se confond avec le ligament utéro-ovarien, qui relie le pôle inférieur de l'ovaire à la corne utérine.
- le ligament tubo-ovarien, réunit le pôle supérieur de l'ovaire au pavillon de la trompe en longeant la frange ovarique. [4]

5. La vascularisation : (figure 1)

La vascularisation artérielle est assurée par deux artères : artère ovarienne et l'artère utérine.

L'artère ovarienne naît de la face antérieure de l'aorte abdominale au niveau de la 2e vertèbre lombaire, descend obliquement en bas et en dehors et croise en avant l'uretère avant de se diviser en deux branches. Ces branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère utérine pour former une arcade sous ovarienne.

Les ovaires sont drainés par les veines ovariennes ; la veine ovarienne droite rejoint la veine cave inférieure et la veine ovarienne gauche rejoint la veine rénale gauche. [4]

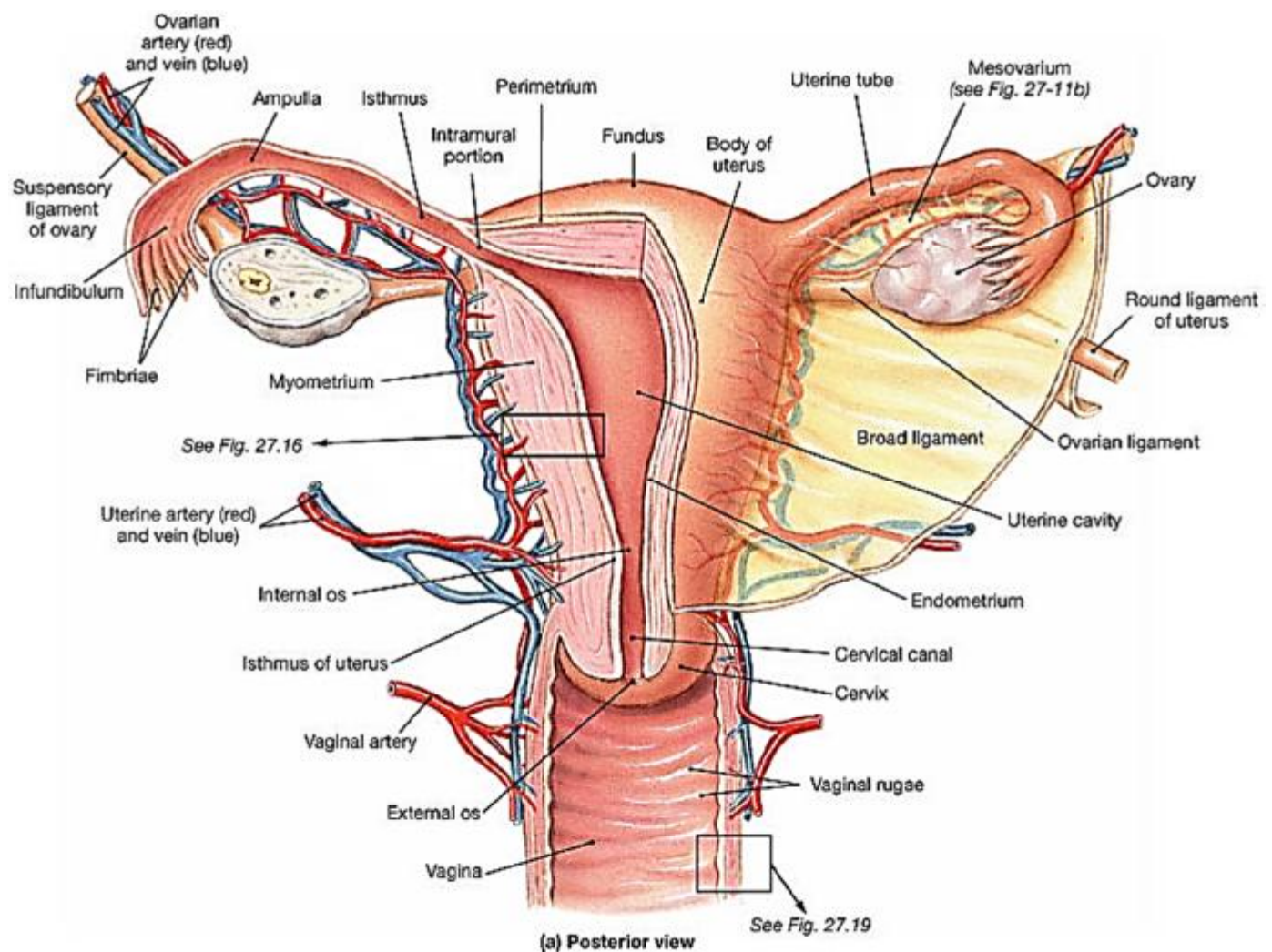


Figure n 1 : morphologie et vascularisation de l'ovaire [5]

II- Histologie de l'ovaire :

1. Aspects macroscopiques :

A la naissance, l'ovaire est un organe aplati de 1/0,2/0,4 mm, pesant moins d'un gramme. Pendant l'enfance, son poids augmente pour atteindre 10 à 15g à la puberté. Cette augmentation résulte de deux processus : l'accumulation dans le cortex de follicules aux stades ultimes de leur involution, et l'augmentation de la taille atteinte par les plus grands follicules avant d'entrer en atresie. Vers 11 à 12 ans, les ovaires droit et gauche sont de taille identique et leur morphologie est semblable à celle de la femme adulte. Leur taille moyenne est d'environ 3/2/1 cm [2]. Ils ont une forme grossièrement ovoïde et leur face interne est recouverte par le pavillon de la trompe. De couleur blanc rosé, les ovaires sont lisses chez la petite fille, bosselés chez la jeune femme, et de plus en plus ridés à l'approche de la ménopause [8]

2. Structure de l'ovaire :

L'ovaire est constitué d'une zone centrale en liaison avec le hile, médulla, et d'une zone périphérique, le cortex, [2] qui peut représenter les deux tiers de l'organe chez la femme adulte (figure 2). [6]

2 -1- Médulla :

C'est une masse de tissu conjonctif lâche fortement vascularisée et innervée. On y rencontre des vestiges embryonnaires, ainsi que quelques îlots de cellules stéroïdiennes. La médulla se laisse facilement déprimer par les grands follicules présents dans le cortex ainsi que par le corps jaune. Elle reprend son volume initial lorsque ses organites régressent. [6]

2-2-Cortex :

Il est constitué d'un tissu conjonctif dense riche en fibroblastes, le stroma ovarien, dans lequel sont inclus les follicules de la réserve ainsi que les follicules en croissance. Il est recouvert par l'épithélium de surface. [6]

Cet épithélium est constitué d'une assise de cellules cubiques parfois ciliées qui recouvre la surface de l'ovaire. Il repose sur une couche fibreuse organisée en lamelles collagènes superposée sur une épaisseur variable. Appelée albuginée, par analogie avec l'albuginée du testicule, elle est responsable de la couleur blanchâtre de l'ovaire.

[6]

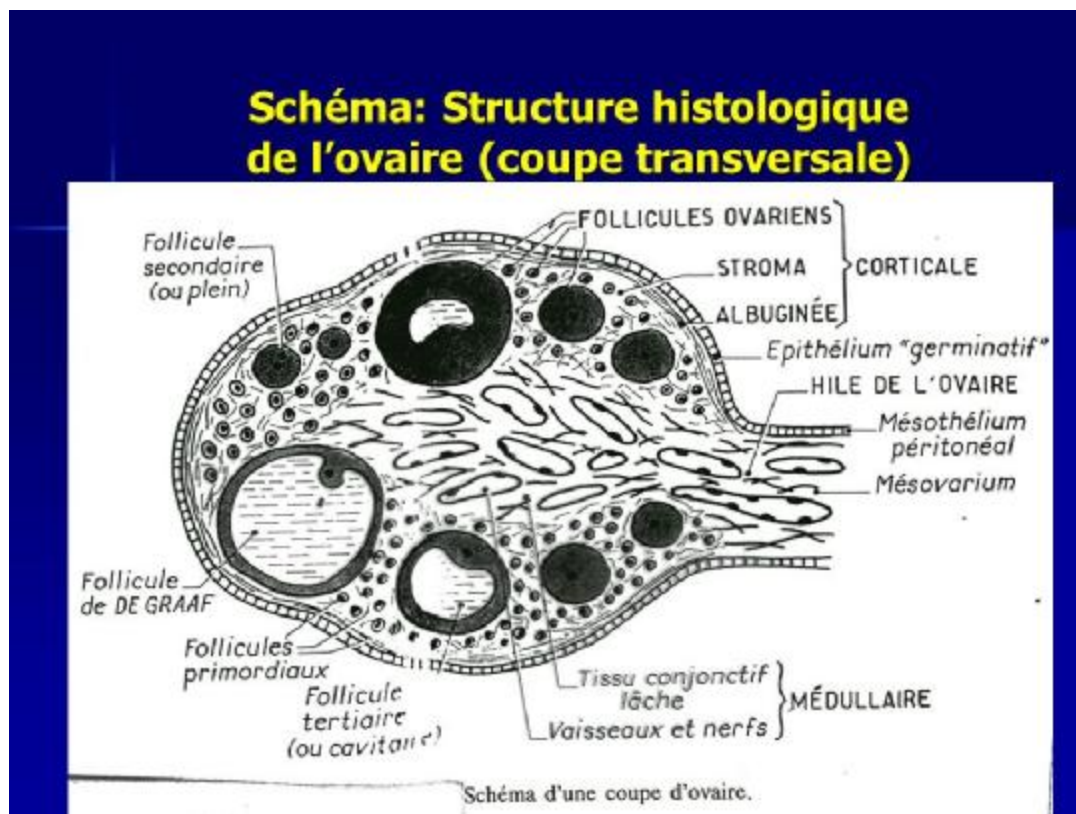


Figure n 2 : structure histologique de l'ovaire [8]

2-3 Folliculogénèse : (figure n : 6)

Elle décrit le cheminement du follicule, depuis le moment où il entre en croissance jusqu'à ce qu'il ovule ou s'involue. Au cours de son développement, le follicule devient de plus en plus réceptif aux hormones gonadotropes. La croissance folliculaire débute avant la naissance. [7]

Pendant l'enfance, les follicules se développent et atteignent plusieurs millimètres. Néanmoins, aucun ne parvient à la taille ovulatoire par défaut de niveaux suffisante de FSH. Au moment où la puberté survient, les niveaux de FSH et LH atteignent un niveau tel que la croissance d'un follicule pré ovulatoire devient possible, il y a alors production d'œstradiol et apparition des caractères sexuels secondaires. Lorsque le système hypothalamo-hypophysaire devient mature, l'œstradiol déclenche la décharge ovulante qui à son tour induit la première ovulation [7] (figure 3).

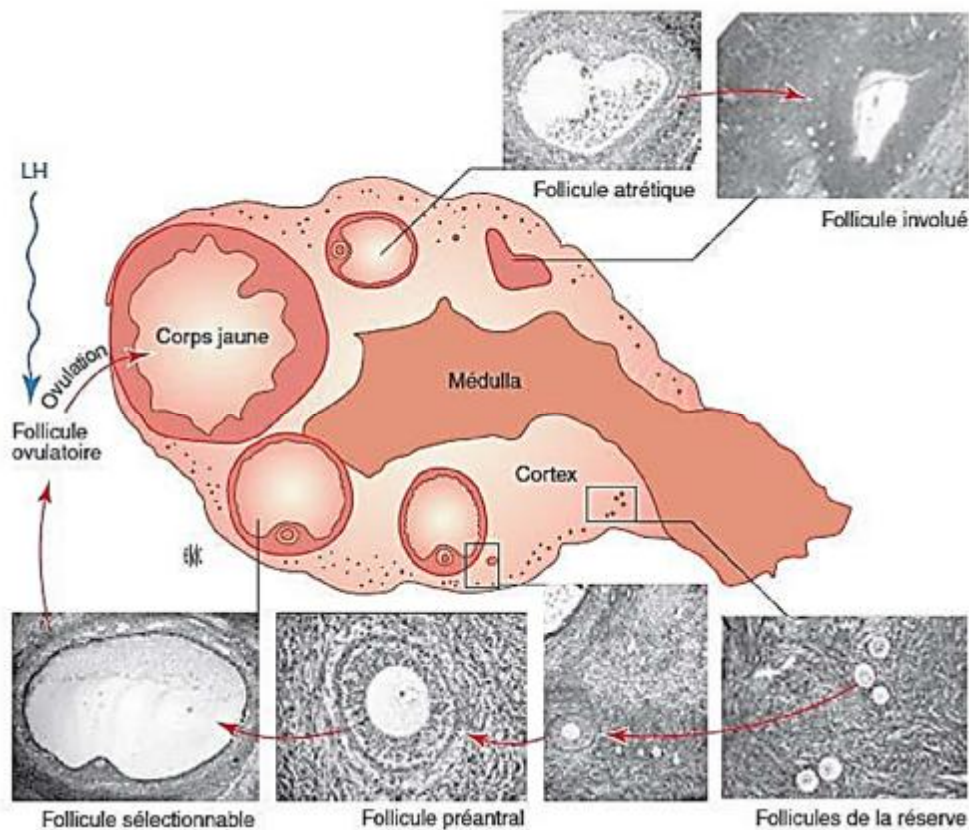


Figure n 3 : Représentation schématique de l'ovaire humain en phase lutéale montrant les principaux types folliculaires en croissance ou en régression observables dans une coupe histologique [8]

a- follicule primordial :

C'est le plus petit des follicules présents dans l'ovaire. Il se repère facilement par une couche de cellules non jointives, aplaties, aux noyaux allongés qui entourent l'ovocyte. Dès la naissance, l'ovaire possède un stock de 2 millions de follicules. Environ 4 à 500 follicules primordiaux évolueront en follicules mûrs ou follicules de De Graaf depuis la puberté jusqu'à la ménopause. L'ovocyte du follicule primordial a déjà débuté sa méiose qui reste cependant bloquée en prophase [8].

b-follicule primaire :

Il vient du développement du follicule primordial. Ce stade se repère par les cellules folliculaires qui deviennent plus cubiques et forment une couronne jointive, régulière tout autour de l'ovocyte qui a légèrement augmenté de taille. La zone pellucide se forme tout autour de l'ovocyte. [8]

c- Follicule secondaire :

Il provient de l'évolution du follicule primaire sous l'effet de la FSH. Il se caractérise par plusieurs couches de cellules folliculaires entourant l'ovocyte. Les cellules folliculaires se différencient ; ce sont les cellules de la granulosa dont les noyaux sont bien contrastés autour de l'ovocyte. Autour de la granulosa, il y a des cellules de la thèque interne sécrétrices d'œstrogène. [8]

d- Follicule tertiaire ou cavitaire :

Une cavité folliculaire où antrum se forme. Elle contient le liquide folliculaire qui repousse les cellules de la granulosa à la périphérie. L'ovocyte se trouve suspendu dans la cavité par les cellules de la corona radiata. Le liquide folliculaire contient les hormones œstrogènes sécrétées par les cellules de la granulosa et de la thèque interne. Sur le plan physiologique, chez la femme, un seul des 2 ou 3 follicules cavitaires va poursuivre une évolution rapide en 14 jours jusqu'au stade de follicule mûr de De Graaf. [8]

e- Follicule de De Graaf :

À ce stade, la taille du follicule devient importante, et permet son observation à la surface de l'ovaire par la coelioscopie. Le follicule de De Graaf permettra l'expulsion de l'ovocyte à l'ovulation (le 14ème jour du cycle). Sur le plan physiologique, l'ovocyte subit une maturation de son noyau quelques heures avant l'ovulation.

Une reprise de la méiose a lieu et c'est un ovocyte II, à n chromosomes, qui est libéré vers les trompes et l'utérus. La méiose est de nouveau arrêtée en métaphase II. Elle ne se poursuivra qu'au moment d'une éventuelle fécondation. L'ovulation marque la fin de la phase folliculaire du fonctionnement de l'ovaire. [3]

f- Corps jaune :

C'est une glande endocrine éphémère qui résulte de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque interne, phénomène initié quelques heures avant la rupture folliculaire.

Les cellules de la granulosa, qui jusqu'alors sécrétaient surtout l'œstradiol, subissent une hypertrophie cellulaire aboutissant à des cellules lutéales et à la sécrétion de progestérone.

Les cellules thécales stimulées par LH synthétisent les androgènes qui, amenés près de la membrane basale par le réseau capillaire très dense, diffusent dans la couche la plus profonde de la granulosa pour y subir l'aromatation sous la dépendance de la FSH.

L'aromatase est 700 fois plus importante dans la granulosa que dans la thèque interne. L'aromatation des androgènes conduira à la fabrication de la progestérone. [3]

III- Embryologie ovarienne :

L'embryogenèse ovarienne fait intervenir deux types des cellules : la lignée germinale, constituée des cellules germinales primordiales (CGP) qui évolueront en ovogonies puis en ovocytes, et la lignée somatique qui donnera les cellules folliculaires (granulosa et thèques) ainsi que le stroma ovarien.

Cette dualité s'explique par l'origine embryologique différente de ces lignées, la lignée somatique ayant pour origine les constituants cellulaires de la crête génitale, tandis que la lignée germinale est constituée par des cellules issues de l'ectoderme primaire (épiblaste) qui coloniseront la crête génitale. [5]

1-Stade indifférencié : (figure 4)

1-1 Cellules germinales primordiales

Au 19ème jour du développement, l'embryon humain est constitué d'un disque embryonnaire tri dermique et d'un ensemble d'annexes. La paroi interne de la vésicule vitelline émet un petit diverticule, l'allantoïde, qui se développe au sein du pédicule embryonnaire. Les CGP, appelées aussi gonocytes, sont de grosses cellules à noyau volumineux. [8] Vers le 26ème jour, leur nombre serait compris entre 30 et 50. Elles ont été localisées dès le 21ème jour grâce à leur activité phosphatase alcaline dans une zone étroite de l'endoblaste vitellin, sous le diverticule allantoïdien, à l'extrémité postérieure de la ligne primitive. C'est de cette zone que les CGP partent, vers la 6ème semaine, pour entamer une migration qui les conduira à coloniser le territoire gonadique. D'abord observées dans l'endoderme de l'intestin postérieur, puis dans le mésentère dorsal. Elles achèvent leur migration lorsqu'elles atteignent le territoire gonadique, appelé crêtes génitales. [8]

1-2 Crêtes génitales :

Les crêtes génitales se forment par prolifération de l'épithélium cœlomique et condensation du mésenchyme sous-jacent, sur la face ventrale des mésonéphros, reins embryonnaires, qui, en régressant, donneraient naissance à la vascularisation et au stroma ovarien. C'est à ce stade, que les CGP colonisent les crêtes génitales en réponse à un chimiotactisme positif qui disparaît lorsque les crêtes sont bien individualisées. Ce processus intervient à 4-5 semaines de la vie fœtale dans l'espèce humaine. [8]

1-3 Gonades indifférenciées :

La pénétration des CGP dans la crête génitale induit sa transformation en une gonade indifférenciée qui évolue de façon identique dans les deux sexes. Des bourgeons de forme irrégulière apparaissent puis s'enfoncent dans le mésenchyme. Ce sont les cordons sexuels primitifs qui renferment deux catégories de cellules : les volumineuses CGP et les petites cellules mésenchymateuses. Ils restent en connexion avec l'épithélium coelomique et, dans leur partie profonde, s'anastomosent pour former un réseau de tubes pleins, le rête. Le mode d'édification des gonades et l'origine des cellules somatiques sont encore discutés. L'aspect indifférencié persiste jusqu'à la 8ème semaine de développement. [1].

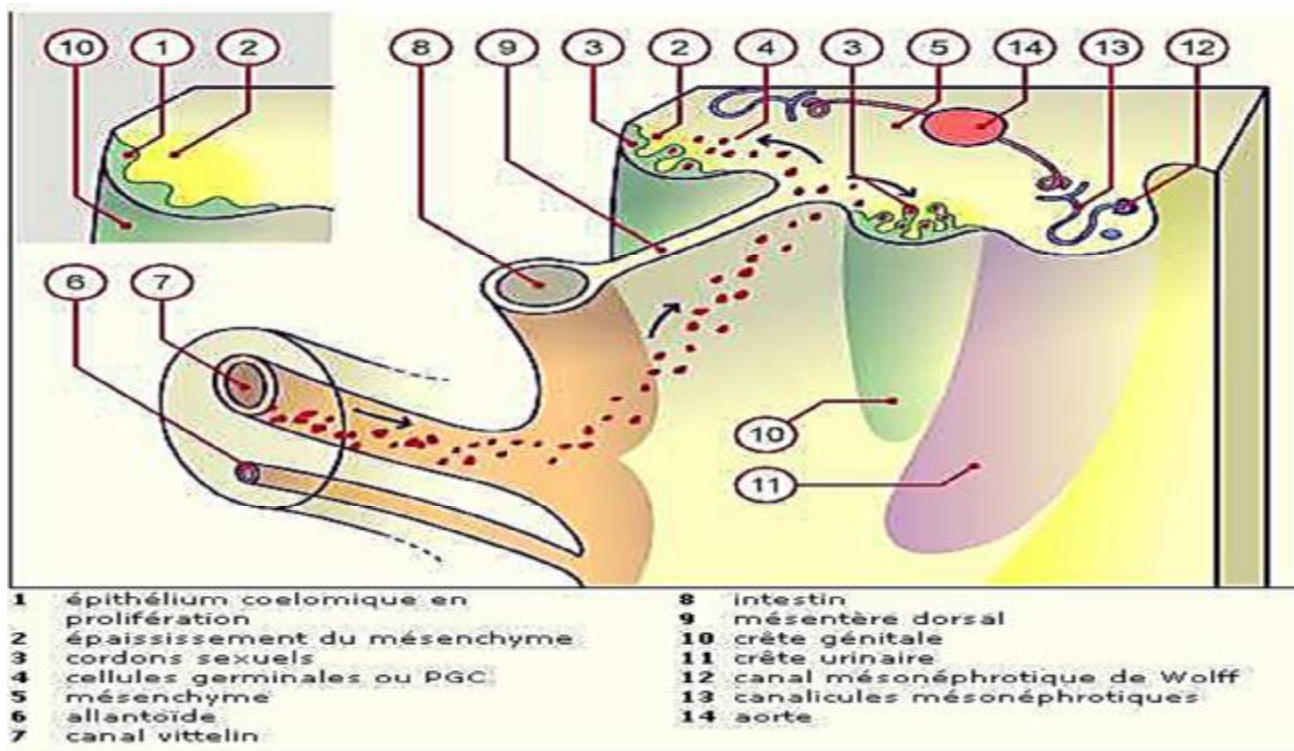


Figure 4 : *embryon au stade de gonades indifférenciées [9].*

2-Différenciations ovarienne : (figure 5)

Chez le mâle, l'évolution de la gonade indifférenciée vers le testicule intervient dès la 7ème semaine, Chez la femelle, la différenciation ovarienne n'intervient qu'à partir de la 8ème semaine [8].

2-1 Cordons sexuels secondaires :

La différenciation ovarienne est caractérisée par une seconde poussée de cordons dans le cortex : les cordons sexuels secondaires (ou cordons de Pflüger) à l'intérieur desquels vont migrer les CGP. Les cordons primaires se trouvent refoulés au centre de la gonade où ils constituent les cordons médullaires qui se fragmenteront en amas irréguliers, puis dégèneront, laissant place à un tissu conjonctif lâche, dans lequel se développent de nombreux vaisseaux sanguins [8].

2-2 Multiplications des ovogonies :

Dans les cordons, on retrouve de volumineuses cellules à cytoplasme clair, les ovogonies, qui ne sont rien d'autre que les CGP. De forme arrondie ou ovoïde, les ovogonies possèdent un gros noyau ; leur cytoplasme contient des mitochondries de grande taille mais peu de réticulum endoplasmique. Les ovogonies sont liées par des ponts cytoplasmiques qui permettent la synchronisation des mitoses [8].

2-3 Entrée en prophase de la première division méiotique :

Lorsqu'elles entrent en méiose, les ovogonies deviennent des ovocytes. Ce processus est un événement précoce qui intervient vers la 10ème ou 11ème semaine, juste après leur entrée en phase de multiplication intense. Croissance exponentielle du nombre d'ovogonies et entrée en méiose se produit de façon simultanée. L'ovocyte s'entoure de cellules aplaties, précurseur des cellules de la granulosa. Il est alors appelé follicule primordial [8].

2-4 Apparitions des follicules primordiaux :

À la 16ème semaine, l'ovaire a un aspect morphologique évoquant celui de l'ovaire postnatal. Il est composé du hile, de la médulla centrale constituée de divers tissus et enfin du cortex périphérique contenant les cordons corticaux à l'aspect trabéculaire.

Progressivement, le nombre de follicules primordiaux augmente. L'apparition de follicules intermédiaires présentant un mélange de cellules de la granulosa aplaties et cuboïdes est suivie par celle des petits follicules primaires à une couche de cellules de la granulosa cuboïde et petit ovocyte, dont le diamètre est proche de celui des follicules primordiaux [8].

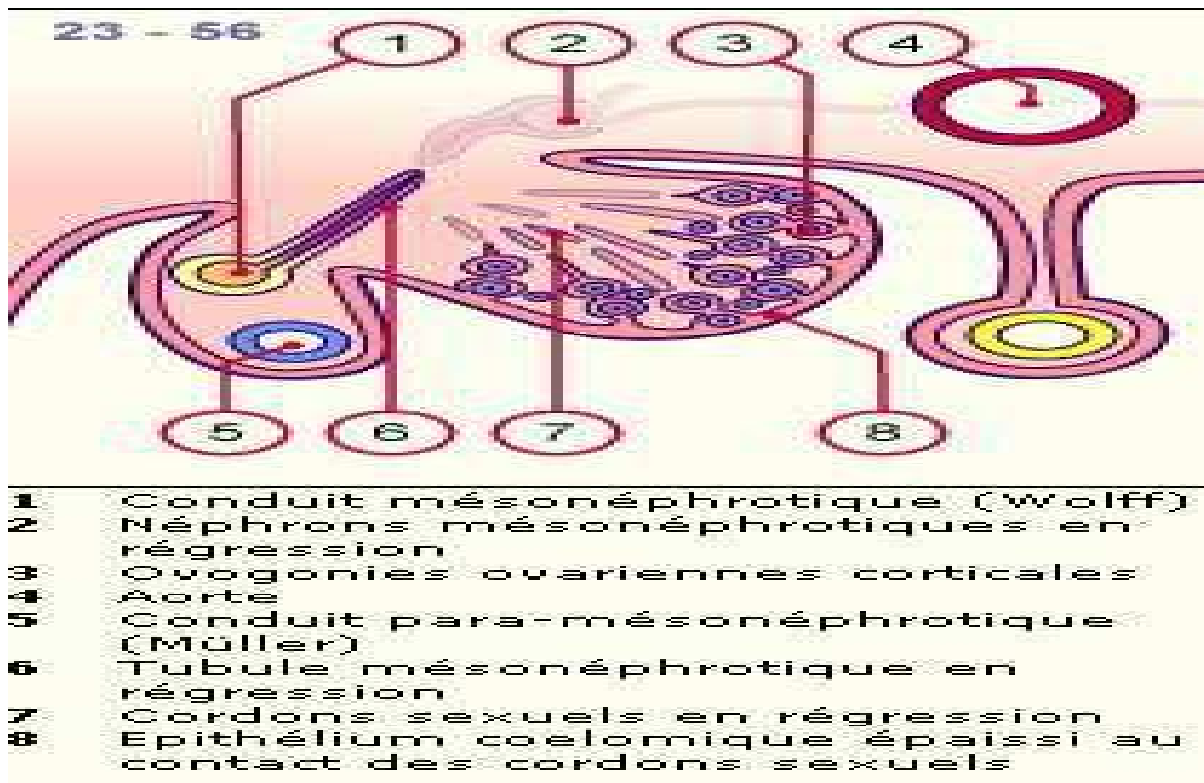


Figure n 5: différenciation précoce de l'ovaire [10]

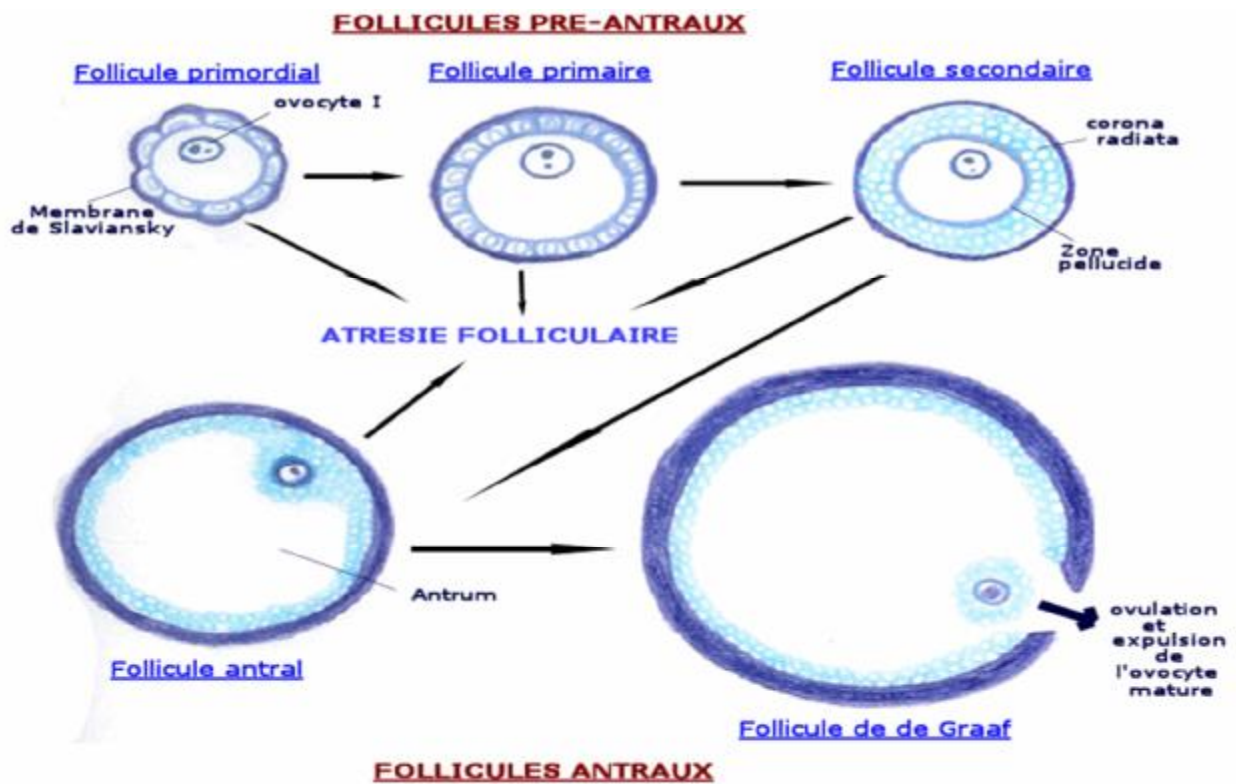


Figure n 6 : folliculogénese [8]

IV-classifications :

La classification histologique de l'OMS [11] des tumeurs ovariennes est la plus utilisée. Elle distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal.

Classification des tumeurs de l'ovaire (d'après OMS 2003)

Tumeurs épithéliales communes :

- Les tumeurs séreuses
- Les tumeurs mucineuses
- Les tumeurs endométrioïdes
- Les adénocarcinomes à cellules claires
- Les tumeurs de Brenner
- Les tumeurs mixtes épithéliales
- Les carcinomes indifférenciés

Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels :

- Les tumeurs de la granulosa et stromales
 - A. Tumeurs de la granulosa*
 - B. Tumeur du groupe fibro-thécal*
- Les tumeurs de Sertoli-Leydig
- Tumeur des cordons avec tubules annelés
- Gynandroblastome

Tumeurs germinales :

- Le dysgerminome
- La tumeur du sinus endodermique
- Le carcinome embryonnaire

- Le poly-embryome
- Le choriocarcinome
- Le tératome immature
- Le tératome mature
- Le tératome monodermique
 - A. goitre ovarien
 - B. carcinoïde
- Les tumeurs germinales mixtes
- Les tumeurs germinales associées à des éléments du mésenchyme et des cordons sexuels.

Classifications 2014 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs de l'ovaire, trompes
et péritonéales primitives [12].

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

* : stade IC

- IC1 : rupture peropératoire.
- IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface.
- IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

** : stade IIIA

- IIIA1 : adénopathie rétro-péritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)
- IIIA1: foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm
- IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm.
- IIIA2 : extension péritonéale microscopique extra pelvienne ± adénopathies.

*** : stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance

- IVA : plèvre (cytologie positive)
- IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

MATERIELS

ET METHODES

I. Matériels

Notre étude rétrospective porte sur 20 cas de tumeur de la granulosa de l'ovaire diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU HASSAN II de Fès. Sur une période de 2 ans, allant de janvier 2013 à décembre 2015.

Vingt cas de TGO ont été répertoriés.

Nous avons analysé nos données à la lumière de celles de la littérature.

Les sources de nos observations étaient :

- ♣ Les dossiers médicaux.
- ♣ Les comptes rendus d'anatomie pathologique.
- ♣ Les comptes rendus opératoires.
- ♣ Les registres du bloc opératoire.

II. Méthode :

Notre étude s'est basée sur l'analyse:

- du profil épidémiologique des patientes: l'âge moyen, la parité, les antécédents gynéco-obstétricaux.
- des circonstances de découverte.
- de la sémiologie clinique particulière et les spécificités paracliniques de ces tumeurs.
- de leur stadification selon la classification de la FIGO.
- du traitement instauré en fonction de chaque stade.
- de leur histologie.
- de leur évolution et des récives.

Les observations médicales des patientes ont été recueillies des dossiers à partir des archives des services d'anatomie pathologique, service d'oncologie, service de

gynécologie obstétrique I et service gynécologie obstétrique II et service de radiologie du CHU HASSAN II FES.

L'analyse des données s'est faite avec microsoft excel 2013.

Les données concernant le suivi ont été collectées à partir des dossiers médicaux et des appels téléphoniques des patientes ou de leurs proches.

Les données sont recueillies sur une fiche d'exploitation : (Voir Annexe)

▼ Nos patientes

Patiente	1 ^{ere}
Âge	▼ 41 ans
Parité	▼ Multipare
Statut hormonal	▼ En activité génitale
Circonstance de découverte	▼ Masse abdominale
Sémiologie clinique	▼ Volumineuse masse abdominale, pas de sensibilité
Imagerie	▼ <u>Echographie</u> : masse pelvienne de 19/18 cm, cloisonnée et hétérogène sans végétations endokystiques ou exokystiques. ▼ <u>scanner thoraco abdomino-pelvien</u> : 10/10/2014 (3 micronodules pulmonaires de 4 mm pour le plus grand)
FIGO	▼ IA RCP (30/01/2014)
Traitement	▼ le 07/13 Kystectomie (hôpital ibn khateb) ▼ (12/03/2014) Hystérectomie totale sans conservation annexielle avec biopsie multiple et omentectomie
Histologie	▼ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	▼ Pas d'anomalies
Récidive	▼ Pas de récurrence
Marqueurs tumoraux	▼ (08/06/2015) CA125 =6
Evolution	▼ Bonne (dernier contrôle septembre 2017) ▼ Recul 42 mois
Traitement complémentaire	▼ Pas de traitement adjuvant

Patiente	2 ^{eme}
Âge	✓ 73
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Douleurs abdominales diffuses ✓ Per opératoire
Sémiologie clinique	✓ Ictère ; sensibilité abdominale diffuse surtout au niveau de l'hypochondre droit
Imagerie	✓ <u>Echographie abdominale</u> à l'hôpital de SEFROU : cholécystite avec masse pelvienne énorme d'origine ovarienne ✓ <u>Scanner thoraco abdomino-pelvien (27/05/2015)</u> : nodules thyroïdiens isthmo lobaire gauche à confronter aux données d'une échographie thyroïdienne Etage abdomino-pelvien : nodule surrénalien gauche de 16 mm.
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ (21/06/2013) cholécystectomie avec annexectomie droite ✓ (11/09/2013) Hystérectomie totale avec annexectomie gauche omentectomie et biopsies multiples
Histologie	✓ Tumeur granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Liquide inflammatoire
Récidive	✓ Pas de récurrence
Marqueurs tumoraux	✓ (14/05/2015) Inhibine = 18 Œstradiol = 10
Evolution	✓ Favorable dernier contrôle (24/04/2017) ✓ recul --- 43 mois
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patient	3 ^{ème}
Âge	✓ 70 ans
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Métrorragies ✓ Masse pelvienne
Sémiologie clinique	✓ Gros col ; colpocèle antérieur et postérieur grade 2 avec une masse latéro-utérine droite à mi-chemin de l'ombilic ✓ frottis cervico-vaginal : frottis inflammatoire, présence abondante flore à gardenella, hyperestrogénie paradoxalement persistante
Imagerie	✓ <u>Echographie</u> : endomètre épaissi à 14.38mm, présence en sus latéré utérin droit d'une masse échogène hétérogène de 96/83 mm non vasculaire. ✓ <u>Scanner</u> : masse latéro utérine droite 10/8.5/12cm rehausse de façon hétérogène
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ 11/09/2013 : hystérocopie diagnostique : à l'exploration présence de lambeaux endométriaux occupant toute la cavité utérine ; curetage biopsique de l'endocol réalisé, résultat anapath en faveur (hyperplasie simple non atypique) ✓ (11/09/2013) Annexectomie droite pour examen extemporané (résultat de l'examen extemporané en faveur de tumeur de la granulosa) décision d'hystérectomie totale avec annexectomie gauche
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Pas d'anomalies
Récidive	✓ Pas de récurrence
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Evolution favorable (dernier contrôle septembre 2017) recul 48 mois.
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	4 ^{ème}
Age	✓ 16
Parité	✓ Nullipare
Statut hormonal	✓ En activité génitale
Circonstance de découverte	✓ Douleur abdomino-pelvienne gauche ✓ Augmentation du volume abdominal
Sémiologie clinique	✓ Hirsutisme ✓ Masse latéro utérine gauche, matité diffuse a la percussion
Imagerie	✓ <u>Echographie</u> : ascite cloisonnée avec image échogène hétérogène en latéro utérin droit prenant le doppler en périphérie faisant 136/131 ✓ <u>Scanner</u> : volumineuse masse solidokystique d'origine vraisemblablement ovarienne gauche ; faisant 17*22*12 cm ascite ainsi qu'un épanchement pleural gauche abondant
FIGO	✓ IC (rupture accidentelle de la masse) RCP : 13/03/2014
Traitement	✓ Ovariectomie gauche (18/12/2013)
Histologie	✓ Pièce d'ovariectomie adressée pour examen extemporané ✓ Tumeur de la granulosa juvénile
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ Perdue de vue (pas de numéro au dossier)
Marqueurs tumoraux	✓ CA 125 : 113 (3 fois la normale)
Evolution	✓ Perdue de vue (pas de numéro au dossier)
Traitement adjuvant	✓ Chimiothérapie proposée (refus de la famille)

Patiente	5 ^{ème}
Âge	✓ 72
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Métrorragies ✓ Douleurs pelviennes ✓ Augmentation du volume abdominale
Sémiologie clinique	✓ Masse abdomino-pelvienne ✓ Speculum : formation au cul-de-sac latéral droit
Imagerie	✓ <u>Echographie (18/09/2013)</u> : image échogène hétérogène solidokystique sans épanchement ✓ <u>Scanner (06/09/2013)</u> : masse tissulaire abdomino-pelvienne avec zone hyper dense et d'autres nécrotiques 22 cm de grand axe elle vient au contact du fond utérin qui est bien individualisable
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ (19/09/2013) Hystérectomie totale avec annexectomie droite et salpingectomie gauche (annexectomie gauche non réalisée présence d'adhérences)
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Pas d'anomalies
Récidive	✓ Perdue de vue (pas de numéro au dossier)
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Perdue de vue
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	6 ^{ème}
Âge	✓ 53
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Douleurs pelviennes
Sémiologie clinique	<p>✓ Speculum : rougeur périforificielle, présence d'hydrorrhées, pas de saignement ou de leucorrhée</p> <p>✓ Toucher vaginal : utérus augmenté de taille, le col de consistance ferme .présence d'une masse latéro utérine gauche bien limitée arrivant à mi-chemin entre la symphyse pubienne et l'ombilic avec sillon de séparation</p>
Imagerie	<p>✓ <u>Echographie</u> : utérus augmenté de taille faisant 10 cm endomètre de 14.56 mm ; présence en sus et latéro pelvien d'une masse échogène hétérogène non dopplérisée de 159/81 mm ; les deux ovaires non vus</p> <p>✓ <u>Scanner</u> : masse abdominopelvienne médiane légèrement déviée à droite solidokystique avec présence de cloisons sans calcifications ne prenant pas le contraste au dépens probablement de l'ovaire droit. utérus augmenté de taille</p>
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ (01/04/2014) annexectomie droite réalisée et adressée pour examen extemporané. (<i>forte suspicion d'une tumeur de la granulosa</i>) décision de compléter par une hystérectomie totale avec annexectomie gauche et biopsie multiple
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Pas d'anomalies
Récidive	✓ Pas de récurrences
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Favorable (dernier contrôle date de 8 mois) 32 mois Appel téléphonique le 03/09/2017
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	7 ^{ème}
Âge	✓ 58
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Masse abdominale ✓ Réalisation d'une laparotomie exploratrice <i>au service de chirurgie viscérale</i> (02/01/2014) : présence d'une tumeur latéro utérine droite de 8cm perforée et colmatée par le grand épiploon, appendice et la vessie,
Sémiologie clinique	✓ Toucher vaginal : col dur ; pas de masse latéro utérine taille de l'utérus difficile à apprécier vu pannicule adipeux
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Echographie pelvienne</u> 14/02/2014 : utérus taille normal ovaire droit non vu, ligne d'interface vue en totalité ovaire droit non vu, ovaire gauche vu ; pas d'épanchement intra péritonéal ✓ <u>TDM TAP (04/04/2014) DR lemhadri</u> : 4 micronodules parenchymateux pulmonaires infra centimétriques évoquant des lésions de métastase au niveau du lobe moyen 08 mm et niveau du lobe supérieur gauche de 04 et 8mm et le 4eme lobe inferieur gauche de 7mm étape abdomino-pelvien normale
FIGO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ RCP : 23/03/2014 ✓ IV
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ✓ (02/01/2014) Réalisation d'une tumorectomie de la masse laterouterine droite avec appendicectomie en premier temps. (les résultats anapath de la tumorectomie en faveur de la tumeur de la granulosa adulte) ✓ La patiente a été adressée au service de gynécologie pour compléter le geste chirurgical : la décision a été de réaliser des biopsies multiples vue les difficultés opératoire et les risques d'adhésiolyse
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Pas d'anomalies
Récidive	✓ Décès le 07/09/2014
Marqueurs tumoraux	✓ Non fait
Evolution	✓ -----
Traitement adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Chimiothérapie service d'oncologie 4 cures de BEP Début 25/04/2014

Patiente	8 ^{ème}
Âge	✓ 27
Parité	✓ Nullipare
Statut hormonal	✓ En activité génitale
Circonstance de découverte	✓ Spanioménorrhée évoluant vers une aménorrhée
Sémiologie clinique	✓ Hirsutisme ✓ Toucher vaginal : masse latéro utérine arrivant à l'ombilic
Imagerie	✓ <u>Echographie pelvienne 27/03/2014</u> : utérus de contours réguliers faisant 56.27 /27.63 mm ligne d'interface vue en totalité endomètre fin faisant 3.32 mm paroi myométriale homogène annexe droite siège d'une image kystique latéro-utérine droite avec bourgeon et cloison intra kystique annexe gauche vue normale ✓ <u>IRM pelvienne 18/02/2014 CHU</u> : aspect évoquant en premier une tumeur ovarienne droite type séreuse borderline ou maligne
FIGO	RCP : 08/05/2014 ✓ IA
Traitement	✓ (31/03/2014) Annexectomie droite avec biopsie ovaire Gauche
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Pas d'anomalies
Récidive	✓ Pas de récurrences
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Favorable dernier contrôle service oncologie 2/2016 ---- - 23 mois
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	9 ^{ème}
Âge	✓ 32
Parité	✓ Nullipare
Statut hormonal	✓ En activité génitale
Circonstance de découverte	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ménométrorragies ✓ Douleurs pelviennes ✓ Augmentation du volume abdominal
Sémiologie clinique	✓ Masse abdomino pelvienne arrivant à l'ombilic, examen gynécologique non fait (patiente se dit vierge)
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Echographie pelvienne</u> : présence en latéro utérin droit d'une image échogène hétérogène ne prenant pas le doppler de 10/15mm, absence d'épanchement. ✓ <u>Scanner thoraco abdomino</u>-pelvien (10/02/2014) : volumineuse masse pelvienne solidokystique de 10*16*18 mm accompagnée d'une ascite de faible abondance localisée au pelvis, évoquant un processus tumoral ovarien
FIGO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IC RCP (28/04/2014)
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ✓ (18/02/2014) Ovariectomie gauche +biopsies multiples + prélèvement du liquide péritonéal
Histologie	✓ Tumeur granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Pas d'anomalies
Récidive	✓ Métastases pulmonaires (07/11/2014)
Marqueurs tumoraux	06/05/2014 <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibine ≤ 15 ✓ Œstradiol =23.01
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patiente toujours en vie dernier contrôle date du mois 08/2017) ✓ Recul 40 mois
Traitement adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 4 cures de BEP Début 10/05/2014

Patiente	10 ^{ème}
Age	✓ 60
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Métrorragies, ✓ Hydrorrhée
Sémiologie clinique	✓ Présence d'une masse latéro utérine gauche ✓ Frottis cervico-vaginal (30/10/13) : légèrement inflammatoire sans cellules suspectes de malignité
Imagerie	✓ Echographie pelvienne 27/08/2014 : épaissement fundique homogène de 11mm, image latéro utérine échogène de 38/27mm
FIGO	RCP 04/12/2014 ✓ IA
Traitement	✓ (09/09/2014) hystéroscopie diagnostique : cavité utérine atrophique avec présence d'un polype de 1cm sur la face postérieure ✓ + Hystérectomie totale coelio assistée sans conservation annexielle et biopsies multiples
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ Pas de récidive dernière contrôle date d'un an
Marqueurs tumoraux	✓ Œstradiol =46 pg/ ml
Evolution	✓ Favorable dernier contrôle date d'un an (24 mois)
Traitement adjuvant	✓ Non fait

Patiente	11 ^{ème}
Age	✓ 66
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Métrorragie ✓ Douleurs hypogastrique
Sémiologie clinique	✓ Masse pelvienne
Imagerie	✓ masse hyperéchogène hétérogène hyper vascularisée au doppler
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ (04/12/2014) Hystérectomie totale sans conservation annexielle
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ Pas de récurrences
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Favorable ✓ Recul 18 mois
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	12 ^{ème}
Age	✓ 18
Parité	✓ Nullipare
Statut hormonal	✓ En activité génitale
Circonstance de découverte	✓ Métrorragies de faible abondance
Sémiologie clinique	✓ Masse polyploïde extériorisée par la vulve
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Echographie pelvienne</u> : image échogène avec des zones hypo échogènes comblant tout le vagin ,vascularisée évoquant un gros polype + ovaire gauche augmenté de taille et aspect inhabituel de son parenchyme + vascularisation centrale et périphérique ✓ <u>IRM pelvienne 05/05/2014</u>: volumineuse masse endovaginale, épaissement endométriale +09mm image hétérogène ovarienne de 31/34/27mm ✓ <u>Scanner 20/06/2014</u>: masse tissulaire de l'ovaire de 40 mm faisant évoquer une métastase, volumineux goitre hétérogène multi nodulaire plongeant pouvant être secondaire
FIGO	✓ IA
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ✓ (10/07/2014) laparotomie avec ovariectomie droite + biopsie de l'ovaire gauche des gouttières pariétaux coliques et du grand épiploon ✓ une hystéroscopie diagnostique : découverte d'une formation polyploïde au niveau du col : (réalisation d'une trachélectomie) ✓ Le dossier a été discuté à la RCP gynécologique 07/08/2014 :(une chimiothérapie adjuvante un an de vancomycine pour son rhabdomyosarcome) puis compléter la chirurgie pour la tumeur de la granulosa ; salpingectomie avec omentectomie infra colique 07/2016
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Liquide hémorragique, absence de cellules tumorales
Récidive	✓ Pas de récurrences
Marqueurs tumoraux	<p style="text-align: center;">29/08/2014</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Œstradiol =433pg/ml
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bonne dernier contrôle le 28/03/2017 ✓ Recul : 32 mois
Traitement adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pas de traitement adjuvant pour sa tumeur ovarienne #Chimiothérapie : 1 an de vancomycine (rhabdomyosarcome)#

Patiente	13 ^{ème}
Age	✓ 34
Parité	✓ Nullipare
Statut hormonal	✓ En activité génitale
Circonstance de découverte	✓ Augmentation du volume abdominale ✓ Douleurs pelvienne
Sémiologie clinique	✓ Masse abdomino- pelvienne bien limitée mobile et indolore arrivant à l'ombilic avec comblement du cul de sac latéral droit
Imagerie	✓ <u>Echographie</u> : utérus de taille normal, ligne d'interface vue , fine présence d'une image échogène hétérogène a double contours
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ (22/07/2014) Annexectomie droite avec biopsies multiples gouttières pariéto colique droite et gauche ovaire gauche et épiploon
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte (examen extemporané de l'annexectomie droite)
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ Perdue de vue (pas de numéro de téléphone au dossier)
Marqueurs tumoraux	✓ Non fait
Evolution	✓ Perdue de vue
Traitement adjuvant	✓ Non reçu

patiente	14 ^{ème}
Age	✓ 56
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Douleurs abdominales au niveau de la fosse iliaque gauche ✓ augmentation du volume abdominale
Sémiologie clinique	✓ Abdomen distendue sensibilité flanc et fosse iliaque gauche
Imagerie	✓ <u>Scanner abdomino-pelvien : 23/ 07/2015</u> : présence de deux volumineux coulées ganglionnaires mesurés respectivement 13 cm et 11cm la 1 ^{ère} coulée s'étend jusqu'au niveau du hile rénal, la 2 ^{ème} s'étend le long du muscle psoas gauche ✓ <u>Scanner thoraco abdomino-pelvien : 12/2015</u> : présence de multiples coulées ganglionnaires aussi bien au niveau médiastinal postérieur et au niveau retro-péritonéal et coelio-mésentérique
FIGO	RCP 03/01/2015 ✓ IV
Traitement	✓ Chimiothérapie palliative à base de BEP Première cure 29/01/2016
Histologie	✓ Biopsie scanno guidée au chu Hassan 2 : le 30/09/2015 Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Présence de cellules tumorales
Récidive	✓ Patiente perdue de vue après la dernière consultation qui date du 02/06/2016 (faux numéro au dossier)
Evolution	(faux numéro)
Marqueurs tumoraux	✓ Inhibine = 7450 ✓ Œstradiol = 106.8
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	15 ^{ème}
Age	✓ 47
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ En activité génitale
Circonstance de découverte	✓ Augmentation du volume abdominale
Sémiologie clinique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Spéculum : col d'aspect normal ✓ Toucher vaginal couplé au palper abdominal : une masse arrivant à l'ombilic sans sillon de séparation avec l'utérus fixe dur le reste de l'examen sans particularité
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Echographie pelvienne</u> : utérus totalement refoulé par la masse difficile à visualiser présence d'une image anéchogène prenant tout l'écran sans cloison ni végétation pas d'épanchement
FIGO	✓ IA
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ✓ (17/04/2015) Kystectomie réalisée en laissant place la coque qui était adhérente à la structure digestive et au fond utérin
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pas de récurrence ✓ Recul : 29 mois
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Favorable
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	16 ^{ème}
Age	✓ 36 ans
Parité	✓ nullipare
Statut hormonal	✓ En activité génitale
Circonstance de découverte	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Distension abdominale ; ✓ Douleurs pelviennes aiguës ✓ Signes digestifs
Sémiologie clinique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ A l'examen abdominal : Abdomen distendu, Présence d'une masse solide de 12*10 cm sensible fixe par rapport aux deux plans, présence d'une hernie ombilicale, présence d'une ascite déclive au niveau des flancs ✓ Toucher rectal : utérus difficile à apprécier, ✓ Toucher vaginal non fait : patiente se dit vierge
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Echographie pelvienne</u> : présence d'une masse sus - utérine 13*10 cm ; ascite de grande abondance. ✓ <u>Scanner thoraco-abdomino-pelvien</u> : ascite de grande abondance avec deux masses très suspectes abdomino-pelviennes faisant évoquer une carcinose péritonéale sur masses ovariennes probablement
FIGO	✓ IC
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ✓ (13/07/2015) Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale + curage iliaque bilatéral et lomboartique (examen extemporané : en faveur d'un adénocarcinome infiltrant) omentectomie et biopsie péritonéales réalisées
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Présence de cellules tumorales
Récidive	✓ Pas de récurrence
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Favorable dernier contrôle date de 9 mois ✓ Recul 20 mois
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	17 ^{ème}
Age	✓ 56
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Augmentation du volume abdominale ✓ Métrorragies
Sémiologie clinique	✓ Abdomen distendu Masse abdomino-pelvienne arrivant jusqu'à l'ombilic avec une matité déclive, au spéculum un col d'aspect macroscopiquement normal avec des saignements endo-utérins ✓ toucher vaginal un utérus de taille difficile à apprécier, vu la masse
Imagerie	✓ <u>Echographie</u> : masse latéro utérine droite de 16/8 cm hétérogène solido kystique faisant évoquer en premier une tumeur ovarienne, ascite de grande abondance ✓ Scanner abdomino pelvien (clinique Atlas) 26/01/2015 : ascite de grande abondance, volumineuse masse assez bien limitée hétérogène, sous ombilicale et pelvienne latéralisée à droite mesurant 17/9cm, un nodule péritonéal au niveau de la fosse lombaire droite de 17/12 mm, présence d'adénopathies pelviennes bilatérales de taille centimétrique
FIGO	✓ Ia
Traitement	✓ 24/03/15 laparotomie exploratrice : annexectomie droite pour examen extemporané avec multiples biopsies des gouttières pariéto- coliques et épiploon ✓ patiente perdue de vue après la chirurgie s'est présenté le 05/4/16 au service de gynécologie la décision était d'envoyer la patiente en <u>oncologie</u>
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ 06/04/2016 Métastase pleurale, pulmonaire et péritonéale
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Patiente perdue de vue entre le résultat définitif de l'extemporané et les consultations l'évolution a été marquée par des métastases au niveau pulmonaire pleural et péritonéal ✓ Scanner réalisé le 6/04/2016 : métastase au niveau pulmonaire, pleural et péritonéal ✓ Le 14/03/2017 pause thérapeutique avec contrôle dans 2mois ✓ Dernière consultation en oncologie le 23/08/2017 ✓ Recul 29 mois
Traitement adjuvant	✓ 08/06/2016 Chimiothérapie : 8 cures de carboplatine paclitaxel

Patiente	18 ^{ème}
Age	✓ 40
Parité	✓ Nullipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Douleurs pelviennes ✓ Augmentation du volume abdominal
Sémiologie clinique	✓ Distension abdominale avec matité déclive des flancs ✓ Toucher rectal : douleur à la palpation du cul de sac de douglas pas de masse palpable ✓ Toucher vaginal : non fait patiente se dit vierge
Imagerie	✓ <u>Echographie pelvienne (11/02/2015)</u> : masse sus vésicale hypo échogène hétérogène partiellement vascularisée mesurant 13.5cm utérus non vu les deux ovaires non vus ✓ <u>Scanner (Dr guessous) 03/02/2015</u> : masse hétérogène de 13 cm de grand axe venant au contact de la paroi postérieure de l'utérus pas de visualisation des ovaires plus probablement d'origine ovarienne
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ (24/02/2015) Laparotomie exploratrice : Réalisation d'une annexectomie gauche pièce envoyée à l'anapath pour examen extemporané (processus malin indifférencié) décision est de compléter pas une hystérectomie
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ Pas de récurrences
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Favorable (dernier contrôle date de 5mois) ✓ recul 24 mois
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	19 ^{ème}
Age	✓ 70
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Métrorragie post-ménopausique
Sémiologie clinique	✓ Col d'aspect normal polype accouché par le col pas de sensibilité latéro utérine ni de masse latéro utérine
Imagerie	✓ <i>Echographie pelvienne</i> : image latéro - utérine droite et rétro-utérine suspecte de malignité avec un endomètre épaissi de 8.5 mm homogène
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ 29/11/2015 Hystérectomie totale sans conservation annexielle
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ Perdue de vue
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Perdue de vue
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

Patiente	20 ^{ème}
Age	✓ 80
Parité	✓ Multipare
Statut hormonal	✓ Ménopausée
Circonstance de découverte	✓ Masse abdomino-pelvienne
Sémiologie clinique	✓ Enorme masse arrivant à l'ombilic ✓ Toucher vaginal : énorme masse latéro utérine droite
Imagerie	✓ Echographie : masse pelvienne tissulaire hétérogène latéro utérine droite
FIGO	✓ IA
Traitement	✓ 11/02/2015 Hystérectomie totale sans conservation annexielle
Histologie	✓ Tumeur de la granulosa adulte
Cytologie péritonéale	✓ Sans anomalies
Récidive	✓ Perdue de vue (pas de numéro au dossier)
Marqueurs tumoraux	✓ Non faits
Evolution	✓ Perdue de vue
Traitement adjuvant	✓ Pas de traitement adjuvant

RESULTATS

I. Etude épidémiologique :

1. Age

- L'âge de nos patientes se situe entre 16 et 80 ans.
- L'âge moyen est de 50.25 ans
- Le pic de fréquence se situe entre 60 et 70 ans.
- Onze de nos patientes avaient un âge inférieur à 50 ans et neuf patientes avaient un âge supérieur à 50 ans

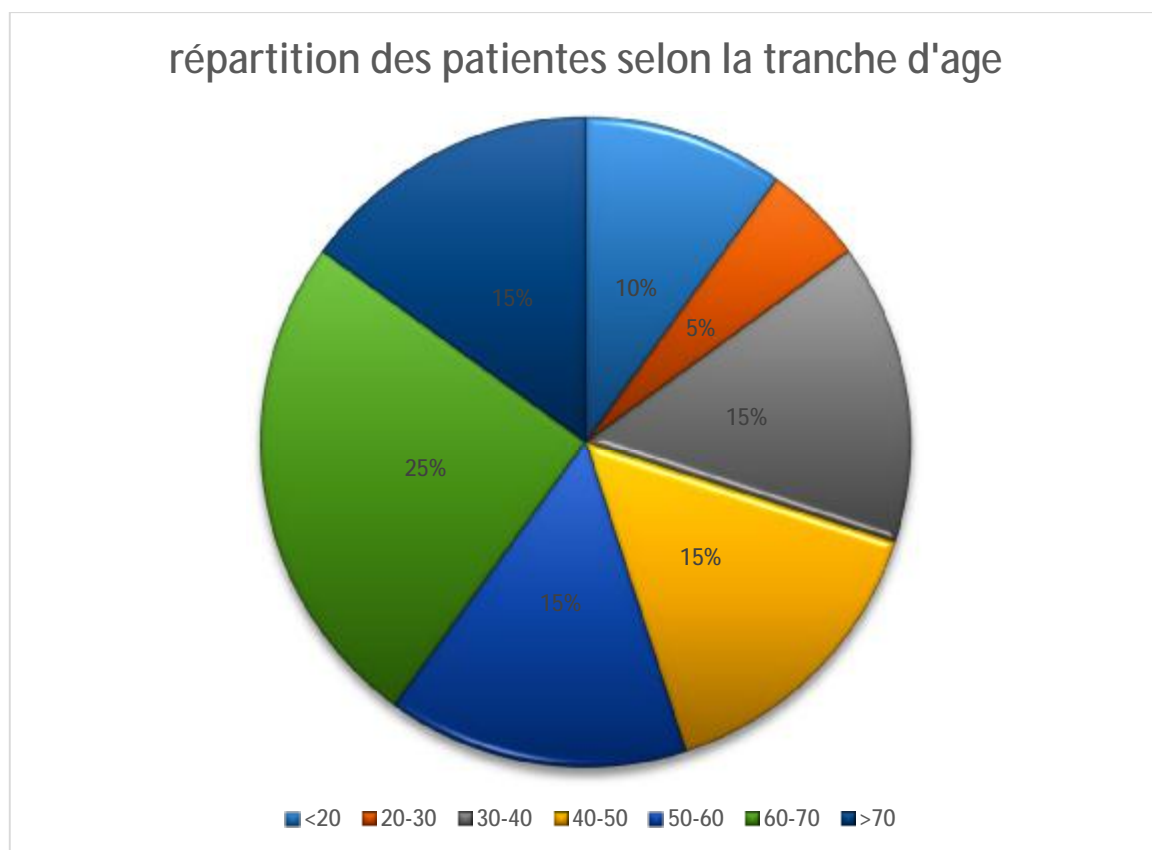


Diagramme 1 : répartition des patientes selon l'Age

2. Profil hormonal

Le statut hormonal des patientes est variable dans notre étude, 8 patientes étaient en période d'activité génitale et 12 patientes étaient ménopausées

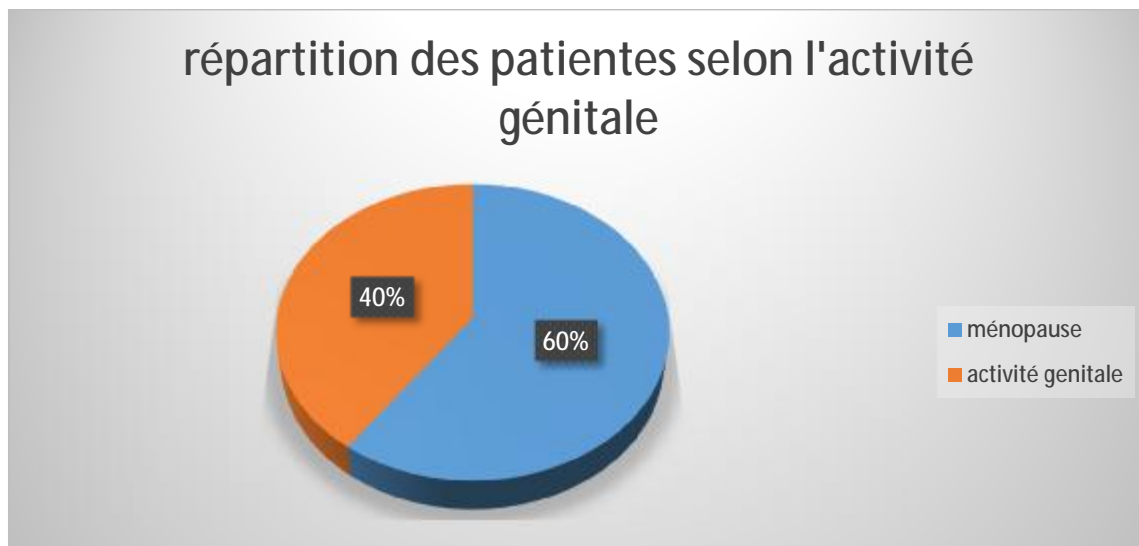


Diagramme 2 : Répartition des patientes selon l'activité génitale

3. Parité

7 patientes étaient des nullipares soit 35% et 13 patientes étaient multipares soit 65%.

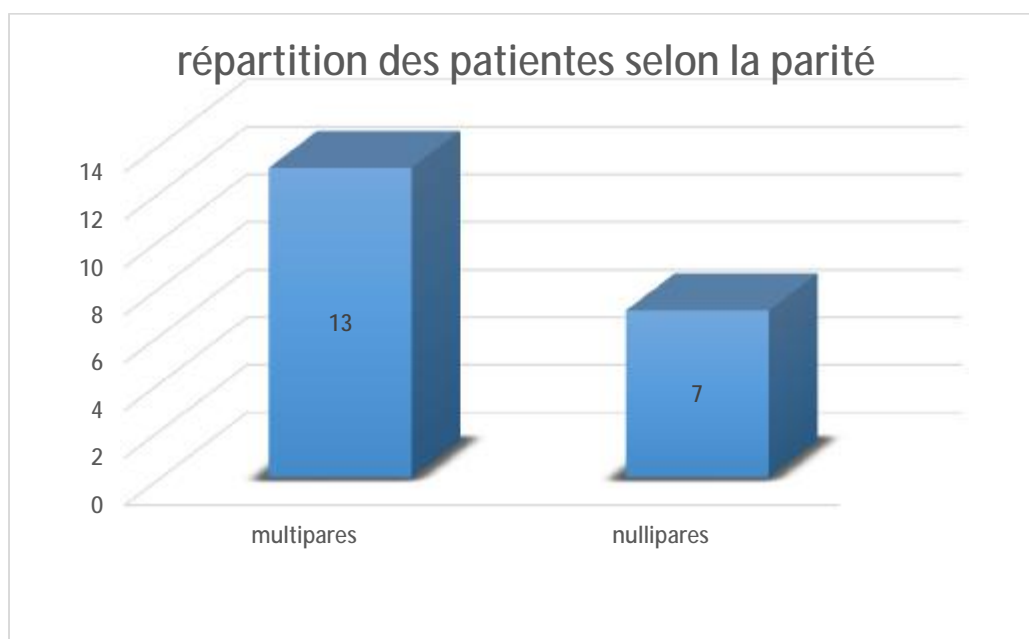


Diagramme 3 :_répartition des patientes selon la parité.

4. Antécédents gynéco-obstétricaux:

- Une de nos patientes était sous contraception hormonale.
- Pas de notion de prise d'inducteur de l'ovulation.

II. Diagnostic clinique

1) Circonstance de découverte

Les circonstances de découverte de la forme adulte étaient par ordre de fréquence : une distension abdominale, douleurs pelviennes, métrorragies, masse pelvienne, aménorrhée, sensibilité abdominale, dysurie, trouble du transit, en peropératoire.

Signes physiques	Nombre de cas
distension abdominale	10
Douleurs pelviennes	9
Métrorragies	8
Masse pelvienne	6
Aménorrhée	1
Sensibilité abdominale	1
Dysurie	1
Trouble du transit	1
Peropératoire	1

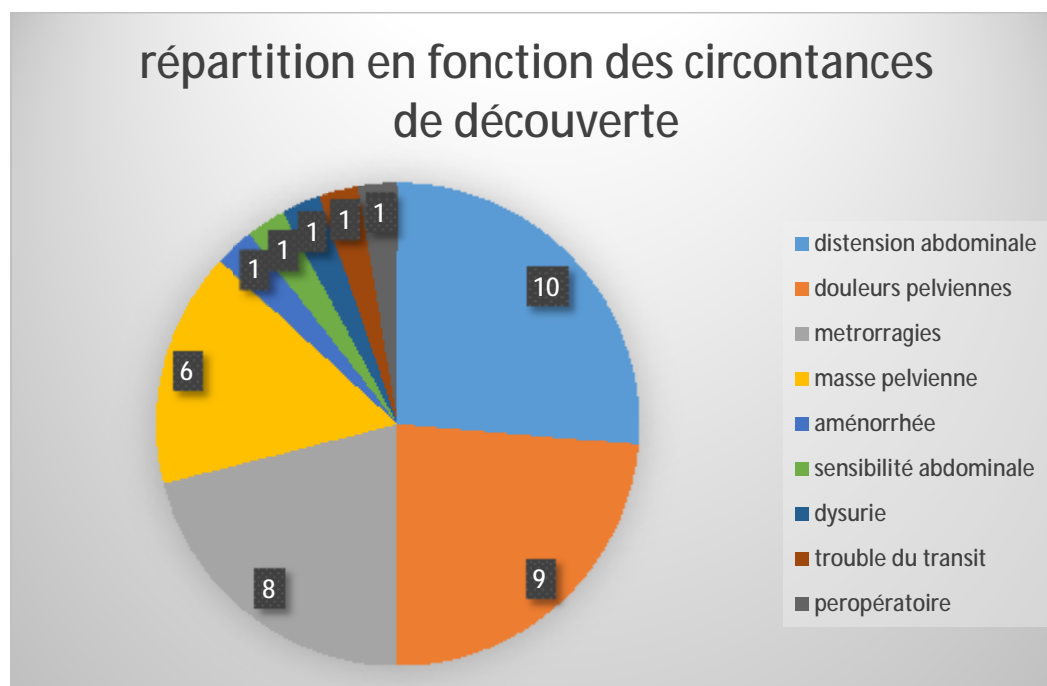


Diagramme 4 : répartition des malades en fonction des circonstances de découverte

2) Examen clinique

Dans notre série

- 6 patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables, la taille de la masse palpée a été précisée chez une patiente qui était de 12 cm. Taille difficile à apprécier vu la distension abdominal chez 5 patientes.
- 2 patientes avaient une ascite.
- 1 patiente avait un utérus augmenté de taille.
- Frottis cervico vaginal : a été réalisé chez deux patientes ayant objectivé :
 - Ø La première patiente : frottis inflammatoire, présence abondante flore à gardenella avec une hyperoestrogénie paradoxalement persistante chez une femme ménopausée âgée de 70 ans.
 - Ø La deuxième patiente : frottis légèrement inflammatoire sans cellules suspectes de malignité.

III. Diagnostic paraclinique

1) Imagerie

- L'échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez toutes les patientes.
- 13 patientes ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique.
- Deux patientes ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique.
- La radiographie thoracique a été réalisée chez toutes les patientes.

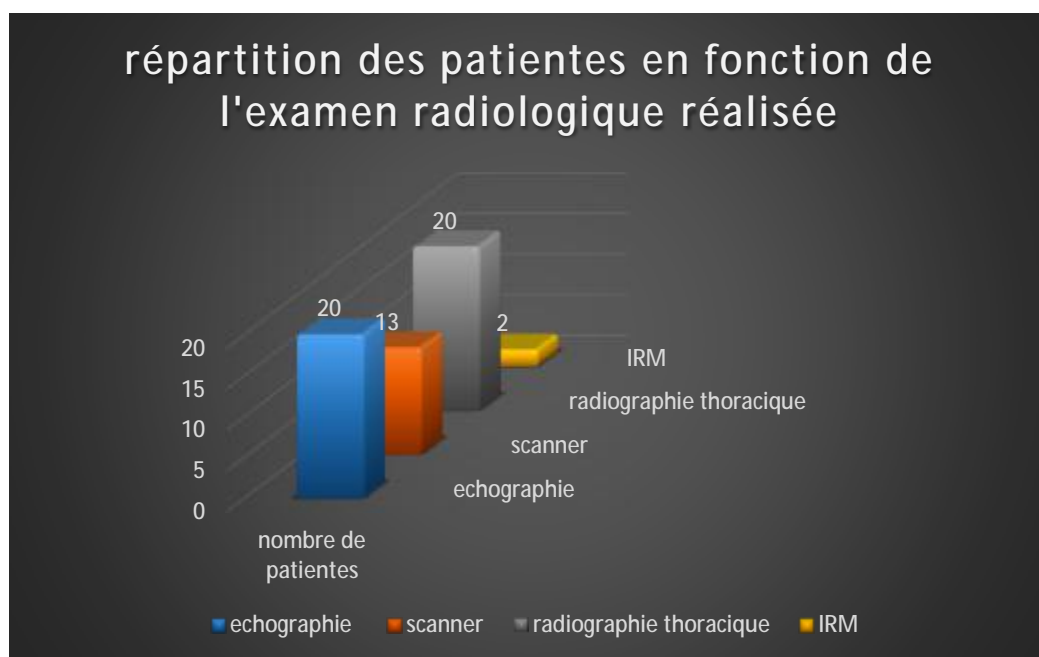


Diagramme 5: *répartition des patientes en fonction de l'examen radiologique réalisée*

a. Echographie

L'échographie pelvienne sus-pubienne a été réalisée chez toutes nos patientes.

La taille des masses a été précisée chez 9 patientes, avec une taille moyenne de 120.33 mm ; variable entre 38 mm et 190mm.

Dans 11 cas la taille des masses n'a pas été précisée vu que les masses dépassaient l'écran.

Les critères de malignités retrouvées ont été résumés dans le tableau ci-dessous :

CRITERE DE MALIGNITE A L'ECHOGRAPHIE	Nombre de patientes
Parois épaissie	1
Multiloculaire	4
Epanchement péritonéale	3

b. TDM et IRM

♣ La TDM a été réalisée chez treize de nos patientes.

Les 3 patientes ayant une énorme masse difficilement caractérisable à l'échographie ont toutes bénéficié d'une TDM. Elle a permis de préciser la taille des masses (variant entre 40 mm et 220 mm) et de préciser les rapports de la masse avec les structures avoisinantes.

♣ L'IRM a été réalisée chez deux de nos patientes

♣ Un aspect suspect de malignité a été retrouvé chez 5 patientes :

- Aspect hétérogène
- Aspect solido kystique
- Caractère multiloculée
- Présence de cloisons, de bourgeons charnus ou de calcifications
- Rehaussement après injection de produit de contraste

c. Radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire a été demandée systématiquement chez tous nos malades.

2) Marqueurs tumoraux

Marqueurs tumoraux	Nombre de patientes
Œstradiol	5
Inhibine	3
CA125	2

Sept de nos patientes ont bénéficié d'un dosage des marqueurs Tumoraux ovariens

✓ La première :

CA 125: 6UI/ml (normal est de 35U/ml) le 08/06/2015 au service d'oncologie

✓ la deuxième :

Inhibine : 18 pg/ml (normal est de : 0 à 50 pg/ml) en ménopause

Œstradiol : 10 ng/ml (normal est de 11 – 49ng/l) en ménopause.

Le 14/05/2015 au service d'oncologie

✓ la troisième :

CA125 :113 UI/ml (trois fois la normale) le 12/12/2013 au service de gynécologie obstétrique

✓ la quatrième :

Œstradiol: 23.01 ng /ml

Inhibine \leq 15 pg /ml

Le 06/05/2014 au service d'oncologie

✓ la cinquième :

Œstradiol : 46pg/ml

✓ la sixième :

Œstradiol =433pg/ml 29/08/2014 au service d'oncologie

✓ la septième :

inhibine : 7450 pg/ml (normal est de : 0 à 50 pg/ml) en ménopause

Œstradiol : 106pg/ml

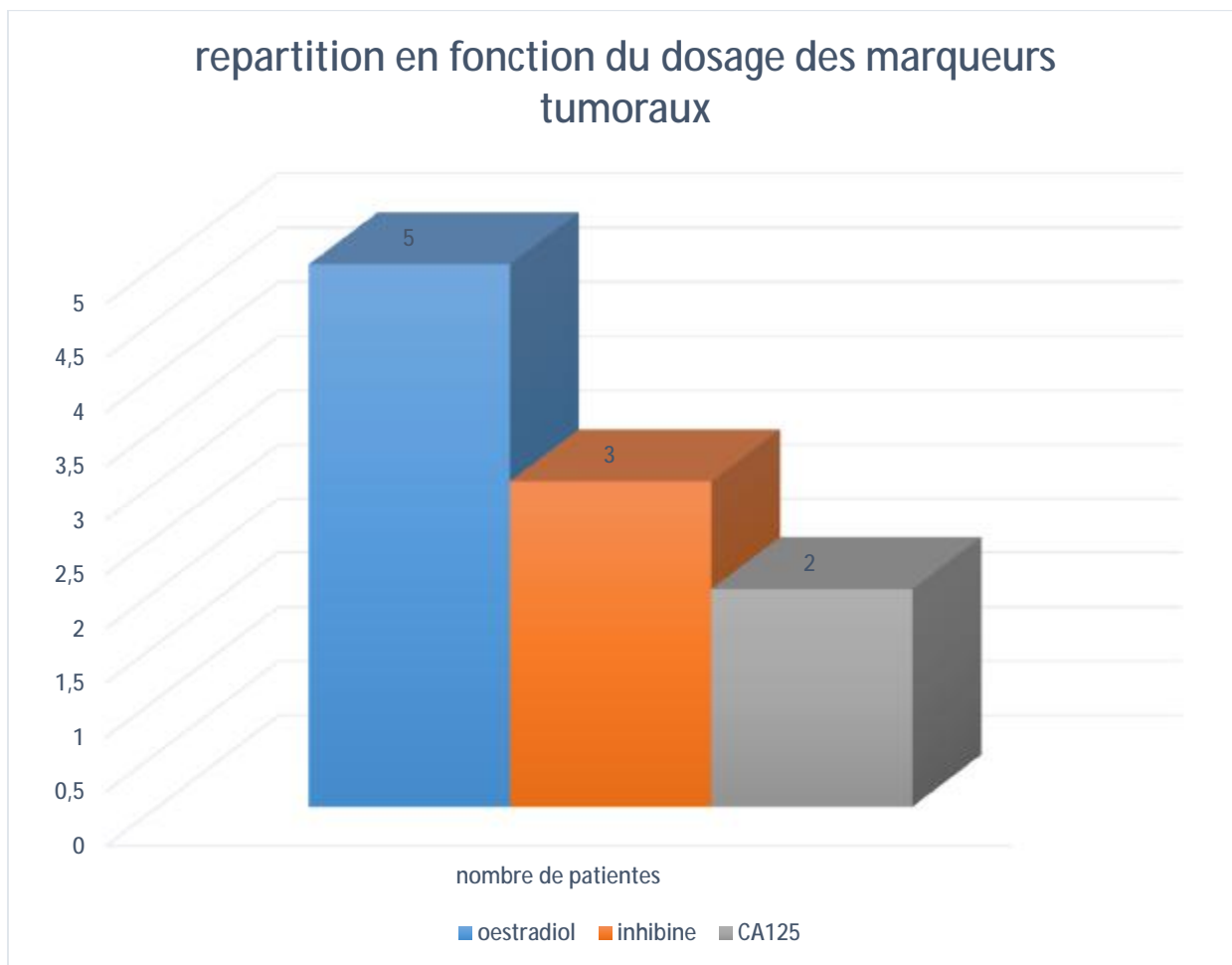


Diagramme 6 : répartition des patientes en fonction du dosage des marqueurs tumoraux

3) Résultats anatomopathologiques

a) Répartition des patientes en fonction du type histologique

Type histologique	Effectif
Tumeur de la granulosa adulte	19
Tumeur de la granulosa juvénile	1

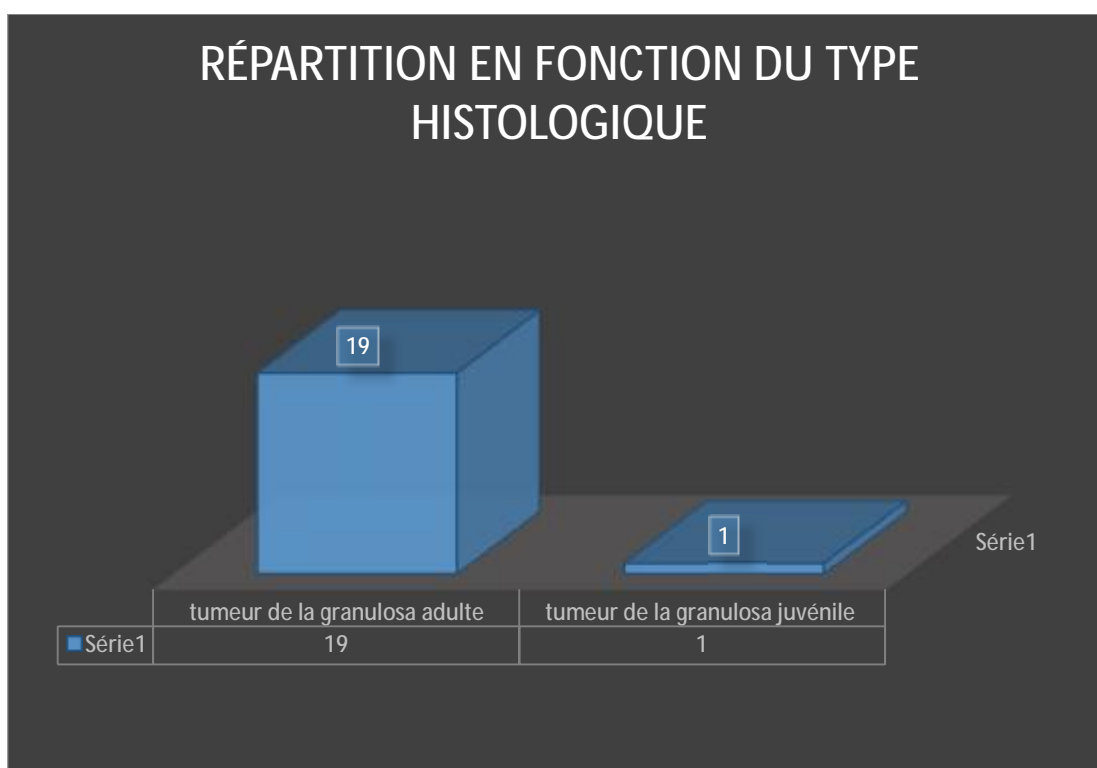


Diagramme 7: Répartition des patientes en fonction du type histologique

b) Répartition des patientes en fonction du côté de la tumeur

Ovaire	Nombre de cas
Droit	12
Gauche	8
Bilatérale	0

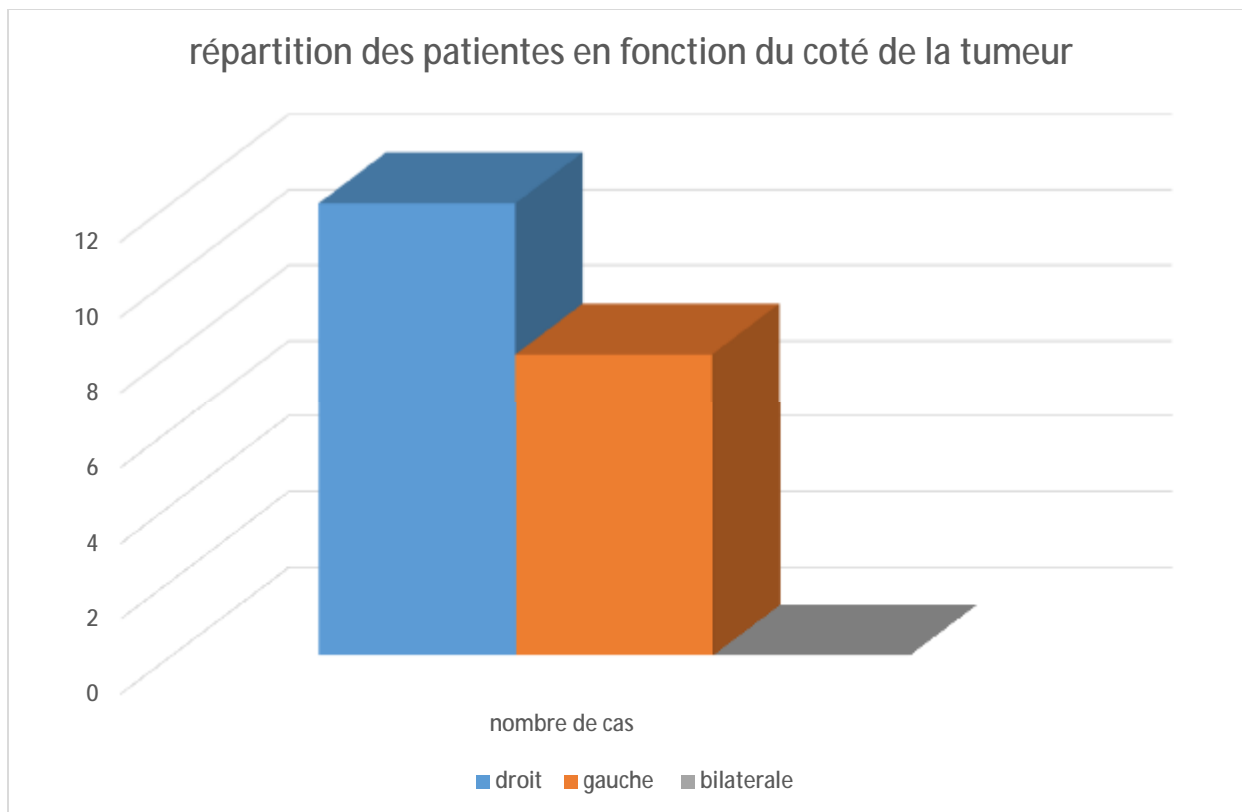


Diagramme 8: répartition des patientes en fonction du côté de la tumeur

c) Taille tumorale:

Taille de la tumeur	Nombre de cas
≤5cm	2
5cm-10cm	6
≥ 10 cm	12

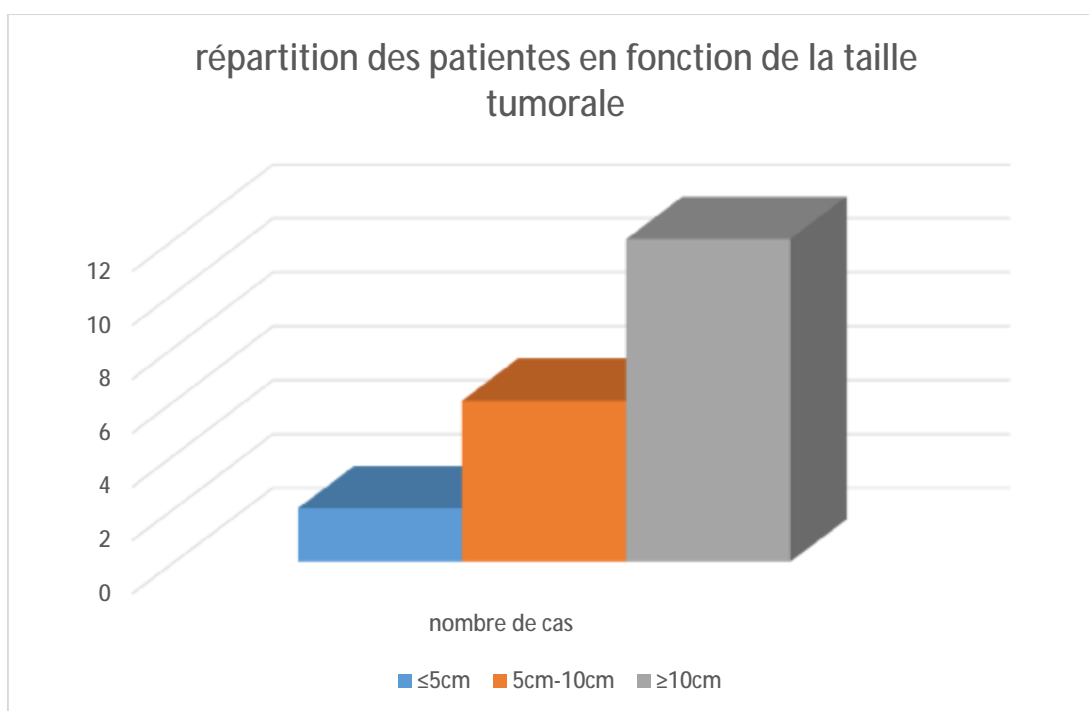


Diagramme 9 : répartition des patientes en fonction de la taille tumorale.

d) Répartition des patientes en fonction du stade FIGO de la tumeur

stade de la tumeur	Nombre de cas
IA	15
IC	3
IV	2

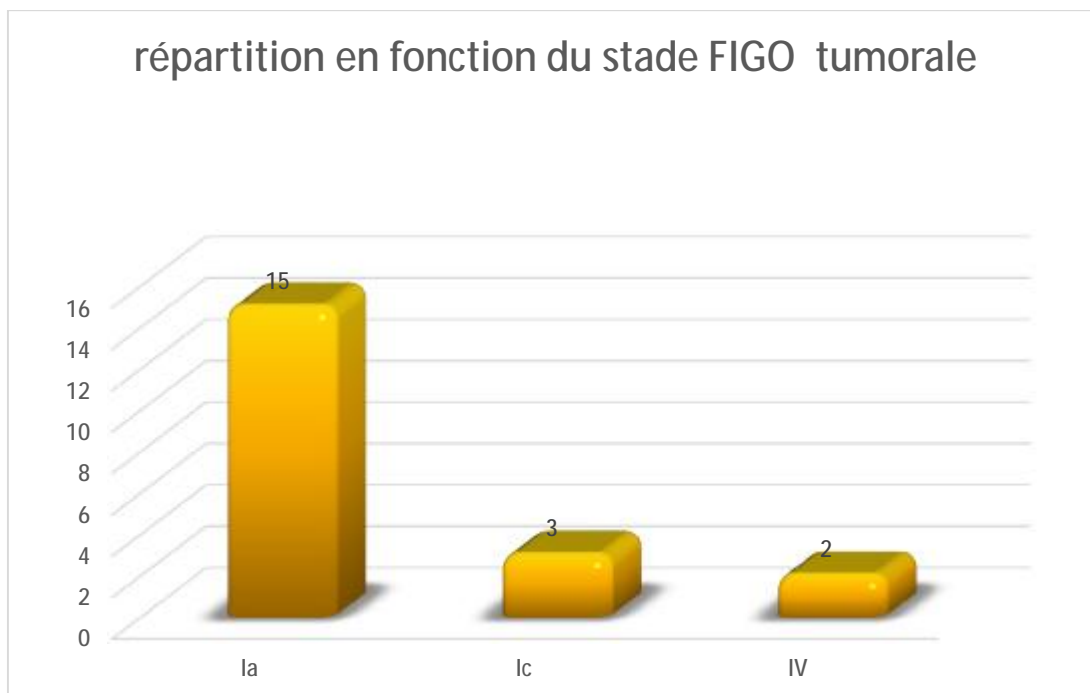


Diagramme 10 : répartition des patientes en fonction du stade tumorale

e) Biopsie de l'ovaire controlatéral:

- ü Une biopsie de l'ovaire controlatéral a été réalisé chez 1 patiente ayant bénéficié d'un traitement conservateur.
- ü Elle a montré un parenchyme ovarien sensiblement normal .

f) Prélèvement du liquide péritonéal :

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

- ü Les prélèvements ont montrées l'absence de cellules atypiques chez 16 patientes
- ü Les prélèvements ont montrées la présence de cellules tumorales chez 2 patientes
- ü Le Liquide était inflammatoire chez 1 patiente
- ü Le Liquide était hémorragique chez 1 patiente

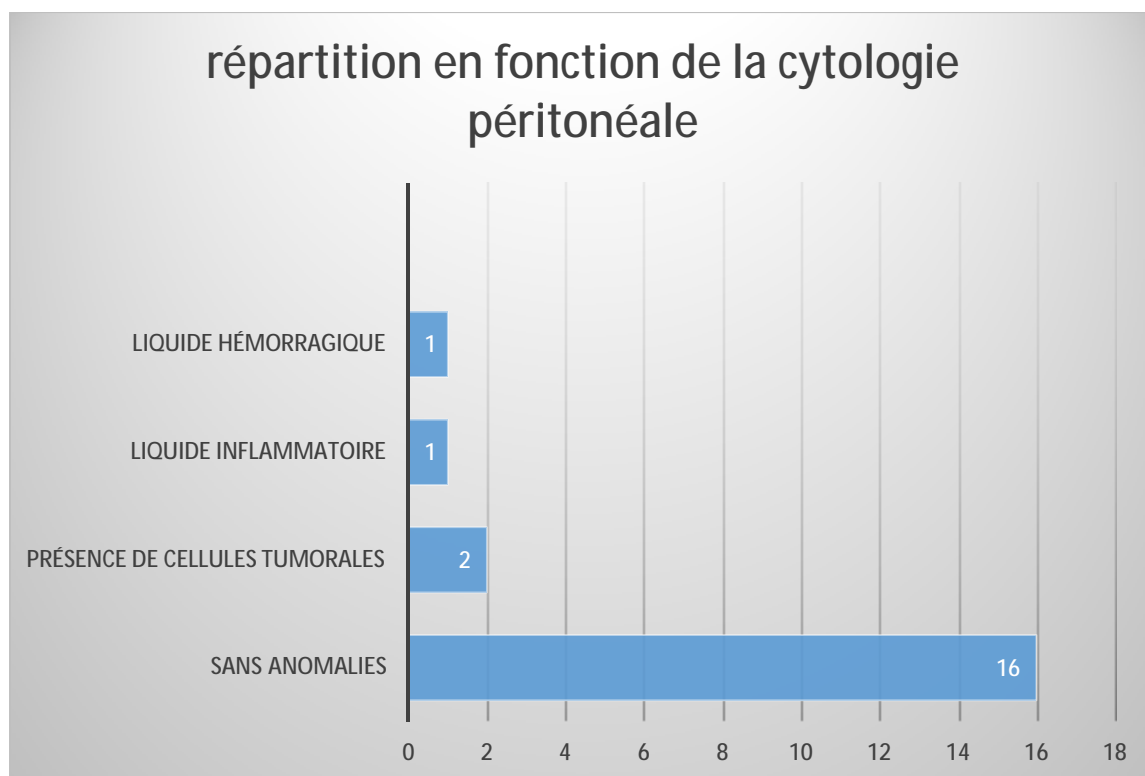


Diagramme 11 : répartition en fonction de la cytologie péritonéale.

IV. Données thérapeutiques :

1. Chirurgie

a) La chirurgie conservatrice a été réalisée chez 8 patientes :

- Ovariectomie + biopsies multiples chez 3 patientes
- Annexectomie unilatéral + biopsies multiples chez 4 patientes

1 patiente a bénéficiée d'une hystérectomie pour compléter l'annexectomie en raison du résultat de l'examen extemporané qui a objectivé un processus malin indifférencié.

- 1 patiente a bénéficié d'une kystectomie en laissant place à la coque qui était adhérente aux structures digestives et au fond utérin (patiente N° : 15) .
- 6 patientes sur 8 étaient nulligestes

b) La chirurgie radicale a été adoptée chez 11 patientes :

- Le traitement chirurgical a consisté en une hystérectomie totale + annexectomie bilatéral + omentectomie + biopsie des gouttières pariéto-coliques droit et gauche chez 9 patientes
- 1 patiente a bénéficié d'une hystérectomie totale avec annexectomie droite et salpingectomie gauche (annexectomie gauche non réalisée présence d'adhérences)
- 1 patiente a bénéficié d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale + curage iliaque bilatérale et lomboaortique (examen extemporané : en faveur d'un adénocarcinome infiltrant) avec omentectomie et biopsie péritonéales réalisées.

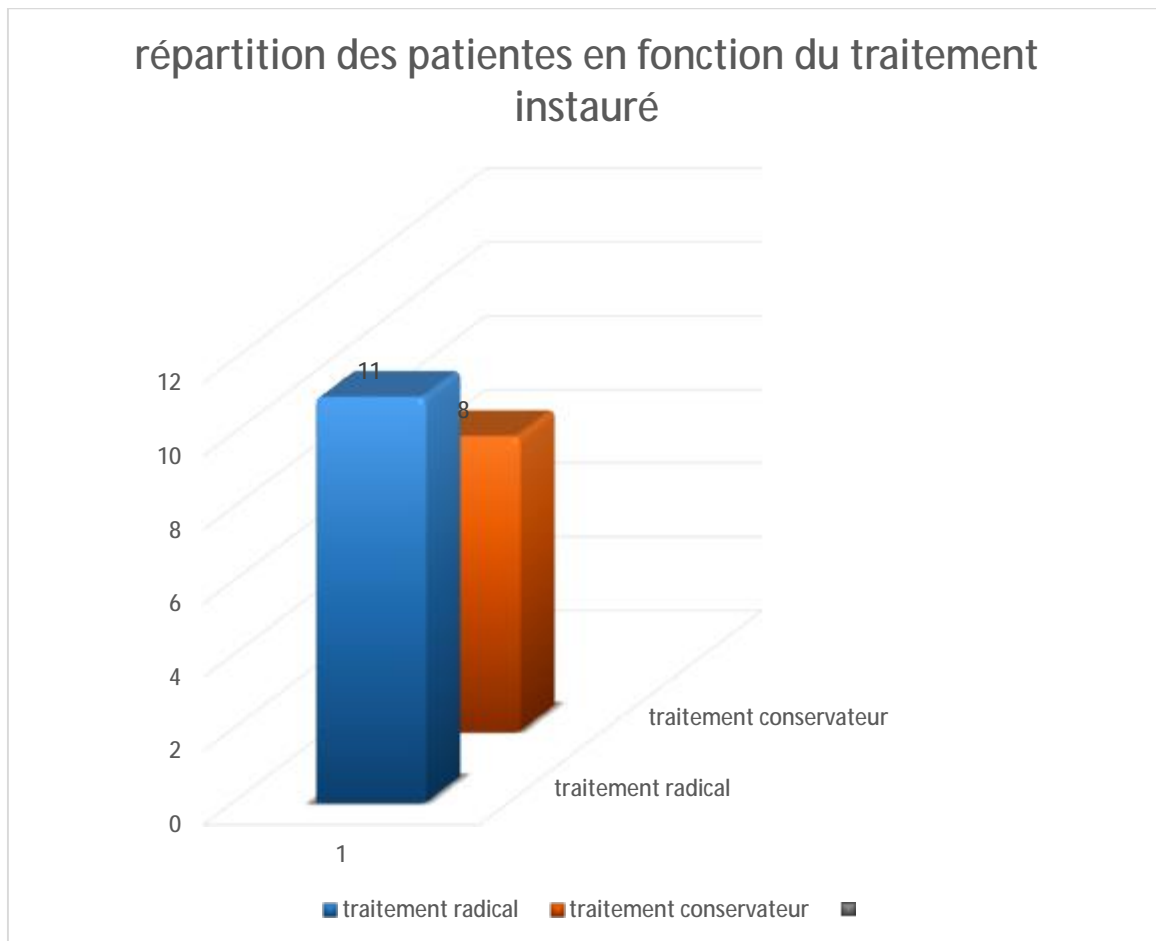


Diagramme 12 : répartition des patientes en fonction du traitement

2. Traitement systémique :

Chimiothérapie :

8 de nos patientes ont été adressé au service d'oncologie pour suivi dont 4 patientes ont bénéficié d'un traitement systémique .

✓ 1 patiente a reçu 8 cures de chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel → patiente N°17

- La patiente avait reçu une chimiothérapie intraveineuse à base de paclitaxel à la dose de 175 mg/m² et carboplatine AUC 5 . (J1=J22)
- Une bonne réponse radiologique et clinique d'une tumeur de la granulosa adulte métastatique au niveau pulmonaire et péritonéale chez une patiente OMS à 1 de 59 ans après 8 cures de carbopacli.

✓ 3 patientes : ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de (4 cures de BEP)

- ü Bléomycine 30mg DT J1 J8 J15
- ü Etoposide 100mg /m² J1 J2 J3 J4 J5
- ü Cis platine 20mg/m² J1 J2 J3 J4 J5 (J1 =J22)

✓ 1 patiente : a refusé la chimiothérapie → patiente N°4. (tumeur de la granulosa juvénile)

- Cette patiente avait une tumeur stade IC

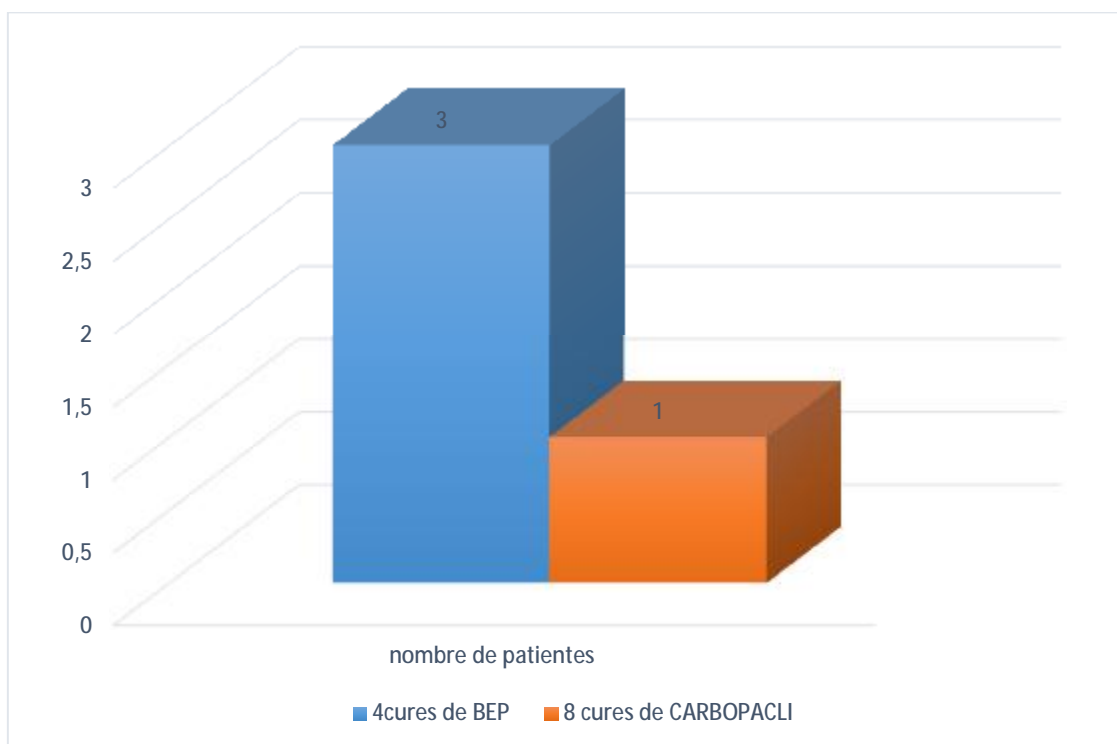


Diagramme 13 : répartition des patientes en fonction du traitement adjuvant

V. Suivi et évolution

- ✓ 12 patientes n'ont pas présenté de récurrence, toujours en vie après traitement chirurgical.
- ✓ 2 patientes ont présenté des métastases (la 1^{ère} patiente avec métastase pulmonaire observation N°9, la 2^{ème} patiente métastase pleurale pulmonaire ainsi qu'une carcinose péritonéale observation N°17) toujours en vie .
- ✓ 1 patiente décédée
- ✓ 5 patientes perdues de vue.

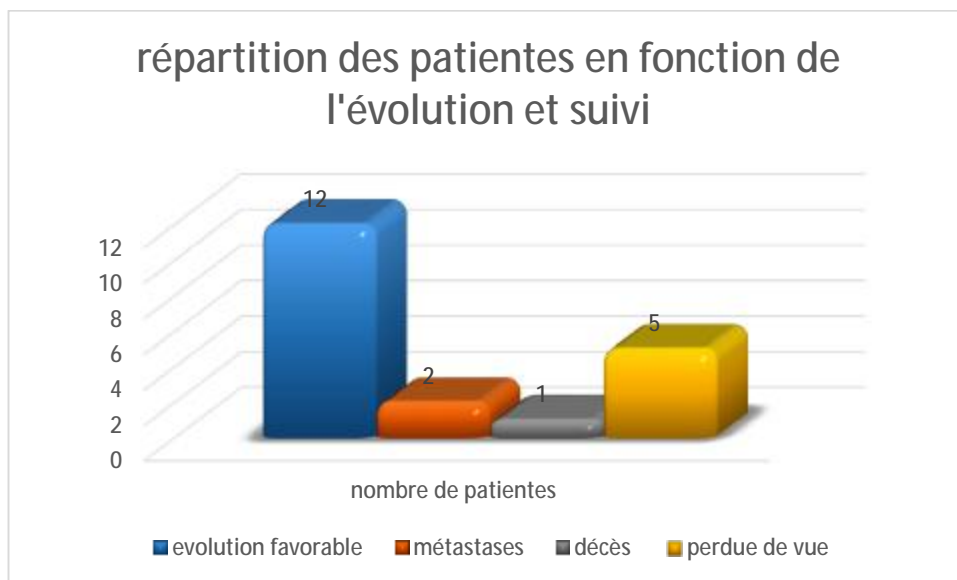


Diagramme 14 : répartition des patientes en fonction de l'évolution et suivi

Ø Recul

Le recul dans notre série est d'une moyenne de 31.2 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 48 mois (la période de surveillance relativement courte par rapport à la littérature).

DISCUSSION

I. Historique

Les tumeurs de la granulosa ont été décrites pour la première fois en 1855 par Rokitanski [1], par leur aspect proche de celui des cellules de la granulosa du follicule ovarien.

Leur histoire naturelle n'est rapportée au sein de la littérature qu'à travers de courtes séries .au 19 ème siècle, c'est Von Kahlden qui, en 1895, individualise des cellules de la granulosa, des sarcomes et des carcinomes ovariens [12]. en 1901, Schorder parle de < folliculome > pour dénommer une tumeur qui imite les cellules de la granulosa avec des rosettes folliculoïdes. Ce n'est qu'en 1914 que VonWerdt publie sa première série de six cas et que la dénomination de la tumeur de la granulosa est adoptée. en 1977, scully et al .subdivisent les tumeurs de la granulosa de l'ovaire en tumeurs adultes et juvéniles. [1]

II. Définition

Les tumeurs de la granulosa font partie du groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien.

Les tumeurs de la Granulosa représentent 5% des tumeurs malignes de l'ovaire et sont les plus fréquentes des tumeurs des cordons sexuels et du stroma avec une incidence de 0.58-1.6/ 100 000 femmes par an [6] [7].

Elles se développent à partir des cellules granulomatoses et thécales. Elles sont subdivisées en tumeurs adultes (95 %) et juvéniles. Le plus souvent, elles sont estrogénosécrétantes, à l'origine de signes cliniques variables en fonction de l'âge : puberté précoce, irrégularité menstruelle et métrorragies. [14]

III. Epidémiologie

1. Fréquence

Les TGO sont des néoplasies ovariennes rares, mais sont les plus fréquentes des tumeurs sécrétantes. Elles représentent 0,6 à 3 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5 % des tumeurs malignes de celui-ci [1]. On distingue deux entités anatomo-cliniques différentes : la tumeur de la granulosa "adulte" et la tumeur de la granulosa "juvénile". Le type adulte reste le plus fréquent. [1]

La forme "juvénile" survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans. La forme "adulte" survient généralement après l'âge de 30 ans et dans 70 % des cas après la ménopause. [8]

Dans notre série, 19 patientes ont une tumeur de la granulosa du type adulte et une patiente a une tumeur du type juvénile.

2. Âge :

TABLEAU COMPARATIF N1 : l'âge moyen de la survenue de la TGO dans la littérature

Auteur	Période d'étude	Nombre de cas	Age moyen (an)
ELLOUZE [1]	1994-2003	16	46 TGA / 35 TGJ
BOYCE [15]	1988-2008	72	43 (21-58)
FOX [16]	1948-1973	92	49,8 (8mois-88ans)
TAMURA [17]	2011-2012	2	42.5
NOTRE SERIE	2013-2015	20	50.25

2-1- Tumeur de la granulosa adulte :

La forme adulte la plus fréquente survient généralement après l'Age de 30ans et dans 70 % des cas après la ménopause avec un pic de fréquence autour de 50 à 55 ans [1] [18] [19] [20]

2-2- Tumeur de la granulosa juvénile :

La forme juvénile des TJG est diagnostiquée chez des patients de moins de 20ans dans 80% des cas et moins de dix ans dans 50 % des cas, ce qui justifie son appellation [20]

L'Age moyen du diagnostic des TJG est bimodal et survient le plus souvent de 8 à 9 ans et 13 à 17 ans [18] [21].

Dans notre série 1 patiente sur 20 présente une tumeur du type juvénile, son âge est de 16 ans.

3. Facteur de risque :

Les facteurs de risque des TGO, sont principalement d'ordre gynécologique et obstétrical. Toute situation qui diminue l'ovulation est protectrice [18].

3-1 statut hormonal

Le statut hormonal est variable dans la littérature.

- ü 33% des formes adultes surviennent chez les femmes ménopausées pour S.ellouze [1], contre 67% pour bjorkholm [13].
- ü Une étude de SHARONY [23] portant sur 29 patientes : 17 (soit 59%) sont en post ménopause au moment du diagnostic, et 12 (soit 41%) en pré ménopause.
- ü Dans une autre série de 65 cas, SEHOULI [18] rapporte que 55.4% des patientes sont ménopausées, 41.5% sont en pré ménopause et 3.1% sont en pré pubertaire.
- ü FOX [16] rapporte dans son étude que 45 patientes sont en post-ménopause, 31 en pré ménopause, 5 en pré-pubertaire, 4 en ménopause et 7 non connues.
- ü Dans l'étude de KALFA et al [23] portant sur les tumeurs juvéniles, l'âge moyen de survenue était de 7ans et demi (pré pubère).
- ü Le rôle de la prise d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause est aussi incriminé [24]

Dans notre série, 12 de nos patientes sont ménopausées et 8 patientes sont en activité génitale

3-2 parité

En général, la multiparité réduit le risque de 15 à 20%, tandis que la nulliparité et une première grossesse tardive augmentent le risque du cancer de l'ovaire [18]

En ce qui concerne les TGO, la multiparité semble représenter un facteur de risque.

Dans l'étude de S.ellouze [1] 12 étaient multipares et 3 étaient nullipares.

Dans la grande série de FOX [16] portant sur 92 cas, 57 patientes étaient des multipares et 27 étaient nullipares

Dans notre série 13 patientes sur 20 sont multipares.

3-3- Inducteurs de l'ovulation et contraceptifs oraux

L'infertilité et la prise d'inducteurs de l'ovulation semblent présenter un facteur de risque des tumeurs de la granulosa.

Bats [24] rapporte dans son étude sur les cancers de l'ovaire un rôle défavorable de l'infertilité et de ses thérapeutiques médicales tout comme la prise d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause.

S ellouze [1] rapporte dans son étude sur une série de 16 que 3 patientes étaient sous inducteurs de l'ovulation.

Pour notre série aucune de nos patientes n'était sous inducteurs de l'ovulation .

Une patiente était sous contraception orale.

3-4- Prédisposition héréditaire :

Auparavant, aucune prédisposition héréditaire n'est retrouvée dans le cas des tumeurs de la granulosa [25]

Dernièrement, STEVENSA [26] a publié un cas familial de tumeur de la granulosa survenu chez la mère et chez la fille ; mais l'auteur a conclu à une probable coïncidence et non pas une transmission génétique.

IV- Diagnostic clinique :

1- Circonstances de découverte :

Les circonstances cliniques de découverte varient selon qu'il s'agisse de la forme adulte ou juvénile. Le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien sont les circonstances majeures de découverte. [1]

a- Syndrome tumoral :

Il est commun à toutes les tumeurs ovariennes.

Douleurs abdominales

Elles sont le motif de consultation principale.

- Dans la série de S allouez [1] la douleur abdominale est de 56%.
- Dans la série Chua et al [27] portant sur 19 cas la douleur abdominale est de 36.8%.
- Dans la série de FOX, [16] portant sur 92 cas, la douleur abdominale est de 20%.

Dans notre série 8 de nos patientes avaient des douleurs pelviennes chroniques.

Masse abdomino-pelvienne :

Les TGO se manifestent par un syndrome de distension abdominale, soit d'origine tumorale soit d'origine ascitique dont la constatation constitue le plus souvent une signification péjorative. [1]

- Dans l'étude de pectasides et al [7] portant sur 34 cas, la masse abdominopelvienne est retrouvée dans 31%
- 18% dans la série de Fox [16].
- Dans l'étude d'UYGUN [21] portant sur 45 cas, la masse abdomino-pelvienne a été trouvée chez 23 cas, soit 51% des cas

12 de nos patientes avaient une distension abdominale associée une masse pelvienne

b- Syndrome endocrinien :

Le syndrome endocrinien est essentiellement lié à l'hypersécrétion des œstrogènes.

- Les manifestations les plus fréquentes selon Lansac et Bonnamy [24] sont les troubles du cycle menstruel : oligoménorrhée, aménorrhée secondaire associée de façon inhabituelle à une glaire abondante et filante (4 à 16 % des séries), ou des ménométrorragies (40 à 60 % des séries).
- FOX [16] dans sa série a noté la prédominance des métrorragies en post ménopause, les ménorragies ou des troubles du cycle en pré ménopause et 3 patientes avaient une aménorrhée secondaire.
- Sellouze [1] dans sa série a noté 25% des métrorragies post-ménopausique
Dans notre série 8 patientes avaient des métrorragies post-ménopausiques.

c- Autres symptômes:

La découverte peut aussi être fortuite au cours d'une cure d'une hernie inguinale ou devant des calcifications observées sur le cliché de l'abdomen sans préparation. [1]

Le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien constituent la quasi-totalité des circonstances de découverte des tumeurs de la granulosa. Ces deux syndromes sont dominés respectivement par la masse pelvienne et les métrorragies. [1]

2- Données de l'examen physique :

L'examen physique repose sur l'inspection, la palpation, la percussion abdominale et les touchers pelviens [25]

Il précise :

- Les caractéristiques de la masse : volume, consistance, rapport avec les organes de voisinage, sensibilité, mobilité. On note souvent une distension abdominale qui peut être due au développement abdomino-pelvien de la masse tumorale elle-même ou due à l'ascite dont la matité est nette dans les flancs et concave vers le haut. [26]

- L'existence d'un sillon entre la masse et l'utérus au toucher vaginal, la mobilisation.

- Le toucher rectal évalue les rapports de la masse avec le rectum, son enclavement éventuel dans le cul-de-sac de Douglas.

- l'existence de nodules de carcinose péritonéale.

- On recherche également un ganglion de Troisier, une hépatomégalie métastatique et des signes cliniques en faveur d'hyper androgénie ou d'hyperoestrogénie.

- L'examen sous spéculum élimine la présence d'une lésion cervicale, de leucorrhées et des métrorragies

- L'évaluation de l'état général de la patiente est importante. [25]

Dans les stades précoces, il s'agit d'une masse latéro-utérine uni ou bilatérale, perçue à travers le cul-de-sac vaginal. Elle est bien limitée, arrondie, rénitente, séparée de l'utérus par un sillon et peut être mobilisée indépendamment sans faire bouger l'utérus. [25]

Aux stades avancés, il existe une prolifération tumorale qui envahit progressivement le petit bassin, fixant la tumeur à l'utérus et colonisant le cul-de-

sac de Douglas. Les touchers pelviens perçoivent le pôle inférieur de ce bloc tumoral qui comble le pelvis plus qu'il ne l'infiltré. [25]

Dans la grande série de FOX [16] portant sur 92 cas, 58 cas avaient une masse palpable, 5 cas avaient un utérus augmenté de taille, 9 cas avaient une ascite.

Dans notre série : portant sur 20 cas ; 6 patientes avaient une masse palpable, 2 patientes avaient une ascite et une patiente avait un utérus augmenté de taille.

3- Associations particulières :

Plusieurs associations avec des pathologies plus générales ont été rapportées. Elles conditionnent la conduite thérapeutique et le pronostic. Elles doivent, par conséquent, être recherchées systématiquement.

3-1. Hyperplasie glandulokystique de l'endomètre :

La biopsie de l'endomètre est indiquée devant des métrorragies associées à une tumeur ovarienne oestrogéno-sécrétante. Elle peut révéler une hyperplasie dans 4 à 30 % des cas ou un adénocarcinome dans 5 à 35 % des cas selon Ellouze et al [1].

Dans la littérature, cette association est fréquemment retrouvée : 50% des cas selon GAVIN [28]

Pour notre série : 3 patientes ont présenté une hyperplasie de l'endomètre

3-2. maladie d'OLLIER :

La maladie d'Ollier est une variété de chondrodysplasie caractérisée par le développement de multiples chondromes à l'intérieur de l'os. La seule association connue de cette affection est celle des tumeurs ovariennes (granulosa et thécomes) [1]

3-3. syndrome de mafucci :

Il s'agit de dysplasies mésodermiques non héréditaires (4) associées non exceptionnellement à des tumeurs de l'ovaire soit de type thécome soit de type tumeurs de la granulosa juvénile [29].

Chez l'enfant :

Selon étude de Kalfa : une accélération de la vitesse de croissance staturale (avec un poids supérieur à 2DS dans 12 cas de la série) une avance de l'Age osseux peut aussi apparaitre (24 % des cas de série kalfa). Ces symptômes résultent de la sécrétion d'estrogènes par les cellules néoplasiques, indépendante du niveau de GnRH et de gonadotrophines. [23]

Dans notre série : Une patiente a présenté un rhabdomyosarcome du col utérin associé à sa tumeur ovarienne.

V- Diagnostic paraclinique :

1. Imagerie :

1-1-Echographie :

L'échographie abdomino-pelvienne et endovaginale est l'examen radiologique de première intention à effectuer devant toute tumeur ovarienne [24]

L'échographie est l'examen à réaliser en première intention pour le dépistage primaire de toute masse annexielle .Elle permet de confirmer la nature organique d'une lésion et de s'orienter vers sa nature bénigne ou non. [85]

Elle donne des arguments évocateurs de malignité, parmi lesquels le diamètre de la lésion et de la composante solide, la présence d'ascites, l'irrégularité de la paroi interne du kyste et enfin la richesse de la vascularisation. Elle permet de localiser et de préciser le volume et le contenu solide et/ou kystique de la tumeur [14]. Elle permet également d'apprécier l'ovaire controlatéral, de rechercher une carcinose péritonéale [24], de mesurer l'hypertrophie de l'endomètre [14] de rechercher une atteinte hépatique [24]

Elle met en évidence de larges masses multiloculaires solides avec un grand nombre de lobules ou de tumeurs solides avec une échogénicité hétérogène dans le tissu solide. [24]

Elles s'accompagnent d'un état hyperoestrogenie se traduisant par un épaissement de l'endomètre (hyperplasie avec possibilité d'atypies endométriales) qui doit orienter vers ce type de tumeur. [24]

L'échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez toutes nos patientes



Figure 7 : échographie pelvienne patiente numéro 8 (image d'une masse latéro-
uterine droite avec cloison et bourgeon intra kystique mesurant 8.2*4,8cm)
(chu Hassan II Fès).



Figure n 8: (patiente n 18) il s'agit d'une image hétérogène dite à composante solidokystique avec présence de cloisons multiple et bourgeons)
(chu Hassan II Fès).

1-2- Tomodensitométrie (TDM) :

L'échographie est clairement insuffisante pour faire le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire avec une faible sensibilité dans la détection des atteintes péritonéales, ganglionnaires ou parenchymateuses et hautement opérateur dépendant. Actuellement, l'examen de référence est la TDM abdomino-pelvienne [29-93]

En scanner, un aspect variable a été décrit avec des formes kystiques prédominantes à contenu variable, multiloculaires ou uniloculaires à paroi fine ou épaisse ou alors des formes solides hypodenses [93]

Le scanner permet une exploration de la cavité abdominale en analysant l'extension locorégionale de la tumeur ,il recherchera des lésions plus petites dans l'ovaire controlatéral, d'éventuelles lésions métastatiques et des lésions péritonéales. [93]

La présence d'ascites ou de métastases viscérale évoque plutôt une tumeur épithéliale. Dans les stades avancés des tumeurs de la granulosa, on peut retrouver une carcinose péritonéale [93]



Figure 8: *(patiente N 9) volumineuse masse pelvienne solidokystique mesurant 102/160/180 mm évoquant un processus tumoral ovarien (chu Hassan II Fès).*



Figure 9 (patiente n 4): *masse à double composante kystique majoritaire avec des bourgeons tissulaires endokystique rehaussée après contraste cette masse mesure 17*22*12cm. (chu Hassan II Fès).*



Figure 10: *patiente n°3 :masse latéro utérine droite mesurant 10/8.5/12cm rehaussée de façon hétérogène après injection intraveineuse de produit de contraste (chu Hassan II Fès)*



Figure n 11 : *(patiente n°5) grande masse tissulaire abdomino-pelvienne contenant des zones hypodenses et d'autres nécrotiques. cette formation mesure environ 22 cm de grand axe . (Service chu Hassan II Fès).*

1-3- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Plusieurs études [60] ont désormais prouvé la supériorité de l'IRM par rapport au scanner et à l'échographie Doppler pour caractériser ces masses. Dans la littérature, peu d'études rapportent la séméiologie IRM des TCG [61]

La lésion se présente alors sous la forme d'une masse solide avec composante kystique ou d'une masse kystique multi cloisonnée [30].

leur aspect en imagerie n'est pas univoque, d'une part, du fait de leur présentation macroscopique excessivement variable, et d'autre part, de leur rareté.

Néanmoins, les signes retenus comme évocateurs sont soit une masse principalement kystique multiloculaire en T2 avec des composantes solides, mais la tumeur peut également présenter une forme solide de façon uniforme avec un signal intermédiaire, les TCG totalement solides sont exceptionnelles, indifférenciables en imagerie des autres tumeurs solides ; La forme multiloculaire peut prendre un aspect évoquant une éponge (sponge-like pattern) lorsque les logettes kystiques sont de petite taille et nombreuses. Cette image est caractéristique des TG, mais exceptionnellement documentée [94]

En T1 des loculi hyperintenses liés à la composante hémorragique sont souvent présents, celle-ci était retrouvée dans cinq des sept tumeurs étudiées en IRM dans l'étude de Kim [61], Cette composante hémorragique en IRM est classique mais non spécifique des TCG, Elle peut se rencontrer aussi dans d'autres masses annexielles comme les endométriomes, les kystes fonctionnels hémorragiques, mais aussi certaines tumeurs épithéliales malignes comme les carcinomes endométrioides .À la différence des TCG multiloculaires, les endométriomes et les kystes fonctionnels hémorragiques n'ont pas, en général, de portion solide focale. Les tumeurs épithéliales malignes contiennent des végétations que n'ont jamais les TCG et sont

plus volontiers associées au moment du diagnostic à de l'ascite et/ou des implants péritonéaux. [94]

D'autres aspects plus rares de TCG sont rapportés, comme la forme kystique pure uniloculaire à paroi plus ou moins épaisse et rehaussée [64]. qui se rencontre essentiellement dans le syndrome de virilisation qui est plutôt rare dans les TCG mais lorsqu'il est présent, alors ces tumeurs sont volontiers kystiques [64]. Enfin, les TCG totalement solides seraient exceptionnelles [61]

Les TCG ne contiennent pas de calcification, pas de graisse et ne sont pas associées, en général, au moment du diagnostic ni à de l'ascite ni à des implants péritonéaux. [94]

Des signes d'hyperœstrogénie doivent être recherchés en IRM à type d'épaississement endométrial ou de modification de la morphologie utérine anormale pour le statut hormonal de la patiente. [65]

L'intérêt essentiel de cet examen réside dans le bilan d'extension local et abdominal et dans la surveillance à distance après le traitement [61]

Dans notre étude deux patientes ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique

Tableau 2 : Performance des examens de deuxième intention après échographie initiale pour le diagnostic de cancer de l'ovaire [61]

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Echographie + Doppler	84(81-87)	82(79-85)
Tomodensitométrie	81(73-85)	87(81-84)
Imagerie par résonance magnétique sans contraste	76(70-82)	97(95-98)

2. Marqueurs tumoraux

L'activité hormonale de la tumeur de la granulosa permet d'utiliser une variété de marqueurs tumoraux, pour l'orientation diagnostique et la surveillance post-opératoire

Les principaux marqueurs tumoraux sériques sont l'inhibine, l'estradiol, et l'hormone anti mullerienne

2-1- Inhibine

L'inhibine est une glycoprotéine produite au niveau ovarien par les cellules de la granulosa, sous forme de dimère, formée de 2 sous unités α et β . Elle joue un rôle dans la régulation de la sécrétion de la FSH hypophysaire en inhibant sa synthèse et sa sécrétion [83].

Le premier auteur à avoir suggéré l'utilisation de l'inhibine comme marqueur tumoral des TGO est LAPPOHN [84]. Dans son étude, il montre que chez les patientes ménopausées traitées par hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale pour une tumeur de la granulosa de l'ovaire, en cas de résidu tumoral ou de récurrence tumorale, le niveau sérique d'inhibine s'élève de 5 à 20 mois avant l'apparition des signes cliniques de récurrence, et le taux sérique de la FSH est anormalement bas. [84]

Ainsi, il existe une corrélation significative entre le taux élevé d'inhibine et l'effondrement de celui de FSH. Ce phénomène serait expliqué par la production autonome d'inhibine par les cellules tumorales de la granulosa. [84]

L'inhibine participerait au diagnostic différentiel de la tumeur à cellules de la granulosa, notamment avec un carcinome indifférencié [40].

Selon la plupart des auteurs, l'inhibine est un marqueur tumoral plus fiable que l'œstradiol dans les TGO. [6]

Dans notre série : le dosage d'inhibine a été réalisé chez 3 patientes.

2-2- Hormone antimüllérienne (AMH)

Est une hormone endocrine glycoprotéique sécrétée par les cellules de Sertoli, se trouvant dans testicule fœtal. Cette hormone est responsable de la régression des canaux de Muller, permettant le développement du fœtus mâle. [32]

Les cellules de la granulosa de l'ovaire produisent de l'AMH en faible quantité après la naissance et jusqu'à la fin de la période d'activité génitale. Après la ménopause, le taux d'AMH devient indétectable. Les tumeurs de la granulosa peuvent sécréter des hormones stéroïdes et provoquer une pseudo-puberté précoce chez la fille : elles produisent également des hormones peptidiques comme l'inhibine et l'AMH, qui sont donc utilisées comme marqueurs sériques d'évolution [32].

Aucune patiente n'a bénéficié de dosage d'hormone anti mullerienne.

2-3-Œstradiol :

L'œstradiol a été identifié comme l'une des substances sécrétées par les TGO, responsable des signes cliniques d'hyperoestrogenie, cette sécrétion peut servir de marqueur tumoral possible pour ces tumeurs. [32]

Rey et al [32] n'ont trouvé aucune corrélation entre les taux sanguins d'œstradiol et l'évolution de la maladie ainsi, les TGO ne produisent pas d'œstradiol

chez environ 30 % des cas, en raison d'absence des cellules de la thèque dans le stroma tumoral. [32]

Bien que l'œstradiol puisse être utile dans le suivi de l'évolution de la maladie il n'est pas assez sensible pour servir de marqueur tumoral fiable pour cette maladie. [32]

Dans notre série : 5 patientes ont bénéficié d'un dosage d'œstradiol.

2-4-Calrétinine :

Très récemment, selon l'étude de Yousefy, la calrétinine peut aider au diagnostic Est un marqueur moins spécifique mais plus sensible que l'inhibine. La coloration est diffuse et cohérente pour la calrétinine comparée avec la coloration variable pour l'inhibine. [31]

2-5- Follicule regulatory protein (FRP) :

Il s'agit d'une protéine sécrétée par les cellules granuleuses normalement présentes dans le sérum d'une femme normo réglée .des taux sériques élevés de cette protéine ont été détecté chez des patientes atteintes de TGO.L'importance clinique de ce marqueur n'est pas encore bien connue [6].

2-6 Autres

- La vérification de l'absence d'élévation des marqueurs tumoraux (AFP, HCG-b et HCG totale) est indispensable en préopératoire : leur positivité orienterait vers la présence d'un contingent tumoral de type germinale malin. Néanmoins, quelques TCS de type Sertoli-Leydig peuvent avoir une élévation modérée de l'AFP.
- Le marqueur CA 125 n'est pas corrélé à la progression tumorale, son dosage n'a aucun intérêt dans cette pathologie. [32]

VI-Anatomie pathologique:

1. Macroscopie :

La TGO présente une composante solide avec un aspect multi kystique, souvent encapsulé. A la coupe la tumeur parait jaune ou grisâtre, avec des zones d'hémorragies ou de nécrose [29].

le diamètre médian est de 12 cm (extrêmes : 1 à 30 cm). Il s'agit le plus souvent d'une tumeur unilatérale (figure n 14) [29].

On doit faire des prélèvements à l'état frais pour la congélation.

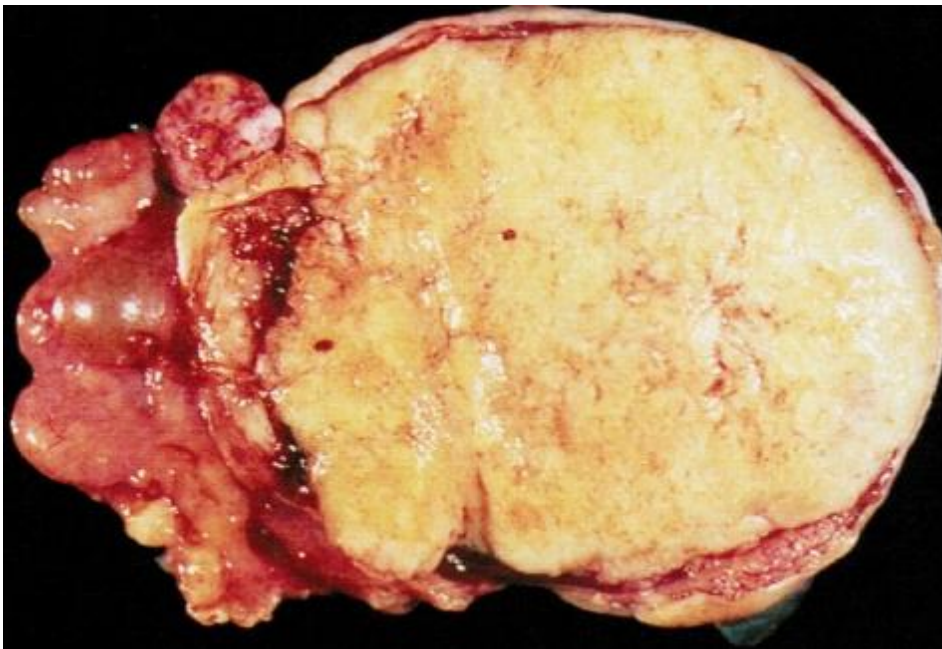


Figure 14: aspect macroscopique de Tumeur granulosa adulte [29]

2. Microscopie :

2-1-Tumeur de la granulosa adulte :

Les cellules tumorales ressemblent aux cellules normales de la granulosa .elles sont petites, rondes, cubiques ou fusiformes avec un cytoplasme pale, mal limité. Le noyau est rond ou ovale avec une chromatine fine et un nucléole unique de petite taille. Des incisures longitudinales sont présentes dans la plupart des noyaux et sont caractéristiques des tumeurs de la granulosa adulte. Parfois, ces noyaux peuvent prendre un aspect « en grains de café » [33].habituellement, l'index mitotique n'excède pas une à deux mitoses pour dix champs au fort grossissement. Quelques cellules aux noyaux bizarres sont visibles dans certaines tumeurs granulosa adulte, mais ne semblent pas avoir de valeur pronostique. Les cellules tumorales sont lutéinisées dans environ 1% des TCGM , elles ont dans ce cas un cytoplasme abondant éosinophile bien limité et un noyau central. Les TCGM lutéinisées surviennent chez la femme enceinte, les femmes ayant des tumeurs sécrétant des androgènes ou de façon idiopathique [45]. Plusieurs aspects architecturaux ont été décrits, souvent associés et sans valeur pronostique :

- L'architecture micro-folliculaire est la plus caractéristique avec des nids et des plages de cellules parsemés de petites lumières contenant des débris cellulaires et un produit de sécrétion hyalin, PAS positif. ces rosettes sont des corps de call Exner. En périphérie des amas micro folliculaire, les cellules prennent un aspect palissadique [45]
- L'architecture macro-folliculaire comporte des kystes de taille et de forme irrégulières, bordés de plusieurs couches de cellules de la granulosa bien différenciées, parfois surmontées de cellules thécales . [45]

- Architecture trabéculaire : réalise des cordons et des travées anastomosées constitués d'un nombre variable de cellules d'aspect palissadique en bordure [45].
- Architecture insulaire : avec des nids circonscrits et des ilots de cellules de la granulosa, bordés de stroma de type fibrome ou thécome. les corps de call exner sont fréquents dans cette entité [45]
- Dans les formes modérément différenciées, l'aspect trabéculaire est plus complexe et est composé de fins cordons de cellules de la granulosa avec peu de stroma, réalisant une architecture gyriforme avec des cordons cellulaires irréguliers et ondulés (aspect de soie moirée) [45]
- Architecture solide et diffuse : les cellules prolifèrent en larges plages irrégulières. il s'agit de formes peu différenciées. des cellules thécales en quantité variable s'observent dans beaucoup de tumeurs de la granulosa. le plus souvent, il s'agit d'une prolifération thécale réactionnelle à l'hyperoestrogénie. En pratique ,les tumeurs comportant une population de plus de 10 % des cellules la granulosa sont classées dans les tumeurs à cellules de la granulosa ; celles qui en comportent moins sont classées dans les thécomes ou les fibromes avec un contingent minoritaire de cellules des cordons sexuels .Quelques rares tumeurs granulosa adulte avec des éléments à différenciation hépatique ont été rapportées dans la littérature[45] .

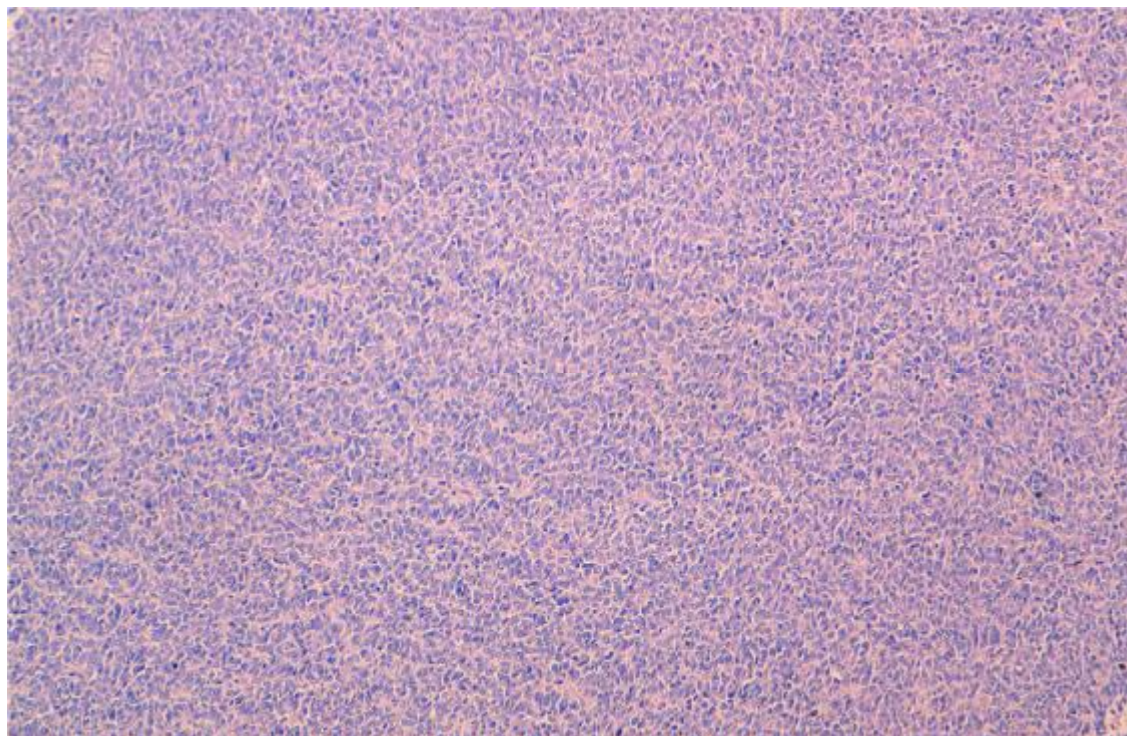


Figure 15 : Tumeur granulosa de l'ovaire : Prolifération tumorale faite de cellules non jointives disposées en nappe diffuse (HESx100)
(service anapath chu Hassan II Fès)

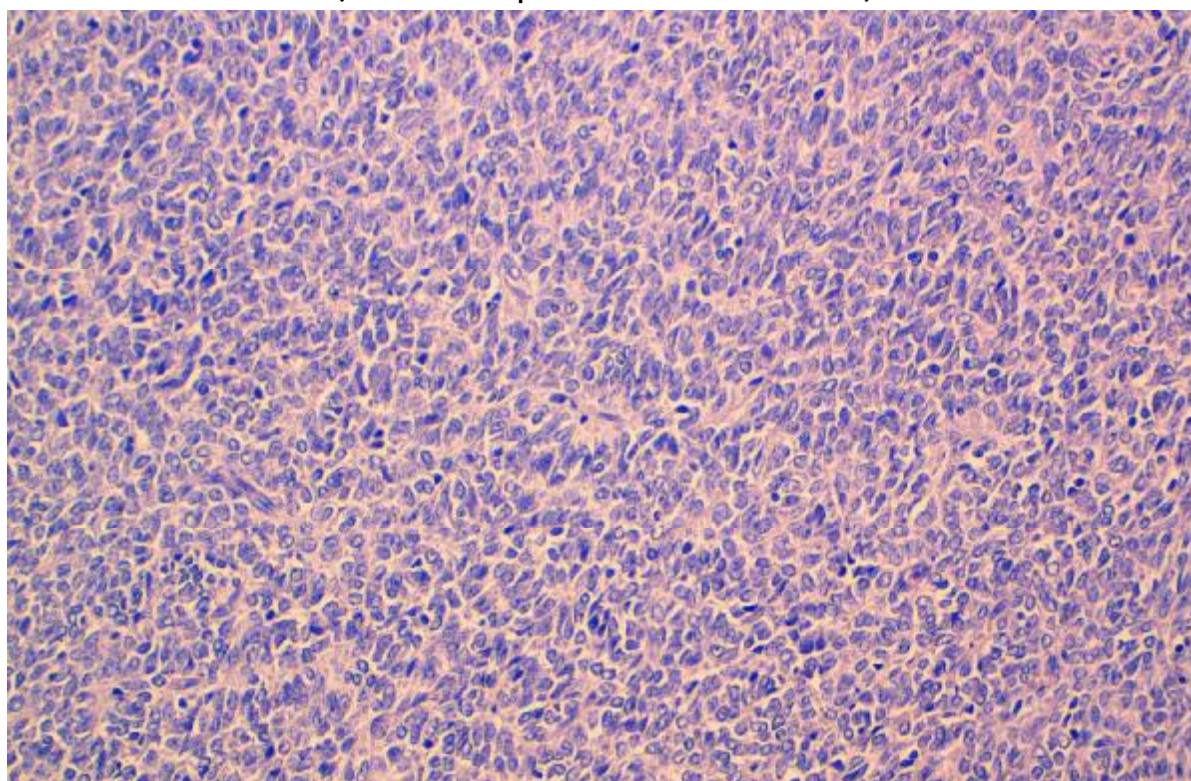


Figure 16 : Prolifération tumorale faite de cellules non jointives disposées en nappe diffuse. Les cellules tumorales sont dotées des noyaux ovalaires à chromatine fine (HESx200). (Service anapath chu Hassan II Fès)

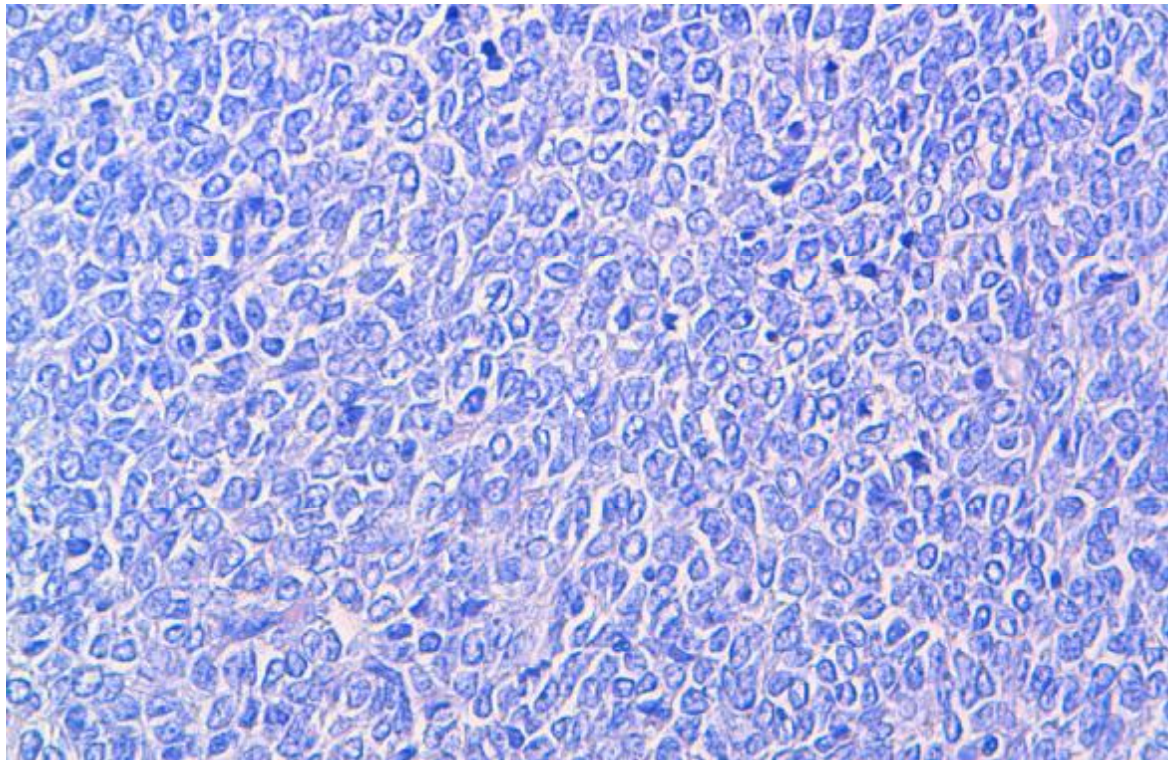


Figure 17 : Au fort grossissement, les noyaux cellulaires présentent des atypies modérées et sont parfois incisurés, avec un aspect "en grains de café" (HESx400).
(Service anapath chu Hassan II Fès)

2-2- Tumeur de la granulosa juvénile :

Les tumeurs de la granulosa juvénile sont caractérisées par des plages denses de cellules à noyau non incisuré hyper chromatique et souvent en mitose . Des rares follicules immatures sécrétant du mucus sont observées. La lutéinisation est fréquente [35]. Les follicules sont de tailles et de formes variables, mais sont réguliers, ronds ou ovales. On reconnaît rarement des corps de Call- Exner ou des macros follicules. Les deux traits cytologiques caractéristiques des cellules néoplasiques de la granulosa juvénile qui permettent de les distinguer des cellules de la granulosa adulte sont le noyau généralement rond et hyper chromatique rarement fendu, et la présence constante en quantité variable, d'un cytoplasme éosinophile ou vacuolisé [35](figure 18) .

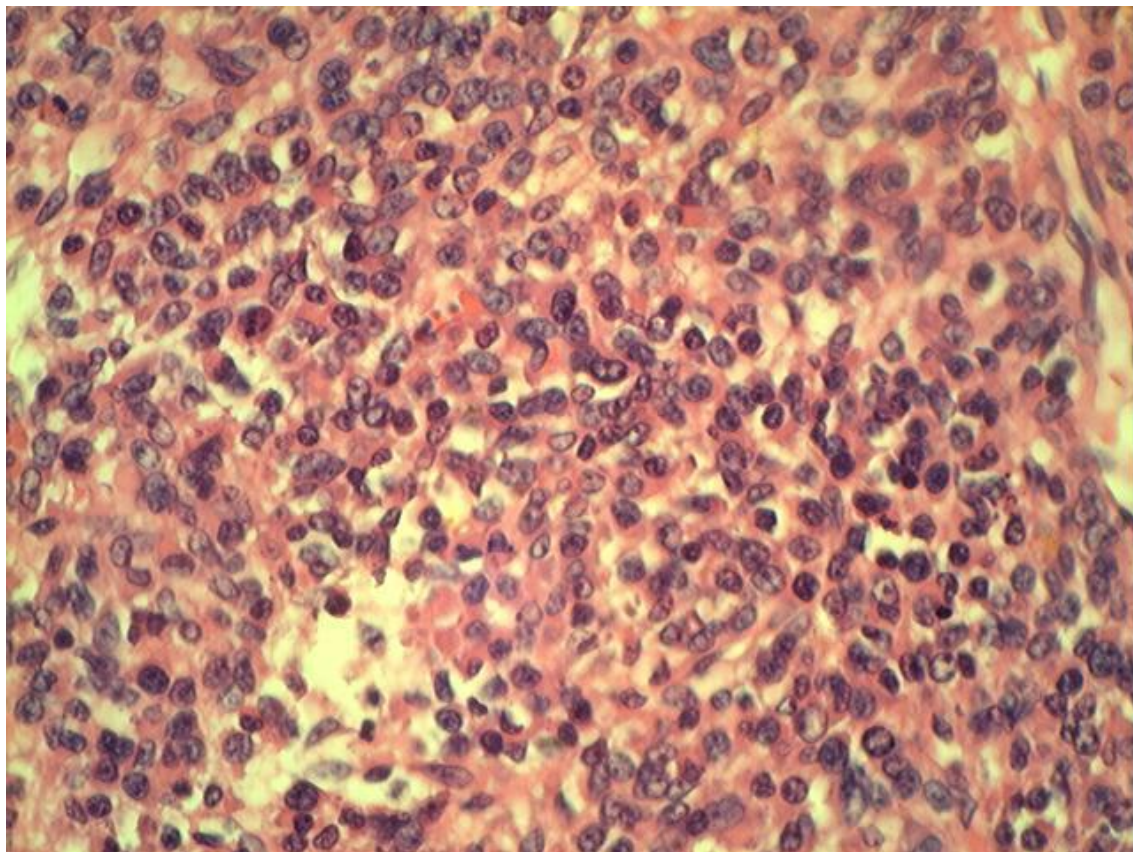


Figure 18 : aspect microscopique d'une tumeur de la granulosa juvénile. [1]

3. L'examen extemporané :

L'examen extemporané est un outil très important dans le diagnostic per-opératoire des tumeurs ovariennes .Cet examen trouve toute son importance chez les jeunes femmes dont la préservation de la fertilité est la hantise de tous les chirurgiens [70].

Examen cytologique extemporané d'une zone solide ou suspecte

La difficulté d'une ponction guidée avant exérèse, le risque d'une dissémination tumorale, le manque de spécificité des anomalies cytologiques et le manque d'entraînement de la plupart des pathologistes ne font pas proposer cette technique en extemporané, sauf s'il est impossible de pratiquer des coupes à congélation [73].

Examen cytologique extemporané du liquide péritonéal

S'il est effectué en extemporané, les limites précisées plus haut s'appliquent également ; on prendra soin de recueillir le liquide avant tout geste sur le kyste. Sa place dans la stadification finale est discutée, notamment en raison de sa difficulté d'interprétation (atypies réactionnelles ou néoplasiques). L'examen extemporané n'a pas sa place ici. [73].

Examen histologique extemporané

On trouve dans la littérature trois méta-analyses de la pertinence de l'examen extemporané dans les tumeurs de l'ovaire [74,75,76].La littérature fait apparaître une bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic des lésions bénignes et des cancers en extemporané. Le diagnostic extemporané des tumeurs borderline est moins efficace [74, 75,76,], avec une sensibilité moyenne de 55 %, bien que quelques séries fassent état d'une sensibilité élevée [77,78], parfois même supérieure à 84 % [78]. Les plus grandes difficultés et donc les moins bons résultats sont rapportés pour les lésions mucineuses et les lésions de grande taille [79, 80].

Pour les tumeurs de la granulosa le diagnostic en extemporané peut être proposé si la morphologie est évocatrice .le diagnostic différentiel se pose souvent avec un carcinome peu différencié.

Examen histologique extemporané sur l'ovaire restant

Si une Cryo préservation ovarienne en vue de conserver la fertilité est envisagée, il est utile d'examiner un prélèvement biopsique en miroir de la zone prélevée, pour apprécier la densité folliculaire. Actuellement il n'y a pas de recommandation nationale pour la pratique de cet examen (place des intervenants dans le partage du prélèvement, taille du fragment, méthode de comptage, etc.). On ne trouve pas dans la littérature de données sur l'examen extemporané de l'ovaire restant ou controlatéral en vue de sa conservation. [70]

4. immunohistochimie :

Les principaux marqueurs exprimés par les cellules des TGO sont la vimentine (100%) le CD 99 et l'actine lisse (92%).

L'inhibine est le marqueur le plus intensément positif .

les autres marqueurs sont AE1 AE3 (1/3 des cas), S100 (1/3 des cas) desmine (65%) .

La calrétinine peut être positive mais elle est moins spécifique que l'inhibine. Récemment, on a trouvé que les TGO expriment 90 % la E-cadhérine, présente également dans les fibrothécomes, les tumeurs du stroma endométrial et des carcinomes à petites cellules, mais non présente dans les tumeurs mullériennes et les carcinoïde. Donc, l'E-cadhérine participerait au diagnostic différentiel des TGO avec les tumeurs carcinoïdes et les adénocarcinomes de l'ovaire. [29]

Les tumeurs de la granulosa expriment la vimentine, la cytokératine et l'antigène EMA [34]. Des études, menées chez des souris homologues et hétérologues

pour la délétion de la sous-unité, permettent de considérer l'inhibine comme une protéine suppresseur de tumeur et identifiable par un anticorps monoclonal [39].

5. Génétique

Dans plus de 80% des cas, les cellules de TGA sont diploïdes. Récemment une anomalie spécifique des TCGM a été décrite, une mutation de FOXL2 (402C→G) cette mutation a des implications diagnostiques mais également thérapeutique [43] [44]. (figure 19)

6. biologie moléculaire :

Shah et al (42) ont identifié une mutation somatique de FOXL2 (402C→G) (gène facteur de transcription), présente chez 97% des patientes avec TGO type adulte et chez 10 % des patientes avec TGO de type juvénile. Ce gène est localisé sur le chromosome 3q23 et code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement embryonnaire des cellules folliculaires de l'ovaire. Cette mutation ponctuelle faux sens (C402G) induit un changement acide aminé (C134W) [13], mais n'altère pas la fonction protéique, ni sa localisation, cette mutation altère la capacité du facteur de transcription FOXL2 à moduler certains de ces gènes cibles, en particulier des gènes situés en amont de la voie du TGFB impliqués dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaires[13].

Les applications cliniques de ces résultats pourraient être prometteuses. Tout d'abord, l'identification d'une mutation récurrente de FOXL2 peut être utilisée comme un outil diagnostique des TGO adultes, et en plus des caractéristiques histologiques et immuno histochimiques. De plus vu la faible fréquence de cette mutation chez les formes juvéniles des TGO, cette dernière peut être aussi utile dans la distinction entre

les deux types de TGO, basée actuellement sur la présentation clinique, les caractéristiques anatomopathologiques et la progression naturelle. .[14]

En distinguant les deux types de la TGO, le statut mutationnel du FOXL2 pourrait donc avoir de l'importance dans l'adaptation de la durée du suivi postopératoire [54]

Enfin, la mutation FOXL2 pourrait être la cible de la prochaine génération de thérapeutique

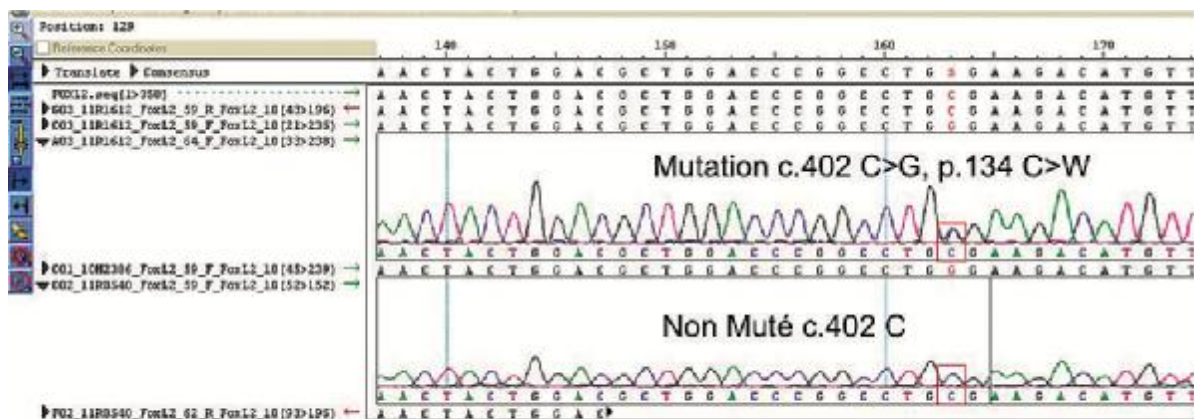


Figure 19 : Recherche de mutation FOXL2 par séquençage Sanger : amplification d'un fragment de 269 bp [96].

VII – Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels des TGO sont :

- Adénocarcinome endométrial : diagnostique le plus souvent aux stades avancés (3 et 4) il est fréquemment bilatéral. on note la présence d'une composante squameuse, d'une sécrétion du mucus, des noyaux hyperchromatiques avec des mitoses atypiques il faut rechercher les atypies cytonucléaires (mucines, cytokératines) et des corps hyalins des gonadoblastomes et des tumeurs des cordons sexuels avec tubules annelés qui sont les plus denses. les métastases par les carcinomes lobulaires du sein peuvent être sources d'erreurs diagnostic [45].
- Tumeur carcinoïde : elle peut être primitive ou métastatique et associée le plus souvent au tératome. les noyaux sont ronds et hyperchromatiques, a stroma fibromateux ou hyalinisé, parfois luteinisé. L'immunohistochimie peut confirmer le caractère endocrine. [45].
- Adénocarcinome peu différencié : il s'agit d'une tumeur plus fréquente de haut grade plus souvent bilatérale, et de mauvais pronostic. il est caractérisé par une sécrétion mucineuse avec des noyaux polymorphes et hyperchromatiques. Il faudra rechercher des noyaux avec incisures longitudinales et des ébauches de corps de Call-Exner et avoir recours à l'immunohistochimie (EMA+) et négativité des marqueurs classiques de TCGM [45].
- Sarcome du stroma endométrial : il peut être primitif ou métastatique. le stroma est hypervascularisé et riche en fibres de réticuline avec aspect très différent des noyaux qui ne sont pas clives. La réticuline aide au diagnostic [45].
- Tumeur de Leydig et Sertoli : elle survient en général chez la femme jeune, avec des manifestations endocriniennes en rapport avec la sécrétion d'androgènes.

on retrouve presque toujours les cellules de Leydig et des tubules. La distinction avec une tumeur de Sertoli-Leydig est aisée, mais dans les cas très peu différenciés ou l'on ne peut trancher, il convient d'employer le terme : tumeurs du stroma et des corps sexuels de nature indéterminée [45].

- Autres : tumeurs stromales : fibrosarcomes, fibromes, thecomes, kyste folliculaire lutéinisé de la grossesse (des petites proliférations non tumorales de cellules de la granulosa surviennent occasionnellement dans les ovaires des femmes enceintes ou dans le post partum et peuvent simuler une petite TCGM ces proliférations cellulaires sont de petites tailles, multifocales et confinées au centre des follicules atrophiques.) [45] .
- tumeurs métastatiques : en particulier du sein et du mélanome, le plus souvent bilatérales.

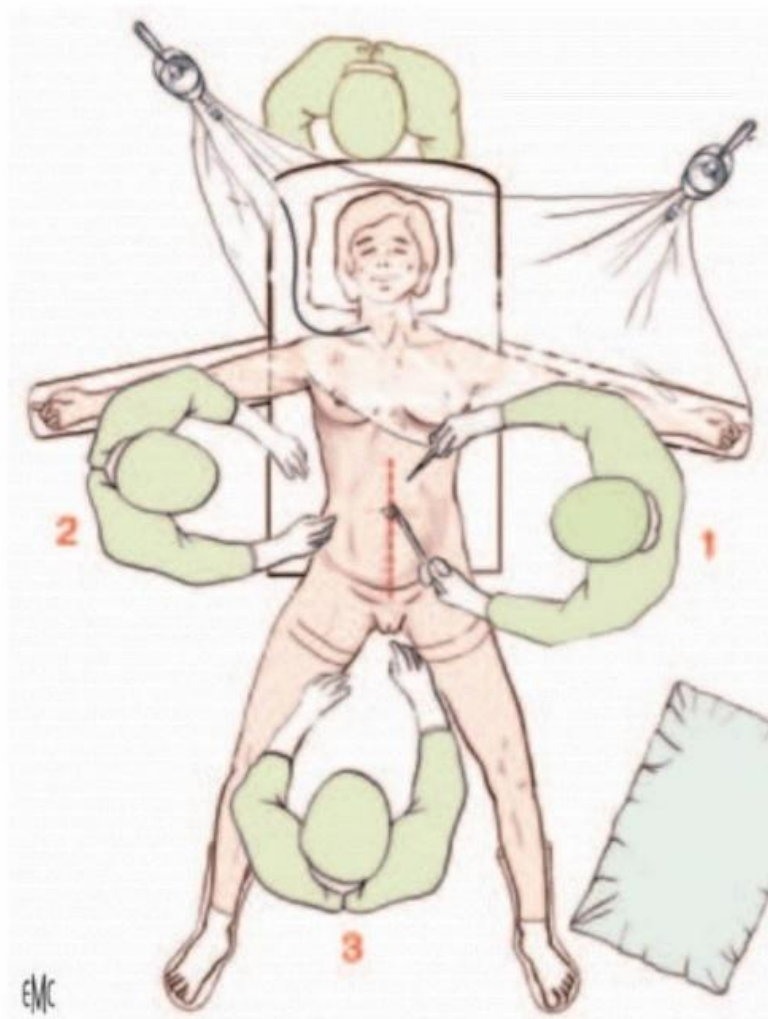
VIII- Prise en charge :

1- Moyens thérapeutiques:

1-1- Chirurgie :

a-Voie d'abord :

La voie d'abord de référence est la laparotomie médiane sous ombilicale dépassant l'ombilic vers le haut de 2 à 3cm. L'incision transversal pfannenstiel a visé esthétique doit donc en proscrire ne permet pas pouvoir réaliser les différents gestes d'exérèse nécessaires [45]. La voie coelioscopique peut être choisie par une équipe expérimentée à la condition de réaliser une évaluation exhaustive [45]



- Incision médiane sous- et sus-ombilicale.

Figure 20 : incision médiane sous et sus -ombilicale (45)

b- Exploration chirurgicale :

L'exploration chirurgicale constitue la première étape essentielle du bilan d'extension de la maladie [24]

Elle vise à inspecter de façon systématique l'ensemble de la cavité abdominale.

Elle débute par :

- exploration des coupes sous diaphragmatique droite et gauche et de la capsule de Glisson, un prélèvement cytologique sous les coupes diaphragmatiques après avoir frotté doucement avec une compresse, et une biopsie de tout nodule suspect.
- palpation attentive du parenchyme hépatique et de la région cœliaque.
- exploration de l'ensemble du péritoine pariétal (gouttière pariéto-coliques , cul de-sac vésico-utérin, cul-de-sac de Douglas, péritoine pelvien latéral) et du péritoine viscéral (déroulement de l'ensemble de l'iléon, étude des mésos). Tout nodule suspect est biopsié.
- exploration de l'épiploon (celui-ci sera réséqué) .
- évaluation de l'extension de la tumeur ovarienne à l'ovaire controlatéral, l'utérus, les trompes ;
- évaluation des ganglions mésentériques et prélèvement des ganglions suspects .
- palpation des ganglions lombo-aortiques et pelviens (exérèse des ganglions suspects). [24]

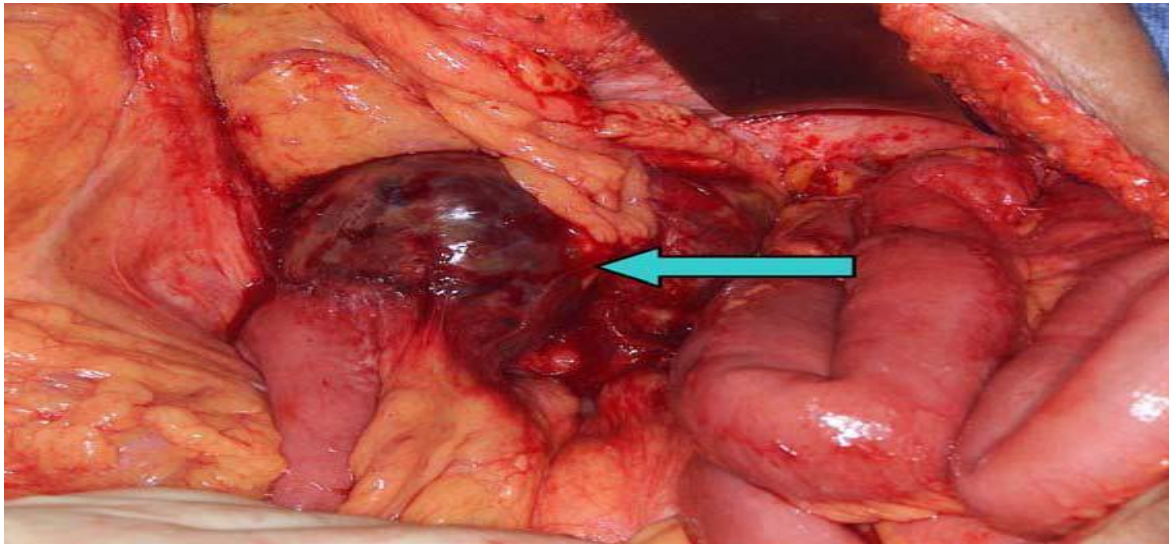


Figure 21 : tumeur de la granulosa récurrente avec des métastases intestinales et mésentériques [46]

En cas d'exploration abdomino-pelvienne négative, des biopsies péritonéales sont faites systématiquement au niveau des gouttières pariéto-coliques, du péritoine vésico-utérin, du Douglas, des coupes sous diaphragmatiques et du mésentère (15 à 20 biopsies sont ainsi réalisées). (Figure 22)

Ces biopsies systématiques permettent de mettre en évidence des extensions intra- péritonéales microscopiques dans 20 % des cas des tumeurs apparemment limitées. Elles convertissent ainsi les stades I ou II en stade III. [46]

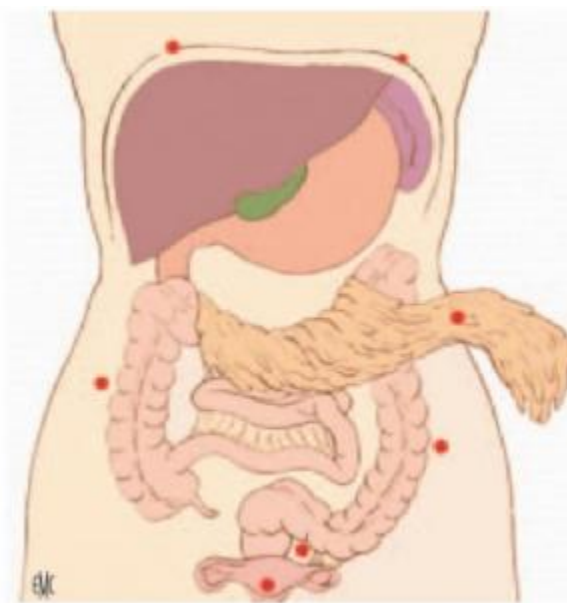


Figure 22: figure illustrant les sites de biopsie [46]

c- Cytologie :

La dissémination des cellules tumorales peut être infra clinique et peut être présente uniquement au niveau du liquide intrapéritonéal. L'analyse de ce liquide est donc systématique.

En absence d'épanchement, 100 ml de la solution saline doit être inculquée dans le bassin et dans les gouttières pariétocoliques, le liquide d'irrigation doit être aspiré et renvoyé pour un examen cytologique [46].

Dans notre étude : Toutes les patientes ont bénéficié d'une cytologie péritonéale.

d- Exérèse chirurgicale :

Elle doit être la plus complète possible.

- Chirurgie conservatrice :

Une chirurgie conservatrice est souvent réalisée pour préserver un désir de grossesse ainsi que pour les enfants[21] .

Une simple ovariectomie ou annexectomie unilatérale, peut-être envisagée. Bien que les tumeurs bilatérales soient rares, une biopsie de l'ovaire controlatéral peut se concevoir en cas de lésions suspectes. [21] En effet, l'association à d'autres pathologies ovariennes de l'ovaire controlatéral a été décrite [6]. Le geste doit être le plus atraumatique possible pour éviter les adhérences postopératoires source de stérilité [11].

Compte tenu de l'association fréquente avec une hyperplasie endométriale, voire un adénocarcinome endométrial, un curetage utérin doit être réalisé avant la chirurgie. [6]

Dans notre série : 8 patientes ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice



Figure 23 : pièce d'ovariectomie [37]

- Chirurgie radicale :

Elle repose sur une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. Une stadification complète doit être réalisée sous réserve des conditions d'opérabilité et doit comporter au minimum :

- Une cytologie péritonéale.
- des biopsies péritonéales multifocales, incluant des biopsies des deux coupoles diaphragmatiques.
- une omentectomie infra colique.
- une résection maximale de toutes les masses tumorales intrapéritonéales.
- une lymphadénectomie rétro péritonéale lombo-aortique et pelvienne. [90]

Dans notre série : dans notre série 11 patientes ont bénéficié d'une chirurgie radicale.

1-2- Curage ganglionnaire :

La pratique d'un curage ganglionnaire, n'est pas conseillée, étant donné l'envahissement peu fréquent des ganglions. [68]

Park et al ont publié récemment leur série à propos de 93 patientes avec maladie localisée ; 25 patientes d'entre elles ont eu un curage ganglionnaire, aucune métastase non plus n'a été trouvée. [68]

Donc le curage ganglionnaire a un rôle très limité, et peut-être omis de la stratification chirurgicale. [68]

Dans notre série : une patiente a bénéficié d'un curage ganglionnaire (l'examen extemporané avait objectivé un adénocarcinome infiltrant).

1-3-Chimiothérapie

TGO sont potentiellement chimio sensibles [6]. Le rôle de la chimiothérapie est très significatif dans le traitement des stades avancés, ainsi que celui des récidives. Elle est également indiquée dans les formes inextirpables et les formes métastatiques [6].

Le protocole de référence utilisé actuellement associe le cisplatine, la bléomycine et l'étoposide (BEP) afin de diminuer la toxicité. [49]

Les taux de réponse objective obtenue se situent autour de 83% dans l'étude de GERSHENSON, avec une durée de réponse de 80 mois [91].

Selon RAY COQUARD[21], les résultats de l'association BEP chez 75 patientes de stade II et au-delà, entraînent une survie globale à 5 ans de 69% ce qui justifie le choix de la chimiothérapie pour le traitement des patientes atteintes de tumeurs de la granulosa de l'adulte, mais aussi du type juvénile[29] .

Bien que la chimiothérapie à base de cis platine soit clairement active, l'efficacité des agents plus récents comme la gemcitabine et l'oxaliplatine n'est pas connue. Seul

le paclitaxel a été utilisé chez une femme ayant une récurrence de tumeur de la granulosa avec une réponse spectaculaire. [49]

Récemment, le BEP a été comparé aux taxanes dans une étude chez des patientes avec TGO, l'activité et la tolérance ont été similaires. Cependant, les taxanes sont plus réservés en deuxième ligne en monothérapie ou en association aux sels de platine. [49]

Le potentiel d'activité du paclitaxel a été confirmé par l'étude des BROWNA et al qui a objectivé que les taxanes avec ou sans platine peuvent être moins toxiques que BEP [50]. Dans son étude, bien que six patients aient la toxicité hématologique et un patient a éprouvé une réaction d'hypersensibilité à paclitaxel, il n'y avait pas de séquelles parmi les sept patients ; Le seul patient avec un effet négatif grave entraînant des conséquences à long terme a développé une myélodysplasie, ce qui était peu probable une conséquence directe de la chimiothérapie. En la comparant à l'essai GOG [89] (79% des patients de stade 3 ou 4 ont connu granulocytopenie, 14% stade 4 ont connu toxicité gastro-intestinale, et deux patients sont morts à la suite de toxicité pulmonaire) [89]

selon BROWNA et al [50] le profil de toxicité des taxanes, avec ou sans platine, est acceptable et est préférable à celui du BEP.

dans l'étude de COLOMBO [52] toutes les patientes traitées par la chimiothérapie ont présenté une toxicité hématologique.

Chimiothérapie des formes localisées : (I-II)

Vu la sensibilité des TGO à la chimiothérapie, la chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les tumeurs avec un haut risque de récurrence. [68]

Cependant, vu la rareté de ces tumeurs, le rôle de la chimiothérapie adjuvante en postopératoire n'est pas très bien établi chez les patientes avec des facteurs pronostiques de récurrences [68]. Dans l'étude de Park et al publiée récemment,

aucune différence de disease free survival (DFS) n'a été observée chez les patientes avec stades I-II qui ont reçu ou non de chimiothérapie adjuvante [68].

Chimiothérapie des formes avancées et récidivantes :

La prise en charge des formes avancées ou récidivantes fait appel à l'association chirurgie et chimiothérapie. [18, 68].

Dans l'étude de Park et al. [68] toutes les patientes avec un stade avancé (III et IV) ont reçu une cytoréduction optimale, suivie de chimiothérapie adjuvante type BEP, aucune des patientes ayant achevé au moins six cures de BEP n'a récidivé durant une moyenne et une médiane de suivi de 88 et 93 mois respectivement (extrêmes : 8-191 mois). Il s'agit de la première étude qui a montré un bénéfice en survie de la chimiothérapie dans les stades avancés. Ce qui suggère que la cytoréduction optimale suivie de six cures de BEP est le traitement optimal des formes avancées (III et IV). [68]

1-4 Radiothérapie :

Le rôle de la radiothérapie dans le traitement des TGO n'est pas très bien établi. Il ne s'agit que des études comparatives rétrospectives évaluant l'intérêt de la radiothérapie selon les modalités et des techniques anciennes.

Radiothérapie adjuvante

SAMANT et al. [48] rapportent 3 cas où la radiothérapie a permis une réduction de 85 à 90% de la taille tumorale avec une durée de réponse comprise entre 5 et 21 mois.

Hauspy et al ont rapporté leur série à propos de 103 patientes traitées pour TGO, 31 d'entre elles ont reçu de la radiothérapie adjuvante [47]. Les tumeurs de la granulosa sont radiosensibles, mais le rôle de la radiothérapie n'est pas défini. Cependant, le volume à irradier n'est pas déterminé, les doses d'irradiation ne sont pas précises et aucune donnée sur la survie après la radiothérapie n'est disponible. [47]

1-5 Anti angiogénique :

Bevacizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti vascular endothelial growth (VEGF) utilise dans le traitement du cancer du côlon, du sein, du poumon, du rein et de l'ovaire.

Schmidt et al [53] ont trouvé que 94 % des patientes avec des TGO expriment le VEGF. De même que Brown et al ont montré que l'augmentation de la densité micro vasculaire et la surexpression du VEGF sont corrélées à la présence de métastases à distance [50].

1-6 Cryo préservation :

Le principe de cryobiologie est de conserver par le froid (cryoconservation), des cellules vivantes pendant un temps indéfini en bloquant leur activité métabolique, tout en conservant leur intégrité fonctionnelle. [87]

Cette technique de préservation de la fertilité présente plusieurs avantages : elle est réalisable dans l'immédiat et aucun délai d'attente n'est nécessaire. Elle peut être proposée à toutes les patientes même aux très jeunes enfants avant de démarrer les traitements gonadotoxiques. [87].

Plusieurs techniques de prélèvement ovarien sont décrites dans la littérature. La coelioscopie est la technique chirurgicale réalisée actuellement en routine sauf contre-indication et indication de laparotomie pour résection tumorale et le cortex divisé en fragments qui sont immergés dans un bain à 1 °C contenant le Cryo protecteur. [87]

Cette étape doit être aussi rapide que possible pour réduire au minimum le temps d'ischémie chaude. Puis les fragments sont congelés progressivement jusqu'à - 160 °C. La descente de la température se fait par paliers dans un appareil programmable semi-automatique. Une fois congelé, le tissu est conservé dans l'azote liquide à - 196 °C. [87]

La décongélation se fait simplement par immersion dans un milieu de culture permettant d'amener rapidement les fragments à température ambiante. [87]

Après décongélation, le tissu ovarien peut être greffé pour obtenir une folliculogénèse naturelle *in vivo* ou mis en culture pour réaliser artificiellement une folliculogénèse *in vitro* [87].

Le prélèvement d'un ovaire entier avec son pédicule vasculaire est décrit comme un moyen de lutter contre la perte folliculaire due à l'ischémie .cela nécessite par contre un geste chirurgical plus lourd avec dissection des pédicules vasculaires [87].

La chimiothérapie provoque une atrophie ovarienne avec fibrose et une diminution de la réserve folliculaire par apoptose [88] l'effet dépend de la molécule, de la dose et la durée du traitement.

La préservation de la fertilité par congélation de tissu ovarien est une méthode d'avenir dont seul le premier temps est suffisamment au point pour être utilisé en clinique : il nous semble maintenant légitime de proposer une autoconservation ovarienne dans tous les cas où la fertilité risque d'être définitivement compromise. [87].

2- Stratégie thérapeutique :

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont :

- + l'âge de la patiente
- + l'état général de la patiente
- + le stade de la tumeur
- + le type histologique de la tumeur: adulte ou juvénile
- + le désir de conception. [54]

2-1- Indications du traitement chirurgical :

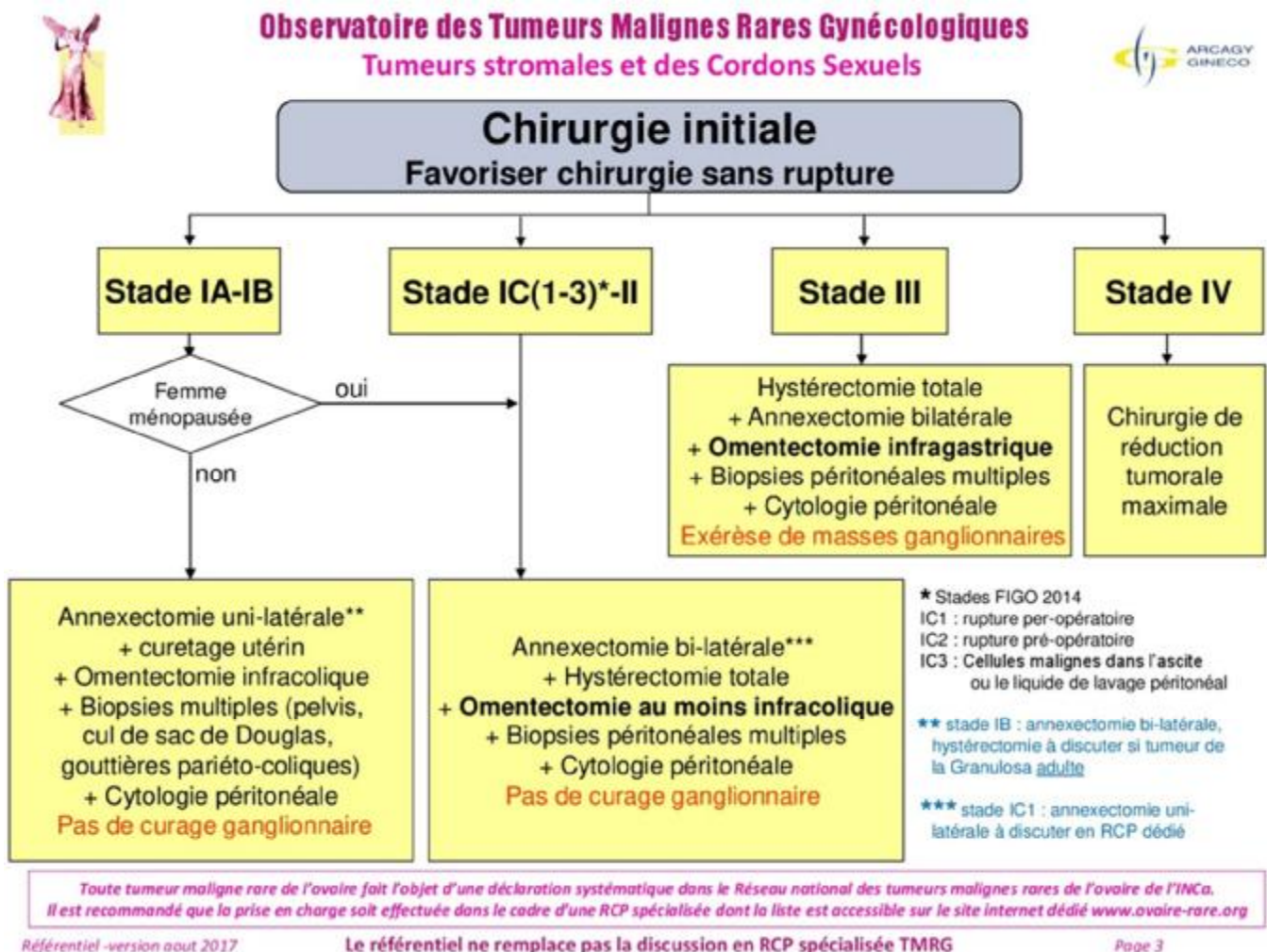


Figure 24 : Les recommandations du traitement chirurgical des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [88]

2-2- Indications du traitement complémentaire :

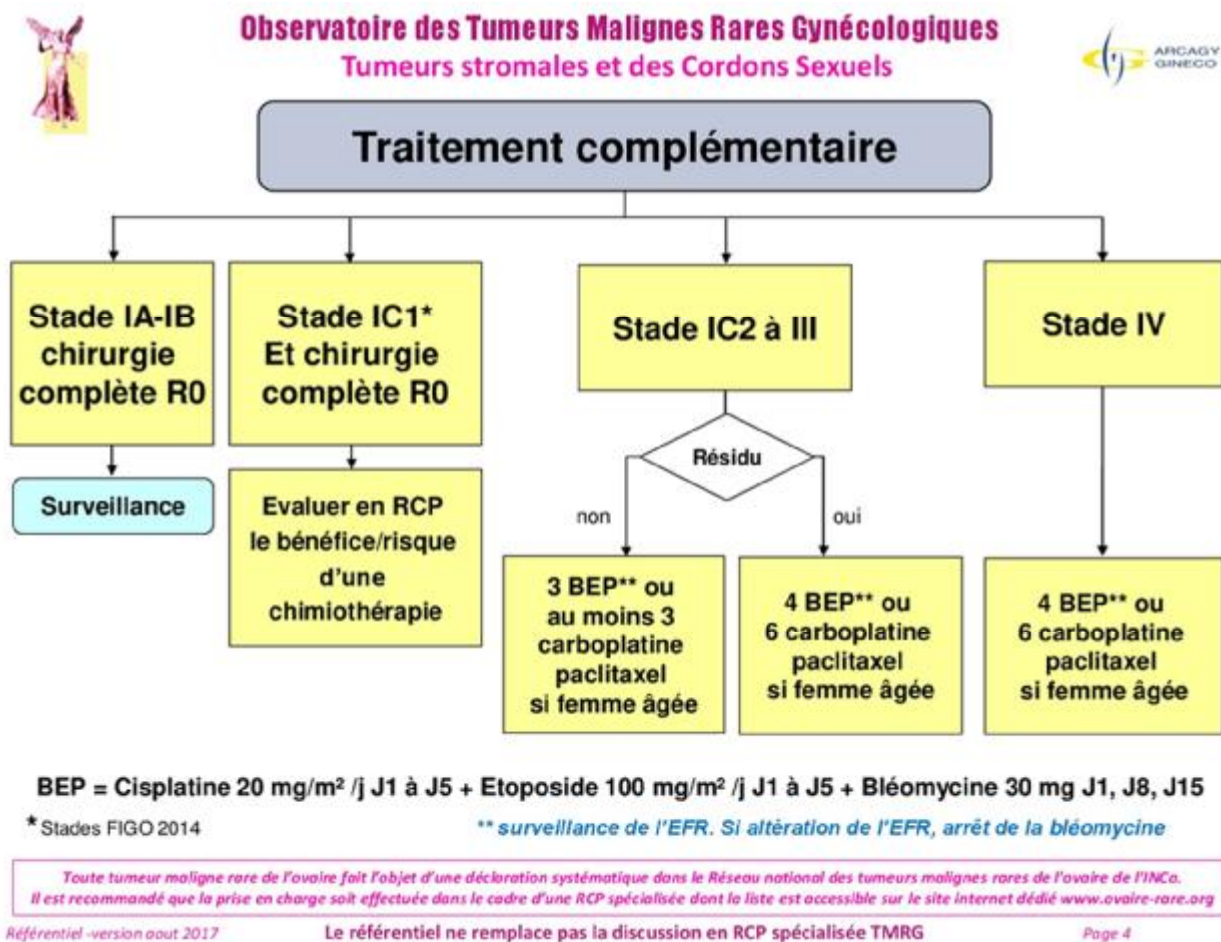
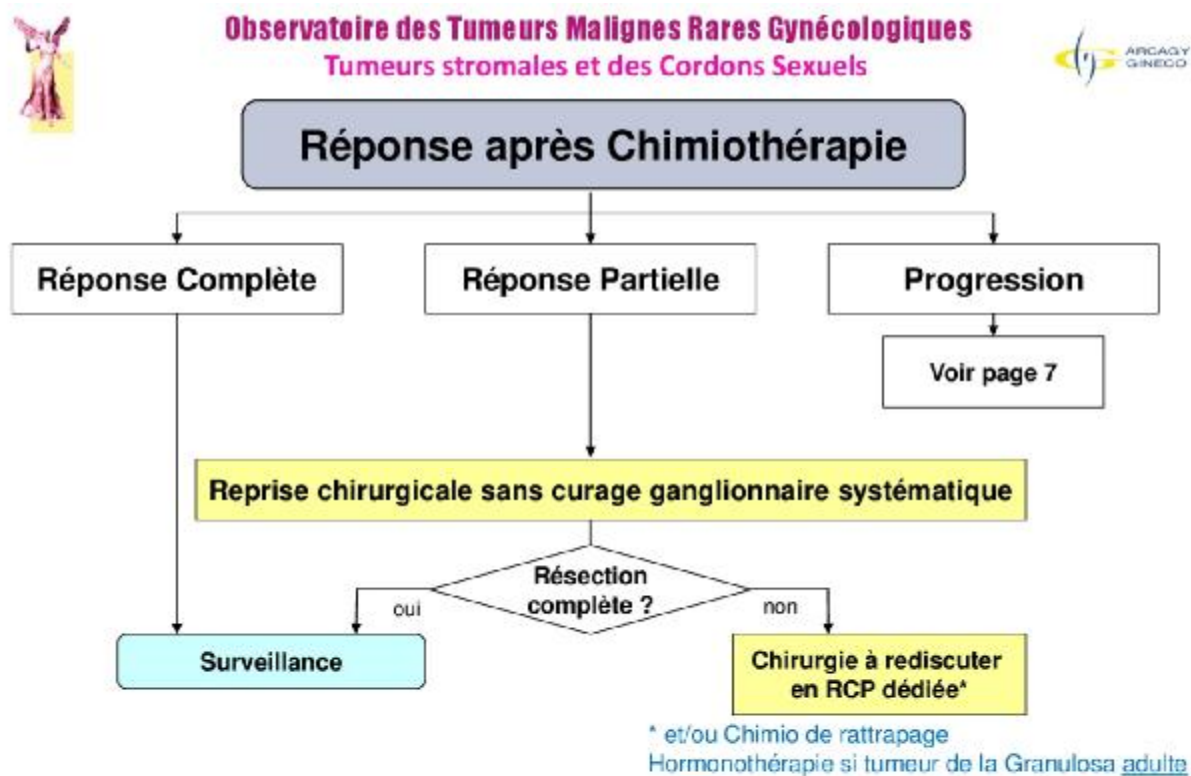


Figure 25 : Les recommandations du traitement complémentaire des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [88]

Au terme du traitement complémentaire initial et en cas de rémission complète clinique, biologique, et radiologique, une surveillance étroite doit être instaurée.

Une chimiothérapie d'entretien peut être proposée en l'absence de rémission complète clinique, biologique et radiologique, plusieurs alternatives sont proposées : poursuite de la chimiothérapie, nouvelle intervention chirurgicale, chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) dans le cadre de protocoles d'évaluation ou encore la discussion d'une pause thérapeutique [54]. (figure 26)



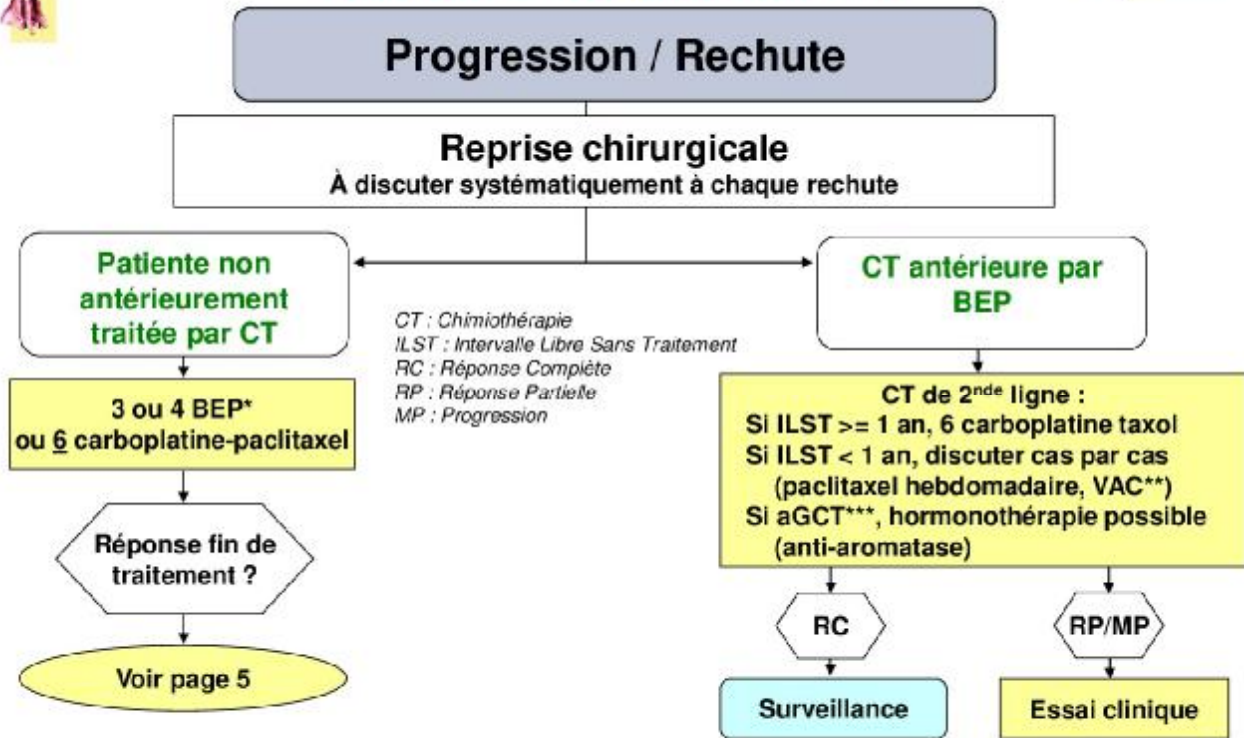
Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Référentiel -version août 2017 Le référentiel ne remplace pas la discussion en RCP spécialisée TMRG Page 5

Figure 26: Les recommandations de traitement en fonction de la réponse après chimiothérapie des tumeurs de la granulosa en de l'ovaire [88]



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques
Tumeurs stromales et des Cordons Sexuels



*surveillance de l'EFR. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine

** VAC : Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide

***AGCT : tumeur de la Granulosa type adulte

Figure 26 bis : Les recommandations de traitement en cas de rechute ou de progression après chimiothérapie.

IX- Pronostic :

1- Evolution :

L'évolution des tumeurs de la granulosa adultes est lente et les récurrences sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans [54]. La fréquence de ces récurrences dépend du stade de la maladie. Elle est évaluée à 9 % dans les stades I et à 30 % dans les stades avancés [54] .

Dans la littérature, la survie des patientes est excellente car le plus souvent il s'agit de stades précoces [54].

Dans la série de FREITAG [51], la survie globale à 5 ans est de 86% et la survie spécifique de 90,7% (mais 83,7% des patientes sont au stade I de la maladie).

Ces récurrences sont plus fréquentes dans les formes juvéniles. Bien qu'une majorité des enfants présente des symptômes typiques à un stade précoce de l'évolution de la maladie et que le pronostic soit le plus souvent favorable, des récurrences locales péritonéales, voire disséminées, existent. [23]

2-Pronostic :

Les rechutes sont possibles dans 10% à 50% des cas. Ces rechutes sont principalement pelviennes et surviennent dans les cinq ans mais des rechutes tardives (à plus de 15 ans sont possibles ce qui rend nécessaire l'analyse prospective de ces tumeurs [55].

2.1. Facteurs pronostiques :

2-1 Tumeurs granulosa adulte

a- Stade tumoral :

Le stade est un des rares facteurs qui fait l'objet d'un consensus. Selon l'étude menée par KALFA [23], la médiane de survie pour les stades III et IV est de cinq ans, alors qu'elle est supérieure à 25 ans pour les stades I. Un stade avancé serait plus souvent impliquée dans la survenue de récurrence et serait prédictive d'une tumeur hautement proliférative. [23]

b- Rupture capsulaire :

Elle a été également suggérée comme facteur pronostique important dans la tumeur de la granulosa de l'ovaire. Plusieurs études notamment celle de Schumer et Cannistra, ont montré que la rupture tumorale est l'un des facteurs de mauvais pronostic [25]

La rupture capsulaire, qu'elle soit spontanée ou pendant la chirurgie, est un élément de mauvais pronostic. [66]

c- Taille tumorale :

La taille tumorale est un facteur pronostic important. Les patientes ayant une tumeur mesurant 5cm ou moins ont une meilleure survie que celles ayant une tumeur de plus de 5cm indépendamment du stade. [16]

Selon RUDIGOZ [56], la survie à 10 ans est de :

- 100% pour les tumeurs de moins de 5cm.
- 37% pour les tumeurs dont la taille est comprise entre 5cm et 15cm.
- 33% pour les tumeurs encore plus volumineuses.

d- Nombre de mitoses :

Le nombre de mitoses est également un facteur pronostique reconnu et il existe une relation inversement proportionnelle entre son taux élevé et la survie, quel que soit le stade considéré [57] ou seulement pour les stades II à IV. Ainsi, dans la littérature, le nombre de mitoses est plus important dans les récurrences précoces. [66]

e- Ascite :

La présence de l'ascite est aussi reconnue comme un facteur de mauvais pronostic selon l'étude réalisée par EL IDRISSEI et al [58]

f- maladies résiduelles :

Selon certaines études, la maladie résiduelle après chirurgie est aussi un facteur de mauvais pronostic. Dans l'étude de Sehouli, la survie globale était plus faible chez les patientes avec une maladie résiduelle post opératoire. [18]

g- Age

Un Age inférieur à 40 ans est associé à un meilleur pronostic, mais les avis divergent. Dans l'étude d'ahyan et al . Les patientes âgées de moins de 60 ans avaient une meilleure médiane de survie[65]

h- corps call exner

Miller et al ont noté dans l'étude que les corps de call exner sont plus fréquents chez les patientes qui n'ont pas eu de récurrence. [55]

i- mutations.

Sur le plan moléculaire l'expression de mutation du gène p53 est fréquente et peut être associée à un mauvais pronostic

Ala fossi et al. Ont noté que la survie des patientes sans mutations de p53 était de dix fois plus que les patientes ayant cette mutation. [67]

j- autres .

Dans la série de FOX [16], d'autres facteurs pronostics ont été établis notamment. Une localisation extra ovarienne, la bilatéralité et une tumeur solide sont tous des facteurs de mauvais pronostic.

2-2 tumeur granulosa juvénile :

Un âge inférieur à dix ans serait associé à un meilleur pronostic, mais les avis diffèrent sur ce point. Dans l'expérience de KALFA et al. [23] , parmi les sept enfants ayant présenté une récurrence de la tumeur, cinq étaient âgés de plus de dix ans.

Le pronostic chez l'enfant reste cependant excellent [59] dans la majorité des cas, malgré le risque de récurrence à long terme. La survie des patients à un stade IA varie suivant les séries de 83 à 98 %. Cependant, la méconnaissance des signes endocriniens révélateurs des tumeurs de la granulosa est associée à une dissémination péritonéale plus fréquente et ainsi à un risque de récurrence plus élevé.

La même étude de KALFA [23] a pu déterminer que la précocité du diagnostic était un élément significatif du pronostic : le retard diagnostique (11 cas, huit pré- et trois post pubertaires) est associé à un risque élevé d'essaimage péritonéal préopératoire ou peropératoire (70 % FIGO stade IC ou IIC ; $p < 0,05$). Le retard diagnostique variait de trois à 11 mois.

Tableau 4 : Taux de survie en fonction du stade tumoral :

Séries	N	<u>Stade I</u>		<u>Stade II</u>		<u>Stade III</u>		<u>Stade IV</u>	
		Survie en %		Survie en %		Survie en %		Survie en %	
		5ans	10 ans	5ans	10 ans	5ans	10ans	5ans	10ans
Malmstrom Et al [81]	54	94	88	44	44	44	44	-	-
Wu et al [81]	100	98	96	70	60	0	0	0	0
S ellouze [1]	16	100	-	-	-	-	-	0	0
Notre série	20	2 ans		2 ans		2ans		2ans	
		78 %		-		-		0	

N : effectif

Dans notre série : 14 patientes toujours en vie après traitement chirurgical , 5 patientes perdues de vue , 1 patiente décédée .

X- Surveillance :

Les récurrences sont habituelles, allant de 5 à 5,5 % [18] même dans les stades précoces. Il convient donc de réaliser une surveillance régulière.

Ø Modalités de surveillance (figure 27) :

- ✓ Consultation à 1 mois post-opératoire avec examen clinique, et dosage des marqueurs élevés avant la chirurgie (œstradiol, FSH, AMH, Inhibine, CA125) .
- ✓ puis une consultation tous les 4 mois pendant 1 an avec examen clinique et dosage des marqueurs jusqu'à leur normalisation .
- ✓ puis une consultation tous les 6 mois pendant 4ans avec un examen clinique .
- ✓ puis une consultation annuelle à long terme, pendant au moins 20 ans .
- ✓ Un scanner TAP (si stade > I ou si augmentation des marqueurs) : tous les 6 mois la première année puis annuelle à partir de la 2^{ème} année .
- ✓ Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur : tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois la deuxième année puis une échographie annuelle à long terme. [88]
- ✓ En cas de signes d'appel, une échographie abdomino-pelvienne par voie sus-pubienne et Trans vaginale associée à un dosage des marqueurs sériques initialement élevés est réalisée. [69]



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques
Tumeurs stromales et des Cordons Sexuels



Surveillance fin de traitement

Surveillance	Année 1	de 2 à 5 ans	> 5 ans
Examen clinique, Biologie*	/ 4 mois	/ 6 mois	/an
EFR complète et Clairance créatinine si BEP	Fin de chimiothérapie et 12è mois		
Scanner TAP (si stade > I) ou si augmentation des marqueurs	/ 6 mois	/ an	/ an
Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur	/ 3-6 mois	/ 6 mois	1 écho / an

*CA125, Inhibine B, AMH, progestérone, $\Delta 4$ androstènedione, testostérone selon sécrétion initiale

Consultation génétique si DICER1 MUTEE

Surveillance mammaire (clinique et radiologique conventionnelle) pour les tumeurs de la Granulosa

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Référentiel -version août 2017

Le référentiel ne remplace pas la discussion en RCP spécialisée TMRG

Page 6

Figure 27: modalités de surveillance fin de traitement des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [88]

CONCLUSION

La tumeur de la granulosa est une tumeur maligne rare mais à laquelle il faut savoir penser devant une tumeur ovarienne.

- Elle peut survenir à tous les âges, avec une prédominance à l'âge adulte (en post ménopause).
- Elle se caractérise par ses particularités clinique par la fréquence élevée des signes d'hyperoestrogénie faisant de la tumeur de la granulosa, la tumeur endocrine la plus fréquente de l'ovaire et par ses particularités anatomopathologiques par la fréquence des stades localisés et l'association à d'autres lésions histologiques à type d'hyperplasie glandulokystique de l'utérus qui peut aller jusqu'à la dégénérescence.
- Actuellement, le traitement repose sur la chirurgie, qu'il s'agisse d'une intervention initiale ou pour les récidives.
- Les thérapeutiques adjuvantes et la stratégie à adopter lors des récidives itératives demeurent un sujet de controverse en cours d'évaluation.
- Le pronostic reste relativement favorable. Il dépend plus du stade de la tumeur que du type histologique.

RESUMES

RESUME

Les tumeurs de la Granulosa naissent aux dépens de mésenchyme et des cordons sexuels de l'ovaire. Elles sont assez rares. Elles représentent 0.6 à 3% de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5% des tumeurs malignes de celui-ci. Elles sont les plus fréquentes des tumeurs des cordons sexuels et du stroma

Le but de notre étude :

Décrire les caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques et évolutives des tumeurs de la granulosa et d'étudier les différents facteurs de pronostic

Matériel et méthodes :

Notre étude rétrospective porte sur 20 cas de tumeur de la granulosa de l'ovaire diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU HASSAN II de Fès. Sur une période de 2 ans, allant de janvier 2013 à décembre 2015.

Résultat :

- L'âge moyen de nos patientes était de 50.26 ans, 65% étaient des nullipares.
- Les signes d'appels cliniques étaient surtout dominés par distension abdominale chez 45% des patientes ; douleurs abdomino pelviennes et syndrome endocrinien (métrorragies)
- 30% patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables, dont une sa taille était de 12 cm.
- L'échographie pelvienne sus-pubienne était réalisée chez toutes nos patientes. Elle a permis de rattacher la masse pelvienne à son origine annexielle chez 45% de nos patientes, avec une taille moyenne de 120.33mm.
- La TDM a été réalisée chez sept 13 de nos patientes Elle a permis de préciser la taille des masses variant (entre 40 mm et 220 mm) et ses rapports avec les structures avoisinantes.

- L'étude histologique conclue en une tumeur granulosa type micro folliculaire dans 25% des cas, macro folliculaire dans 15% des cas, mixte dans 30% des cas ; trabéculaire 10% des cas
Solides et diffuses dans 20 % des cas.
- 40 % des patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur 55% d'un traitement radical.
- 8 de nos patientes ont été adressé au service d'oncologie pour suivi.
1 patiente a reçu 8 cures de chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel ; 3 patientes : ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de (4 cures de BEP) ; 1 patiente : a refusé la chimiothérapie.
- 12 patientes n'ont pas présenté de récurrence, toujours en vie après traitement chirurgical ; 2 patientes ont présenté des métastases toujours en vie 1 patiente décédée
5 patientes perdues de vue.

Conclusion

Les tumeurs de la granulosa sont rares, du groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien les formes adultes sont d'évolution lente, souvent diagnostiquées à un stade précoce ; sont des tumeurs potentiellement malignes, les récurrences souvent très tardives (10à 20 ans) leur traitement repose essentiellement sur la chirurgie plus ou moins la chimiothérapie. Les formes juvéniles, rares (5%) bon pronostic.

Un suivi post-thérapeutique prolongé s'impose en raison des récurrences tardives pour les formes adultes, fréquentes et précoces pour les formes juvéniles.

Abstract

Tumors of Granulosa are born at the expense of mesenchyme and ovarian sexual cords. They are quite rare. They represent 0.6 to 3% of all ovarian tumors and 5% of malignant tumors of the ovary. They are the most common tumors of the sexual cords and stroma

The purpose of our study:

Describe the epidemiological, anatomocline and evolutionary characteristics of granulosa tumors and study the different prognostic factors

Material and methods:

Our retrospective study concerns 20 cases of granulosa tumor of the ovary diagnosed at the department of pathological anatomy of the Hassan II CHU of Fez. Over a two-year period from January 2013 to December 2015.

Result:

- The average age of our patients was 50.26 years, 65% were nulliparous.
- Signs of clinical calls were mostly dominated by abdominal distension in 45% of patients; pelvic abdominal pain and endocrine syndrome (metrorrhagia)
- 30% of patients had clinically palpable pelvic tumors, one of which was 12 cm in size.
- Pelvic ultrasound was performed in all our patients. It allowed the attachment of the pelvic mass to its adnexal origin in 45% of our patients, with an average size of 120.33mm.
- CT was performed in seven 13 of our patients. It allowed us to specify the size of the masses varying (between 40 mm and 220 mm) and its relationship with the neighboring structures.

- The histological study concluded in a granulosa tumor type micro follicular in 25% of cases, macro follicular in 15% of cases, mixed in 30% of cases; trabecular 10% of cases

Solid and diffuse in 20% of cases.

- 40% of patients received conservative treatment 55% of radical treatment.
- 8 of our patients were referred to the oncology department for follow-up. 1 patient received 8 chemotherapy regimens based on carboplatin and paclitaxel; 3 patients: benefited from chemotherapy based on (4 cures of BEP); 1 patient: refused chemotherapy.

- 14 patients had no recurrence, still alive after surgical treatment, 2 patients had metastases 1 patient died 3 patients lost to follow-up.

Conclusion

Tumors of granulosa are rare, of the group of tumors of the sexual cords and of the ovarian stroma adult forms are of slow evolution, often diagnosed at an early stage; are potentially malignant tumors, recurrences often very late (10 to 20 years) their treatment relies essentially on surgery more or less chemotherapy. Juvénile, rare (5%).

مطى

التعريف

تتألف من أورام الجبيبية وأورام الخبيثة تنتمي إلى مجموعة أورام الجبال الجنسية و المسى فهي نادرة جدا. وهي تمثل 0.6 إلى 3% من جميع أورام المبيض و5% من أورام الخبيثة في المبيض. هملأ ورام الأكثر شيوعا من الجبال الجنسية وسمى

الهدف من الدراسة

وصف الخصائص لوبائية والشرجية والتطورية للأورام الجبيبية ودراسة العوامل المختلفة للمتغيرات.

المعدات والأساليب:

تحت إشرافنا الاستعادي 20 حالة من أورام المبيض الجبيبية الشخصية مع خدمه الشرج الباثولوجي في المستشفى الجامعي الحسن الثاني من مدينه نفل. على مدي فتره سنتين، من كانون الثاني/يناير 2013 إلى كانون الأول/ديسمبر 2015

نتيجة:

- كان متوسطا لعمر لمريضينا 50.26 سنة ، 65 % عديمة لولادة.
- كان يهيمن في الغالب على علامات المكالمات السريرية الانتفاخ في البطن في 45 % من المرضى؛ ألم الحوض الطبي وملازمة الخد الصماء (نزف)
- 30% من المرضى لديهم أورام في الحوض بشكل سريري ، حجم 12 سم.
- تم تنفيذ الأشعة فوق الصوتية للحوض العانة في جميع موانا. و سمحت الكتلة الخبيثة بان ترتبط بمصدرها الأصلي في 45 في المائة من موانا ، حجم يبلغ في المتوسط 120.33 ملم.
- وقد نفذ الملح الضوئي في 13 من موانا سح لها لتحديد حجم لأورام (بين 40 ملم و220 ملم) وطلاقتها مع لم ياكل العديتها بها
- خلصت الدراسة لنتيجة فيلورم الجبيبي نوع صغير الجريبات في 25% من الحالات لأورام العيانية في 15% من الحالات ، مختلطة في 30% من الحالات ثريبقية 10% من الحالات الصلبة ومنشدر في 20% من الحالات.
- تمت إحالة 8 من موانا إلى قسم لأورام المتابعة. تلقى 1 مريض 8 نظم العلاج الكيمياء على شكل ريبوليتين واكل بيتاكسيل. 3 المرضى: لتفلا من العلاج الكيمياء على (أسل 4 علاج من [لمودين] [يوسايد سديس لاتي]). 1 مريضة زفت العلاج الكيمياء
- لتكرار في 14 مريضة ، تزل على قيد الحياة بعد العلاج الجراحي ، الانبثاث للمريضات ; مريضة توفيت 3 موى خسرت لمتابعة.

خلاصة

والأورام الخبيثة نادرة الحدوث، من مجموعها أورام الجبل الجنسي ومن أشكالها البالية في المبيض، وهي تظوير بطء وكثيرا ما شخص في مرحلة مبكرة، هيلأورام الخبيثة المحتملة، وظلما تكو فتكررة في وقت متأخر جدا (10-20 سنوك) علاجهم يعتمد أسلسا على الجراحة أكثر أو أقل العلاج الكيمياء. لأحداث نادرة (5%) الشخص الجيد. مطلوب متابعة بعد العلاج الموصى بسبب التأخر في وقت متأخر للكبار، أشكال تكررة مبكرة من أشكال لأحداث.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

Epidémiologie

- Age :
- Facteurs de risques :

Facteurs hormonaux :

I. Antécédents :

- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Gynéco – obstétricaux :
- Antécédents familiaux :

II. Clinique :

Circonstances de découvertes :

Signes fonctionnels

- Signes pelviens :
- Signes digestifs :

1. Signes physiques :

- Masse pelvienne ; caractéristiques :
- Ascite
- Autres :

2. Découverte fortuite

- Clinique :
- Radiologique :

3. Signe de métastase :

IV. Para clinique :

A. Examens radiologiques :

1. Échographie :

Ovaires

Visibilité : signaler la non visibilité

Biométrie :

Volume

Structure

•La masse :

Nature ;

Contours :

paroi :

mesurations :

Présence de cloisons épaisses

Végétations

•Ascite :

•Signes d'extension locorégionale :

•Doppler.

2. TDM :

•La masse

Nature ;

Densité

Contours :

paroi :

mesurations :

•Signe d'extension :

3. Autres :

A. Examens biologiques :

B. Marqueurs tumoraux :

- inhibine
- œstradiol
- hormone anti müllérienne
- CA125

2. bilan préopératoire

C. Examen endoscopique :

- La cœlioscopie :

V. Bilan d'extension :

A. Clinique :

1. Signes d'extensions.

B. Radiologiques :

Radiographie thoracique

TDM

IRM

4. Autres selon signes d'appel

VI. Résultats Anatomopathologiques,

A. Macroscopie,

1. La taille

2. Siege :

3. Contenu :

B. Microscopie :

1. Type histologique

C. Cytologie du liquide d'ascite :

D. Biopsies :

Les gouttières pariéto coliques gauche / droite , le Diaphragme ; le grand épiploon

VII. Classification per opératoire (FIGO) :

VIII. Traitement :

1. Chirurgie Conservatrice :

2.. Chirurgie radicale : complète : incomplète

A. Chimiothérapie :

1. Adjuvante :

2. Protocole de cure :

3. Nombre de cures

4. La durée

V. Évolution :

A. Favorable :

1. Récidive : Locale :..... Locorégionale :..... À

Distance :.....

Délai de récurrence :

B. Complications :

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Ellouze S, Krichen S, Trabelsin K, Ayadi L, Sellami A, Khabir A et al. Tumeur de la granulosa de l'ovaire. À propos de 16 cas. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006; 35: 767-72.
- 2- Prat J , Granulosa cell tumors : pathology of the ovary . Philadelphia : saunders 2004
- 3- Tavassoli FA , mooney E ,Gersell DJ , tumours of the breast and female genital organs . who classification of tumors . lyon : IARC presse 2003
- 4- PIERREKAMINA, KAMINA, KAMINA, JEAN-PIERRERICHER, RICHER, RICHER, MICHEL SCEPI, JEAN-PIERREFAURE, XAVIERDEMONDION DEMONDION DEMONDION Anatomie clinique de l'appareil génital féminin EMC. Gynécologie, 10-A-10,2003
- 5- FRANK H. NETTER, CARLOS A. G. MACHADO, KIP CARTER Netter's Atlas of the Human Body ISBN 0-7641-5884-8, 2006
- 6- Pectasides D , pectasides E , Psyrris A , Granulosa cell tumor of ovary . Cancer treat Rev 2008 ;34 (1) 1-12
- 7- Ray -coquard I , pujade -lauraine E , Pautier P , Méeus P , Morice P , treilleux I et al . rare ovarian tumors : therapeutic strategies in 2010 , national website observatory for rare ovarian cancers and delineation of referent centers in france . bull cancer 2010
- 8- Gougeon A. Physiologie ovarienne. Encyclopédie Médico-chirurgicale 2000; 10: 27-30
- 9- www.embryology.ch/francais/ugenital/embryon01.html
- 10- www.embryology.ch/francais/diffmorpho03.html
- 11- Tavassoli FA, Mooney E. World health organisation classification of tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003:146-61.

- 12- Prat J and FIGO committee on gynecologic oncology, *Int J Gyn Obstet*, 2014, 124(1), 1-5
- 13- Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa and theca-cell tumors; the clinical picture and long-term outcome for the radiumhemnet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 361-5.
- 14- S. Errarhay, H. Bouguern, M. Chraybi, C. Bouchikhi, H. Châara, A. Amarti, A. Melhouf, A. Banani* *La Lettre du Gynécologue* • n° 341-342 - avril-mai 2009
- 15- Boyce EA, Costaggini I, Vitonis VA, Feltmate C, Muto M, Berkowitz R et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: A case-control study. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: 221-5.
- 16- Fox H, Agkawamb K, Langley A. A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 92 CASES OF GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY WITH SPECIAL REFERENCE TO THE FACTORS INFLUENCING PROGNOSIS. *Cancer* 1975; 35: 231-41.
- 17- Tamura R, Yokoyama Y, Yanagita, et al. presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors with a review of the literature.
- 18- Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D. Granulosa cell tumor of the ovary : 10 Years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Research* 2004; 24: 1223-9.
- 19- Fujimoto T, Sakuraji N, Okuyama K, et al. Histopathological prognostic factors of the adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1069-74.
- 20- Tavassoli FA, Mooney E, Gerselli DJ, McCluggage WG, Konishi I, Fujii S, et al. Sex cord-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. *World health organisation classification of tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press 2003: 146-61.
- 21- Coquard R. Tumeur des cordons sexuels et du stroma. *Encyclopédie Orphanet* Mars 2004

- 22- Sharony R, Aviram R, Fishman A, Altaras M, Beyth Y, Tepper. Granulosa cell tumors of the ovary: Do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 229-33.
- 23- Kalfa N, Philibert P, Patte C, Thibaud E, Pienkowski C. Tumeurs juvéniles de la granulosa : expression clinique et moléculaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2009; 37: 33-44
- 24- Bats A, Barranger E. Mise au point sur les cancers de l'ovaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2008; 37 :64-8.
- 25- Shumer ST, Canistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clinical Oncol* 2003; 21: 1180-9
- 26- Stevens A, Brownb J, Zander S, Beversb W, M David. Adult granulosa cell tumors of the ovary in two first-degree relatives. *Gynecologic Oncology* 2005; 58: 502-5.
- 27- Chua IS, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH. A Clinical Review of Granulosa Cell Tumours of the Ovary Cases in KKH. *Singapore Med J* 2000; 42: 203-7.
- 28- Gavin CE, Stuart, Lesa M, Dawson. Update on granulosa cell tumors of the ovary. *Gynec Oncol Path* 2003; 15: 33-7.
- 29- Sekkate S , kairouani M ,Serji B, M'rabti H ,el ghissassi I, les tumeurs de la granulosa de l'ovaire .*bull cancer* 2014 ;101 :93-1010
- 30- millet I,rathat G , perrochia H ,Hoa D ,et al aspect en imagerie des tumeurs de la granulosa : a propos de trois cas 2011
- 31- Yousefi Z, Sharifi N, Sadatmand F, Shaid S. Granulosa Cell – Stromal Tumors: An Immunohistochemical Study Including Comparison of Calretinin and Inhibin. *Iranian Journal of Pathology* 2009; 4: 172-6.
- 32- rey RA lhommé C , marcillac et al anti mullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary

- 33- Bompas E ; freyer G ,and al granulosa cell : review of the literature .bull cancer 2000 ; 87
- 34- Chadha S ;cornelisse CJ , et al . flow cytometric DNA ploidy analysis of ovarian granulosa cell tumors gynecol oncol 1990
- 35- Lauszus FF ; Peterson AC ,and al . Granulosa cell tumor of the ovary : a population based study of 37 women with stage I disease .Gynecol oncol 2001 .
- 36- P morice ,C . Uzan ,S . Gouy . chirurgie des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire elsevier masson 2013
- 37- I. Lazrak, B. Laachiri, A. Meklaa, J. Kouach, D. Moussaoui, and M. Dehayni Tumeur de la Granulosa de l'Ovaire International Journal of Innovation and Applied Studies ISSN 2028-9324 Vol. 7 No. 3 Aug. 2014, pp. 1020-1024
- 38- Cooke I , O brien M , charnock FM , inhibin as a marker of ovarian cancer 1997
- 39- MC Cluggae , Maxwell P, Sloan Jm , immunohistochemical staining of ovarian granulosa cell tumor with monoclonal antibody against inhibin 1997
- 40- Hilbebrand RH , rouse R , and al value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary 1997
- 41- Rey RA , l'homme C , Marcella C et al anti mullerian inhibiting substance in the diagnosis and management of intersex and gonadal abnormalities
- 42- Shah SP , robel M , senz J et al mutation of FOXL 2 in granulosa cell tumors of the ovary 2009
- 43- Mayr D , kaltz- wittmer C , and al . characteristic pattern of genetic aberrations in ovarian granulosa cells tumors mood pathol 2002
- 44- D'angelo mazos A, nakamaya D , et al prognostic significance of FOXL2 mutation and mRNA expression in adult and juvenile granulosa cell tumor of the ovary mod pathol 2011

- 45- Frédérique penault Ilorca : cas N4 ; tumeur de la granulosa type adulte annals de pathologie 2012
- 46- Pomel C, Provencher D, Dauplat J. Traitement chirurgical des formes précoces. Cancer de l'ovaire, Dauplat et Guastalla. Edition Arnette Blackwell, Paris 1996: 249-63
- 47- hauspy J ,beiner M , et al Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary 2011
- 48- Samant EC, Feng MF, Hopkins L, Senterman M. Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor f the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response. Gynecol Oncol 2006; 102: 406-10
- 49- Uygun K, Aydiner A, Saip P, Kocark Z, et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol. Oncol 2003; 88: 400-3.
- 50- Brown J, Shvartsmana HS, Deaversb MT, Ramondettaa LM, Thomas W. Burkea et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors\$. Gynecologic Oncology 2005; 97: 489-96.
- 51- Freitag P, Janousek M, Jancarkova N. Granulosa cell tumor clinical group and literature review. Ceska Gynecol 2000; 65: 163-6.
- 52- Colombo N, Sessa C, Landoni F. Cisplatin, Vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in metastasis granulosa cell tumor of the ovary. Obstet Gynecol
- 53- Schmidt M, kammerer U , segerer et al . glucose metabolism and angiogenesis in granulosa cell tumors of the ovary ;activation of akt. Obstet gynecol reprod boil 2008
- 54- Bats A, Barranger E. Mise au point sur les cancers de l'ovaire. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2008; 37 :64-8.

- 55- Miller K ,McCluggage WG , prognostic factor in ovarian adult granulosa cell tumour
- 56- Rudigoz R.C, Gaucherand P, Bancel B. Les tumeurs de la granulosa ovarienne. Lyon Chir 1992; 88: 32-5.
- 57- Abu Rustum NR, Restivo A, Ivy J, Soslow R, Sabbatini P, Sonoda Y. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. Gynecologic Oncology 2006; 103: 31-4.
- 58- El idrissi F, Ounejma S, Zeraidi N, Barhmi RS, Fadli A, Achour M et al. TUMEUR DE GRANULOSA DE L'OVAIRE A PROPOS D'UN CAS. Médecine du Maghreb 1999; 76: 21-7.
- 59- Kdous M, Hachicha R, Gamoudi A. Pseudo-puberté précoce isosexuelle révélant une tumeur de la granulosa juvénile chez une petite fille de six ans. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2004; 32: 311-4.
- 60- J Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization — meta-analysis and Bayesian analysis. Radiology 2005;236(1):85—94.
- 61- Kim SH. Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. J Comput Assist Tomogr 2002;26(5):756—61.
- 62- Outwater EK, Siegelman ES, Talerman A, Dunton C. Ovarian fibromas and cystadenofibromas: MRI features of the fibrous component. J Magn Reson Imaging 1997;7(3): 465—71.
- 63- Troiano RN, Lazzarini KM, Scoutt LM, Lange RC, Flynn SD, McCarthy S. Fibroma and fibrothecoma of the ovary: MR imaging findings. Radiology 1997;204(3):795—8.
- 64- Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15(5):365—71.

- 65- Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):158—63.
- 66- Garcia AA, Morrow CP (1999) Stromal tumors of the ovary. In: Raghavan D, brecher M, Johnson DH, meropol NJ, moots PL, ThigpenJ.T. textbook of uncommon cancer, second ed. John Wiley & sons: 661-9
- 67- Ala-Fossi SL, Maenpaa J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R. Prognostic significance of P53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 66. 4759.
- 68- Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulose cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):80-6.
- 69- Centre de Référence des Tumeurs Rares Gynécologiques – janvier 2010
- 70- Histopathology and cytology of supposedly benign tumors of the ovary
H. Sevestre [□](#) , J.-F. Ikoli, W. Al Thakfi
- 71- Gerber B., Gustmann G., Külz T., Rohde E., Beust M., Sudik R. Histology and cytology of laparoscopically operated "simple ovarian cysts" *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995 ; 55 : 369-373
- 72- Dietrich M., Osmers R.G., Grobe G., Zech G., Suren A., Krauss T., and al. Limitations of the evaluation of adnexal masses by its macroscopic aspects, cytology and biopsy *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 ; 82 : 57-62
- 73- Shahid M., Zaheer S., Mubeen A., Rahman K., Sherwani R.K. The role of intraoperative cytology in the diagnostic evaluation of ovarian neoplasms *Acta Cytol* 2012 ; 56 : 467-473

- 74- Medeiros L.R., Rosa D.D., Edelweiss M.I., Stein A.T., Bozzetti M.C., Zelmanowicz A., and al. Accuracy of frozen section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 192-202
- 75- Geomini P., Bremer G., Kruitwagen R., Mol B.W. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 1-9
- 76- Heatley M.K. A systematic review of papers examining the use of intraoperative frozen section in predicting the final diagnosis of ovarian lesions *Int J Gynecol Pathol* 2012 ; 31 : 111-115
- 77- empfer C.B., Polterauer S., Bentz E.K., Reinthaller A., Hefler L.A. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 248-252
- 78- Suprasert P., Khunamornpong S., Phusong A., Settakorn J., Siriaungkul S. Accuracy of intraoperative frozen sections in the diagnosis of ovarian masses *Asian Pac J Cancer Prev* 2008 ; 9 : 737-740
- 79- Baker P., Oliva E. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology *Int J Gynecol Pathol* 2008 ; 27 : 353-36
- 80- Brun J.L., Cortez A., Rouzier R., Callard P., Bazot M., Uzan S., and al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 244
- 81- Malmstrom H , Hogberg T , Risberg B , simonsen granulosa cell tumors of the ovary ;prognostic factors and outcome ,*gynecol oncol* 1994
- 82- Wu L , Zhang W, Li L , prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary ,2000;35;673-6

- 83- Gavin CE, Stuart, Lesa M, Dawson. Update on granulosa cell tumors of the ovary. *Gynec Oncol Path* 2003; 15: 33-7.
- 84- Lappohn RL, Burger HG, Bouma J. Inhibin as a marker for granulosa cell tumors.
- 85- Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001;81:63-66
- 86- Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate Ovarian Mass at US : incremental value of second imagin test for characterization – méta analysis and bayesian analysis. *Radiology* 2005.236 :85-94.
- 87- Préservation de la fertilité par congélation de tissu ovarien J.-R. Zorn ⁽¹⁾, J. Guibert (1) *Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction*2000; 29: 319-322
© Masson, Paris, 2000
- 88- http://www.ovaire-rare.org/TMRG/public/accueil_public.aspx Référentiel - version aout 2017
- 89- . Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, et al: Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 72:131-137, 1999
- 90- Pomel C, Provencher D, Dauplat J. Traitement chirurgical des formes précoces. *Cancer de l'ovaire*, Dauplat et Guastalla. Edition Arnette Blackwell, Paris 1996: 249-63

- 91- Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998 ; 83 : 2157-63.
- 92- Ko SF, Wan YL, Ng SH, Lee TY, Lin JW, Chen WJ, et al. Adult ovarian granulosa cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *Am J Roentgenol.* 1999;172(5):1227-1233.
- 93- Ohara N, Kurachi O, Murao S. Characteristics of magnetic resonance imaging findings of ovarian adult granulosa cell tumour. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22(3):332-3
- 94- Varma DG, Thorneycroft IH, Degefu S, Eberly SM, Smith Jr LG. Magnetic resonance imaging of adult ovarian granulosa cell tumor. Case report. *Clin Imaging* 14(1):55-8
- 95- Kommos S, Anglesio MS, Mackenzie R et al. *Mod Pathol* 2013, Jan 25 (Epub ahead of print).
- 96- Penault-Llorca, C. Aubé*, N. Robin**FOXL2 and ovarian pathology F. Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. II - n° 1 - janvier-février-mars 2013*