



جامعة سيدي محمد بن عبد الله
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2021

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 031/21

LES TUMEURS DE LA GRANULOSA DE L'OVAIRE (A propos de 07 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/01/2021

PAR

M. MILOUDI Achraf

Né le 16 Juillet 1996 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeurs – Ovaire – Granulosa – Adulte – Juvénile

JURY

M. BOUKAIDI LAGHZAoui OMAR	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. BAZINE AZIZ	} JUGES
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	
M. OULEGHZAL HASSAN	
Professeur Agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	
M. EL MOQADDEM AMINE	
Professeur Agrégé d'Anesthésie réanimation	

ABBREVIATION :

Afp	: Alpha foeto–protéine.
AMH	: Hormone anti mullerienne.
BEP	: Bléomycine etoposidecisplatin.
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.
FSH	: Hormone Folliculo–Stimulante.
GnRH	: Gonadotropin–releasing hormone.
GnRH	: Gonadotropin–releasing hormone.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LH	: luteinizing hormone.
LHRH	: Luteinizing–hormone–releasing hormone.
NFS	: Numération formule sanguine.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
TDM	: Tomodensitométrie.
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne.
TGJ	: Tumeur de la granulosa juvénile
TGO	: Tumeur granulosa de l'ovaire.
THM	: Traitement hormonal de la ménopause.
THS	: Traitement hormonal substitutif
TNM	: Tumornodemetastasis
βHCG	: Béta Hormone Chorionique Gonadotrope

PLAN

ABREVIATION	1
INTRODUCTION	8
RAPPEL	10
Rappel anatomique	12
Rappel physiologique	19
Rappel embryologique	22
Rappel histologique	25
MATERIELS ET METHODES	33
1.type de l'étude	34
2.critères d'inclusion	34
3.critères d'exclusion	34
4.collecte des données	34
5.la base de l'étude	34
RESULTATS	36
I. épidémiologie	37
1.age	37
2.origine des malades	38
3.Niveau scolaire	39
4.Geste et parité	40
5.Antécédents gynéco-obstétricaux	40
II. Clinique :	41
1.Motif de consultation et circonstances de découverte	40
2.Examen clinique	42
a. Inspection.....	42
b. palpation combinée au TV	42
c. examen au speculum :	43

III. Paraclinique.....	44
1.Echographie abdomino–pelvienne:	44
2. IRM :	44
3.Bilan biologique	44
IV. Traitement :	45
1.Traitement chirurgical :	45
a. Voie d'abord.....	45
b. Cytologie péritonéale :	45
c. Acte chirurgical:	45
2.Chimiothérapie	45
3.Complication per et post opératoire:	45
4.Etude histologique :	46
a. Aspect macroscopique :.....	46
b. Aspect microscopique	47
V. Evolution :.....	48
DISCUSSION	49
I. Introduction	50
II. Epidémiologie	50
1.Fréquence :	49
2.Age :.....	51
a. Tumeur de la granulosa adulte :.....	52
b. tumeur de la granulosa juvénile.....	52
3.facteur de risque :	52
a. Parité :	53
b. contraception et inducteur d'ovulation	53
c. prédispositions héréditaires.....	54

d. Tamoxifène	54
III. Anato-mo-pathologie :	55
1. Macroscopie :	55
2. Microscopie :	56
IV. Immunohistochimie :	57
V. Biologie moléculaire	48
VI. Clinique :	59
1. Circonstances de découverte	60
1.1 Tumeur de la granulosa adulte	59
a. Syndrome tumoral:	59
b. syndrome endocrinien:	59
1.2 Tumeur de la granulosa juvénile :	61
a. syndrome tumoral	61
b. syndrome endocrinien :	62
2. Examen clinique	62
VII. Paraclinique :	64
1. Imagerie :	64
1.1 Echographie :	64
1.2 La Tomodensitométrie TDM	66
1.3 L'imagerie par résonance magnétique IRM	67
1.4 Urographie intraveineuse UIV	67
1.5 La biopsie de l'endomètre	67
2. Marqueurs sériques :	68
2.1 Inhibine :	68
2.2 Œstradiol:	68
2.3 Hormone anti-mullerienne:	68

2.4 Protéine de régulation folliculaire (FRP).....	69
2.5 Calretinine :	69
VIII. Diagnostique différentiel :	70
1.Adénocarcinome endometrial :	70
2.Tumeur carcinoïde:	70
3.Adénocarcinome peu différencié	70
4 . Sarcome du stroma endometrial :	70
5. Tumeur de Leydig et Sertoli:.....	71
6.Autres	71
IX. Prise en charge :	72
1.Stadification tumorale :	72
2.Moyen thérapeutique :	73
2.1 Chirurgie :.....	73
a. Voies d'abord :	74
b. Cytologie :	74
c. Exérèse chirurgicale :.....	74
2.2 Chimiothérapie :	75
2.3 Radiothérapie :.....	77
a. radiothérapie adjuvante :.....	77
b. radiothérapie des stades avancés et des recidives :.....	78
2.4 Hormonothérapie :.....	78
a. Analogue LHRH :	78
b. Anti-aromatases :	79
c. progestatifs :.....	80
2.5 Thérapies ciblées :	80
a.Bevacizumab:	80

b.Imatinib :	81
2.6 Perceptive thérapeutiques	82
3.Stratégies thérapeutiques :.....	82
3.1 Indication du traitement chirurgical :.....	83
3.2 indication du traitement complémentaire :.....	83
X. Evolution et pronostique :	84
1.Evolution :.....	84
2.Facteurs pronostiques :.....	84
2.1 Stade de la fédération Internationale des gynécologues obstétriciens (FIGO)	
2.2 Age :.....	85
2.3 Taille tumorale :.....	85
2.4 Corps de call exner :	85
2.5 Maladie résiduelle	85
2.6 Atypie nucléaires :.....	85
2.7 Nombre de mitoses et index mitotique	86
2.8 Rupture tumorale	86
2.9 Mutations	86
2.10 Inhibine	86
2.11 autres facteurs de mauvais pronostique.....	86
XI .Surveillance	88
CONCLUSION	89
RESUME	91
BIBLIOGRAPHIE	97

INTRODUCTION

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (TGO) sont des tumeurs malignes rares qui représentent 2-3 % de tous les cancers de l'ovaire, et se manifestent principalement chez la population adulte [1].

Elles proviennent des cordons sexuels et du stroma et sont associées à un bon pronostic par rapport aux cancers épithéliaux de l'ovaire.

Elles existent sous deux formes histologiques : une forme adulte (95 %), et une forme juvénile (5 %). Cette dernière se manifeste principalement chez les jeunes femmes, avec des signes plus marqués de malignité, et un risque accru de récurrence [1].

Ces tumeurs présentent un profil clinique, histologique et évolutif particulier, et peuvent réapparaître jusqu'à 40 ans après le diagnostic initial.

L'exérèse chirurgicale complète est la pierre angulaire du traitement, notamment chez les patientes avec un stade précoce. La chimiothérapie à base de sels de platine est indiquée en cas de tumeurs avec des facteurs de mauvais pronostic ou cas de stades avancés [1].

Malgré de nombreuses publications, l'histoire naturelle de ces tumeurs n'est pas claire et le potentiel de malignité est encore largement débattu.

Nous rapportons une étude rétrospective étalée sur 10 ans de janvier 2009 à décembre 2019 ce qui a permis de collecter 7 cas de tumeurs de la granulosa pris en charge au service de gynécologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès.

Le but de ce travail est d'étudier les particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de ces tumeurs par rapport à l'ensemble des tumeurs de l'ovaire.

RAPPEL

RAPPEL

ANATOMIQUE

Au nombre de deux, un droit et un gauche, les ovaires sont les glandes sexuelles féminines amphicrines. Ils sont situés dans la cavité péritonéale, mais sont non péritonisés.

I. Anatomie

L'ovaire est situé dans la fosse ovarique à la face postérieure du ligament large. Il présente un grand axe quasi vertical, oblique médialement et caudalement.

II. Configuration externe

Il a la forme d'une amande dont la surface est lisse et régulière avant la puberté puis irrégulière et mamelonnée pendant la période d'activité génitale. Les boursouflures visibles à la surface correspondent aux follicules et les dépressions correspondent aux cicatrices post-ovulatoires.

Il mesure environ 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Il est de consistance ferme et son poids est d'environ 6 à 8 g.

L'ovaire présente :

- deux faces, une médiale et une latérale ;
- deux bords, un libre (postérieur) et un mésovarique (antérieur) par lequel arrivent les vaisseaux ;
- deux pôles, un tubaire et un utérin.
- Il est en partie caché par la trompe et le mésosalpinx.

III. Rapports

L'ovaire n'étant pas péritonisé, il est relativement libre dans la cavité péritonéale, et sa position varie en fonction de l'âge et de l'activité génitale de la femme.

Ce changement de position explique la variation des rapports anatomiques de l'ovaire.

- La face latérale : c'est surtout à son niveau que l'on trouve les modifications les plus importantes.
- Chez la nullipare, l'ovaire est situé dans la fossette ovarique (Krause), à l'arrière du ligament large, contre le péritoine de la paroi latérale du pelvis. Cette fossette est formée par le relief des différentes structures qui cheminent dans l'espace sous-péritonéal. On retrouve, en avant l'attache pelvienne du mésovarium, en arrière les vaisseaux iliaques internes et l'uretère, en haut les vaisseaux iliaques externes et en bas l'origine des artères ombilicale et utérine.
- Chez la multipare, l'ovaire est descendu en direction du cul-de-sac recto-utérin, il n'est plus vertical et sa face latérale est devenue inféro-latérale. Il se situe alors dans la fossette infra-ovarique (Claudius). Cette fossette est délimitée par les reliefs des structures suivantes : en avant l'uretère et l'artère utérine, en arrière le sacrum, en bas le ligament utéro-sacré et le bord crânial du muscle piriforme.
- La face médiale est convexe et est recouverte par le mésosalpinx et l'infundibulum qui se replie sur l'ovaire. Elle est en rapport à gauche avec le côlon sigmoïde et à droite avec les anses grêles, le cæcum et l'appendice vermiforme auquel il est parfois relié par un petit repli de péritoine, le ligament appendiculo-ovarien (de Clado).
- Le bord mésovarique (antérieur) présente le hile de l'ovaire, il donne insertion au mésovarium qui le relie au ligament large de l'utérus. Le mésovarium s'insère sur toute la hauteur de l'ovaire sous la forme d'une ligne sinueuse, la ligne mésovarique, le long de laquelle le péritoine s'interrompt brusquement.

- Le bord libre (postérieur) est longé par la frange ovarique et répond chez la nullipare à la limite postérieure de la fosse ovarique.
- Le pôle tubaire ou cranial est recouvert par la trompe et le mésosalpinx. Il est situé chez la nullipare un peu en dessous des vaisseaux iliaques externes et donne insertion à la frange ovarique et au ligament lombo-ovarien (suspenseur).
- Le pôle utérin ou caudal est proche de l'utérus et donne insertion au ligament utéro-ovarien (propre). (Figure1)

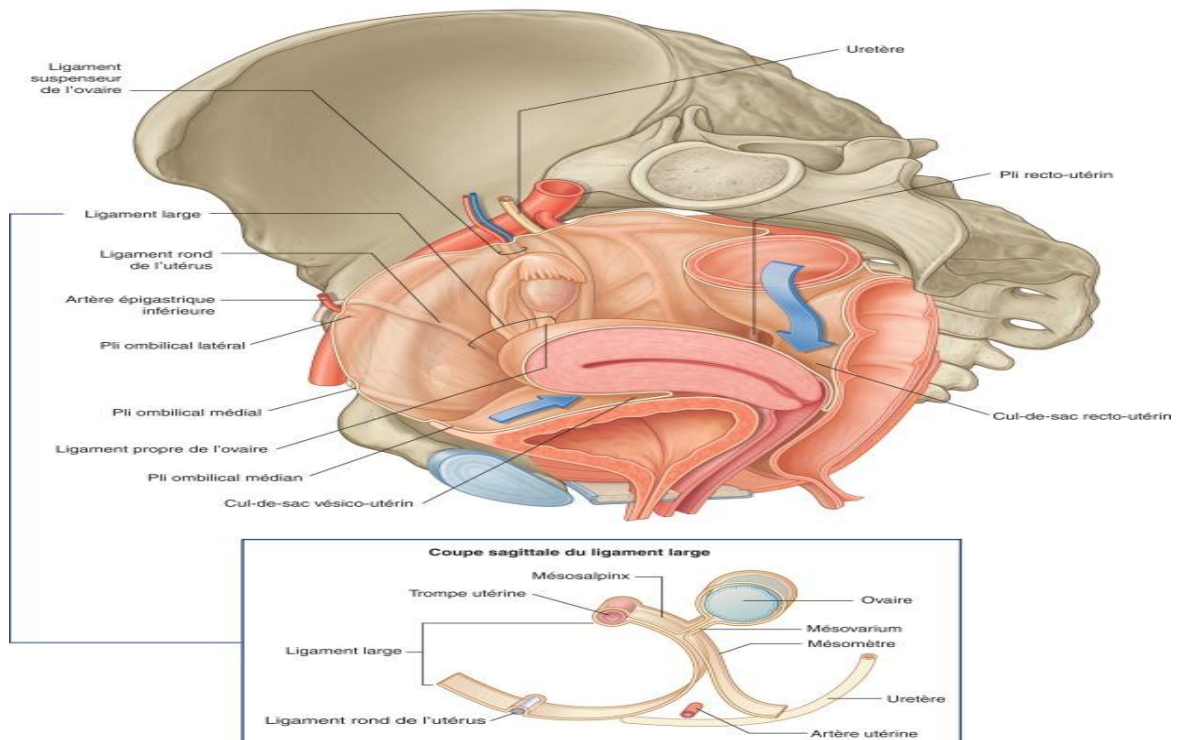


Figure 1 : Situation de l'ovaire.

IV. Moyens d'union

Bien que très mobile dans la cavité péritonéale, l'ovaire présente un système ligamentaire relativement important assurant une double fonction : le maintenir dans une position optimale dans la cavité péritonéale, proche des organes avec lesquels il entretient des rapports étroits, et permettre son mouvement.

- Le mésovarium l'unit à la face postérieure du ligament large, il est très court et ne lui autorise que des mouvements de charnière.
- Le ligament lombo-ovarien constitue le moyen d'union le plus important, il est constitué de deux parties :
 - de fibres musculaires lisses et conjonctives qui entourent les vaisseaux ovariens, depuis leur origine au niveau lombaire jusqu'au hile de l'ovaire. Ces fibres musculo-conjonctives prennent leur origine crânialement sur le fascia lombaire ;
 - d'un repli de péritoine soulevé par ces vaisseaux et qui se termine au niveau du pôle tubaire de l'ovaire.
- Le ligament utéro-ovarien (propre) est constitué de fibres musculaires lisses reliant le pôle utérin de l'ovaire à l'angle latéral du corps utérin, au niveau duquel il s'attache en arrière et en dessous de l'abouchement de la trompe. Il soulève un repli de péritoine situé à la face postérieure du ligament large.
- La frange ovarique, constituée de fibres musculaires lisses et de tissu conjonctif, unit l'infundibulum tubaire au pôle tubaire de l'ovaire.
- **Vascularisation et innervation**
 - Les vaisseaux et les nerfs sont situés dans le mésovarium et gagnent l'ovaire par l'intermédiaire de son bord mésovarique en constituant un véritable hile vasculo-nerveux.

- La vascularisation artérielle est assurée par deux artères : l'artère ovarique et l'artère utérine. Mais dans plus de 95 % des cas, c'est l'artère ovarique qui possède un rôle prédominant dans la vascularisation ovarienne :
- L'artère ovarique naît de l'aorte abdominale à hauteur des vertèbres lombaires L2 ou L3. Elle descend ensuite dans le ligament lombo-ovarien, puis chemine dans le ligament large pour atteindre le pôle tubaire (cranial) où elle se divise en deux branches. On décrit l'artère tubaire latérale destinée à la trompe et l'artère ovarique latérale qui longe le bord mésovarique et s'anastomose avec des branches de l'artère utérine pour former l'arcade artérielle infra-ovarique ;
- L'artère utérine aborde l'ovaire par son pôle utérin (caudal) et se divise en deux branches : l'artère tubaire médiale et l'artère ovarique médiale qui s'anastomosent avec l'artère ovarique latérale pour former l'arcade infra-ovarique. De l'arcade infra-ovarique naissent 10 à 12 artérioles ovariques de 1^{er} ordre. Chaque artériole de 1^{er} ordre se ramifie pour donner des artérioles de 2^e ordre qui se ramifient à leur tour pour former le réseau périfolliculaire (Figure 2).

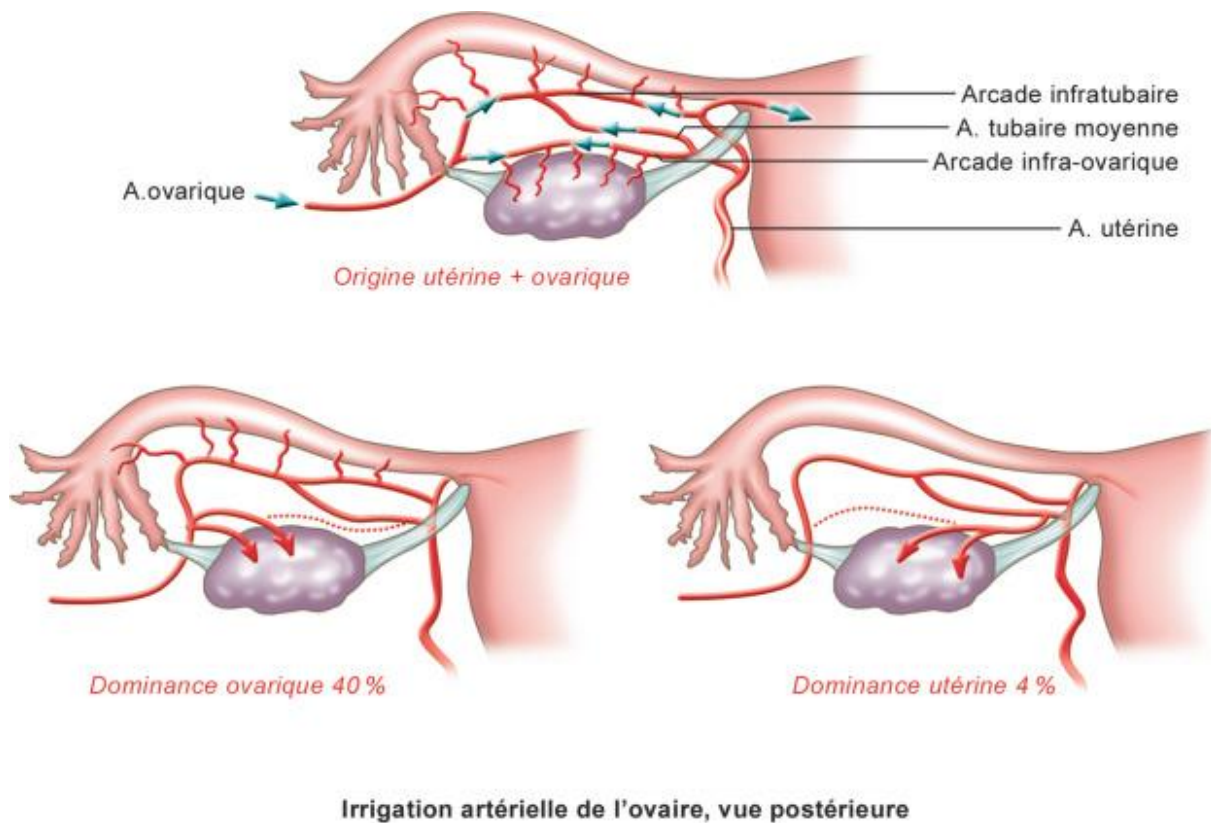


Figure 2: Irrigation artérielle de l'ovaire, vue postérieure.

- La vascularisation veineuse est assurée par les veinules ovariennes qui se regroupent au niveau du hile ovarien pour former le plexus pampiniforme situé dans le mésovarium. Le plexus est drainé principalement par les veines ovariennes droite et gauche et accessoirement par le plexus utérin. La veine ovarienne droite se jette directement dans la veine cave inférieure et la veine ovarienne gauche se draine dans la veine rénale gauche (Figure 3).

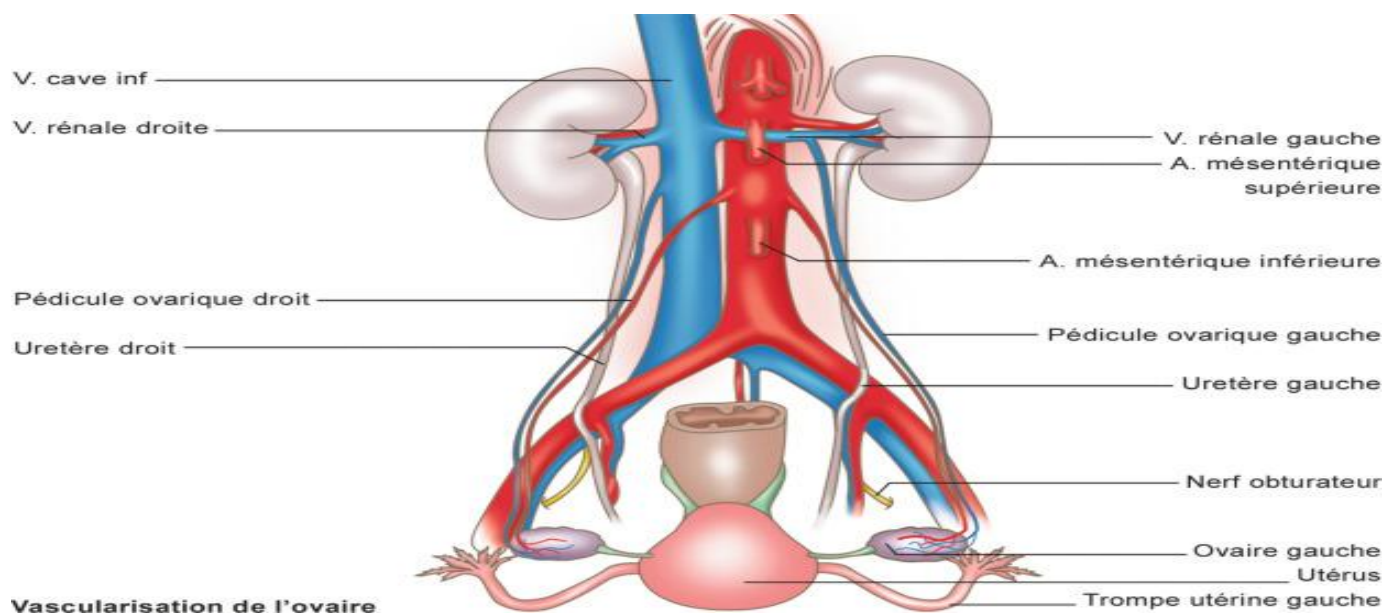


Figure 3: Vascularisation de l'ovaire.

- L'innervation est assurée essentiellement par le plexus ovarique qui chemine dans le ligament lombo-ovarien, et est issu du ganglion aortico-rénal.

RAPPEL

PHYSIOLOGIQUE

L'ovaire a une double fonction : **exocrine** (production des gamètes féminins ou ovules) et **endocrine** (production hormonale).

I Les fonctions exocrine et endocrine

1.1. La fonction exocrine :

ou production des gamètes a lieu au cours d'une maturation à partir de follicules.

- Ceux-ci, au nombre de 40 000 environ, sont composés d'un **ovocyte** entouré de quelques cellules particulières. 400 de ces follicules arriveront au stade mûr de **follicule de De Graaf**. Sur sa paroi interne existe un petit monticule qui fait saillie dans la cavité et s'appelle le cumulus **Proliger**. Il contient l'**ovocyte**.
- Le tissu du cumulus s'étend sur le pourtour, où il s'appelle **granulosa**. La zone interne de la paroi folliculaire où s'implante le cumulus s'appelle **la thèque interne**. C'est elle qui secrète les **œstrogènes**. Arrivé à maturation, la follicule se rompt et l'ovule est projeté hors de l'ovaire pour être capté par la trompe : c'est l'**ovulation**.

1.2. La production endocrine de l'ovaire :

le corps jaune, les oestrogènes et les progestatifs.

- Après l'ovulation, les cellules de la cavité du follicule de De Graaf se transforment et se chargent d'un pigment jaune. L'ensemble forme le **corps jaune**. Le corps jaune se développe très fortement en cas de grossesse. Mais s'il n'y a pas fécondation, il dégénère et laisse une cicatrice blanchâtre, le **corpus albicans** ou **corps blanc**.

- Les œstrogènes regroupent plusieurs substances chimiquement apparentées qui ont un effet hormonal féminisant. Ils sont sécrétés par la thèque interne et par le corps jaune.
- Les progestatifs sont des hormones sécrétées elles aussi au niveau du corps jaune par les cellules de la granulosa, qui se sont transformées après l'ovulation. Elles ont une influence sur l'endomètre, qu'ils préparent en vue de la grossesse .

RAPPEL

EMBRYOLOGIQUE

On distingue deux stade : le stade indifférencié et le stade différencié

I. Stade indifférencié

Les gonades apparaissent à la 4^e semaine, sous la forme d'une crête longitudinale bilatérale : c'est la crête génitale ou gonadique, issue du mésoderme et située à la face médiale du mésonéphros.

Entre la 3^e et la 4^e semaine, apparaissent les cellules germinales primordiales (gonocytes) issues de l'endoblaste.

Vers la 5^e semaine, ces cellules migrent vers la région lombaire au niveau du mésonéphros (corps de WOLFF). À la 6^e semaine, ces cellules envahissent les crêtes gonadiques et s'incorporent dans les cordons gonadiques ou sexuels primitifs qui sont une prolifération de l'épithélium cœlomique.

Cette gonade indifférenciée présente deux parties :

- une médullaire interne qui donnera chez l'embryon XY, le testicule ;
- un cortex externe qui donnera chez l'embryon XX, l'ovaire.

II. Différenciation

Elle se fait aux alentours de la 7^e semaine, les cordons sexuels primitifs régressent et forment l'épiphoron (organe de Rosenmuller), alors que se fait une seconde poussée de cordons : les cordons gonadiques primordiaux ou secondaires.

Vers la 16^e semaine, les follicules primordiaux apparaissent. Chaque follicule est constitué par une ovogonie (46 chromosomes) entourée de cellules folliculaires. Cette ovogonie va subir de nombreuses mitoses pour devenir un ovocyte de 1^{er} ordre.

À 7 mois, le stock global d'ovocytes 1 est de 7 millions, mais à la naissance il n'en restera plus qu'1 million. À la puberté, ce stock ne sera plus que de 300 000, un seul sera activé chaque mois soit 450 à 500 qui se développeront ensuite et donneront un ovocyte 2 jusqu'à la ménopause (figure 4)

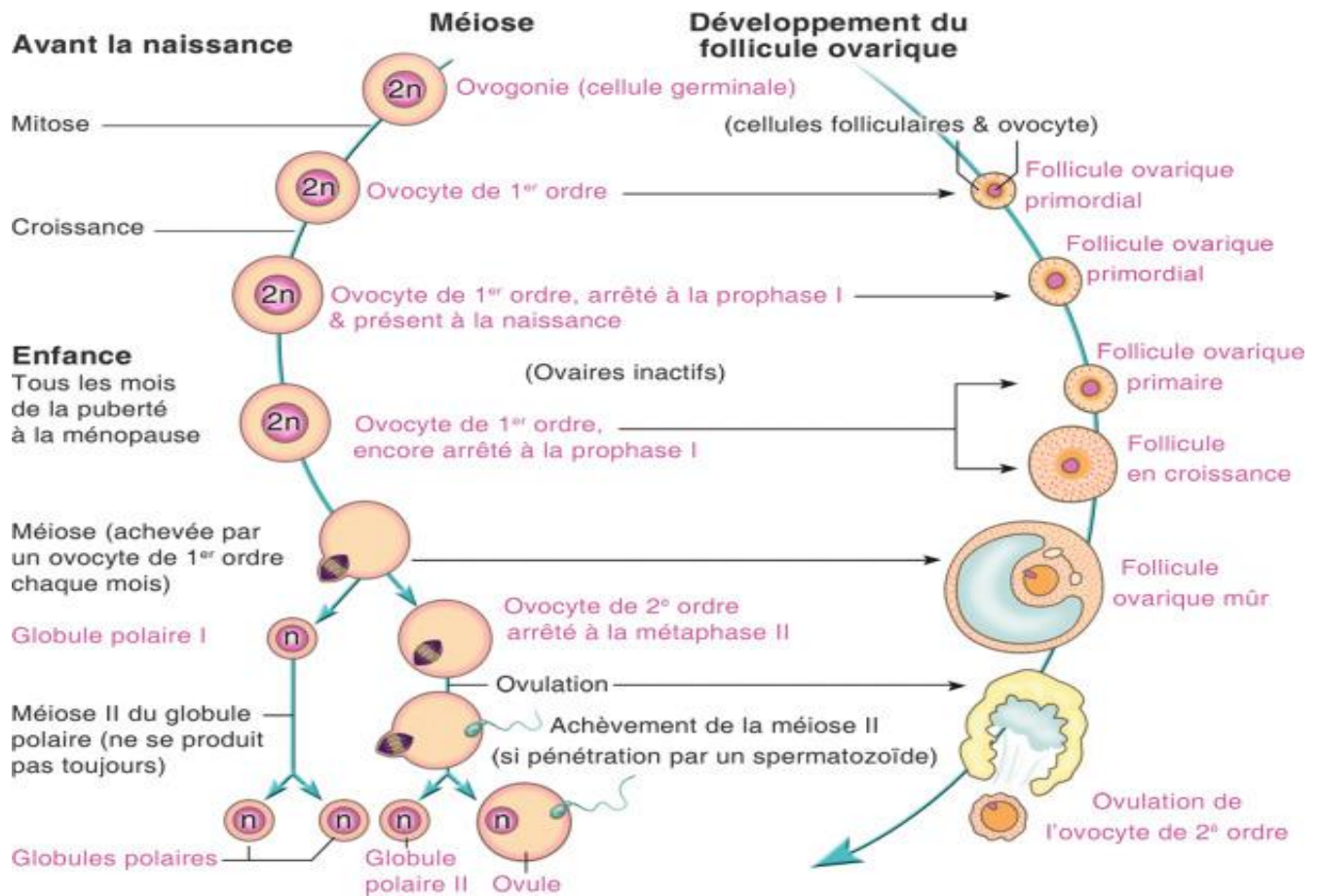


Figure 4 : L'ovogenèse

RAPPEL

HISTOLOGIQUE

- Sur une coupe d'ovaire, celui ci a une forme d'amande
 - longueur: 4 cm
 - largeur: 2 cm
 - épaisseur: 1cm

I. Histologie topographique

L'ovaire comprend deux parties: 1 zone médullaire (au centre) et 1 zone corticale (périphérique).

1) Région corticale

- De dehors en dedans on trouvera:
 - un épithélium cubique simple nommé épithélium de Balfour.
 - du tissu conjonctif dense fibreux appelé parfois fausse albuginée par comparaison avec l'albuginée du testicule.
 - du tissu conjonctif cellulaire contenant des fibroblastes
- Cette région corticale comprend les follicules ovariens à tous les stades d'évolution et le corps jaune.

2) Région médullaire

- Les limites de cette région sont mal définies. La médullaire se compose de tissu conjonctif lâche où l'on trouve des vaisseaux sanguins à lumière large et vaisseaux lymphatiques
- On trouve également le hile, composé d'un tissu conjonctif plus dense, il correspond à l'arrivée et a sortie des vaisseaux et des nerfs.

II. Histologie descriptive

1) Follicules ovariens évolutifs

- Rappel: à la puberté, les 2 ovaires contiennent 300 000 follicules primordiaux. La plupart vont dégénérer à cause du phénomène d'atrésie, il n'en restera qu'environ 300–400 qui parviendront au stade de follicule mûr.

a) follicules primordiaux

- Ils sont situés en périphérie du cortex. Ils mesurent environ 60 μm de diamètre dont 40 μm pour l'ovocyte.
- Ils sont constitués par un ovocyte I bloqué au stade dictyotène entouré par une seule couche de cellules folliculaires aplaties. Ces cellules folliculaires reposent sur 1 membrane basale externe.

Le follicule primordial évolue en follicule primaire.

b) follicule primaire

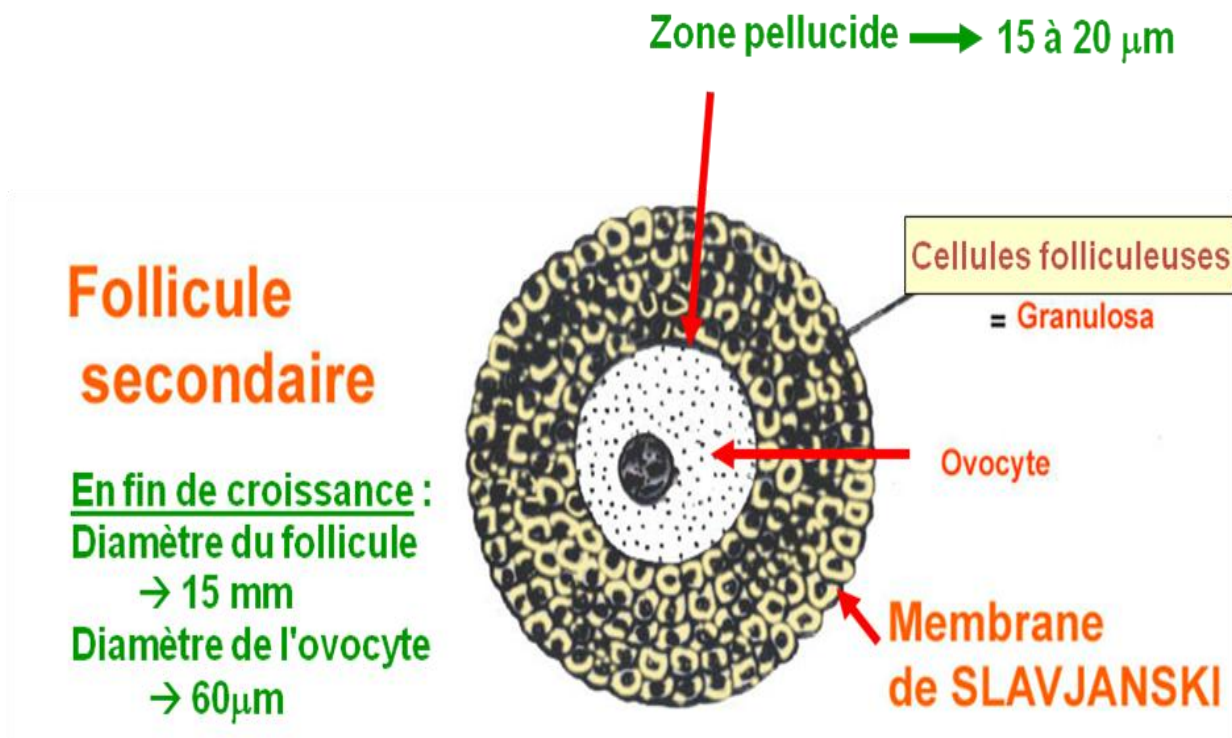
- Les cellules folliculaires deviennent cubiques. C'est la seule différence entre le primordial et le primaire. Il n'y a toujours qu'une seule couche.

c) follicules secondaires, cavitaires, préantraux

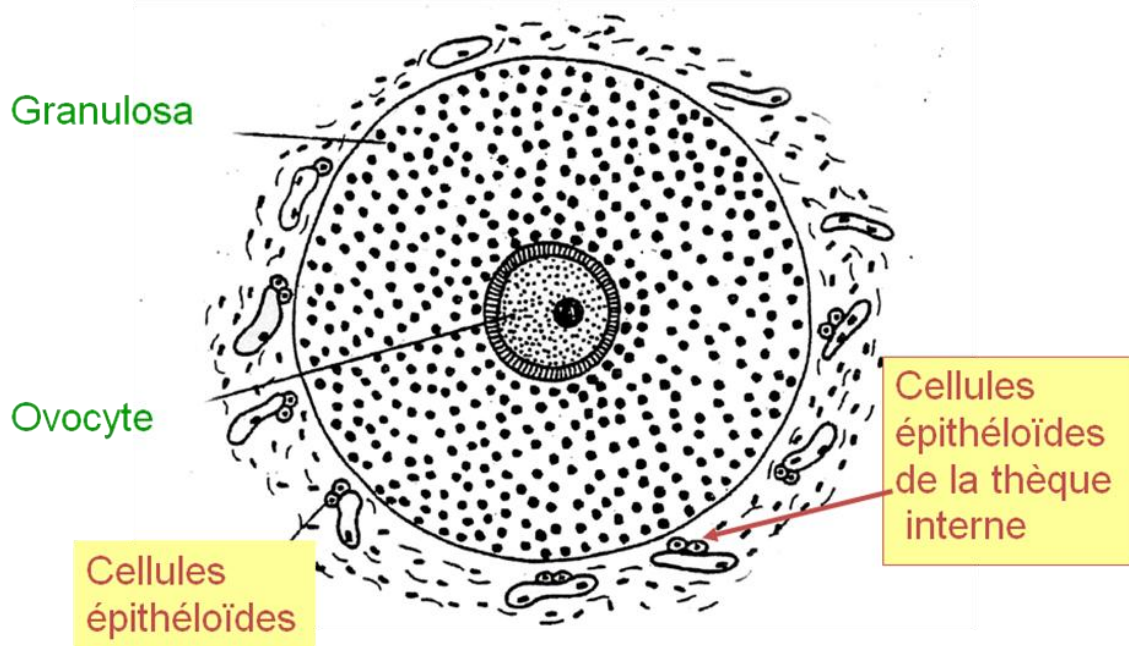
Les cellules folliculaires continuent de se multiplier.

- Le passage au stade de follicule secondaire se fait dès qu'une seconde couche de cellules folliculeuses apparaît. L'ensemble des couches de cellules folliculeuses forment la granulosa.
- Les follicules atteignent finalement un diamètre de 15 mm, les ovocytes 60 μm .
- Pendant cette phase, l'ovocyte sécrète la ZP (Zone Pellucide) d'une épaisseur de 15–20 μm .

- Les cellules folliculeuses émettent des prolongements vers l'ovocyte traversant la ZP pour apporter des substances nutritives à l'ovocyte (c'est un rôle plus ou moins similaire à celui des cellules de Sertoli dans le testicule).
- Apparition des corps de Call et Exner au sein de la granulosa.

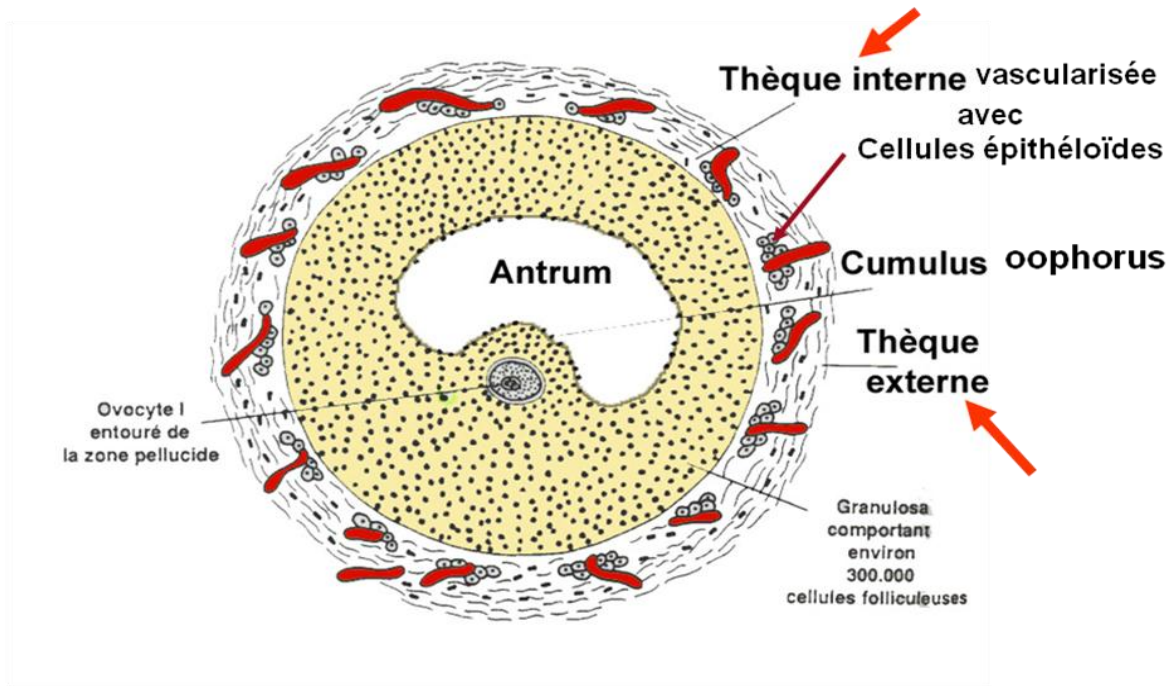


- La membrane basale (autour de la granulosa) devient la membrane de Slavjanski.
- Autour de la membrane de Slavjanski, les cellules conjonctives (les 2-3 1eres couches) vont former les cellules de la thèque interne. Celle ci est très vascularisée.
- Dans les plus gros follicules, des cellules épithéloïdes apparaissent dans la thèque interne. Dès que ces cellules apparaissent, le follicule secondaire devient préantral.



Follicule secondaire préantral

- Ces cellules épithéloïdes sont des cellules stéroïdogènes. C'est à dire qu'elles sont riches en vacuoles lipidiques, en REL et en mitochondries à crête tubulaire (3 éléments caractéristiques des cellules stéroïdogènes).
- Celle ci effectuent la sécrétion d'androgènes qui seront transformés en oestrogènes par les cellules de la granulosa. Ces cellules ont une fonction endocrine et sont donc localisées à proximité de capillaires sanguins.
- A partir du stade préantral, des récepteurs à FSH apparaissent au niveau des cellules de la granulosa, des récepteurs à LH apparaissent sur les cellules épithéloïdes de la thèque interne.
- Autour de la thèque interne, le tissu conjonctif forme la thèque externe qui est riche en capillaires sanguins et en collagène.
- Pour différencier on a:–la thèque interne plus riche en cellules.
- thèque externe riche en fibres de collagène.
- Les corps de Call et Exner vont migrer pour former une grande cavité appelée antrum. Le follicule devient antral. L'antrum est rempli de liquide folliculaire.



Follicule secondaire cavitaires

Ce n'est qu'à partir de la puberté que certains de ces follicules pré-antraux peuvent aller jusqu'au stade de follicule mûr, de De Graaf.

d) follicule de De Graaf (follicule mûr)

- Au début de chaque cycle ovarien, un seul des follicules cavitaires est sélectionné. C'est en général le plus gros. On l'appelle le follicule dominant, il va évoluer tandis que les autres follicules cavitaires vont régresser (atrésie).
- Quand ce follicule atteint 20 mm, on l'appelle follicule de De graaf. L'ovocyte a alors une taille de 150 μm . A 20 mm, le follicule fait saillie à la surface de l'ovaire.
- L'antrum grandit, il repousse la granulosa et l'ovocyte en périphérie. Une partie de la granulosa fait saillie autour de l'ovocyte, c'est le cumulus oophorus. Dans le cumulus, les cellules s'orientent de façon radiaire (corona radiata) autour de l'ovocyte en s'aidant de la ZP comme support.

- A l'opposé du cumulus, la granulosa et la thèque s'amincissent, deviennent presque transparents. Cette zone est appelée stigma. C'est au niveau du stigma que se produira l'ovulation (14e jour) pendant laquelle l'ovocyte sera expulsé avec les cellules du cumulus oophorus.
- La membrane de Slavjanski fait l'interface entre la granulosa et la thèque interne. Les cellules de la granulosa sont rangées de façon radiaire par rapport à la membrane de Slavjanski.

2) le corps jaune

a) sa formation ou lutéogénèse

- Après l'ovulation, la paroi du follicule s'affaisse et se plisse.
- Des vaisseaux sanguins accompagnés de tissu conjonctif qui viennent des thèques vont traverser la membrane de Slavjanski de manière radiaire et se déversent dans ce qu'il reste de la cavité folliculaire. Un caillot sanguin se forme dans la cavité, le coagulum central. Il sera remanié avec du tissu conjonctif pour former un tissu fibreux.
- Le corps jaune proprement dit se forme alors.
- Il se forme d'une part à partir des cellules hypertrophiées de la granulosa qui deviennent des cellules lutéales granuleuses (25 µm).
- D'autre part à partir de la thèque interne dont les cellules deviennent des cellules lutéales thécales.
 - L'ultrastructure des cellules lutéales est celle de cellules stéroïdogènes (REL, vacuoles lipidiques, mitochondries à crêtes tubulaires).
 - Le corps jaune fait saillie à la surface de l'ovaire (25 mm).

b) involution ou lutéolyse

- Cette involution se fait le plus souvent par dégénérescence fibreuse c'est à dire que les cellules seront remplacées par du tissu conjonctif dense. Il restera un reliquat nommé « corpus albicans » (cicatrice blanchâtre à la surface de l'ovaire) qui peut persister quelques mois.

3) follicules involutifs (= atrétiques)

- Cela concerne les follicules qui arrêtent leur évolution et subissent l'atrésie. Dans l'ovaire, en même temps que des follicules évolutifs et le corps jaune se trouvent aussi des follicules involutifs.
- Si cela concerne des follicules primordiaux ou des primaires, tout disparaît. Pour les follicules secondaires, une cicatrice fibreuse persiste.
- Si ce sont des follicules secondaires ou de De Graaf, la thèque interne participera à la constitution de la glande interstitielle de l'ovaire.

4) tissu interstitiel de l'ovaire

- Il est formé par du tissu conjonctif (fibroblastes et fibres).
- Il est également formé par la glande interstitielle de l'ovaire. Celle-ci se compose de cellules thécales internes des follicules involutifs. Ces cellules se disposent en cordons entre les follicules. Ce sont des grandes cellules à cytoplasme clair. Cette glande participe à la sécrétion d'androgènes

MATERIELS

ET METHODES

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 10 ans de janvier 2009 à décembre 2019 menée au service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, ce qui a permis de collecter 7 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire

2. Critères d'inclusion :

Tumeur de la granulosa de l'ovaire prouvé histologiquement

3. Critères d'exclusion :

Les patientes présentant des tumeurs ovariennes autres que celles de la granulosa

Les patientes sans preuve histologique concrète

4. Collecte des données :

Les observations médicales des patientes ont été recueillies des dossiers à partir des archives du service. Les données concernant le suivi ont été collectées à partir des dossiers médicaux et des appels téléphoniques des patientes ou de leurs proches.

5. La base de l'étude :

Notre étude s'est basée sur l'analyse:

- Du profil épidémiologique des patientes: l'âge moyen, la parité, le statut hormonal;
- Des circonstances de découverte

- De la sémiologie clinique particulière et les spécificités para cliniques de ces tumeurs ;
- Du traitement instauré ;
- De leur histologie ;
- De leur évolution et des récives.

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Age

- L'âge de nos patientes se situe entre 43ans et 65ans
- Sept patientes ont une tumeurs de la granulosa type adulte
- L'âge moyen de survenue de la tumeur de la granulosa est de 52 ans

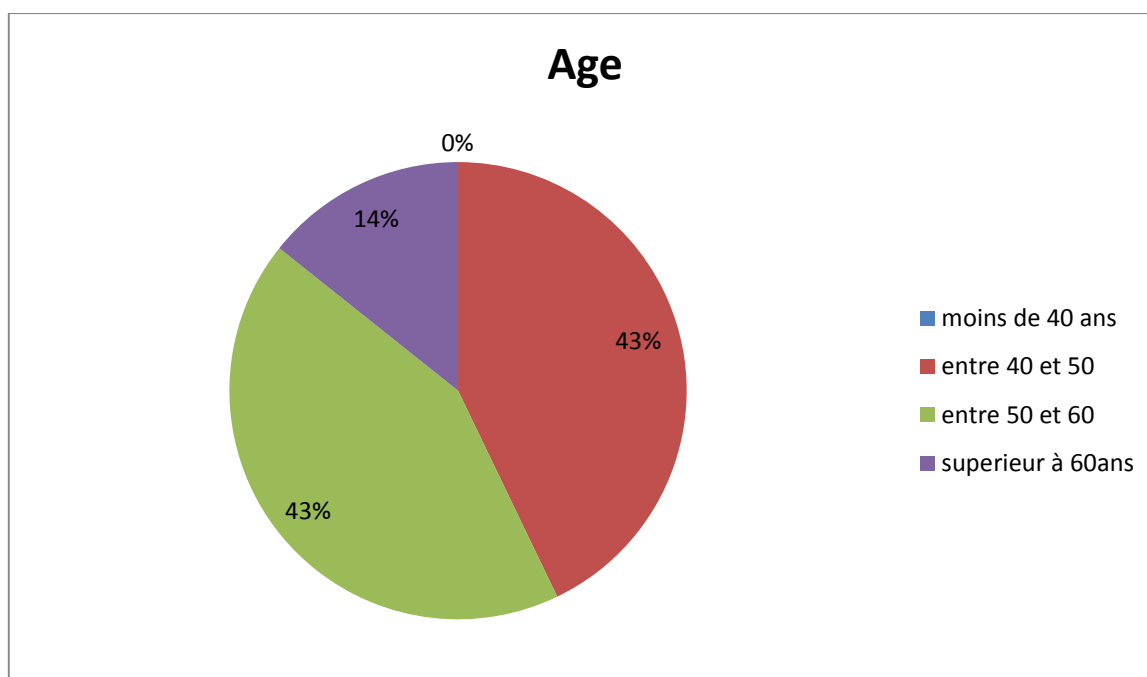


Figure 1 : repartitions des patients en fonction de l'âge

2. ORIGINE DES MALADES :

- Cinq de nos patients sont issue du milieu urbain
- Deux de nos patients sont issue du milieu rural

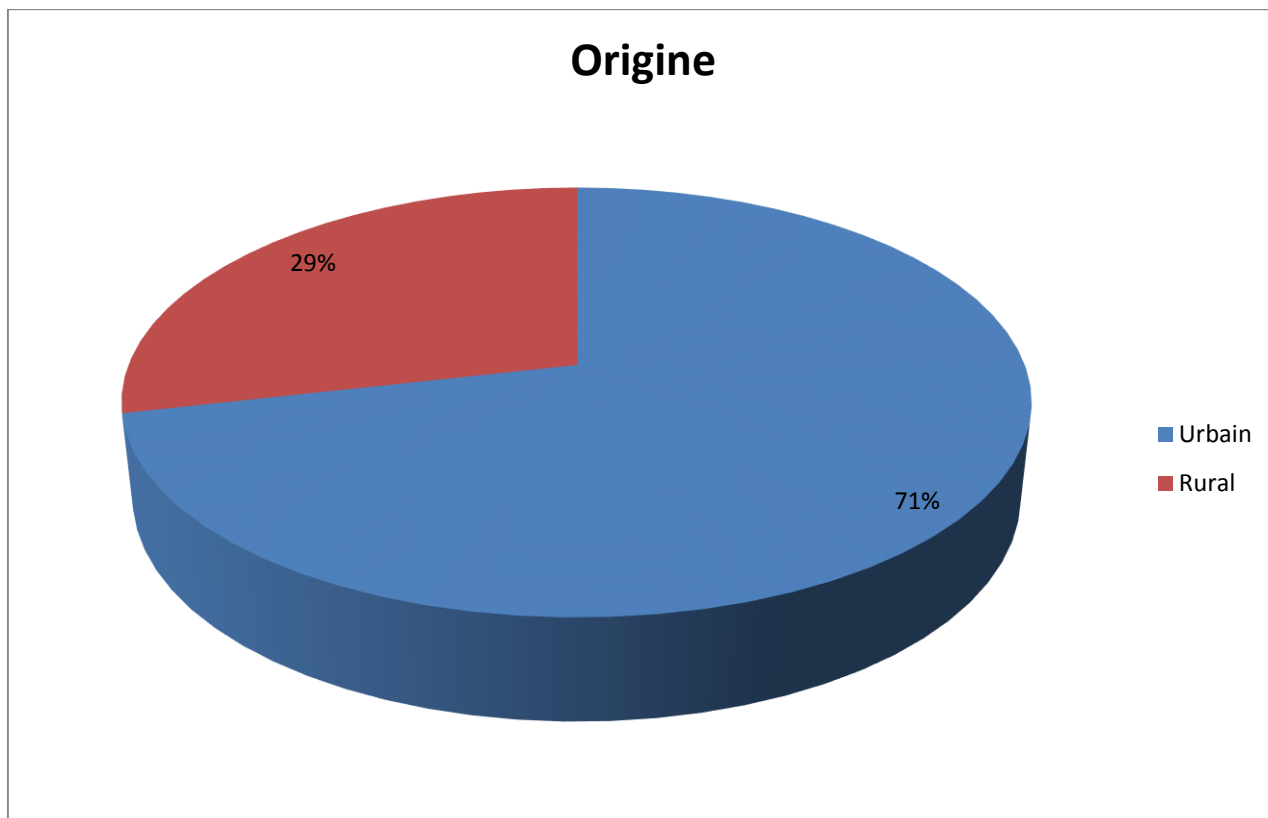


Figure 2 : Origine des malades

3. Niveau scolaire :

- Toutes nos patientes ont reçu un enseignement primaire
- 5 de nos patientes ont reçu un enseignement secondaire
- Aucune de nos patientes n'a reçu d'études supérieures

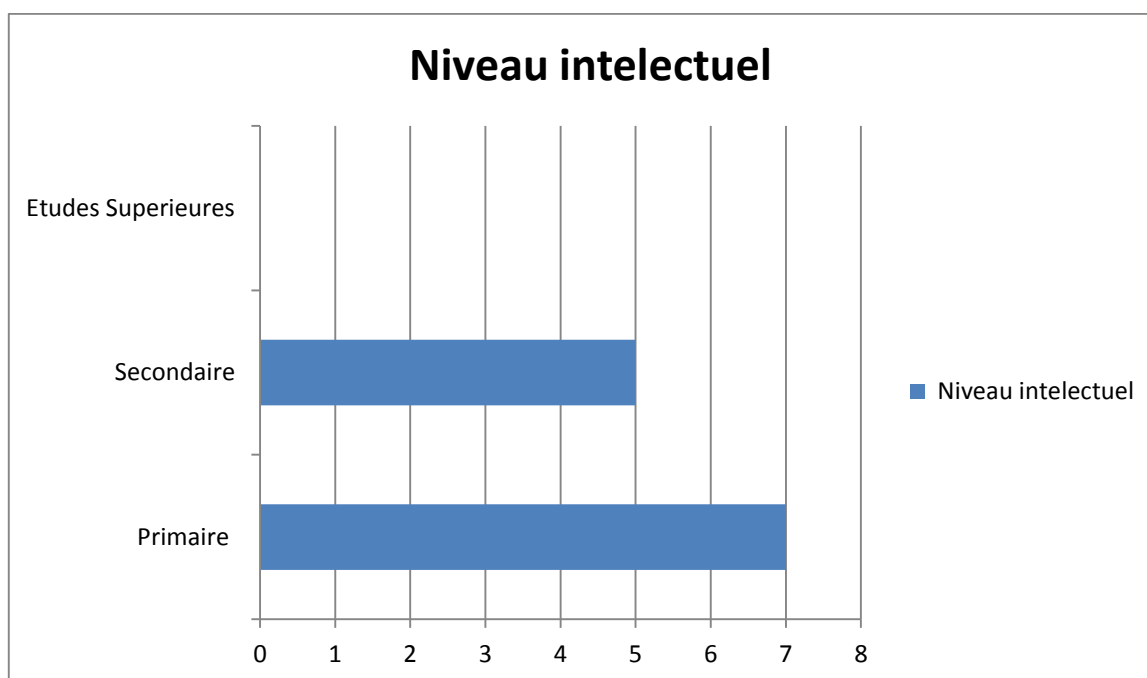


Figure 3 : Répartition des patientes selon leurs niveau d'études

4. GESTITE ET PARITE

- Toutes nos patientes sont multipares

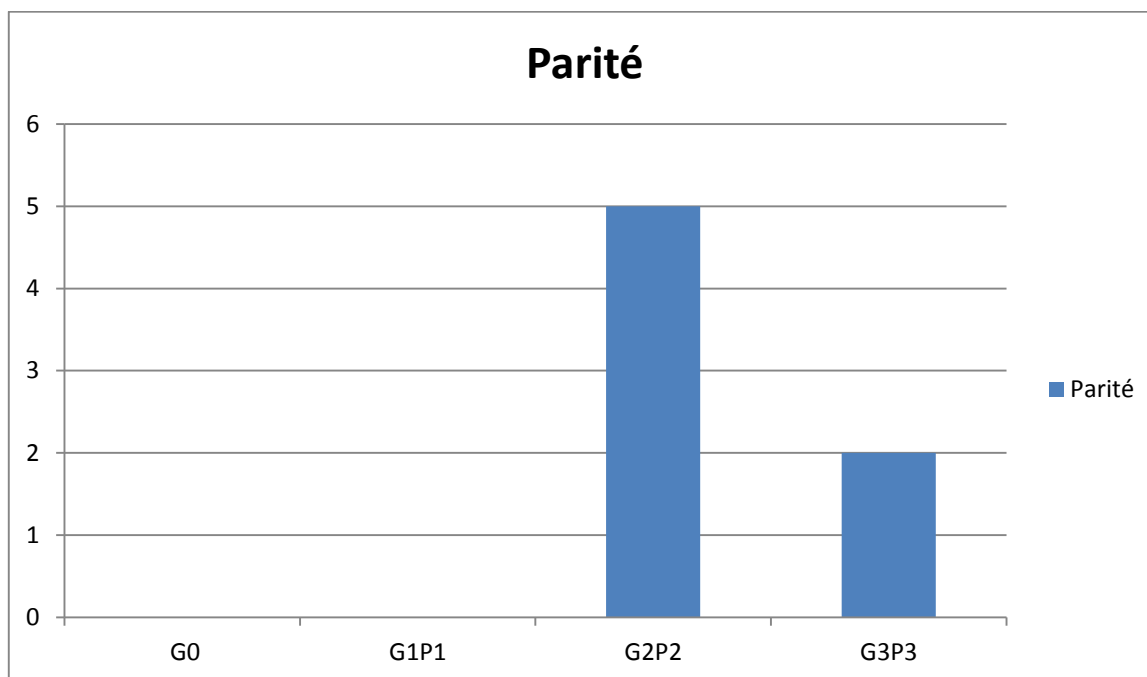


Figure 4 : répartition des patients selon leurs parité

5. Antécédents gynéco-obstétricaux

- L'âge moyen des ménarches chez nos patientes est de 10 ans avec des extrêmes de 8 ans à 16 ans
- L'âge moyen de début de l'activité génitale est de 25 ans avec des extrêmes de 19 à 32 ans
- Une de nos patiente avait un dispositif intra utérin
- Deux de nos patientes avaient des antécédents d'infection cervico-vaginale
- Deux de nos patientes ont bénéficiés d'un dépistage du cancer du col par FCV
- Une de nos patiente a une mère opéré pour cancer de l'ovaire.

II . CLINIQUE :

1 . Motif de consultation et circonstance de découverte:

- Cinq de nos patientes ont consultés pour augmentation du volume abdominal
- Une patiente à consulté pour algies pelviennes et un saignement génital
- Une patiente qui ne se plaignait de rien

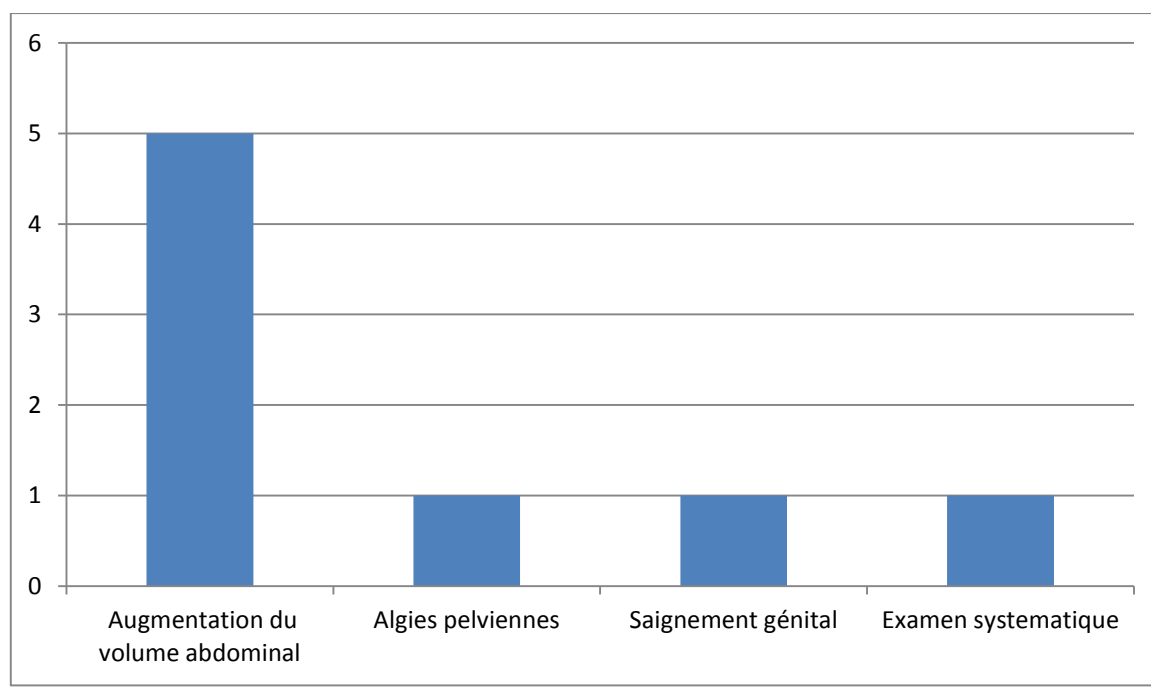


Figure 5 : Circonstance de découverte des tumeurs de la granulosa de l'ovaire chez nos patientes

2.Examen clinique:

a. Inspection:

- Cinq de nos patientes avaient un abdomen augmenté de volume
- Une patientes avaient une voussure hypogastrique centrale
- Quatre patientes avaient une voussure hypogastrique latérale droite

b. Palpation combinée au TV:

- Cinq patientes avaient une masse abdomino-pelvienne
- Deux patientes avaient une masse pelvienne
- Toutes les masses étaient unilatérale de consistance ferme et mobile
- Taille de la masse :
 - Hauteur uterine <10cm chez deux patientes
 - Hauteur uterine entre 10cm et 15cm chez trois patientes
 - Hauteur uterine >15cm chez deux patientes

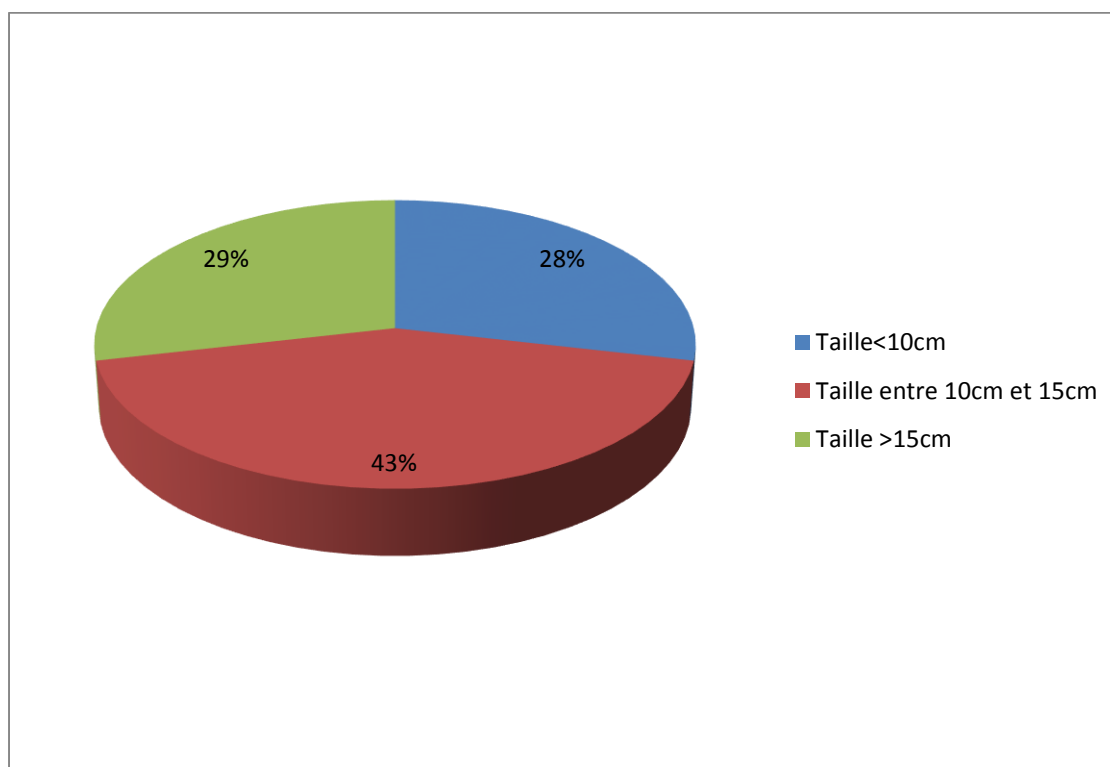


Figure 6: Taille des masses de nos patientes

c. L'examen au speculum:

- Normale chez six patientes
- Aspect inflammatoire du col avec saignement spontané chez une femme chez qui la biopsie de l'endomètre a objectivé une hyperplasie simple

III. Paraclinique:

1. Echographie abdomino-pelvienne:

- Toute nos patientes avaient une seule masse :
 - Cinq de nos patientes avaient une masse ovarienne droite
 - Deux de nos patientes avaient une masse ovarienne gauche
- Limites de la tumeurs :
 - Deux patientes avaient une tumeur bien limitée
 - Cinq patientes avaient une tumeur mal limitée
- Toute les tumeurs étaient vascularisée au doppler
- L'échographie à objectivée une vésicule lithiasique asymptomatique chez une patiente avec dilation des voies biliaires
- Absence d'épanchement abdominal chez toutes les patientes

2. IRM :

- En hyper signal T1 : A objectivé un remaniement hémorragique chez 5 patientes
- En T2 :
- Un aspect spongieux chez cinq patientes .

3. Bilan biologique :

Tableau : bilan biologique chez nos patientes

Hormone anti-mullerienne	Positive chez cinq patientes
Œstradiol	Elevé chez sept patientes
CA125	Elevé chez trois patientes
Hémoglobine <8	Chez trois patientes
Plaquette	Normal
Glycémie	Normal
Infection Urinaire	Une seule patiente avec des infection à répétition

IV. Traitement :

1. Traitement chirurgical :

a. Voie d'abord :

- Toutes nos patientes ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice d'emblée

b. Cytologie péritonéal :

La biopsie péritonéale a été réalisée chez toutes les patientes

c. Acte chirurgical :

- Le traitement radical a été adopté chez six patientes qui est :
 - Hystérectomie totale sans conservation anexielle
 - Omentectomie
 - Appendicectomie
 - Curage iliaque externe
- Une seule patiente a bénéficié d'une ovariectomie unilatérale et qui a présenté une récurrence, et chez qui un traitement radical a été fait après un an.

2. Chimiothérapie :

Toutes nos patientes ont bénéficié du protocole de chimiothérapie BEP: CISPLATINE, ETOPOSIDE, BLEOMYCINE

3. Complication Per et Post Opératoire :

- Aucune patiente n'a présentée de complication per-opératoire
- Une seule patiente a présentée une complication postopératoire qui est une infection génitale

4. Etude histologique :

- L'étude anatomo-pathologique a confirmé l'aspect morphologique d'une tumeur de la granulosa de l'ovaire chez sept patientes

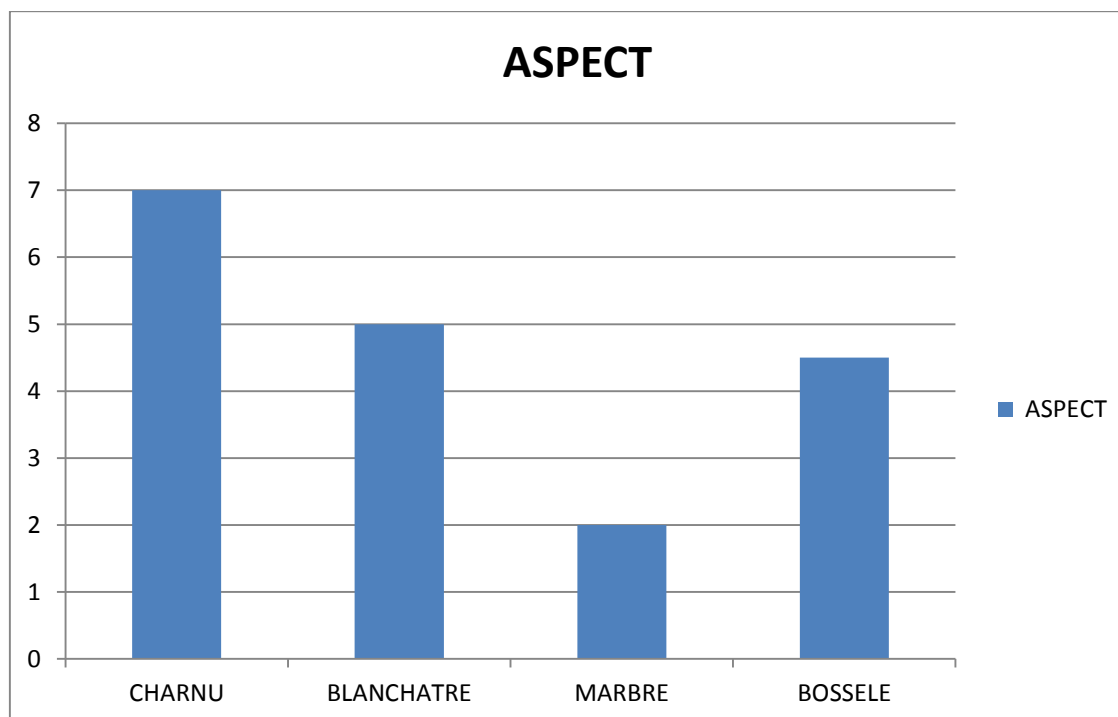


Figure 7: Aspect macroscopique de la tumeur

a. Aspect macroscopique :

- Toutes les tumeurs étaient unilatérales avec une taille allant de 7cm à 17cm et un poids allant de 250g à 720g
- Végétations :
 - Cinq patientes avaient des végétations endo-kystiques
 - Deux patientes avaient des végétations exo-kystiques.

b. Aspect microscopique :**Tableau: Aspect microscopique de la tumeur chez nos patientes**

Type: Tumeur de la Granulosa		
Atypie Nucléaire	Deux patientes	
Nombre de mitoses	Diminué :	Augmenté:
	Cinq patientes	Deux patientes
Index mitotique:	Inferieur à 10:	Supérieur à 10 :
	Cinq patientes	Deux patientes
Rupture tumorale	Une seule patiente	
Invasions lymphatique	Chez aucune patientes	

V. Evolution :

- L'évolution de six cas étaient favorable (guérison)
- Une seule patiente a présenté une récurrence :
 - Le traitement de la récurrence chez cette patiente étaient une hystérectomie élargie avec chimiothérapie et radiothérapie
- Six de nos patientes avaient une évolution favorable
- Une patientes est morte après trois ans

DISCUSSION

I. Introduction

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (TGO) sont des tumeurs malignes rares qui représentent 2-3 % de tous les cancers de l'ovaire, et se manifestent principalement chez la population adulte [1].

Elles proviennent des cordons sexuels et du stroma et sont associées à un bon pronostic par rapport aux cancers épithéliaux de l'ovaire.

Elles existent sous deux formes histologiques : une forme adulte (95 %), et une forme juvénile (5 %). Cette dernière se manifeste principalement chez les jeunes femmes, avec des signes plus marqués de malignité, et un risque accru de récurrence [1].

Ces tumeurs présentent un profil clinique, histologique et évolutif particulier, et peuvent réapparaître jusqu'à 40 ans après le diagnostic initial.

L'exérèse chirurgicale complète est la pierre angulaire du traitement, notamment chez les patientes avec un stade précoce. La chimiothérapie à base de sels de platine est indiquée en cas de tumeurs avec des facteurs de mauvais pronostic ou cas de stades avancés [1].

II. Epidémiologie:

1. Fréquence:

Les tumeurs de la Granulosa sont des néoplasies ovariens rares. Elles appartiennent au groupe des tumeurs du mésenchyme et du cordon sexuel, et représentent plus de 70 % des tumeurs malignes de ce groupe [2] et 5 % des cancers de l'ovaire [3]

L'incidence des TGO est estimée par Lauszus *et al.* à un 1,3 cas/100 000/an [4].

L'incidence chez les femmes d'origine européenne et américaine est presque le double de celui des femmes africaines et asiatiques (0,98 contre 0,552/100 000/an).

La TGO survient à n'importe quel âge, mais essentiellement aux alentours de 53 ans (extrêmes : 40–70 ans) pour la forme adulte

La forme "juvénile" survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans ; avec un maximum de fréquence qui se situe entre 0 et 10 ans

Dans notre étude toutes les patientes ont une tumeur de la granulosa de l'ovaire de type adulte

2. Age :

Tableau : Age moyen de survenue de la TGO dans la littérature

Auteur	Période	Nombre de cas	Age moyen(ans)
BOYCE [5]	1988–2008	72	43 (21–58
ELLOUZE [6]	1994–2003	15	45(20–70)
BRANDON–LUKE (7)	1998–2013	2680	53 (45–63)
FOX (8)	1948–1973	92	49,8 (8mois– 88ans)
REBSTOCK [9]	1995–2012	17	49(3–81)
Notre série	2009–2019	07	52(43–65)

a. Tumeur de la granulosa adulte :

Les formes adultes sont plus fréquentes, elles représentent 95 % des cas, elles surviennent en période péri et post-ménopausique avec un pic de fréquence autour de 50 à 55 ans [6][11][12][13]

Dans notre étude 7 patientes ont une tumeur de la granulosa de type adulte

b. Tumeur de la granulosa juvénile :

La forme juvénile des tumeurs de la granulosa est diagnostiquée chez des patientes de moins de 20 ans dans 80 % des cas et moins de dix ans dans 50 % des cas, ce qui justifie son appellation [14].

Dans une série de 16 cas de tumeur de la granulosa juvénile, l'âge moyen de survenue de cette forme est de 5 ans avec un intervalle de 6 mois et 17,5ans [15]. Dans une autre série de 40 patientes, l'âge moyen de survenue était 7,5 ans (de 7 mois à 21 ans). Cependant, des tumeurs de type adulte peuvent être trouvées chez les enfants (cas le plus précoce rapporté : six ans)[14] .

L'âge moyen du diagnostic des tumeurs de la granulosa juvéniles est bimodal et survient le plus souvent de 8 à 9 ans et de 13 à 17 ans.

Elles peuvent exceptionnellement survenir au sein du testicule de nouveau-né, mais n'ont jamais été rapportées chez des hommes adultes [14] .

Dans notre étude aucune patiente ne présente une tumeur de la granulosa de type juvénile

3. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire, y compris les TGO, sont principalement d'ordre gynécologique et obstétrical. Toute situation qui diminue l'ovulation est protectrice (10).

a. 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 [16]

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

Tableau: La parité des patientes atteintes de TGO dans la littérature

Auteur	Nulliparité%	Multiparité%
FOX[8]	38,05%	61,95%
PIURA et al [17]	11.1%	88.9%
UYGUN et al [18]	24%	76.9%
Notre série	0%	100%

b. Contraception et inducteur de l'ovulation :

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

Bats [17] 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. WILLEMSSEN [19] , à travers une étude sur 12 patientes ayant développé une tumeur de la granulosa alors qu'elles étaient sous gonadotrophines et citrate de clomifène, a soulevé l'hypothèse incriminant le traitement des infertilités par stimulation ovarienne dans la genèse de ce genre de tumeurs. Ceci n'a jamais été confirmé.

L'utilisation d'une contraception orale, combinant œstrogène et progestatif, réduit le risque de cancer de l'ovaire en général ; toutefois, l'effet protecteur de la pilule contraceptive n'est pas significatif lorsque les patientes sont comparées à la population générale [5] .

Aucune de nos patientes n'étaient sous inducteur de l'ovulation et une seule patiente avait un dispositif intra utérin

c. Prédisposition héréditaire :

Auparavant, aucune prédisposition héréditaire n'est retrouvée dans le cas des tumeurs de la granulosa [20]. Il existait peu de connaissance concernant la pathogénèse de ces tumeurs.

Dernièrement, STEVENSA [21] 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. Récemment, une mutation du gène FOXL2 est incriminée [22][23]

La mutation p.C134W de l'exon 1 du gène FOXL2 est retrouvée dans 95 % des tumeurs de la granulosa adultes, et plus rarement (moins de 10 %), dans les tumeurs de la granulosa juvéniles. Elle n'est pas retrouvée dans les autres types de cancer de l'ovaire ni des autres organes. [24] [25]

d. Tamoxifene:

L'utilisation de la tamoxifène a été associée à un risque accru de développer des tumeurs gynécologiques tel le carcinome endométtrial. La constatation de son association avec les TGO, en rapport probablement avec ses effets ostrogéniques, a motivé un travail mené au service d'oncologie de Rabat [26] . L'aboutissement est que cette association est inhabituelle et que le tamoxifène ne présente aucun facteur de risque pour développer ce type de tumeur.

Actuellement, la pathogénèse de cette tumeur commence à s'éclaircir par la découverte de la mutation du gène FOXL2.

III. Anato-mo-pathologie :

1. Macroscopie :

La TGO présente une composante solide avec un aspect multikystique, souvent encapsulé. À la coupe, la tumeur paraît jaunâtre ou grisâtre, avec des zones d'hémorragie et de nécrose. Le diamètre médian est de 12 cm (extrêmes : 1 à 30 cm). Il s'agit le plus souvent d'une tumeur unilatérale (figure 1) [27]

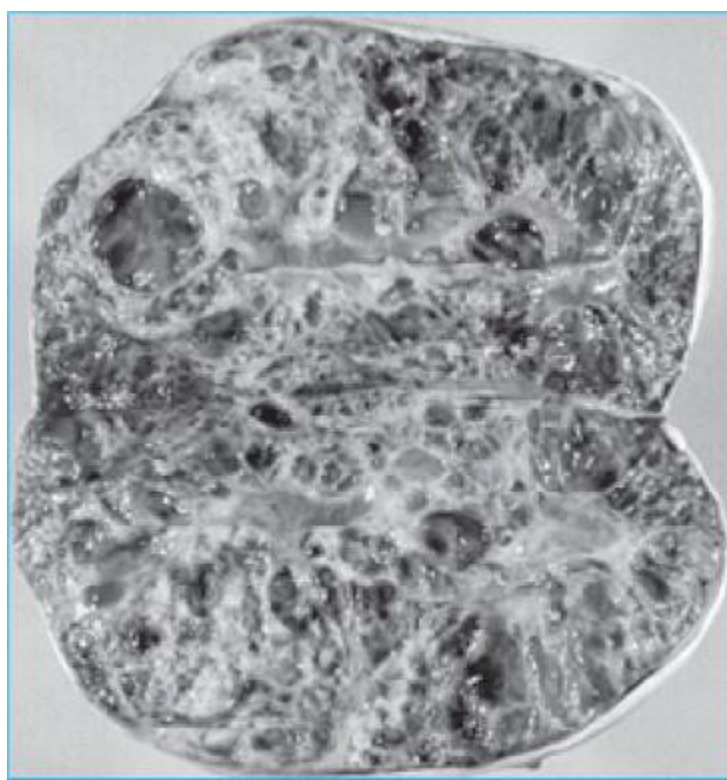


Figure 1. Aspect macroscopique de la tumeur à cellules granulosa de l'ovaire
FOX [8],

dans sa série a trouvé 7 cas de tumeur bilatérale et tous les autres (92) avaient une tumeur unilatérale. Seulement 12 étaient de taille inférieure à 5cm. La taille moyenne est 12cm. Il y avait 30 tumeurs solides, 46 solido-kystiques et 8 kystiques. 67 tumeurs étaient limitées à l'ovaire et 4 étaient étendues en dehors du pelvis.

Dans notre étude toute les tumeurs étaient unilatéral avant un diamètre allant de 7cm à 17cm

2. Microscopie :

La forme adulte comprend cinq sous-type ; le plus fréquents étant le microfolliculaire, caractérisé par la présence des corps de « *Call Exner* » contenant un fluide éosinophile parfois basophile, avec des noyaux en « grains de café » (Figure 2) [27]

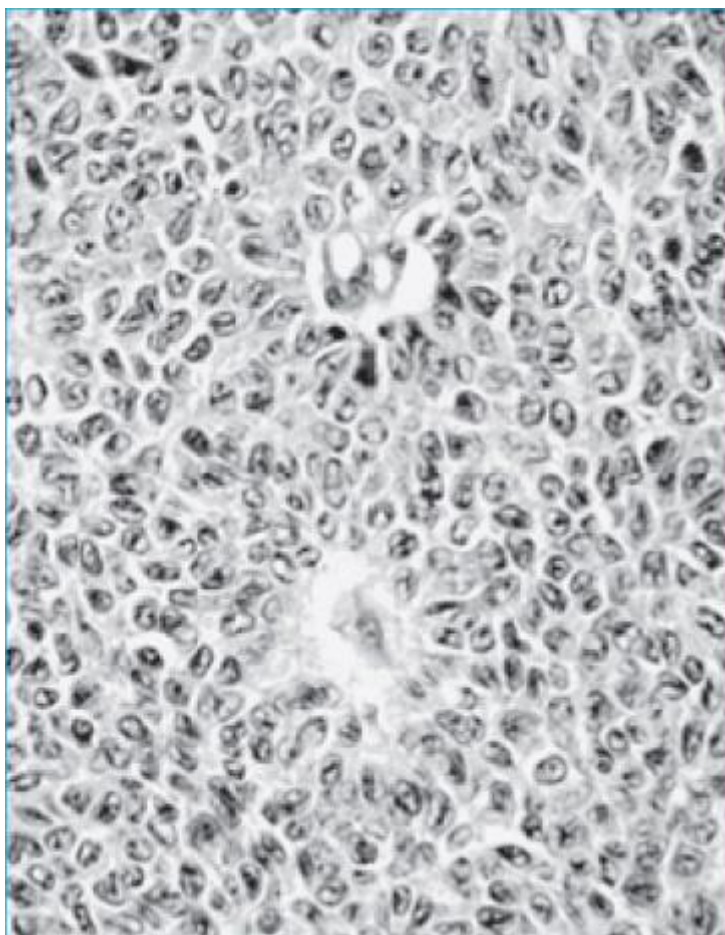


Figure 2. Aspect microscopique de la tumeur à cellules granulosa de l'ovaire.

Il existe souvent une prolifération réactionnelle de cellules thécales d'accompagnement.

Concernant les autres sous-types histologiques, on trouve le macrofolliculaire, le trabéculaire ou l'insulaire, et le tubulaire solide.

Pour la forme juvénile, l'architecture est souvent lobulée, les corps de « *Call Exner* » sont rares, et les signes de lutéinisation sont fréquents [4]

L'étude histologique des TGO peut être confondue avec une grande variété des tumeurs ovariennes. L'étude immunohistochimique avec l'inhibine et la calrétinine (45) peut être utile au diagnostic. L'inhibine est un marqueur tumoral sensible mais il existe des cas de faux négatif.

IV. 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 cellules des TGO expriment dans 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 carcinoïdes.

Donc, la E-cadhérine participerait au diagnostic différentiel des TGO avec les tumeurs carcinoïdes et les adénocarcinomes de l'ovaire.

V. Biologie moléculaire :

Shah *et al.*[28] ont identifié une mutation somatique de FOXL2 (402C→G) (gène du facteur de transcription), présente chez 97 % des patientes avec TGO type adulte et chez 10 % des patientes avec TGO type juvénile.

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 de diagnostic des TGO adultes, en plus des caractéristiques histologiques et immunohistochimiques. 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.

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 [29].

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

Yoo Nj *et al.*[30] ont également identifié des mutations des gènes *Fas*, *FLIP* et *bcl-2* liées à des altérations de l'apoptose.

Ala-Fossi *et al.*[31] ont aussi noté la mutation de p53 chez certaines patientes avec TGO.

VI. Clinique :

Les symptômes sont divers : des douleurs abdominales (30–50 %), une distension abdominale liée à un effet de masse, les événements hormonaux tels que des menstruations irrégulières, des saignements intermenstruels, des saignements postménopausique (41 %) ou l'aménorrhée [32].

Cependant, la patiente peut être asymptomatique, d'où l'importance de l'examen clinique.

Les manifestations endocriniennes sont notées chez 66 % des cas, elles sont liées à la sécrétion tumorale d'œstrogènes [32].

Cela explique pourquoi les TGO sont fréquemment associées à une hyperplasie endométriale (4–10 %) ou à un adénocarcinome de l'endomètre (5–35 %).

Par conséquent, la biopsie de l'endomètre ainsi que du col est indispensable afin de définir la stratégie thérapeutique.

Dans 8 % des cas, la tumeur peut se révéler par un abdomen aigu (rupture de la tumeur et hémopéritoine).

La forme juvénile peut se manifester par une pseudo-puberté précoce (50 % selon les séries). Une galactorrhée peut compléter le tableau clinique, dont le mécanisme n'est pas clairement établi, peut être en rapport avec une sécrétion ectopique de la prolactine.

Des signes de virilisations sont aussi rapportés dans la littérature.

Des associations exceptionnelles aux TGO ont été décrites, comme la maladie de OLLIER (onchondromatose) qui est définie par la présence de tumeurs bénignes des os se formant à partir du cartilage et se développant à proximité du cartilage de croissance, ou au syndrome de Maffucci qui associe la maladie précédente à des hémangiomes.

1. Circonstance 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.

1.1 Tumeur de la granulosa adulte :

a. Syndrome tumoral:

Il est commun à toutes les tumeurs ovariennes

- **Douleurs abdomino-pelviennes :**

Elles sont le motif de consultation principale dans 36.8% des cas selon CHUA (33) et 62% des cas selon UYGUN (18), elles peuvent être chroniques à type de pesanteur pelvienne, ou aiguë occasionnées par la rupture de la tumeur avec hémopéritoine dans 15% des cas ou secondaire à une torsion (34). Dans la série de FOX (8), portant sur 92 cas, la douleur abdominale est fréquente.

Dans notre études une patiente à consulté pour algies pelviennes chroniques

- **Masse/distension 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.

Dans notre études cinq de nos patientes ont consulté pour augmentation du volume abdominal

b. Syndrome endocrinien :

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

Les manifestations les plus fréquentes selon Lansac et Bonnamy [35] 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 ménometrorragies (40 à 60 % des séries).

Ce syndrome est atténué pendant la grossesse. Après la ménopause, l'hyperoestrogénie est plus facile à diagnostiquer car il existe une trophicité anormale du vagin, une glaire abondante et filante, une augmentation du volume de l'utérus, une tension des seins associée à des ménometrorragies dans 75 à 77 % des cas. FOX (8) dans sa série a noté la prédominance des métrorragies en post ménopause, les ménorragies ou des troubles du cycle en préménopause et 3 patientes avaient une aménorrhée secondaire.

En cas de sécrétion androgénique, les signes cliniques seront dominés par un hirsutisme, une raucité de la voie, une hypertrophie clitoridienne et une acné [36]

Dans notre série une seule patiente se plaignait de métrorragie

2.1 Tumeur de la granulosa juvénile :

a. Syndrome tumoral :

D'après l'étude de Kalfa et al.[14] , l'inconfort abdominal et une masse palpable dans la partie inférieure de l'abdomen peuvent révéler la maladie. C'est l'augmentation du volume de l'abdomen qui alerte l'enfant ou ses parents.

Cette masse peut être à l'origine de troubles fonctionnels par la compression des voies urinaires (douleurs lombaires, coliques néphrétiques, infections urinaires), de l'intestin (constipation, syndrome occlusif incomplet), voire une détresse respiratoire.

Dans 10 % des cas, le tableau clinique peut être aigu pseudo chirurgical et peut se compliquer d'une rupture intrapéritonéale ou d'une ischémie aiguë par une torsion de l'ovaire.

b. Syndrome endocrinien :

Les symptômes endocriniens sont les plus fréquents selon Kalfa (14).

Cliniquement, selon une étude faite par Kdous et al. [37] , il s'agit dans 70 % des cas d'un tableau d'hyperoestrogénie avec une pseudopuberté précoce isosexuelle lorsqu'elle survient chez l'enfant impubère.

Le terme « pseudopuberté » est justifié par l'absence d'ovulation et de corps jaune, contrairement à la puberté isosexuelle d'origine hypophysaire.

Dans l'étude de FOX (8), il existe 2 cas de puberté précoce sur les 5 cas prépubères. Après la puberté, les tumeurs peuvent générer des irrégularités menstruelles, une aménorrhée secondaire, une galactorrhée et plus rarement des signes de virilisation (35).

2. Examen clinique :

L'examen physique repose sur l'inspection, la palpation, la percussion abdominale et les touchers pelviens [38].

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

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. On constate la présence d'une masse indurée irrégulière polylobée bloquée dans le petit bassin. Le cul-de sac de Douglas est occupé par des nodules tumoraux, alors que, généralement, les paramètres ne sont pas infiltrés [20], [35],[39]

Dans notre étude :

- Cinq patientes avaient une masse abdomino-pelvienne
- Deux patientes avaient une masse pelvienne
- Toutes le masses étaient unilatérale de consistance ferme et mobile
- L'examen au speculum était normal chez six patientes , et un aspect inflammatoire du col avec saignement spontané chez une seule femme

VII. Paraclinique :

Les images radiologiques des deux formes des TGO sont similaires, elles sont non spécifiques à ces tumeurs, et elles ne peuvent pas être facilement distinguées des autres néoplasies de l'ovaire sur l'imagerie seule [4].

À l'échographie et à la tomodensitométrie, leur apparence varie largement, mais elle se présente souvent sous forme de grande tumeur solide, unilatérale, encapsulée, kystique, multilobulée avec des cloisons multiples, minces ou épaisses et irrégulières.

L'hémorragie intratumorale, les zones centrales de nécrose et de dégénérescence fibreuse peuvent entraîner une apparence hétérogène solide [4].

Les calcifications typiques des tumeurs épithéliales telles que les tumeurs séreuses ou mucineuses sont rares.

À l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ces tumeurs présentent un hypersignal en T1, en rapport avec les remaniements hémorragiques. En T2, les TGO présentent un signal intermédiaire, elles ont un aspect spongieux, indiquant l'alternance des espaces solides et kystiques [4].

Les métastases sont moins fréquentes, et se localisent essentiellement au niveau du péritoine et au niveau hépatique.

1. Imagerie :

1.1 Echographie :

L'échographie abdomino-pelvienne est l'examen de première intention. Il s'agit d'un examen facile d'accès, peu coûteux et non irradiant, permettant de préciser la nature de la masse annexielle.

L'échographie peut révéler une grande masse échogène, ou une masse kystique avec des cloisons, réalisant un aspect multiloculaire mais l'aspect uniloculaire est

retrouvé également, ou alors elle peut apparaître de nature solide pure homogène ou hétérogène. Et contrairement aux tumeurs épithéliales, les calcifications et les métastases péritonéales sont rares. Les végétations intra-kystiques ne sont pas retrouvées [40][41]

L'échographie va également montrer un endomètre épaissi, reflet de l'hyperoestrogénie en rapport avec la tumeur de la granulosa. Dans une étude de Sharony et al [42], cinq femmes sur sept avec une tumeur de la granulosa, ont un endomètre anormalement épaissi.

L'application récente du doppler couplé à l'échographie dans l'exploration de la vascularisation des tumeurs ovariennes permet parfois d'affirmer son organicité. Dans la tumeur de la granulosa, l'index de résistance est inférieur à 0,5[43]

Qu'il s'agisse d'un bilan initial ou d'une surveillance, l'échographie est toujours abdomino-pelvienne. Elle doit explorer le foie à la recherche de métastases, les reins pour détecter à la recherche d'adénopathies sous forme de nodules hyperéchogènes et enfin le pelvis (vessie pleine).

Dans notre série l'échographie a objectivé une tumeur ovarienne unilatérale chez toutes les patientes :

- Cinq de nos patientes avaient une masse ovarienne droite
- Deux de nos patientes avaient une masse ovarienne gauche

Limites de la tumeurs :

- Deux patientes avaient une tumeur bien limitée
- Cinq patientes avaient une tumeur mal limitée

Toutes les tumeurs étaient bien vascularisées au doppler

Absence d'épanchement abdominal chez toutes les patientes



Échographie pelvienne : épaissement de l'endomètre associé à une image intracavitaire échogène. [44]



Échographie pelvienne : masse latéro-utérine gauche très hétérogène [44]

1.2 La Tomodensitométrie (TDM) :

L'échographie a un taux de détection voisin et parfois supérieur de celui de la tomodensitométrie dans le diagnostic de présomption des tumeurs ovariennes et doit être préférée au scanner .

Une TDM pourrait être justifiée devant une taille importante de la tumeur pelvienne qui pose le problème de son siège primitif et de ses rapports avec les structures anatomiques voisines (tube digestif, vessie, uretère) [45]

1.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM):

Les renseignements fournis par l'IRM ne semblent pas supérieurs à ceux d'une échographie pelvienne réalisée dans d'excellentes conditions techniques par un échographiste expérimenté [44].

En T1, la tumeur de la granulosa présente un hyper signal due à la présence d'hémorragie intra-kystique, caractéristique de ce type de tumeur. En T2, elle apparaît comme une éponge avec des aires est également constatée [46]

Dans Notre série cinq patiente ont bénéficié d'une IRM :

- En hyper signal T1 : A objectivé un remaniement hémorragique chez 5 patientes
- En T2 :Un aspect spongieux chez cinq patientes

1.4 L'urographie intraveineuse (UIV):

A la recherche d'une urétéro hydronéphrose par compression extrinsèque. Elle n'est plus réalisée de manière systématique, et elle pourrait être remplacée par une TDM couplée à une injection du produit de contraste urinaire.

1.5 La biopsie de l'endomètre:

C'est une étape importante chez les femmes ménopausée qui présentent des métrorragies , à fortiori si l'échographie a objectivé un endomètre épaissi .

Elle permet d'exclure un adénocarcinome concomitant qui est présent dans 5 à 10% des cas . L'hyperplasie est retrouvée chez 50% des patientes ayant une tumeur de la granulosa [47][48].

Dans notre série une seule patiente a bénéficié d'une biopsie de l'endomètre qui a objectiver une hyperplasie simple.

2. Marqueurs sériques:

Les principaux marqueurs tumoraux sériques sont l'inhibine, l'estradiol, et l'hormone anti-mullérienne (AMH).

2.1 Inhibine:

Il s'agit d'une glycoprotéine formée par deux sous-unités (A et B), inhibant la méiose et modulant la folliculogénèse, et participerait au diagnostic différentiel, essentiellement avec le carcinome indifférencié.

Selon la plupart des auteurs, l'inhibine est un marqueur tumoral plus fiable que l'estradiol dans les TGO [49].

2.2 Estradiol:

L'estradiol a été identifié comme l'une des substances sécrétées par les TGO, responsable des signes cliniques d'hyperœstrogénie. Cette sécrétion peut servir de marqueur tumoral possible pour ces tumeurs. Des taux élevés d'estradiol ont été notés chez les patientes atteintes de TGO connues. Rey *et al.*[1] n'ont trouvé aucune corrélation entre les taux sanguins d'estradiol et l'évolution de la maladie.

Ainsi, les TGO, ne produisent pas d'estradiol chez environ 30 % des cas, en raison d'absence des cellules de la thèque dans le stroma tumoral. Bien que l'estradiol 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 [49].

2.3 Hormone anti-mullérienne:

L'AMH est une hormone endocrine glycoprotéique sécrétée par les cellules de Sertoli, se trouvant dans le testicule fœtal. Cette hormone est responsable de la régression des canaux de Muller, permettant le développement du fœtus mâle [1].

Rey *et al.*[1] ont suivi la cinétique de l'AMH, l'inhibine et l'estradiol chez des patientes avec des TGO (6-47 mois de suivi).

Ils ont noté que l'AMH et l'inhibine commencent à augmenter au moins 11 mois avant que la récurrence ne soit cliniquement détectable.

Ces études montrent que ce marqueur peut être utile dans la surveillance des TGO.

2.4 Protéine de régulation folliculaire (FRP) :

Il s'agit d'une protéine sécrétée par les cellules granuleuses, normalement présente dans le sérum d'une femme normo réglée. Des taux sériques élevés de cette protéine ont été détectés chez des patientes atteintes de TGO.

L'importance clinique de ce marqueur n'est pas encore bien connue [49].

Le marqueur CA 125 n'est pas corrélé à la progression tumorale, son dosage n'a aucun intérêt dans cette pathologie [49].

2.5 Calrétinine :

Très récemment, selon l'étude de Yousefy [50] ,la calrétinine peut aider au diagnostic.

A l'immunohistochimie, la coloration est diffuse et cohérente pour la calrétinine comparée avec la coloration variable pour l'inhibine. Elle permet de différencier les TGO des carcinomes indifférenciés. C'est le marqueur le plus sensible : 100% versus 73,9% pour l'inhibine. Ce dernier est un marqueur sensible mais il existe des faux négatifs. Ces résultats ont été identiques aux autres études menées sur la calrétinine.

L'étude immunohistochimique est donc importante pour le diagnostic différentiel avec d'autres lésions néoplasiques.

VIII. Diagnostique différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels des TGO sont les suivants [6].

1. Adénocarcinome endométrial:

Diagnostiqué le plus souvent aux stades avancés (III et IV), il est fréquemment bilatéral.

On note la présence d'une composante squameuse, d'une sécrétion de mucus, des noyaux hyperchromatiques avec des mitoses atypiques.

2. Tumeur carcinoïde:

Elle peut être primitive ou métastatique, et associée le plus souvent au tératome.

Les noyaux sont ronds hyperchromatiques, à stroma fibromateux ou hyalinisé, parfois luteinisé.

3. Adénocarcinome peu différencié:

Il s'agit d'une tumeur plus fréquente, de haut grade, plus souvent bilatérale, et de mauvais pronostique.

Il est caractérisé par une sécrétion mucineuse avec des noyaux polymorphes et hyperchromatiques.

4. Sarcome du stroma endométrial :

Il peut être primitif ou métastatique. Le stroma est hypervascularisé et riche en fibres de réticuline, avec un aspect très différent des noyaux qui ne sont pas clivés.

5. 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.

6. Autres:

Tumeurs stromales : fibrosarcomes, fibromes, thécomes.

Kyste folliculaire lutéinisé de la grossesse.

Tumeurs métastatiques : en particulier du sein et du mélanome, le plus souvent bilatérales.

IX. Prise en charge :

La plupart des auteurs insistent sur la chirurgie comme un traitement de base. La radiothérapie et la chimiothérapie demeurent un sujet de controverse. Le but du traitement est d'éradiquer la maladie, d'assurer une survie et de conserver la fertilité à chaque fois que cela est possible.

1. Stadification tumorale:

La stadification de la FIGO, définie pour les adénocarcinomes ovariens, s'applique aux tumeurs non-épithéliales de l'ovaire.

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

T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : <ul style="list-style-type: none"> • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV ***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

❖ : stade IC

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

❖ ** : stade IIIA

- IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)
 - IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm
 - IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm.
- IIIA2 : extension péritonéale microscopique extrapelvienne \pm adénopathies.
- *** : **stade IV** : cancer de l'ovaire avec métastases à distance
 - IVA : plèvre (cytologie positive)
 - IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

Dans notre série une patiente était au stade un , quatre patientes au stade deux , une patiente au stade trois et une patiente au stade quatre .

2.Moyens thérapeutiques :

2.1 Chirurgie :

La chirurgie d'exérèse complète (hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale) de la tumeur après un *Staging* de la maladie qui consiste à une omentectomie et à une exploration péritonéale avec cytologie et biopsies péritonéales multiples, représente la pierre angulaire du traitement des TGO.

Le résidu postopératoire est un facteur pronostique important de récurrence, il est impliqué dans la réponse à la chimiothérapie.

La pratique d'un curage ganglionnaire n'a pas été évoquée vu que l'envahissement ganglionnaire est peu fréquent. Thrall *et al.*[51] ont mené une étude à propos de 47 patientes avec TGO, le curage ganglionnaire réalisé chez toutes les patientes n'a trouvé aucune métastase. En accord avec ces résultats, Park *et al.*[52] 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. Donc, le curage ganglionnaire a un rôle très limité, et peut être omis de la stratification chirurgicale.

a. Voies d'abord :

La voie d'abord de référence est la laparotomie médiane sous ombilicale dépassant l'ombilic vers le haut de 2 à 3cm. On n'hésitera pas à l'élargir en incision xypho-pubienne pour permettre l'exposition du haut de l'abdomen et du pelvis, si les conditions locales l'imposent [53]

Elle a deux buts :

- Exploratoire [54] : car elle fait partie intégrante du bilan diagnostique et du bilan d'extension; l'intervention permet donc une stadification de la tumeur selon la classification FIGO
- Thérapeutique [54] : avec pour objectif une cytoréduction maximale en cas de tumeur maligne.

b.Cytologie :

La dissémination des cellules tumorales peut être infraclinique 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 [55]

c.Exérèse chirurgicale :

➤ **Chirurgie des formes localisées:**

La chirurgie complète après *Staging* de la maladie est la référence.

Chez la jeune femme avec désir de grossesse et présentant un stade localisé la, un traitement conservateur peut être proposé, basé sur une annexectomie

unilatérale avec un *Staging* complet de la maladie, et une biopsie de l'ovaire controlatérale bien que la bilatéralité soit rare mais décrite dans la littérature [6],[20].

Une étude publiée par Pautier *et al.*[56] menée à l'institut Gustave Roussy à propos de 47 cas avec TGO. Parmi les stades localisés, neuf patientes ont eu une chirurgie complète, et n'ont jamais récidivé, contrairement à six patientes qui ont eu une chirurgie conservatrice et qui ont toutes rechuté. Cela explique pourquoi certaines équipes préconisent une chirurgie complète même aux stades localisés.

Dans notre série une seule patiente à bénéficiés d'un traitement conservateur et six patiente ont bénéficiés d'un traitement radical

➤ **Chirurgie des formes avancées et récidivantes:**

La chirurgie consiste à une cytoréduction maximale de la tumeur.

Cas particuliers des récidives péritonéales, ou certaines équipes, complètent l'excision chirurgicale par une chimiothérapie intrapéritonéale à base de cisplatine.

2.2 Chimiothérapie :

Différents protocoles ont été étudiés ces 40 dernières années. Tout d'abord les monochimiothérapies à base de cisplatine et de cyclophosphamide, ils ont montré une activité modeste.

Puis des associations thérapeutiques à base de doxorubicine et de cisplatine, ils ont permis d'obtenir 17 réponses objectives sur 27 cas traités pour TGO dans les séries publiées [56].

Les protocoles bléomycine, vinblastine et cisplatine (BVP) et vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide (VAC) ont été utilisés à une certaine époque, mais entraînaient des toxicités non négligeables.

Actuellement, le régime de bléomycine, étoposide et cisplatine (BEP) est devenu le protocole le plus utilisé, 88 % des patientes ayant reçu ce traitement ont achevé une réponse objective, avec un profil de toxicité tolérable. L'activité et la tolérance du BEP

ont été confirmées dans une étude phase II du groupe *Gynecologic Oncology Group* (GOG) [57].

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.

Dans notre série toutes les patientes ont bénéficiés d'un protocole de chimiothérapie BEP : bléomycine, étoposide et cisplatine

➤ **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.

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. Des études randomisées sont nécessaires [52].

Dans l'étude de Park *et al.*, , 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 [52].

➤ **Chimiothérapie des formes avancées et récidivantes:**

La prise en charge des formes avancées ou récidivantes fait appel à l'association chirurgie et chimiothérapie.

Le rôle de la chimiothérapie dans les stades avancés a été défini depuis longtemps, avec des durées de réponses objectives allant de 6 à 221 mois selon les séries [52],[58].

Dans l'étude de Park *et al.*[52] 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).

2.3 Radiothérapie :

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

a. Radiothérapie adjuvante :

Hauspy *et al.*[59] ont rapporté leur série à propos de 103 patientes traitées pour TGO. Trente et un d'entre elles ont reçu de la radiothérapie adjuvante. Ainsi, la médiane de DFS a été de 251 mois pour les patientes ayant eu la radiothérapie *versus* 112 mois pour les patientes qui n'ont pas eu de radiothérapie ($p = 0,02$).

Récemment Rzepka *et al.*[60] ont également publié les résultats de leur analyse rétrospective à propos de 148 patientes traitées pour TGO entre 1988 et 2008. Toutes les patientes ont reçu un traitement chirurgical optimal. 32,6 % des patientes ont eu une surveillance et 57,1 % des patientes ont reçu un traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie).

La médiane de *progression free survival* (PFS) a été significativement meilleure dans le groupe des patientes ayant reçu la chimiothérapie comparée à la radiothérapie (148 *versus* 91 mois respectivement ; $p = 0,028$). La survie globale a été aussi en faveur des patientes ayant eu la chimiothérapie adjuvante (165 *versus* 121 mois ; $p = 0,068$).

b. Radiothérapie des stades avancés et des récidives:

Seuls quelques cas sont publiés dans la littérature à propos de la radiothérapie à visée palliative, avec des résultats satisfaisants.

Le rôle de la radiothérapie dans les TGO récidivantes ou résiduelles est controversé. Wolf *et al.*[61] ont publié une série de 14 patientes atteintes de TGO avancées ou récidivantes, avec maladie mesurable, qui ont été traitées par radiothérapie au centre de MD Anderson entre 1949 et 1988. Ils ont rapporté un taux de réponse complète de 43 %.

Une autre série plus importante rapportée par Savage *et al.*[62] huit patientes ont reçu de la radiothérapie pour la maladie résiduelle postopératoire. Le taux de réponse complète a été de 50 %.

Bien que les taux de réponse de ces deux études semblent encourageants, l'efficacité de la radiothérapie demeure incertaine.

2.4 Hormonothérapie :

Plusieurs publications ont rapporté l'activité du traitement hormonal dans les TGO notamment, les analogues de *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH), les progestatifs, et les anti-aromatases (AI). De nombreuses manipulations hormonales ont été proposées pour inhiber la croissance tumorale essentiellement chez les patientes qui récidivent ou progressent sous chimiothérapie et/ou radiothérapie.

a. Analogue LHRH :

Fishman *et al.*[63] ont rapporté les résultats à propos de six patientes avec TGO récidivantes ou persistantes traitées par acétate de leuprolide 7,5 mg. Une chimiothérapie initiale à base de sels de platine a été administrée chez quatre patientes, et deux patientes ont été naïves de toute chimiothérapie. Une réponse

partielle a été notée chez deux patientes (3 à 11 mois), avec une médiane de DFS de quatre à 12 mois.

Trois patientes ont eu une stabilisation tumorale, avec un taux de réponse objective de 40 %. La maladie n'a pas pu être évaluée chez une patiente, cependant elle a reçu les analogues de la LHRH pendant 24 mois sans apparition de signes cliniques de progression tumorale. C'est la seule série qui rapporte le plus de nombre de patientes traitées par analogues de la LHRH avec des résultats satisfaisants.

b. Anti-aromatases :

Il existe deux groupes d'AI, stéroïdiens (exémestane) et non stéroïdiens (létrozole et anastrozole). Leur action réside dans l'inhibition de l'aromatase, enzyme impliquée dans la conversion des androgènes en estrogènes.

Seules sept patientes avec TGO récidivantes traitées par des AI sont rapportées dans la littérature. Toutes les patientes ont eu une réponse clinique dépassant 12 mois, dont une patiente avait une DFS de 54 mois.

Freeman et Modesitt ont rapporté les deux premiers cas dans la littérature [64]. Les deux patientes ont reçu un traitement par anastrozole après diverses modalités de traitement pour TGO récidivante, y compris la chirurgie, la chimiothérapie (carboplatine/paclitaxel et le paclitaxel seul), la radiothérapie et les analogues de LHRH. Ces patientes ont normalisé leurs taux d'inhibine, pendant une durée de 14 à 18 mois.

De même, Korach *et al.*[65] ont rapporté quatre patientes avec TGO récidivante traitées par les AI (deux traitées par anastrozole et deux par létrozole) avec des réponses cliniques, sachant que trois des quatre patientes ont présenté des réponses complètes.

Enfin, Alhilli *et al.*[66] ont rapporté récemment un cas de tumeur de granulosa récidivante chez une patiente de 76 ans traitée avec succès par le létrozole, sans aucun effet indésirable.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt des AI dans le traitement des TGO.

c. Progestatifs :

Seuls quelques cas sont rapportés dans la littérature, à propos des patientes récidivantes traitées par mégésterol ou acétate de médroxyprogesterone.

Schwartz *et al.*[67] ont noté la présence de récepteurs d'œstrogène et de progestérone des patientes avec TGO. Une de leurs patientes avec des récepteurs de progestérone positifs a été mise sous progestatifs oraux pour une maladie récurrente, avec stabilisation de la maladie pendant dix mois. Sa tumeur a été de nouveau stabilisée sous tamoxifène.

Malik et Slavin [68] ont rapporté deux patientes traitées par de fortes doses d'acétate de médroxyprogesterone avec des durées de rémissions prolongées. De même, Briasoulis *et al.*[69] ont rapporté le cas d'une femme âgée, suivie pour une récurrence de TGO avec des métastases pulmonaires ayant eu initialement une chimiothérapie par carboplatine, traitée par l'acétate de mégésterol, avec une réponse partielle pendant 20 mois.

2.5 Thérapeutiques ciblées:

a. Bévacicumab:

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

Schmidt *et al.*[70] ont trouvé que 94 % des patientes avec TGO expriment le VEGF. De même que Brown *et al.*[71] ont montré que l'augmentation de la densité microvasculaire et la surexpression du VEGF sont corrélées à la présence de

métastases à distance. Cette même équipe a rapporté leur analyse rétrospective concernant huit patientes (7 : TGO adulte ; 1 : TGO juvénile) traitées par bévacizumab pour une récurrence. Ils ont noté une réponse complète, deux réponses partielles, deux stabilisations et trois progressions pour un taux de réponse de 38 %, un taux de bénéfice clinique de 63 % et une médiane de survie sans progression (SSP) à 7,2 mois [72].

Barrena *et al.*[73] ont rapporté le cas d'une patiente traitée par bévacizumab en néoadjuvant pour TGO chez une femme âgée de 86 ans. La patiente a eu trois cycles avec stabilisation radiologique et une bonne tolérance clinique. L'examen anatomopathologique en postopératoire a trouvé une tumeur confinée à l'ovaire avec une nécrose tumorale totale confirmant l'efficacité de cet antiangiogénique en néoadjuvant.

b.Imatinib :

C'est un inhibiteur tyrosine kinase en particulier de C-Kit, de c-abl, de bcr-abl et de *platelet-derived growth factor* (PDGF), utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST).

Rocconi *et al.*[74] ont évalué l'expression des récepteurs c-Kit et PDGFR-alpha et bêta pour 21 échantillons de TGO. Les récepteurs C-Kit sont exprimés dans deux échantillons tandis que les récepteurs PDGFR alpha et bêta sont exprimés à 100 % dans tous les échantillons.

À partir de cette étude est né le rationnel d'utilisation d'imatinib dans le traitement des TGO.

Il y'a qu'un seul cas rapporté dans la littérature par l'équipe de Raspagliesi, qui a été traité par l'imatinib à la dose 400 mg/j puis 800 mg/j, en troisième ligne pour une récurrence de TGO avec c-Kit (+) chez une femme de 60 ans, traitée avec succès [75].

2.6 Perceptive thérapeutiques :

Rico *et al.*[76] ont montré chez un modèle de souris présentant des TGO, une surexpression de la protéine *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Cette protéine peut être la cible d'un traitement ultérieur, d'autres études sont nécessaires.

3. Stratégie thérapeutique :

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont :

- L'âge de la patiente ;
- L'état général de la patiente;
- Le stade d'extension de la tumeur ;
- Le type histologique de la tumeur: adulte ou juvénile ;
- Le désir de conception.

3-1- Indications du traitement chirurgical :

- stades précoces (stades Ia, Ib, Ic) :
 - Un traitement radical est indiqué [10] et une chirurgie conservatrice peut être proposée chez la femme désirant une grossesse, en cas de stade IA, grade 1, chez une patiente parfaitement compliant à la surveillance.
- stades avancés (stades II, III, IV) :
 - Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale initiale est complète [10] , avec un résidu nul. L'exérèse et la stadification complètes sont idéalement réalisées par voie d'abord médiane. Elles comportent une annexectomie bilatérale avec exérèse complète des pédicules lombo-ovariens, une hystérectomie totale avec fermeture vaginale, une omentectomie complète infragastrique et une appendicectomie. Des exérèses complémentaires (tube digestif, péritoine, rate...) peuvent être pratiquées afin d'obtenir un résidu nul. Si l'intervention

permet une réduction tumorale péritonéale complète, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique est recommandée.

3-2- Indications du traitement complémentaire:

- stades précoces (Ia, Ib, Ic, IIa) :
 - les stades Ia grade 1 ne relèvent pas d'un traitement complémentaire [10]. Pour les autres stades, en cas de stadification complète, une chimiothérapie à base de sels de platine doit être proposée lorsqu'il existe des facteurs pronostiques péjoratifs (grade 3, ou stade Ic). En cas de stadification incomplète, la chimiothérapie ne doit pas se substituer à une restadification chirurgicale qui doit être réalisée si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée par d'autres facteurs pronostiques défavorables.
- Stades avancés (IIb, IIc, III et IV) :
 - pour les stades IIb et IIc sans résidu macroscopique, il convient de réaliser une chimiothérapie à base de sels de platine [76] . En cas de stade III et IV, ou dans le cas de résidu macroscopique, les patientes doivent bénéficier d'un minimum de 6 cures de chimiothérapie associant Carboplatine et Paclitaxel. Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine, réalisée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique, peut être proposée chez des patientes atteintes de cancer stades III clairement informées. Lorsque l'état de la patiente ne permet pas l'administration d'une chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel, une monochimiothérapie par sel de platine peut être discutée.

X. Evolution et pronostique :

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 [3],[53]. 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[3]. Elles surviennent préférentiellement sur un mode locorégional [11], [76],[77].

Dans la littérature, la survie des patientes est excellente car le plus souvent il s'agit de stades précoces. Dans la série de FREITAG [78] ,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 [14]

Dans notre série l'évolution était favorable pour six patientes

2.Facteurs pronostiques:

Divers facteurs conditionnent le pronostic ainsi que la survie des TGO. Le facteur pronostique le plus important selon la littérature est le stade.

2.1. Stade de la Fédération Internationale des gynécologues obstétriciens (FIGO):

Les taux de survie à cinq ans et à dix ans ont été étudiés par Malmstrom *et al.*, ils ont été de 94 % et 88 % respectivement pour les stades I, et de 44 % pour les stades II et III.

Wu L *et al.*, ont également rapporté leurs résultats à propos de la survie de 100 patientes atteintes de TGO, les taux de survie à cinq ans et à dix ans étaient respectivement de 98 % et 96 % (stade I), et de 70 % et 60 % pour le stade II respectivement [78].

Le taux de récurrence est également lié au stade de la maladie.

Sur la base des résultats d'étude d'Ahyan *et al.*, à propos de 80 patientes avec TGO, les taux de récurrence étaient respectivement de 5,4 %, 21 % et 40 % pour le stade I, le stade II et le stade III [79].

2.2. Age :

Un âge 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 (154,6 *versus* 89,2 mois, $p = 0,015$) [79].

2.3 Taille tumorale :

Pour la plupart des auteurs, la taille tumorale est aussi associée à un mauvais pronostic en particulier pour les tumeurs qui mesurent plus de 10 cm.

2.4 Corps de "Call Exner" :

Miller *et al.*, ont noté dans leur étude que les corps de « *Call Exner* » sont plus fréquents chez les patientes qui n'ont pas eu de récurrence.

2.5 Maladie résiduelle :

Selon certaines études, la maladie résiduelle après la chirurgie est aussi un autre facteur de mauvais pronostic. Dans l'étude de Sehouli, la survie globale était plus faible chez les patientes avec une maladie résiduelle postopératoire [58].

2.6 Atypies nucléaires :

Les tumeurs avec des atypies nucléaires sont plus agressives.

2.7 Nombre de mitoses et index mitotique:

Le nombre de mitoses est également un facteur pronostique reconnu, il existe une relation inversement proportionnelle entre la survie et le nombre de mitoses.

2.8 Rupture tumorale :

Plusieurs études, notamment celle de Schumer et Cannistra, ont montré que la rupture tumorale est l'un des facteurs de mauvais pronostiques [80].

2.9 Mutations :

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

Ala-Fossi *et al.*[31] ont noté que la survie des patientes sans mutations de p53 était dix fois plus que les patientes ayant cette mutation.

2.10 Inhibine :

En ce qui concerne l'inhibine, sa valeur peut être corrélée à la masse tumorale, et son ascension dans le sérum peut précéder la rechute clinique

2.11 Autres facteurs de mauvais pronostique:

Geetha et Nair [81] ont identifié la bilatéralité et l'invasion lymphatique comme des facteurs de mauvais pronostique.

Tableau 1. Les facteurs de mauvais pronostique des tumeurs de la Granulosa.

Facteurs de mauvais pronostique des tumeurs de la Granulosa	
Stade tumoral	> Stade I
Age	> 60 ans
Taille tumorale	> 10cm
Maladie résiduelle	Présence
Atypie nucléaire	Présence
Nombre de mitose	Élevé
Index mitotique	> 10/10 HPF
Rupture tumorale	Présence
Invasion lymphatique	Présence
Bilatéralité	Présence
Corps de « Call Exner »	Absence
Gène <i>p53</i> et <i>Ki 67</i>	Expression
Inhibine	Ascension

XI. Surveillance :

Une surveillance prolongée est recommandée pour les TGO, car les récives peuvent survenir très tardivement.

Le tableau 2 montre les modalités de surveillance selon l'observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques, avec comme option la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et le dosage sanguin de la créatinine à la fin de la chimiothérapie et 12 mois après [82].

Surveillance	Année 1	De 2 à 5 ans	>5ans
Examen clinique	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation
Biologie ^a	/4 mois	/6 mois	/an
Scanner (si > stade I)	/4 mois	/an	/an
Échographie endovaginale ^b	/3-6 mois	/6 mois	/an

a. Inhibine B, estradiol et l'AMH si élevée initialement.

b. Si traitement conservateur.

CONCLUSION

Les TGO sont très rares, des essais multicentriques évaluant les différentes stratégies thérapeutiques notamment des stades localisés sont nécessaires pour une meilleure prise en charge de ces tumeurs.

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 récives.

Les nouveaux agents thérapeutiques tel que, l'imatinib, et le bévacicumab ont montré une activité prometteuse chez des patientes avec maladies avancées ou récidivantes.

En raison de leur tendance à la récive plusieurs années après le diagnostic initial, une surveillance prolongée est essentielle.

Le pronostic reste relativement favorable. Il dépend plus du stade de la tumeur que du type histologique.

RESUMES

Résumé :

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire sont des tumeurs malignes appartenant au groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma.

Notre étude est rétrospective et portait sur 07 cas de tumeur de la granulosa de l'ovaire, colligés au Service de gynécologie de l'hôpital militaire de Meknès durant une période de 10 ans de janvier 2009 à décembre 2019 . Elle a comme but d'étudier les particularités cliniques, radiologiques, histologique, thérapeutiques, et pronostiques de cette tumeur.

L'âge moyen de survenue est de 52 ans

Les signes d'appels cliniques étaient surtout dominés par l'augmentation du volume abdominal , et les algies pelviennes et les métrorragies.

Toutes les patientes avaient une tumeur unilatérale dont la taille allait de 7cm à 17cm.

L'échographie pelvienne a été réalisée chez toutes les patientes qui a objectivé une tumeur ovarienne droite chez cinq patientes et une tumeur ovarienne gauche chez deux patientes

L'IRM a été réalisée chez toutes les patientes qui a objectivé en T1 un remaniement hémorragique chez cinq patientes et en T2 un aspect spongieux chez cinq patientes

L'œstradiol (élevé chez 07 patientes) et l'hormone anti-mullerienne(positive chez 05 patientes) sont les marqueurs les plus demandés dans notre série.

L'étude anatomo-pathologique a montré 7 cas de type adulte

Le traitement radical a été adopté chez six patientes .

Une seule patiente a bénéficié d'une ovariectomie unilatérale et qui a présenté une récurrence, et chez qui un traitement radical a été fait après un an.

Toute nos patientes ont bénéficié du protocole de chimiothérapie BEP:
CISPLATINE, ETOPOSIDE, BLEOMYCINE

Aucune patiente n'a présentée de complication per-opératoire

Une seule patiente a présentée une complication postopératoire qui est une
infection génitale

L'évolution de six cas étaient favorable

Une seule patiente a présenté une récurrence et qui est morte après trois ans

Abstract :

Ovarian granulosa tumors are malignant tumors belonging to the group of tumors of the sex cords and stroma.

Our study is retrospective and concerned 07 cases of ovarian granulosa tumor, collected from the Gynecology Department of the Meknes military hospital during a period of 10 years from January 2009 to December 2019.

It's goal is to study the clinical, radiological, histological, therapeutic, and prognostic features of this tumor.

The average age of onset is 52 years Clinical signs were mainly dominated by increased abdominal volume, and pelvic pain and bleeding.

All patients had unilateral tumors ranging in size from 7cm to 17cm Pelvic ultrasound was performed in all patients who demonstrated a right ovarian tumor in five patients and a left ovarian tumor in two patients.

The MRI was performed in all patients who demonstrated in T1 a hemorrhagic change in five patients and in T2 a spongy appearance in five patients.

Estradiol (elevated in 07 patients) and anti-mulleriane hormone (positive in 05 patients) are the most requested markers in our series.

The anatomo-pathological study showed 7 adult-type cases.

The radical treatment was adopted in six patients. Only one patient underwent unilateral oophorectomy and presented with recurrence, and in whom radical treatment was performed after one year.

All our patients have benefited from the BEP chemotherapy protocol: CISPLATINE, ETOPOSIDE, BLEOMYCINE.

No patient presented with an intraoperative complication .

Only one patient presented with a postoperative complication which is a genital infection .

The outcome of six cases was favorable

Only one patient had a recurrence and died after three years

ملخص:

أورام المبيض الحبيبية هي أورام خبيثة تنتمي إلى مجموعة أورام الحبال الجنسية والسدى. دراستنا بأثر رجعي وتعلق بـ 07 حالات من ورم حبيبي المبيض ، تم جمعها من قسم أمراض النساء في مستشفى مكناس العسكري خلال فترة 10 سنوات من يناير 2009 إلى ديسمبر 2019. هدفها هو دراسة السمات السريرية والإشعاعية والنسجية والعلاجية والإنذارية لهذا الورم. متوسط عمر ظهور المرض هو 52 سنة. سادت العلامات السريرية بشكل رئيسي من خلال زيادة حجم البطن وآلام الحوض والنزيف. كان لدى جميع المرضى أورام من جانب واحد يتراوح حجمها من 7 سم إلى 17 سم. تم إجراء الموجات فوق الصوتية على الحوض لجميع المرضى الذين أظهروا ورمًا في المبيض الأيمن في خمسة مرضى وورم المبيض الأيسر في مريضين. تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي لجميع المرضى الذين أظهروا في T1 تغيرًا نزيقيًا في خمسة مرضى وفي T2 مظهر إسفنجي في خمسة مرضى. استراديول (مرتفع في 07 مريضًا) وهرمون مضاد مولرين (إيجابي في 05 مريضًا) هما أكثر العلامات طلبًا في سلسلتنا. أظهرت الدراسة التشريحية المرضية 7 حالات من نوع البالغين. تم اعتماد العلاج الجذري في ستة مرضى. خضع مريض واحد فقط لعملية استئصال المبيض من جانب واحد وتكرار العلاج ، وتم إجراء علاج جذري له بعد عام واحد. استفاد جميع مرضانا من بروتوكول العلاج الكيميائي BLEOMYCINE ،ETOPOSIDE ،BEP: CISPLATINE لم يظهر أي مريض مع مضاعفات أثناء العملية تعرض مريض واحد فقط لمضاعفات ما بعد الجراحة وهي التهاب الأعضاء التناسلية وكانت نتيجة ست قضايا مواتية.

BIBLIOGRAPHIE

1. R.A. Rey, C. Lhommé, I. Marcillac **Anti-mullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol**
Am J Obstet Gynecol, 174 (1996), pp. 958–965
2. Hartmann LC, Young RH, Podratz KC. Ovarien sex cord–stromal tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 36: p. 1075–93.
3. Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V. Tumeur à cellules de la granulosa : revue de la littérature. Bull Cancer 2000; 87: 709–14
4. F.F. Lauszus, A.C. Petersen, J. Greisen, A. Jakobsen **Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease**
Gynecol Oncol, 81 (2001), pp. 456–460
5. Boyce EA, Costaggini I, VitonisVA, FeltmateC, Muto M, Berkowitz R et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: A case–control study. Gynecologic Oncology 2009; 115: 221–5
6. S. EllouzeP P, S. Krichen–MakniP P, K. TrabelsiP P, L. AyadiP P, A. SellamiP P, A. KhabirP P, et alP P. PLaboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique, CHU Habib–Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie. Service de Gynécologie–Obstétrique, CHU Hédi–Chaker, Sfax, Tunisie 2006.
7. Brandon–Luke L. Seagle , Phoebe Ann, Sharlay Butler, Shohreh Shahabi **Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study** Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Prentice Women's Hospital, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, United States 2017.

- 8 . Fox H, Agkawamb K, Langlemyd 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.
- 9 . L.-E. Rebstock a,* , L. Leufflen a, A. Leroux b, V. Harter c, J.-L. Verhaeghe a, F. Marchal a,dGranulosa cell tumor of the ovary: Retrospective study of 17 cases
Departement de chirurgie oncologique, institut de cancerologie de Lorraine, CRAN, UMR 7039, universite de Lorraine, CNRS, 6, avenue de Bourgogne, CS 30519, 54519 Vandoeuvre-le`s-Nancy cedex, France 2013.
- 10 . 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.
- 11 . 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.
- 12 . 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.
- 13 . Fujimoto T, Sakuraji N, Okuyama K, et al. Histopathological prognostic factors of the adult granulosa cell tumors of the ovary. *Act Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1069–74.
- 14 . 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.
- 15 . alaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 447–52.

- 16 . Piura B, Nemet D, Yanai-inbar I, Cohen Y, Glezerman. Granulosa cell tumor of the ovary: A study of 18 cases. J Surg Oncology 1994, 55: 71-7.
17. 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.
- 18 . 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.
- 19 Willemsen W, Kruitwagen R. Ovarien stimulation and granulosa cell tumor. Lancet 1993; 341: 986-8.
- 20 Shumer ST, Canistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clinical Oncol 2003; 21: 1180-9
- 21 Stevensa A, Brownb J, Zanderc S, Beversb W, M David. Adult granulosa cell tumors of the ovary in two first-degree relatives. Gynecologic Oncology 2005; 58: 502-5.
- 22 Sohrab P, Köbel M, Senz J. Mutation of FOXL2 in Granulosa-Cell Tumors of the Ovary. N Engl J Med 2009;360:2719-29
- 23 Köbel M, Blake Gilks C and Huntsman G. Adult-Type Granulosa Cell Tumors and FOXL2 Mutation. Cancer Res 2009; 69: 9160-2.
- 24 fuji SP, K obel M, Senz J et al. N Engl J Med 2009;360(26):2719-29.
- 25 Jamieson S, Fuller PJ. EndocrRev2012;33(1):109-44.
- 26 bahssain H, Kairouani M, Gherman R, M'Rabti H. Granulosa cell tumor of the ovary and antecedent of adjuvant tamoxifen use for breast cancer. World Journal of Surgical Oncology 2010; 8: 67-9.
- 27 E. Bompas, G. Freyer, D. Vitrey, V. Trillet-Lenoir **Granulosa cell tumour: review of the literature**
Bull Cancer, 87 (2000), pp. 709-714

- 28 S.P. Shah, M. Kobel, J. Senz **Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary**
N Engl J Med, 360 (2009), pp. 2719–2729
- 29 N. Kalfa, R.A. Veitia, B.A. Benayoun, B. Boizet-Bonhoure, C. Sultan **The new molecular biology of granulosa cell tumors of the ovary**
Genome Med, 1 (2009), p. 81
- 30 N.J. Yoo, M.S. Kim, S.H. Lee **Expression and mutation analyses of Fas, FLIP and Bcl-2 in granulosa cell tumor of ovary**
Tumori, 98 (2012), p. 118e
121e
- 31 S.L. Ala-Fossi, J. Mäenpää, R. Aine, P. Koivisto, A.M. Koivisto, R. Punnonen **Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors**
Gynecol Oncol, 66 (1997), pp. 475–479
- 32 D. Pectasides, E. Pectasides, A. Psyrri **Granulosa cell tumor of the ovary**
Cancer Treat Rev, 34 (2008), pp. 1–12
- 33 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
- 34 Disaia PJ, Creasman WT. Clin Gynecol Oncol 4 th Ed, Mosby, St-Louis, USA. 1993
- 35 Lansac J, Bonnamy L. Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2000.
- 36 El idrissi F, Ounejma S, Zeraiidi 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.

- 37 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
38. Rouzier R, Legoff S. Masses ovariennes : démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes. *EMC* 2007; 3: 1217-30.
- 39 Sun Ho Kim, Seung Hyup Kim. Granulosa cell tumor of the ovary: Common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Computer Assisted Tomography* 2002; 26: 756-61.
- 40 Gittleman A M, Price A P, Coren C, Akhatar, M, Donovan V, Katz D.S *Radiology-Pathology Conference Juvenile granulosa cell tumor.* *Journal of Clinical Imaging.* 2003,27:221-224.
- 41 Tinsley Schumer S, Cannistra A. Granulosa Cell Tumor Of the ovary. *Journal of Clinical Oncology.* 2003,21, 6, 11, 1180-1189
- 42 Sharony R, Aviram R, Fishman A et al. Granulosa cell tumors of the ovary ; do they have any unique. Ultrasonographic and color Doppler Flow features . *Int J Gynecol Cancer.* 2001; 11 ; 229 -233
- 43 Stuart, Dawson. Update of granulosa cell tumours of the ovary. *Curr opin Obstet gynecol.* 2003,15,1,33-37.
- 44 I. Millet a,*, G. Rathatb, H. Perrochiac, D. Hoaa, S. Mériageauda, F. Curros-Doyona, P. Taourela Aspect en imagerie des tumeurs de la granulosa del'ovaire. *Journal de radiologie* (2011) 92, 236—242.
- 45 Ardaens Y, Coquel P. Imagerie des kystes et des tumeurs de l'ovaire. *EMC, Gynécologie,* 680-A29, 2000, 13P
- 46 Gittleman A M, Price A P, Coren C, Akhatar, M, Donovan V, Katz D.S *Radiology-Pathology Conference Juvenile granulosa cell tumor.* *Journal of Clinical Imaging.* 2003,27:221-224.

- 47 Tinsley Schumer S, Cannistra A. Granulosa Cell Tumor Of the ovary. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, 21, 6, 11, 1180–1189
- 48 Stuart, Dawson. Update of granulosa cell tumours of the ovary. *Curr opin Obstet gynecol*. 2003, 15, 1, 33–37.
- 49 D. Pectasides, E. Pectasides, A. Psyrri **Granulosa cell tumor of the ovary**
Cancer Treat Rev, 34 (2008), pp. 1–12
- 50 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.
- 51 M.M. Thrall, P. Paley, E. Pizer, R. Garcia, B.A. Goff **Patterns of spread and recurrence of sex cord–stromal tumors of the ovary**
Gynecol Oncol, 122 (2011), pp. 242–245
- 52 J.Y. Park, K.L. Jin, D.Y. Kim **Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary**
Gynecol Oncol, 125 (2012), pp. 80–86
- 53 Gavin CE, Stuart, Lesa M, Dawson. Update on granulosa cell tumors of the ovary. *Gynec Oncol Path* 2003; 15: 33–7.
- 54 Rouzier R, Legoff S. Masses ovariennes : démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes. *EMC* 2007; 3: 1217–30.
- 55 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
- 56 A.J. Jacobs, G. Deppe, C.J. Cohen **Combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumor with *cis*-platinum and doxorubicin**
Gynecol Oncol, 14 (1982), pp. 294–297

- 57 H.D. Homesley, B.N. Bundy, J.A. Hurteau, L.M. Roth **Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study**
Gynecol Oncol, 72 (1999), pp. 131–137
- 58 J. Sehouli, F.S. Drescher, A. Mustea **Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients**
Anticancer Res, 24 (2004), pp. 1223–1229
- 59 J. Hauspy, M.E. Beiner, I. Harley **Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary**
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 79 (2011), pp. 770–774
- 60 J. Rzepka, M. Kuc-Rajca, K. Zalewski, A. Dańska-Bidzińska, M. Bidziński **Long-term outcome analysis in the treatment of granulosa cell tumors**
Ginekol Pol, 83 (2012), pp. 505–510
- 61 Y. Taira, M. Hirakawa, C. Nagayama, K. Ikemiyagi, T. Touma, M. Tokashiki **Successful treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary by palliative radiotherapy**
J Obstet Gynaecol Res, 38 (2012), pp. 461–465
- 62 P. Savage, D. Constenla, C. Fisher **Granulosa cell tumors of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease**
Clin Oncol, 10 (1998), pp. 242–245
- 63 A. Fishman, A.P. Kudelka, D. Tresukosol **Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor**
J Reprod Med, 41 (1996), pp. 393–396
- 64 S.A. Freeman, S.C. Modesitt **Anastrozole therapy in recurrent ovarian adult granulosa cell tumors: a report of 2 cases**
Gynecol Oncol, 103 (2006), pp. 755–758

- 65 J. Korach, T. Perri, M. Beiner **Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors**
Int J Gynecol Cancer, 19 (2009), pp. 830–833
- 66 M.M. Alhilli, H.J. Long, K.C. Podratz, J.N. Bakkum–Gamez **Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature**
J Obstet Gynaecol Res, 38 (2012), pp. 340–344
- 67 P.E. Schwartz, N. MacLusky, F. Naftolin, A. Eisenfeld **Tamoxifen–induced increase in cytosol progesterin receptor levels in a case of metastatic endometrial cancer**
Gynecol Oncol, 16 (1983), pp. 41–48
- 68 S.T. Malik, M.L. Slevin **Medroxyprogesterone acetate (MPA) in advanced granulosa cell tumours of the ovary—a new therapeutic approach?**
Br J Cancer, 63 (1991), pp. 410–411
- 69 E. Briasoulis, V. Karavasilis, N. Pavlidis **Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary**
Ann Oncol, 8 (1997), pp. 811–812
- 70 M. Schmidt, U. Kammerer, S. Segerer **Glucose metabolism and angiogenesis in granulosa cell tumors of the ovary: activation of Akt, expression of M2PK, TKTL1 and VEGF**
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 139 (2008), pp. 72–78
- 71 J. Brown, M.T. Deavers, A.M. Nick, L. Milojevic, D. Gershenson, A. Sood **Vascular endothelial growth factor overexpression and angiogenesis are prevalent and predict clinical outcome in sex cord–stromal ovarian tumors**
Gynecol Oncol, 112 (2009), p. S95
- 72 X. Tao, A.K. Sood, M.T. Deavers **Anti–angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors**
Gynecol Oncol, 114 (2009), pp. 431–436

- 73 N.I. Barrena Medel, T.J. Herzog, J.D. Wright, S.N. Lewin **Neoadjuvant bevacizumab in a granulosa cell tumor of the ovary: a case report**
Anticancer Res, 30 (2010), pp. 4767–4768
- 74 R.P. Rocconi, K.S. Matthews, K.J. Kimball, M.G. Conner, A.C. Baker, M.N. Barnes **Expression of c-kit and platelet-derived growth factor receptors in ovarian granulosa cell tumors**
Reprod Sci, 15 (2008), pp. 673–677
- 75 F. Raspagliesi, F. Martinelli, B. Grijuela, V. Guadalupi **Third-line chemotherapy with tyrosine kinase inhibitor (imatinib mesylate) in recurrent ovarian granulosa cell tumor: case report**
J Obstet Gynaecol Res, 37 (2011), pp. 1864–1867
- 76 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.
- 75 C. Rico, M.N. Laguë, P. Lefèvre **Pharmacological targeting of mammalian target of rapamycin inhibits ovarian granulosa cell tumor growth**
Carcinogenesis, 33 (2012), pp. 2283–2292
- 76 Norris HJ, Taylor HB. Prognosis of granulosa–theca cell tumors of the ovary. Cancer 1968; 21: 255–63.
- 77 Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. J Clin Oncol 1988; 6: 990–5.
- 78 Freitag P, Janousek M, Jancarkova N. Granulosa cell tumor clinical group and literature review. Ceska Gynecol 2000; 65: 163–6.
- 78 L. Wu, W. Zhang, L. Li **Prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary**
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 35 (2000), pp. 673–676

- 79 A. Ayhan, M.C. Salman, M. Velipasaoglu, M. Sakinci, K. Yuce **Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases**
J Gynecol Oncol, 20 (2009), pp. 158–163
- 80 S.T. Schumer, S.A. Cannistra **Granulosa cell tumor of the ovary**
J Clin Oncol, 21 (2003), pp. 1180–1189
(Review)
- 81 P. Geetha, M.K. Nair **Granulosa cell tumours of the ovary**
Aust N Z J Obstet Gynaecol, 50 (2010), pp. 216–220
- 82 Observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques. http://www.ovaire-rare.org/TMRG/medecin/accueil_medecin.aspx



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵓⵎⴰⵏ ⵉⵙⵉ ⵙⵉⵎⴰⵎ ⵇⵏ ⵇⵉⵏ ⵇⵉⵏ ⵇⵉⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵓⵎⴰⵏ ⵉⵙⵉ ⵙⵉⵎⴰⵎ ⵇⵏ ⵇⵉⵏ ⵇⵉⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/031

سنة 2021

أورام المبيض الحبيبية (بصدد 07 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/15

من طرف

السيد أشرف ميلودي

المزداد في 1996/07/16 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأورام الحبيبية - مبيض - بالغ - شاب

اللجنة

السيد عمر بوقايدى لغزاوي الرئيس والمشرف
أستاذ مبرز في علم التوليد وأمراض النساء
السيد عزيز بازين
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
السيد حسن أولغزال
أستاذ مبرز في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحولات الغدائية
السيد أمين المقدم
أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش