



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 065

**Aspect épidémiologique et anatomopathologique
des tumeurs de la granulosa de l'ovaire: Expérience
du service anatomie pathologie du CHU
Mohammed VI de Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/05/2021

PAR

Mr. Salim EL MEJJAD

Né le 25 Février 1994 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS—CLÉS

Tumeur de la granulosa - Ovaire - Anatomie pathologique

JURY

M^{me}. M. KHOUCHANI

Professeur de Radiothérapie

PRESIDENT

M. A. FAKHRI

Professeur d'Anatomie-Pathologie

RAPPORTEUR

M^{me}. A. BASSIR

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

M^{me}. F. E. HAZMIRI

Professeur d'Histologie-Embryologie Cytogénétique

} **JURY**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي
إِنِّي تَوَكَّلْتُ عَلَىكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

سورة الاحقاف، الآية: 15



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité. Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILLOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



DEDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements
et ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse..

الله أكبر

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

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE Firdaous Latifa

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu as toujours été à mes côtés et tu as su m'épauler durant toute épreuve. Jamais je n'oublierais tes conseils, tes sacrifices et tes prières qui m'ont été d'un soutien inestimable durant mon parcours et tout au long de ma vie, je t'en remercie profondément.

*En ce jour mémorable, au temps pour moi que pour toi, je te dédie ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime
Puisse Dieu tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie.*

A MON TRÈS CHER PÈRE El mejjad Abdelkamel

Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude et reconnaissance. J'admire ta patience inépuisable, ta compréhension et ton encouragement qui m'ont été d'un immense soutien.

je te dois ma réussite

je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain

Je continuerais à faire de mon mieux pour mériter ta fierté en espérant ne jamais te décevoir.

Que Dieu tout puissant te préserve, t'accorde santé et bonheur et te protège de tout mal.

A ma chère belle-sœur Rabiaa Sakhi

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et bien-être.

Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher frère Soufiane, et A ma très chère sœur Loubna

Vous étiez toujours là quelque part à mes côtés.

Je tiens à vous exprimer aujourd'hui mon profond amour et ma reconnaissance.

Puisse Dieu nous garder toujours solidaires et unis.

A mon cher beau-frère Ayoub, et ma chère belle-sœur Kenza

Je vous considère comme mes propres frères.

Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements et votre aide.

A ma chère nièce Lyna, et mes chers neveux Yaniss et Layt

Je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.

Que Dieu tout puissant vous garde pour vos parents.

A la mémoire de mes grands-parents paternels et mon grand-père

maternel, A mon cher oncle paternel Rachid

J'aurais tant aimé que vous soyez là auprès de nous.

Vous êtes toujours dans mon esprit et mon cœur.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et de vous accueillir dans son saint paradis.

A toute la famille El mejjad, A toute la famille Firdaous, A mes chers

oncles, A mes chères tantes et A mes chers cousins et cousines

Votre aide, votre ingéniosité, votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Vous tous, aussi aimants qu'aimables, je vous offre ce travail qui est le vôtre avant d'être le mien

A ma chère grand-mère maternelle, Zhor

*Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de
formuler dans tes prières.*

Que Dieu te préserve et te procure longue vie et santé.

A tous mes amis

Je prie Dieu pour que notre amitié soit éternelle.

Trouvez dans ce travail, mon estime et mon respect.

*A toute l'équipe du service d'Anatomie-Pathologie du CHU Med VI de
Marrakech*

*A tous mes enseignants de primaire, secondaire et de la faculté de
médecine*

A tous les collègues de classe et de stages hospitaliers.

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement
de citer.*



REMERCIEMENTS



A notre maître et Présidente de thèse :

Mme KHOUCANI Mouna

*Professeur et chef de service de la Radiothérapie au CHU Mohammed VI
de Marrakech.*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger et présider ce travail de thèse et nous espérons être à la hauteur.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la
modestie qui émanent de votre personne.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde gratitude
et notre haute estime.*

A mon maître et Rapporteur de thèse:

Mr Anass FAKHRI

*Professeur d'Anatomie Pathologie au
CHU Mohammed VI de Marrakech.*

*C'est avec grand plaisir et indicible honneur que je me suis adressé à
vous dans le but de bénéficier de votre encadrement. J'espère être la
hauteur de la confiance que vous m'avez faite en me confiant ce
travail de thèse.*

*Permettez-moi de vous remercier pour la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail, pour le temps
que vous m'avez octroyé en dépit de vos responsabilités et engagements.*

*Force est de reconnaître cher professeur que votre modestie, vos
qualités humaines jointes à votre compétence et vos qualités
d'enseignants font de vous un exemple à suivre.*

*A notre maître et juge de thèse : Mme BASSIR Ahlam
Professeur de Gynécologie obstétrique au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.
Nous admirons vos qualités techniques et humaines, votre modestie et
votre enseignement clair et précis que nous avons eu l'occasion
d'apprécier lors de notre formation en temps qu'externe.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse : Mme HAZMIRI Fatima Ezzahra
Professeur d'Histologie Embryologie Cytogénétique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en
acceptant de juger notre travail.
Que votre sérieux, votre compétence et votre rigueur au travail soient
pour nous un exemple à suivre.
Veuillez accepter, professeur, nos sincères remerciements et notre
profond respect.*



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	3
I. Type de l'étude	4
II. Critères d'inclusions	4
III. Collecte de données	4
IV. Fiche d'exploitation	4
V. Techniques histologiques	5
1. Etude macroscopique	5
2. Etude microscopique	5
VI. Considérations éthiques	5
RÉSULTATS	6
I. Epidémiologie	7
1. Fréquence	7
2. Age	8
3. Statut hormonal	9
II. Circonstances de découverte	9
III. Résultats anatomopathologiques	10
1. Type de prélèvement	10
2. Type histologique	11
3. Localisation de la tumeur	12
4. Taille de la tumeur	13
5. Aspect macroscopique	14
6. Association à une pathologie de l'endomètre ou du col	15
7. Exploration de l'ovaire controlatéral	16
8. Prélèvement épiploïque	17
9. Biopsie péritonéale et prélèvements du liquide péritonéal	17
10. Immunohistochimie	19
11. Microscopie	20
DISCUSSION	28
I. Rappel	29
1. Rappel anatomique	29
2. Rappel histologique	34
3. Rappel physiologique	42
4. Classification	44
II. Définition	50
III. Epidémiologie	51
1. Fréquence	51
2. Age	52
3. Facteurs de risques	53
IV. Circonstances de découverte	55
1. Tumeur de la granulosa adulte	55

2. Tumeur de la granulosa juvénile	58
V. Associations particulières	58
1. Pathologies de l'endomètre	59
2. Cancer du sein	59
3. Syndrome de demons-meigs	60
4. Syndrome de mafucci et maladie d'ollier	60
5. Association avec la grossesse	61
6. Chez l'enfant	61
VI. Examens paracliniques	61
1. Imagerie	62
2. Marqueurs tumoraux	67
VII. Anatomopathologie	70
1. Macroscopie	70
2. Microscopie	74
3. Immunohistochimie	83
4. Biologie moléculaire	86
VIII. Diagnostic différentiel	87
1. Carcinome indifférencié	87
2. Carcinome à petites cellules de type hypercalcémiant	87
3. Sarcome du stroma endométrial:	88
2. Tumeurs stromales : fibromes et thécomes :	88
1. Adénocarcinome endométrial :	89
2. Tumeur carcinoïde :	89
3. Tumeurs de Leydig et de Sertoli :	89
8. Autres :	90
IX. Prise en charge	90
1. Moyens	90
2. Indications	91
X. Evolution et pronostic	97
1. La survie	97
2. La récurrence	97
3. Facteurs pronostiques	98
XI. Surveillance	105
CONCLUSION	107
RESUMES	109
ANNEXES	116
BIBLIOGRAPHIE	120



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ADP	: Adénopathie.
AEG	: Altération de l'état général.
AMH	: Hormone anti-mullérienne
ARN	: Acide ribonucléique.
Bcl-2	: B-cell lymphoma-2
BRCA1	: BReast-Cancer 1
BRCA2	: BReast-Cancer 2
CA 125	: Carbohydrate antigen
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
CK	: Cytokératine
c-myc	: C-myelocytomatosis oncogene product
EMA	: Antigène membranaire épithélial
ERBB	: Erythroblastic oncogene B
FAS	: Fas Cell Surface Death Receptor
FIGO	: Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.
FOXL2	: Forkhead box L2
FSH	: Hormone Folliculo-Stimulante.
GCT	: Granulosa cell tumor
GEU	: Grossesse extra-utérine
GnRH	: Gonadotrophin Releasing Hormone
HPF	: High Power Field
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IHC	: Immunohistochimie.
L	: Vertèbre lombaire.
LH	: Luteinizing hormone.
LHRH	: Luteinizing-hormone-releasing hormone.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PAS : Periodic Acid Schiff

P53/TP53 : Tumor protein 53

RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire

SSE : Sarcome du stroma endométrial

TDM : Tomodensitométrie

TGO : Tumeur de la granulosa de l'ovaire.

VCI : Veine cave inférieure.

WT1 : Wilm's tumor

WHO : World Health Organisation



INTRODUCTION



Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire sont des tumeurs ovariennes malignes qui font partie du groupe des tumeurs du stroma et des cordons sexuels [1].

On leur distingue deux formes histologiques :

- ✓ La forme adulte: (95%) La plus fréquente des tumeurs du stroma et des cordons sexuels, elle représente à peu près 1% de l'ensemble des tumeurs ovariennes et concerne le plus souvent les femmes en péri-ménopause. Elle est composée de cellules de la granulosa de prolifération d'architecture variable, en combinaison avec une population variable de fibroblastes ou de cellules de la thèque [1].
- ✓ La forme juvénile: (5%) Survient à un âge plus jeune, généralement avant 30 ans, elle est composée de cellules de la granulosa d'apparence primitive qui prolifèrent selon une architecture solide ou folliculaire [1].
- ✓ Les manifestations cliniques des TGO sont dominées par le :
- ✓ Syndrome tumoral avec douleurs et distension abdomino-pelvienne [1].
- ✓ Syndrome endocrinien se manifestant par des signes d'hyperœstrogénie [1]

Le diagnostic des TGO est anatomopathologique et repose sur l'aspect morphologique, associé à des marqueurs tumoraux spécifiques et parfois complété par l'immunohistochimie [1] [2] [3].

Le pronostic des TGO varie en fonction de plusieurs paramètres dont le plus important est le stade (FIGO).

Nous rapportons 9 cas de TGO colligés au service d'Anatomie Pathologie de l'hôpital Arrazi, CHU MOHAMMED VI de Marrakech durant une période de 10 ans allant de janvier 2010 à décembre 2019.

Le but de ce travail est :

- Analyser l'aspect épidémiologique des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.
- Etudier leurs caractéristiques anatomopathologiques.



MATÉRIELS
ET
MÉTODES



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 9 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire menée au service d'Anatomie Pathologie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech et étalée sur une période de 10 ans, allant de janvier 2010 à décembre 2019.

II. Critères d'inclusions :

Toutes les tumeurs de la granulosa de l'ovaire adultes et juvéniles confirmées histologiquement.

III. Collecte de données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté :

- ✓ Les registres d'enregistrement des pièces opératoires ou des biopsies;
- ✓ Les fiches d'admissions;
- ✓ Les comptes rendus anatomopathologiques des pièces opératoires ou des biopsies.

IV. Fiche d'exploitation (Annexe1) :

Notre étude s'est basée sur l'analyse :

- ✓ Du profil épidémiologique des patientes : L'âge, le statut hormonal.
- ✓ Des circonstances de découverte.
- ✓ De la localisation de la tumeur.
- ✓ Du type histologique.
- ✓ De l'aspect macroscopique.
- ✓ De l'aspect microscopique.

- ✓ De l'association aux pathologies endométriales.
- ✓ Des biopsies complémentaires et prélèvements du liquide péritonéal.
- ✓ Des résultats de l'immunohistochimie.

V. Techniques histologiques :

1. Etude macroscopique :

Les pièces sont pesées mesurées et décrites : Présence de structures solides, kystiques, présence de végétations endo ou exo kystiques, contenu, présence de nécrose.

2. Etude microscopique :

Les prélèvements sont examinés après déshydratation, inclusion en paraffines, coupes de 4 microns et coloration à l'Hématoxyline éosine.

VI. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.



RÉSULTATS

I. Epidémiologie :

1. Fréquence :

Entre Janvier 2010 et décembre 2019, 9 patientes ont été diagnostiquées pour une tumeur de la granulosa de l'ovaire au sein du service d'Anatomie Pathologie de l'hôpital Arrazi, CHU Mohammed VI de Marrakech.

La fréquence annuelle de nouveaux cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire dans notre série varie d'une année à l'autre avec un pic dans l'année 2015 (3 cas, soit 33,33%)

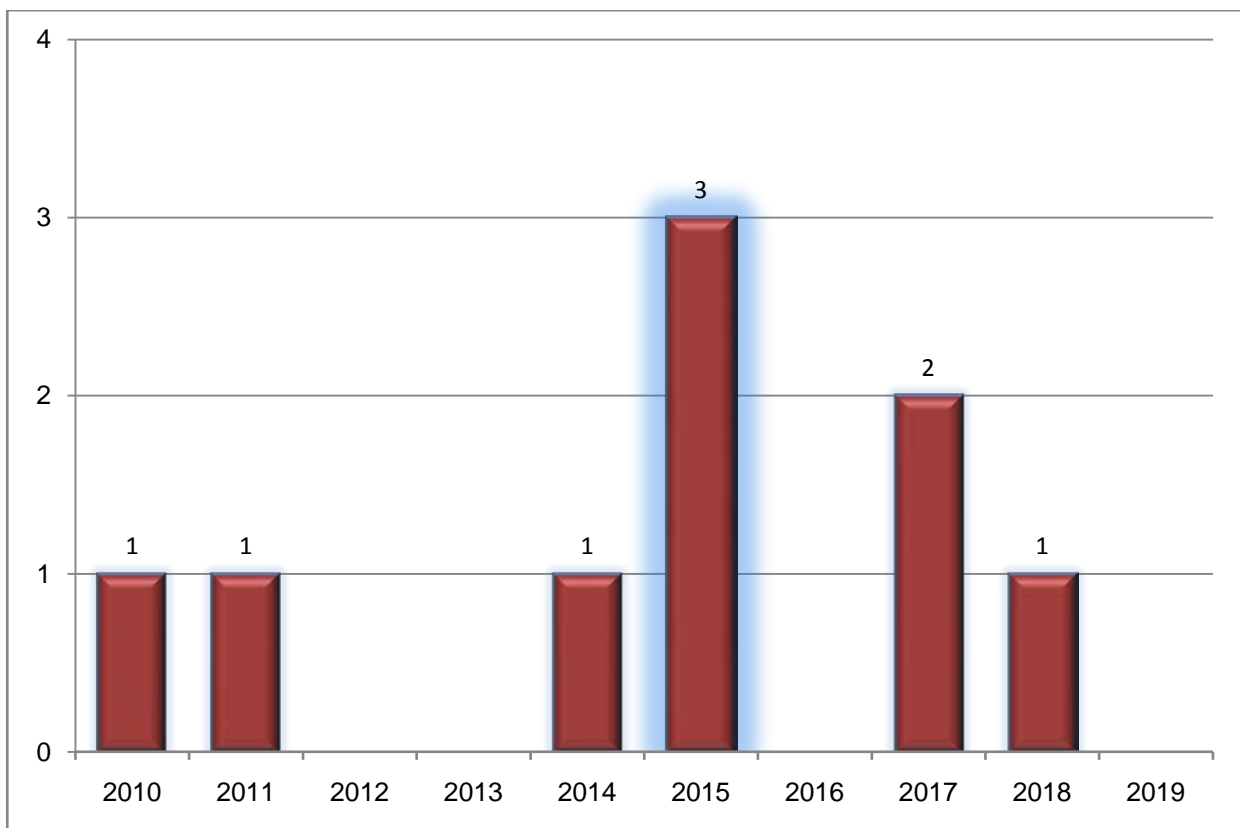


Figure 1 : la fréquence de la tumeur de la granulosa au fil des années.

2. Age :

- ✓ L'âge de nos patientes allait de 29 à 75 ans avec une moyenne d'âge de 57,7 ans.
- ✓ L'âge moyen de survenue de la forme adulte dans notre étude est de : 55,9 ans.
- ✓ L'âge de survenue de la tumeur chez la patiente présentant la forme juvénile était de 72 ans.
- ✓ Le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge entre 50 et 60 ans.
- ✓ Sept de nos patientes avaient un âge supérieur à 50 ans, soit 77,77% et deux patientes avaient un âge inférieur à 50 ans, soit 22,22%.

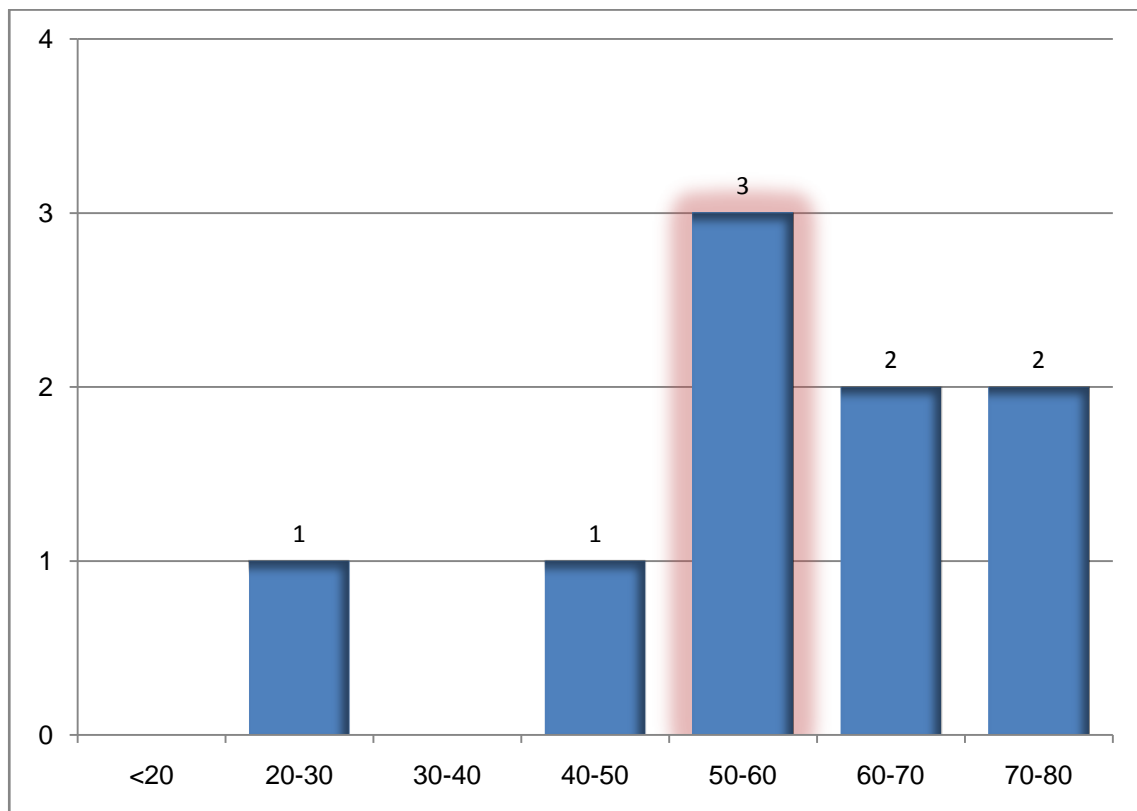


Figure 2 : Répartition des patientes selon l'âge.

3. Statut hormonal :

- ✓ Sept de nos patientes étaient en ménopause, soit 77,77%.
- ✓ Deux patientes étaient en période d'activité génitale, soit 22,22%.
- ✓ Aucun cas pré-pubertaire n'a été relevé dans notre étude.

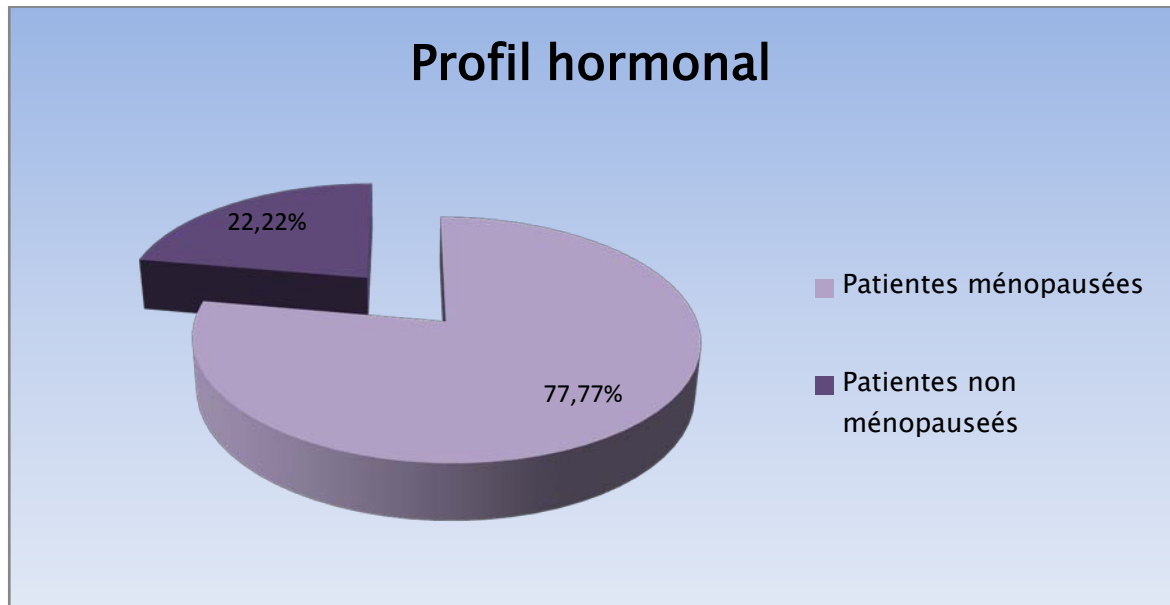


Figure 3 : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

II. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte d'après les renseignements cliniques de nos patientes étaient par ordre de fréquence :

- ✓ Les douleurs abdomino-pelviennes chez 7 patientes, soit 77,77%.
- ✓ La masse abdomino-pelvienne chez 5 patientes, soit 55,55%.
- ✓ Les métrorragies chez 2 de nos patientes, soit 22,22% dont une patiente présentant des métrorragies post ménopausiques.
- ✓ Des signes urinaires à type de dysurie chez une patiente, soit 11,11%.

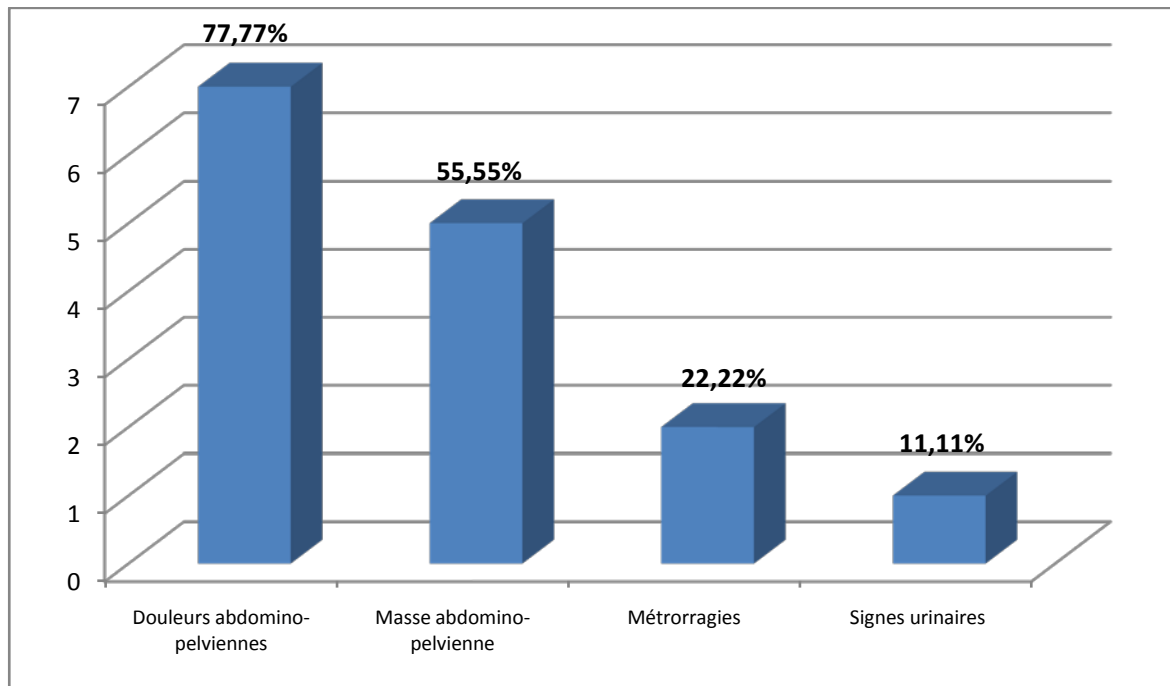


Figure 4: Répartition des malades en fonction des circonstances de découverte.

III. Résultats anatomopathologiques :

1. Type de prélèvement :

Il s'agissait de pièces opératoires chez 8 patientes, soit 88,88% et de biopsie simple chez une seule patiente, soit 11,11%.

Les pièces opératoires reçues sont par ordre de fréquences :

- ✓ Annexectomie : 37,5%
- ✓ HTSCA : 25%
- ✓ Exérèse tumorale : 25%
- ✓ Ovariectomie : 12,5%

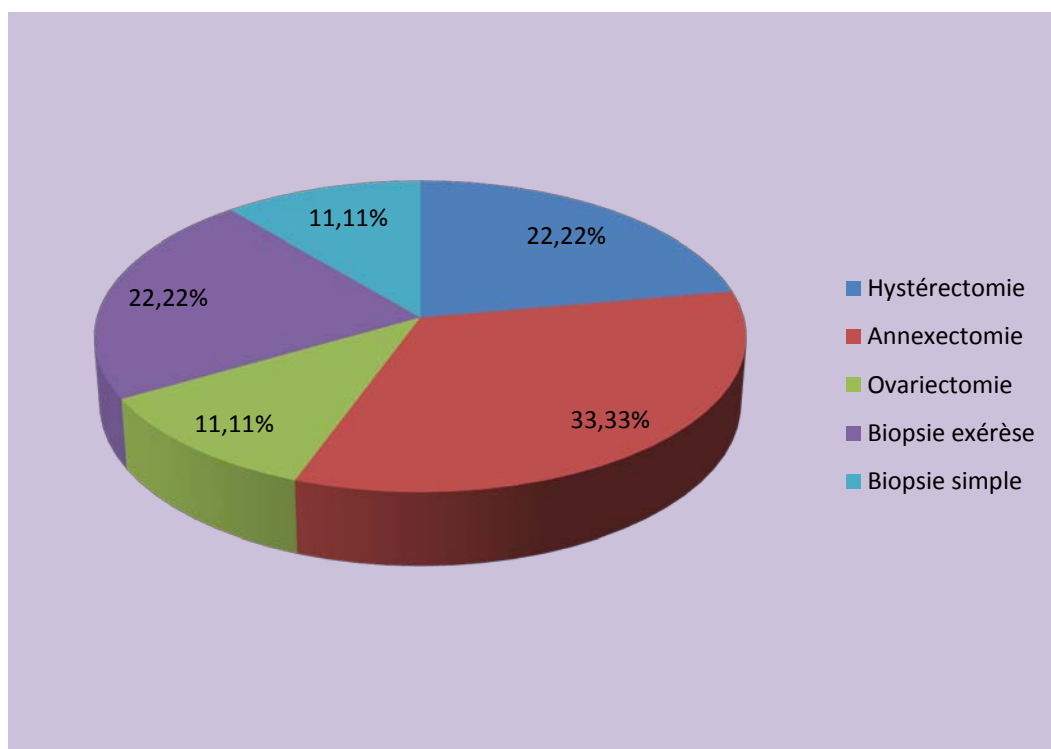


Figure 5 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement.

2. Type histologique :

Huit patientes présentaient une tumeur de la granulosa de type adulte et une patiente présentait une tumeur de la granulosa de type juvénile.

Tableau I : Répartition des patientes en fonction du type histologique.

Type histologique	Nombre de patientes	Pourcentage
Tumeur de la granulosa adulte	8	88,88%
Tumeur de la granulosa juvénile	1	11,11%

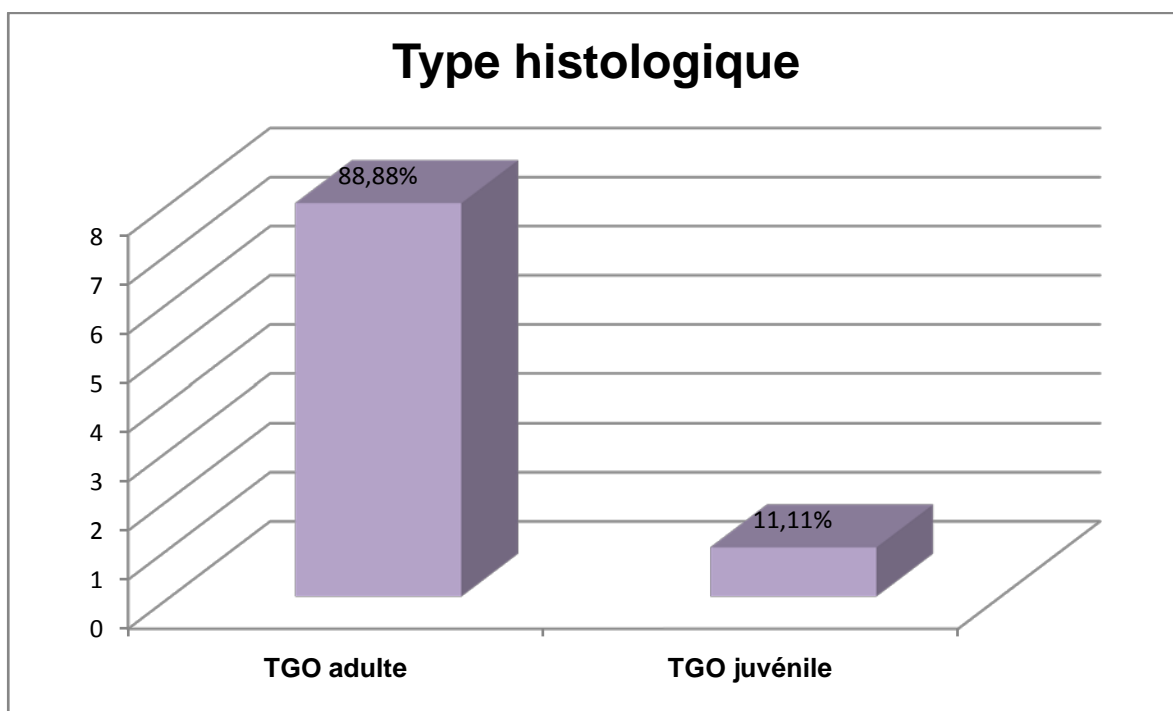


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction du type histologique.

3. Localisation de la tumeur :

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire intéressaient :

- ✓ L'ovaire droit chez 5 de nos patientes, soit 55,55% des cas.
- ✓ L'ovaire gauche chez 4 de nos patientes, soit 44,44% des cas.
- ✓ La localisation bilatérale n'a été notée chez aucune patiente.

Tableau II : Répartition des patientes selon la localisation.

Localisation	Nombre de patientes	Pourcentage
Droit	5	55,55%
Gauche	4	44,44%
Bilatéral	0	0%

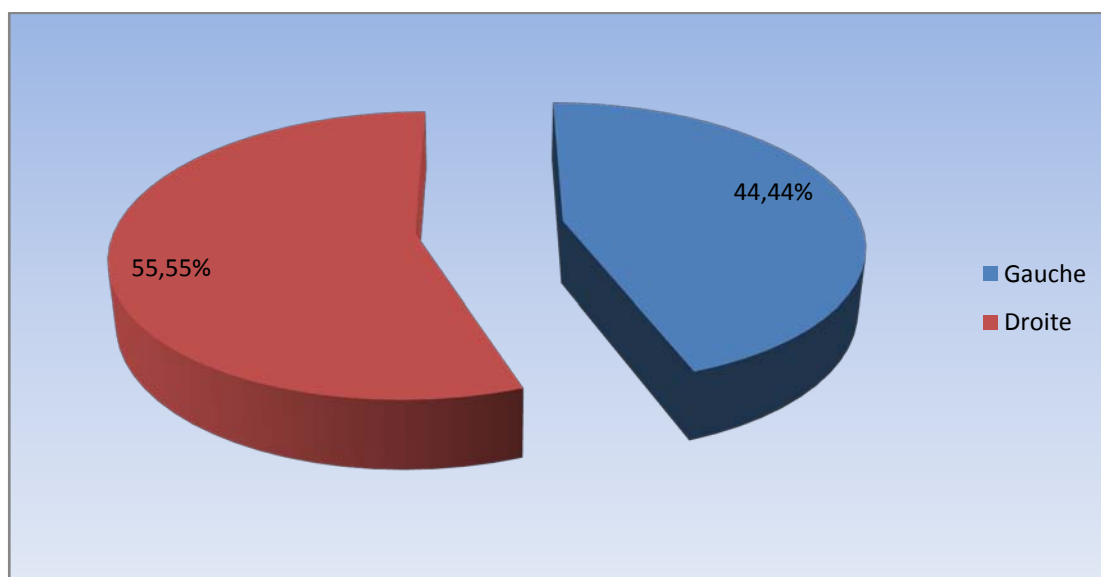


Figure 7: Répartition des patientes selon la localisation.

4. Taille de la tumeur :

Le diamètre des tumeurs de la granulosa de l'ovaire de nos patientes a varié avec des extrêmes allant de 5cm à 45cm avec une moyenne de 18 cm les deux types confondus.

- ✓ La moyenne de taille des TGO adultes était de 17,14 cm.
- ✓ Le diamètre tumoral chez la patiente présentant la forme juvénile était de 24cm.
- ✓ La taille tumorale était inférieure ou égale à 10 cm chez deux patientes, soit 25%, entre 11cm et 20cm chez quatre patientes, soit 50%, et supérieure à 20 cm chez deux patientes, soit 25%.

Tableau III : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale.

Taille de la tumeur	Nombre de patientes	Pourcentage
≤ 10 cm	2	25%
11cm - 20cm	4	50%
> 20cm	2	25%

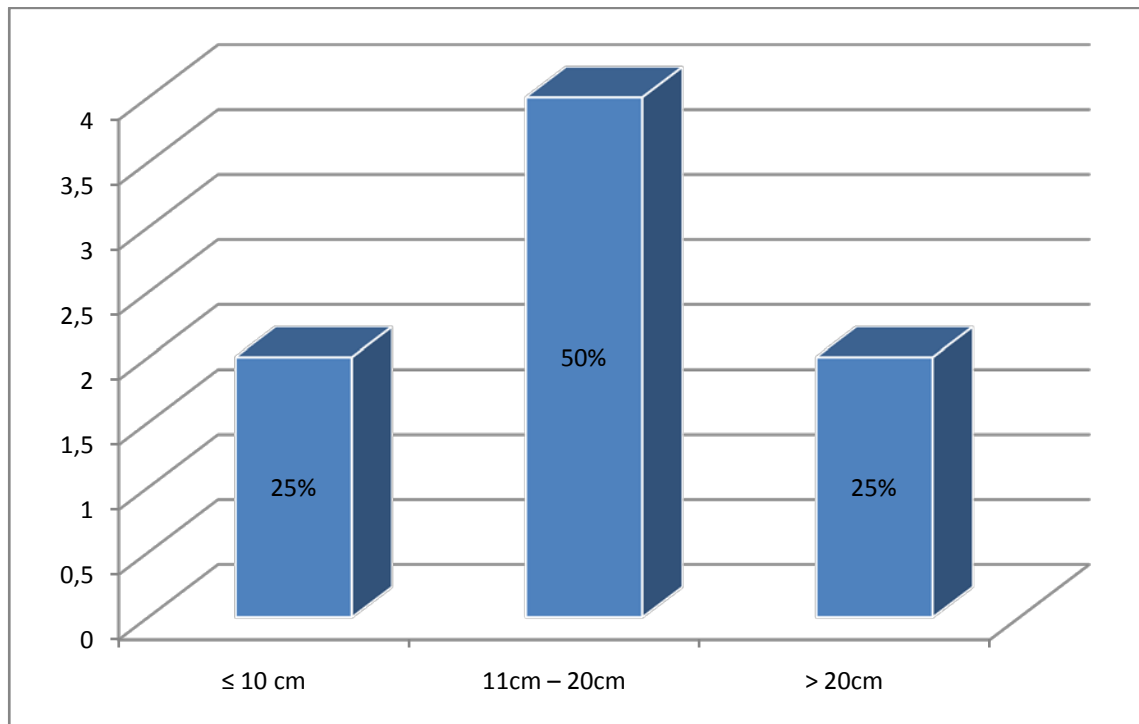


Figure 8 : Répartition des patientes par tranches de la taille tumorale.

5. Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique a été décrit chez 8 patientes, soit 88,88% de nos patientes objectivant :

- ✓ Prédominance de l'aspect solido-kystique retrouvé chez six patientes, soit 75%.
- ✓ Un aspect kystique chez une patiente, soit 12,5%.
- ✓ Un aspect solide sans remaniements kystiques ni hémorragiques chez une patiente, soit 12,5%.
- ✓ Des remaniements hémorragiques ont été observés chez sept patientes, soit 87,5%.
- ✓ Des foyers de nécrose ont été observés macroscopiquement chez trois patientes, soit 37,5%.

Tableau IV : Répartition des patientes en fonction de l'aspect macroscopique.

Aspect macroscopique	Nombre de patientes	Pourcentage
Solido-kystique	6	75%
Kystique	1	12,5%
Solide	1	12,5%
Remaniements hémorragiques	7	87,5%
Foyers de nécrose	3	37,5%

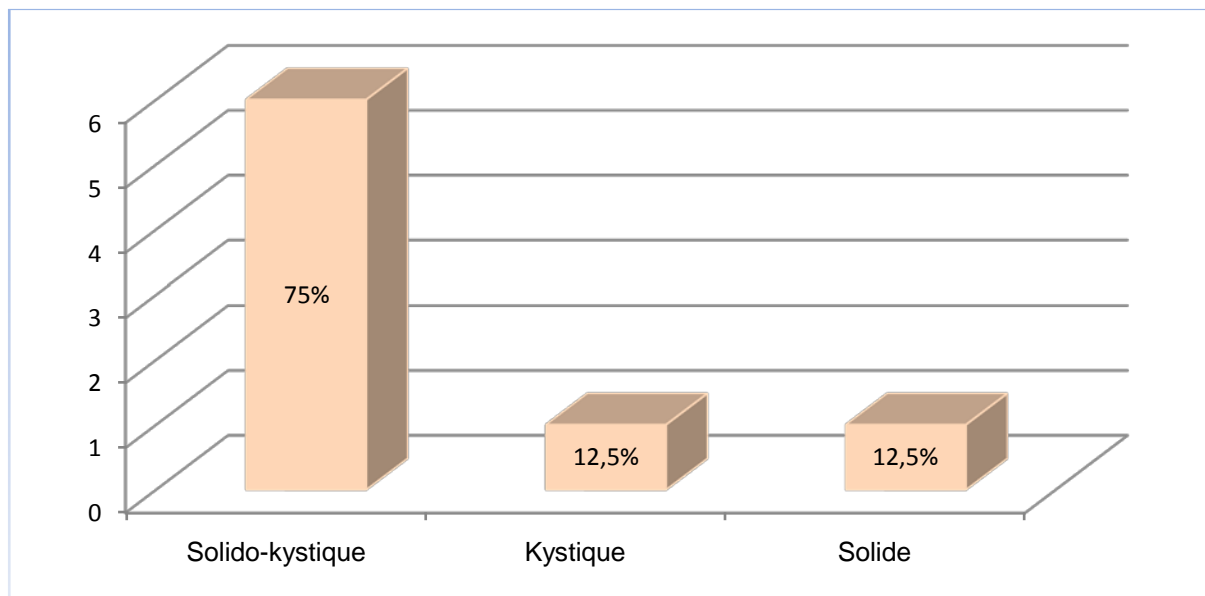


Figure 9 : Répartition des patientes en fonction de l'aspect macroscopique.

6. Association à une pathologie de l'endomètre ou du col :

L'endomètre a été exploré chez 2 patientes, soit 22,22% de nos patientes, mettant en évidence :

- ✓ Endomètre prolifératif associé à un léiomyome utérin chez une patiente.
- ✓ Hyperplasie associée à un polype endométrial chez une patiente.

Le col a été exploré chez 3 patientes, soit 66,66%, objectivant une cervicite chronique non spécifique chez 2 patientes.

Tableau V : Répartition des patientes en fonction de l'association aux pathologies de l'endomètre.

Pathologies de l'endomètre	Nombre de patientes	Pourcentage
Endomètre prolifératif associé à un léiomyome utérin	1	50%
Hyperplasie endométriale associé à un polype endométrial	1	50%
Absence d'anomalies	0	0%

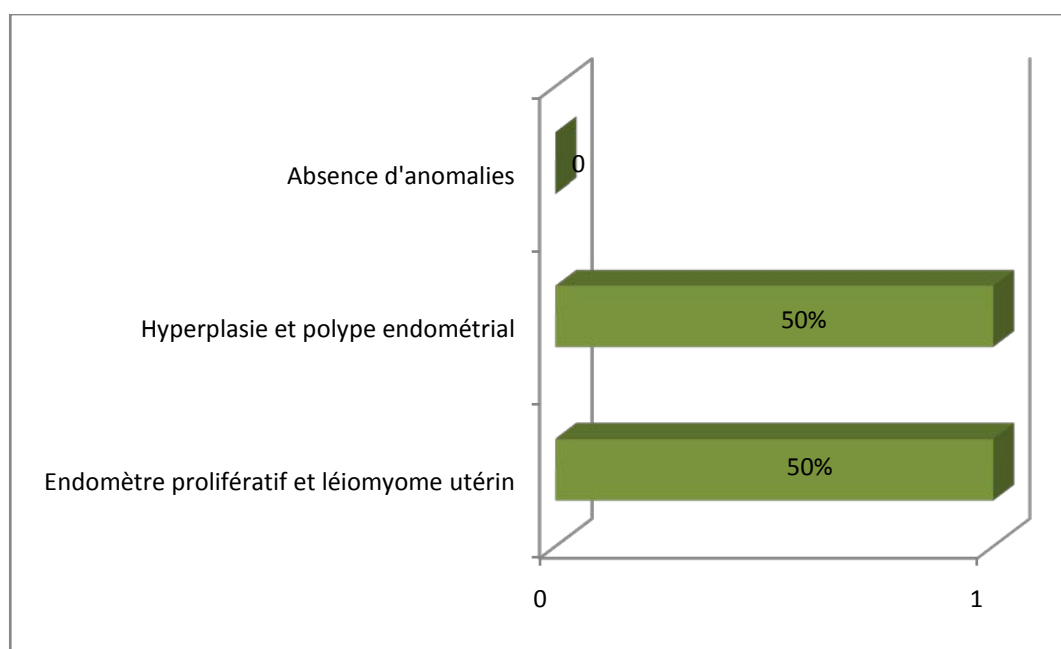


Figure 10 : Répartition des patientes selon l'association aux pathologies endométriales.

7. Exploration de l'ovaire controlatéral :

Une exploration de l'ovaire controlatéral a été réalisée chez deux patientes, soit 22,22% de nos patientes : Indemnes de prolifération tumorale maligne

8. Prélèvement épiploïque:

Il a été effectué chez 6 patientes, soit 66,66%. Il a été:

- ✓ Sièges de prolifération tumorale avec présence de lésions évoquant la tumeur de la granulosa chez 3 patientes, soit 50%.
- ✓ Sièges de congestion vasculaire avec suffusions hémorragiques chez une patiente, soit 16,66%.
- ✓ Sans anomalies chez 2 patientes, soit 33,33%.

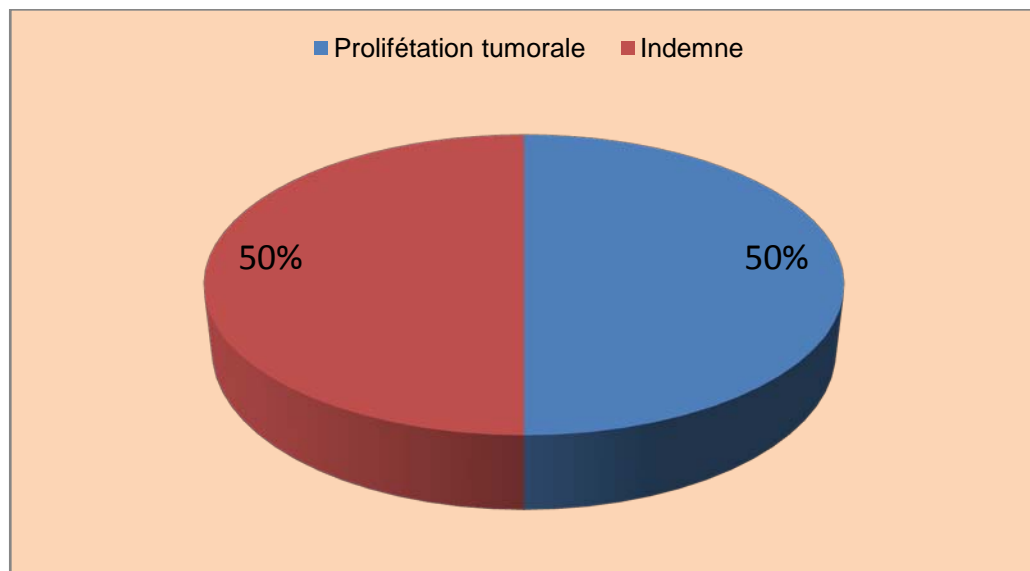


Figure 11 : Répartition des patientes en fonction des prélèvements épiploïques.

9. Biopsie péritonéale et prélèvements du liquide péritonéal :

La biopsie péritonéale a été réalisée chez trois patientes, soit 33,33% de nos patientes mettant en évidence :

- ✓ Lésions tumorales évoquant la tumeur de la granulosa chez une patiente, soit 33,33%.
- ✓ Absence de cellules atypiques chez deux patientes, soit 66,66%.

Des prélèvements du liquide péritonéal ont été réalisés chez trois patientes avec :

- ✓ Présence d'amas de cellules tumorales sur fond inflammatoire chez une patiente, soit 33,33%.
- ✓ Cytologie de type réactionnelle chez 2 patientes, soit 66,66%.

**Tableau VI : Répartition des patientes
en fonction de la localisation tumorale au niveau péritonéal.**

Biopsie péritonéale	Nombre de patientes	Pourcentage
Prolifération tumorale évoquant la TGO	1	33,33%
Indemne de prolifération tumorale	2	66,66%

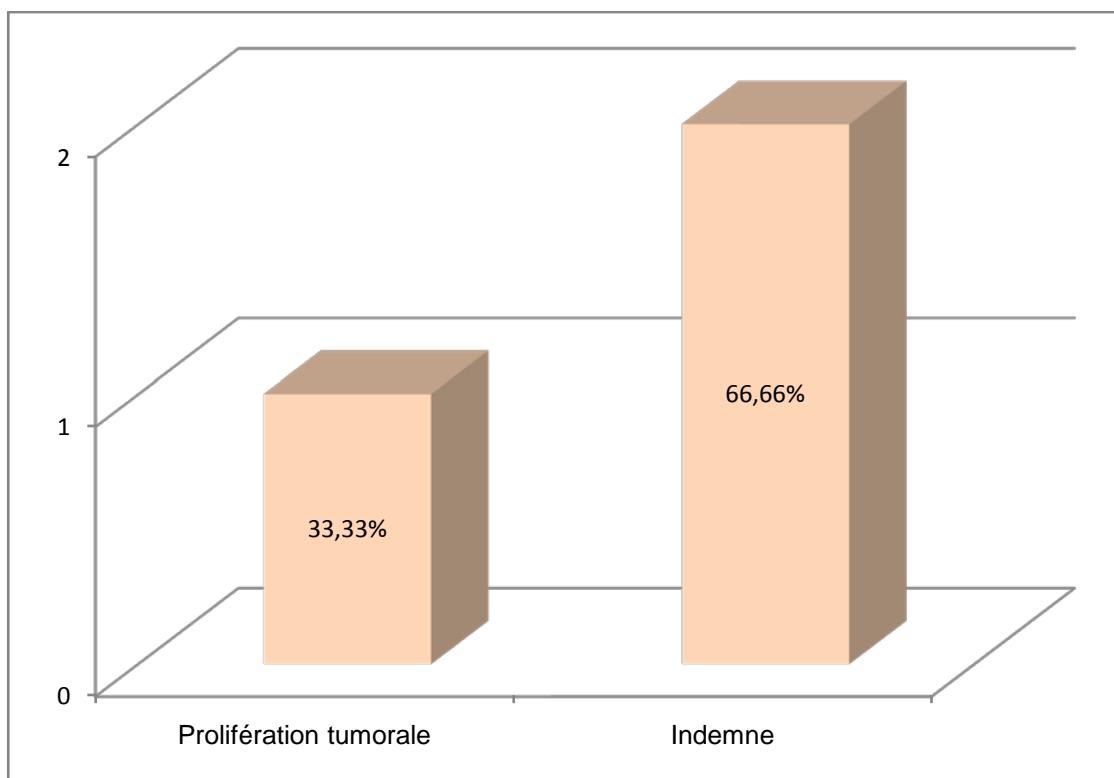


Figure 12 : Répartition des patientes en fonction des résultats de biopsies péritonéales.

10. Immunohistochimie :

Un complément immunohistochimique a été réalisé chez trois patientes, soit 33,33% de nos patientes, montrant l'expression des cellules tumorales de :

- ✓ L'inhibine chez trois patientes, soit 100%.
- ✓ La calrétinine chez deux patientes, soit 66,66%.
- ✓ La vimentine chez une patiente, soit 33,33%.

Tableau VII : Répartition des patientes en fonction des résultats immunohistochimiques

Immunohistochimie	Nombre de patientes	Pourcentage
Inhibine	3	100%
Calrétinine	2	66,66%
Vimentine	1	33,33%

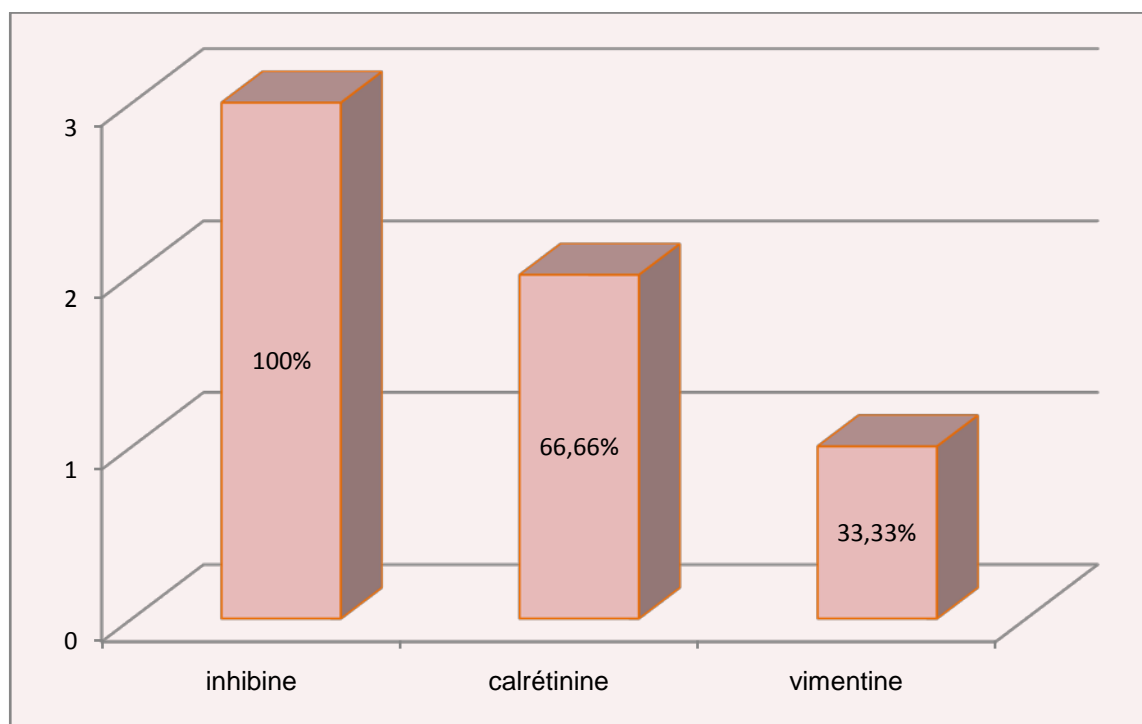


Figure 13 : Répartition des patientes en fonction des résultats immunohistochimiques.

11. Microscopie :

11.1. Aspects architecturaux :

L'aspect architectural de la prolifération tumorale a été décrit chez toutes nos patientes, soit neuf patientes montrant :

- ✓ Prédominance de la prolifération tumorale d'architecture majoritairement diffuse, microfolliculaire, cordonnale, tubulée par place, intéressant quatre patientes, soit 44,44%.
- ✓ Prolifération tumorale d'architecture macrofolliculaire chez deux patientes, soit 22,22%.
- ✓ Prolifération dense et nodulaire chez une patiente, soit 11,11%.
- ✓ Prolifération tumorale d'architecture trabéculaire chez une patiente, soit 11,11%.
- ✓ Prolifération tumorale d'aspect polymorphe chez une patiente, soit 11,11%

Tableau VIII : Répartition des patientes en fonction de l'aspect architectural.

	Diffuse et microfolliculaire, cordonnale, tubulée par place	Dense et nodulaire	Macrofolliculaire	Polymorphe	Trabéculaire
Nombre de patientes	4	1	2	1	1
Pourcentage	44,44%	11,11%	22,22%	11,11%	11,11%

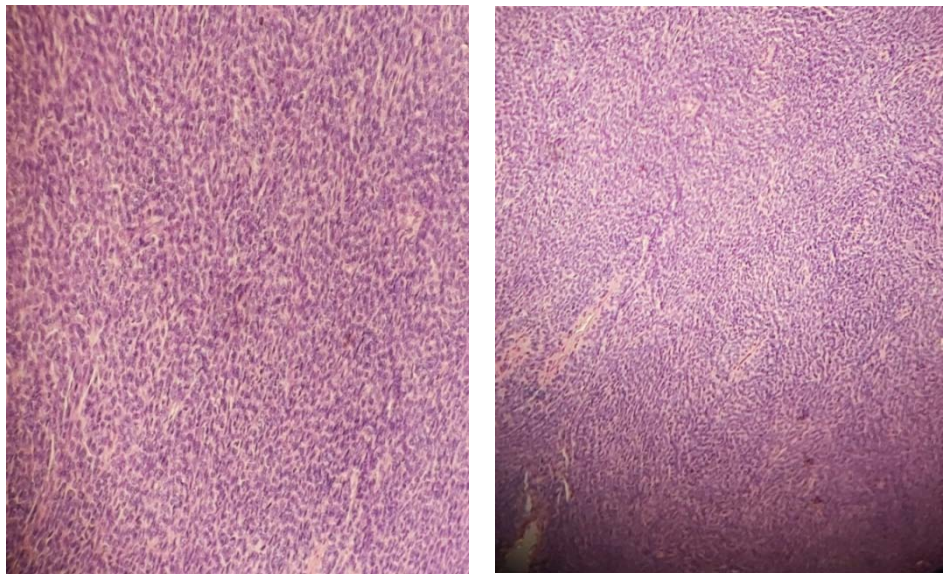


Figure 14 : Prolifération tumorale d'architecture majoritairement diffuse

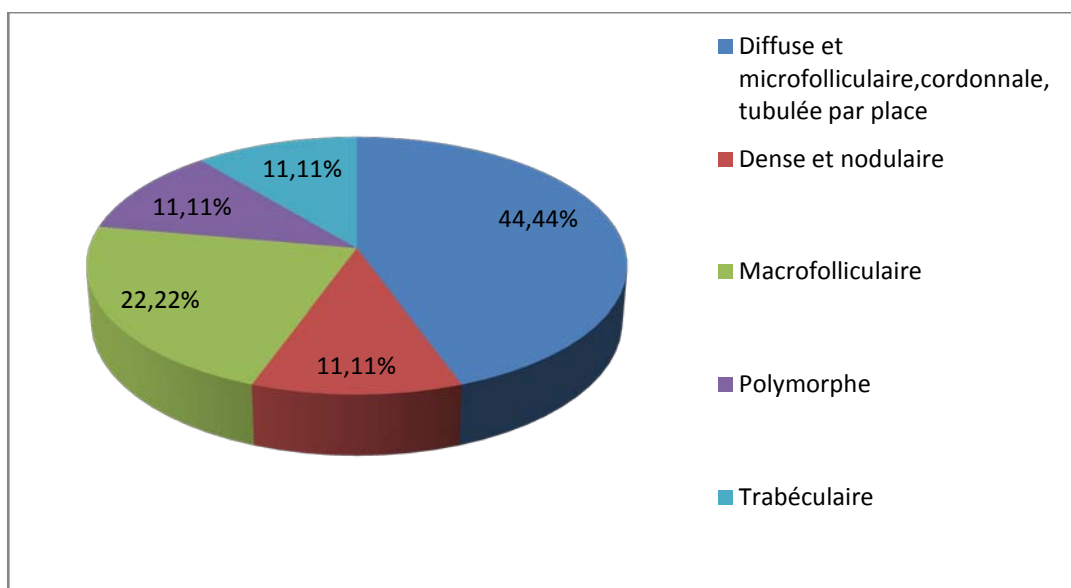


Figure 15 : Répartition des patientes en fonction des aspects architecturaux.

11.2. Corps de call-Exner :

L'aspect de 'corps de Call-Exner' a été observé chez six patientes, soit 66,6% avec une fréquence moyenne à élevée chez la moitié de ces patientes.

Cet aspect a été totalement absent chez trois patientes, soit 33,33%.

Tableau IX : Corps de Call-Exner.

Corps de Call-Exner	Nombre de patientes	Pourcentage
+++	3	33,33%
+	3	33,33%
Absents	3	33,33%

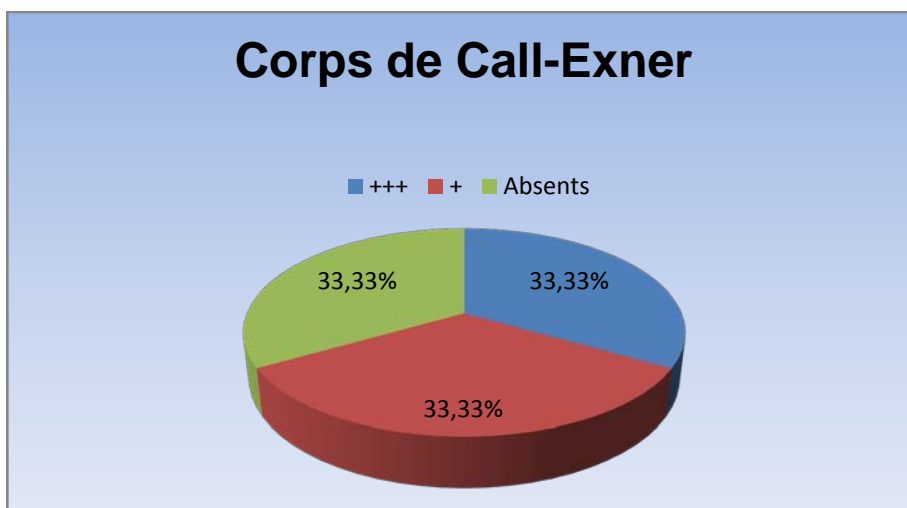


Figure 16 : Répartition des patientes en fonction de la fréquence des 'corps de Call-Exner'.

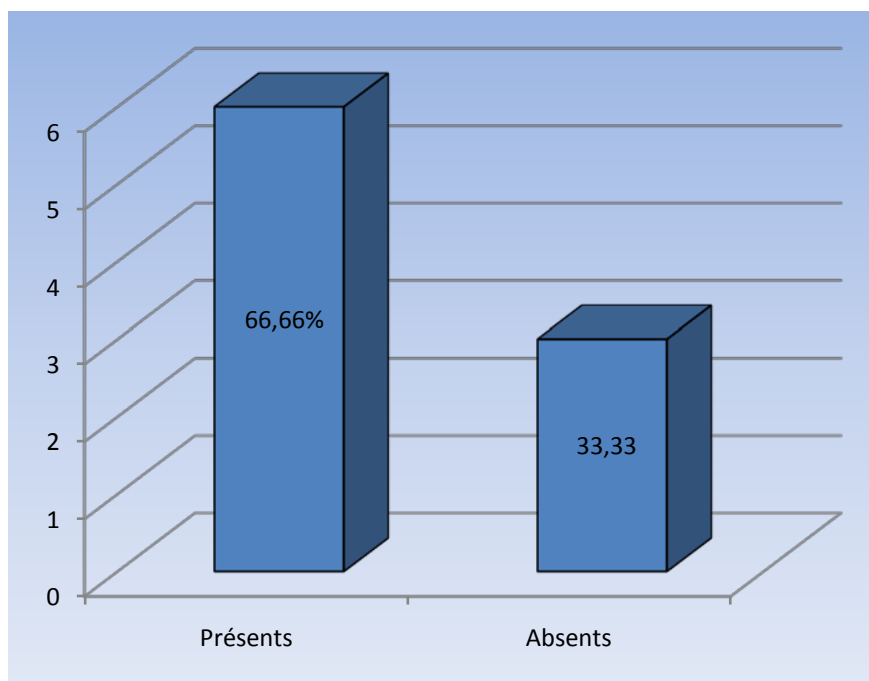


Figure 17 : Répartition des patientes en fonction de la présence des 'corps de Call-Exner'.

11.3. Aspect des cellules tumorales :

Les cellules tumorales décrites sont en général de taille moyenne, munies d'un noyau rond ou ovalaire, à nucléoles proéminents chez six patientes, soit 66,66%.

Elles ont été décrites comme monomorphes chez cinq patientes, soit 55,5% et pléomorphes chez une patiente, soit 11,11%.

L'aspect du noyau incisuré 'en grain de café' a été observé chez toutes les patientes, soit 100%.

Une anisonucléose a été observé chez une patiente, soit 11,11%.

Tableau X : Aspect des cellules tumorales.

Aspect des cellules tumorales	Nombre de patientes	Pourcentage
Monomorphes	5	55,55%
Pléomorphes	1	11,11%
Anisonucléose	1	11,11%
Rainures nucléaires	9	100%

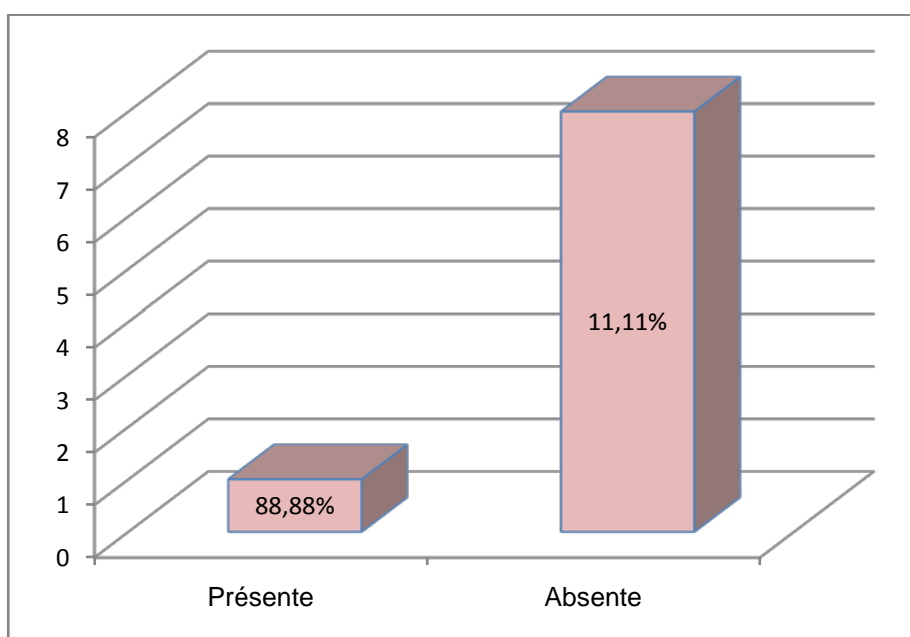


Figure 18: Répartition des patientes en fonction de l'anisonucléose.

11.4. Index mitotique :

L'index mitotique au fort grossissement a été estimé chez toutes les patientes objectivant :

- ✓ Index mitotique inférieur à 5 mitoses par 10 champs au fort grossissement chez trois patientes, soit 33,33%.
- ✓ Index mitotique entre 5 et 10 mitoses par 10 champs au fort grossissement chez quatre patientes, soit 44,44%
- ✓ Index mitotique supérieur à 10 mitoses par 10 champs au fort grossissement chez deux patientes, soit 22,22%.

Tableau XI : Index mitotique.

Index mitotique	Nombre de patientes	Pourcentage
< 5	3	33,33%
Entre 5 et 10	4	44,44%
> 10	2	22,22%

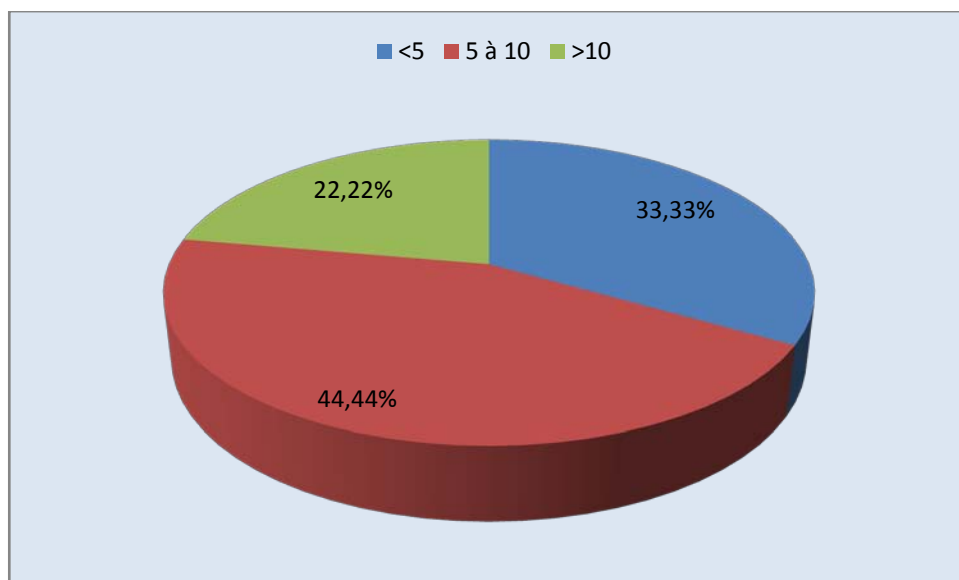


Figure 19 : Répartition des patientes en fonction de l'index mitotique.

11.5. Foyers de nécrose, réactions inflammatoires, foyers d'anaplasie, pléomorphisme cellulaire et calcifications sphériques :

A l'examen histologique, la prolifération tumorale s'est accompagnée de :

- ✓ Foyers de nécrose chez six patientes, soit 66,66%
- ✓ Réaction inflammatoire chez cinq patientes, soit 55,55%.
- ✓ Foyers d'anaplasie, pléomorphisme cellulaire et de calcifications sphériques chez trois patientes, soit 33,33%.

Tableau XII : Foyers de nécrose, réactions inflammatoires, foyers d'anaplasie, pléomorphisme cellulaire et calcifications périphériques .

	Nombre de patientes	Pourcentage
Plages de nécrose	6	66,66%
Réaction inflammatoire	5	55,55%
Foyers d'anaplasie, pléomorphisme cellulaire et calcifications périphériques	3	33,33%

11.6. Infiltration des structures adjacentes :

La prolifération tumorale infiltrait et dissociait les structures adjacentes chez quatre patientes, soit 44,44%.

Tableau XIII : Récapitulatif : Principaux paramètres anatomopathologiques des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.

	Nombre de patientes :	Pourcentage :
Aspects macroscopiques :		
- Solido-kystique	6	75%
- Kystique	1	12,5%
- Solide	1	12,5%
- Remaniements hémorragiques	7	87,5%
Taille tumorale :		
- ≤ 10 cm	2	25%
- 11 - 20cm	4	50%
- >20cm	2	25%
Type histologique :		
- Adulte	8	88,88%
- Juvénile	1	11,11%
Architecture :		
- Diffuse et microfolliculaire, cordonnale, tubulée par place	4	44,44%
- Dense et nodulaire	1	11,11%
- Macrofolliculaire	2	22,22%
- Trabéculaire	1	11,11%
- Polymorphe	1	11,11%
Corps de Call-Exner :		
- Absents :	3	33,33%
- + :	3	33,33%
- ++ :	3	33,33%
Rainures nucléaires :		
- Absents :	0	0%
- Présents :	9	100%
Anisonucléose :		
- Présente :	1	11,11%
- Absente :	8	88,88%

Tableau XIII : Récapitulatif : Principaux paramètres anatomopathologiques des tumeurs de la granulosa de l'ovaire "suite".

	Nombre de patientes :	Pourcentage :
Index mitotique :		
- < 5 :	3	33,33%
- 5 - 10 :	4	44,44%
- > 10 :	2	22,22%
Inflammation :		
- Présente :	5	55,55%
- Absente :	4	44,44%
Nécrose :		
- Présente :	6	66,66%
- Absente :	3	33,33%
Anaplasie, pléomorphisme cellulaire et calcifications sphériques :		
- Présentes :	3	33,33%
- Absentes :	6	66,66%
Infiltration des structures adjacentes :		
- Présente :	4	44,44%
- Absente :	5	55,55%
IHC :		
- Inhibine	3	100%
- Calrétinine	2	66,66%
- Vimentine	1	33,33%



DISCUSSION



I. Rappel :

1. Rappel anatomique :

Les ovaires ou gonades féminines sont 2 glandes paires et symétriques qui produisent des ovocytes et sécrètent des hormones sexuelles, ils constituent avec les trompes les annexes de l'utérus.

1.1. Localisation : [4]

Les ovaires sont des organes pelviens mobiles de siège intra péritonéal dont la situation est variable dans la fossette para-utérine, fixés à la face postérieure du ligament large, sous les pédicules vasculaires iliaques externes et en avant des uretères pelviens

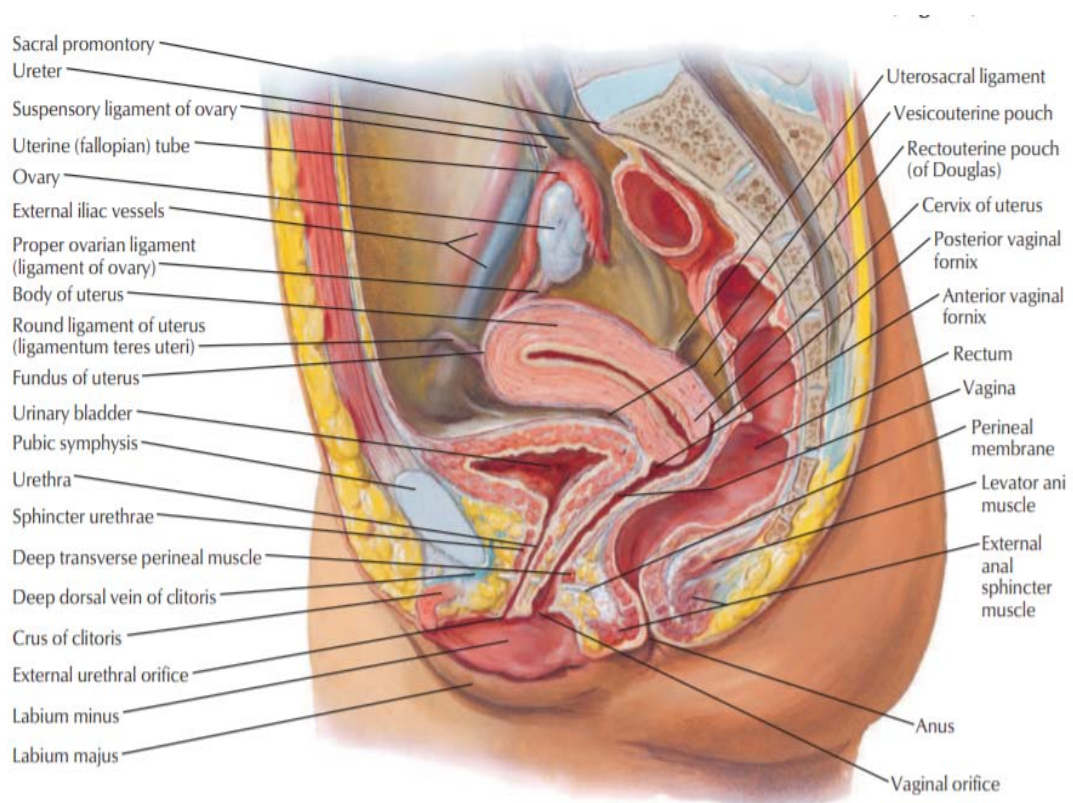


Figure 20: Appareil génital. Coupe sagittale médiane du bassin [5]

1.2. Morphologie externe : [4]

De couleur blanc-rosée, l'ovaire est de forme ovoïde et légèrement aplati présentant une surface irrégulière et mamelonnée parcourue par des sillons correspondant aux cicatrices consécutives à la rupture des follicules ovariens.

a. Il présente 2 faces :

- ✓ Face médiale.
- ✓ Face latérale.

b. Séparées par 2 bords :

- ✓ Bord postérieur (libre).
- ✓ Bord antérieur (mésovarique): limité par la ligne d'attache du mésovarium.

c. Et 2 extrémités :

- ✓ Supérieure: tubaire.
- ✓ Inférieure: Utérine.

Sa taille augmente en pré-ovulatoire et lors de la grossesse et diminue après la ménopause.

1.3. Orientation :

Chez la nullipare : il est vertical et presque sagittale.

Chez la multipare : Il est oblique en bas et en dedans.

1.4. Consistance et mesure : [4]

De consistance ferme et de poids de 6 à 8g chez l'adulte et 1 à 2g après la ménopause
l'ovaire mesure de 2,5 à 5cm x 1,5 à 3cm x 0,6 à 1,5cm.

1.5. Moyens de fixité : [4]

Les ovaires sont maintenus par 3 ligaments :

- 1) Ligament lombo-ovarique (Suspenseur de l'ovaire) : Le plus important, accompagne les vaisseaux ovariens de la région lombaire et se termine sur l'extrémité tubaire de l'ovaire.
- 2) Ligament utéro-ovarique (Ligament propre de l'ovaire) : Tendue de la corne utérine au pôle utérin de l'ovaire.
- 3) Ligament tubo-ovarien (Infundibulo-ovarique) : Tendue de l'extrémité tubaire de l'ovaire au pavillon de la trompe.

Et le mésovarium qui unit l'ovaire au feuillet postérieur du ligament large et contenant le pédicule vasculo-nerveux de l'ovaire.

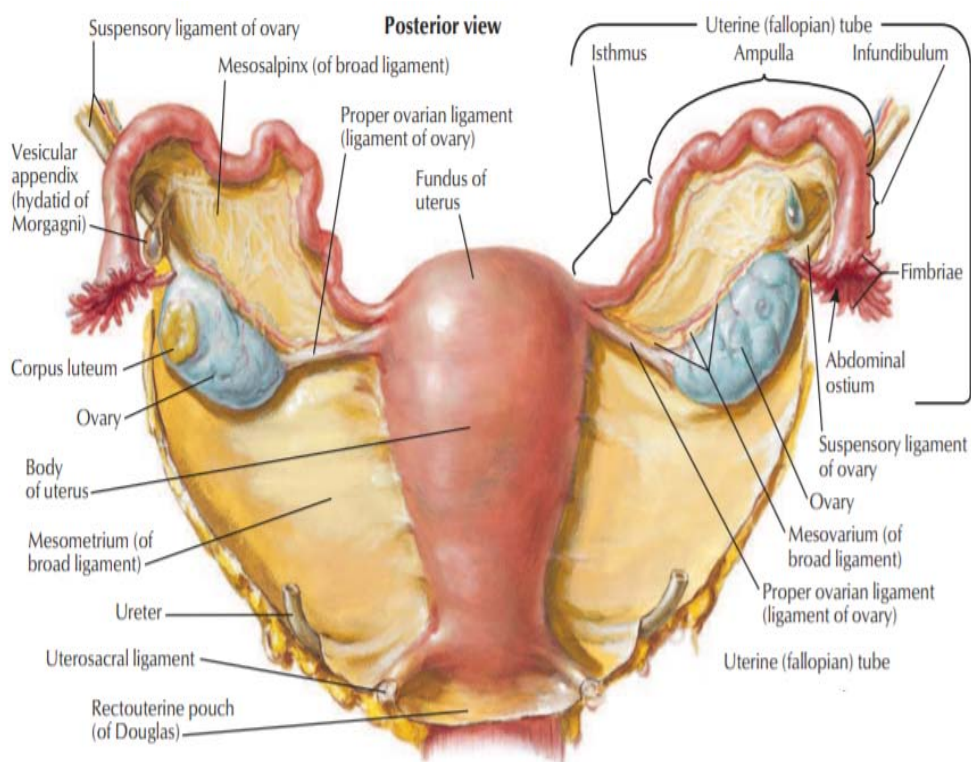


Figure 21 : Vue postérieure de l'utérus et des annexes montrant les moyens de fixité ligamentaires de l'ovaire. [5]

1.6. Rapports : [4]

L'ovaire étant un organe mobile, sa situation est variable dans la fossette para-utérine.

a. Faces :

a.1. Face latéral :

Chez la nullipare : Elle répond à la fosse ovarique définie par :

- ✓ En arrière : Les vaisseaux iliaques internes et l'uretère.
- ✓ En avant: L'attache pelvien du ligament large.
- ✓ En haut: Les vaisseaux iliaques externes.
- ✓ En bas: L'origine des artères ombilicales et utérins.

Chez la multipare : Répond à la fosse sus-ovarique limitée par :

- ✓ En arrière: Sacrum.
- ✓ En avant: L'uretère et l'artère utérine.
- ✓ En bas: Bord supérieur du muscle piriforme.

a.2. Face médiale :

Souvent recouverte par le mésosalpinx, répond à la trompe, au ligament utéro ovarien et à l'utérus.

b. En haut et en dedans :

Anses grêles et grand omentum.

- ✓ A droite: Cæcum et appendice.
- ✓ A gauche: Colon sigmoïde.

1.7. Vaisseaux et nerfs : [4]

La vascularisation artérielle des ovaires est principalement assurée par l'artère ovarique et l'artère utérine.

- 1) **Artère ovarique** : Nait de la face antérieure de l'aorte entre L1 et L3, elle quitte l'aorte et surcroise à droite la VCI et à gauche le muscle grand psoas, passe en avant de l'uretère et descend dans le ligament suspenseur de l'ovaire. Au niveau du détroit supérieur, elle croise les vaisseaux iliaques et pénètre le ligament large. Elle se termine au niveau de l'extrémité tubaire de l'ovaire où elle se divise en 2 branches : tubaire et ovarienne qui s'anastomosent avec les branches homonymes de l'utérine.
- 2) **Artère utérine** : Branche de l'hypogastre, elle se termine au niveau de la corne utérine en donnant 3 rameaux : le rameau du fond utérin, le rameau ovarique et le rameau tubaire.

Les 2 vascularisations s'anastomosent en une arcade anastomotique en regard du mésovarium.

Le drainage veineux est assuré par les veines ovariques. Les veinules ovariques se drainent dans le plexus veineux méso-ovarique qui est principalement donné par les veines ovariques. La veine ovarique se jette :

- ✓ **A droite** : dans la VCI
- ✓ **A gauche** : dans la veine rénale gauche

Le drainage lymphatique assuré par le plexus méso-ovarique et se draine :

- ✓ **A droite** : Dans les ganglions latéro et pré-caves.
- ✓ **A gauche**: Dans les ganglions latéro et pré-aortiques.

Les nerfs proviennent du plexus ovarique satellite de l'artère ovarique.

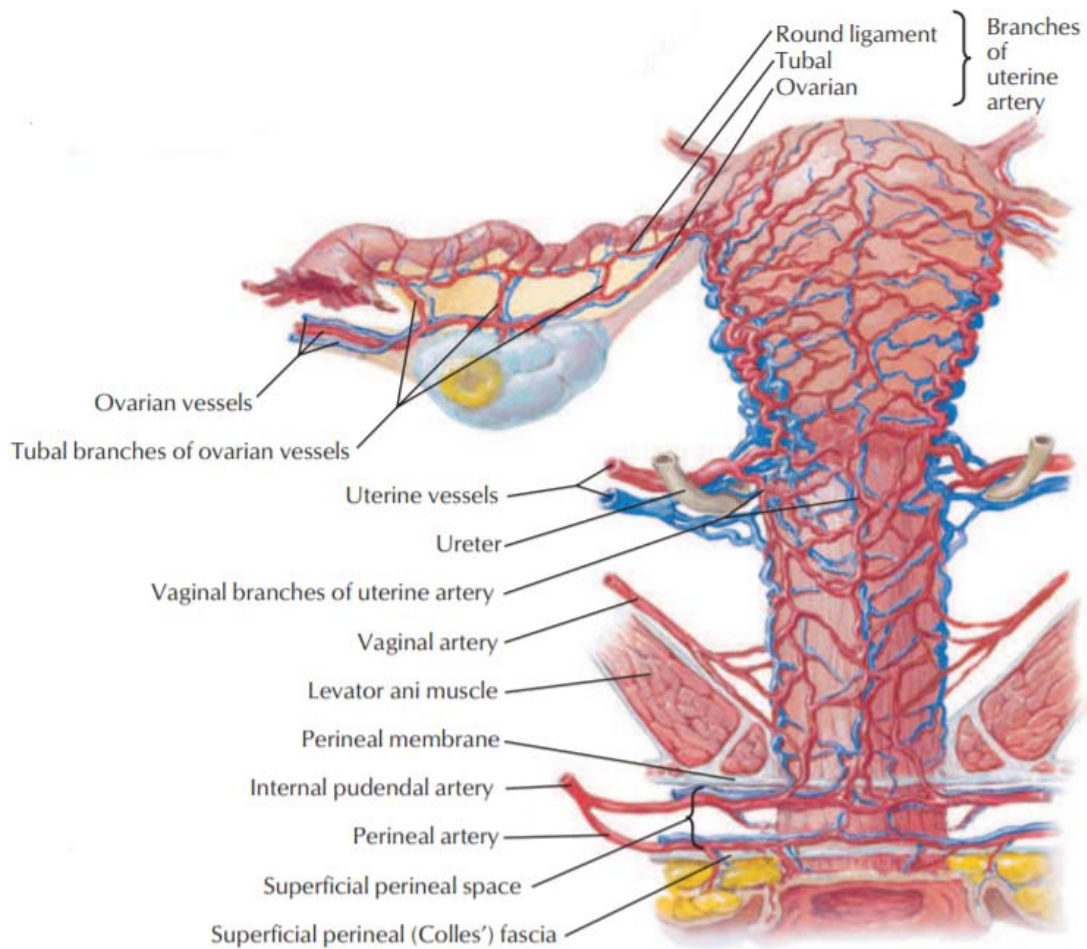


Figure 22 : Vascularisation de l'ovaire [5]

2. Rappel histologique :

L'ovaire est constitué de 2 zones : une zone périphérique constituant le cortex et une zone centrale en liaison avec le hile : la medulla. Sa surface est recouverte par l'épithélium ovarique en continuité avec le péritoine.

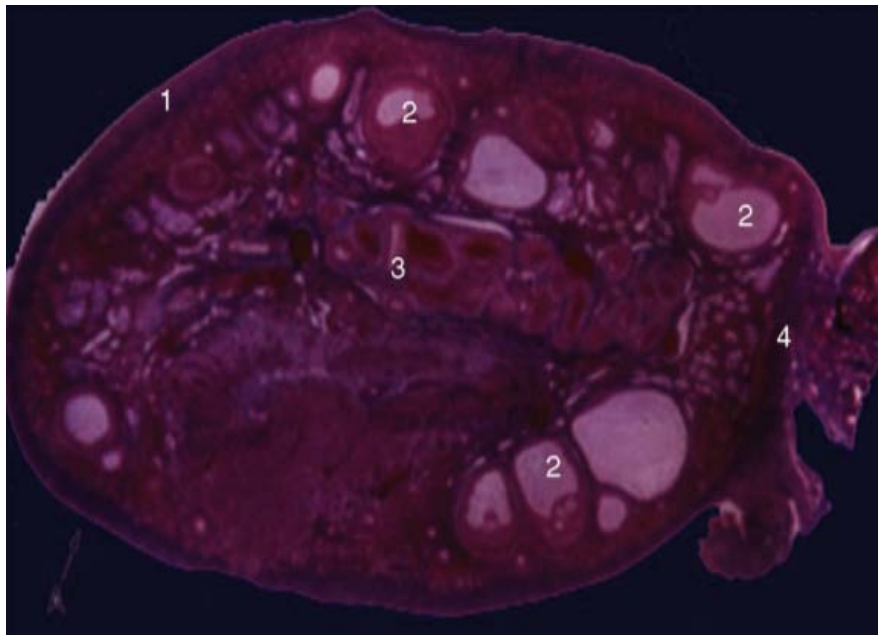


Figure 23 : Coupe histologique d'un ovaire normal avec croissance folliculaire multiple. Coupe macroscopique à l'état frais d'un ovaire normal chez une femme en période d'activité génitale visualisant la corticale externe (1), la médullaire interne (3), le hile ovarien (4), ainsi que divers stades évolutifs de la folliculogénèse avec follicules antraux de taille variée (2). [6]

2.1. Medulla :

Zone conjonctivo-vasculaire en continuité avec le hile de l'organe, richement vascularisée et innervée elle présente des vestiges embryonnaires ainsi que des îlots de cellules stéroïdiennes.

2.2. Le cortex :

Blanc et ferme et abritant les follicules ovariens, il est constitué d'un tissu conjonctif dense en cellules souvent disposées en travées ou en tourbillons : Le stroma ovarien dans lequel sont inclus les follicules de la réserve ainsi que les follicules de croissance.

2.3. L'épithélium ovarique :

En continuité avec le péritoine, ayant un rôle de protection entourant l'ovaire et recouvrant sa surface, il est constitué d'une assise de cellules pavimenteuses parfois cubiques,

cylindriques ou ciliées. Il repose sur une couche fibreuse organisée en lamelles collagènes superposées sur une épaisseur variable constituée par le stroma ovarique sous-jacent condensé : C'est l'albuginée, responsable de la couleur blanchâtre de l'ovaire [7][8].

2.4. Folliculogenèse : [7]

Elle décrit la croissance et la maturation du follicule jusqu'à l'ovulation ou l'involution.

La réceptivité aux hormones gonadotropes augmente au fur et à mesure que le follicule se développe.

L'appareil folliculaire est ainsi décrit comme étant le tissu noble de l'ovaire constitué par les follicules à différents stades évolutifs.

a. Follicule primordial :

Jeunes, les follicules primordiaux constituent les plus petits des follicules présents dans l'ovaire mesurant de 25 à 50 µm de diamètre. Ils sont formés d'un ovocyte du 1^{er} ordre qui est entouré d'une membrane basale (membrane de sliviansky).

L'ovocyte I du follicule primordial est une cellule de grande taille sphérique avec un noyau vésiculeux contenant un nucléole bien apparent avec un cytoplasme clair discrètement granulaire, peut contenir une zone éosinophile riche en mitochondries constituant le croissant de balbiani.

Au bout de la 20^{ème} semaine du développement embryonnaire : il y a environ 7 millions de follicules dans les ovaires, puis à la naissance seuls environ 2 millions seront encore présents et il n'en restera qu'environ 400.000 follicules à la puberté

En moyenne environ 4 à 500 follicules primordiaux évolueront en follicules mûrs depuis la puberté jusqu'à la ménopause.

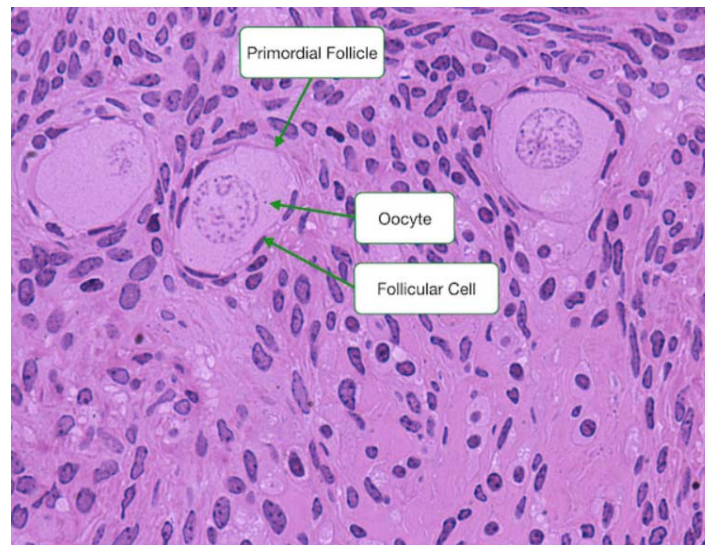


Figure 24 : Follicule primordial [9].

b. Les follicules primaires :

A ce stade l'ovocyte I est de plus grande taille, toujours entouré de cellules folliculaires disposées en une seule assise, ces dernières qui étaient auparavant aplaties sont maintenant devenues cubiques.

La membrane de slaviansky devient bien visible et sépare le follicule du stroma environnant.

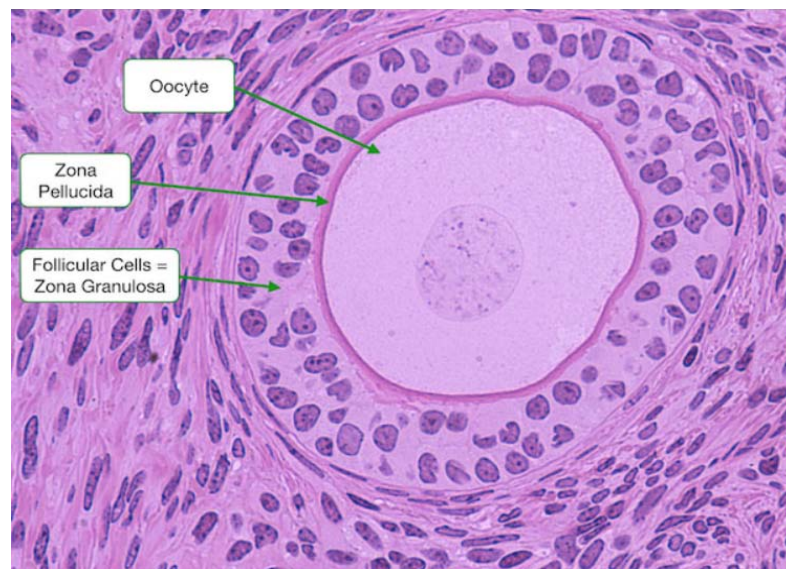


Figure 25 : Follicule primaire [9].

c. Follicule secondaire :

Sous l'effet de la FSH, l'ovocyte I poursuit son développement dans le follicule secondaire, son cytoplasme se charge d'enclaves lipido-protéiques.

A ce stade on retrouve la Granulosa : celle-ci est constituée par la multiplication des cellules folliculaires et leur agencement en plusieurs strates concentriques autour de l'ovocyte.

Au sein de la granulosa on retrouve des petites cavités dans lesquelles baigne du liquide folliculaire (Corps de Call-Exner), ces derniers témoignent de l'activité sécrétoire de la granulosa.

Entre la granulosa et l'ovocyte I se dessine une zone riche en glycoprotéines : La zone pellucide.

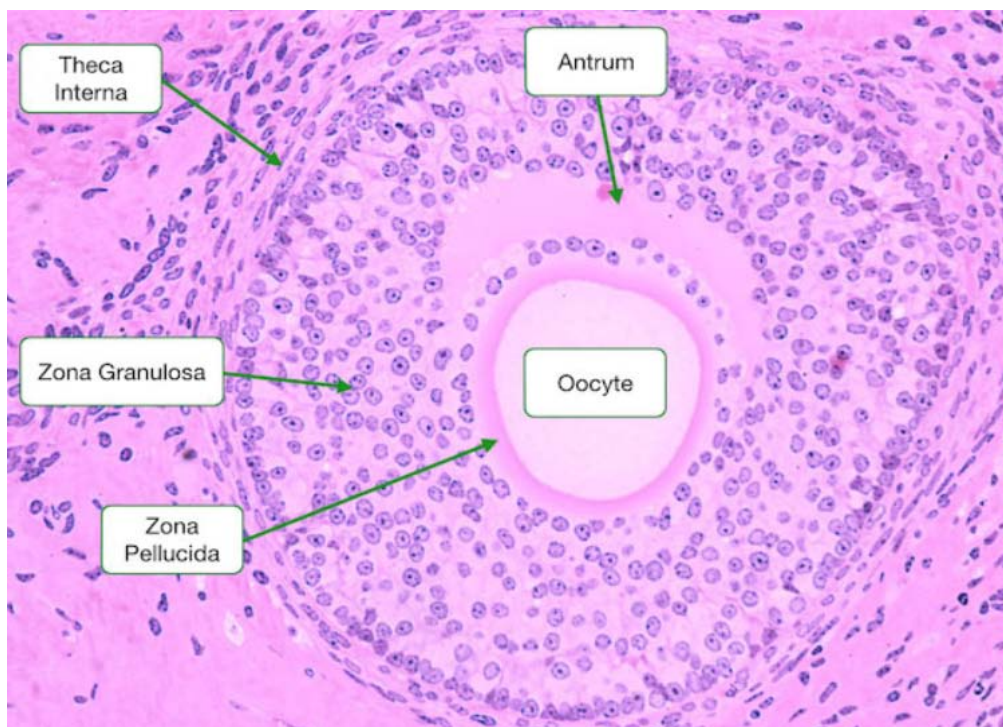


Figure 26 : Follicule secondaire [9]

d. Follicule tertiaire (cavitaire) :

De façon progressive, les cavités présentes au sein de la granulosa vont fusionner en une cavité unique crescentiforme : cavité folliculaire (ou antré).

Au-delà de la membrane de slaviansky, le follicule tertiaire s'entoure de 2 couches distinctes :

- **Une couche juxta folliculaire** : La thèque interne constituée de cellules éosinophiles dont le rapport nucléocytoplasmique est plus faible que celui des cellules de la granulosa.
- **Une couche plus périphérique** : La thèque externe.

e. Follicule mûr (ou follicule de Graaf) :

A ce stade, la taille folliculaire devient importante permettant son observation à la surface de l'ovaire par la cœlioscopie.

Le cumulus oophorus s'amincit en un fin pédoncule.

A l'ovulation (14ème J du cycle), le follicule de Graaf va permettre l'expulsion de l'ovocyte : L'ovocyte I va rompre son attache avec le cumulus et terminer sa division méiotique devenant ovocyte II.

Après rupture de la paroi folliculaire et de l'épithélium ovarien, l'ovocyte II va être propulsé dans la cavité péritonéale pour ensuite être capté par le pavillon de la trompe de Fallope.

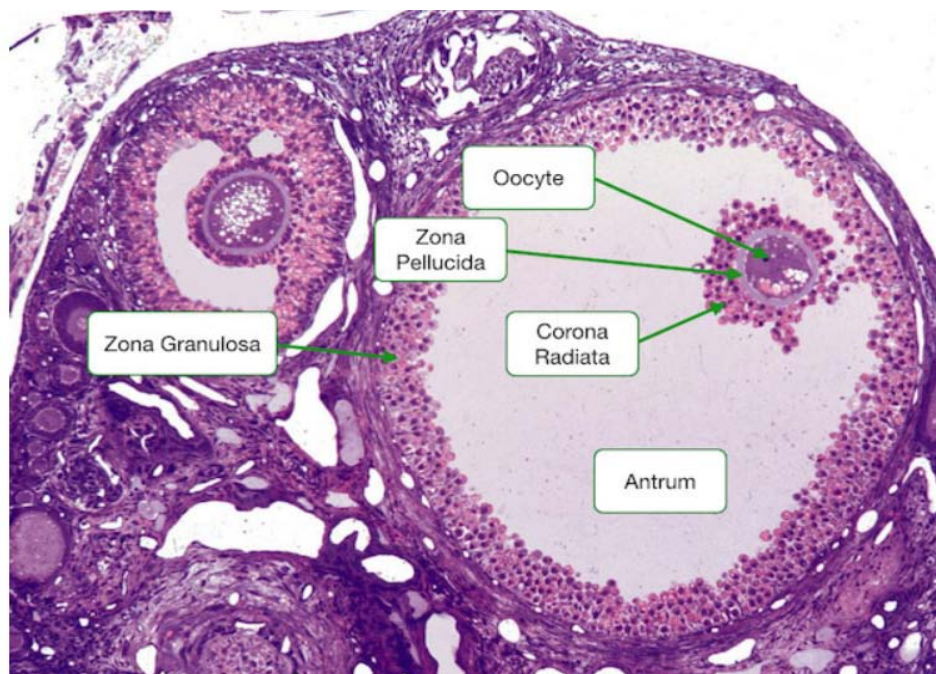


Figure 27 : Follicule de Graaf [9].

f. Corps jaune :

Après l'ovulation, la paroi folliculaire rompue se transforme en corps jaune ; Glande endocrine dont les sécrétions sont essentiellement progesténiques résultante de la lutéinisation des cellules de la granulosa.

L'ancienne cavité folliculaire se colmate par un exsudat séro-fibrineux.

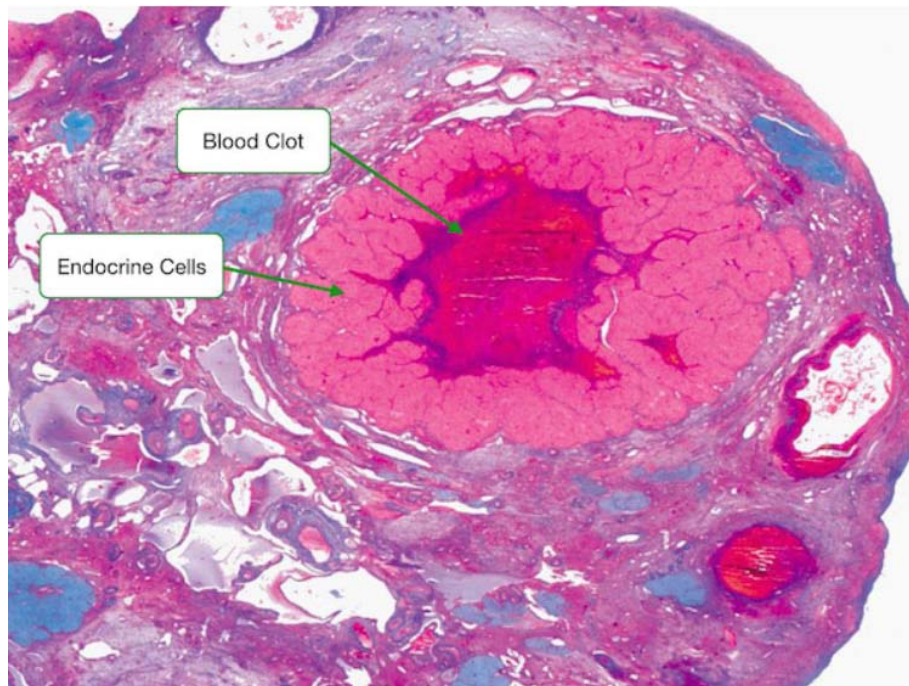


Figure 28 : Corps jaune [9]

g. Corpus albicans :

Nodule fibreux constitué d'une masse collagène blanchâtre en macroscopie (d'où son nom corps blanc) résultant de l'involution du corps jaune en quelques jours en l'absence de gestation.

Le corps blanc persiste de nombreux mois dans l'ovaire sous forme de cicatrices conjonctives aux limites bien nettes

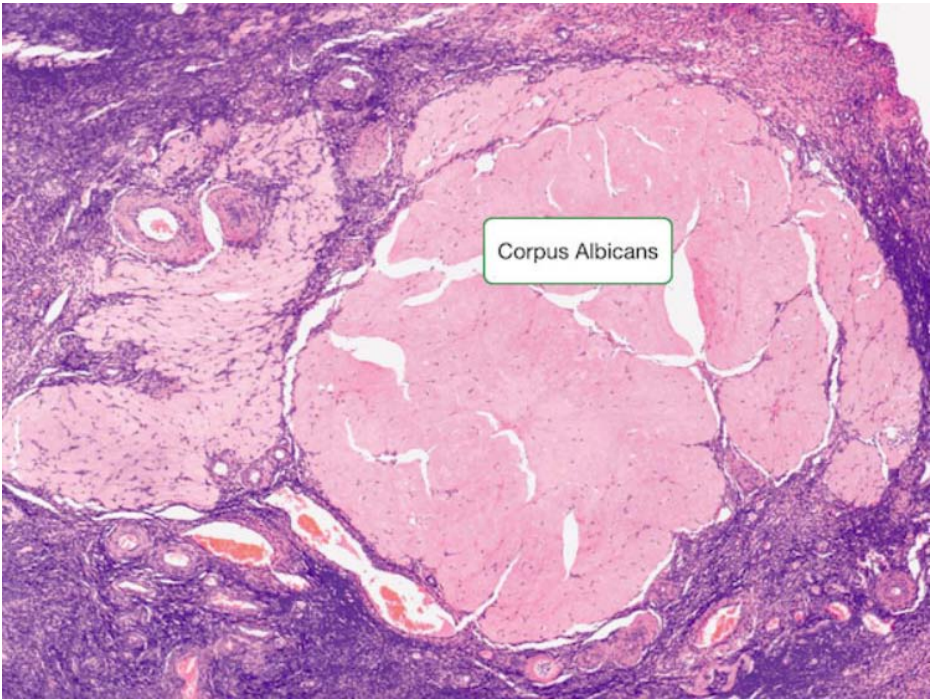


Figure 29 : Corpus albicans [9]

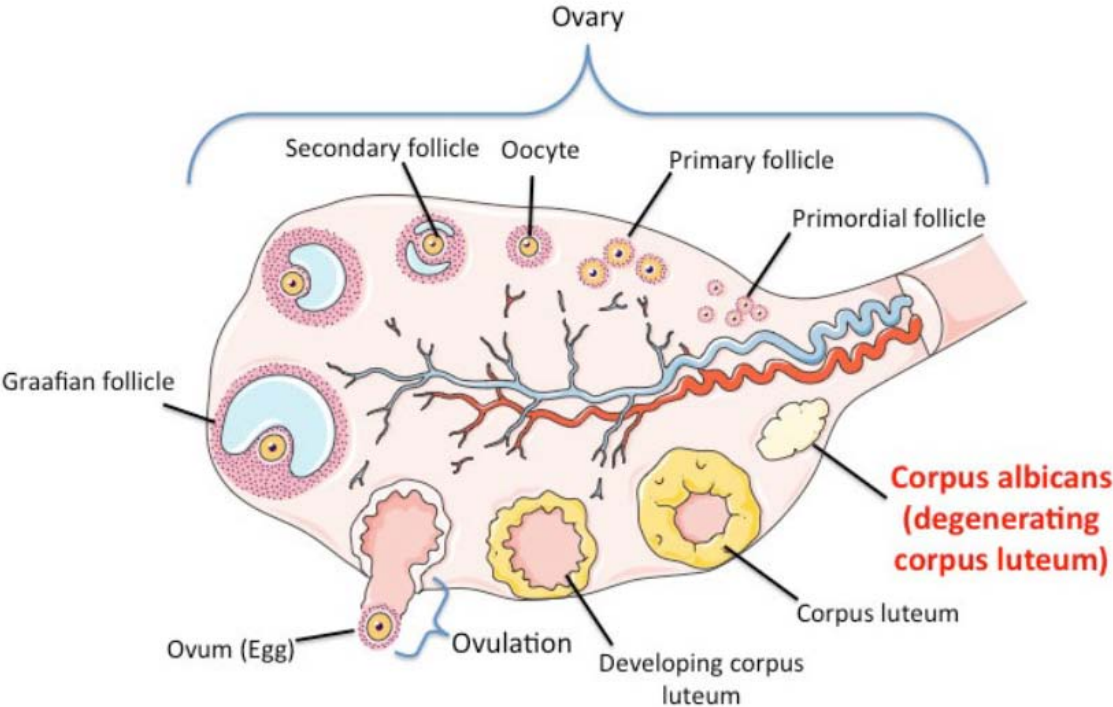


Figure 30 : Etapes de la folliculogénèse [10]

3. Rappel physiologique :

L'ovaire a une double fonction :

- ✓ Fonction exocrine: ovogénèse
- ✓ Fonction endocrine: Synthèse hormonale

3.1. La fonction exocrine de l'ovaire : [11][12]

L'ovogénèse constitue la formation des gamètes dans le sexe féminin.

C'est un processus long qui regroupe l'ensemble des modifications qui permettent la formation des ovocytes à partir de cellules souches de la lignée germinales (ovogonies).

Elle se déroule en partie dans la région corticale des ovaires et se poursuit à l'extérieur de celui-ci. Elle comprend les phases de multiplication, de croissance et de maturation.

a. La phase de multiplication :

Etape qui se déroule exclusivement durant la vie fœtale.

Les ovogonies qui sont des cellules de petites tailles, rondes et relativement pauvres en organites, diploïdes se multiplient par mitoses successives dans la zone corticale de l'ovaire fœtal. Il se forme environ 7 millions d'ovogonies au début du 7ème mois, puis débute une phase de dégénérescence réduisant de façon significative la réserve de cellules germinales de l'ovaire jusqu'à ce qu'il n'en demeure que 1 à 2 millions dans les ovaires à la naissance.

Les ovogonies donnent des cellules de plus grande taille qui après leur formation :

- ✓ S'entourent de cellules folliculaires et d'une membrane périphérique qui les sépare du reste du stroma ovarien, l'ensemble constituant le follicule primordial.
- ✓ Doublent leur capital d'ADN et amorcent la 1ère division méiotique où elle se bloque au stade de prophase I (phase de préméiose). L'ovocyte entre dans un état quiescent où il peut demeurer pendant plusieurs années.

A la fin de cette phase de multiplication, se trouve alors un stock d'ovocytes I non renouvelables, contenus chacun dans un follicule primordial.

b. Phase de croissance :

Phase très longue qui se caractérise par une augmentation très importante de la taille de l'ovocyte I qui ne s'achève qu'au moment de la maturation du follicule et consiste en des synthèses d'ARN et de protéines qui joueront un grand rôle lors de la fécondation et pendant les 1^{er} stades du développement embryonnaire.

A la naissance, les ovocytes des follicules sont tous bloqués au stade de prophase I. La majorité d'entre eux vont subir une dégénérescence au cours de l'enfance. Ceux qui échappent à l'atrésie restent en réserve sous cette forme jusqu'à la puberté.

Du fait d'un inhibiteur de la méiose sécrété par les cellules folliculaires, les ovocytes du 1^{er} ordre ne terminent pas leur première division de méiose avant l'âge de la puberté.

c. Phase de maturation :

De la puberté à la ménopause, chaque mois, au moment de l'ovulation, l'ovocyte I achève la 1^{ere} division de la méiose, c'est donc un ovocyte II qui est émis par l'ovaire. Ensuite commence la 2^{eme} division méiotique mais le processus se bloque en métaphase de la 2^{eme} division (méiose incomplète) :

- En l'absence de fécondation, l'ovocyte reste à ce stade de méiose puis dégénère rapidement.
- En cas de fécondation : l'activation par un spermatozoïde lui permettra d'achever la méiose.

3.2. La fonction endocrine des ovaires : [11][13]

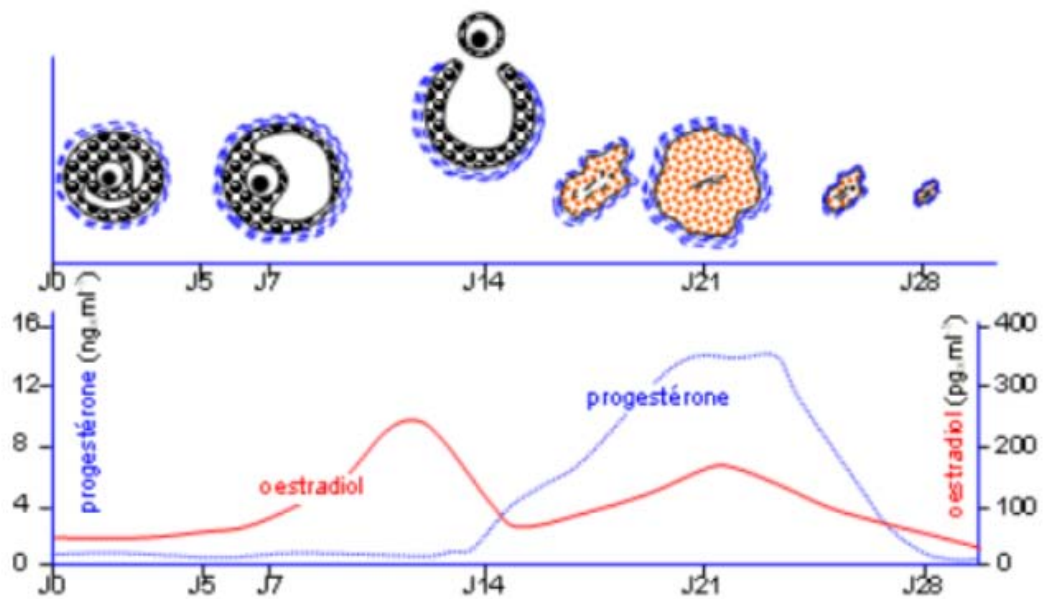
Sous contrôle de gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH), l'ovaire sécrète trois types d'hormones stéroïdiennes synthétisées par des cellules ovariennes (notamment les cellules interstitielles du stroma et les cellules lutéales du corps jaune) :

- ✓ Les œstrogènes
- ✓ La progestérone
- ✓ Les androgènes

Ayant comme organes cibles : l'endomètre, le col utérin, le vagin et les glandes mammaires.

La réceptivité des cellules ovariennes vis-à-vis des gonadotrophines dépend de la présence de récepteurs spécifiques correspondants et varie au cours du cycle.

Par conséquent ces 2 hormones peptidiques FSH et LH assurent alors au cours de chaque cycle le développement, la maturation et la sécrétion du follicule, la rupture folliculaire, la formation, le maintien et la sécrétion du corps jaune ainsi que la sécrétion du stroma.



4. Classification :

4.1. Classification histologique (d'après OMS 2020) : [1]

a. Tumeurs séreuses :

- Cystadénome séreux.
 - Papillome séreux de surface.
 - Adénofibrome séreux.
 - Cystadénome séreux.

- Tumeur séreuse borderline.
 - Tumeur séreuse borderline, variante micropapillaire.
 - Carcinome séreux de bas grade, non-invasif.
 - Carcinome séreux de bas grade.
 - Carcinome séreux de haut grade.
- b. Tumeurs mucineuses :**
- Cystadénome mucineux.
 - Adénofibrome mucineux.
 - Tumeur mucineuse borderline.
 - Adénofibrome mucineux.
- c. Tumeurs endométrioïdes :**
- Cystadénome endométrioïde.
 - Adénofibrome endométrioïde.
 - Tumeur endométrioïde, bordeline.
 - Adénocarcinome endométrioïdes.
 - Carcinome séro-mucineux.
- d. Tumeurs à cellules claires :**
- Cystadénome à cellules claires.
 - Cystadénofibrome à cellules claires.
 - Tumeur à cellules claires borderline.
 - Adénocarcinome à cellules claires.
- e. Tumeurs séromucineuses :**
- Cystadénome séromucineux.
 - Adénofibrome séromucineux
 - Tumeur séromucineuse borderline.

f. Tumeurs de Brenner :

- Tumeur de Brenner.
- Tumeur de Brenner borderline.
- Tumeur de Brenner maligne.

g. Autres carcinomes :

- Adénocarcinome pseudo mésonéphrique.
- Carcinome indifférencié.
- Carcinome dédifférencié.
- Carcinosarcome.
- Adénocarcinome à cellules mixtes.

h. Tumeurs méenchymales :

- Sarcome du stroma endométrioïde de bas grade.
- Sarcome du stroma endométrioïde de haut grade.
- Léiomyome.
- Léiomyosarcome.
- Tumeur des muscles lisses à potentiel malin incertain.
- Myxome.

i. Tumeurs mixtes épithéliales et méenchymales :

- Adénosarcome.

j. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :

- Tumeurs stromales pures :
 - Fibrome :
 - Fibrome cellulaire.
 - Thécome.
 - Thécome, lutéinisé.

- Tumeur stromale sclérosante.
- Tumeur stromale microkystique.
- Tumeur stromale à cellules en bague à chaton.
- Tumeur à cellules de Leydig.
- Tumeur à cellules stéroïdiennes.
- Tumeurs à cellules stéroïdiennes, maligne.
- Fibrosarcome.
- Tumeurs des cordons sexuels purs :
 - Tumeur de la granulosa de type adulte.
 - Tumeur de la granulosa de type juvénile.
 - Tumeur à cellules de Sertoli.
 - Tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires.
- Tumeurs mixtes du stroma et des cordons sexuels :
 - Tumeur à cellules de Sertoli-Leydig :
 - Bien différenciée.
 - De différenciation intermédiaire.
 - Peu différenciée.
 - Rétiforme.
 - Tumeur du stroma et des cordons sexuels.
 - Gynandroblastome.

k. Tumeurs des cellules germinales:

- Tératome, bénin.
- Tératome immature.
- Dysgerminome.
- Tumeur du sac vitellin.
- Carcinome embryonnaire.

- Choriocarcinome.
- Tumeur mixte des cellules germinales.
- **Tératome monodermal et tumeurs de type somatique développées à partir d'un kyste dermoïde:**
 - Strume ovarienne.
 - Strume ovarienne, maligne.
 - Strume avec carcinoïde.
 - Tératome avec transformation maligne.
 - Tératome kystique.
- **Tumeurs germinales du stroma et des cordons sexuels:**
 - Gonadoblastome.
 - Tumeur mixte germinale du stroma et des cordons sexuels.
- I. Tumeurs diverses:**
 - Adénome du rete ovarii.
 - Adénocarcinome du rete ovarii.
 - Tumeur wolfienne.
 - Néoplasie pseudopapillaire solide.
 - Carcinome à petites cellules, de type hypercalcémiant.
 - Carcinome à petites cellules, variante à grandes cellules.
 - Tumeur de Wilms.
- m. Lésions pseudo tumorales:**
- n. Tumeurs secondaires (métastatiques):**

4.2. Classification FIGO et TNM :

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)

Figure 32 : Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives [14]

- *** : 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 (prouvée 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.

II. Définition :

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire décrites pour la première fois en 1855 par Rokitanski appartiennent au groupe des tumeurs du stroma et des cordons sexuels et se remarquent par leur aspect ressemblant à celui des cellules de la granulosa du follicule ovarien [16].

On leur distingue deux formes histologiques :

- La forme adulte qui est la plus fréquente, représente à peu près 1% de l'ensemble des tumeurs ovariennes et survient le plus souvent en péri-ménopause. Elle est constituée de cellules de la granulosa qui prolifèrent selon une architecture variable, d'une composante de fibroblastes et de cellules thécales responsables de

manifestations endocrines oestrogéniques et plus rarement androgéniques permettant un diagnostic précoce et une prise en charge rapide [1] [17].

- La forme juvénile qui est beaucoup plus rare, représente 5% des TGO et survient chez des femmes jeunes de moins de 30 ans ou en période pré-pubertaire. Elle est constituée de cellules de la granulosa d'apparence primitive qui prolifèrent selon une architecture solide ou folliculaire [1].

Une seconde particularité des tumeurs de la granulosa de l'ovaire, en particulier adultes est leur évolution lente et indolente pouvant rechuter tardivement [1]. Elles sont considérées comme des tumeurs à bas potentiel de malignité à pronostic relativement bon par rapport aux tumeurs épithéliales de l'ovaire plus fréquemment rencontrées [3][17-18].

III. Epidémiologie :

1. Fréquence

Le cancer de l'ovaire n'est pas très fréquent à la différence du cancer du sein et du col de l'utérus.

Il existe une variabilité géographique du cancer de l'ovaire dans le monde.

Au Canada, le cancer de l'ovaire est au 5ème rang des cancers et la 5ème principale cause de décès par cancer chez la femme avec un nombre de nouveaux cas estimé en 2011 à 2600 [153].

Aux Etats-Unis, 21 410 nouveaux cas sont rapportés en 2021 et 13 770 décès [152]

L'incidence du cancer ovarien au Maroc est voisine de celle retrouvée dans les pays du Maghreb mais elle n'est que la moitié de celle observée en Europe et aux Etats-Unis [154].

Les TGO sont les plus fréquentes des tumeurs appartenant au groupe du stroma et des cordons sexuels, représentant 70% de ces tumeurs mais seulement 2 à 3% des cancers de l'ovaire [1] [16] [19].

L'incidence des TGO par rapport aux autres cancers ovariens a été estimée à 4,1% dans la série de KIM [21] et à 5,8% dans la série de MALEEMONKOL [22].

La forme adulte est la plus fréquente et concerne le plus souvent les femmes en péri-ménopause et post-ménopause avec un pic d'incidence à l'âge de 50-55 ans [19].

La forme juvénile est rare, représente 5% des TGO et survient le plus souvent à l'âge de 30 ans avec un pic de fréquence entre 0 et 10 ans.

Dans notre étude rétrospective étalée sur une période de 10 ans, neuf patientes ont été diagnostiquées pour une TGO. Il s'agissait de la forme adulte chez huit patientes, soit 88,88%, et de la forme juvénile chez une patiente, soit 11,11% des cas. Ce qui concorde avec les données de la littérature en montrant une fréquence beaucoup plus élevée de la forme adulte par rapport à la forme juvénile.

2. Age :

L'âge moyen du diagnostic des tumeurs de la granulosa de l'ovaire dans les séries étrangères varie entre 40 et 54,5ans.

La moyenne d'âge dans notre série tout type confondu est de 57,7 ans, ce qui est légèrement plus élevé que celle rapportée dans la littérature.

2.1. Tumeur de la granulosa adulte :

La tumeur de la granulosa adulte survient le plus souvent en péri-ménopause ou peu après la ménopause avec un âge moyen de survenue de 50-54 ans [16][20]. [25-26-27-28-29]

Dans la série de BABAROVIC [29] portée sur 36 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire adulte, l'âge moyen de diagnostic était de 54,5 ans avec des extrêmes allant de 24 à 84 ans.

Dans une série de 369 cas de TGO adultes menée dans trois pays européens, l'âge moyen était de 54 ans (45- 61) [30].

La série de ELLOUZE [12] rapporte un âge moyen de 46 ans pour la forme adulte.

La moyenne d'âge des patientes présentant la forme adulte dans notre série qui est de 55,9 ans est comparable à celles rapportées dans les séries étrangères.

2.2. Tumeur de la granulosa juvénile:

La tumeur de la granulosa juvénile survient à un âge plus jeune, le plus souvent avant 10 ans avec un âge moyen de 7-9 ans, d'où son appellation [31-32-33- 34].

Dans la série de YOUNG [35] portée sur 125 cas de TGO juvéniles sur une période de 23 ans, l'âge moyen était de 13 ans avec des extrêmes allant de la naissance à 67 ans, 44% des cas étaient au cours de leur première décennie, 34% lors de la seconde décennie et 18% durant la troisième décennie

Dans l'étude de YE [36] portée sur 7 cas de TGO juvéniles, l'âge moyen de diagnostic était de 18 ans avec des extrêmes allant de 13 jours à 30 ans.

Dans notre série, un seul cas de tumeur de la granulosa juvénile a été enregistré avec un âge de diagnostic de 72 ans, ce qui est exceptionnel.

Tableau XIV : L'âge moyen de la survenue de la TGO dans la littérature

Auteur	Pays	Période d'étude	Nombre de cas	Age moyen (an)
UNKILA [37]	Finlande	1956-1996	146	53 (16-57)
SOUKI [16]	Tunisie	2002-2008	7	40 (19-52)
SUN [26]	Taiwan	1986-2010	176	46 (7-83)
REBSTOCK [27]	France	1995-2012	17	49 (35-81)
ROZE [20]	Pays-bas	2018-2019	33	53 (29-75)
BABAROVIC [29]	Croatie	1994-2012	36	54,5 (24-84)
Notre série	Maroc	2010-2019	9	57,7 (29-75)

3. Facteurs de risque :

3.1. Statut hormonal :

Le statut hormonal des patientes présentant une tumeur de la granulosa de l'ovaire reste variable dans la littérature.

Les séries de KHOSLA [38], SEHOULI [39] et de FOX [40] montrent une légère prédominance des TGO chez les patientes ménopausées. Nos résultats concordent avec ces études en montrant une nette prédominance de ces tumeurs chez les patientes ménopausées mais discordent avec celles de KIM [21], AYHAN [41], ainsi qu'avec celle de SOUKI [16].

L'étude de KALFA [42], ainsi que l'étude de YOUNG [35] montrent un pic de survenue de la tumeur de la granulosa juvénile en pré-puberté.

Tableau XV : Le statut hormonal des patientes atteintes de TGO

Auteur	Nombre de cas	% des femmes ménopausées	% des femmes en période d'activité génitale
KIM [21]	35	31,4%	68,6%
KHOSLA [38]	26	57,7%	42,3%
AYHAN [41]	80	48,8%	51,2%
SEHOULI [39]	65	55,4%	44,6%
FOX [40]	92	57,6%	42,35%
Notre série	9	77,77%	22,22%

3.2. Parité :

En général, la multiparité réduit le risque, tandis que la nulliparité et la primiparité tardive augmentent le risque du cancer de l'ovaire [43].

En ce qui concerne les TGO, la gestité et la parité ne semblent pas avoir d'influence sur la survenue des TGO selon certains auteurs [16] [44]. Cependant certaines études montrent un taux plus élevé de nulliparité par rapport à la population générale [37].

3.3. Autres facteurs de risques :

L'infertilité et la prise d'inducteurs de l'ovulation ont été associées à un risque plus élevé de développer des tumeurs de la granulosa [16] [44].

L'utilisation d'une contraception orale combinant œstrogène et progestérone réduit le risque du cancer de l'ovaire en général : selon l'étude de MICHELS [45], plus la contraception orale

de longue durée, plus le bénéfice en termes de réduction du risque des cancers de l'ovaire et de l'endomètre est important. Cette étude montre qu'une contraception orale durant au moins 10 ans diminue le risque du cancer de l'ovaire de 40% par rapport à l'absence de contraception orale ou une utilisation de moins d'un an. Toutefois son effet protecteur sur les TGO reste encore à établir.

L'utilisation du tamoxifène a été associée à des tumeurs gynécologiques telles que le carcinome endométrial. Son association avec la TGO a été rarement rapportée dans la littérature [46].

Enfin, La mutation p.C134W de l'exon 1 du gène FOXL2 est retrouvée dans 95 % des tumeurs de la granulosa adultes, 15 % des thécomes 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 [47].

IV. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte de la TGO diffèrent selon qu'il s'agisse de la forme adulte ou juvénile [48][49].

1. Tumeur de la granulosa adulte :

1.1. Syndrome tumoral :

Commun à toutes les tumeurs ovariennes.

a. Douleurs abdomino-pelviennes:

Elles constituent le motif de consultation le plus fréquent et sont liées au fait que les TGO sont souvent volumineuses (> 10-15cm) et hémorragiques.

Les patientes peuvent décrire des douleurs abdominales ou pelviennes persistantes et localisées à type de pesanteur pelvienne ou des douleurs aiguës occasionnées par une torsion de

l'ovaire ou par une rupture tumorale avec hémopéritoine en raison de la nature vasculaire de la TGO, pouvant imiter une GEU rompue [32].

Dans notre étude les douleurs abdomino-pelviennes constituent la circonstance de découverte principale, retrouvés chez 87,5% des patientes présentant une TGO adulte, ce qui raccorde avec les série de KHOSLA [38], DRIDI [50] et GULERIA [51].

b. Masses et distensions abdominales:

Elles sont soit dues à la nature volumineuse de ces tumeurs, soit d'origine ascitique [52].

Dans notre étude, elles constituent le 2eme motif de découverte en terme de fréquence après les douleurs abdomino-pelviennes, retrouvé chez la moitié des patientes atteintes de la forme adulte, ce qui concorde avec les séries de HUANG [53], de DRIDI [50] et discorde avec les séries de SUN [26] et de KHOSLA[38].

1.2. Syndrome endocrinien:

Les TGO se caractérisent par leurs activité hormonale : Sécrétion d'œstrogènes, de l'inhibine et de l'AMH, les patientes peuvent donc présenter des signes d'hyperœstrogénie ce qui peut conduire à la détection précoce de ces tumeurs [54].

Les manifestations endocriniennes sont notées chez 66% des patientes atteintes de TGO et sont principalement liées à la sécrétion tumorale d'œstrogènes [3][55][56]. Elles sont dominées par les ménométrorragies retrouvées chez 30 à 62% des patientes dans les séries, les aménorrhées secondaires et oligoménorrhées [38][51-50][53].

Rarement on peut retrouver une infertilité primaire ou secondaire due à une sécrétion irrégulière de l'inhibine. Elle a été retrouvée chez 5,4% des patientes dans la série de GULERIA [51].

Dans notre série, le syndrome endocrinien a été présent chez 12,5% de nos patientes présentant la forme adulte, dominé par les métrorragies, ce qui raccorde avec les séries de KHOSLA [38], DRIDI [50] et HUANG [53].

Rarement le tableau clinique est en rapport avec une sécrétion androgénique tumorale, réalisant une acné et des signes de virilisation avec hirsutisme, raucité de la voix et hypertrophie clitoridienne [57].

1.3. Signes généraux :

Bien que les TGO soient le plus souvent diagnostiqués à un stade précoce [26], à un stade plus avancé ; elles peuvent se révéler par une AEG, à savoir asthénie, anorexie et amaigrissement.

1.4. De découverte fortuite :

Enfin, la TGO peut être asymptomatique et être découverte fortuitement à l'examen clinique, aux échographies de routine ou lors d'un bilan d'infertilité, d'où l'importance d'un examen clinique minutieux.

Dans la série de SUN [26] portant 176 patientes atteintes de TGO adulte, 14,3% des patientes étaient asymptomatiques au moment du diagnostic,

Tableau XVI : Circonstances de découverte des tumeurs de la granulosa de l'ovaire adultes

Symptôme		KHOSLA [38]	SUN [26]	CHUA [48]	Notre série
Syndrome tumoral	Douleurs abdomino-pelviennes	57,7%	28,5%	36,8%	87,5%
	Masse/distension abdomino-pelvienne	7,7%	10,3%	26,3%	50%
Syndrome endocrinien	Métrorragies	50%	18,7%	57,9%	12,5%
	Troubles du cycle menstruel	23%	18,7%	26,3%	-

2. Tumeur de la granulosa juvénile :

Les modes de révélation de la TGO juvénile les plus rencontrés sont l'inconfort abdominale, les masses abdomino-pelviennes et un tableau d'hyperoestrogénie.

- **Chez les enfants impubères :** Elle se manifeste le plus souvent par une pseudo puberté précoce iso sexuelle [58]. Dans les séries de WU [58] et de YOUNG [35], la pseudo puberté précoce a été retrouvée chez respectivement 100% et 82% des enfants impubères.
- **Après la puberté :** les circonstances de découverte les plus fréquemment reportées sont les masses et distensions abdomino-pelviennes reportées dans 80% des cas [59] et les douleurs abdominales reportées dans un tiers des cas [59]. Le syndrome endocrinien est dominé par les irrégularités menstruelles.

Enfin les TGO juvéniles peuvent être source de troubles fonctionnelles par compression des voies urinaires (douleurs lombaires, coliques néphrétiques et infections urinaires) et de l'intestin (constipation, syndrome occlusif) [26][56].

La forme juvénile s'est manifestée chez notre patiente par une masse abdomino-pelvienne, des métrorragies et des signes de compression à type de dysurie.

V. Associations particulières :

De nombreuses associations des TGO avec des pathologies plus générales ont été rapportées. Vu qu'elles influent le pronostic et conditionnent la prise en charge, celles-ci doivent être recherchées systématiquement.

1. Pathologies de l'endomètre :

De nombreuses études ont rapporté l'association des TGO avec des pathologies de l'endomètre, celle-ci est estimée à 25% à 50% pour l'hyperplasie endométriale et à 5% à 13% pour le carcinome endométrial [21][29][38] [56][60-61-62-63].

La découverte d'une TGO doit toujours faire rechercher un adénocarcinome endométrial afin de définir une stratégie thérapeutique adaptée à l'association éventuelle de ces 2 cancers [15].

Dans notre série, l'endomètre a été exploré chez 2 patientes objectivant une hyperplasie endométriale associée à un polype endométrial dans un cas et un endomètre de type prolifératif associé à un léiomyome utérin dans l'autre cas.

Tableau XVII : Association des TGO à des pathologies de l'endomètre

Pathologie de l'endomètre	France PAUTIER [63]	Corée du sud KIM [21]	Croatie BABAROVIC [29]	Inde KHOSLA [38]	Notre étude
Hyperplasie	52%	29,2%	48%	35,29%	50%
Adénocarcinome	8%	4,2%	3%	0%	-
Endomètre normal	28%	-	49%	64,71%	-

2. Cancer du sein :

Dans la plus grande cohorte à ce jour portant sur les patientes atteintes de TGO, 4,14% des patientes avaient des antécédents de cancer du sein et 2,78% des patientes présentaient un cancer endométrial [54]. Dans l'étude cohorte de HAMMER [64], l'incidence du cancer du sein parmi les patientes atteintes de TGO était de 4,9% avec la majorité des patientes diagnostiquées du cancer du sein après ou en même temps que le diagnostic de la TGO.

Cette relation entre la TGO et les pathologies endométriales et cancers du sein pourrait s'expliquer physiologiquement par l'hyperoestrogénie qui pourrait stimuler la croissance des tumeurs malignes du sein et l'hyperplasie endométriale. Cependant une susceptibilité génétique commune mais inconnue ne peut être exclue en tant qu'étiologie causale. Pour l'instant les gènes BRCA1 et BRCA2 associés au cancer du sein ne sont pas connus pour être associés aux TGO et la mutation du gène FOXL2 retrouvé dans les TGO n'a pas été associée au cancer du sein.

Certains auteurs suggèrent une association entre le traitement au tamoxifène et la survenue de la TGO [54][64], cependant elle a rarement été rapportée dans littérature.

3. Syndrome de Demons–Meigs :

Le syndrome de Demons–Meigs est une entité anatomo–clinique rare qui associe ascite, épanchement pleural et une tumeur bénigne de l'ovaire [65–66].

Les TGO sont souvent des tumeurs mixtes et par conséquent sont incluses dans ce syndrome [67–68].

L'épanchement pleural et péritonéal associé à ce syndrome régresse en général rapidement après l'ablation de la tumeur [69].

4. Syndrome de Maffucci et maladie d'Ollier :

La maladie d'Ollier ou enchondromatose multiple est une maladie constitutionnelle de l'os se caractérisant par la formation de multiples tumeurs bénignes à l'intérieur de l'os à partir du cartilage : les enchondromes [70–71].

L'association de chromdromatose et d'hémangiomatose définit le syndrome de Maffucci qui est une dysplasie mésodermique très rare non exceptionnellement associée à des tumeurs de l'ovaire, soit de type thécome, soit de type granulosa juvénile [72–73].

5. Association avec la grossesse :

Les cancers ovariens diagnostiqués pendant la grossesse sont rares et posent un problème diagnostique et thérapeutique.

Leur incidence est estimée à 0,083 par 1000 grossesses [74].

6. Chez l'enfant :

Une accélération de la vitesse de croissance a été rapportée dans la série de KALFA [42] portant sur 40 cas de TGO juvénile avec un poids supérieur à 2 D.S dans 30% des cas ainsi qu'une avance de l'âge osseux dans 24% des cas. Ce qui est expliqué par la sécrétion d'œstrogènes par les cellules néoplasiques, indépendante du niveau de GnRH et de gonadotrophines.

D'autres associations ont été rapportées chez l'enfant telles que des anomalies dysplasiques (microcéphalie, asymétrie faciale, syndrome de Potter) [75]. Trois cas de caryotypes anormaux avec ambiguïté sexuelle chez trois nourrissons de moins de 3 mois atteints de TGO juvénile ont été décrits dans l'étude de LAWRENCE [76], avec 2 cas présentant une dysgénésie gonadique mixte.

VI. Examens paracliniques :

Les examens complémentaires sont réalisés à des fins diagnostiques afin de confirmer l'origine ovarienne d'une masse pelvienne et d'en apprécier l'extension pour estimer le pronostic et guider la prise en charge.

1. Imagerie :

1.1. Echographie :

L'échographie abdomino-pelvienne doit être considérée comme le véritable prolongement de l'examen clinique, c'est l'examen radiologique de référence à effectuer devant toute masse ovarienne. Facile d'accès, peu coûteux et non irradiant, il possède une spécificité de 80% et une sensibilité de 90% [77][78].

Elle est pratiquée par voie sus-pubienne à vessie pleine et par voie transvaginale à vessie vide, elle permet de rattacher la masse tumorale à son origine ovarienne, de déterminer ses caractéristiques sémiologiques et d'évaluer le degré d'extension abdomino-pelvienne de la tumeur.

Elle permet de préciser le volume et le contenu tumoral : solide, kystique ou solido-kystique ainsi que de déceler des arguments en faveur de la malignité ; parmi lesquels le diamètre maximal de la lésion et de la composante solide, l'irrégularité de la paroi interne du kyste, la présence de flux dans la projection papillaire et la présence d'ascite. Elle permet également d'apprécier l'ovaire controlatéral, mettre en évidence un épaissement de l'endomètre qui orienterait vers ce type de tumeurs dû à leur nature oestrogénique, de rechercher une carcinose péritonéale et une atteinte hépatique [79][80].

Enfin, l'échographie est très utile dans le suivi de l'évolution des lésions et leur récurrence.

Dans la majorité des cas, la TGO se présente sous forme d'une masse unilatérale de grande taille solido-kystique réalisant un aspect multiloculaire ou parfois uniloculaire, mais peut aussi apparaître de nature kystique uniquement ou solide pure, homogène ou hétérogène [24].

Les vaisseaux irriguant la tumeur sont évalués par l'étude doppler [81]. Elle montre un index de résistance inférieur à 0,5 [82], cependant, cette caractéristique n'est pas spécifique aux TGO et ne permet pas de les distinguer des tumeurs ovariennes épithéliales [77].

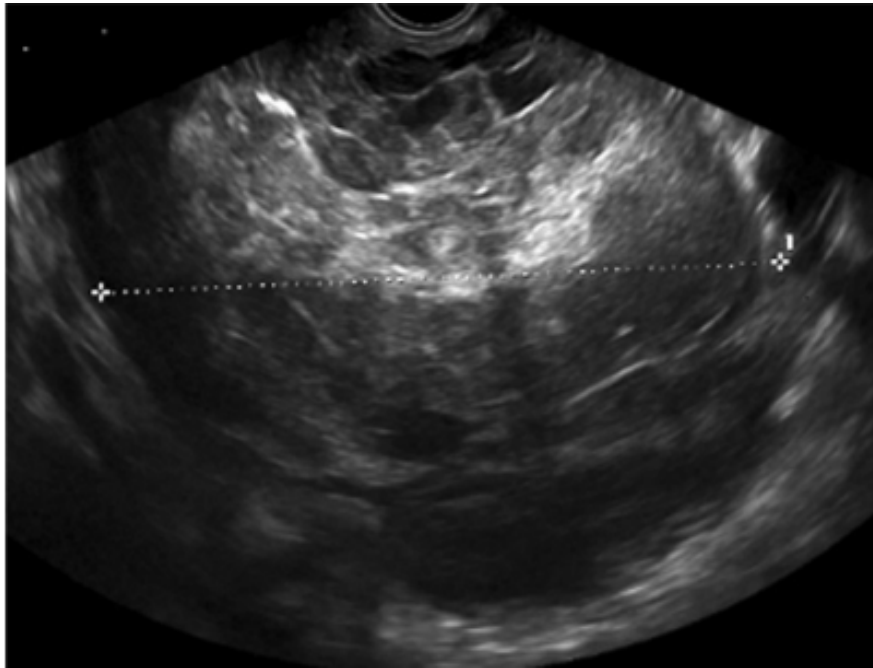


Figure 33: Image échographique d'une TGO stade la chez une femme âgée de 52 ans ménopausée présentant une distension abdominale comme seule symptôme, on note une masse solide de 17cm avec échogénicité hétérogène du tissu solide donnant l'impression d'une nécrose [79].

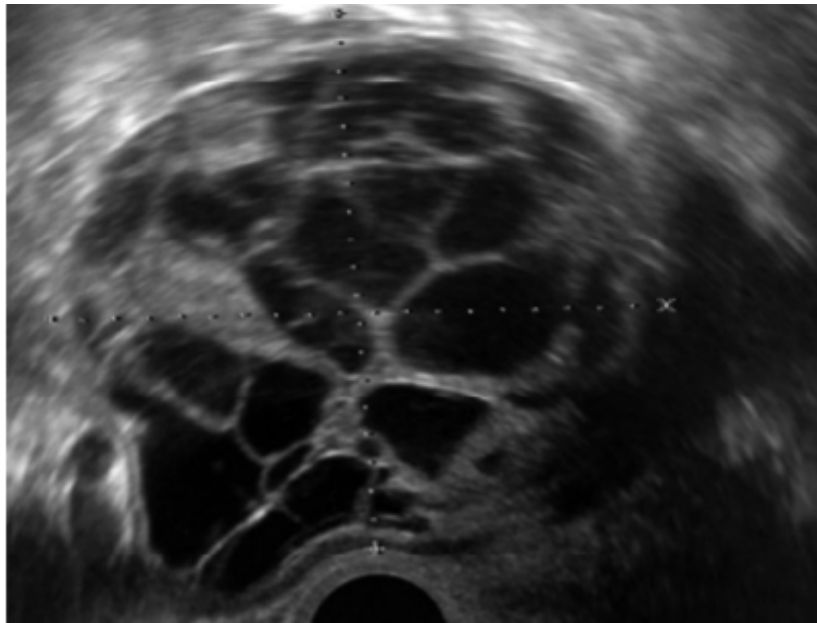


Figure 34: Image échographique d'une TGO stade la chez une femme agée de 71 ans asymptomatique, on note une masse multiloculaire solide avec un grand nombre de petits lobules [79].



Figure 35: Aspect échographique d'une tumeur kystique multicloisonnée [24].

1.2. Tomodensitométrie :

La TDM à un taux de détection parfois inférieur à celui de l'échographie dans le diagnostic de présomption des tumeurs ovariennes, cependant, l'échographie demeure insuffisante pour réaliser le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire [83].

La TDM permet l'exploration de la cavité abdominale, de ce fait elle reste largement prépondérante pour effectuer le bilan d'extension locorégionale et pour l'évaluation des rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, notamment une compression des voies excrétrices urinaires. Elle permettra également de rechercher des lésions plus discrètes de l'ovaire controlatéral, d'éventuelles lésions métastatiques et des lésions péritonéales [83-84].

Les TGO apparaissent comme des masses solides ou mixtes hypodenses [84-85] sans calcifications ni graisses. La TDM permet par ailleurs de révéler la composante hémorragique de ces masses. Dans des stades plus avancés, on peut retrouver une carcinose péritonéale [77].

La TDM va également permettre de déceler certains éléments indirects orientant vers un diagnostic différentiel : la présence d'ascite ou de métastases viscérales orienterait plutôt vers une tumeur épithéliale.

Enfin, la TDM joue également un rôle fondamental dans la surveillance postopératoire.

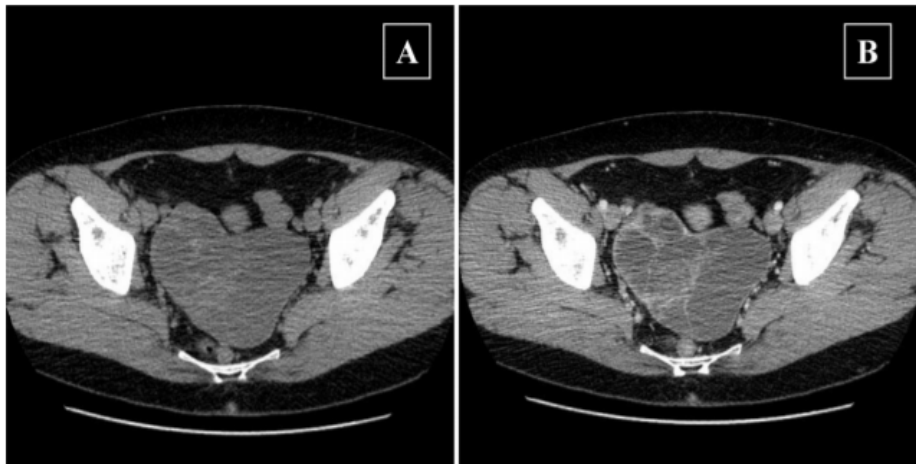


Figure 36: Scanner pelvien injecté montrant une masse mixte rétro-utérine aux dépens de l'ovaire droit mesurée à 127 x 87 mm avec cloisons et végétations intrakystiques avant (A) et après (B) injection de produit de contraste[77].

1.3. Imagerie par résonance magnétique :

L'exploration par l'IRM quant à elle, est prouvée comme meilleure que la TDM et l'échographie, elle apporte une réelle contribution au diagnostic radiologique des TGO, ainsi que dans le bilan d'extension local et abdominal et la surveillance post-opératoire [86-87].

En effet, dans l'étude de BALAN [88] comparant l'IRM à l'échographie et la TDM, il a été confirmé que l'IRM était supérieure pour affirmer l'origine d'une masse pelvienne avec une précision diagnostic de 94% contre 66% pour l'échographie.

Les TGO peuvent se présenter sous forme d'une masse principalement kystique multicloisonnée avec des portions tissulaires de tailles variables, ou sous forme d'une masse mixte solido-kystique. Il existe un aspect rarement documenté et caractéristique des TGO : c'est lorsque les logettes kystiques sont nombreuses et de petites taille : la forme multiloculaire va prendre un aspect évoquant une éponge (sponge-like pattern) [77].

Rarement la TGO peut se présenter par une forme kystique pure uniloculaire à paroi plus ou moins épaisse et rehaussée, cet aspect est essentiellement décrit dans le syndrome de virilisation [77].

L'IRM va également permettre de rechercher les signes d'hyperoestrogénie, notamment une modification de la morphologie utérine anormale pour le statut hormonal de la patiente ou un épaissement endométrial [89].

Enfin l'IRM reste un examen coûteux et peu disponible mais il garde un intérêt essentiel dans le bilan d'extension local et abdominal et dans la surveillance à distance du traitement et demeure parfois indispensable en cas de contre-indications à la TDM.

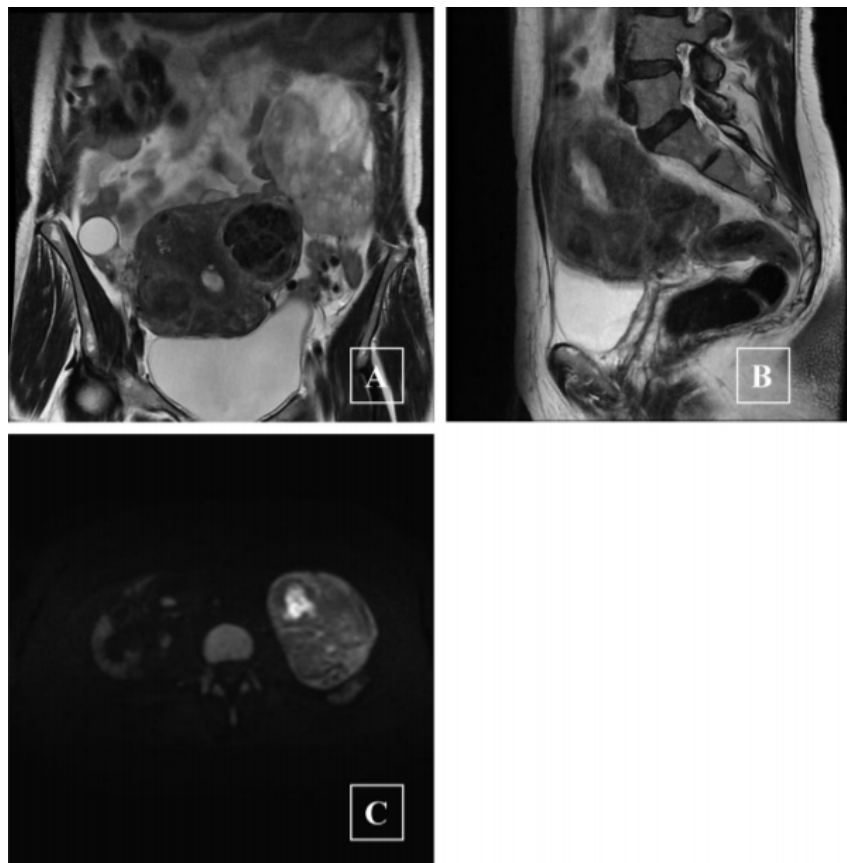


Figure 37 : IRM pelvienne avec injection de gadolinium. A. Coupe coronale en séquence T2 : masse ovarienne gauche de 120x120x80 mm, hétérogène, avec des hypersignaux évoquant des plages hémorragiques. B. Coupe sagittale en séquence T2 : épaississement de l'endomètre. C. Séquence de diffusion : masse mixte avec portion liquidienne en hypersignal [77].

2. Marqueurs tumoraux :

Devant une image évocatrice de TGO, on peut avoir recours à des dosages de marqueurs tumoraux sériques : l'inhibine B (le marqueur le plus fiable), l'hormone antimüllérienne, l'œstradiol et la protéine de régularisation folliculaire (FRP) [17].

2.1. Inhibine :

L'inhibine, considérée par certains auteurs comme un marqueur de la réserve ovarienne, est une glycoprotéine qui freine la production hypophysaire de FSH. Produite par les cellules de la granulosa de l'ovaire, elle est constituée de deux chaînes : la chaîne α commune aux deux inhibines, et la chaîne β spécifique de chaque inhibine, βA pour l'inhibine A et βB pour l'inhibine B.

Synthétisée par les petits follicules à antrum, l'inhibine B sérique augmente en période de transition lutéofolliculaire et en phase folliculaire précoce [17].

Bien que l'inhibine A et l'inhibine B peuvent toutes les deux être élevées chez les patientes atteintes d'une TGO, le taux de l'inhibine B est généralement le plus élevé [23].

Les seuils de valeurs normaux des inhibines chez les femmes ménopausées sont inférieurs ou égaux à 5ng/l et 15ng/l pour les inhibines A et B respectivement [23].

Des études analysant le taux d'inhibine chez les patientes atteintes de TGO ont montré que les valeurs sont élevées en pré-opératoire et reviennent à la normal en post-opératoire, cette constatation intéresse la TGO dans ses deux formes (adulte et juvénile) [90].

Dans une étude réalisée par Robertson [90], le taux sérique total de l'inhibine était élevé dans 100% des cas de TGO et 100% des cas de thécomes ovariens, alors que ce taux n'était élevé que chez seulement 18% des patientes atteintes de cancers ovariens séreux et dans 54% des cas de cancers ovariens endométrioïde.

Dans l'étude de MOM et al [94] portant sur 30 patientes atteintes de TGO, les concentrations de l'inhibine A et de l'inhibine B étaient élevées chez respectivement 67% et 89% des patientes au moment du diagnostic, et chez 58% et 85% patientes au moment de la récurrence.

La sensibilité du dosage de l'inhibine A pour le diagnostic des TGO était de 67% avec une spécificité de 100% contre 89% et 100% respectivement pour l'inhibine B, plus encore les élévations des concentrations sériques de l'inhibine B ont précédé les récurrences d'une moyenne de 11 mois et aucune patiente en rémission n'a présenté une augmentation des concentrations de l'inhibine A ou de l'inhibine B.

Pour conclure, l'inhibine est considérée comme le marqueur le plus fiable des TGO. L'inhibine B semble être la forme prédominante d'inhibines sécrétées par les TGO et semble refléter le statut de la maladie plus précisément que l'inhibine A, de ce fait ses concentrations sériques constituent un bon outil pour le suivi des TGO.

2.2. Hormone antimüllérienne (AMH) :

L'hormone antimüllérienne est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de la granulosa en période postnatale et par les cellules de Sertoli se trouvant dans le testicule fœtal, tant pendant la période prénatale que postnatale.

Normalement cette hormone est présente en faibles quantités chez les femmes en âge de procréer et fonctionne comme un facteur inhibiteur paracrine diminuant la réponse du follicule ovarien au repos à la FSH. Cependant, après la ménopause le taux d'AMH devient indétectable.

Dans l'étude de LANE et al [91], le taux sérique d'AMH était élevé chez 75% des patientes atteintes de TGO juvéniles et chez 78% des patientes atteintes de TGO adultes et aucune patiente dont les valeurs se situaient dans la plage de référence en post-opératoire n'a présenté de récurrences alors que 6 parmi 15 patientes dont les valeurs étaient élevées ont présenté une récurrence.

En moyenne, un taux élevé d'AMH est détecté trois mois avant qu'une récurrence ne soit diagnostiquée [91].

Ceci suggère que les concentrations de l'AMH sérique post-opératoires peuvent être utilisées pour évaluer l'intégrité de l'ablation de la tumeur après la chirurgie initiale, mais aussi pour permettre la détection des récurrences.

2.3. Œstradiol :

L'œstradiol est une hormone stéroïdienne synthétisée à partir du cholestérol apporté par les lipoprotéines (LDL). Il est synthétisé dans les gonades des deux sexes (thèque interne de l'ovaire, cellules de Leydig du testicule), dans les corticosurrénales (zone réticulée) et l'unité fœtoplacentaire. En dehors de la grossesse, la sécrétion d'œstradiol se fait essentiellement dans l'ovaire, sous l'influence de la LH, grâce à la GnRH hypothalamique. Pendant la grossesse, la synthèse d'œstradiol a lieu dans la surrénale fœtale [92].

Les TGO sont les néoplasmes sécréteurs d'œstrogènes les plus courants chez les femmes et produisent de l'œstradiol chez environ 40 à 60% des patientes. Cette sécrétion dépend de la stimulation par la testostérone des cellules de la thèque, raison pour laquelle en cas d'absence des cellules de la thèque dans le stroma tumoral, les TGO ne produisent pas d'œstradiol, en effet chez environ 30% des patientes, ces tumeurs ne produisent pas d'œstradiol.

De ce fait, ce marqueur manque de sensibilité et de spécificité pour s'en servir comme marqueur fiable dans les TGO [23].

2.4. Protéine de Régulation folliculaire (FRP) :

La protéine de régulation folliculaire est sécrétée par les cellules de la granulosa de l'ovaire et joue un rôle dans la modulation du développement folliculaire [93]. La régulation de sa sécrétion se produit avec la différenciation des cellules de la granulosa [19].

Elle est détectée chez les femmes normo réglées, des taux élevés de FRP ont été constatés dans quelques cas de TGO mais sa signification clinique reste encore à confirmer [19].

2.5. Ca -125 :

D'autres marqueurs tumoraux non spécifiques des TGO existent, parmi eux, le Ca-125.

Dans la série de GULERIA [51], le Ca-125 a été évalué chez 31 patientes en préopératoire, il était élevé chez seulement 5 patientes (>35 UI/ml).

Bien que ce marqueur soit un marqueur du cancer épithélial de l'ovaire et que les études rapportent qu'il n'est pas corrélé à la progression tumorale [151], un précédent article suggérait que l'élévation du taux sérique du Ca-125 chez les patientes présentant un syndrome de

Demons-meigs est dû à l'expression mésothéliale du Ca-125 plutôt qu'à l'expression des cellules tumorales ovariennes [95], de ce fait et en raison de la rareté des TGO, une ascite massive avec un taux sérique élevé du Ca-125 causée par une TGO peut être mal diagnostiquée comme un cancer ovarien épithélial avancé ou un carcinome péritonéal primitif [66].

VII. Anatomopathologie :

1. Macroscopie :

1.1. Aspect général :

Les TGO sont des tumeurs d'aspect polymorphe et de taille variable, le plus souvent de grande taille, unilatérales, à surface lisse ou lobulée, souvent encapsulées, kystique, solide ou solido-kystique. A la coupe, la tumeur paraît jaunâtre ou grisâtre comportant des zones d'hémorragie et/ou de nécrose [56][79][96].

L'aspect macroscopique est très utile pour contribuer au diagnostic différentiel, la TGO se caractérise par une couleur plus jaunâtre et une consistance plus molle que celle des adénocarcinomes [96].

L'étude de ADHIKARI et al [97] a trouvé une bonne corrélation entre l'aspect radiologique et macroscopique en terme de la taille tumorale et de la composante solide ou kystique.

L'aspect mixte solido-kystique est le plus courant [12][40].

Notre étude concorde avec les séries de Fox [40] et de ELLOUZE [12] en montrant une prédominance de l'aspect solido-kystique et discordance avec celles de BABAROVIC [29] et SAKR [109] qui rapportent une prédominance de l'aspect solide pur.

Tableau XVIII : Aspect macroscopique des TGO dans la littérature.

Aspect	BABAROVIC [29]	ELLOUZE [12]	FOX [40]	SAKR [109]	Notre étude
Solido-kystique	25%	50%	50%	23,8%	75%
Solide	58%	-	41%	61,9%	12,5%
Kystique	15%	-	8,6%	14,3%	12,5%



Figure 38 : Aspect macroscopique d'une tumeur de la granulosa de l'ovaire adulte solido-kystique [98].



Figure 39 : Aspect macroscopique d'une tumeur de la granulosa adulte solido-kystique avec un certain nombre de kystes contenant du sang coagulé [98].



Figure 40: Aspect macroscopique d'une tumeur de la granulosa juvénile à prédominance solide avec quelques zones kystiques [98].

1.2. Nécrose et hémorragie :

Les tumeurs de la granulosa comportent souvent des zones d'hémorragie et/ou de nécrose [51].

Dans notre série, la TGO a été siège de remaniements hémorragiques dans 87,5% des cas, ce qui concorde avec la série de SOUKI [16] portant sur 7 cas de TGO qui rapporte que des plages hémorragiques ont été présentes chez toutes les patientes, et discordes avec la série de BABAROVIC [29] qui rapporte que seulement 28% des tumeurs ont été siège d'hémorragie.

Dans notre série des foyers de nécrose ont été notés dans le cas de la TGO juvénile et dans 62,5% des cas de TGO adulte, ce qui discordes avec la série de SOUKI [16] où ils n'ont été notés que dans le cas de la TGO juvénile et avec la série de GULERIA [51] où ils n'ont été présents que dans 15% des cas, ainsi qu'avec la série de BABAROVIC [29].

Tableau XIX : Foyers de nécrose et d'hémorragie :

		Guleria [51]	Babarovic [29]	Souki [16]	Notre série
Hémorragie	Présente	-	28%	100%	87,5%
	Absente	-	72%	0%	12,5%
Nécrose	Présente	15%	22%	14,28%	66,66%
	Absente	85%	78%	85,72%	33,33%

1.3. Taille tumorale :

Les TGO sont souvent de grande taille avec un diamètre moyen de 10 cm pour la forme adulte et de 12 cm pour la forme juvénile [1][21][97].

Notre étude a objectivé une taille importante des TGO, plus élevée que celles rapportées dans la littérature, avec un diamètre moyen de 18 cm et des extrêmes allant de 5cm à 45cm.

Les TGO de plus de 10–15cm ont été associées à un risque de récurrence plus élevé et un pronostic plus défavorable [38], toutefois, dans d'autres séries, la taille tumorale ne semblait pas avoir de corrélation significative avec le pronostic quand elle est ajustée au stade. L'étude de KHOSLA [38] n'a pas noté de corrélation significative entre une taille tumorale supérieure ou inférieure à 10cm et le taux de survie.

Dans l'étude de KALFA [42] rapportant une revue des aspects cliniques et génétiques des TGO chez l'enfant, la taille tumorale comme facteur indépendant n'a été associée ni à un risque plus élevé de récurrence ni à un pronostic plus défavorable

Dans l'étude de ABOUD [99], la taille tumorale variait entre 3 et 30 cm et aucune corrélation n'a été trouvée entre la taille tumorale et les signes d'invasion ou de métastase tumorale.

Dans la série de WU [58] portant sur 8 cas de TGO juvéniles, la taille tumorale variait de 4 à 18 cm avec un diamètre moyen de 15,3 cm.

Dans l'étude de YOUNG [35] portant sur 125 cas de TGO juvénile, la taille tumorale variait de 3 à 32 cm avec un diamètre moyen de 12,5 cm.

Dans notre étude, la taille tumorale de la patiente présentant la forme juvénile était de 24cm.

Tableau XX : Taille tumorale des TGO dans la littérature :

Taille tumorale (cm)	ADHIKARI [97]	KIM [21]	BABAROVIC [29]	Notre étude
Diamètre moyen	10,9	10	6,6	18
Extrêmes	7 - 15	4 - 30	0,7 - 30	5 - 45

1.4. Localisation :

La TGO est le plus souvent unilatérale [16][51][100].

Dans la série de BABAROVIC [29] portant sur 36 patientes atteintes de TGO, toutes les tumeurs étaient unilatérales avec 53% des tumeurs localisées du côté droit.

Dans la série de LEE [101] portant sur 113 cas de TGO, 98% des tumeurs étaient unilatérales, 51% du côté droit.

La biopsie de l'ovaire controlatérale était considérée comme un élément de routine dans la procédure de stadification des TGO mais récemment des études suggèrent qu'elle n'est plus systématique, car seulement 2% des TGO sont bilatérales et la biopsie peut entraîner la formation d'adhérences et peut avoir des conséquences ultérieures sur la fertilité [23][102].

Notre étude concorde avec la littérature en montrant une large prédominance du caractère unilatérale de la TGO : la tumeur était unilatérale chez toutes nos patientes.

Tableau XXI : Localisation des TGO :

Localisation	BABAROVIC [29]	LEE [101]	Notre série
Droit	53%	51%	55,55%
Gauche	47%	47%	44,44%
Bilatérale	0%	2%	0%

2. Microscopie :

Le diagnostic des TGO est histologique. L'aspect microscopique diffère selon qu'il s'agisse de la forme adulte ou juvénile.

2.1. TGO adulte :

a. Particularités :

Microscopiquement, elle est constituée de cellules ressemblant aux cellules de la granulosa, apparaissant seuls ou en combinaison avec d'autres éléments du stroma et des cordons sexuels. Ces cellules sont des petites cellules de forme cubiques à polygonale, avec un cytoplasme pâle et mal limité, le noyau est uniforme, ovalaire, anguleux et pâle avec une chromatine fine et un nucléole unique de petite taille. Leur noyau est généralement caractéristique 'en grain de café', ce qui fait référence aux incisures longitudinales observées dans la plupart des cellules tumorales. Le stroma est généralement hypervasculaire avec une quantité variable de fibroblastes et de cellules thécales. Il existe souvent une prolifération réactionnelle de cellules thécales d'accompagnements.

Habituellement l'index mitotique n'excède pas 2 mitoses pour dix champs au fort grossissement et seule une légère atypie nucléaire est observée dans la plupart des cas.

Les cellules lutéinisées sont rarement observées (1%) et concernent en général les femmes enceintes, elles ont un cytoplasme éosinophile modéré à abondant, un noyau central, un nucléole proéminent bien visible et un stroma myxoïde ou œdémateux et ne présentent pas d'incisures nucléaires ; ils peuvent ressembler à une tumeur à cellules stéroïdiennes.

Quelques rares cellules bizarres peuvent être observées. Rarement une prolifération cellulaire hépatique focale est observée (avec de grandes cellules à cytoplasme éosinophile abondant et légèrement granuleux).

La TGO à prédominance kystique ou d'architecture macrofolliculaire peut imiter le follicule ovarien [23][98].

La tumeur de la granulosa adulte se caractérise par un grand polymorphisme histologique et plusieurs aspects architecturaux ont été décrits, ils sont classés en deux groupes : Bien différenciés et peu différenciés.

Dans le groupe bien différenciés on trouve les architectures micro-folliculaire, macro-folliculaire, trabéculaire et insulaire [23].

- ✓ **L'architecture micro-folliculaire:** La plus caractéristique de ces sous-types et contient de nombreuses cavités qui ressemblent aux corps de Call-Exner d'un follicule de Graaf, ces corps de Call-Exner sont de petites zones kystiques remplies de fluide éosinophile, du matériel de membrane basale hyalinisé ou rarement du liquide basophile, ces cavités sont séparés par des cellules de la granulosa bien différenciées [23][32][101].
- ✓ **L'architecture macro-folliculaire:** Les TGO macro-folliculaires sont composées d'un grand kyste ou d'une collection de kystes de grande taille et de forme irrégulière, chacun étant recouvert d'une seule couche de cellules de la granulosa bien différenciées, parfois surmontées de cellules thécales [23].
- ✓ **L'aspect trabéculaire :** Il Comporte une trame conjonctive et parfois des pseudo-tubes ou des pseudo-glandes aux noyaux périphériques et ou cytoplasme central abondant.
- ✓ **L'aspect insulaire:** Il comporte des nids circonscrits et des îlots de cellules de la granulosa, bordés de stroma de type fibrome ou thécome, les corps de Call-Exner sont fréquemment observés dans cet aspect

Dans le groupe peu différencié on trouve l'aspect gyriforme et l'aspect diffus.

- ✓ **L'aspect gyriforme :** peu différencié, caractérisé par des rangées parallèles ondulantes ou des cordons en zigzag des cellules de la granulosa.
- ✓ **L'aspect solide et diffus:** Les cellules prolifèrent en larges plages irrégulières.

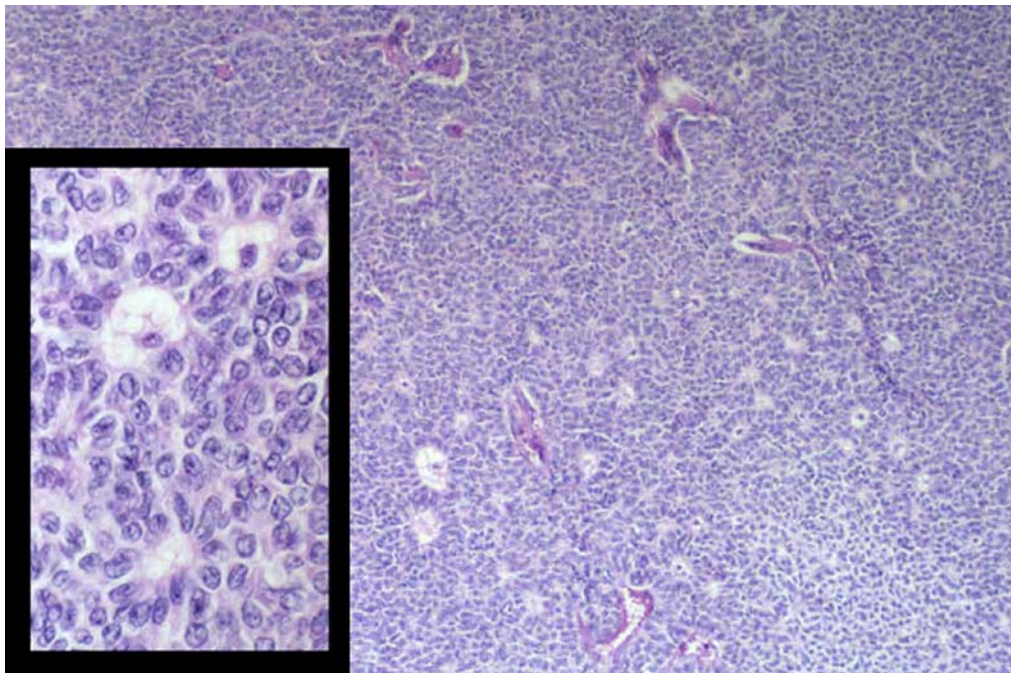


Figure 41: Architecture microfolliculaire (au grossissement x100), on note dans l'encart (au x400 grossissement), les corps de Call-Exner et les rainures nucléaires caractéristiques [23]

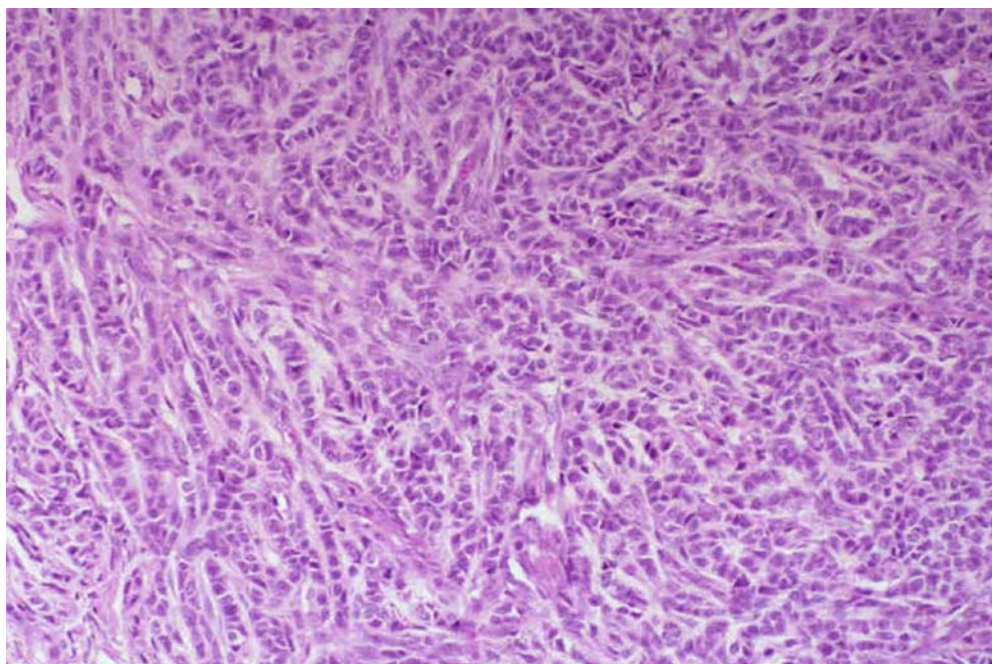


Figure 42 : Prolifération tumorale d'architecture gyriforme [23]

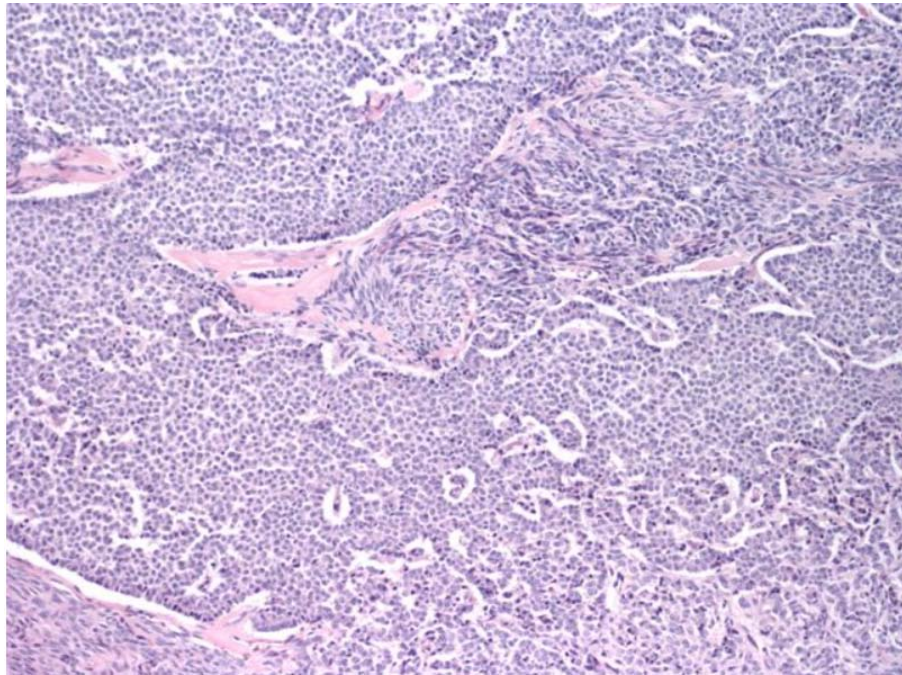


Figure 43 : Prolifération tumorale d'architecture diffuse à cellules relativement uniformes [98].

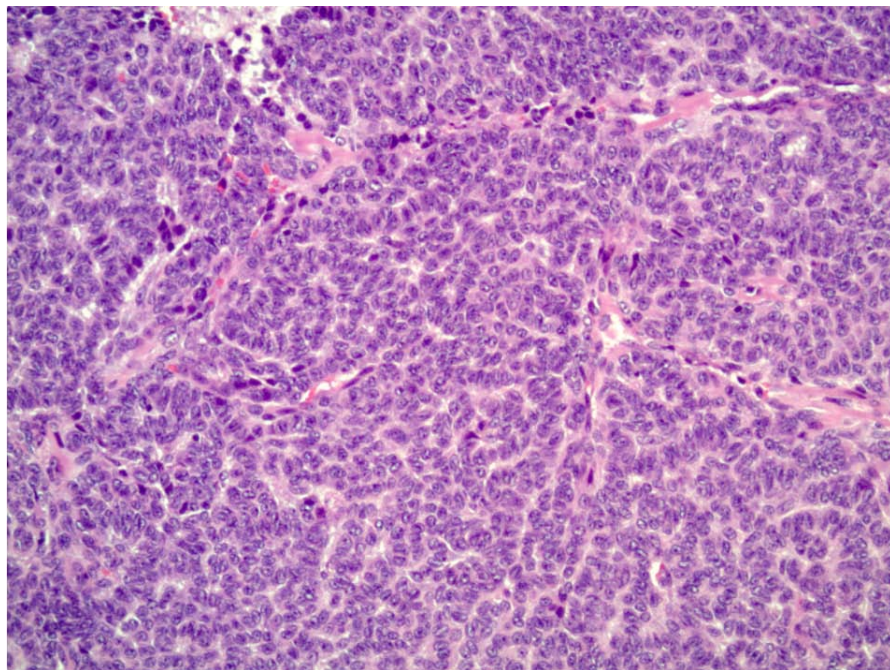


Figure 44: Aspect diffus classique : prolifération tumorale d'architecture solide à noyau pâle et incisures nucléaires (20x)[98]

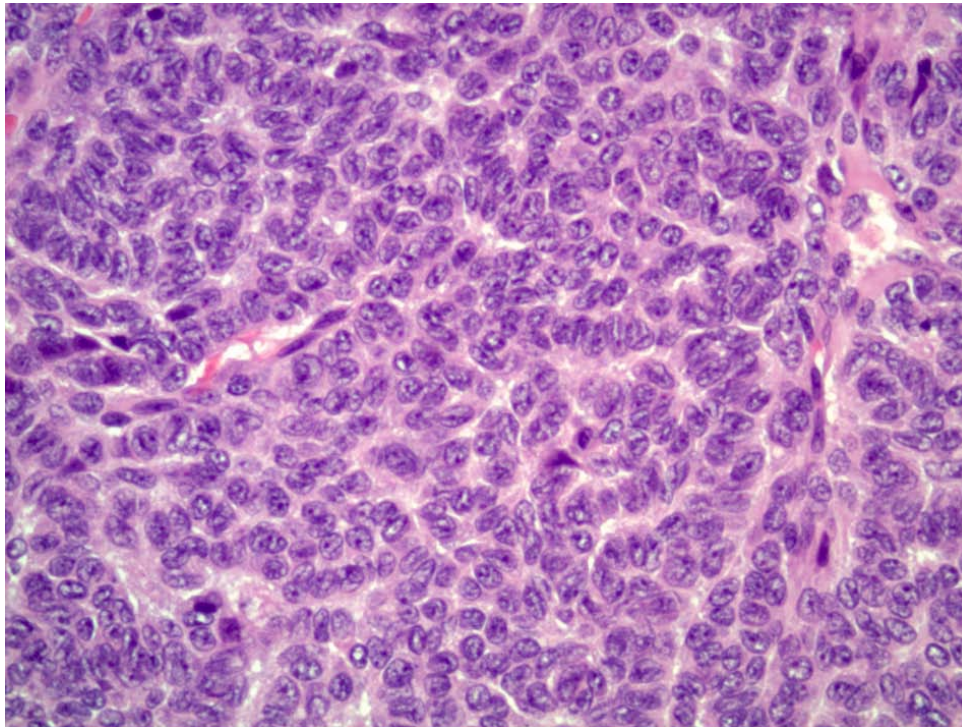


Figure 45 : noyaux pâles avec des rainures nucléaires (x40) [98]

b. Diagnostic histologique :

En raison de sa faible incidence et de ses multiples aspects histologiques, la TGO adulte représente un défi pour le diagnostic histologique [96].

Au total, l'architecture diffuse est la plus fréquemment observée [98][103], Dans les études de BABAROVIC [29] et GULERIA [51], cet aspect a été observé chez 47% des patientes.

Notre étude concorde avec celles de la littérature en montrant une prédominance de la prolifération tumorale d'architecture diffuse intéressant 50% de nos patientes présentant la forme adulte et discordant avec les séries de VAN [79] et de SOUKI [16] qui rapportent une prédominance de l'aspect trabéculaire. Notre étude n'a pas objectivé de corrélation entre la taille tumorale et la prédominance de l'architecture diffuse, plus encore, une taille tumorale supérieure à 10cm n'a pas été plus fréquemment observée chez les patientes présentant une architecture diffuse, ce qui raccorde avec la série de GULERIA [51].

Les corps de Call-Exner, décrits pour la première fois par Call et Exner en 1875, sont le nom donné aux petites structures folliculaires observées dans les TGO, car elles ressemblent aux follicules immatures, bien que typiques, ils ne sont observés que dans 30 à 60% des cas de TGO adulte [32] [101][104], de ce fait leur absence n'écarte pas complètement le diagnostic d'une TGO adulte et le diagnostic histologique ne doit pas dépendre de leur présence [104]. Dans l'étude de GULERIA [51], les corps de Call-Exner ont été absents dans 22,2% des cas. Notre étude concorde avec celles de la littérature en montrant une absence totale des corps de Call-Exner chez 25% de nos patientes présentant une TGO adulte.

La présence de rainures nucléaires caractéristique 'en grain de café' est typique et indicateur de l'origine granulosa des cellules tumorales ovariennes [32] [97][101][105]. Dans l'étude de ALI [103] portant sur 10 patientes atteintes de TGO adulte, les rainures nucléaires ont été présents chez 90% des patientes, et chez 98,3% des patientes dans la série de GULERIA [51]. Notre étude concorde avec celles de la littérature, des incisures longitudinales ont été observées chez toutes nos patientes présentant une TGO adulte. Ce qui indique qu'une TGO doit toujours être évoquée devant des rainures nucléaires même s'ils ne sont visibles que de manière focale.

L'index mitotique est exprimé par le nombre moyen de mitoses pour 10 champs au fort grossissement, habituellement il n'excède pas 2/10 dans les TGO adultes [98]. Notre étude montre une prédominance des patientes ayant un index mitotique entre 5 et 10 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (50%), avec 87,5% des cas de TGO adultes présentant un index mitotique inférieur à 10, ce qui concorde avec la série de GULERIA [51] qui rapporte que 93,3% des cas avaient un index mitotique inférieur à 10/10 champs et avec la série de BABAROVIC [29] qui rapporte que 53% des patientes présentaient un index mitotique inférieur à 4/10, ainsi qu'avec l'étude de Van [79] qui rapporte une prédominance de l'index mitotique inférieur à 10/10 champs au fort grossissement (77,77%).

L'anisocaryose est un état pathologique des noyaux au sein d'une tumeur qui décrit l'inégalité de taille des noyaux au sein d'une population cellulaire homogène [106]. Dans l'étude

de GULERIA [51], il a été présent chez 26,7% des patientes et n'a été associé à aucun paramètre pronostic. Dans notre étude il n'a été observé que chez une seule patiente qui présentait également un index mitotique très élevé, estimé à 50 mitoses/10 champs au fort grossissement.

Tableau XXII : paramètres histologiques des tumeurs de la granulosa adultes

Paramètres histologiques		Guleria [51]	Van [79]	Babarović [29]	Notre série
Architecture	Diffuse	47%	37,5%	47%	50%
	Micro-folliculaire	-	43,7%	22%	50%
	Macro-folliculaire	-	25%	6%	12,5%
	Trabéculaire	-	68,7%	11%	12,5%
	Insulaire	-	18,7%	14%	-
	Nodulaire	-	11,7%	-	12,5%
Corps de Call-Exner	Présence	77,8%	-	-	75%
	Absence	22,2%	-	-	25%
Rainures nucléaires	Présence	98,3%	-	-	100%
	Absence	1,7%	-	-	0%
Index mitotique	≤ 10	93,3%	77,77%	<4 : 53% >=4 : 47%	87,5%
	11 - 20	1,7%	11,11%		0%
	> 20	5%	11,11%		12,5%
Anisocaryose	Présence	26,7%	-	-	12,5%
	Absence	73,3%	-	-	87,5%

2.2. TGO juvenile :

Les TGO juvéniles présentent peu de similitudes morphologiques avec leurs homologues adultes, bien que leurs apparences macroscopiques puissent être similaires présentant une composante le plus souvent mixte (solido-kystique) avec de nombreuses zones d'hémorragie.

Au microscope, ils ont un aspect distinct avec des noyaux hyperchromatiques ronds ou ovales à contours irréguliers avec des petits nucléoles, le plus souvent dépourvus d'incisures nucléaires que l'on retrouve habituellement dans la forme adulte, l'atypie nucléaire est souvent plus sévère, et ils présentent un index mitotique plus élevé (avec une moyenne de 7 mitoses pour 10 champs au fort grossissement) que dans la forme adulte, ce qui concorde avec leur phénotype

plus agressif. Le cytoplasme est plus abondant et plus dense que dans la forme adulte [23]. Ils réalisent le plus souvent un aspect diffus ou macrofolliculaire avec des microkystes contenant des sécrétions éosinophiles, on reconnaît rarement des corps de Call-Exner [107].

Les 2 aspects caractéristiques qui permettent de les distinguer des cellules de la granulosa adulte sont le noyau généralement rond hyperchromatique non clivé et un cytoplasme abondant éosinophile, avec une lutéinisation fréquente [108].

Dans notre étude, la TGO juvénile réalisait une prolifération tumorale agencée en massifs, en nodule, en îlots, en travées et en macrofollicules, ces derniers étaient de contenu éosinophile, les cellules tumorales étaient de taille moyenne, munies d'un noyau rond, hyperchrome, à contours irréguliers et siège de 1 à 2 nucléoles proéminent. L'index mitotique était très élevé estimé à 40 mitoses par 10 champs au fort grossissement. Le cytoplasme était abondant et éosinophile avec présence de rares corps de Call-Exner ainsi que des rainures nucléaires.

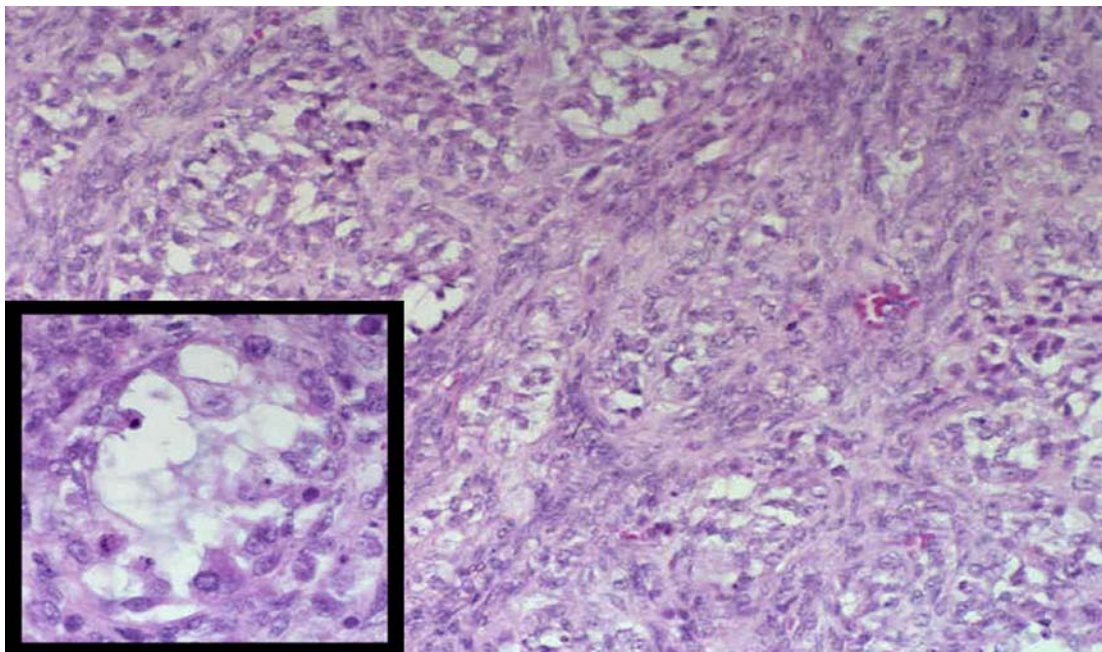


Figure 46: Tumeur de la granulosa juvénile : (x200) on note de multiples follicules de formes et de tailles diverses, l'encart (x400) montre des noyaux arrondies, hyperchromatiques, sans incisures nucléaires, présentant une atypie et mitoses anormales [23].

3. Immunohistochimie :

Les TGO sont le plus souvent de diagnostic histologique, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à des compléments immunohistochimiques. Toutefois, avec la myriade de diagnostics différentiels existants, il est essentiel de disposer d'outils IHC afin d'exclure d'autres types de tumeurs [51].

Les principaux marqueurs exprimés par les cellules de la granulosa de l'ovaire sont la vimentine (100%), le CD99 (MIC 2) et l'actine lisse (92%), l'inhibine, la calrétinine et le mélan-A [51].

L'inhibine est le marqueur le plus intensément positif. Des études rapportent que plus de 90% des TGO expriment l'inhibine [51], de ce fait une coloration IHC positive pour ce dernier constitue une caractéristique clé pour le diagnostic des TGO [110].

La calrétinine est généralement positive mais bien qu'elle soit plus sensible, elle est moins spécifique que l'inhibine.

Les autres marqueurs sont : AE1, AE3 (1/3 des cas), environ la moitié des TGO expriment la protéine S-100.

Les marqueurs négatifs les plus importants comprennent la desmine, CK7 et l'EMA, quoique, environ la moitié des TGO juvéniles expriment l'EMA [111].

L'importance réside dans le diagnostic différentiel avec les carcinomes épithéliaux de l'ovaire, l'expression de l'inhibine dans les TGO est généralement plus intense et plus diffuse en comparaison. En outre les TGO sont négatives pour l'EMA, cytokératines 10/13, 19 et 20, l'antigène carcino-embryonnaire, le CA 125 et le CA 19-9, ces marqueurs aideront à distinguer les TGO des carcinomes anaplasiques/indifférenciés. Toutefois, ils ne peuvent pas être utilisés de manière définitive pour différencier les différentes tumeurs du stroma et des cordons sexuels, car la plupart d'entre eux sont positives pour l'inhibine. Dans ces cas-là, l'aspect microscopique permettra de trancher.

Récemment, on a trouvé que dans 90% des cas, les cellules des TGO expriment la E-cadhérine, présente également dans les fibrothécomes, les tumeurs du stroma endométrial et les carcinomes à petites cellules mais absente dans les tumeurs mülleriennes et les carcinoïdes, ce qui suggère que la E-cadhérine participerait au diagnostic différentiel des TGO avec les tumeurs carcinoïdes et les adénocarcinomes de l'ovaire [56].

Dans notre série, un complément immunohistochimique a été réalisé chez 3 patientes avec une coloration positive pour l'inhibine dans 100% des cas et la calrétinine dans 66,66% des cas, et pour la vimentine dans 33,33% des cas, ce qui concorde avec la série de GULERIA [51] qui rapporte que l'inhibine et la calrétinine étaient positives dans 88% et 100% des cas respectivement, et discordes avec la série de SAKR [109] qui rapporte une négativité de l'inhibine chez 55,7% des patientes, et de la calrétinine chez 19,75% des patientes.

Ces résultats suggèrent qu'une TGO ne peut être définitivement écartée dans les cas où l'inhibine est négative et qu'un panel d'anticorps immunohistochimiques devrait être utilisé au lieu d'un seul dans l'évaluation de ces tumeurs.

Tableau XXIII : Marqueurs IHC dans les tumeurs de la granulosa

Marqueurs immunohistochimiques	GULERIA [51]	SAKR [109]	Notre série
Inhibine	88%	44,3%	100%
Calrétinine	100%	80,2%	66,66%
Vimentine	-	-	33,33%

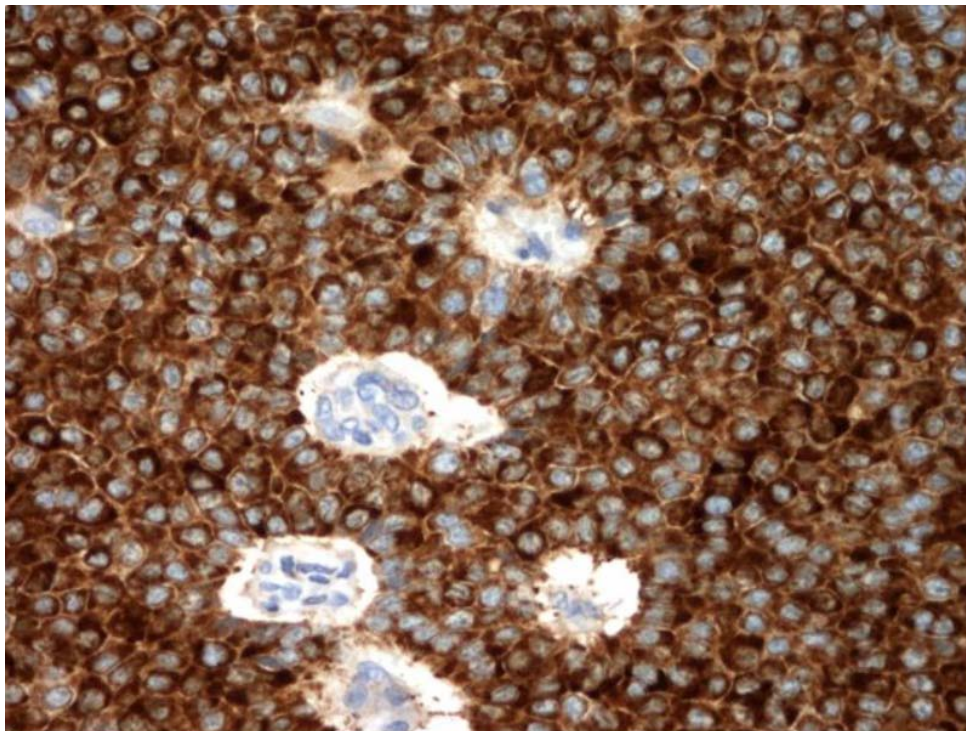


Figure 47: Coloration cytoplasmique diffuse à l'inhibine [98].

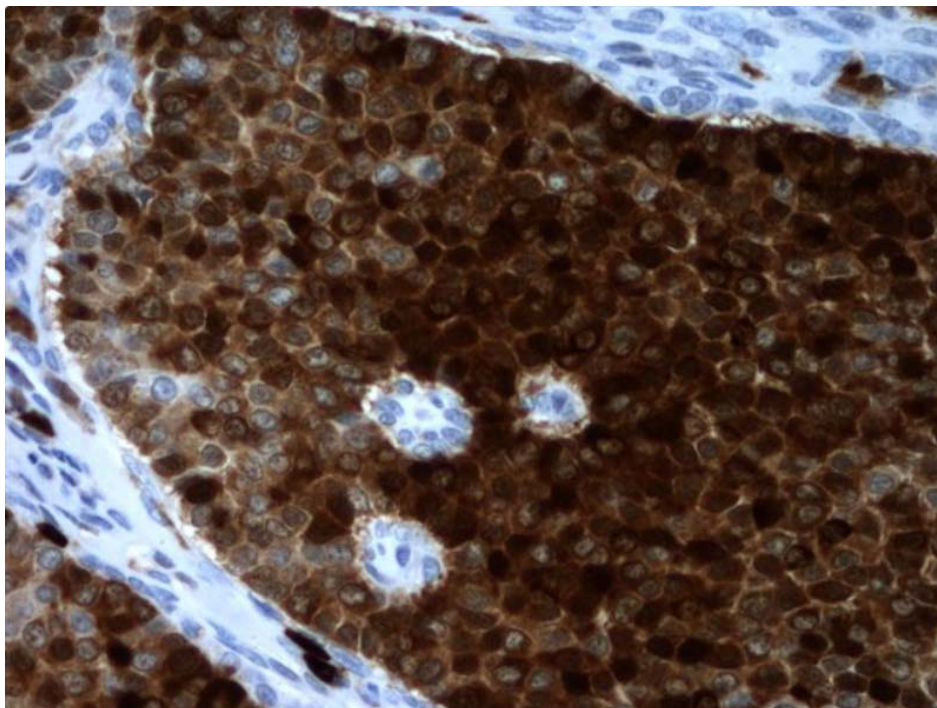


Figure 48: Coloration cytoplasmique diffuse à la calrétinine [98].

4. Biologie moléculaire :

En analysant le génome entier, SHAH et al [47] ont identifié une mutation somatique récurrente du gène FOXL2 (402C =>G) (gène du facteur de transcription), présente chez 97% des patientes atteintes de TGO de type adulte, et chez 10% des patientes atteintes de TGO de type juvénile. Toutefois, cette mutation n'est pas exclusive aux TGO et est également observée dans d'autres tumeurs du stroma et des cordons sexuels telles que les thécomes [113].

L'identification de cette mutation récurrente peut avoir des applications cliniques prometteuses. Elle peut être utilisée comme un outil diagnostique des TGO. En plus de l'analyse de l'aspect microscopique et l'étude immunohistochimique, s'il persiste un doute, elle peut servir à la fois pour le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs du stroma et des cordons sexuels et pour distinguer entre une TGO adulte et juvénile.

Enfin la mutation du gène FOXL2 pourrait également être la cible de la prochaine génération thérapeutique ; les médicaments qui ciblent les altérations moléculaires des tumeurs sont prometteurs, les thérapies ciblées utilisées dans le traitement de la leucémie et des tumeurs malignes solides telles que les cancers du sein, du côlon et du rein ont eu des résultats prometteurs [113].

YOO et al [114] ont également identifié des mutations des gènes Fas, FLIP et Bcl-2 liées à des altérations de l'apoptose. Ces mutations pourraient également être la cible de la prochaine génération thérapeutique.

Les autres mutations génétiques observées dans ces tumeurs sont l'expression de p53, de proto-oncogènes tels que c-erbB2 et c-myc [51].

Les TGO ont également été associées à des anomalies chromosomiques telles que la trisomie 12 et 14, monosomie 22 et la délétion du chromosome 6 [51].

VIII. Diagnostic différentiel :

1. Carcinome indifférencié :

Lorsque la TGO présente une architecture solide, le principal diagnostic différentiel est le carcinome indifférencié qui implique une procédure chirurgicale plus agressive, non nécessaire pour une TGO [96].

Les carcinomes indifférenciés désignent des tumeurs qui apparaissent dans les cellules épithéliales, mais qui ne peuvent être classées dans l'un des autres types du carcinome épithélial de l'ovaire, parce que les cellules ne ressemblent plus aux cellules des autres types. Le carcinome indifférencié a tendance à croître et à se propager plus rapidement que les autres types de carcinome épithélial de l'ovaire. De ce fait et en raison de son pronostic défavorable, il est important d'exclure un carcinome indifférencié, celui-ci se caractérise sur le plan microscopique par des noyaux pléomorphes hyperchromatiques et sans incisures longitudinales, l'index mitotique est nettement plus élevé que dans les TGO et on y trouve des mitoses atypiques, l'EMA est détectable, ainsi que le CK7 [115].

2. Carcinome à petites cellules de type hypercalcémiant:

Extrêmement rare mais de pronostic défavorable, il faut y penser devant un syndrome tumoral associé à une hypercalcémie.

Le carcinome à petites cellules de type hypercalcémiant est dans 90% des cas unilatéral et présente un aspect macroscopique qui peut ressembler à celui des TGO, il s'agit le plus souvent d'une volumineuse masse solide ou mixte variant entre 5 et 25cm, siège d'hémorragie ou de nécrose.

Microscopiquement, les carcinomes à petites cellules de type hypercalcémiant sont caractérisés par la présence de petites cellules rondes avec des noyaux hyperchromatiques,

d'activité mitotique rapide et sans incisures longitudinales, les cellules tumorales sont séparées par des espaces follicle-like présents dans 80% des cas et contiennent le plus souvent un liquide éosinophile. Un contingent de grandes cellules peut être présent dans certains cas définissant la variante à grandes cellules.

Sur le plan immuno-histochemique, ils expriment AE1/3, EMA, CD10, vimentine, cytokératine, calrétinine, WT1 et p53. Leur absence d'expression de l'inhibine- α , de CD99 et de desmine permet de les différencier des tumeurs du stroma et des cordons sexuels [115-116]

3. Sarcome du stroma endométrial:

Le SSE peut être primitif ou métastatique, une TGO d'architecture diffuse peut être confondue avec celui-ci. Il s'agit généralement de proliférations tumorales multinodulaires d'aspect monomorphe, s'infiltrant en doigt de gant ou en langues. Elles sont faites de cellules fusiformes ou ovalaires, peu atypiques avec des mitoses ne dépassant pas 10 par 10 champs au fort grossissement. Cependant le SSE présente une caractéristique frappante : la vascularisation est abondante, faite de petits vaisseaux sanguins entourés par des manchons de cellules tumorales donnant un aspect d'artéριοles spiralées, on observe également une fréquence élevée des embolus lymphatiques. Sur le plan IHC, les cellules tumorales expriment les anti-récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Du fait que le SSE est hormono-dépendant, le CD10 est positif et l'inhibine- α est négatif [115] [117].

4. Tumeurs stromales : fibromes et thécomes :

La réticuline est essentielle pour le diagnostic différentiel des TGO, en particulier de la forme adulte avec les fibromes et thécomes, dans ces derniers, elle est abondante autour des cellules individuelles, elle enserre chaque cellule tumorale, alors que l'aspect typique pour les TGO adultes consiste en la délimitation de massifs cellulaires plutôt que le marquage des cellules individuelles comme dans les thécomes [115] [111].

5. Adénocarcinome endométrial :

Il survient le plus souvent chez les femmes ménopausées, il est fréquemment bilatéral et de diagnostic tardif. Macroscopiquement il se présente le plus souvent sous sa forme végétante, parfois sous sa forme ulcérate ou même térébrante dans des stades plus avancés. Sur le plan microscopique, il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome bien différencié, tubuleux ou tubulo-papillaire, on note la présence de composante squameuse, d'une sécrétion de mucus et de noyaux hyperchromatiques avec des mitoses atypiques. Certains cancers sont indifférenciés, composés de plages de cellules isolées à disposition péri-vasculaire, rondes ou fusiformes, plages séparées par des zones de nécrose. Des remaniements du stroma sont également observés en fonction de la différenciation [118].

6. Tumeur carcinoïde :

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, de bas grade de malignité, siégeant essentiellement au niveau du tube digestif et de l'arbre bronchique, la localisation ovarienne primitive est rare. Ces tumeurs peuvent être isolées, ou le plus souvent associées à un tératome mature de l'ovaire [119]. Sur le plan macroscopique ils se caractérisent par des noyaux ronds, hyperchromatiques, à stroma fibromateux ou hyalinisé, parfois luteinisé [56].

7. Tumeurs de Leydig et de Sertoli :

Les tumeurs à cellules de Sertoli et Leydig sont des tumeurs sécrétantes rares du stroma et des cordons sexuels, cependant elles constituent la principale tumeur féminine sécrétante responsable de virilisation. Elles surviennent le plus souvent chez la femme jeune, entre 23 et 25 ans avec des manifestations endocriniennes en rapport avec la sécrétion d'androgènes, mais il n'est pas rare de les observer chez les patientes de plus de 45 ans. Sur le plan microscopique, on retrouve presque toujours des cellules de Leydig et des tubules [56] [120].

8. Autres :

- ✓ Tumeur des cordons avec tubules annelés
- ✓ Kyste folliculaire lutéinisé de la grossesse
- ✓ Tumeurs métastatiques: En particulier des métastases d'un mélanome ou d'un cancer du sein, pour ce dernier, en règle général, l'atteinte est bilatérale et dans la plupart des cas, on retrouve des antécédents de cancer du sein. Les cellules tumorales contrairement aux TGO contiennent souvent une substance mucineuse, PAS-positive. L'EMA est positif et l'inhibine- α est négatif.

IX. Prise en charge :

1. Moyens :

1.1. Chirurgie :

L'exérèse chirurgicale de toute lésion présente reste la base du traitement. Une stadification appropriée avec une exérèse tumorale et une cytoréduction optimale sont les principaux objectifs de la chirurgie.

L'exploration chirurgicale (par voie coelioscopique ou laparotomie) permet d'examiner la tumeur et de réaliser un bilan d'extension locorégional avec prélèvement du liquide péritonéal pour analyse cytologique ou à défaut du liquide de lavage, couplé à une exploration de la cavité péritonéale (viscères, mésentère, coupes diaphragmatiques, épiploon) en réalisant des biopsies de toute lésion suspecte. Elle permet également d'examiner l'ovaire controlatéral, la biopsie de celui-ci n'est pas systématique en cas d'absence d'anomalie, auparavant, elle faisait partie des prélèvements de routine dans la procédure de stadification mais elle n'est plus nécessaire car seulement 2% des TGO sont bilatérales et la biopsie peut entraîner la formation d'adhérences post-opératoires source de stérilité.

Pour les jeunes patientes désirant une grossesse, une ovariectomie ou annexectomie unilatérale fournit presque toujours un traitement suffisant car la plupart de ces tumeurs sont diagnostiquées au stade I. Dans la série de ZANAGNOLO et al [121] portant sur 63 cas de tumeurs du stroma et des cordons sexuels, une chirurgie conservatrice a été effectuée dans 23% des tumeurs en stade précoce, aucune récurrence n'a été constatée et 5 patientes sur 11 ont eu une grossesse ultérieurement.

Pour les patientes ménopausées / ne désirant pas de grossesse, la chirurgie consiste en une annexectomie bilatérale et une hystérectomie.

1.2. Radiothérapie :

Les études publiées n'apportent aucun élément décisif en faveur d'un traitement par radiothérapie, le volume à irradier n'est pas défini dans la littérature et les doses rapportées sont très variables [15].

1.3. Chimiothérapie :

La chimiosensibilité est attestée par les nombreuses réponses observées en situation palliative : réponse de brève durée aux alkylants, réponse fréquente aux associations adriamycine-bléomycine, actinomycine-fluorouracile-cyclophosphamide et à base de cisplatine ; le taux de réponse le plus élevé est de 80% avec l'association cisplatine etoposide bléomycine (BEP), protocole identique à celui utilisé dans les tumeurs testiculaires [15].

2. Indications [15]:

✪ Indications du traitement chirurgical :

- ✓ **Stade I et désir de grossesse :**
 - Cytologie péritonéale.
 - Annexectomie unilatérale.

- Curetage utérin.
- Omentectomie infracolique.
- Biopsies multiples (pelvis, CDS de douglas, gouttières pariéto-coliques).
 - ❖ Stade IB : Annexectomie bilatérale, discuter la conservation utérine si TGO adulte.
 - ❖ Stade IC3 : pas de traitement conservateur si TGO juvénile.

- ✓ **Stade II ou stade I femme ménopausée ou sans désir de grossesse:**
 - Cytologie péritonéale.
 - Annexectomie bilatérale.
 - Hystérectomie totale.
 - Omentectomie au moins infracolique.
 - Biopsies péritonéales multiples.

- ✓ **Stade III :**
 - Cytologie péritonéale.
 - Hystérectomie totale.
 - Annexectomie bilatérale.
 - Omentectomie infragastrique.
 - Biopsies péritonéales multiples.
 - Exérèse de masses ganglionnaires.

- ✓ **Stade IV:**
 - Chirurgie de réduction tumorale maximale.

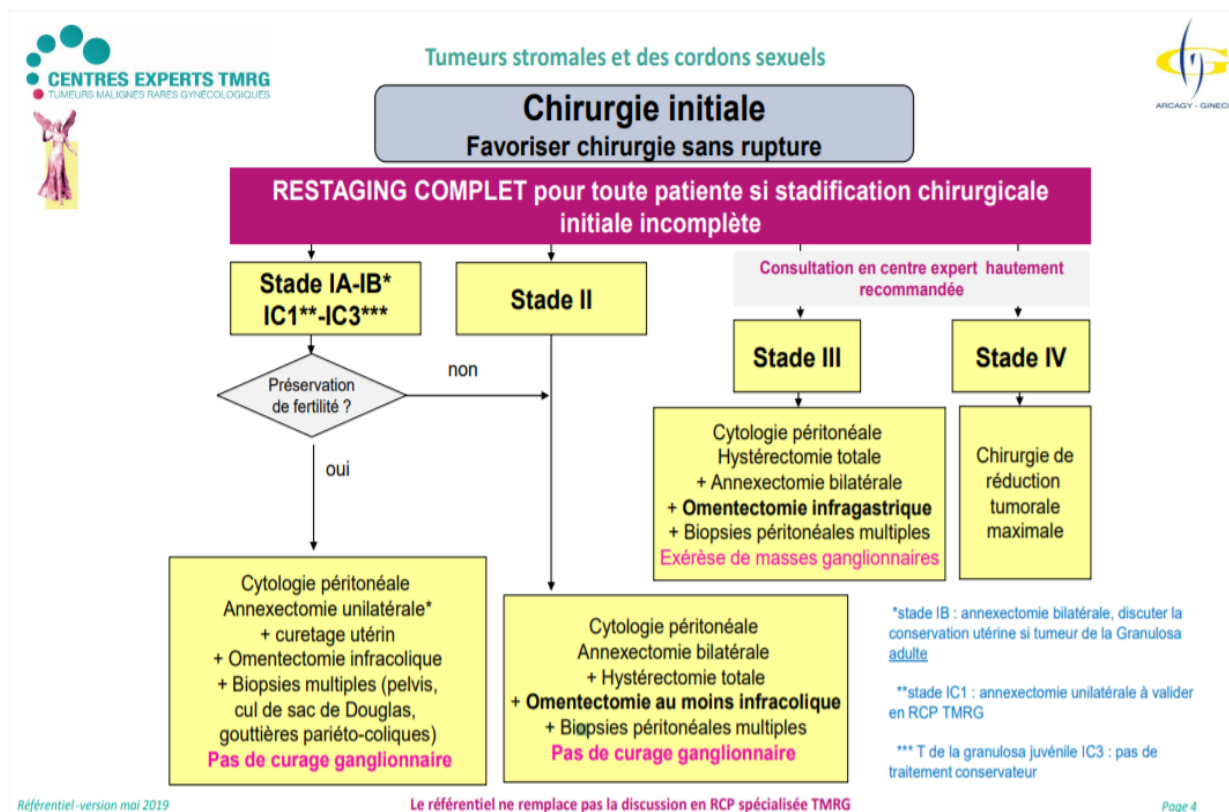


Figure 49: Les recommandations du traitement chirurgical des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [15].

★ Indication du traitement complémentaire :

✓ Tumeur de la granulosa adulte :

- Stade IA-IC2, chirurgie complète R0 : surveillance seulement
 - Stade IC3 et chirurgie complète R0 : Evaluer en RCP le bénéfice/risque d'une chimiothérapie.
 - Stade II à III : Si présence de résidu tumoral : 4 BEP* ou 6 carboplatine-paclitaxel (J1 /J21) sinon 3BEP* ou 6 carboplatine-paclitaxel (J1 /J21)
 - Stade IV : 4 BEP* ou 3BEP* + 1 EP ou 6 carboplatine-paclitaxel (J1 /J21)
- ❖ BEP : cisPlatine 20mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30mg J1, J8, J15 quel que soit la numérotation à J8 et J15.

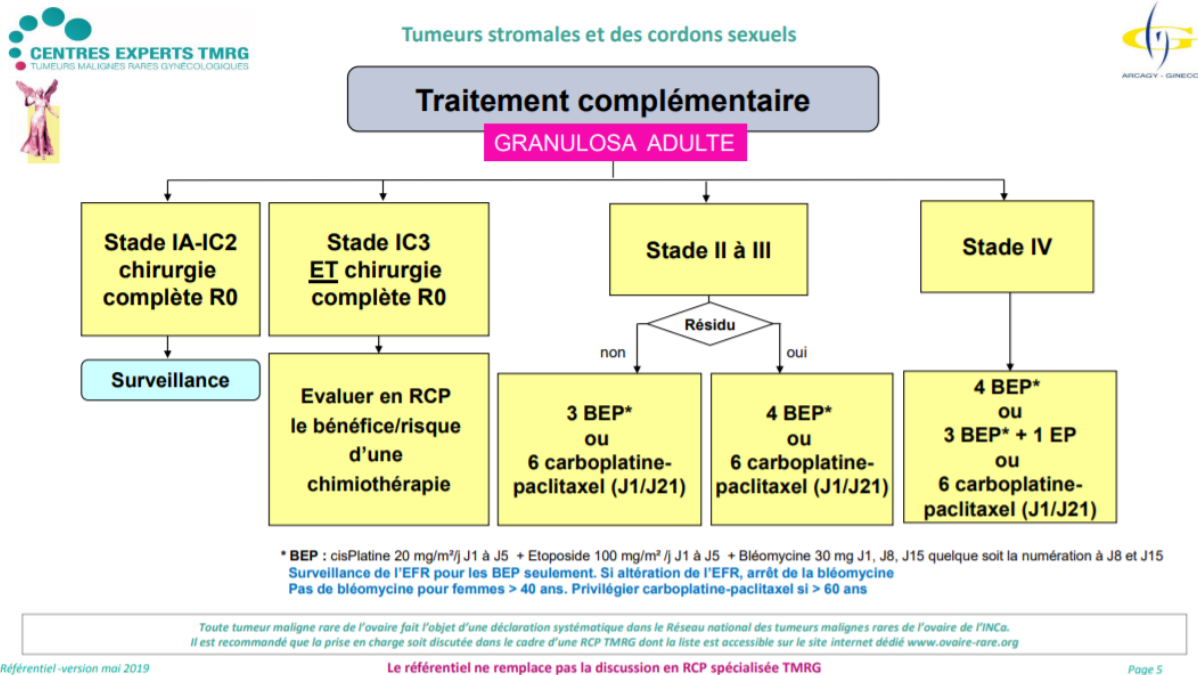


Figure 50: Les recommandations du traitement complémentaire des tumeurs de la granulosa adulte de l'ovaire [15].

✓ **Tumeur de la granulosa juvénile**

- Stade IA-IC1, chirurgie complète R0 : Surveillance seulement
- Stade IC2 et chirurgie complète R0 : 3 BEP* ou 6 carboplatine-paclitaxel (J1/J21)
- Stade IC3 à III : Si présence de résidu tumoral : 4 BEP* ou 6 carboplatine-paclitaxel (J1/J21), sinon 3 BEP* ou 6 carboplatine-paclitaxel (J1/J21)
- Stade IV : 4 BEP* ou 3 BEP* + 1 EP ou 6 carboplatine-paclitaxel (J1/J21)
- ❖ BEP : cisPlatine 20mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30mg J1,J8,J15 quel que soit la numération à J8 et J15.

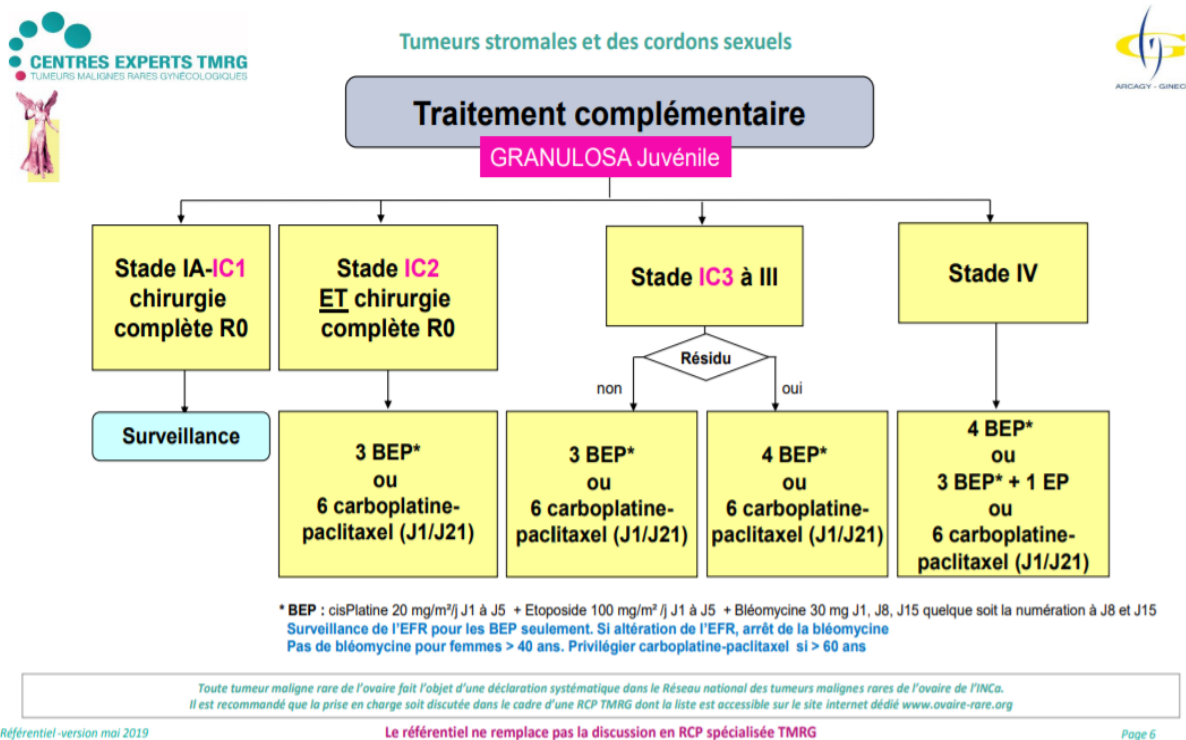


Figure 51: Les recommandations du traitement complémentaire des tumeurs de la granulosa juvénile de l'ovaire [15].

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

En cas de réponse partielle, une reprise chirurgicale sans curage ganglionnaire systématique est recommandée, si au terme de cette reprise chirurgicale la résection est complète, une surveillance étroite doit être instaurée, sinon, en cas de résection incomplète, une chirurgie est à rediscuter en RCP dédiée et/ou chimiothérapie de rattrapage ou une hormonothérapie peut être proposée en cas de tumeur de la granulosa adulte.

En cas de progression tumorale / rechute, une reprise chirurgicale doit être discutée systématiquement, le protocole diffère selon qu'il s'agisse d'une patiente antérieurement traitée par chimiothérapie ou d'une patiente non antérieurement traitée par CT.

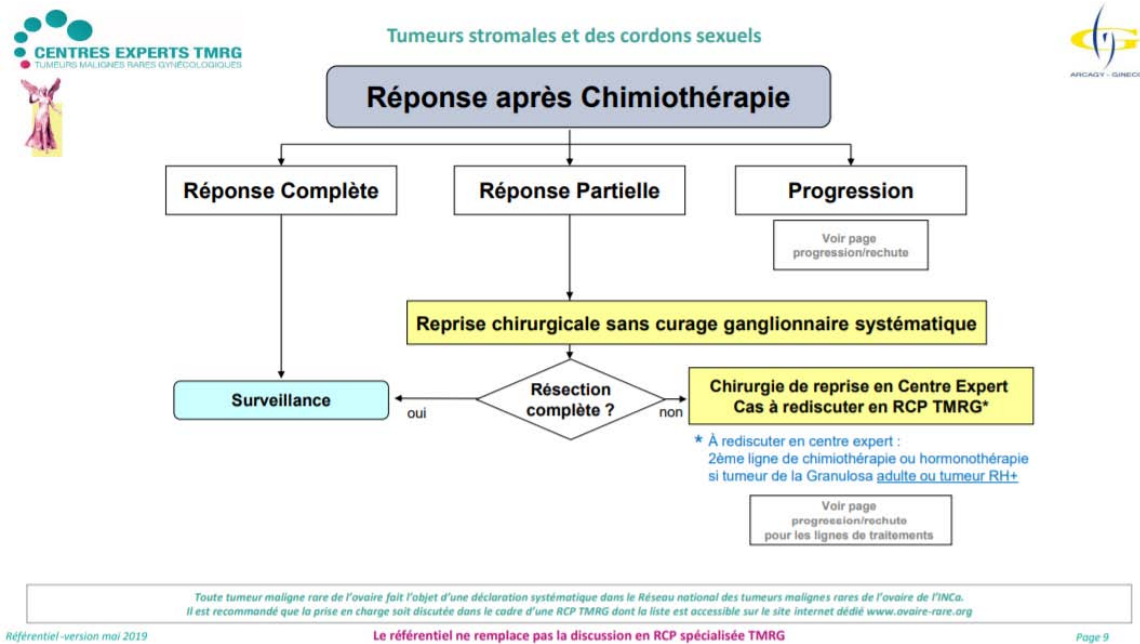


Figure 52: les recommandations de traitement en fonction de la réponse après chimiothérapie des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [15].

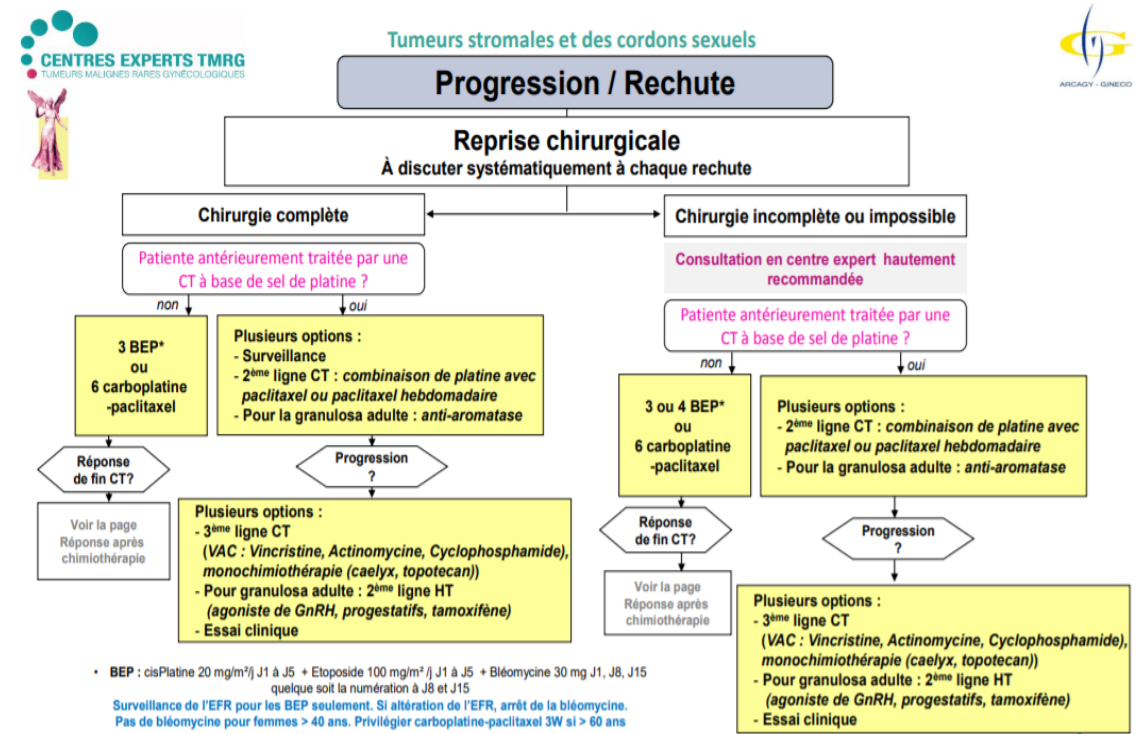


Figure 53: Les recommandations de traitement en cas de rechute ou de progression après chimiothérapie [15].

X. Evolution et pronostic :

Les TGO se caractérisent par leur histoire naturelle lente et leur tendance à la récurrence longtemps après le diagnostic initial [56].

1. La survie :

Les TGO sont considérées comme des néoplasmes à bas potentiel de malignité. La survie globale est bonne, estimée à 90% et 95–97% pour les TGO juvéniles et adultes respectivement [23], d'autant plus qu'il s'agit dans la plupart des cas de tumeurs diagnostiquées à un stade précoce (80% étant diagnostiquées au stade I de la maladie) [16]. Ce taux de détection précoce est en partie attribuable aux manifestations cliniques secondaires à l'expression de l'inhibine et d'œstrogènes [110].

Dans la série de SEHOULI [39] portant sur 65 cas de TGO, la survie globale était de 87% et 76% à 5 et 10 ans respectivement et 80% des TGO ont été diagnostiquées au stade I (FIGO).

L'étude de MANGILI [122] rapporte un taux de survie à 5 ans approchant 97% avec 85% des cas diagnostiqués au stade I, néanmoins, le pronostic après 20 ans était nettement moins favorable avec un taux de survie à 20 ans de 66,8%, ce qui confirme la nécessité d'un suivi à vie même pour les patientes diagnostiquées à un stade précoce.

Similairement, l'étude rétrospective de IMTINANE [123] portant sur 21 cas de TGO rapporte un taux de survie à 10 ans de 90,5%

L'étude de DRIDI [50] rapporte une survie à 5 ans pour le stade I et II de 98% et 70% respectivement.

2. La récurrence :

Les TGO adultes sont particulièrement caractérisées par leur tendance aux récurrences tardives [29] avec un délai moyen de survenue de 5 ans et une survie globale à 10 ans de 50–

60% après une récurrence [23]. Les études rapportent des taux de récurrences allant de 17 à 50% (MILLER et al [124], LAUSZUS et al [125], Lee et al [126]). Cette variabilité est probablement liée à la période de suivi qui a largement varié entre les études.

L'étude de MOM et al [94] portant sur 30 cas de TGO au stade I-III a rapporté un taux de récurrence à 10 ans de 43%.

L'étude de MANGILI [122] a rapporté un taux de récurrence de 30,8% avec un délai moyen de 53 mois avec des extrêmes allant de 9 à 332 mois, en outre, le taux de récurrences à 20 ans des patientes diagnostiquées et traitées au stade I était de 20%.

IFATUROTI [127] rapporte un cas de récurrence 36 ans après la chirurgie initiale.

Les sites des récurrences sont le pelvis et l'abdomen essentiellement au niveau péritonéal, mais on peut avoir des métastases à distance, pulmonaires, hépatiques ou osseuses [32].

Pour la forme juvénile, le délai moyen de la survenue des récurrences est plus court que celui de la forme adulte, avec plus de 90% des récurrences survenant dans un délai ne dépassant pas 2 ans [23].

3. Facteurs pronostiques :

3.1. Tumeur de la granulosa adulte :

Plusieurs facteurs pronostiques ont été rapportés dans la littérature mais les études visant à les définir sont controversées, non seulement par la rareté relative de ces tumeurs, mais aussi par la très longue période de suivi nécessaire, ce qui rend la reproductibilité de ces facteurs difficile à établir. Néanmoins, le stade est universellement accepté comme le facteur pronostique le plus important [41] [122].

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

Bien que le taux de survie à 5 et 10 ans soit estimé à 94% et 88% respectivement, ce taux diminue à 44% seulement pour des stades avancés et un taux de mortalité de 40% ou plus a été rapporté pour les patientes ayant une extension extra-ovarienne de la tumeur.

Dans l'étude de ZHAN et al [128] portant sur 376 cas de tumeurs du stroma et des cordons sexuels dont 339 TGO, le taux de survie à 5 ans était de 95% pour les stades I-II et de 59% pour les stades III-IV.

La série de STENWIG [129] portant sur 118 cas de TGO rapporte un taux de survie de 91,8% pour le stade I, 75,9% pour le stade II et 22,5% pour le stade III.

FONTANELLI et al [130] ont rapporté une différence spectaculaire du taux de survie relatif au stade qui était de 90% pour le stade IA contre 16% pour les patientes diagnostiquées au stade III-IV.

Le taux de récurrence est également étroitement lié au stade [41].

Dans l'étude de LEE et al [101], le stade a été le seul facteur constaté affectant les récurrences, avec un taux de récurrence de 92%, 89% et 50% pour les patientes diagnostiquées au stade I, II et III respectivement.

Dans l'étude de Ayhan et al [41] portant sur 80 patientes atteintes de TGO, le taux de récurrence était de 5,4%, 21,1% et 40% pour les patientes diagnostiquées au stade I, III et IV respectivement.

b. Taille tumorale:

Compte tenu de la nature indolente des TGO, une tumeur de grande taille est indicatrice d'une durée d'évolution longue préalable au diagnostic [131-132].

Plusieurs auteurs rapportent que la taille tumorale est un facteur de mauvais pronostic et affectant le risque de récurrence avec des limites de taille variant de >5 cm à >15 cm [121] [124][129][131][133].

Dans l'étude de BJORKHOLM [131], une taille tumorale supérieure à 5cm a été associée à un taux de mortalité plus élevé.

MILLER et al [124] ont constaté qu'une taille tumorale supérieure à 15cm a été objectivée chez 33% des patientes ayant une récurrence contre seulement 13% des patientes sans récurrence.

THRALL et al [133] ont rapporté que la taille tumorale était le plus important facteur prédicteur de mortalité et aucune récurrence n'a été diagnostiquée chez les femmes ayant présenté des tumeurs primitives de taille inférieure à 7cm.

Toutefois, il n'est pas clair si la taille tumorale est un facteur pronostic indépendant du stade, certains auteurs ont rapporté que la taille tumorale n'avait aucun impact significatif sur le taux de survie quand elle est ajustée à d'autres facteurs cliniques tels que le stade [29][112].

c. Age:

L'âge est également un sujet de controverse, il a été rapporté comme facteur pronostic par plusieurs auteurs, mais la tranche d'âge ayant un pronostic plus favorable a largement varié entre les études.

CHAN et al [134] ont constaté qu'un âge inférieur à 50 ans était un facteur pronostic indépendant pour l'amélioration de la survie.

ZHANG et al [128] dans une série de 376 cas ont également constaté que les femmes âgées de moins de 50 ans avaient un avantage de survie de 10%.

AYHAN et al [41] ont rapporté que les patientes âgées de moins de 60 ans au moment du diagnostic, avaient une durée de survie plus longue et un taux de mortalité moindre. Toutefois, quand ajusté à d'autres facteurs cliniques, l'âge n'a pas été un facteur pronostic significatif en termes de mortalité liée à la maladie et de récurrence.

Similairement ZANAGNOLO et al [121] n'ont pas constaté de corrélation entre l'âge et le taux de survie.

A l'inverse, dans l'étude de Lee et al [101] portant sur 113 cas de TGO, l'âge inférieur à 40 ans a été associé à un taux de récurrence plus élevé, en outre, les femmes ménopausées avaient également un taux de récurrence significativement plus faible que les femmes non ménopausées.

d. Maladie résiduelle:

Comme dans le cas du carcinome épithélial, la présence de lésions résiduelles postopératoires a été suggérée comme un facteur pronostic important dans les TGO [101].

L'étude de AL BADAOUI et al [135] portant sur 55 cas de TGO diagnostiquées au stade IC ou plus, toutes les patientes avec des lésions résiduelles postopératoires > 2cm sont décédées au bout de 4 ans faisant de la présence de lésions résiduelles macroscopiques le facteur pronostic le plus important dans cette étude.

L'étude de SEHOULI et al [39] a rapporté une survie globale plus faible chez les patientes ayant des lésions résiduelles postopératoires.

e. Rupture tumorale:

La TGO peut se présenter par des douleurs abdominales aiguës dues à une rupture tumorale et à l'hémopéritoine [136]. Cette rupture tumorale est un facteur pronostic particulièrement important quand il s'agit de tumeurs au stade I [1].

L'étude de BJORKHOLM [131] a rapporté un taux de mortalité de 38% pour les patientes ayant une rupture tumorale contre 8% pour les patientes avec capsule intacte. Similairement, une autre étude a rapporté un taux de récurrence de 70% pour les tumeurs avec rupture capsulaire contre 21% pour les tumeurs à capsule intacte [137].

Sur la base de ces études, il semble que la rupture capsulaire peut être un important facteur de pronostic défavorable [136].

f. Aspect architectural:

Une variété d'aspects architecturaux est observée dans les TGO. Bien que dans certains cas on peut observer une prédominance ou exclusivité d'un aspect, dans de nombreux cas, la TGO présente un mélange de différents aspects architecturaux [136].

La majorité des études qui ont examiné l'impact des aspects architecturaux ont montré que ces derniers n'avaient pas de valeur pronostic significative [51][129][137].

L'absence de corps de Call-Exner a été associée à un pronostic plus défavorable par certains auteurs. MILLER et al [124] ont rapporté une corrélation entre l'absence de corps de Call-Exner et un taux de récurrence plus élevé. A l'inverse, l'étude de GULERIA [51] n'a pas trouvé une telle association.

g. Index mitotique:

Un nombre de mitoses élevé a été associé à un pronostic plus défavorable dans certaines études [39][124][138], tandis que d'autres n'ont pas trouvé de telle corrélation [1] [51] [122] [139].

L'évaluation de l'index mitotique peut être extrêmement subjective, la superficie d'un champ au fort grossissement peut varier jusqu'à 200%, en fonction du microscope et du grossissement utilisé [139].

LEUVERINK et al [139] dans leur étude portant sur 38 cas de TGO adultes, en utilisant un microscope clairement spécifié et une méthodologie reproductible, ils n'ont trouvé aucune corrélation entre le nombre de mitoses par mm² ou par 10 000 cellules tumorales ou l'index Ki-67 et le taux de récurrence. En outre, il n'y avait aucune différence significative dans le nombre de mitoses entre les tumeurs au stade I et les tumeurs aux stades plus avancés.

h. Atypies nucléaires:

Dans l'étude de MILLER et al [124] portant sur 70 cas de TGO adultes, la présence d'atypies nucléaires a été associée à un taux de récurrence précoce plus élevé, elles ont été observées chez 70% des patientes ayant eu une récurrence dans les 10 ans, contre 10% chez les patientes sans récurrence, toutefois, cette association n'a pas été observée pour les tumeurs ayant récidivé plus tardivement.

A l'inverse, KING et al [140] ont rapporté que bien que l'atypie nucléaire soit associée à un stade plus avancé, elle ne constitue pas un facteur pronostic indépendant.

i. Facteurs moléculaires et cytogénétiques:

L'expression de mutation du gène p53 a été associée à un mauvais pronostic par certaines études. ALA-FOSSI et al [141] ont rapporté une survie médiane de 21 mois pour les tumeurs p53-positives contre 210 mois pour les tumeurs p53-négatives. Tandis que d'autres études n'ont trouvé aucune corrélation entre l'expression de mutation p53 et le pronostic [138][140][142].

L'analyse de la ploïdie de l'ADN révèle qu'entre 5% et 20% des tumeurs sont aneuploïdes sans avoir de valeur pronostic selon certaines études [149-150], tandis que pour d'autres études [141][143], elle a été associée à un pronostic défavorable et un taux de récurrence plus élevé.

Des études ont essayé d'évaluer la valeur pronostic des anomalies cytogénétiques observées dans les TGO tels que la trisomie 12, la trisomie 14 et la monosomie 22 sans constater de corrélation significative [144].

j. Marqueurs tumoraux:

La valeur de l'inhibine peut être corrélée à la masse tumorale [56] et son ascension dans le sérum peut précéder la rechute clinique, en moyenne, l'ascension des concentrations de l'inhibine sérique précède les rechutes de 11 mois [94].

Similairement l'AMH est un bon reflet de l'évolution tumorale et son ascension précède les rechutes en moyenne de 3 mois [91]

k. Autres facteurs pronostics:

KING et al [140] ont rapporté que c-myc, p21, c-erb2 étaient sans valeur pronostic significative.

ANTONNEN et al [145] ont constaté qu'une surexpression de GATA-4 était un facteur pronostic indépendant augmentant le risque de récurrence.

Des études ont suggéré que l'invasion lymphatique était d'une valeur pronostique importante [136][146], mais encore une fois, il n'est pas clair si elle constitue un facteur pronostic indépendant du stade ou d'autres variables [136].

D'autres facteurs ont été considérés par certaines études, tels que la présentation de la tumeur par des symptômes abdominaux, une masse palpable et la bilatéralité de la tumeur [40].

Tableau XXIV : Les facteurs de mauvais pronostic des tumeurs de la granulosa

Facteurs de mauvais pronostic des tumeurs de la granulosa de l'ovaire	
Stade tumoral (FIGO)	>Stade I
Taille tumorale	>5-15 cm
Age	Variable
Lésions résiduelles	Présence
Rupture tumorale	Présence
Atypies nucléaires	Présence
Corps de Call-Exner	Absence
Index mitotique	Elevé
Mutation p53	Expression
Aneuploïdie	Présence
Inhibine, AMH	Ascension
Invasion lymphatique	Présence
GATA-4	Surexpression

3.2. Tumeur de la granulosa juvénile :

Similairement à leurs homologues adultes, au moment du diagnostic, 90% des TGO juvéniles sont au stade I (FIGO), limitées à l'ovaire, ce stade présente un pronostic très favorable et un taux de survie à 5 ans de 83% à 98%. Toutefois, elles se caractérisent par leur évolution clinique souvent plus rapide et plus agressive avec des récurrences plus précoces et un pronostic plus défavorable par rapport à la forme adulte [42][147-148].

Le stade est comme pour leurs homologues adultes sans équivoque un facteur pronostic important, la médiane de survie pour les stades III et IV est de 5 ans, alors qu'elle est supérieure à 25 ans pour le stade I. Un stade avancé serait également impliqué dans la survenue de récurrence [42].

Un âge inférieur à dix ans serait associé à un meilleur pronostic selon certaines études, mais il reste un sujet de controverse [42]. Dans la série de KALFA [42], parmi les 7 enfants ayant présenté une récurrence de la tumeur, cinq étaient âgées de plus de 10 ans.

La taille tumorale est elle aussi associée à un mauvais pronostic pour la plupart des auteurs [42].

Le nombre de mitoses est également un facteur pronostic reconnu et il existe une relation inversement proportionnelle entre son taux élevé et la survie [42].

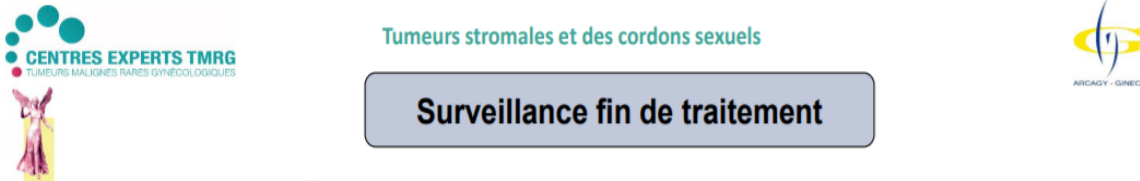
Les autres facteurs pronostiques rapportés dans la littérature incluent : la présence d'une masse résiduelle et les atypies nucléaires [42].

XI. Surveillance :

Les récurrences sont relativement fréquentes dans ces tumeurs et se caractérisent par leur survenue tardive, il convient alors de réaliser une surveillance régulière.

★ Les modalités de surveillance [15]:

- Consultation avec examen clinique et biologie (dosage des marqueurs CA125, inhibine B, AMH, progestérone, Δ 4 androstènedione, progestérone, testostérone selon sécrétion initiale).
 - ✓ A 1 mois post-opératoire.
 - ✓ Tous les 6 mois pendant 5 ans.
 - ✓ Puis tous les ans.
- Un scanner TAP si stade > I ou si augmentation des marqueurs :
 - ✓ Tous les 6 mois pendant 1 an.
 - ✓ Puis une fois par an.
- Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur :
 - ✓ Tous les 6 mois pendant 5 ans.
 - ✓ Puis une fois par an.



Tumeurs stromales et des cordons sexuels

Surveillance fin de traitement

Surveillance **	Année 1	de 2 à 5 ans	> 5 ans
Examen clinique, Biologie (CA125, Inhibine B, AMH, progestérone, Δ4 androsténone, testostérone selon sécrétion initiale)	/ 6 mois	/ 6 mois	/an
EFR complète et Clairance créatinine si BEP	Fin de chimiothérapie et 12 ^e mois		
Scanner TAP (si stade > I) ou si augmentation des marqueurs	/ 6 mois	/ an	/ an
Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur	/ 6 mois	/ 6 mois	1 écho / an

** Consultation oncogénétique si DICER1 MUTEE
Surveillance mammaire (clinique et radiologique conventionnelle) pour les tumeurs de la Granulosa

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

Référentiel -version mai 2019 Le référentiel ne remplace pas la discussion en RCP spécialisée TMRG Page 11

Figure 54: Modalités de surveillance en fin de traitement de la tumeur de la granulosa de l'ovaire [15].



CONCLUSION



La tumeur de la granulosa de l'ovaire est une tumeur maligne rare, mais il faut savoir évoquer son diagnostic devant une tumeur ovarienne.

Sur le plan anatomopathologique on lui distingue deux formes histologiques : une forme adulte qui est la plus fréquente (95%), et une forme juvénile beaucoup plus rare.

Elle peut survenir à tout âge, avec une prédominance en péri et post-ménopause.

D'évolution particulièrement lente, la TGO se caractérise par la fréquence des stades localisés, sa tendance aux récurrences tardives, ses particularités cliniques se manifestant fréquemment par un syndrome endocrinien, ses particularités anatomopathologiques, ainsi que par son association à des pathologies endométriales à type d'hyperplasie glandulokystique et d'adénocarcinome.

Le diagnostic repose sur l'aspect anatomopathologique, des marqueurs tumoraux spécifiques et parfois complété par une étude immunohistochimique.

Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent de tumeurs unilatérales de grande taille solido-kystiques contenant des zones d'hémorragie et/ou de nécrose.

Sur le plan microscopique, il s'agit le plus souvent d'une prolifération tumorale d'architecture diffuse. Les rainures nucléaires et les corps de Call-Exner sont typiques.

Considérée comme un néoplasme à bas potentiel de malignité, le pronostic de la tumeur de la granulosa de l'ovaire est relativement bon et dépend principalement du stade (FIGO).

Le traitement repose sur la chirurgie, d'emblée radicale pour les femmes âgées, et conservatrice pour les femmes jeunes désireuses de grossesse, elle fournit dans la majorité des cas un traitement suffisant pour ces tumeurs découvertes le plus souvent à un stade précoce.

La surveillance clinique, radiologique et biologique doit être prolongée en raison des récurrences très tardives.



RESUMES

RESUME

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

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service d'Anatomie Pathologie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI sur une période de 10 ans comprise entre janvier 2010 et décembre 2019 durant laquelle 9 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire ont été répertoriés. Elle a comme but d'étudier l'aspect épidémiologique et anatomopathologique de ces tumeurs.

8 patientes présentaient une tumeur de la granulosa de l'ovaire de type adulte, tandis qu'une seule patiente présentait la forme juvénile.

L'âge de nos patientes était compris entre 29 et 75 ans avec une prédominance des femmes en post-ménopause (77,77%). La forme juvénile concerne généralement les femmes de moins de 30 ans, l'âge du diagnostic chez notre patiente présentant la forme juvénile était de 72 ans.

Les circonstances de découverte étaient dominées par le syndrome tumoral à type de douleurs abdomino-pelviennes en premier rang (77,77%) et de masses abdomino-pelviennes (55,55%), suivi du syndrome endocrinien dominé par les métrorragies (22,22%), et enfin des signes de compression à type de dysurie chez une patiente.

Toutes les tumeurs étaient de localisation unilatérale avec une taille moyenne de 18 cm.

L'endomètre a été exploré chez 2 patientes mettant en évidence une hyperplasie endométriale dans un cas et un endomètre de type prolifératif dans l'autre cas.

Sur le plan macroscopique, l'aspect solido-kystique était prédominant (75%) et des remaniements hémorragiques ont été observés chez la majorité des patientes (87,5%).

A l'examen histologique, la majorité de nos patientes présentaient un aspect microscopique typique avec présence de rainures nucléaires chez toutes nos patientes et des corps de Call-Exner chez les deux-tiers. La prolifération tumorale d'architecture diffuse était l'aspect prédominant.

La majorité de nos patientes présentaient un index mitotique inférieur à 10/10 champs au fort grossissement (77,77%) avec prédominance de l'index mitotique situé entre 5 et 10.

Un complément immunohistochimique a été réalisé chez 3 patientes dont le marqueur le plus surexprimé était l'inhibine (100%), suivi de la calrétinine (66,66%) et enfin la vimentine (33,33%).

Abstract

Granulosa cell tumors are malignant tumors belonging to the group of Sex cord–stromal tumors.

We conducted a retrospective study at the Anatomy Pathology department of Arrazi hospital Mohammed VI University hospital of Marrakech over a period of 10 years, between January 2010 and December 2019 during which, 9 cases of GCTs were identified.

The aim of our work is to determine the epidemiological profile of GCT as well as its anatomopathological aspects.

8 patients had an adult type tumor and one patient had a juvenile type tumor.

The age of our patients ranged from 29 to 75 years old, with a predominance of post-menopausal women. The juvenile type usually occurs before age 30; the age of diagnosis of the juvenile granulosa cell tumor in our patient was 72 years.

The presenting manifestations were dominated by tumor syndrome with abdominal and pelvic pain being the most frequent (77,77%) and abominopelvic mass in 55,55% cases, followed by endocrine manifestations, dominated by metrorrhagia (22,22%), and finally compression signs manifested by dysuria in one patient.

The endometrium was explored in 2 patients, revealing an endometrial hyperplasia in one case and a proliferative endometrium in the other case.

On gross appearance, the solid–cystic aspect was predominant. Areas of hemorrhage were observed in the majority of our patients (87,5%).

On histological examination, the majority of our patients presented with a typical microscopic appearance, with the presence of nuclear grooves in all our patients and Call-Exner bodies in two-thirds of them. The diffuse pattern was the most frequent.

The majority of our patients presented a mitotic index of less than 10/10 (HPF) (77,77%) with a mitotic index between 5 and 10 being predominant.

Immunohistochemistry was performed in 3 patients, with inhibin being the most expressed marker (100%), followed by calretinin (66,66%) and lastly vimentin (33,33%).

ملخص

أورام الخلايا الحبيبية هي أورام تنتمي إلى مجموعة أورام الحبال الجنسية السدى.

قد اجرينا دراسة مرجعية بمصلحة التشريح المرضي للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، لمدة عشر سنوات ما بين يناير 2010 وديجنبر 2019.

خلال هذه الدراسة، تم تسجيل تسع حالات من هذا الورم.

تهدف هذه الدراسة الي تحديد المظهر الوبائي لأورام الخلايا الحبيبية بالإضافة إلى مظاهرها التشريحية.

ثمانية مريضات كانت تعاني من ورم من نوع البالغ وكان لدى مريضة واحدة ورم من نوع الشاب.

يتراوح عمر المريضات اللواتي درسهن بين 29 سنة و75، حيث أن معظمهن يتجاوزن عمر إنقطاع

الطمث. عادة ما يحدث النوع الشاب قبل سن الثلاثين ؛ كان عمر ظهور ورم الخلايا الحبيبية من النوع الشاب لدى مريضتنا 72 عامًا.

العلامات السريرية الأكثر شيوعا كانت متلازمة الورم، حيث كان ألم البطن والحوض هو الأكثر شيوعًا

(77,77%) يليها انتفاخ البطن (55,55%) ، تليها متلازمة الغدد الصماء التي يغلب عليها النزيف الرحمي

(22,22%) ، وأخيراً علامات الانضغاط و عسر التبول لدى مريضة واحدة.

المظهر الإجمالي الأكثر شيوعًا هو المظهر المختلط ؛ مظهر كيسبي صلب. بالإضافة إلى ذلك، تمت

ملاحظة مناطق النزف في غالبية الحالات (87,5%)

من خلال الفحص النسيجي ، أظهر غالبية مرضانا مظهرًا مجهريًا نموذجيًا ، مع وجود أحاديث نووية في

جميع مرضانا وأجسام Call-Exner في ثلثين. كان النمط المنتشر هو الأكثر شيوعًا .

قدم غالبية مرضانا مؤشراً انقساماً أقل من 10/10 (HPF) (77,77%) مع سيادة مؤشر انقسام بين 5

و 10.

تم إجراء الكيمياء الهيستولوجية المناعية على 3 مرضى ، وكان الإنهيبين (100%) هو العلامة الأكثر

تعبيراً ، يليه الكالريتينين (66,66%) وأخيراً الفيمونتين (33,33%).



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

I. Identité :

N° Anapath :
N° d'hospitalisation :
Date de naissance :
Origine :
Adresse :
N° de tel :

II. Date des prélèvements :

III. Circonstances de découverte :

Douleurs abdomino-pelviennes	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Distension abdominale	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Masse abdomino-pelvienne	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Aménorrhée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Métrorragies	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Altération de l'état général	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Syndrome endocrinien	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Signes urinaires	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Signes digestifs	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

IV. Statut hormonal :

Ménopause Péri ménopause En période d'activité génitale

V. Etude anatomo-pathologique :

-Type histologique : Juvénile Adulte

-Localisation de la tumeur : Droit Gauche Bilatérale Imprécise

-Taille de la tumeur :

-Type de prélèvement :

Annexectomie HTSCA
Exérèse tumorale Ovariectomie

Biopsie simple

Autres :

-Aspect macroscopique :

Solide

Kystique

Solido-kystique

Remaniements hémorragiques

Foyers de nécrose

-Association à une pathologie de l'endomètre :

Polype endométrial

Endomètre prolifératif

Aucune

Adénocarcinome endométrial

-Association à une pathologie du col :

Cervicite chronique

Cervicite subaigue

Aucune

-Association à une pathologie tubaire :

Salpingite chronique

Kystes paratubaires

Aucune

-Exploration de l'ovaire controlatéral :

Localisation tumorale

Indemne

Non faite

-Prélèvement épiploïque :

Prolifération tumorale

Congestion vasculaire / suffusions hémorragiques

Non réalisé

Normale

-Biopsie péritonéale :

Prolifération tumorale

Absence de cellules atypiques

Non faite

-Prélèvement du liquide péritonéal :

-Immunohistochimie :

Inhibine

calrétinine

vimentine

Non réalisée

Autres :

-Microscopie :

-Aspects architectural :

-Corps de Call-Exner : + +++ Absents

-Aspect des cellules tumorales :

Taille :

Rainures nucléaires Présents Absents

Anisonucléose Présents Absents

Chromatine :

Régularité :

Autres :

-Index mitotique / 10 champs au fort grossissement :

-Foyers de nécrose : Oui Non

-Réaction inflammatoire : Oui Non

-Calcifications sphériques : Oui Non

-Anaplasie et Pléomorphisme cellulaire : Oui Non

-Infiltration des structures adjacentes : Oui Non



BIBLIOGRAPHIE



1. **WHO Classification of Female Genital Tumours.**
International Agency for Research on Cancer, 2020.
2. **Yasukawa, M., Matsuo, K., Matsuzaki, S., Dainty, L. A., & Sugarbaker, P. H.**
Management of recurrent granulosa cell tumor of the ovary: Contemporary literature review and a proposal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as novel therapeutic option. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2020.
3. **Bo Wang, MM , Xin Xu, MD, Zhenya Zhao, MM, Dongying Yao, MM, Lei Qi, MM, Yang Zhou, MM.**
Adult granulosa cell tumors of bilateral ovaries with pure cystic presentation, A case report and review of literature, 2020.
4. **Pierre Kamina, Jean-Pierre Richer, Michel Scépi, Jean-Pierre Faure.**
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin EMC.Gynécologie, [10-A-10],2003.
5. **Frank H. Netter.**
Atlas of Human Anatomy, 7ème edition.
6. **Bazot, M., Fédida, B., Dechoux-Vodovar, S., Beldjord, S., & Thomassin-Naggara, I.**
Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. Feuillet de Radiologie, 56(2), 65-84, 2016
7. **Yves Poumay, Faculty of medicine, URPhyM.**
Folliculogenèse, disponible sur : <https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-Fam-Ovr.htm>.
8. **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.
9. **Peter Takizawa, Director of medical Studies, Department of Cell Biology at Yell school of Medicine.**
Ovary and follicle development. disponible sur http://medcell.med.yale.edu/histology/ovary_follicle.php.
10. **Michigan State University,**
Disponible sur : <https://www.reproed.org/>
11. **Bazot, M., Nassar, J., Jonard, S., Rocourt, N., & Robert, Y.**
Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire. EMC - Radiologie, 2004, 1(6), 647-664.
12. **S. Ellouze, S. Krichen-Makni, K.Trabelsi, L.Ayadi, A.Sellami, A.Khabir, et al.**
Tumeur de la granulosa de l'ovaire. Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique, CHU Habib-Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Hédi-Chaker, Sfax, Tunisie, 2006

13. **Karck, & Keck.**
Physiology of ovarian function. Therapeutische Umschau, 2002 59(4), 153-158.
14. **<http://oncologik.fr/>**
Référentiel élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Réseaux Régionaux de Cancérologie Bourgogne – Franche-Comté (ONCOBFC) et Grand Est (RRCGE) en tenant compte des recommandations nationales et conformément aux données acquises de la science au 24 janvier 2020, disponible sur : <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/ovaire>
15. **Organisation du Centre Expert National multi-site et des Centres Experts Régionaux des Tumeurs Malignes Rares de l'Ovaire et gynécologiques (TMRO-TMRG) – Labellisé par l'INCA depuis 2014**
Référentiels – Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma. Disponible sur : https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_des_cordons_sexuels.aspx
16. **Souki, Dorra & Bouchahda, Haifa & Kehila, Mehdi & Mahjoub, Sami.**
Granulosa cell tumors: A study about 7 cases. La Tunisie médicale. 89. 43-6, 2011.
17. **Majdoul, S., Tawfiq, N., Bourhaleb, Z, Naqos, N, Taleb, A., Bouchbika, Z, et Al.**
Récidive après dix ans de tumeur de granulosa de l'ovaire: à propos de deux cas et revue de la littérature, Pan African Medical Journal, 25, 2016,
18. **Kilinc Y, Sari L, Toprak H, Gultekin M, Karabulut U, Sahin N.**
Ovarian granulosa cell tumor: A Clinicoradiologic series with literature review. Curr Med Imaging.2020 Dec 28.
19. **Kottarathil, V. D., Antony, M. A., Nair, I. R., & Pavithran, K.**
Recent Advances in Granulosa Cell Tumor Ovary: A Review. Indian Journal of Surgical Oncology, 4(1), 37-47, 2012.
20. **Roze, J., Monroe, G., Kutzera, J., Groeneweg, J., Stelloo, E., Pajens, S., et Al.**
Whole Genome Analysis of Ovarian Granulosa Cell Tumors Reveals Tumor Heterogeneity and a High-Grade TP53-Specific Subgroup. Cancers, 12(5), 1308, 2020.
21. **Kim, Y. M., Jung, M. H., Kim, K. R., Kim, J. H., Kim, Y. T., Nam, J. H., et Al.**
Adult granulosa cell tumor of the ovary: 35 cases in a single Korean institute. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 85(1), 112-115, 2006.
22. **Maleemonkol S, Chareonium V, Isariyodom P, Faichamnan S.**
Granulosa cell tumor of the ovary. J Med Assoc Thai. 1996 Oct;79(10):648-53.
23. **David C Starks, MD,**
MPH Faculty Staff, Avera Medical Group Gynecologic Oncology, Avera Cancer Institute Granulosa-Theca Cell Tumors Granulosa-Theca Cell Tumors Workup, 2018.

24. **Azahouani, A., & Balahcen, M.**
Tumeur juvénile de la granulosa de l'ovaire: à propos d'un cas. Pan African Medical Journal, 21, 2015.
25. **Shamsudeen S, Mahdy H.**
Granulosa Theca Cell Cancer. [Updated 2021 Feb 14].
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565872/>.
26. **Sun, H.-D., Lin, H., Jao, M.-S., Wang, K.-L., Liou, W.-S., Hung, Y.-C., et Al.**
A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. Gynecologic Oncology, 124(2), 244-249, 2012.
27. **Rebstock, L.-E., Leufflen, L., Leroux, A., Harter, V., Verhaeghe, J.-L., & Marchal, F.**
Tumeur de la Granulosa de l'ovaire : étude rétrospective à propos de 17 cas. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 42(5), 331-333, 2014.
28. **Stacey Jamieson and Peter J.**
Fuller Prince Henry's Institute of Medical Research and Department of Medicine, Monash University, Clayton 3168, Australia.
Molecular pathogenesis of granulosa cell tumors of the ovary, 2012.
29. **Babarović, E., Franin, I., Klarić, M., Ferrari, A. M., Karnjuš-Begonja, R., Eminović, et Al.**
Adult Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A Retrospective Study of 36 FIGO Stage I Cases with Emphasis on Prognostic Pathohistological Features. Analytical Cellular Pathology, 2018, 1-11.
30. **Melissa K. McConechy, Anniina Farkkil, Hugo M. Horlings, Aline Talhouk, et Al.**
Molecularly Defined Adult Granulosa Cell Tumor of the Ovary: The Clinical Phenotype JNCI J Natl Cancer Inst (2016) 108(11): djw134.
31. **Anne Harris, Alexander Nelson, David Watson, Paige Mallinger, Miranda Langford, Allen Sterling, et Al.**
Juvenile granulosa cell tumor: An interim report from the international ovarian and testicular stromal tumor (OTST) registry, 2020.
32. **Schumer, S. T., & Cannistra, S. A.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary. Journal of Clinical Oncology, 21(6), 1180-1189, 2003.
33. **Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J .**
Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. J Clin Oncol 6:990 -995, 1988.
34. **Calaminus 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 65:447- 452,1997.

35. **Young, R. H., Dickersin, G. R., & Scully, R. E.**
Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases The American Journal of Surgical Pathology, 8(8), 575-596, 1984
36. **Ye, Y., Lv, C., Xu, S., Chen, Y., Qian, R., Wang, P., et Al.**
Juvenile Granulosa Cell Tumors of the Ovary. American Journal of Clinical Pathology, 2020.
37. **Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlström T, Lehtovirta P, Leminen A.**
Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumour at a fertile age. Hum Reprod. 2000 Mar;15(3):589-93.
38. **Khosla, D., Dimri, K., Pandey, A., Mahajan, R., & Trehan, R.**
Ovarian granulosa cell tumor: Clinical features, treatment, outcome, and prognostic factors. North American Journal of Medical Sciences, 6(3), 133, 2014.
39. **Sehouli, Jalid & Drescher, Frank & Mustea, Alexander & Elling, et Al.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary: 10 Years Follow-up Data of 65 Patients. Anticancer research. 24. 1223-9, 2004.
40. **Fox H, Agrawal K, Langley FA.**
A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. Cancer. 1975 Jan;35(1):231-41.
41. **Ayhan, A., Salman, M. C., Velipasaoglu, M., Sakinci, M., & Yuce, K.**
Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. Journal of Gynecologic Oncology, 20(3), 158. 2009
42. **Kalfa, N., Philibert, P., Patte, C., Thibaud, E., Pienkowski, C., Ecochard, et Al.**
Tumeurs juvéniles de la granulosa : expression clinique et moléculaire. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 37(1), 33-44,2009.
43. **Bodelon, C., Wentzensen, N., Schonfeld, S. et al.**
Hormonal risk factors and invasive epithelial ovarian cancer risk by parity. Br J Cancer 109, 769-776, 2013
44. **B Diop, Ch Dial2, MM Niang; PA Ba, A Sy, Y Wane, et Al.**
Prise en Charge de la Tumeur de la Granulosa de l'Ovaire à Dakar : à Propos d'un Cas. Service de Chirurgie. Hôpital Militaire de Ouakam. BP 24175 Dakar- Sénégal, 2017
45. **Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B.**
Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers.JAMA Oncol. 2018;4(4):516-521.

46. **Abahssain, H., Kairouani, M., Gherman, R., M'Rabti, H., & Errihani, H.**
Granulosa cell tumor of the ovary and antecedent of adjuvant tamoxifen use for breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 8(1), 67.2010.
47. **Shah, S. P., Köbel, M., Senz, J., Morin, R. D., Clarke, B. A., Wiegand, K. C., et Al.**
Mutation of FOXL2 in Granulosa-Cell Tumors of the Ovary. *New England Journal of Medicine*, 360(26), 2719-2729, 2009
48. **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.
49. **Uygun, K., Aydiner, A., Saip, P., Basaran, M., Tas, F., Kocak, et Al.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *American Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 517-521, 2003.
50. **Dridi, M., Chraiet, N., Batti, R., Ayadi, M., Mokrani, A., Meddeb, K., et Al.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Retrospective Study of 31 Cases and a Review of the Literature. *International Journal of Surgical Oncology*, 2018, 1-4.
51. **Guleria P, Kumar L, Kumar S, Bhatla N, Ray R, Singhal S, et Al.**
A Clinicopathological study of granulosa cell tumors of the ovary: Can morphology predict prognosis? *Indian J Pathol Microbiol* 2020;63:53-9
52. **Tatjana Kastratovic, Slobodan Arsenijevic, Irena Vukovic, Nikola Mirkovic, Ljubisa Acimovic.**
Granulosa theca cell tumor: a case report and literature review. Department of Histology, School of Medicine, University of Kragujevac. Clinic of Obstetrics and Gynecology, Surgical Clinic, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia, 2007.
53. **Huang BS, Sun HD, Hsu YM, Chang WH, Horng HC, Yen MS, et Al.**
Clinical presentation and outcome of adult-type granulosa cell tumors: a retrospective study of 30 patients in a single institute. *J Chin Med Assoc.* 2014 Jan;77(1):21-5. Epub 2013 Oct 23.
54. **NASIOUDIS, D., WILSON, E., MASTROYANNIS, S. A., SISTI, G., HAGGERTY, A. F et Al.**
Increased Risk of Breast and Uterine Cancer Among Women With Ovarian Granulosa Cell Tumors. *Anticancer Research*, 39(9), 4971-4975, 2019.
55. **Alampady Krishna Prasad Shanbhogue, MD · Divya Krishna Prasad Shanbhogue, MBBS · Srinivasa R. Prasad, MD · Venkateswar R. Surabhi, MD · Najla Fasih, FRCR · Christine O. Menias, MD .**
Clinical Syndromes Associated with Ovarian Neoplasms: A Comprehensive Review
56. **Sekkate S, Kairouani M, Serji B, M'Rabti H, El Ghissassi I, Errihani H.**
Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 93-101.

57. **Nakashima N, Young RH, Scully RE.**
Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 17 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 1984 Oct;108(10):786-91.
58. **Wu, H., Pangas, S. A., Eldin, K. W., Patel, K. R., Hicks, J., Dietrich, J. E., et Al.**
Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 30(1), 138-143, 2017.
59. **Biscotti, C. V., & Kennedy, A. W.**
Ovarian juvenile granulosa cell tumors. Adolescent and Pediatric Gynecology, 3(1), 15-19,1990.
60. **Georgios V. Koukourakis, MD, Vasilios E. Kouloulas, MD, Michael J. Koukourakis MD, et Al.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary:Tumor Review,2008.
61. **Ukah, C. O., Ikpeze, O. C., Eleje, G. U., & Eke, A. C.**
Adult granulosa cell tumor associated with endometrial carcinoma: a case report. Journal of Medical Case Reports, 5(1), 2011.
62. **I. Lazrak, B. Laachiri, A. Meklaa, J. Kouach, D. Moussaoui, and M. Dehayni.**
Tumeur de la Granulosa de l'Ovaire. Service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital Militaire Med V de Rabat, MAROC
63. **Pautier, P., Lhomme, C., Culine, S., Duvillard, P., Michel, G., Bidart, J. M., et Al.**
Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. International Journal of Gynecological Cancer, 7(1), 58-65, 1997.
64. **Hammer, A., Lauszus, F. F., & Petersen, A. C.**
Ovarian granulosa cell tumor and increased risk of breast cancer.Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 92(12), 1422-1425,2013.
65. **Bretelle F, Portier MP, Boubli L, Houvenaegel G.**
Syndrome de Demons- Meigs récidivé. A propos d'un cas.
Ann Chi 2000; 3 : 269-272.
66. **Tak, J. Y., Chong, G. O., Park, J. Y., Lee, S. J., Lee, Y. H., & Hong, D. G.**
Adult granulosa cell tumor presenting with massive ascites, elevated CA-125 level, and low 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/computed tomography. Obstetrics &Gynecology Science, 58(5), 423, 2015.
67. **Meigs JV, Cass JW.**
Fibroma of the ovary with ascite and hydrothorax. Am J Obstet Gynecol 1937; 33 : 249-267

68. **Kwon Choi, M.D., Hyun Jong Lee, M.D., Ji Cheul Pae, M.D., Suk Joong Oh, M.D., Seong Yong Lim, M.D., Eun Yoon Cho, M.D., et Al.**
Ovarian Granulosa Cell Tumor presenting as Meigs' Syndrome with elevated CA125 Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, 2005.
69. **Olfa Slimani, Riadh Ben Temim, Meriem Ajroudi, Tahar Makhoulf, Nabil Mathlouthi, Leila Attia.**
Apport de l'échographie dans l'étude des tumeurs fibrothécales de l'ovaire :
a propos de 47 cas. Service de Gynécologie-obstétrique A, G25, Hôpital Charles Nicolle / Faculté de Médecine de Tunis, 2012.
70. **TAMIMI HK, BOLEN JW**
Enchondromatosis (Ollier's disease) and ovarian juvenile granulosa cell
Tumor, 1984.
71. **VELASCO-OSÉS A., ALONSO-ALVARO A., BLANCOPOZO A., NOGALES FF.**
Ollier's disease associated with ovarian juvenile granulosa cell tumor.
Cancer, 1988 ; 62 : 222-225.
72. **El idrissi F, Ounejma S, Zerai N, Barhmi RS, Fadli A, Achour M et al.**
Tumeur de granulosa de l'ovaire à propos d'un cas. Médecine du Maghreb 1999;76:21-7.
73. **Azouz, M., & Elyaacoubi, M.**
Syndrome de Maffucci: des enchondromes à surveiller de près. Pan African Medical Journal, 20,
2015.
74. **Xu, H., Shu, C., Li, N., Xia, M., Li, T., Zhong, Y., He, J.**
Early Pregnancy Complicated With Juvenile Granulosa Cell Tumor. The American Journal of the
Medical Sciences, 342(5), 435-437, 2011.
75. **Pysher, T. J., Hitch, D. C., & Krous, H. F.**
Bilateral juvenile granulosa cell tumors in a 4-month-old dysmorphic infant. The American Journal
of Surgical Pathology, 5(8), 789-795. 1981.
76. **Lawrence, W. D., & Scully, R. E.**
Juvenile granulosa cell tumor—Another neoplasm associated with abnormal chromosomes and
ambiguous genitalia. The American Journal of Surgical Pathology, 9(10), 737-740, 1985.
77. **Mancaux, A., Gardel Chambenoit, E., Gagneur, O., Nasreddine, A., Gondry, J., & Merviel, P. (2013).**
Tumeur de la granulosa : difficultés diagnostiques et apport de l'imagerie. Gynécologie Obstétrique
& Fertilité, 41(7-8), 439-445, 2013.

78. **Marret, H., & Cayrol, M.**
Échographie et doppler dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 42(8), 2013.
79. **Van Holsbeke, C., Domali, E., Holland, T. K., Achten, R., Testa, A. C., Valentin, L., et Al.**
Imaging of gynecological disease (3): clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(4), 2008.
80. **Laculle–Massin, C., Collinet, P., & Faye, N. (2013).**
Stratégies diagnostiques des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 42(8), 760–773, 2013.
81. **Hong BK, Jeng CJ, Huang SH, Yang YC, Wang KG.**
Sonographic and clinical findings of granulosa cell tumor. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1996 Mar;57(3):214–8.
82. **Sharony R, Aviram R, Fishman A, Cohen I, Altaras M, Beyth Y, et Al.**
Granulosa cell tumors of the ovary: do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? *Int J Gynecol Cancer*. 2001 May–Jun;11(3):229–33.
83. **Thomassin–Naggara, I., & Bazot, M.**
IRM et TDM dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 42(8), 744–751, 2013.
84. **Ko SF, Wan YL, Ng SH, et al.**
Adult ovarian granulosa cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *AJR.American Journal of Roentgenology*. 1999 May;172(5):1227–1233, 1999.
85. **Kim SH, Kim SH.**
Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Sep–Oct;26(5):756–61. Erratum in: *J Comput Assist Tomogr*. 2003 Jan–Feb;27(1):103.
86. **Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et Al.**
Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics*. 2012 Oct;32(6):1775–800; discussion 1800–3.
87. **Kurachi H, Murakami T, Nakamura H, Hori S, Miyake A, Kozuka T, et Al.**
Imaging of peritoneal pseudocysts: value of MR imaging compared with sonography and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Sep;161(3):589–91.
88. **Balan P.**
Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of pelvic pathology. *Eur J Radiol*. 2006 Apr;58(1):147–55.

89. **Millet, I., Rathat, G., Perrochia, H., Hoa, D., Mérigeaud, S., Curros-Doyon, F., et Al.**
Aspect en imagerie des tumeurs de la granulosa de l'ovaire : à propos de trois cas. *Journal de Radiologie*, 92(3), 236-242, 2011.
90. **Robertson, D. M., Stephenson, T., Pruyers, E., McCloud, P., Tsigos, A., Groome, et Al.**
Characterization of Inhibin Forms and Their Measurement by an Inhibin α -Subunit ELISA in Serum from Postmenopausal Women with Ovarian Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 816-824, 2002.
91. **Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT.**
Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1999 Apr;73(1):51-5.
92. **Taieb, J., & Lachgar-Keltoum, M.**
L'estradiol : caractéristiques immunoanalytiques. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 26(5-6), 280-286, 2011.
93. **Rodgers, K. E., Marks, J. F., Ellefson, D. D., Yanagihara, D. L., Tonetta, S. A., Vasilev, S. A., et Al.**
Follicle regulatory protein: A novel marker for granulosa cell cancer patients. *Gynecologic Oncology*, 37(3), 381-387, 1990.
94. **Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EG, et Al.**
Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007 May;105(2):365-72.
95. **Danilos, Jaroslaw & Kwaśniewski, Wojciech & Mazurek, Diana & Bednarek, Wiesława & Kotarski.**
Meigs' syndrome with elevated CA-125 and HE-4: A case of luteinized fibrothecoma. *Menopausal Review*. 14. 152-4. 10.5114/pm.2015.52157, 2015.
96. **J. Bras. Patol.Med. Lab. vol.45 no.5 Rio de Janeiro Oct. 2009.**
Clinicopathological aspects and their relation to prognosis in adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2009.
97. **Adhikari, R., Jha, A., & Shayami, G.**
Granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological study of six cases. *Journal of Pathology of Nepal*, 1(2), 96-99, 2011.
98. **Zarei S.**
Granulosa cell tumor-adult. *PathologyOutlines.com website*.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorgctadult.html>. Accessed February 7th, 2021.
99. **Aboud, E.**
A review of granulosa cell tumor and thecomas of the ovary. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 259(4), 161-165, 1997.

100. **Chou, C.-F., & Huang, W.-C.**
Granulosa cell tumor of the ovary. *Tzu Chi Medical Journal*, 28(2), 84–85, 2016.
101. **Lee, I. H., Choi, C. H., Hong, D. G., Song, J. Y., Kim, Y. J., Kim, K. T., et Al.**
Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *Journal of Gynecologic Oncology*, 22(3), 188, 2011.
102. **Shalini Gainer, Japleen Kaur, Sujata Siwatch, Nalini Gupta .**
Adult granulosa cell tumor: A sinister differential for clomiphene-resistant infertility . Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India. Department of Cytology and Gynecological Pathology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India, 2018.
103. **Ali S, Gattuso P, Howard A, Mosunjac MB, Siddiqui MT.**
Adult granulosa cell tumor of the ovary: fine-needle-aspiration cytology of 10 cases and review of literature. *Diagn Cytopathol.* 2008.
104. **Aboud, Khalid & Al Aboud, Daifullah.**
Call-Exner bodies and the scientists behind them. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology.*, 2014.
105. **Azad K, Khunger JM.**
Cytomorphology of adult granulosa cell tumor in ascitic fluid. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:119–21
106. **Guzman G, Chennuri R, Voros A, Boumendjel R, Locante A, Patel R, et Al.**
Nucleometric study of anisonucleosis, diabetes and oxidative damage in liver biopsies of orthotopic liver transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *Pathol Oncol Res.* 2011 Jun;17(2):191–9.
107. **Ehdaivand S.**
Granulosa cell tumor–juvenile. *PathologyOutlines.com* website.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorgctjuv.html>. Accessed February 16th, 2021.
108. **Costa, M. J., Derose, P. B., Roth, L. M., Brescia, R. J., Zaloudek, C. J., & Cohen, C.**
Immunohistochemical phenotype of ovarian granulosa cell tumors: Absence of epithelial membrane antigen has diagnostic value. *Human Pathology*, 25(1), 60–66, 1994.
109. **Sakr, S., Abdulfatah, E., Thomas, S., Al-wahab Zaid, Beydoun, R., Morris, et Al.**
Granulosa Cell Tumors. *International Journal of Gynecological Pathology*, 36(3), 240–252, 2017.
110. **Brincat MR, Pisani D, Metaraku D, Micallef R, Baron YM, et al.**
Ovarian Granulosa Cell Tumor: A Clinicopathological Series. *Obstet Gynecol Cases Rev* 5:117, 2018.

111. **WEIDNER, N., DABBS, D. J., & PETERSON, M.**
Ovaries. *Modern Surgical Pathology*, 1356–1408, 2009
112. **Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S.**
Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep–Oct;17(5):1011–8.
113. **Kim, M. S., Hur, S. Y., Yoo, N. J., & Lee, S. H.**
Mutational analysis of FOXL2 codon 134 in granulosa cell tumour of ovary and other human cancers. *The Journal of Pathology*, 221(2), 147–152, 2010.
114. **Yoo NJ, Kim MS, Lee SH.**
Expression and mutation analyses of Fas, FLIP and Bcl-2 in granulosa cell tumor of ovary. 2012 Sep–Oct;98(5):118e–121e.
115. **Schmidt, D., & Kommos, F.**
Diagnose und Differenzialdiagnose des Granulosazelltumors. *Der Pathologe*, 28(3), 195–202, 2007.
116. **Bahri, M., Lahmar, R., Ben Salah, H., Kallel, N., Ben Amar, M., & Daoud, J.**
Carcinome à petites cellules de l'ovaire. *Cancer/Radiothérapie*, 18(3), 198–200, 2014.
117. **Chraïbi, M., Costansis, I., Sinico, M., Elkhouri, R., & Alsamad, I. A. B. D.**
Sarcome du stroma endométrial de bas grade. Localisation abdominale inhabituelle, aspects histologiques et immunohistochimiques avec revue de la littérature. *Imagerie de La Femme*, 20(2), 101–106, 2010.
118. **Rabban T, Gupta D, Zaloudek CJ, Chen LM.**
Synchronous ovarian granulosa cell tumor and uterine serous carcinoma: A rare association of a high-risk endometrial cancer with an estrogenic ovarian tumor. *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 1164–8.
119. **Monia Tangour–Bouaïcha , Ehsen Ben Brahim, Meriem Bel Haj Salah, Yossra Zidi, Jamel Kraiem, Abdel Aziz Falfoul, et Al.**
Service d'anatomie et de cytologie pathologiques. Hôpital M. T. Mâamouri.
Nabeul
120. **Moussa, D., Aziz, D. A., Coly, D. A., Espérence, K. C., Youssou, N., Charles, M. J., et Al.**
Tumeur à cellules de Sertoli–Leydig de l'ovaire: à propos d'un cas chez une jeune fille de 22 ans. *Pan African Medical Journal*, 25.216
121. **Zanagnolo V; Pasinetti B; Sartori E.**
Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; 25(4):431–8

122. **Mangili, G., Ottolina, J., Gadducci, A. et al.**
Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 109, 29-34 (2013).
123. **Imtinane Belaid, Mghirbi Fahmi, Jaidane Lilia, Makrem Hochlaf, Faten Ezairi, Imene Chabchoub, et Al.**
Ovarian Granulosa Cell Tumors: A Retrospective Study of 21 Cases and a Review of the Literature. Department of Medical Oncology, Farhat Hached University Hospital, Tunisia
124. **Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM.**
Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79:1951-5
125. **Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A.**
Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 81 (3): 456-460,2001.
126. **Lee YK, Park NH, Kim JW, Song YS, Kang SB, Lee HP.**
Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer* 18: 642-647, 2008.
127. **Ifatureoti, O., & Crocker, S.**
Ovarian granulosa cell tumour recurring 36 years after primary treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 24(3), 331-332,2004.
128. **Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al.**
Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary: an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104:396-400.
129. **Stenwig, J. T., Hazekamp, J. T., & Beecham, J. B.**
Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecologic Oncology*, 7(2), 136-152,1979.
130. **Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, et al.**
Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinico pathologic study of 35 cases. *Tumori* 1998;84:60-4.
131. **Björkholm, E., & Silfverswärd, C. (1981).**
Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecologic Oncology*, 11(3), 261-274, 1981.
132. **SEUNG-HYUK SHIM, SUN JOO LEE, DAE-YEON KIM, JIN KIM, SOO-NYUNG KIM, SOON-BEOM KANG, et Al.**
A Long-term Follow-up Study of 91 Cases with Ovarian Granulosa Cell Tumors. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Konkuk University, Seoul, Republic of Korea, 2014.

133. **Thrall, M. M., Paley, P., Pizer, E., Garcia, R., & Goff, B. A.**
Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology*, 122(2), 242-245, 2011.
134. **Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, et al.**
Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005;96:204-9
135. **Al-Badawi IA, Brasher PM, Ghatage P, Nation JG, Schepansky A, Stuart GC.**
Postoperative chemotherapy in advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol. Cancer* 2002;12:119-23.
136. **Miller, K., & McCluggage, W. G.**
Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *Journal of Clinical Pathology*, 61(8), 881-884, 2008.
137. **Costa, M. J., Walls, J., Ames, P., & Roth, L. M.**
Transformation in recurrent ovarian granulosa cell tumors: Ki67 (MIB-1) and p53 immunohistochemistry demonstrates a possible molecular basis for the poor histopathologic prediction of clinical behavior. *Human Pathology*, 27(3), 274-281, 1996.
138. **Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et Al.**
Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Nov;80(11):1069-74.
139. **Leuverink E, Brennan BA, Crook ML, Doherty D, Hammond IG, Ruba S, et al.**
Prognostic value of mitotic counts and Ki-67 immunoreactivity in adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Pathol* 2008;61:914-9.
140. **King LA, Okagaki T, Gallup DG, Twiggs LB, Messing MJ, Carson LF.**
Mitotic count, nuclear atypia, and immunohistochemical determination of Ki-67, c-myc, p21-ras, c-erbB2, and p53 expression in granulosa cell tumors of the ovary: mitotic count and Ki-67 are indicators of poor prognosis. *Gynecol Oncol.* 1996 May;61(2):227-32.
141. **Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R.**
Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1997 Sep;66(3):475-9.
142. **Kusamura S, Derchain S, Alvarenga M, Gomes CP, Syrjänen KJ, Andrade LA.**
Expression of p53, c-erbB-2, Ki-67, and CD34 in granulosa cell tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2003 Jul-Aug;13(4):450-7.
143. **Haba, R., Miki, H., Kobayashi, S., & Ohmori, M.**
Combined analysis of flow cytometry and morphometry of ovarian granulosa cell tumor. *Cancer*, 72(11), 3258-3262, 1993.

144. **D. Mayr, M.D., C. Kaltz-Wittmer, Ph.D., S. Arbogast, M.D., G. Amann, Ph.D., D. E.Aust, M.D., J. Diebold, M.D.**
Characteristic Pattern of Genetic Aberrations in Ovarian
Granulosa Cell Tumors. Pathological Institute, University of Munich, Munich, Germany, 2001.
145. **Anttonen M, Unkila-Kallio L, Leminen A, et al.**
High GATA-4 expression associates with aggressive behavior, whereas low anti-Müllerian hormone
expression associates with growth potential of ovarian granulosa cell tumors. *J Clin Endocrinol
Metab* 2005;90:6529-35.
146. **Norris HJ, Taylor HB.**
Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary. *Cancer* 1968;21:255-63.
147. **Rusterholz, K. R., & MacDonald, W.**
An Unusual Case of Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Radiology Case Reports*, 4(1), 178.
doi:10.2484/rcr.v4i1.178, 2009
148. **Mehta H, Trivedi P, Parikh B, Shukla K, Shah MJ.**
Clinicopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumor of the ovary--a study of 37
cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2005 Oct;48(4):439-43.
149. **Wabersich J, Fracas M, Mazzer S, Marchetti M, Altavilla G.**
The value of the prognostic factors in ovarian granulosa cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.*
1998;19(1):69-72. PMID: 9476064
150. **Hitchcock CL, Norris HJ, Khalifa MA, Wargotz ES.**
Flow cytometric analysis of granulosa tumors. *Cancer.* 1989 Nov 15;64(10):2127-32.
151. **Stine, J. E., Suri, A., Gehrig, P. A., Chiu, M., Erickson, B. K., Huh, W. K., et Al.**
Pre-operative imaging with CA125 is a poor predictor for granulosa cell tumors. *Gynecologic
Oncology*, 131(1), 59-62.
152. **Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Kimberly D. Miller**
American Cancer Society. Cancer Statistics Center, disponible sur :
<http://cancerstatisticscenter.cancer.org>
153. **Comité directeur de la Société canadienne du cancer :**
Statistiques canadiennes sur le cancer 2011. Toronto : Société canadienne du cancer, 2011, Mai
2011
154. **Registre des cancers de la région Rabat.**

قسم الطب

أقسِمُ بِاللّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأِبَ اللّهِ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعِي فِي انْقِذَانِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَدَاهِ.

وَأَن أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

**دراسة وبائية وتشريحية مرضية للأورام الحبيبية للمبيض:
تجربة مصلحة علم التشريح المرضي بالمركز الاستشفائي
الجامعي محمد السادس بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/05/26
من طرف

السيد سليم المجاد

المزداد في 25 فبراير 1994

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أورام حبيبية - المبيض - التشريح المرضي.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام {

م. خوشاني

أستاذة في طب العلاج بالأشعة

أ. فخري

أستاذ في علم التشريح المرضي

أ. بصير

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

ف. حزميري

أستاذة في علم الأنسجة والأجنة والخلايا الجينية

السيدة

السيد

السيدة

السيدة