

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 188

**LES TUMEURS GRANULOSA ADULTE DE L'OVAIRE  
A PROPOS DE 12 CAS DE L'INSTITUT NATIONALE  
D'ONCOLOGIE DE RABAT**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Hind ABBOU**

*Née le 15 Février 1986 à El Borouj (Settat)*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Tumeur de la granulosa – Ovaire – Hyperoestrogénie – Inhibine –  
Traitement.

**JURY**

**Mme. L. JROUNDI**

Professeur de Radiologie

**PRESIDENT**

**Mr. H. HACHI**

Professeur de Chirurgie Générale

**RAPPORTEUR**

**Mr. Z EL HANCHI**

Professeur de Gynécologie

**Mr. T. KEBDANI**

Professeur Agrégé de Radiothérapie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
الْحَقَّ  
عَلَيْهِم

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء  
من كل واء و سقم

17 JUN 2013



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantines  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali\*  
Pr. BENSOUHA Mohamed  
Pr. BENOSMAN Abdellatif  
Pr. LAHBABI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

**Novembre 1983**

Pr. BELLAKHDAR Fouad  
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie  
Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale

Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. MOULINE Soumaya  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN AMAR Abdesselem  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. DERRAZ Said  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. NAZI M'barek\*  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENCHERIF My Zahid  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHAOUI Zineb

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. HAMMANI Lahcen  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL IDGHIRI Hassan  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie

Pr. BERRADA Rachid  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. CHELLAOUI Mounia  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBABH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed

Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENHARBIT Mohamed  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. KARIM Abdelouahed  
Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amin  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaïb\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo ptisiologie  
Hématologique  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

**PROFESSEURS AGREGES :**  
**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Cardiologie  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie pathologique

**Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Pédiatrique  
Cardiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
*PROFESSEURS*

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naïma  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Enseignants Militaires*

*Mise à jour le 02/05/2013*



# *Dédicaces*



*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A Ma très chère Mère*

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné,*

*Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, Pour  
l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds  
d'amour, de respect et de reconnaissance.*

*Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.*

*Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...*

## *A Mon Père*

*Qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

### *A MA Chère Sœur*

*Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.*

*Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes sacrifices.*

*Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter.*

*Je te souhaite tout le bonheur et le succès.*

### *A MON Cher Frère*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi un frère et un ami sur qui je peux compter.*

*Je te souhaite tout le bonheur et le succès.*

*A Mon Très Cher-Grand père paternel*

*Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et l'affection que j'ai pour toi.*

*Tu m'as comblé d'amour et d'affection.*

*Tes prières et vos encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.*

*Que Dieu te garde pour moi et te protège.*

*A toutes mes amies :*

*Siham, fati, karima, nissrine, hind, nada*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

*«Je vous aime »*

*A tous les enseignants qui ont participé à ma formation depuis que j'ai commencé mes études.*

*A tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce travail.*



# *Remerciements*



*A Notre Maître et Président de Thèse*

*Madame LAÏLA JROUNDI*

*Professeur de radiologie*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.*

*Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.*

*Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse*

*Monsieur HACHI HAFID*

*Professeur de la chirurgie générale*

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur EL HANCHI ZAKI*

*Professeur de la gynécologie*

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur KEBDANI TAYEB*

*Professeur agrégé de la radiothérapie*

*Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.*



# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Rappels</b> .....	3
A. Anatomie de l'ovaire .....	4
1. Morphologie externe .....	4
2. Dimensions .....	4
3. Situation et rapports .....	4
4. Moyens de fixité .....	5
5. La vascularisation .....	7
B. Histologie de l'ovaire .....	9
1. Structure de l'ovaire .....	9
2. Folliculogénèse .....	10
a. Follicule primordial .....	10
b. Follicule primaire .....	10
c. Follicule secondaire .....	11
d. Follicule tertiaire ou cavitaire ou antral .....	11
e. Follicule de De Graaf .....	12
f. Rupture folliculaire .....	13
g. Corps jaune .....	14
3. Embryologie ovarienne .....	14
a. Stade indifférencié .....	14
b. Stade de différenciation .....	15
4. Les hormones ovariennes .....	18
5. Classification histologique des tumeurs ovariennes .....	18
C. Anatomie pathologique des tumeurs de la granulosa .....	20
1. Macroscopique .....	20
2. Microscopique .....	21

3. Diagnostic histologique .....	23
4. Diagnostic immunohistochimique .....	24
5. Diagnostic différentiel .....	28
a. Les carcinomes indifférenciés, les adénocarcinomes peu différenciés, les carcinoïdes .....	28
b. Les carcinomes à petites cellules .....	31
c. Le carcinome endométriode de l’ovaire .....	32
d. Les thécomes et fibromes .....	32
e. le sarcome du stroma endométriode et les métastases ovariennes d’un sarcome du stroma endométrial .....	33
f. Les kystes folliculaires non néoplasiques .....	33
g. Les tumeurs des cellules stéroïdes .....	34
h. Les petites proliférations des cellules de la granulosa .....	34
i. Les tumeurs épithélioïdes du muscle lisse .....	34
j. Les métastases d’un mélanome malin et les métastases d’un carcinome du sein .....	34
k. Les tumeurs de type Sertoli-Leydig (androblastome) .....	35
l. Les tumeurs de la granulosa juvénile .....	35
<b>Malades et méthodes</b> .....	39
<b>Résultats</b> .....	41
A. Epidémiologie .....	42
1. L’âge .....	42
2. Parité .....	43
3. Antécédents gynéco-obstétricaux .....	43
B. Clinique .....	44
1. Signes fonctionnels .....	44
2. Examen clinique .....	45

C. Paraclinique .....	46
I. Imagerie .....	46
1. L'échographie .....	46
2. Tomodensitométrie : (TDM).....	46
3. L'urographie intraveineuse : (UIV) .....	47
II. Bilan d'extension .....	47
1. La radiographie pulmonaire .....	47
2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne .....	47
3. Les marqueurs tumoraux .....	47
III. Bilan d'opérabilité .....	48
D. Traitement .....	48
1. Le côté de la tumeur .....	48
2. La stadification .....	48
3. La chirurgie .....	50
a. Traitement conservateur : .....	50
b. Traitement radical .....	50
4. La chimiothérapie .....	52
5. Hormonothérapie .....	53
6. La radiothérapie .....	53
E. Les complications .....	53
1. Les complications opératoires .....	53
2. Les complications de la chimiothérapie .....	53
F. L'anatomie-pathologique de la pièce opératoire .....	54
1. Macroscopie .....	54
2. Microscopie .....	54
G. Evolution .....	55

1. La survie .....	55
2. Les récurrences .....	56
3. Les métastases .....	56
4. La fertilité .....	56
<b>Discussion</b> .....	58
A. Epidémiologie .....	59
1. Fréquence .....	59
2. Age .....	59
3. Les facteurs de risque .....	59
B. Classification .....	60
1. classification FIGO des cancers de l’ovaire .....	60
2. Classification TNM des cancers de l’ovaire.....	61
C– Clinique .....	64
1 – Les circonstances de découverte .....	64
a) les métrorragies post ménopausiques .....	64
b) les troubles du cycle menstruel .....	65
c) Les douleurs pelviennes.....	65
d) L’augmentation du volume de l’abdomen .....	66
e) Tumeur de la granulosa à sécrétion androgénique .....	66
f) Signes généraux.....	66
g) Tableau de rupture tumorale .....	66
h) Découverte fortuite .....	66
2 – l’examen clinique .....	67
D – Paraclinique .....	67
1) l’échographie .....	67
2) La Tomodensitométrie (TDM) .....	70

3) L'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	70
4) L'urographie intraveineuse (UIV) .....	70
5) La biopsie de l'endomètre .....	71
6) l'hystérocopie .....	71
E- Formes cliniques des tumeurs de la granulosa .....	71
1) Tumeurs de la granulosa et manifestations endométriales.....	71
2) Tumeurs de la granulosa à localisation extra ovarienne .....	72
3) Tumeurs de la granulosa de type juvénile .....	72
4) Tumeurs de la granulosa et grossesse .....	74
5) Tumeurs de la granulosa sécrétant de la progestérone .....	74
6) Tumeurs de la granulosa virilisantes .....	74
7) Tumeurs de la granulosa et cancer du sein .....	75
8) Hémopéritoine par rupture d'une tumeur de la granulosa .....	76
F. Les marqueurs tumoraux .....	76
1. L'œstradiol plasmatique .....	76
2. l'inhibine .....	77
3. L'hormone anti-müllérienne (AMH) .....	82
G. Traitement .....	85
1. Moyens .....	85
a. Chirurgie .....	85
b. Le traitement adjuvant .....	87
2. Indications .....	95
a. Formes initiales (récemment diagnostiquées) .....	95
b. Formes récidivantes et métastatiques .....	96
c. Attitude vis-à-vis du désir de grossesse .....	96
H. Les facteurs pronostiques .....	97

1. Les facteurs cliniques .....	98
2. Les facteurs anatomopathologiques .....	99
3. Les facteurs biologiques .....	101
i. les résultats carcinologiques .....	102
1. La survie .....	102
2. Les récives tardives .....	103
3. Les métastases .....	103
4. Surveillance .....	103
<b>Conclusion</b> .....	105
<b>Résumé</b> .....	108
<b>Référence</b> .....	112

## **Abréviations**

OMS	: l'Organisation Mondiale de la Santé
INO	: l'institut National d'Oncologie
LH	: Hormone gonadotrophe lutéo-stimulante
FSH	: Hormone gonadotrophe folliculo-stimulante
Gn-RH=LH-RH	: Gonadotrophine Releasing Hormone
AFP	: Alpha foetoprotéine
ACE	: Antigène Carcinome Embryonnaire
TG	: Tumeur de la granulosa
TGJ	: Tumeur de la granulosa juvénile
HE	: Hématéine Eosine
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
CAP	: Cyclophosphamide /Doxorubicine/Cisplatine
PC	: Cisplatine/Cyclophosphamide
AC	: Doxorubicine/Cyclophosphamide
EMA	: Antigène Membranaire Epithélial
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologues obstétriciens
ARN	: Acide Ribonucléique

TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
UIV	: Urographie intraveineuse
PEB	: Cisplatine/Etoposide/Bléomycine
PVB	: Cisplatine/Vinblastine/Bléomycine



# *Introduction*



Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire sont des tumeurs rares de l'ovaire, ont été décrites pour la première fois par Rokitansky en 1855 [1].

Elles représentent environ 5% des tumeurs malignes de l'ovaire.

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire appartiennent au groupe des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels de l'ovaire selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Classiquement, elles sont divisées en deux formes, adulte et juvénile suivant leur aspect histologique, la forme adulte est majoritaire 95% des cas et concerne surtout les femmes de plus de 50 ans, la forme juvénile intéresse principalement les enfants ou les femmes de moins de 30ans.

Les tumeurs de la granulosa ont la particularité d'être dans la majorité des cas sécrétantes et hyperoestrogéniques.

Elles sont considérées comme des tumeurs à bas potentiel de malignité et avec un pronostic favorable par rapport aux tumeurs épithéliales de l'ovaire.

Leur principale caractéristique est les récurrences tardives.

Notre objectif, à partir d'une série rétrospective de 12 cas de tumeurs de la granulosa menée à l'Institut National d'Oncologie(INO) entre 2005 et 2012, a été de tenter de dégager des éléments cliniques, radiologiques, biologiques et anatomopathologiques d'orientation diagnostique et de définir les modalités de prise en charge et de surveillance.



# *Rappels*



## **A. Anatomie de l'ovaire : [2,3]**

### **1. Morphologie externe :**

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

### **2. Dimensions :**

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

### **3. Situation et rapports : (figure 1)**

Organe très mobile, sa situation est variable. L'ovaire est totalement dépourvu de péritoine et celui-ci s'interrompt au niveau de son bord antérieur.

Latéralement l'ovaire se trouve derrière le ligament large et répond à la fosse ovarique. La face médiale est souvent recouverte par le mésosalpinx, qui se rabat en arrière avec les organes qu'il contient.

Le bord antérieur donne attache au mésovarium et présente le hile de l'ovaire.

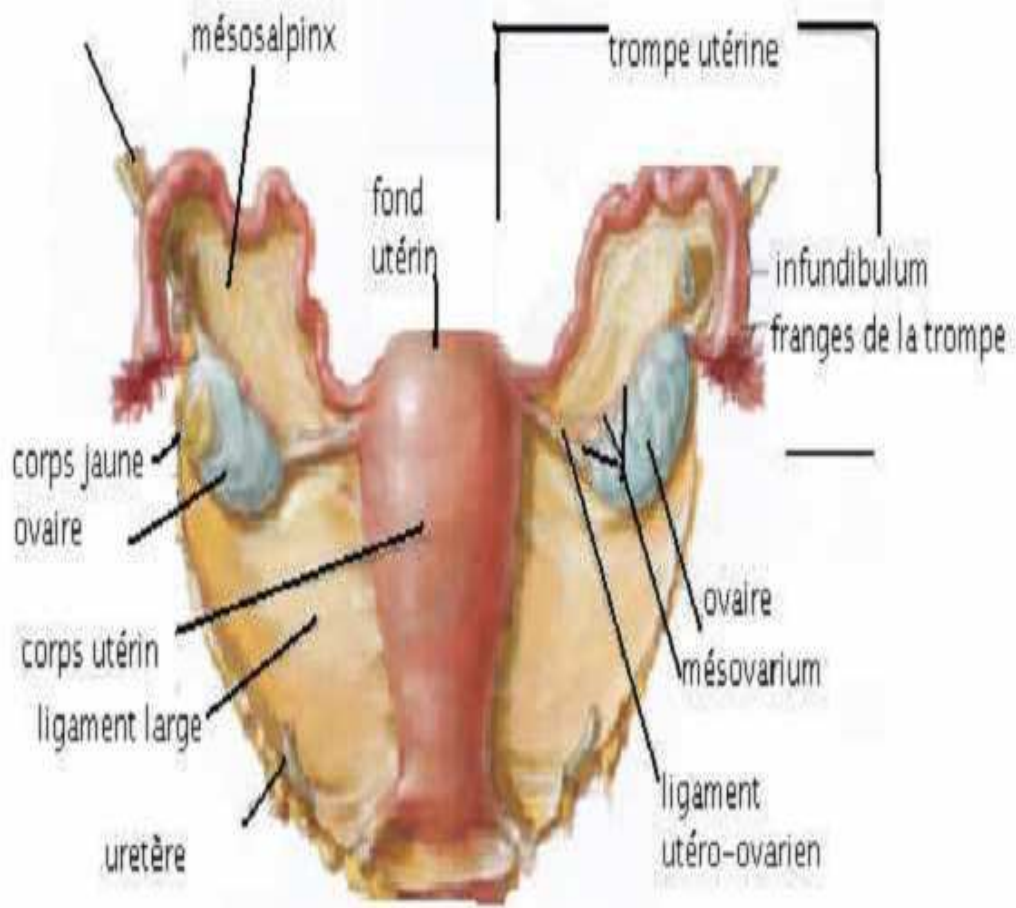
Le bord postérieur est libre et longe souvent par la frange ovarique. Le pôle supérieur de l'ovaire droit est proche de l'appendice vermiforme, Le pôle Inferieur est accessible au toucher vaginal ou rectal.

#### **4. Moyens de fixité (figure1) :**

Les ovaires sont maintenus par trois ligaments :

- A son extrémité supérieure, le mésovarium se confond avec l'extrémité inférieure du ligament lombo-ovarien, moyen de fixité le plus important, trousseau fibromusculaire accompagnant les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire jusqu'au hile de l'ovaire.
- A son extrémité inférieure, le mésovarium se confond avec le ligament utéro-ovarien, qui relie le pôle inférieur de l'ovaire a la corne utérine.
- Le ligament tubo-ovarien, réunit le pôle supérieur de l'ovaire au pavillon de la trompe en longeant la frange ovarique.

ligament lombo-ovarien



**Figure 1 : Vue postérieur de l'utérus et les annexes [4]**

## **5. La vascularisation : (figure2)**

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

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

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



## **B. Histologie de l'ovaire : [5]**

### **1. Structure de l'ovaire :**

On distingue à l'ovaire un cortex et une médullaire :

Dans la région corticale, nous retrouvons la surface de l'ovaire qui est limitée par une assise de cellules cubiques formant l'épithélium germinatif, directement raccordé à l'épithélium péritonéal.

Sous l'épithélium germinatif, le stroma présente une couche dense mal délimitée de tissu conjonctif sous-jacent, appelée albuginée de l'ovaire.

Sous l'albuginée, on distingue à la périphérie une région corticale qui renferme les follicules ovariens à différents stades de leur croissance, répartis au sein de cellules conjonctives fusiformes disposées en tourbillon. On y trouve le corps jaune au cours de la phase lutéale.

La région médullaire représente le centre de l'ovaire. Elle est constituée de tissu conjonctif lâche et contient plusieurs vaisseaux, en particulier des artères à disposition spiralée, des vaisseaux lymphatiques et de nerfs.

Au niveau du hile, point de pénétration des vaisseaux et des nerfs, se trouvent des reliquats embryonnaires et des amas de cellules interstitielles, très développées pendant la grossesse et la ménopause, ayant des caractères identiques à ceux des cellules de Leydig.

## **2. Folliculogénèse :**

C'est l'ensemble des transformations que subit le follicule primordial pour devenir un follicule mûr. Elle n'est complète qu'à la puberté, auparavant, on trouve essentiellement des follicules primordiaux dans l'ovaire. Elle dure plus de 3 mois chez la femme.

### **a. Follicule primordial :**

C'est le plus petit des follicules présents dans l'ovaire. Il se repère facilement par une couche de cellules non jointives, aplaties, aux noyaux allongés qui entourent l'ovocyte. Sur le plan physiologique, l'ovaire de la petite fille, dès la naissance, possède un stock de 2 millions de follicules.

Environ 4 à 500 follicules primordiaux évolueront en follicules mûrs ou follicules de DE Graaf depuis la puberté jusqu'à la ménopause.

L'ovocyte du follicule primordial a déjà débuté sa méiose qui reste cependant bloquée en prophase 1.

### **b. Follicule primaire :**

C'est quand les cellules folliculeuses ont acquis une forme cubique et se sont entourées d'une membrane basale les séparant du stroma ovarien (partie conjonctive d'un organe formé essentiellement de fibroblastes).

C'est dans le follicule primaire que :

- L'ovocyte 1 débute sa croissance. Cette croissance ne s'achève que dans le follicule mûr.
- Synthèse d'ARN et de protéines importante, dont certains seront utilisés immédiatement pour construire la zone pellucide qui entoure

l'ovocyte à partir du follicule secondaire. D'autres protéines seront utilisées lors du premier stade du développement embryonnaire. Cette étape de mise en réserve de matériel est extrêmement faible.

- S'effectue grâce à des molécules transmises par les cellules folliculeuses.
- Le diamètre de l'ovocyte passe de 40 à 120 microns au cours de sa croissance.

### **c. Follicule secondaire :**

Quand les cellules folliculeuses forment plusieurs couches, le tissu formé sera appelé Granulosa.

L'ovocyte s'est entouré d'une matrice extracellulaire spécifique: la zone pellucide située à l'extérieur de la membrane cytoplasmique de l'ovocyte, de nature glyco-protéique.

Une nouvelle couche de cellule apparaît c'est la thèque interne, constituée de cellules dérivées du Stroma Ovarien à aspect cubique.

Du centre à la périphérie: Ovocyte – Zone pellucide – Granulosa – Membrane basale – Thèque interne.

Granulosa et thèque interne se différencie par leur vascularisation: la granulosa est totalement avasculaire jusqu'au stade terminale de la maturation folliculaire.

### **d. Follicule tertiaire ou cavitaire ou antral :**

Ce stade débute par l'apparition entre les cellules de la granulosa de petites cavités qui confluent pour créer une cavité unique, l'antrum. L'antrum contient le liquide folliculaire qui est riche en œstrogène.

Dans le follicule tertiaire, l'ovocyte 1 entouré de la zone pellucide et d'un petit massif de cellules folliculeuses est progressivement déplacé vers la périphérie du follicule.

La masse cellulaire déplacée en même temps que l'ovocyte est appelé *Cumulus Oophorus*.

A l'extérieur du follicule, à la périphérie de la thèque interne, apparait une nouvelle couche de cellule la thèque externe, constitué par des myo-fibroblastes (à capacité contractile).

#### **e. Follicule de De Graaf :**

C'est un très gros follicule antral de 2cm de diamètre. L'antrum augmente très rapidement de volume, entraînant la saillie du follicule ovarien à la surface de l'ovaire, l'ovocyte mesure toujours 120 microns.

La granulosa, l'ovocyte entouré de Cumulus oophorus, la membrane basale, la thèque interne et externe sont toujours présent.

Les capillaires de la thèque interne traversent la membrane basale et pénètrent dans la granulosa.

Au contact des capillaires de la thèque interne, les cellules de la granulosa se transforment en grandes cellules lutéales ou cellules du corps jaune.

Il y a sécrétion par les cellules de Cumulus Oophorus d'Acide Hyaluronique qui est un polysaccharide linéaire à longue chaîne qui peut retenir l'eau.

Elle permet :

- La dissociation du pied du cumulus oophorus
- Libération de l'ovocyte entouré par le cumulus oophorus dans la cavité antrale.

L'ovocyte reprend sa méiose qui était bloquée depuis la période fœtale et se divise en 2 cellules haploïdes de tailles inégales: l'ovocyte II et le 1<sup>er</sup> globule polaire.

La seconde division méiotique débute immédiatement et se bloque en métaphase 2 (de méiose) atteint juste avant l'ovulation. Seule la fécondation permettra l'achèvement de la division méiotique.

#### **f. Rupture folliculaire :**

Libération de l'ovocyte et de son cumulus oophorus qui passent à travers la membrane basale.

Le point de contact de l'ovocyte avec les bords de l'antrum sera nécrosé par ischémie. Les cellules myoépithéliales de la thèque externe se contractent provoquant l'expulsion de l'ovocyte et du *cumulus oophorus* à la surface de l'ovaire, il sera récupéré par les franges tubaires.

L'ovocyte en métaphase 2 n'a plus de noyau, mais un réseau métaphasique. Le 1<sup>er</sup> globule polaire, le cumulus oophorus est noyé dans l'eau attiré par l'acide hyaluronique.

### **g. Corps jaune :**

La granulation continue d'être noyée par les capillaires de la thèque interne. Les cellules de la granulosa se transforment en cellules Lutéales ou cellules du corps jaune. Le corps jaune est centré par une cavité remplie par des dépôts de fibrine (intervenant dans la coagulation) en lieu et place de l'Antrum. Cette cavité est entourée par des cellules lutéales à la périphérie desquelles on retrouve un tissu fibreux orienté ressemblant à la thèque externe du follicule Antrale. En l'absence de fécondation, ce corps jaune va régresser au dehors de la phase lutéale et se transformer en une cicatrice fibreuse appelé *Corpus Albicans*.

### **3. Embryologie ovarienne : [5]**

Des la 3ème semaine l'embryon est constitué de trois feuillets : (figure 3)

Entoblaste, mésoblaste et éctoblaste

Le mésoblaste intermédiaire va se détacher des somites selon un gradient céphalocaudal en trois structures :

- \_ Pronéphros
- \_ Mésonéphros ou corps de WOLFF
- \_ Métanéphros

#### **a. Stade indifférencié :**

##### **a.1. Gonade indifférenciée :**

L'ébauche gonadique va se constituer de différents éléments :

- Cellules germinales primordiales ou gonocytes
- Cellules provenant de l'épithélium cœlomique
- Cellules provenant du mésonéphros

Les gonocytes primordiaux sont observés dès la 3<sup>ème</sup> semaine à la racine de l'allantoïde. Leur origine éctoblastique reste discutée.

Ces cellules vont migrer le long du mésentère dorsal de l'intestin dorsal pour atteindre l'ébauche gonadique au niveau des crêtes génitales. Ceux-ci se forment par prolifération de l'épithélium coelomique et de mésenchyme sous-jacent. À la 6<sup>ème</sup> semaine les cellules des crêtes génitales se mettent à proliférer donnant naissance aux cordons sexuels primitifs qui vont entourer les cellules germinales réalisant la gonade indifférenciée.

### **a. 2. Voies génitales indifférencié :**

Les voies génitales se développent à partir de deux systèmes de canaux pairs chez les deux sexes :

- Canaux mésonéphrotiques de WOLFF qui vont partiellement régresser chez le fœtus féminin en l'absence de testostérone.
- Canaux *paramésonéphrotique* de MULLER apparaissent par invagination de l'épithélium coelomique dans le mésenchyme, et participent à la formation des voies génitales.

### **b. Stade de différenciation :**

#### ***b. 1. Développement des ovaires :***

La différenciation de l'ovaire se fait à la 8<sup>ème</sup> semaine plus tardivement que pour la différenciation testiculaire.

Les cordons sexuels primitifs régressent en formant des travées dans lesquelles les gonocytes vont migrer pour se transformer en ovogonies.

Une deuxième poussée des cordons sexuels apparaît occupant finalement le cortex. Ainsi les cellules somatiques vont entourer les ovogonies pour former les follicules primordiaux.

### **b.2. Développement des voies génitales :**

A l'exception de leur partie caudale qui participe à la formation du vagin, les canaux de Wolff involuent laissant place à des vestiges : épiphore, paraépiphore et canal de GARTNER.

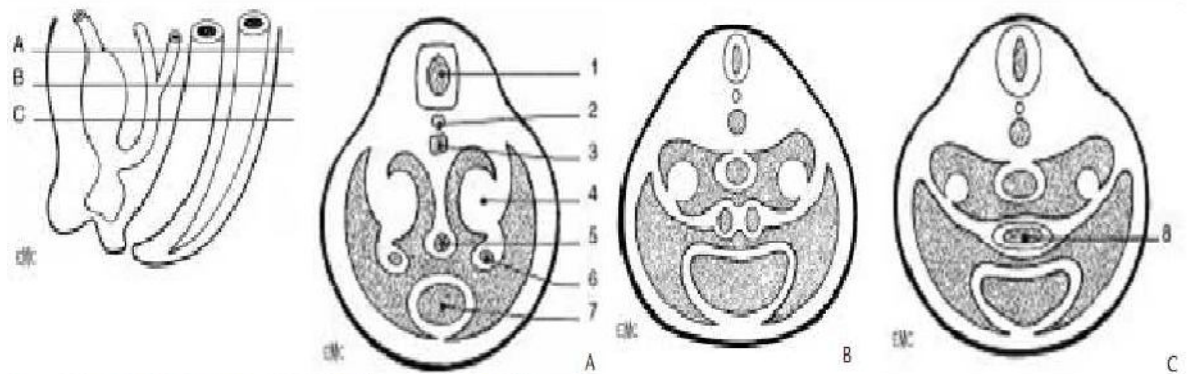
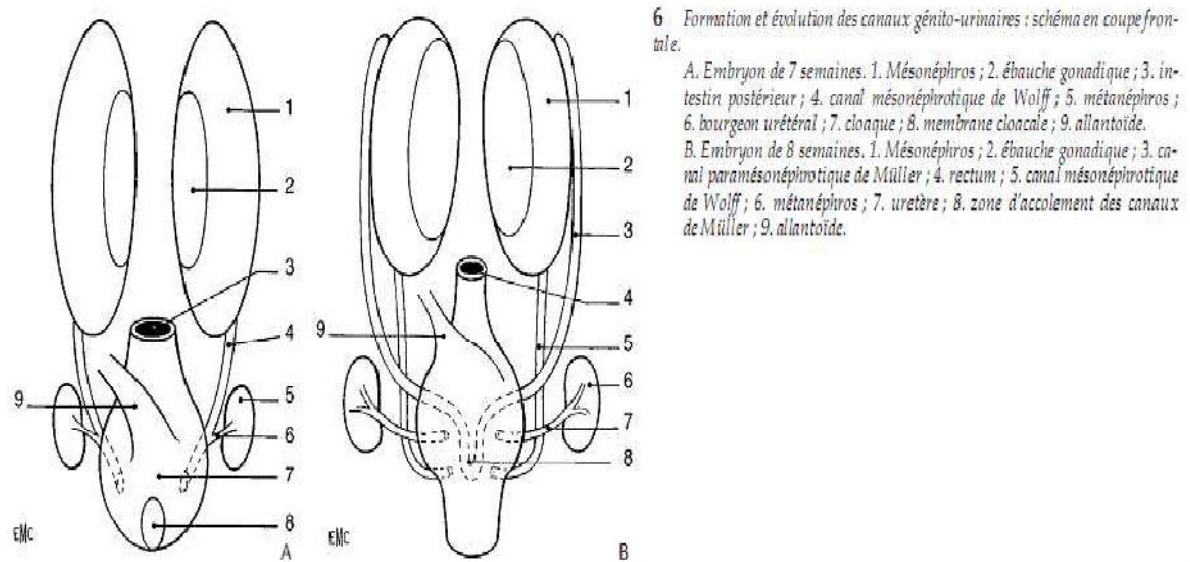
Par ailleurs les canaux de Müller vont se développer pour former les trompes, l'utérus et la partie supérieure du vagin.

#### **Au total**

L'embryogenèse de l'ovaire reste à l'origine de nombreuses controverses.

Les deux points les plus discutés par les auteurs restent :

- D'une part, l'origine endodermique ou mésodermique des gonocytes primordiaux.
- D'autre part, l'implication du système müllérien dans l'histogenèse des tumeurs ovariennes les plus fréquentes, sa continuité avec le revêtement coelomique étant reconnue.



**Figure 3: stades de différenciation des gonades**

#### **4. Les hormones ovariennes :**

Entre la puberté et la ménopause, les ovaires élaborent de façon cyclique des hormones stéroïdes (androgènes, œstrogènes et progestérone) et une hormone peptidique, l'inhibine, sous le contrôle des hormones gonadotropes.

Le mécanisme de la stéroïdogénèse dans l'ovaire :

Chaque cellule stéroïdogène de l'ovaire possède toutes les enzymes qui participent à la synthèse des androgènes, des œstrogènes et la progestérone, mais chaque type cellulaire privilège d'un type d'hormone.

L'inhibine est produite par la granulosa et les cellules lutéales.

Les androgènes sont représentés par la testostérone, la dihydrotestostérone et l'androsténédione. La synthèse est effectuée par les cellules de la thèque interne et les cellules de la glande interstitielle.

Les œstrogènes sont représentés par l'œstradiol et l'œstrone. Ils sont synthétisés dans les cellules folliculeuses à partir de la testostérone fournie par les cellules de la thèque interne et par les petites cellules lutéales à partir du cholestérol.

La progestérone est sécrétée en petite quantité par les cellules folliculeuses au début de leur lutéinisation, dans le follicule préovulatoire, puis en grande quantité par les glandes cellules lutéales.

#### **5. Classification histologique des tumeurs ovariennes :**

La complexité des tumeurs ovariennes tient à la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquences d'une embryogenèse complexe. La classification histologique de l'OMS est la plus utilisée [6].

Elle distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal.

➤ **Tumeurs épithéliales communes :**

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

➤ **Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels :**

- Les tumeurs à cellules de la Granulosa et stromales :
  - Tumeurs de la Granulosa
  - Tumeur du groupe fibro-thécal
- Les tumeurs de sertoli- leydig
- Tumeurs des cordons avec tubules annelés
- Gynandroblastome

➤ **Tumeurs germinales :**

- Le dysgerminome
- La tumeur du sinus endodermique
- Le carcinome embryonnaire
- Le polyembryome
- Le choriocarcinome
- Le tératome immature

- Le tératome mature
- Le tératome monodermique :
  - Goitre ovarien
  - Carcinoïde
- Les tumeurs germinales mixtes
- Les tumeurs germinales associées à des éléments du mésenchyme et des cordons sexuels.

## **C. Anatomie pathologique des tumeurs de la granulosa : [7,8]**

### **1. Macroscopique :**

Ce sont des tumeurs unilatérales dans 95% des cas.

Les dimensions des tumeurs de la granulosa adulte sont variables de petite taille jusqu'à de grosses tumeurs palpables à l'examen, le diamètre moyen est de 10cm.

A la tranche de section, elles ont :

Soit un aspect kystique avec de nombreux compartiments remplis de liquide ou de caillots de sang. Ces compartiments sont séparés par un tissu solide dont la couleur varie du jaune au blanc selon la proportion de cellules adipeuses ou par du tissu de consistance molle à ferme selon la proportion de cellules néoplasiques ou cellules stromales.

Soit des tumeurs composés presque entièrement de tissu solide blanc ou jaune contenant des zones d'hémorragie et quelques zones de nécrose.

Soit rarement un aspect kystique uni ou multiloculaire à paroi fine contenant un liquide aqueux et un revêtement interne lisse ressemblant à un cystadénome séreux.

Dans notre série, la tumeur a été unilatérale dans 92% des cas, l'aspect mi-solide mi-kystique a été l'aspect prédominant.

## **2. Microscopique :**

L'architecture cellulaire est très variable.

Au microscope ordinaire au faible grossissement, l'aspect le plus typique est diffus (sarcomatoïde).

Au fort grossissement, nous remarquerons une disposition tumorale épithéliale à l'intérieur de zones diffuses. La disposition trabéculaire et insulaire séparée par un stroma fibrothécral est également fréquente.

La disposition la plus différenciée est la disposition folliculaire.

• **L'aspect micro-folliculaire** : bien différencié, est l'aspect le plus fréquent des tumeurs folliculaires, caractérisé par la présence de nombreuses petites cavités qui ressemblent aux corps de Call-Exner d'un follicule de De Graaf. Ces cavités peuvent contenir un liquide éosinophile ou quelques noyaux (un ou plusieurs) en voie de dégénérescence, du matériel de membrane basale hyalinisé ou rarement du liquide basophile.

Ces cavités sont séparées par des cellules de la granulosa bien différenciées qui contiennent un cytoplasme pâle et peu abondant ; elles sont de forme angulaire ou ovale et contiennent des noyaux avec des rainures longitudinales leur conférant un aspect caractéristique en grain de café, agencés au hasard les uns par rapport aux autres et par rapport aux micro-follicules.

- **l'aspect macro-folliculaire** : bien différencié, comporte des kystes de taille et de forme irrégulières, bordés de plusieurs couches de cellules de la granulosa bien différenciées, parfois surmontées de cellules thécales.

- **l'aspect trabéculaire** : bien différencié, comportent une trame conjonctive et parfois des pseudo-tubes ou des pseudo-glandes aux noyaux périphériques et au cytoplasme central abondant.

- **l'aspect insulaire** : bien différencié, comportent des nids circonscrits et des îlots de cellules de la granulosa, bordés de stroma type fibrome ou thécome. Les corps de Call-Exner sont fréquents dans cette entité.

- **L'aspect gyriforme** : peu différencié, est caractérisé par des rangées parallèles ondulantes ou des cordons en zigzag de cellules de la granulosa.

- **l'aspect solide et diffus (sarcomatoïde)** : les cellules prolifèrent en larges plages irrégulières. Il s'agit de formes peu différenciées. Des cellules thécales en quantité variable s'observent dans beaucoup de tumeurs de la granulosa. Le plus souvent, il s'agit d'une prolifération thécale réactionnelle à l'hyperœstrogénie. En pratique, les tumeurs comportant une population de plus de 10 % de cellules de la granulosa sont classées dans les tumeurs à cellules de la granulosa ; celles qui en comportent moins sont classées dans les thécomes ou les fibromes avec un contingent minoritaire de cellules des cordons sexuels.

Dans notre série, l'aspect en nappes a été l'aspect prédominant, les aspects trabéculaire, microfolliculaire, macrofolliculaire ont été retrouvés à des pourcentages variés.

### **3. Diagnostic histologique :**

Bien que le diagnostic de TG soit habituellement fortement évoqué par son architecture microscopique au faible grossissement, il doit être confirmé par l'identification des noyaux qui sont en général pâles, plutôt uniformes et dont certains au moins présentent des rainures. L'abondance des rainures varie d'un cas à l'autre.

Deux des TG présentent des noyaux atypiques, des gros noyaux hyperchromatiques. Parfois, il existe des cellules à plusieurs noyaux ; ces cellules sont habituellement focales mais peuvent être nombreuses. Les nucléoles sont parfois bien visibles, surtout dans les cellules de la granulosa lutéinisées.

Le taux de mitose dans les TG est variable. Si les images de mitose sont très nombreuses et à fortiori si des images anormales sont présentes, le diagnostic de TG doit être très prudent.

La composante stromale des TG varie mais, dans la plupart des cas, au moins une petite proportion est présente, rarement celle-ci prédomine.

Le stroma peut être fibromateux ou fibreux. En général, il contient un contingent cellulaire ressemblant aux cellules thécales externes, internes ou aux cellules lutéales.

Dans notre série, les noyaux présentent une rainure centrale dans 72,5% des cas, et les corps de Call-Exner sont retrouvés dans 70% des cas. Le nombre de mitose n'a pas été précisé.

#### **4. Diagnostic immunohistochimique :**

L'histologie des tumeurs de la granulosa peut avoir des aspects variables, posant parfois le problème de diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs ovariennes qu'elles soient bénignes ou malignes. L'immunohistochimie par l'anti-cytokératine (CK8 et 18 soit CAM5.2, AE1/3) et l'antivimentine peut être utile dans certaines situations, cependant, elle manque de spécificité diagnostique.

Un certain nombre d'anticorps monoclonaux qui permet de distinguer entre les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels des tumeurs qui leur ressemblent ont pu être identifiés, ce sont :

- **L'anticorps monoclonal dirigé contre l'inhibine :**

Une étude rétrospective de Costa et AL [9], a porté sur 186 tumeurs primitives de l'ovaire. Les sections de pièces opératoires sont marquées par des anticorps monoclonaux contre l'inhibine.

Cette étude montre une forte réactivité de l'inhibine dans les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels, contrairement aux tumeurs carcinomateuses, germinales et les lymphomes ovariens.

L'étude d'ALa -Fossi [10], montre l'intérêt de l'expression de la sous unité  $\alpha$  de l'inhibine révélée par l'immunohistochimie. En effet 87% des tumeurs de la granulosa expriment la sous unité  $\alpha$  et particulièrement les tumeurs classées en stade I et II de FIGO. Et de ce fait, l'expression de la sous unité  $\alpha$  de l'inhibine a une valeur pronostique.

La survie des patients dont les tumeurs expriment la sous unité  $\alpha$  de l'inhibine est significativement plus importante que celle des patients dont les tumeurs ne l'expriment pas. La médiane de survie est de 183 mois dans le premier groupe contre 2,5 mois dans le second. L'expression de la sous unité  $\alpha$  de l'inhibine est corrélée à un pronostic favorable alors que la non expression de la sous unité  $\alpha$  est associée à une très faible différenciation cellulaire qui cliniquement se traduit par une évolution rapide de la maladie.

• **L'anticorps monoclonal dirigé contre l'hormone anti-müllérienne ;**

L'étude de Rey et al [11], utilise l'immunohistochimie afin de montrer si l'hormone anti-müllérienne pouvait être utilisée comme marqueur des cellules de la granulosa, des cellules de sertoli et dans les tumeurs gonadiques pour les distinguer des autres tumeurs primaires ou métastatiques.

Il a été trouvé une réactivité positive dans tous les cas examinés, bien que la plupart des zones de réactivité positive avec l'hormone anti-müllérienne représente une proportion mineure des cellules tumorales.

L'étude a conclu que l'expression de l'hormone anti-müllérienne est conservée uniquement dans une petite proportion des tumeurs à cellules de la granulosa ou à cellules de Sertoli. Cependant une réaction positive dans quelques unes des cellules peut aider à distinguer entre les tumeurs à cellules de la granulosa ou à Sertoli ou les gonadoblastomes et les autres tumeurs gonadiques de différente origine.

• **CD99**, moins sensible et moins spécifique que l'inhibine [12-14] mais il est intéressant quant il est utilisé avec une panoplie de marqueurs.

•**CD56**, connu sous le nom de marqueur neuroendocrine, est un marqueur sensible des tumeurs de cellules de granulosa, mais depuis des tumeurs de cellules de granulosa et des tumeurs neuroendocrines peut être morphologiquement semblable, la positivité CD56 représente un piège diagnostique significatif [13].

•**La calrétinine** [14] est un marqueur moins spécifique mais plus sensible que l'inhibine. Cependant, sa réaction positive dans un certain nombre de tumeurs qui posent le problème de diagnostic différentiel impose son utilisation avec une large gamme de marqueurs.

La gamme de marqueurs immunohistochimiques qui sont utilisés varie en fonction du diagnostic morphologique trouvé, mais peut inclure des anticorps comme :  $\alpha$  inhibine, épithélial membrane antigène (EMA), cytokératine 7, CD99, CD56 et l'hormone anti-müllérienne [12-15].

Le tableau I montre la distinction immunohistochimique entre une tumeur du mésenchyme et des cordons sexuels et un adénocarcinome endométrioïde de l'ovaire.

**Tableau I: Panneau de marqueurs immunohistochimiques pour distinguer entre une tumeur du mésenchyme et des cordons sexuels et un adénocarcinome endométrioïde de l’ovaire [12].**

<b>Antigène</b>	<b>Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels</b>	<b>Adénocarcinome endométrioïde de l’ovaire</b>
CK7	Négative	Positive
$\alpha$ inhibine	Positive	Négative
EMA	Négative	Positive
CD99	Positive ou négative (majorité positive)	Positive ou négative (majorité négative)
CD56	Positive	Négative

Dans un classement cherchant à évaluer les différents marqueurs, on a les données suivantes [16] :

- Sur 214 cas de tumeurs de la granulosa : 99% sont positifs pour la vimentine ;
- Sur 219 cas de tumeurs de la granulosa : 98% sont positifs pour l’inhibine ;
- Sur 60 cas de tumeurs de la granulosa : 90% sont positifs pour l’actine-SM ;
- Sur 112 cas de tumeurs de la granulosa : 42% sont positifs pour la protéine S-100 ;

- Sur 113 cas de tumeurs de la granulosa : 13% sont positifs pour la KL1 (kératine) ;
- Sur 143 cas de tumeurs de la granulosa : 0% sont positifs pour EMA ;
- Sur 57 cas de tumeurs de la granulosa : 0% sont positifs pour la ACE.

Une étude récente de Lal et al [17] a montré la possibilité d'un diagnostic cytologique des tumeurs de la granulosa par aspiration à l'aiguille fine sur des tumeurs récidivantes ou métastatiques avec un marquage par l'inhibine sur des spécimens de blocs de cellules.

## **5. Diagnostic différentiel :**

### **a. Les carcinomes indifférenciés, les adénocarcinomes peu différenciés, les carcinoïdes [16 ,18] :**

Ces formes sont assez souvent bilatérales (25% des cas) et fréquemment ne sont plus limitées à l'ovaire lors de la présentation clinique.

La confusion avec les carcinomes indifférenciés est fréquente. Le meilleur critère histologique distinctif est l'aspect du noyau qui est hyperchromatique, habituellement de forme et de taille inégale et rarement encoché ; ces derniers ont, à de rares exceptions ; un index mitotique plus important que les tumeurs diffuses de la granulosa et les atypies nucléaires sont plus souvent retrouvées.

Le tableau II résume les différences principales qui permettent de distinguer les deux types histologiques.

**Tableau II : Les différences principales entre la tumeur de la granulosa et le carcinome indifférencié.**

Tumeur de la granulosa	Carcinome indifférencié
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rarement bilatérale</li> <li>➤ Stade 1 dans 90% des cas</li> <li>➤ Noyau rond à angulaire, pâle, et souvent encoché</li> <li>➤ Occasionnellement mucine dans les follicules</li> <li>➤ Relativement bon pronostic</li> <li>➤ Evolution lente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bilatéral dans plus de 25% des cas</li> <li>➤ Stade 3 ou 4 dans la plupart des cas</li> <li>➤ Noyau hyperchromatique, souvent bizarre avec mitoses atypiques</li> <li>➤ Gouttelettes intracellulaires ou pools extracellulaire de mucine</li> <li>➤ Mauvais pronostic</li> <li>➤ Evolution rapide</li> </ul>

Les contingents insulaires, trabéculaires et acinaires des tumeurs carcinoïdes peuvent également poser des problèmes diagnostiques.

Le tableau III présente les principaux éléments différentiels permettant de les distinguer.

**Tableau III : Les différences principales entre les tumeurs de la granulosa et les tumeurs carcinoïdes.**

Tumeur de la granulosa	Carcinome insulaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Différentes formes</li> <li>➤ Corps de Call-Exner à contenu eosinophile aqueux ou dense et parfois noyau picnotique</li> <li>➤ Noyau rond à angulaire, pâle, souvent encoché, avec une disposition au hasard les uns par rapports au autres</li> <li>➤ Stroma souvent fibrothécomateux au moins focalement</li> <li>➤ Habituellement uni nodulaire et le plus souvent unilatérale</li> <li>➤ Cellules non argentaffines ; peuvent obtenir de fines granules argyrophiles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ En îlots, en acini ronds, en rubans</li> <li>➤ Acini nettement découpés à contenu dense, parfois calcifié</li> <li>➤ Noyaux ronds à chromatine ordinaire, régulièrement orientés</li> <li>➤ Stroma fibromateux ou hyalinisé, pouvant être lutéinisé par endroit</li> <li>➤ Souvent multinodulaire et surtout toujours bilatéral si métastatique ; habituellement unilatéral et en association avec d'autres éléments tératomateux si primitif</li> <li>➤ Quelques cellules argentaffines ; plus de cellules argyrophiles</li> </ul>

Les cellules d'un carcinoïde ont des noyaux ronds avec une chromatine grossière et des granules cytoplasmiques argyrophiles ou argentaffines. Les granules argentaffines sont mises en évidence par les colorations à l'éosine et l'hématoxyline sur tranches de section, et la présence des deux types de granulations est mise en évidence par les colorations à l'argent. Le carcinoïde est souvent multinodulaire et bilatéral lorsqu'il est métastatique, et souvent accompagné d'éléments tératomateux lorsqu'il est primitif.

### **b. Les carcinomes à petites cellules [17,18]**

Ils surviennent chez les fillettes ou les femmes en âge de procréer et sont souvent associés à une hypercalcémie paranéoplasique. La distinction entre ces deux tumeurs est importants car les carcinomes à petites cellules ont une croissance rapide et sont de très mauvais pronostic.

Macroscopiquement : ces tumeurs ont les caractéristiques d'une tumeur de haute malignité avec, sur les tranches de section, des zones de ramollissement, de nécrose et d'hémorragies.

Microscopiquement : un arrangement diffus de petites cellules étroitement regroupées avec un cytoplasme pauvre, de petits noyaux à nucléole unique, est caractéristique. On retrouve de nombreuses figures de mitoses et pas d'encoches nucléaires. Les cellules peuvent également, comme dans les tumeurs de la granulosa, s'arranger en petits îlots, en cordons, en rangées trabéculaires, et même former des structures ressemblant à des follicules. (Tableau IV).

**Tableau IV: Tumeur de la granulosa versus carcinomes à petites cellules.**

Tumeurs de la granulosa	Carcinome à petites cellules
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ A tous les âges, fréquence élevée chez la femme ménopausée</li> <li>➤ Evolution lente si maligne</li> <li>➤ Pas d'hypercalcémie</li> <li>➤ Habituellement oestrogénique</li> <li>➤ Stroma fibrothécomateux souvent</li> <li>➤ Noyau pâle et encoché</li> <li>➤ Mitoses variables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Toujours préménopausique</li> <li>➤ Très maligne</li> <li>➤ Hypercalcémie fréquente</li> <li>➤ Jamais oestrogénique</li> <li>➤ Stroma pauvre ou non spécifique</li> <li>➤ Noyau foncé, rarement encoché ; nucléole proéminent</li> <li>➤ Mitoses fréquentes</li> </ul>

**c. Le carcinome endométriode de l'ovaire :**

Il se présente parfois mais rarement sous forme de contingents microfolliculaires avec de multiples petits espaces uniformes et régulièrement distribués contenu un matériel éosinophile. Dans tous les cas, par contre, les noyaux sont arrondis et hyperchromatiques. Ils sont pris pour une TG adulte lorsqu'ils ont une disposition focale, diffuse, insulaire, trabéculaire ou microfolliculaire ou microglandulaire.

**d. Les thécomes et fibromes :**

Une coloration du réticulum peut être utile pour faire la différence entre les cellules de la granulosa, les cellules d'un thécome ou d'un fibrome cellulaire car les fibrilles entourent typiquement les groupes de cellules de la granulosa, alors qu'elles entourent individuellement les cellules d'origine stromale.

**e. le sarcome du stroma endométriöide et les métastases ovariennes  
d'un sarcome du stroma endométrial :**

Les tumeurs du stroma endométrial sont fréquemment découvertes à un stade évolué, bilatérales et contiennent souvent de nombreuses petites artères ressemblant aux artères spiralées de la dernière phase de l'endomètre sécrétoire, et un réticulum intercellulaire abondant. Elles ne produisent pas d'hormone sexuelle. Les formations ressemblant aux cordons sexuels que l'on peut retrouver dans les tumeurs du stroma ont typiquement un noyau plus foncé que celui des cellules des tumeurs de la granulosa, et n'ont pas d'encoches. Il n'existe par ailleurs pas de corps de Call-Exner.

**f. Les kystes folliculaires non néoplasiques :**

Le haut degré de différenciation des parois des kystes dans les tumeurs de la granulosa macrofolliculaire peut poser un problème de diagnostic différentiel avec les kystes folliculaire.

En pratique, ce problème se pose peu si kystes bordés par des cellules thécales ou de la granulosa sont examinés dans le contexte clinique évident. En dehors de la grossesse et d'accouchement, les kystes folliculaire excèdent rarement 8 cm de diamètre. L'examen microscopique montre que les tumeurs de la granulosa kystique ont toujours de petits îlots de tumeur solide au sein de la paroi.

Les gros kystes folliculaires lutéinisés de la grossesse et de l'accouchement se distinguent par leur contexte clinique, mais aussi par leur aspect microscopique, car ils présentent de façon invariable de larges cellules lutéinisées avec de gros noyaux bizarres et hyperchromatiques.

**g. Les tumeurs des cellules stéroïdes :**

Peuvent rappeler de façon superficielle une tumeur de la granulosa très lutéinisée.

**h. Les petites proliférations des cellules de la granulosa :**

Avec des artères folliculaires qui sont découvertes dans les ovaires des femmes enceintes.

**i. Les tumeurs épithélioïdes du muscle lisse :**

Pose rarement le problème de diagnostic différentiel avec une tumeur de la granulosa très lutéinisée.

C'est un diagnostic différentiel qui doit être surtout posé lorsqu'il s'agit d'une tumeur utérine et on fera appel à l'immunohistochimie surtout le marquage par la desmine.

**j. Les métastases d'un mélanome malin et les métastases d'un carcinome du sein :**

Le mélanome métastatique peut avoir des cellules avec un cytoplasme pauvre qui se développe largement, transmettant une apparence de faible intensité qui peut ressembler étroitement à une tumeur de la granulosa. Les profils de développement incompatibles avec une TG sont souvent retrouvés quand la tumeur est entièrement échantillonnée et la présence de mélanine ou le marquage immunohistochimique peuvent être utiles dans les situations douteuses.

Le carcinome métastatique du sein a parfois un large développement des cellules avec cytoplasme pauvre, particulièrement en cas de carcinome lobulaire. L'historique est souvent utile dans ces cas le carcinome mammaire est rarement associé à des métastases ovariennes.

Dans cette situation et celle du mélanome métastatique, les tumeurs ovariennes métastatiques sont le plus fréquemment bilatérales que les TG.

#### **k. Les tumeurs de type Sertoli-Leydig (androblastome) :**

Le diagnostic différentiel se fera déjà avec le contexte clinique d'hyperandrogénie présent dans ces tumeurs, l'aspect histologique présentant une alternance de plages cellulaires denses, de travées et de tubes avec contingent de cellules Leydig.

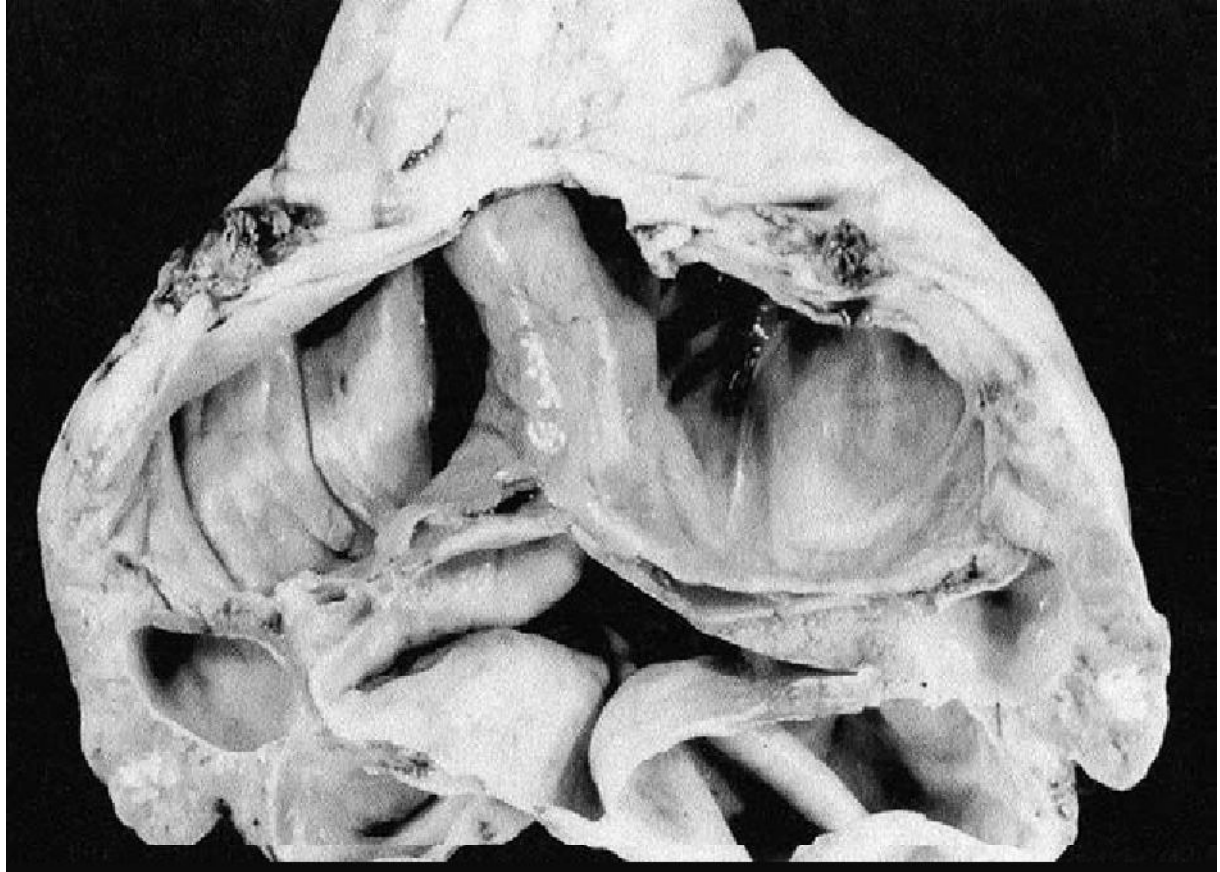
#### **l. Les tumeurs de la granulosa juvénile :**

La forme juvénile des TJG est diagnostiquée chez des patientes de moins de 20 ans dans 80 % des cas et moins de dix ans dans 50 % des cas, ce qui justifie son appellation [19].

Elles surviennent dans 90% des cas chez des individus de moins de 30 ans.

##### **➤ Macroscopie :**

La tumeur est en général unilatérale (3% sont bilatérales) et limitée à l'ovaire. Elle mesure en moyenne 12,5cm (la taille peut varier de 3 à 32cm). Sa surface est lisse ; à la coupe est observée une alternance de plages solides et kystiques. L'aspect macroscopique peut être uniquement solide ou kystique, les kystes multiloculaires contenant un liquide séreux ou hémorragique. Les plages solides sont grisâtre ou jaunâtre, parfois en partie nécrosées et hémorragique.



**Figure 4 : Tumeur de la granulosa juvénile, Aspect solide multicavitaire [20].**

### ➤ **Microscope :**

A faible grossissement, on note une alternance de nodules et de follicules aux contours irréguliers au sein d'un stroma lâche ou fibreux. Les follicules sont de taille variable, souvent volumineux, réalisant parfois des kystes macroscopiques. Contrairement aux tumeurs de la granulosa adulte, les microfollicules (corps de Call-Exner) sont rares. Les follicules et les kystes sont bordés par un nombre variable de couches cellulaires de la granulosa ; la lumière des follicules renferme souvent une substance basophile ou éosinophile pouvant prendre les colorations des mucines.

Les cellules de la granulosa juvénile apparaissent fréquemment lutéinisées, dotées de cytoplasmes abondants, éosinophiles ou vacuolisés. Les limites cytoplasmiques sont nettes. Le noyau est irrégulier, hyperchromatique, non rainuré. Des cellules thécales sont mêlées à la prolifération cellulaire. Elles se distinguent difficilement des cellules de la granulosa lutéinisées, étant elles-mêmes dotées de cytoplasmes abondants, clairs ou éosinophiles et de noyaux allongés hyperchromatiques. On les trouve également en périphérie des follicules. Le stroma souvent œdémateux (surtout si contexte de grossesse) renferme des cellules fusiformes.

Les tumeurs de la granulosa juvénile présentent un certain degré de pléomorphisme nucléaire. Les atypies nucléaires sont qualifiées de légères, modérées ou sévères.

Young définit un grade variant de 1 à 4 selon l'importance des atypies nucléaires. L'index mitotique est fréquemment élevé, la moyenne des séries est de l'ordre de 6 à 7 mitoses/10 HPF.

Il semble exister une corrélation entre les degrés d'atypie et l'index mitotique.

Les différences essentielles entre les tumeurs de la granulosa adulte et les tumeurs de la granulosa juvénile sont présumées dans le tableau V.

**Tableau V : Tumeurs de la granulosa adulte versus tumeur de la granulosa juvénile.**

<b>Tumeur de la granulosa adulte</b>	<b>Tumeur de la granulosa juvénile</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rarement pré-pubertaire</li> <li>• Habituellement après 30 ans</li> <li>• Follicules matures avec souvent des corps de Call-Exner.</li> <li>• Noyau pâle habituellement encoché</li> <li>• Lutéinisation peu fréquente</li> <li>• Atypies et mitoses peu fréquentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquemment pré-pubertaire</li> <li>• Rares après 30 ans</li> <li>• Follicules immatures avec sécrétion de mucine</li> <li>• Noyau foncé rarement encoché</li> <li>• Lutéinisation fréquente</li> <li>• Atypies et mitoses plus fréquentes</li> </ul>



*Malades et méthodes*



Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 7 ans, allant de février 2005 à janvier 2012, menée à l'Institut National d'oncologie de Rabat.

Au cours de cette période, nous avons colligé 12 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire.

Notre étude s'est penchée sur l'analyse :

- Du profil épidémiologique des patients : l'âge moyen, la parité, le statut hormonal.
- Des circonstances de découverte.
- De la sémiologie clinique particulière et les spécialités paracliniques de ces tumeurs.
- De leur stadification selon la classification de la FIGO.
- Du traitement instauré en fonction de chaque stade.
- De leur histologie et celle de l'endomètre.
- De leur évolution et des récives.



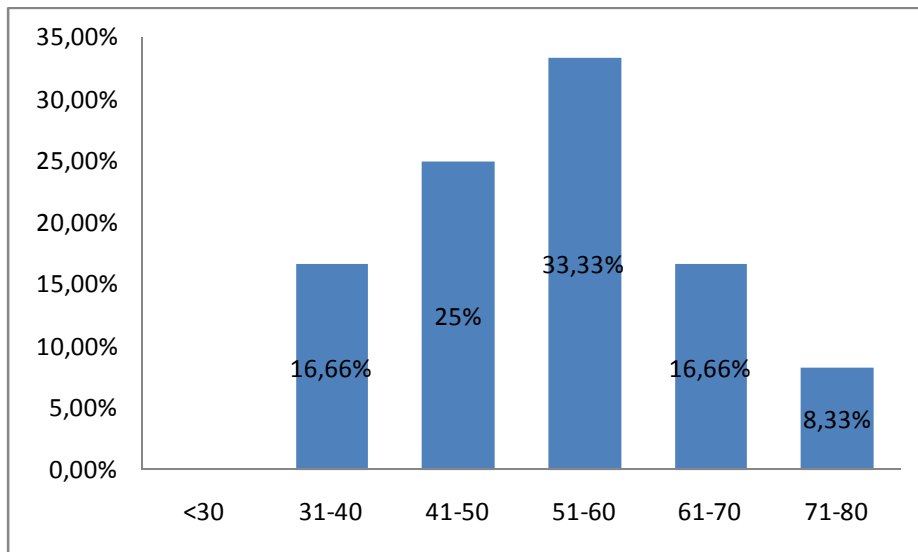
## *Résultats*



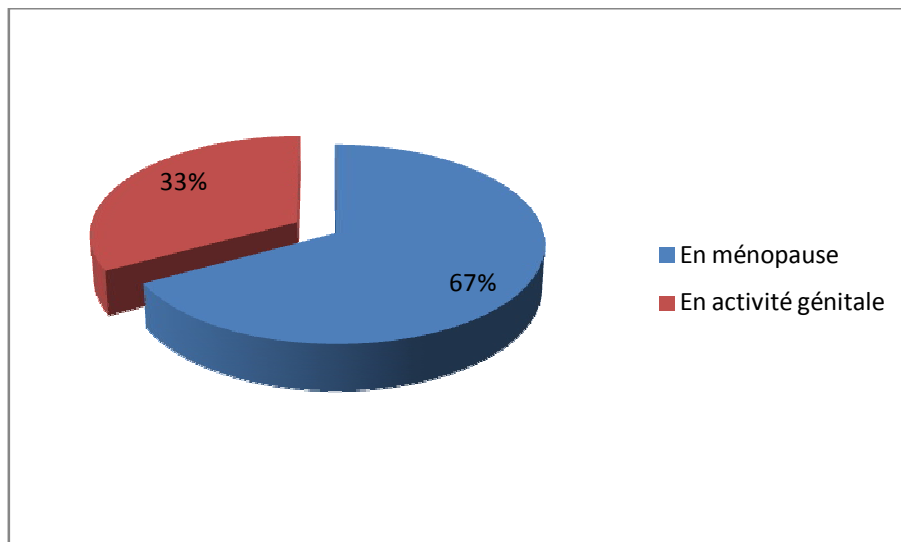
## A. Epidémiologie :

### 1. L'âge :

- L'âge de nos patients s'échelonne entre 40 et 76 ans avec un moyen de 53ans.
- Le pic de fréquence se situe entre 40 et 53 ans. (figure n°5)
- 67% de nos patients étaient ménopausées (figure n°6)



**Figure 5** : répartition des patientes selon les tranches d'âge

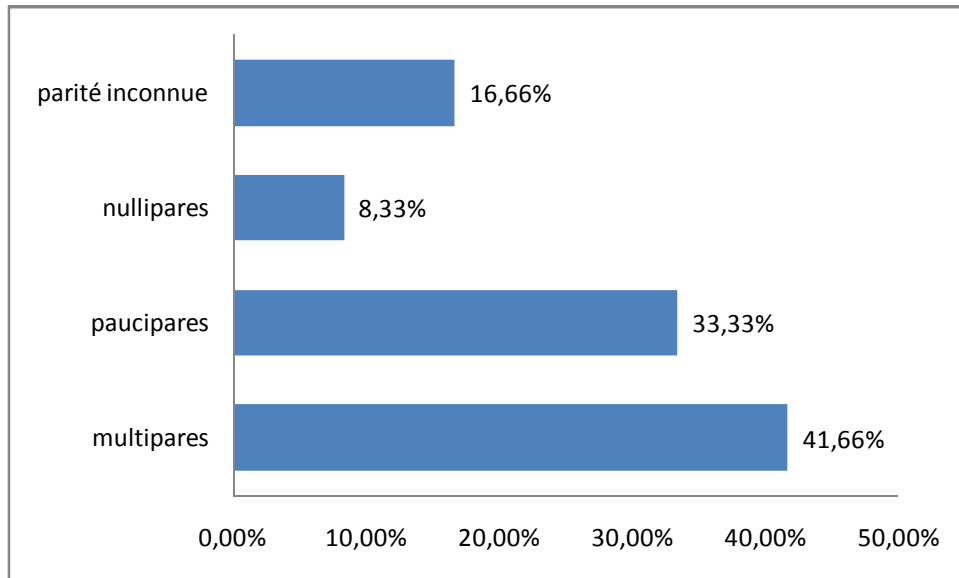


**Figure 6** : Répartition des patientes selon le statut hormonal

## 2. Parité :

La parité dans notre série va de 0 à 8 avec une moyenne de 3,4.

Près de la moitié de nos patientes était des multipares (figure n°7)



**Figure 7: Répartition des patientes selon parité**

## 3. Antécédents gynéco-obstétricaux :

- Une patiente présentait une stérilité primaire (8,3%).
- La contraception hormonale n'a été retrouvée que dans 3 cas (25%).
- Aucune patiente n'avait d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire.

## **B. Clinique :**

### **1. Signes fonctionnels : (tableau VI)**

- les métrorragies étaient le symptôme clinique le plus retrouvé chez les femmes ménopausées (67% des cas).
- Les douleurs pelviennes étaient le signe le plus fréquent (50% des cas) chez les femmes en activité génitale.
- L'augmentation du volume abdominal a révélé le diagnostic chez les patientes des deux catégories à part égale dans 33,3% des cas.
- L'aménorrhée et les troubles du cycle ont été retrouvés dans un cas (8,3% des cas).
- Les troubles digestifs à type de constipation ont été retrouvés également chez une patiente.
- Une patiente a présenté une salpingite chronique.
- 3 patientes ont présenté une dyspnée en rapport avec un épanchement pleural.

**Tableau VI : Circonstances de découverte des tumeurs de la granulosa chez nos patientes**

<b>Circonstances de découverte</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Douleur pelvienne	<b>10</b>	<b>83,33</b>
Métrorragie	<b>8</b>	<b>66,66</b>
Augmentation du volume abdominal	<b>4</b>	<b>33,33</b>
Dyspnée	<b>3</b>	<b>25</b>
Aménorrhée	<b>1</b>	<b>8,33</b>
Trouble digestif	<b>1</b>	<b>8,33</b>
Salpingite chronique	<b>1</b>	<b>8,33</b>

## **2. Examen clinique : (tableau VII)**

Cliniquement, la majorité des femmes avait une tumeur pelvienne ou abdomino-pelvienne (75%). La taille n'a pas été précisée dans tous les dossiers.

L'ascite était présente chez 7 patientes soit 58,3% des cas.

L'utérus était augmenté de taille dans 3 cas soit 25% des cas.

Une masse latéro-utérine a été retrouvée aux touchers pelviens dans 2 cas soit 17% des cas.

**Tableau VII : Les données de l'examen clinique chez nos patientes**

<b>Signe physique</b>	<b>pourcentage</b>
Masse abdomino- pelvienne	<b>75%</b>
Ascite	<b>58,3%</b>
Utérus augmenté de taille	<b>25%</b>
Masse latéro-utérine	<b>17%</b>

## **C. Paraclinique :**

### **I. Imagerie :**

#### **1. L'échographie :**

L'échographie pelvienne sus pubienne a été réalisée chez toutes nos patientes et elle a objectivé :

- Une masse aux dépens de l'ovaire dans 9 cas : 75% des cas,
- Un utérus augmenté de taille dans 4 cas : 33,33% des cas.

L'échographie endovaginale a été réalisée chez une seule femme et elle avait montré une masse latéro-utérine et endomètre épaissi.

L'échographie de l'étage abdominal a été normale chez toutes les patientes.

#### **2. Tomodensitométrie : (TDM)**

Réalisée chez toutes les patientes, elle n a pas pu préciser l'origine de la tumeur dans un cas.

Chez 3 de nos patientes, elle a suspecté la malignité de la tumeur ovarienne.

### **3. L'urographie intraveineuse : (UIV)**

L'UIV n'a été réalisée chez aucune de nos patientes.

## **II. Bilan d'extension :**

### **1. La radiographie pulmonaire :**

La radiographie pulmonaire a été faite systématiquement chez toutes les patientes, dans le cadre du bilan pré anesthésique et du bilan d'extension. Elle a montré un épanchement pleural chez 3 patientes.

### **2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :**

L'exploration scanographique des 3 étages est réalisée chez toutes nos patientes, n'a pas révélé la présence de métastases viscérales.

### **3. Les marqueurs tumoraux :**

•CA 125 a été réalisé chez 8 de nos patientes et il s'était révélé augmenté dans 3cas.

•Beta HCG a été réalisé chez 4 patientes et il était anormal chez 2 cas.

•Alpha FP également réalisé chez 4 patientes et il était élevé chez 2 cas.

•ACE pratiqué dans un cas, il est revenu normal.

•Inhibine a été réalisé chez 2 cas et il était élevé chez l'une des deux.

•Estradiol pratiqué dans un cas et il était élevé.

•Aucune patiente n'a bénéficié du dosage de l'hormone anti-müllérienne.

### **III. Bilan d'opérabilité :**

Réalisé systématiquement chez toutes les patientes afin d'éliminer les patientes présentant des tares et étaient à haut risque opératoire. Il a associé une numération formule sanguine, bilan de la crase sanguine et un ionogramme sanguin. Chez les patientes âgées ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaire un examen cardiovasculaire avec électrocardiogramme et au moindre doute une échographie est demandée et elle est revenue sans anomalies dans tous les cas.

### **D. Traitement :**

#### **1. Le côté de la tumeur :**

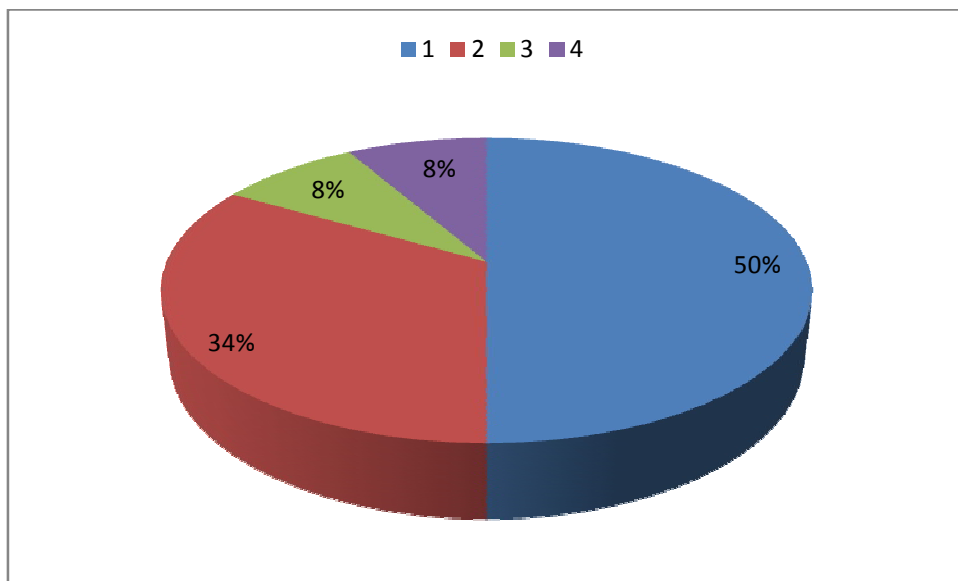
- La tumeur a intéressé le côté droit dans 8 cas (66,66% des cas).
- La tumeur a intéressé le côté gauche dans 3 cas (25% des cas).
- La tumeur était bilatérale dans un cas (16,66% des cas).

#### **2. La stadification :**

La laparotomie exploratrice a été réalisée chez toutes nos patientes, permettant de stadifier macroscopiquement la tumeur et de pratiquer l'acte chirurgical (Tableau VIII et figure 8).

**Tableau VIII : Classification morphologique FIGO des tumeurs de la granulosa dans notre série**

stade	Nombre de cas	pourcentage
I	6	50
Ia	3	25
Ib	1	8,33
Ic	2	16,66
II	4	33,33
IIa	1	8,33
IIb	2	16,66
IIc	1	8,33
III	1	8,33
IV	1	8,33



**Figure 8 : répartition des patientes selon la stadification**

### **3. La chirurgie : (Tableau IX, X)**

- Le traitement chirurgical était le traitement initial pour toutes nos patientes.

- L'examen extemporané anatomopathologique était réalisé chez 3 femmes, il a montré une tumeur bénigne dans un cas et on s'était contenté d'un traitement conservateur, dans les deux autres cas a montré des signes de malignité et le traitement radical a été réalisé.

#### **a. Traitement conservateur :**

Le traitement conservateur a été réalisé chez 2 de nos patientes (16,66% des cas). Dans un cas, il s'agissait d'une personne jeune avec un stade Ia et l'autre cas, la patiente a été perdue de vue avant la réalisation du geste chirurgical radical.

#### **b. Traitement radical :**

- Il a consisté en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale associée ou non à une omentectomie. Ce traitement radical a été réalisé chez 10 patientes. (83,33% des cas)

- Le traitement chirurgical radical associé à une résection grêlique a été réalisée chez une patiente.

- L'appendicectomie de principe a été réalisée chez une patiente (8,33% des cas).

- L'omentectomie a été pratiquée chez 7 patientes (58,33% des cas).

**Tableau IX : Le traitement chirurgical de nos patientes**

<b>Geste</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>pourcentage</b>
<b>Annexectomie</b>	<b>2</b>	<b>16 ,66</b>
<b>HT +AB</b>	<b>1</b>	<b>8 ,33</b>
<b>HT+AB+O</b>	<b>6</b>	<b>50</b>
<b>Appendicectomie</b>	<b>1</b>	<b>8 ,33</b>
<b>RI</b>	<b>1</b>	<b>8,33</b>
<b>RV</b>	<b>1</b>	<b>8,33</b>

**HT** : Hysterectomie totale.

**RI** : Résection intestinale.

**AB** : Annexectomie bilatérale.

**AD** : Annexectomie droite

**O** : Omentectomie.

**AG** : Annexectomie gauche

**RV** : Résection vésicale.

**Tableau X : Traitement des TG de nos patientes selon les stades**

Stade		Nombre de Cas	Traitement
<b>I</b>	Ia	1	HT+AB
		1	HT+AB+O
		1	AD
	Ib	1	HT+AB+O
	Ic	1	AG
		1	HT+AB+O
<b>II</b>	IIa	1	HT+AB+O
	IIb	1	HT+AB
		1	HT+AB+O
	IIc	1	HT+AB+RV
<b>III</b>	1	HT+AB+O+RI	
<b>IV</b>	1	HT+AB+O	

#### **4. La chimiothérapie :**

- Elle a été indiquée chez 6 de nos patientes 50% des cas.
- Les protocoles utilisés sont :
  - Bléomycine/ Etoposide/Cisplatine chez 1 patiente.
  - CDDP + vinblastine chez 1 patiente.
  - CDDP+ Etoposide chez 1 patiente.

- CAP : Cyclophosphamide /Doxorubicine/Cisplatine chez 2 patientes.
- PC : Cisplatine/Cyclophosphamide chez 1 patiente avec une moyenne de 3 cures.

## **5. Hormonothérapie :**

Aucune patiente n'a reçu un traitement hormonal.

## **6. La radiothérapie :**

Aucune patiente n'a reçu de radiothérapie.

## **E. Les complications :**

### **1. Les complications opératoires :**

- a. La mortalité opératoire : aucun cas
- b. Les complications per opératoires :
  - Hémorragie per opératoire : aucun cas
  - Plaie vésicale, urétérale ou rectale : aucun cas
- c. Les complications post opératoires :
  - Les complications septiques : aucun cas.
  - Les thrombophlébites : aucun cas.
  - Les hémorragies post opératoires : aucun cas.
  - Les occlusions post opératoires : aucun cas.

### **2. Les complications de la chimiothérapie :**

- a. Paresthésie liées au cisplatyl.
- b. Perturbation du bilan hépatique.
- c. Aucun cas d'aplasie médullaire.

## **F. L'anatomie-pathologique de la pièce opératoire :**

### **1. Macroscopie :**

L'aspect mi-solide mi-kystique est l'aspect le plus fréquent.

### **2. Microscopie :**

#### **a. La tumeur :**

Toutes les tumeurs de notre série sont des tumeurs de la granulosa adulte.

- L'architecture de la prolifération tumorale est :
  - En nappes : 33,33% des cas
  - Microfolliculaire : 25% des cas.
  - Macrofolliculaire : 16,66% des cas.
  - Trabéculaire : 8,33% des cas.
  - Inconnue : 16,66% des cas.
- Les noyaux des cellules présentent une rainure centrale en grain de café dans 72,5% des cas.
- les corps de Call-Exner sont présents dans 70% des cas.
- pour les mitoses, il n'a pas été précisé le nombre exact par champs, elles sont :
  - Nombreuses dans 22,4% des cas.
  - Modérées dans 4,9% des cas.
  - Rares dans 21,8 % des cas.
  - Nos précisées dans 47,5% des cas.
- la rupture capsulaire est présente dans 8,33% des cas.

### **b. L'endomètre :**

L'histologie de l'endomètre a été précisée suite à l'analyse de la pièce opératoire ou sur un curetage biopsique, il présentait :

- Une hyperplasie glandulo-kystique sans atypies dans 42% des cas.
- Il était prolifératif dans 6,3% des cas.
- Normal dans 51,7 % des cas.

### **c. L'épiploon :**

Il était envahi dans 58,33% des cas.

### **d. Le liquide d'ascite :**

Il contenait des cellules tumorales dans 70% et il était réactionnel dans 30% des cas.

### **e. L'immunohistochimie :**

Elle a été faite dans deux cas et avait montré un marquage positif des cellules tumorales par l'anti  $\alpha$  inhibine.

La recherche des récepteurs oestrogéniques et progestatifs n'a pas été faite.

## **G. Evolution :**

### **1. La survie :**

Il est certain que les résultats carcinologiques sont franchement affectés par le grand nombre de patientes perdues de vue, ce qui rend impossible sur le plan statistique d'avoir une idée sur la survie globale.

Le recul de nos patientes est de 1 à 122 mois avec un recul moyen de 20mois

## **2. Les récurrences :**

2 patientes sur 12 ont eu une rechute (pelvienne) :

- La première au stade IIb, a rechuté 25 mois après un traitement radical et une chimiothérapie de type CAP faite de 6 cures suivie d'un second regard normal.
- La deuxième au stade III, a rechuté après un traitement radical et une chimiothérapie de type PC faite de 6 cures, ayant nécessité une cytoréduction.

L'analyse de ces récurrences a montré que ces tumeurs présentaient des facteurs de mauvais pronostic :

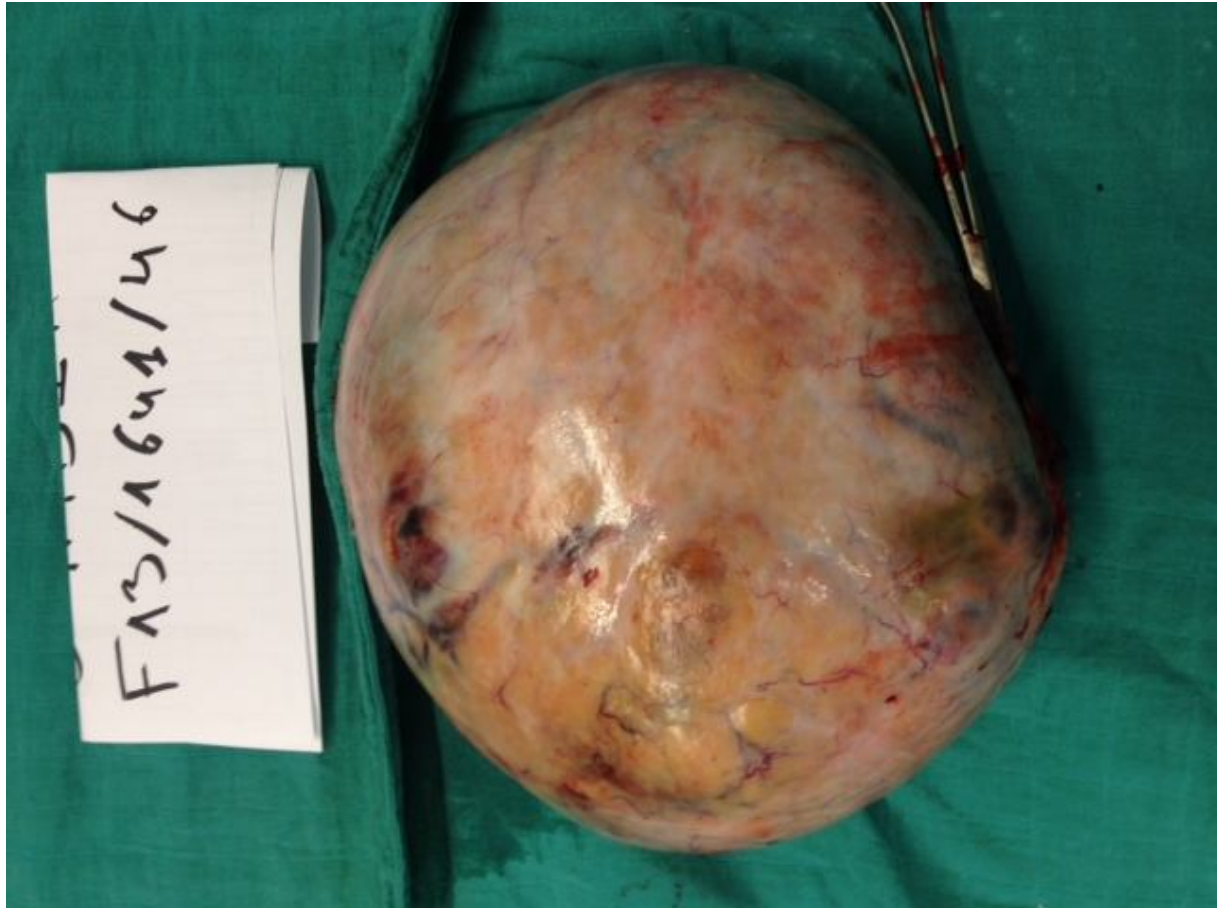
- Le stade > IIb (stade localement avancé)
- Une chirurgie incomplète avec d'importants résidus tumoraux post opératoires.

## **3. Les métastases :**

Aucune patiente n'a présenté des métastases.

## **4. La fertilité :**

Nous n'avons aucune idée sur la fertilité d'une patiente qui avait bénéficié d'un traitement conservateur.



**Pièce opératoire : tumeur de la Granulosa adulte**



## *Discussion*



## **A. Epidémiologie :**

### **1. Fréquence :**

Les tumeurs à cellules de le granulosa sont des tumeurs relativement rares représentant 5% de la pathologie ovarienne néoplasique et 70% des tumeurs malignes du stroma et des cordons sexuels [21-22-23].

Leur incidence est estimée à 0.99/100.000 habitants aux USA, alors qu'elle varie entre 0.4 et 1.7/100.000 habitants dans d'autres pays développés [21-24-25-26-27].

### **2. Age :**

Les tumeurs de la granulosa peuvent survenir à n'importe quel âge, mais le plus souvent durant les périodes péri et post ménopausiques précoce.

L'âge moyen du diagnostic varie entre 50 et 55 ans dans la plupart des séries [21-28-29].

L'âge moyen de nos patientes était 53 ans avec extrêmes allant de 40 à 76 ans et un pic de fréquence se situant entre 40 et 53ans.

### **3. Les facteurs de risque :**

Plusieurs facteurs de risque ont été associés au développement des tumeurs de la granulosa, cependant la plupart ne sont pas reproductibles et leur signification clinique ou biologique n'est pas connue.

Le statut hormonal et la parité ne semblent pas avoir un lien avec l'incidence des tumeurs de la granulosa [21-27-29]. D'autres facteurs tels que les traitements de l'infertilité et les contraceptifs oraux ne sont pas associés à un grand risque [21-30-31] ; et contrairement aux tumeurs épithéliales de l'ovaire, il n'y aurait pas de prédisposition génétique en particulier les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 [21-32-33].

## **B. Classification :**

### **1. classification FIGO des cancers de l'ovaire [34] :**

Classification appliquée pour les tumeurs de la granulosa

**Stade I :** Tumeur limitée aux ovaires

- Ia : Tumeur limitée à un seul ovaire, absence d'ascite
  - Ia1 : pas de tumeur à la surface de l'ovaire et capsule intacte
  - Ia2 : Tumeur atteignant la surface de l'ovaire et/ou rupture capsulaire
- Ib : Tumeur limitée aux deux ovaires, absence d'ascite
  - Ib1 : pas de tumeur à la surface des ovaires, la capsule de chacun reste intacte
  - Ib2 : présence d'une tumeur à la surface d'un ou des deux ovaires et /ou rupture capsulaire bilatérale
- Ic : Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires et présence d'ascite contenant des cellules malignes ou liquide de lavage péritonéal renfermant des éléments malins (cytologie+)

**Stade II :** Tumeur atteignant un ou deux ovaires, avec extension au pelvis

- IIa : Tumeur avec extension et / ou métastases utérines, et/ou métastases tubaires unies ou bilatérales, mais sans atteinte du péritoine viscéral, pas d'ascite
- IIb : Tumeur avec extension à d'autres tissus pelviens et/ou avec atteinte du péritoine viscéral
- IIc : Tumeur avec extension à l'utérus et/ou à une ou aux deux trompes et/ou à d'autres tissus pelviens

Présence de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.

**Stade III** : Tumeur atteignant un ou deux ovaires, avec extension au grêle ou au grand épiploon limitée au petit bassin

Ou présence de métastases intra péritonéale en dehors du petit bassin

Ou existence d'adénopathies rétro-péritonéales

Ou les deux

**Stade IV** : Dissémination dans les organes éloignés. En cas d'épanchement

Pleural, une confirmation cytologique de malignité est exigée pour classer au stade IV

Les métastases hépatiques parenchymateuses sont classées en stade IV, les implants en surface du foie classe la tumeur au stade III.

## **2. Classification TNM des cancers de l'ovaire [34]**

Classification appliquée pour les tumeurs de la granulosa

▪ T : tumeur primitive

T0 : pas de signe clinique de tumeur,

T1 : tumeur limitée aux ovaires,

1a : un seul ovaire sans ascite :

a1 : pas de tumeur à la surface de l'ovaire et capsule intacte,

a2 : tumeur atteignant la surface de l'ovaire et/ou rupture capsulaire,

1b : les deux ovaires sans ascite :

b1 : pas de tumeur à la surface de l'ovaire et capsule intacte,

b2 : tumeur atteignant la surface de l'ovaire et/ou rupture capsulaire,

1c : un ou deux ovaires + ascite,

T2 : tumeur uni ou bilatéral avec extension pelvienne,

2a : extension à l'utérus et/ou aux trompes sans atteinte péritonéale  
ni ascite,

2b : extension aux organes pelviens et/ou atteinte du péritoine sans  
ascite

2c : IIa ou IIb avec ascite ou cytologie positive

T3 : tumeur uni ou bilatérale avec extension intra-abdominale et/ou  
Adénopathies rétro-péritonéales,

Tx : on ne dispose pas des conditions minimales pour classer la tumeur  
primitive

▪N : adénopathies régionales (iliaques, lombo-sacrées, paraaortiques,  
Inguinales)

N0 : pas d'anomalie,

N1 : signes d'envahissement des ganglions régionaux,

Nx : on ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer  
Les ganglions

▪M : métastases

M0 : pas de métastases évidentes,

M1 : métastases à distance,

Mx : on ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer  
la tumeur primitive.

	Définition			Description
	FIGO	TNM		
<p>wa (+) T1c</p>	<b>I</b>	<b>T1N0M0</b>	<p>N<sub>0</sub></p>	<p>Tumeur limitée aux ovaires ; pas de cellules malignes ganglionnaires régionales</p> <p>Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte ; pas de tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal</p> <p>Tumeurs des deux ovaires ; capsules intactes ; pas de tumeur à la surface des ovaires, pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal</p> <p>Tumeur d'un ou deux ovaires avec rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ; ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal</p>
	IA	T1aN0M0		
	IB	T1bN0M0		
	IC	T1cN0M0		
<p>T2a T2b T2c</p> <p>wa (+) T2c</p>	<b>II</b>	<b>T2N0M0</b>	<p>N<sub>0</sub></p>	<p>Tumeur d'un ou deux ovaires étendue au pelvis avec ou sans implants</p> <p>Extension et/ou implants sur l'utérus et/ou aux trompes ; pas de cellule maligne dans l'ascite ou le lavage péritonéal</p> <p>Extension aux autres tissus pelviens, pas de cellule maligne dans l'ascite ou le lavage péritonéal</p> <p>Extension pelvienne (T2a ou T2b) avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal</p>
	IIA	T2aN0M0		
	IIB	T2bN0M0		
	IIC	T2cN0M0		
<p>T3a T3b &lt; 2 cm T3c</p> <p>T3c &gt; 2 cm</p>	<b>III</b>	<b>T3</b>	<p>N<sub>1</sub></p>	<p>Tumeur d'un ou deux ovaires avec métastase péritonéale confirmée au microscope au-delà du pelvis et/ou adénopathie métastatique régionale</p> <p>Métastase péritonéale microscopique au-delà du pelvis</p> <p>Métastase macroscopique au-delà du pelvis de 2 cm ou moins en plus grande dimension</p> <p>Métastase macroscopique de plus de 2 cm en plus grande dimension et/ou adénopathie métastatique régionale</p>
	IIIA	T3aN0M0		
	IIIB	T3bN0M0		
	IIIC	T3c et/ou N1		
<p>M1</p>	<b>IV</b>	<b>M1</b>	<p>N</p> <p>Métastase à distance (autre que métastase péritonéale)</p>	

**Figure 9 :** Equivalence des classifications du Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens (FIGO) et tumor-nodes-metastatic (TNM) pour les tumeurs de l'ovaire [35].

## **C- Clinique :**

### **1 – Les circonstances de découverte :**

#### **a) les métrorragies post ménopausiques :**

Les métrorragies post ménopausiques sont les symptômes cliniques les plus fréquents [21-23-24-27-28-36] résultant d'une exposition prolongée de l'endomètre à une tumeur sécrétant les œstrogènes, ce qui provoque une hyperplasie de l'endomètre voire même un adénocarcinome endométrial. En effet, plusieurs types de pathologie utérine peuvent être observés chez les patientes présentant une tumeur de la granulosa, comme une hyperplasie glandulaire, une hyperplasie adénomateuse atypique, un adénocarcinome in situ ou un carcinome invasif [21-24-27].

L'adénocarcinome de l'endomètre survient approximativement chez 10 à 15% des patientes [21-24-27-28]. Il peut avoir une expression clinique ou alors être découvert au moment de la chirurgie ou à l'examen anatomo-pathologique.

L'association adénocarcinome endométrial et une masse ovarienne doit soulever plusieurs hypothèses diagnostiques :

- Une tumeur de la granulosa de l'ovaire.
- Une tumeur utérine primitive avec extension à l'ovaire.
- Une tumeur épithéliale de l'ovaire synchrones à un cancer utérin dans sa forme endométrioïde.

L'adénocarcinome endométrial qui survient au décours d'une tumeur de la granulosa est généralement bien différencié [21-25] avec un stade précoce et un bon pronostic[21].

Dans notre série 67% des femmes ménopausées ont consulté pour des métrorragies, aucune de nos patientes n'a présenté un adénocarcinome de l'endomètre.

### **b) les troubles du cycle menstruel :**

Chez les femmes en activité génitale, des troubles menstruels peuvent se voir à type d'irrégularités menstruelles, de ménorragies, voire une aménorrhée secondaire qui peut être confondue avec une ménopause précoce [37].

Rarement, une infertilité primaire ou secondaire (conséquence d'une sécrétions irrégulière de l'inhibine par une tumeur de la granulosa peut constituer le motif de consultation).

Dans notre série, 8,3% des femmes en activité génitale ont présenté une aménorrhée.

### **c) Les douleurs pelviennes.**

Les douleurs pelviennes constituent un signe souvent rapporté par les patientes (30 à 50% des cas) [23-37]. Elles sont dues au fait que les tumeurs de la granulosa soient de grande taille (>10-15cm) et hémorragiques. Les patientes peuvent décrire une douleur persistante et localisée au niveau abdominal ou pelvien, associée parfois à une distension abdominale due à une masse ovarienne de grande taille. Parfois, la douleur peut être aiguë, résultant d'une torsion de l'ovaire. Occasionnellement, fait de leur nature hémorragique, les tumeurs de la granulosa peuvent se présenter sous forme d'un tableau de rupture avec hémopéritoine faisant évoquer à tort une grossesse extra utérine rompue [21-24-28-38-39].

Dans notre série, les douleurs pelviennes sont retrouvées dans 83,3% des cas.

**d) L'augmentation du volume de l'abdomen :**

L'augmentation du volume de l'abdomen, tient au développement tumoral (tumeurs de grande taille) ou à l'ascite.

Dans notre série, 33,33% de nos patientes ont consulté pour une augmentation du volume abdominal.

**e) Tumeur de la granulosa à sécrétion androgénique :**

Rarement, le tableau clinique est en rapport avec des tumeurs de la granulosa à sécrétion androgénique réalisant des signes de virilisation avec hirsutisme.

**f) Signes généraux.**

Sur le plan général, on retrouve une asthénie et une perte de poids [23].

**g) Tableau de rupture tumorale.**

La tumeur de la granulosa peut être découverte dans un tableau de rupture hémorragique lors d'une intervention chirurgicale pour suspicion de grossesse extra utérine rompue.

**h) Découverte fortuite**

Enfin, les signes cliniques peuvent faire défaut et la tumeur de la granulosa est découverte à l'aide d'une échographie ou lors d'un bilan de stérilité [40-41].

## **2 – l'examen clinique :**

L'examen clinique est une étape capitale, il comprend :

- Un examen général,
- Un examen abdomino-pelvien avec,
- Les touchers pelviens.

Il permet de retrouver une masse pelvienne ou abdomino-pelvienne dont il faut noter la taille, le plus souvent >10cm avec ou sans ascite qui est retrouvée dans 12,4% des cas [37].

Les touchers pelviens retrouvent une masse latéro-utérine avec un utérus augmenté de taille.

Dans notre série la masse abdomino-pelvienne est retrouvée dans 75% des cas, l'ascite est présente dans 58,3% des cas, l'utérus est augmenté de taille dans 25% des cas et la masse latéro-utérine est retrouvée dans 17% des cas.

## **D – Paraclinique :**

### **1) l'échographie :**

C'est l'examen complémentaire le plus utilisé pour l'exploration des tumeurs ovariennes, elle permet de confirmer les données de l'examen clinique, de rattacher la masse pelvienne à son origine ovarienne, de déterminer ses caractères sémiologiques et d'évaluer le degré d'extension abdomino-pelvienne de la tumeur.

L'exploration peut se faire par deux voies : l'échographie abdominale ou mieux l'échographie endovaginale.

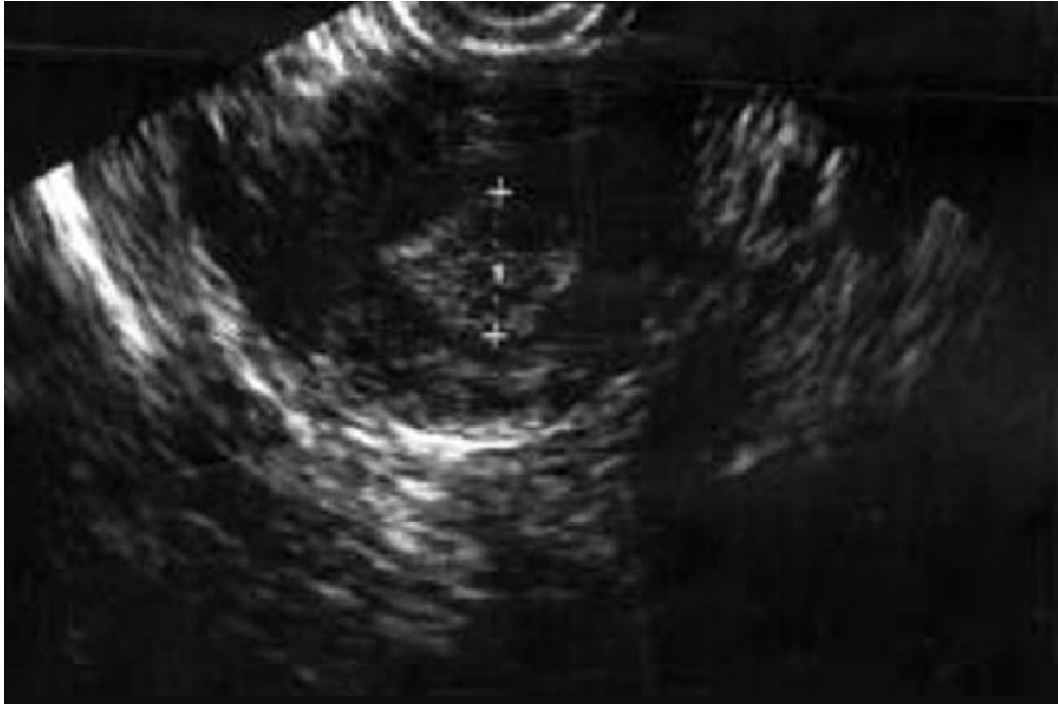
L'échographie peut révéler une grande masse échogène, ou une masse kystique avec des cloisons, réalisant un aspect multiloculaire mais l'aspect uniloculaire est retrouvé également, ou alors elle peut apparaître de nature solide pure homogène ou hétérogène. Et contrairement aux tumeurs épithéliales, les calcifications et les métastases péritonéales sont rares. Les végétations intrakystiques ne sont pas retrouvées [1-21].

L'échographie va également montrer un endomètre épaissi, reflet de l'hyperoestrogénie en rapport avec la tumeur de la granulosa. Dans une étude de Sharony et al [42], cinq femmes sur 7 avec une tumeur de la granulosa, ont un endomètre anormalement épaissi.

L'application récente du doppler couplé à l'échographie dans l'exploration de la vascularisation des tumeurs ovariennes permet parfois d'affirmer son organicité. Dans la tumeur de la granulosa, l'index de résistance est inférieur à 0,5[22].

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

Dans notre série, l'échographie pelvienne a confirmé la masse annexielle dans 75%, et elle a montré un utérus augmenté de taille dans 33,3% des cas.



**Figure 10** : Échographie pelvienne : épaississement de l'endomètre associé à une image intra cavitaire écho-gène. [43]



**Figure 11** : Échographie pelvienne : masse latéro-utérine gauche très hétérogène [43].

## **2) La Tomodensitométrie (TDM) :**

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

Une TDM pourrait être justifiée devant une taille importante de la tumeur pelvienne qui pose le problème de son siège primitif et de ses rapports avec les structures anatomiques voisines (tube digestif, vessie, uretère) [44].

Dans notre série, la TDM a été pratiquée chez toutes les patientes.

## **3) L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

Les renseignements fournis par l'IRM ne semblent pas supérieurs à ceux d'une échographie pelvienne réalisée dans d'excellentes conditions techniques par un échographiste expérimenté [43]. En T1, la tumeur de la granulosa présente un hyper signal due à la présence d'hémorragie intra-kystique, caractéristique de ce type de tumeur. En T2, elle apparaît comme une éponge avec des aires est également constatée [1].

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié d'une IRM.

## **4) L'urographie intraveineuse (UIV) :**

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

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié d'une UIV.

## **5) La biopsie de l'endomètre :**

C'est une étape importante chez les femmes ménopausée qui présentent des métrorragies, à fortiori si l'échographie a objectivé un endomètre épaissi. Elle permet d'exclure un adénocarcinome concomitant qui est présent dans 5 à 10% des cas.

L'hyperplasie est retrouvée chez 50% des patientes ayant une tumeur de la granulosa [21-22].

Dans notre série, l'hyperplasie glandulo-kystique a été retrouvée chez 42% des cas.

## **6) l'hystérocopie :**

Elle permet l'exploration de la cavité utérine et de faire des biopsies éventuellement, surtout si un traitement conservateur est envisagé ou s'il existe des métrorragies avec un épaississement de l'endomètre.

## **E- Formes cliniques des tumeurs de la granulosa :**

### **1) Tumeurs de la granulosa et manifestations endométriales**

Les manifestations endométriales sont en rapport avec les tumeurs de la granulosa sécrétant des œstrogènes.

Elles se présentent sous la forme d'une hyperplasie endométriale ou d'un adénocarcinome endométrial qui survient approximativement chez 10 à 15% des patientes [21-24-27-28].

De cette association TG et manifestation endométriales découle une attitude clinique pratique : la recherche d'une seconde pathologie maligne lors du diagnostic de tumeurs à cellules de la granulosa afin de définir une stratégie thérapeutique qui prend en compte l'association éventuelle de deux cancers.

L'autre conséquence est la possibilité d'un diagnostic plus précoce des TG, à l'opposé des tumeurs épithéliales communes de l'ovaire.

D'autres manifestations endométriales à type d'endométriome et de léiomyome peuvent apparaître des années avant le diagnostic des TG [45].

## **2) Tumeurs de la granulosa à localisation extra ovarienne :**

La localisation extra ovarienne des TG existe et a été constatée même après une ovariectomie bilatérale.

Il semblerait que les TG extra ovariennes se développent à partir des reliquats embryonnaires mésenchymateux des crêtes génitales [46].

Quelques cas ont été publiés [46-47-48].

## **3) Tumeurs de la granulosa de type juvénile :**

Les TJG sont rares et ne constituent que 10 % de l'ensemble des masses ovariennes de l'ovaire qui restent chez l'enfant, le plus souvent bénignes à type de kyste ou de tératome mature [49].

Le cancer ovarien de l'enfant ne représente que 1 % de l'ensemble des pathologies malignes de cette population [49].

La forme juvénile des TJG est diagnostiquée chez des patientes de moins de 20 ans dans 80 % des cas et moins de dix ans dans 50 % des cas, ce qui justifie son appellation [49].

Elles se manifestent sous forme de pseudo puberté précoce dans la majorité des cas (jusqu'à 50% selon les séries).

Une galactorrhée peut compléter le tableau clinique mais le mécanisme n'est pas clairement élucidé. Une sécrétion ectopique de prolactine est évoquée.

Rarement des signes de virilisation ont été retrouvés.

L'association des tumeurs de la granulosa juvénile et le syndrome de Maffucci a été rapporté dans la littérature [50]. Cette association rentre dans le cadre de la dysplasie mésodermique [50].

L'évolution de la maladie est caractérisée par une transformation maligne en chondrosarcome et en hémangiosarcome.

La tumeur de la granulosa juvénile peut aussi se voir dans d'autres états dysplasiques, en l'occurrence, l'agénésie rénale bilatérale et d'autres anomalies congénitales [β].

Une élévation des taux sériques et urinaires d'œstradiol et un taux faible voire nul de FSH et LH s'observent. Les taux plasmatiques de LH et FSH ne sont pas stimulables par le LH-RH, confirmant le pseudo puberté d'origine périphérique.

En dépit d'un aspect cytologique souvent inquiétant, les TG juvéniles ont le plus souvent un pronostic favorable et un taux élevé de guérison, la survie globale et de 90%. Parmi les différents facteurs pronostiques étudiés, le stade clinique apparaît indiscutablement corrélé à l'évolution de la maladie.

Les récurrences tardives sont rares dans les TG de type juvénile. Néanmoins, il a été décrit en 2004 un cas de TG juvénile ayant récidivé 48 mois après le diagnostic et 19 mois après le traitement radical avec chimiothérapie[51].

Il existe par ailleurs des TG juvéniles « malignes » se caractérisant par une évolution fulminante dans l'année suivant l'acte chirurgical.

#### **4) Tumeurs de la granulosa et grossesse :**

Environ 5% des TG rapportées sont découvertes ou évoluent pendant la grossesse.

Les TG localisées sans envahissement utérin, opérées en début de grossesse, sont associées à une grossesse et une délivrance normales. Par contre les TG découvertes en deuxième partie de la grossesse sont corrélées à des ruptures tumorales après la délivrance et à la mort des patientes.

#### **5) Tumeurs de la granulosa sécrétant de la progestérone :**

Elles sont exceptionnelles. Elles sont associées à des modifications endométriales, hyperplasie avec décidualisation massive du chorion : on note également une lutéinisation des cellules de la granulosa.

#### **6) Tumeurs de la granulosa virilisantes :**

Ce sont des tumeurs rares avec une forme macroscopique souvent kystique.

Les formes kystiques justement sont corrélées à une sécrétion androgénique.

Le tableau clinique peut se présenter sous une forme virilisante vraie : acné, alopécie des sourcils temporaux, clitoridomégalie, voix grave ou sous forme d'un simple hirsutisme [52].

Il a été décrit un cas de TG à sécrétion androgénique avec une inhibition des facteurs de la coagulation qui s'est résolue après la cure chirurgicale de la tumeur [52].

### **7) Tumeurs de la granulosa et cancer du sein :**

Expérimentalement, une administration prolongée d'œstrogènes peut induire des cancers de l'utérus, du col, du sein et de la peau chez certaines espèces animales.

Le cancer du sein, comme le cancer de l'endomètre, a une plus grande incidence chez les femmes ménopausées après 50 ans que chez les femmes dont la ménopause survient entre 40 et 50 ans. Cela est probablement dû à une exposition plus prolongée aux œstrogènes endogènes.

L'association cancer du sein, de l'endomètre avec les tumeurs de la granulosa survient dans 1-3% des cas [36], et il est important de préciser que l'association cancer du sein et tumeurs féminisantes reste, malgré tout, faible par rapport à l'incidence des cancers de l'endomètre secondaire à l'hyperœstrogénie.

L'hyperœstrogénie de ces tumeurs a un retentissement carcinologique supérieur au niveau de l'endomètre qu'au niveau du sein.

Pour certains auteurs, l'effet carcinologique efficace des œstrogènes doit répondre à deux impératifs essentiels :

- Une stimulation prolongée et continue et
- L'action sur les organes cibles, compte tenu de la rapidité de croissance et de prolifération de l'endomètre qui rend cet organe plus sensible que le sein.

L'hypothèse que les associations des tumeurs du sein et de TG rapportées ne soient que des associations fortuites (compte tenu de l'incidence élevée du cancer du sein chez la femme) est bien sûr à prendre en compte.

Dans notre série, aucune association n'a été retrouvée.

### **8) Hémopéritoine par rupture d'une tumeur de la granulosa :**

Du fait de leur nature vasculaire, les TG peuvent occasionnellement se présenter dans un tableau de rupture tumorale dans la cavité abdominale, faisant évoquer parfois une grossesse extra utérine rompue [21].

La symptomatologie clinique est une douleur pelvienne aiguë, une distension abdominale et une hypotension voire un état de choc dû au développement de l'hémopéritoine [21-39].

La rupture tumorale a été rapportée dans jusqu'à 10% des cas, mais il semble qu'il n'affecte pas nécessairement le pronostic[1].

## **F. Les marqueurs tumoraux :**

### **1. L'œstradiol plasmatique :**

Le  $17\beta$  œstradiol est l'œstrogène primaire d'origine ovarienne. C'est une hormone stéroïdienne provenant de l'aromatisation des androgènes.

L'œstradiol a été identifié parmi les premières substances secrétées par les tumeurs de la granulosa, et est responsable des manifestations cliniques décrites précédemment. Ce qui a fait suggérer son usage comme marqueur tumoral.

Cependant, il a été démontré qu'il ne peut pas servir de marqueur chez toutes les patientes. Lappôhn et al [53] ont trouvé qu'une corrélation entre le taux d'œstradiol et l'activité tumorale existe uniquement chez trois patientes sur six.

Rey et al également ; [54] ont trouvé que l'absence de sécrétion d'œstradiol est observée chez 30% des femmes ayant une tumeur de la granulosa. Cette observation serait due à un manque relatif en cellules de la thèque sont responsables de la production du précurseur de l'œstradiol, l'androsténone, qui est converti en œstradiol sous l'action des aromatasés présentes dans les cellules de la granulosa [21]. Néanmoins, l'œstradiol peut être utile pour la surveillance de certaines patientes.

Dans les rares cas de la tumeur de la granulosa sécrétant des androgènes ou de la progestérone, il est possible d'utiliser la testostérone ou ses précurseurs ou la progestérone comme marqueurs tumoraux.

NB : - Chez la femme non ménopausée traitée par annexectomie unilatérale pour une tumeur de la granulosa, le taux d'œstrogène varie en fonction du cycle.

-Chez la femme traitée par annexectomie bilatérale, la mise en place d'un traitement hormonal substitutif rend impossible l'utilisation de l'œstradiol comme marqueur tumoral.

## **2. l'inhibine :**

### **a. Structure : [55]**

C'est une glycoprotéine produite spécifiquement au niveau ovarien par les cellules de la granulosa. Elle joue un rôle important dans la régulation de la

sécrétion de FSH (follicule stimulating hormone) pituitaire. Elle est indétectable dans le sérum des femmes ménopausées (ménopause naturelle ou iatrogène).

L'inhibine est un facteur de croissance dimérique décrit en 1932 par M.Cullagh comme un peptide gonadique qui inhibe ou stimule la production hypophysaire de FSH.

Elle est physiologiquement importante et présente des homologies de structure avec le groupe des protéines incluant les béta transforming growth factors (TGF $\beta$ ).

Il s'agit d'un peptide non stéroïdien sécrété sous forme dimérique et interagissant avec des récepteurs de surface cellulaire.

Les inhibines sont des hétérodimères peptidiques, constitués de deux sous-unités : une sous-unité  $\alpha$  et une sous-unité  $\beta$ , réunies par des ponts disulfures. Il existe deux types de sous-unité  $\beta$ , déterminant deux inhibines. L'inhibine A est l'hétérodimère  $\alpha$ - $\beta$ A et l'inhibine B est l'hétérodimère  $\alpha$ - $\beta$ B.

#### **b. Site de sécrétion :**

Les sites principaux de sécrétion de l'inhibine sont les cellules de la granulosa chez la femme et les cellules de Sertoli chez l'homme. Elle est synthétisée dans les gonades embryonnaires, puis est sécrétée au niveau des gonades, de l'hypophyse, des surrénales, de la rate et du système nerveux. La sécrétion gonadique est majoritaire puisque la forme circulante de l'inhibine est indétectable après castration. A noter que chez les femmes enceintes, la sécrétion est assurée par le corps jaune puis par le placenta. [55-56-57]

### **c. Rôle physiologique :**

L'inhibine inhibe la synthèse et la sécrétion de FSH hypophysaire.

Comme plusieurs études le suggèrent, son rôle ne s'arrête pas à une action sur les gonadotrophines. Elle est responsable chez l'homme de l'inhibition de synthèse de l'ADN spermatocytaire entraînant une baisse du nombre de spermatozoïdes (ce qui a pu faire proposer son utilisation dans la contraception masculine).

Chez la femme, elle inhibe la méiose ovocytaire, augmente le nombre de follicules ovariens, et peut stimuler la stéroïdogénèse des cellules thécales in vitro.

La sécrétion d'inhibine augmente pendant la phase de croissance finale du follicule pré ovulatoire comme résultat de l'expression accrue des ARNm des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta A$  de l'inhibine après le recrutement, et atteint un maximum pendant la phase lutéale. Ceci résulte du fait que, dans le follicule à maturité, la production d'inhibine devient progressivement dépendante de la stimulation directe par LH.

La concentration plasmatique d'inhibine s'élève lors des traitements d'hyperstimulation pour stérilité et son taux est alors proportionnel au nombre d'ovocyte produits.

Une étude de Matzuk et al [58] présente l'inhibine comme une protéine ayant un effet « suppresseur de tumeur » ou anti-oncogène.

En effet, cet acteur a obtenu (1992) par recombinaison homologue des souris hétérozygotes et homozygotes pour un gène délété de la sous-unité  $\alpha$  de l'inhibine. Les souris homozygotes pour ce gène délété développent toutes

(mâles et femelles) à partir de 4 semaines des tumeurs stromales gonadiques parfois bilatérales, souvent incomplètement différenciées.

Chez les souris hétérozygotes pour le gène délété, il n'est pas noté de développement de tumeurs ovariennes.

Le gène de l'inhibine  $\alpha$  pourrait être considéré comme un gène suppresseur de tumeur, puisque la double délétion de gène entraîne l'apparition de tumeurs.

#### **d. Méthodes de dosage :**

La technique actuelle est un ELISA (technique immuno-enzymatique) utilisant deux anticorps spécifiques et permettant de doser séparément les divers types d'inhibine. On peut ainsi doser séparément et sans interférence l'inhibine A, l'inhibine B et la sous-unité a libre. Le dosage de l'inhibine est toutefois une technique entièrement manuelle comportant de nombreuses étapes successives, et donc de nombreux facteurs de variabilité, pouvant expliquer des seuils de détection variables d'un laboratoire à l'autre.

#### **e. Intérêt de l'inhibine comme marqueur tumoral :**

Le premier auteur à avoir suggéré l'utilisation de l'inhibine comme marqueur tumoral des tumeurs de la granulosa est Lappôhn[53].

L'étude de Lappôhn et al montre que le taux plasmatique de l'inhibine peut s'élever plusieurs mois avant la survenue des manifestations cliniques de rechute, soit en moyenne 5 à 20 mois. Les taux de l'inhibine se sont normalisés en post opératoire.

Une étude rétrospective réalisée à l'institut Gustave Roussy [55] et portant sur 45 femmes ayant une tumeur de la granulosa, chez certaines patientes traitées par chirurgie radicale (hystérectomie totale avec annexectomie

bilatérale), le taux de l'inhibine est resté élevé dans la période post opératoire immédiate. La normalisation du taux de l'inhibine a nécessité entre 2 à 10 mois.

Il semble que l'élévation secondaire du taux plasmatique de l'inhibine a une grande valeur prédictive importante de la récurrence.

Une autre étude, celle de Healy et al [59] a été faite sur 212 femmes ménopausées admises pour suspicion de cancer de l'ovaire. Cette étude trouve que la concentration d'inhibine plasmatique est élevée chez les femmes présentant différents types de cancers ovariens et spécialement en cas de carcinome mucineux ou de tumeurs de la granulosa. Il a été constaté également que 7% des femmes ayant des tumeurs ovariennes secondaires (côlon, estomac) avaient une concentration sérique d'inhibine élevée et 27% des femmes qui présentaient des tumeurs bénignes de l'ovaire présentaient également une élévation de l'inhibine. Les auteurs ont montré qu'il existait une corrélation négative entre les taux sériques d'inhibine et de FSH chez les femmes présentant des tumeurs de la granulosa, cette corrélation n'existant pas pour les autres types histologiques.

De ce fait, l'inhibine sécrétée par les autres tumeurs serait en revanche biologiquement inactive. Il faudrait donc mettre au point une technique pour détecter l'inhibine active.

En conclusion : l'utilisation du dosage plasmatique de l'inhibine comme marqueur tumoral est intéressante dans la surveillance à long terme des patientes ménopausées ou castrées en particulier lorsque les tumeurs ne sécrètent pas de stéroïde mais il n'est pas spécifique des tumeurs de la granulosa.

### **3. L'hormone anti-müllérienne (AMH) :**

#### **a. Structure, site de sécrétion et rôle physiologique :**

L'hormone antimüllérienne (Anti-Müllerian Hormone ou AMH), également appelée MIS (Müllerian Inhibiting Substance), est une glycoprotéine homodimérique de 140 kDa, stabilisée par deux ponts disulfures. Ce peptide est codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 19 (19p13.2–13.3) [60]. Son rôle majeur est d'induire la régression des canaux de Müller pendant la différenciation sexuelle de l'embryon de sexe masculin. Elle est synthétisée par les cellules de Sertoli pendant la vie fœtale mais également après, durant toute la vie.

Dans le développement féminin normal, en l'absence de l'AMH, les canaux de Müller vont former les trompes, l'utérus et le tiers supérieur du vagin.

Après la naissance, l'AMH est synthétisée par les cellules de la granulosa de l'ovaire [21-61-62].

Toutes les cellules produisant l'AMH, que ce soit les cellules de la granulosa ou les cellules de Sertoli, ont la même origine embryologique, les cordons sexuels.

Lee dans son étude [63], établit les valeurs sériques normales, de la naissance jusqu'à l'âge adulte, chez l'homme comme chez la femme à partir de 600 échantillons. Chez la femme, le taux d'AMH chez le nouveau né se situe aux alentours de 0,66ng/ml puis il croit jusqu'au pic de la puberté (4,7ng/ml) et diminue à l'âge adulte à 0,9ng/ml. Après la ménopause, l'AMH est indétectable.

## **b. L'intérêt de l'hormone antimüllérienne comme marqueur tumoral :**

Le dosage sérique de l'AMH est réalisé par 2 méthodes : la méthode traditionnelle et la méthode immuno-enzymologique d'ELISA, cette dernière est plus sensible.

Chez certaines patientes, la détection d'un bas niveau de l'AMH était impossible avec la technique traditionnelle.

L'étude de Long et al [64], démontre l'importance de l'efficacité et la haute sensibilité de la technique Elisa pour l'évaluation avec haute précision des résultats du traitement et la détection des récurrences des tumeurs de la granulosa au stade préclinique.

La valeur moyenne de la concentration de l'AMH est de 14,7ng/ml pour les patientes atteintes de la forme juvénile et de 190,3ng/ml pour les patientes atteintes de tumeur de la granulosa adulte [61].

Il n'y a pas de corrélation entre la valeur de l'AMH au moment du diagnostic ou lors de la récurrence et le stade ou le volume tumoral. L'élévation de l'AMH précède les signes cliniques de récurrence d'environ 3mois. [61]

Lane [61] propose l'utilisation de l'AMH comme un marqueur tumoral des tumeurs de la granulosa car 76% des patientes porteuses d'une telle tumeur avaient un taux élevé avant l'intervention chirurgicale.

En post opératoire, la décroissance se fait dans les jours ou les semaines qui suivent la chirurgie. Exceptionnellement la négativation de l'AMH peut prendre un délai qui ne dépasse pas, à priori 4 mois.

Les cellules de la granulosa, les cellules de Sertoli et les tumeurs qui dérivent de ses cellules sont les seules sources documentées de l'AMH circulante. Le taux de l'AMH doit se négative chez la femme après annexectomie bilatérale en l'absence de métastase. La persistance d'un taux élevé d'AMH en post opératoire doit être considérée comme une persistance de cellules tumorales. Si le taux augmente même en l'absence de signes cliniques, des explorations complémentaires sont justifiées à la recherche de signes infraclinique de récurrence.

Contrairement à l'inhibine, l'AMH est sécrétée uniquement au niveau des tissus gonadiques et des tumeurs d'origine ovarienne. L'AMH serait un marqueur plus spécifique que l'inhibine ou l'œstradiol, elle pourrait être utilisée en association avec l'œstradiol et l'inhibine dans la surveillance des patientes.

L'étude de Rey [54] confirme de manière irréfutable le fait que l'AMH soit le marqueur le plus sensible et le plus spécifique des tumeurs de la granulosa.

Chez les patientes porteuses des tumeurs ovariennes ou non, autres que les tumeurs de la granulosa, le taux d'AMH était normal dans 93,3% des cas. La seule tumeur en dehors de la granulosa qui peut donner un taux élevé d'AMH est la tumeur de Sertoli-leydig de l'ovaire. Ce fait n'est pas surprenant car ces tumeurs appartiennent également au groupe des tumeurs des cordons sexuels et ont la capacité de produire l'AMH.

En cas de récurrence de tumeur de la granulosa, il y a une bonne corrélation entre l'évolution de la maladie et le taux d'AMH. Ces données suggèrent que le taux d'AMH peut être utilisé pour évaluer l'efficacité du traitement.

Dans notre série, 2 patientes ont été bénéficié d'un dosage de l'inhibine et un dosage d'oestradiol chez 1 patiente par contre aucune patiente n'a bénéficié du dosage de l'hormone anti-müllérienne.

## **G. Traitement :**

### **1. Moyens :**

#### **a. Chirurgie :**

La laparotomie est la règle chaque fois qu'il s'agit de tumeur ovarienne suspecte ou jugée organique à l'échographie car la chirurgie est le traitement initial principal et fait appel aux mêmes principes du traitement des cancers épithéliaux de l'ovaire [65].

Cette laparotomie médiane souvent large permet :

- D'affirmer le diagnostic de la tumeur ovarienne.
- De chercher la bilatéralité.
- D'évaluer l'extension.
- Et de stadifier cette tumeur par l'exploration de toute la cavité abdominale (grand épiploon, foie, la rate, estomac, coupoles diaphragmatiques, intestin, gouttières pariétocôliques ....), la réalisation de multiples biopsies, l'évaluation des ganglions pelviens, le prélèvement du liquide d'ascite ou le lavage péritonéal pour une étude cytologique [65].

Les TG sont souvent découvertes à un stade précoce du fait de leurs particularités cliniques, en l'occurrence, les signes de l'imprégnation oestrogéniques responsable des troubles du cycle et leur pronostic est souvent bon.

Cette chirurgie peut être :

➤ Radicale :

C'est l'intervention de base, elle comporte une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale associée ou non à une omentectomie avec parfois une exérèse viscérale pour une réduction tumorale optimale.

➤ Ou conservatrice :

Consiste en une annexectomie unilatérale.

La prise en charge thérapeutique initiale d'une tumeur localisée consiste en une chirurgie d'exérèse complète de la tumeur après un staging exhaustif et doit comporter une omentectomie partielle, une évaluation des ganglions lymphatiques pelviens et para aortiques, une exploration péritonéale avec une cytologie et des biopsies multiples [21-22-23].

Contrairement aux cancers épithéliaux, le curage ganglionnaire dans les tumeurs de la granulosa ne fait pas l'objet de publications mais du fait de l'envahissement peu fréquent des ganglions, l'attitude à adopter reste probablement encore à déterminer [18-23].

Les stades avancés doivent bénéficier d'une hystérectomie totale [21-23-18].

De la qualité du geste chirurgical dépendent le devenir de la patiente et le risque plus ou moins élevé de récurrence [18-23]. Dans la série de Evans et al [66], 6% des patients avec une hystérectomie et une salpingo-ovariectomie bilatérale récidivent contre 25% si le geste chirurgical est moins important. Le résidu post chirurgical est un paramètre très important et intervient dans la qualité de réponse à la chimiothérapie.

Concernant les stades localisés, l'attitude thérapeutique n'est pas univoque, même si une attitude consensuelle se dessine de plus en plus. Pour certains auteurs [18], une chirurgie radicale doit être adoptée même pour les stades Ia sauf pour les femmes avec un stade Ia désireuse d'une grossesse.

D'autres équipes adoptent une attitude plus modérée et préconisent une salpingo-ovariectomie unilatérale sous réserve qu'un staging chirurgical initial confirme le caractère localisé grâce à la pratique d'une cytologie péritonéale, de biopsie du péritoine et de l'ovaire controlatéral et un curetage biopsique de l'endomètre pour éliminer un néoplasie associée.

Pour ces auteurs, quatre raisons poussent à cette conduite :

- le jeune âge des patientes avec le souci d'un traitement conservateur.
- le caractère tardif des récurrences [67-68].
- le relative rareté de la bilatéralité de la tumeur.
- la survie à 5 ans de 92% pour stade I.

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical initial, et le traitement radical a été le plus réalisé, l'omentectomie a aussi été pratiquée dans la majorité des cas, le curage ganglionnaire a été réalisé dans 2 cas.

#### **b. Le traitement adjuvant :**

Il consisterait en une chimiothérapie, une radiothérapie post-opératoire ou une hormonothérapie.

La longue histoire naturelle de la tumeur explique à elle seule la difficulté à définir les indications d'un traitement adjuvant. Différents auteurs ont cependant évalué son intérêt dans des stades localisés avec un risque potentiel de récurrence soit du fait de l'aspect de malignité sur le plan histologique [69], soit du fait d'un index mitotique élevé ou d'une extension au-delà de la capsule ovarienne [69].

Il est important de préciser que les tumeurs de la granulosa sont rares et ont une évolution qui peut s'étendre sur plusieurs années, ce qui rend presque impossible les études randomisées et de ce fait, il est presque impossible de préciser la réalité du bénéfice du traitement adjuvant.

### ***b.1. la chimiothérapie :***

La prise en charge des TG récidivantes fait appel à une chimiothérapie après une cytoréduction chirurgicale. Différents protocoles ont vu le jour ces trente dernières années : tout d'abord, des mono chimiothérapies [70-71-72] dont les principaux agents actifs étaient les anthracyclines, puis des associations thérapeutiques à base de doxorubicine et de cisplatine [36]. Cette association a donné 19 réponses objectives sur 27 cas de tumeurs traitées dans les séries étudiées (*Tableau XI*).

Cependant, ces résultats doivent être tempérés : la survenue de récurrences et le taux de décès liés à la maladie demeurent importants. Sur les 19 cas de réponses objectives, 6 récurrences surviennent dont 5 donnent lieu à un décès. La tolérance est très bonne, excepté la survenue quasi systématique de nausées et vomissements qui sont réduits par l'utilisation de setrons et une toxicité hématologique qui conduit à une diminution de 25 % des doses de doxorubicine dans trois séries.

**Tableau XI [23] : Polychimiothérapie**

Référence n°		stade	Chimiothérapie (mq/m2/cycle)		RO (%)
73	1	III	D	400	100
			B	328	
74	2	1 III	D	50	100
		1 Récidive	CDDP	50	
75	1	IV	D	50	100
			CDDP	50	
			C	600	
76	2	2 Récidives	D	45	100
			CDDP	50	
			C	600	
77	5	3 Récidives	D	40-50	80
		2 Stades	CDDP	40-50	
		Avancés	C	400-500	
36	45	4 Récidives	D		83
		2 Stades	CDDP		
		Avancés	C		
78	10	6 Récidives	D	50	60
		4 Stades	CDDP	100	
		Avancés	C	500	

RO : Réponse objective ; D : doxorubicine ; B : bléomycine ; CDDP : cisplatine ; C : cyclophosphamide

Depuis les années 80, colombo et al avait montré que le protocole comportant le cisplatine, la vinblastine et la bléomycine (PVB) était hautement actif [79] avec un taux de réponse le plus élevé de 80%, Parallèlement, les résultats de l'association BEP, chez 75 patientes de stade II et au-delà, ont entraîné une survie globale à cinq ans de 69 %, ce qui justifie le choix de cette chimiothérapie pour le traitement des patientes atteintes de tumeurs de la granulosa de l'adulte, mais aussi de type juvénile [69] et pour

réduire la toxicité tout en gardant une efficacité égale, la vinblastine a été remplacée par l'étoposide(BEP).

D'autres séries [80-81-38] ont prouvé l'efficacité de ce protocole surtout dans le traitement des tumeurs avancées ou récidivantes des TG. Des taux élevés de réponses objectives sont obtenus (Tableau XII) [36]. Leur durée est cependant très variable, de 4 à 80 mois. Il semblerait qu'elle soit plus longue lorsqu'il s'agit d'une forme avancée plutôt que d'une forme récurrente et lorsque la réponse objective fait suite à une réponse complète plutôt qu'à une réponse partielle [36]. Ces séries ne permettent pas d'apporter de conclusion sur la survie globale (du fait du faible nombre de patientes et du suivi trop court) ; cependant, il semble exister une tendance à l'amélioration de la survie. Cette combinaison n'empêche pas la survenue de nouvelles récurrences [36-79-81-82].

La toxicité de ce schéma est loin d'être négligeable, 4 décès toxiques surviennent [36-80-82] et toutes les cures de l'ensemble des patientes sont reportées à cause d'une myélotoxicité [79]. Une neurotoxicité de grade 2 est également notée [77-80] et une ototoxicité de grade 2[80].

**Tableau XII : chimiothérapie : platine, bléomycine, vinblastine ou étoposide**

Référence	n	Stade avancé (III, IV)	RO(%) récidive	Durée de réponse (mois)	
[80]	11	6	5	81	6 à 36
[38]	6	2	4	83	80
[82]	7	3	4	57	7 à 26
[81]	15	6	9	80	4 à 27
[36]	7	2	5	71	1 à 60

RO : réponse objective

Gershenson et al [82] était le premier à publier les résultats concernant le protocole BEP dans les tumeurs de la granulosa. Ses résultats étaient fort encourageants. La neutropénie était le principal effet secondaire mais sans fièvre neutropénique ni décès.

L'équipe de Homesley et al [83] a aussi évalué ce même protocole pour les TG et d'autres tumeurs du mésenchyme sexuel aux stades II à IV ou des tumeurs de la granulosa récidivantes ayant subi une réduction tumorale.

Dans cet essai, il n'y a eu deux décès précoces liés à la bléomycine, la dose de la bléomycine a donc été changée (elle était de 20 unités /m<sup>2</sup> x 9 semaines pour une dose maximale de 30 unités x 9 semaines).

Le protocole final comportait les doses suivantes :

- Bléomycine : 20 unité/m<sup>2</sup> en intraveineuse à la seringue électrique, un jour toutes les 3 semaines, 4 fois de suite.
- Etoposide : 4,75mg/m<sup>2</sup>, 1-5 jours toutes les 3 semaines, 4 fois de suite.
- Cisplatine : 20mg/m<sup>2</sup>, 1-5 jours toutes les 3 semaines, 4 fois de suite.

L'absence de reprise chirurgicale des patientes était un bon témoin de l'efficacité de la chimiothérapie. Cette dernière avait abouti aux mêmes conclusions : à savoir une efficacité du protocole BEP en première ligne de chimiothérapie dans les tumeurs ovariennes mésenchymateuses, quant à la myélotoxicité, elle est jugée comme étant tolérable.

Dans les différentes séries, les patientes présentant une maladie récidivante ou progressive répondent très rarement à une chimiothérapie de deuxième ligne et décèdent en quelques mois [79-81].

Depuis 2007, et la publication du GOG, il semble que la prise en charge des patientes présentant des tumeurs des cordons sexuels puisse être réalisée avec l'association carboplatine plus paclitaxel (CP), utilisée pour les tumeurs épithéliales [84]. Dans cette étude rétrospective, le taux de réponse et la survie sans rechute ne sont significativement pas différents entre le BEP et le CP en première ligne localement avancée métastatique ou en rechute après utilisation d'une première ligne de chimiothérapie par BEP. Il s'agit cependant d'une analyse rétrospective non randomisée. Colombo et al, dans les dernières recommandations publiées, l'ont proposée seulement comme une option thérapeutique et non un standard [84].

Dans notre série, les protocoles de chimiothérapie ont suivi l'évolution des protocoles au fil du temps, depuis l'association doxorubicine/ Cisplatine au PVB ou PEB.

### ***b.2. radiothérapie :***

Certaines études ont démontré l'intérêt de la radiothérapie dans l'amélioration de la survie des patientes avec des TG à un stade avancé ou récidivantes. Cependant, il n'existe pas d'études randomisées prospectives qui précisent la valeur de la radiothérapie dans ces cas.

Une étude de lee et al [85] préconise la radiothérapie comme une option intéressante pour les récidives tumorales non accessibles à la chirurgie et peut contrôler la maladie pendant plusieurs années.

Wolf et al [86] a évalué le rôle de la radiothérapie dans une étude rétrospective concernant 14 patients présentant des TG avancées ou récidivantes.

Les patientes ayant répondu à la radiothérapie ont pu avoir une survie plus longue, avec une médiane de survie de 12,3 ans.

A la lumière de ces études, il semble que la radiothérapie peut induire une réponse clinique avec une rémission occasionnelle à long terme sur des patientes avec une TG persistante ou récurrente.

La radiothérapie semble parfois une alternative intéressante dans les TG avec des résidus tumoraux ou des métastases inaccessibles à la chirurgie.

Par contre, les séquelles digestives et pelviennes (tissus mous et osseux) qu'elles occasionnent, constatées surtout chez les enfants ne peuvent qu'inciter à la prudence.

### ***b.3. Hormonothérapie :***

La recherche immunohistochimique des récepteurs oestrogéniques et des récepteurs progestatifs est un bon indicateur de la réponse à l'hormonothérapie.

Une étude [87], faite dans le but d'analyser l'incidence des récepteurs hormonaux dans les TG en utilisant le système de score utilisé dans les tumeurs du sein, a montré une réactivité positive aux récepteurs à progestérone dans 100% des cas, et une réactivité positive aux récepteurs oestrogéniques dans 32% des cas.

Dans notre série, aucune patiente n'a été bénéficiée d'une hormonothérapie.

Plusieurs théories expliquent le mécanisme d'action des hormones pour inhiber la croissance tumorale des TG, ont été évoqué [87] et peuvent être divisées en trois :

1. Action indirecte sur la tumeur par la suppression des gonadotrophines ou des stéroïdes endogènes.
2. Action directe sur la tumeur.
3. Association des 2 mécanismes.

Les analogues Gn-RH entraînent une sécrétion brutale de LH et FSH suivie rapidement d'un épuisement des cellules productrices avec effondrement des taux LH et FSH, ce qui bloque l'effet stimulant sur les cellules de la granulosa [87].

Les dérivés progestatifs entraînent aussi une suppression des gonadotrophines alors que les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules de la granulosa et de ce fait la suppression des œstrogènes endogènes

particulièrement en pré ménopause peut avoir une activité antiproliférative des TG malignes.

Les hormones peuvent aussi agir de façon directe sur la tumeur à travers un mécanisme local par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques dans les TG [87].

Mais les plus souvent les hormones agissent par une combinaison de plusieurs mécanismes.

Le fait que les TG ne répondent pas toutes à l'hormonothérapie malgré la présence de récepteurs à la progestérone, suggère que multiples facteurs jouent un rôle dans le mécanisme d'action des hormones sur les cellules tumorales.

Le protocole d'hormonothérapie séquentielle alternant progestérone et tamoxifène donnerait plus de réponses positives [87] ; la progestérone d'une part entraîne une déplétion des récepteurs à progestérone dans les tissus cibles, d'autre part le tamoxifène augmente la concentration des récepteurs à progestérone et de ce fait ce régime séquentiel pourrait prolonger l'effet antiprolifératif de la progestérone en permettant une régénération et une stimulation des récepteurs à progestérone et le succès de la combinaison progestérone et tamoxifène avec un protocole d'administration séquentiel dans les cancers de l'endomètre pourrait en témoigner[88-89].

## **2. Indications :**

### **a. Formes initiales (récemment diagnostiquées) :**

#### ***a.1. Stade I :***

Femme jeune désireuse de grossesse : chirurgie conservatrice : annexectomie unilatérale si le curetage biopsique de l'endomètre élimine un cancer de l'endomètre.

- Femme âgées : hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.
- Si forme à haut risque de récurrence : chimiothérapie adjuvante.

### ***a.2. Stade II à IV :***

Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, voire chirurgie de réduction tumorale, et traitement adjuvant selon le résidu tumoral (chimiothérapie seule, ou chimiothérapie et radiothérapie pelvienne ou abdominale si le résidu tumoral est localisé au pelvis ou à l'abdomen).

### **b. Formes récidivantes et métastatiques :**

#### ***b.1. Intra abdominale ou pelvienne :***

Une chirurgie de réduction si elle est possible techniquement, avec une chimiothérapie à base de sels de platine (BEP) ou une radiothérapie en fonction de ce qui a été fait la première fois, et/ou hormonothérapie.

#### ***b.2. Systémique :***

- Chimiothérapie à base de sels de platine (le paclitaxel est en cours d'investigation).
- Hormonothérapie.

### **c. Attitude vis-à-vis du désir de grossesse :**

#### ***c.1. TG et infertilité :***

L'infertilité est fréquente chez les femmes présentant une TG diagnostiquée en période d'activité génitale, cette infertilité est sûrement due à une anovulation [90]. L'usage des inducteurs de l'ovulation a été incriminé dans la genèse des TG, cependant cette théorie n'est pas du tout à fait correcte puisque toutes les femmes qui ont présenté des TG sont tombées enceintes spontanément après la

cure chirurgicale et ont donné naissance à des enfants normaux [53-90], ce qui supporte la théorie d'une tumeur microscopique existante au préalable. Une autre explication à l'infertilité serait la présence d'une protéine anormale de l'inhibine mais ces hypothèses nécessitent une confirmation [36].

### *c.2. TG au cours de la grossesse :*

Dans la série de Pankratz [91], 1,6% des TG sont découvertes ou évoluent pendant la grossesse.

Les tumeurs de la granulosa localisées sans envahissement utérin, opérées en début de grossesse sont associées à une grossesse et une délivrance normale.

Par contre, les TG découvertes en deuxième partie de grossesse sont corrélées à des ruptures tumorales après la délivrance et à la mort des patientes.

### *c.3. Femmes non enceinte et désir de grossesse :*

La chirurgie conservatrice reste une option thérapeutique chez les femmes malades jeunes, désirant conserver leur fécondité, bien que le taux de récurrence soit relativement haut surtout chez les malades à haut risque. Une chirurgie radicale peut être programmée après un éventuel accouchement.

## **H. Les facteurs pronostiques :**

L'identification de facteurs pronostiques est importante pour guider la prise en charge postopératoire.

De nombreux facteurs cliniques, anatomopathologiques, biologiques et moléculaires ont été proposés.

## **1. Les facteurs cliniques :**

### **a. L'âge :**

Un âge inférieur à 40 ans serait associé à un meilleur pronostic, mais les avis diffèrent [21-92].

### **b. La taille tumorale :**

La taille tumorale est, pour la plupart des auteurs, associée à un mauvais pronostic avec une tendance à un risque accru de récurrence pour des tailles de plus de 10 cm [23-92].

### **c. Le stade FIGO :**

Le stade est un des facteurs qui fait l'objet d'un consensus [23] : la médiane de survie pour les stades III et IV est de 5 ans alors qu'elle est supérieure à 25 ans pour les stades I [23].

Dans l'étude de malmstrom [27], la survie à 5ans des stades I est de 94%, et de 88% à 10ans, tandis que celle des stades III et IV n'est que de 44% à 10ans. la survie globale est de 90% dans cette étude.

Un stade avancé serait plus souvent impliqué dans la survenue de récurrence et prédictif de tumeur hautement proliférative [23-92].

Il semblerait que le stade et la taille soient deux facteurs pronostiques indépendants [23].

## **2. Les facteurs anatomopathologiques :**

### **a. La rupture tumorale intraperitonéale :**

La rupture tumorale, qu'elle soit spontanée ou pendant la chirurgie est un élément de mauvais pronostic [25].

### **b. Le type tumoral :**

Une étude ancienne a montré que le type folliculaire était de bon pronostic par rapport à l'architecture tumorale diffuse.

Récemment, il a été démontré que les types tumoraux insulaires et diffus étaient liés à un mauvais pronostic. Cependant de nombreuses études n'ont pas encore pu confirmer la signification pronostique des types histologiques tumoraux [93].

### **c. La présence des corps de Call-Exner :**

Le nombre de corps de Call-Exner est moins dans les tumeurs qui récidivent précocement par rapport à celle qui récidivent tardivement ou celles qui ne récidivent pas [92-93].

### **d. Les atypies nucléaires :**

Les atypies nucléaires ont été identifiées comme le paramètre anatomopathologique le plus important dans la prédiction des récurrences tumorales, elles sont présentes dans 50 %, approximativement, des tumeurs qui récidivent et dans moins 15% des tumeurs qui n'ont pas récidivé [92-93]. Il y'avait aussi une différence significative entre les tumeurs qui récidivaient précocement (les atypies nucléaires existaient dans 77%) et celles qui récidivaient tardivement (les atypies nucléaires existaient dans 33%).

Par contre, certains auteurs ont été incapables de prouver que les atypies nucléaires avaient une signification pronostique.

#### **e. Le nombre des mitoses :**

Le nombre de mitoses est également un facteur pronostique reconnu et il existe une relation inversement proportionnelle entre son taux élevé et une diminution de la survie quel que soit le stade considéré [27]. Le nombre de mitoses serait plus important dans les récurrences précoces [92].

Dans la série de Malmstrom [27], s'il y a moins de 4 mitoses pour 10 champs à fort grossissement, la survie à 5 ans est de 100%, alors que dans le groupe ayant nombre de mitoses supérieur ou égal à 10 pour 10 champs, la survie la plus importante est de 4 ans. Björkholm [25], retrouve aussi que la plupart des tumeurs présentant un index mitotique élevé sont aussi de stade plus avancé que celles ayant un index mitotique bas.

Une autre étude plus récente faite par Fujimoto et al [94], a évalué différents paramètres histopathologiques : le stade, le statut p53, le type de l'architecture histologique, l'index mitotique et l'invasion de l'espace lymphovasculaire étaient les facteurs pronostiques les plus significatifs.

Particulièrement, les patientes qui avaient récidivé avaient un index mitotique élevé (en moyen 5 mitoses par champs) par rapport à celles qui n'avaient pas récidivé et qui avaient un index mitotique plus bas (en moyen 1,5 mitoses par 10 champs). En plus, la survie à 5 ans des patientes dont les tumeurs présentaient moins de 4 mitoses par 10 champs était de 90% alors que celle des patientes dont les tumeurs présentaient plus de 4 mitoses par 10 champs était de 25%.

D'autres études n'ont pas trouvé une association significative entre l'index mitotique et le pronostic [27].

### **3. Les facteurs biologiques :**

#### **a. L'hormone anti-müllérienne :**

Le taux d'AMH apparaît comme un bon reflet de l'évolution tumorale, précédant de quelques mois la récurrence clinique [23], et pourrait être utilisé comme un marqueur d'efficacité thérapeutique. Une bonne corrélation est notée entre le taux d'AMH et celui d'alpha-inhibine.

#### **b. L'inhibine :**

L'inhibine, il apparaît une corrélation avec la masse tumorale et son élévation dans le sérum peut précéder la rechute clinique. Son taux devient nul après une chirurgie radicale mais décroît lentement et ne s'annule pas lorsqu'il persiste une masse résiduelle. L'inhibine pourrait donc être un élément important dans la décision d'un traitement adjuvant dans une population à risque. [23]

#### **c. Les facteurs moléculaires et cytogénétiques :**

Des études ont essayé d'évaluer la valeur pronostique des anomalies cytogénétiques observées dans les TG, comme la trisomie 12, la trisomie 14 et la monosomie 22. La présence d'une anomalie du caryotype ne semble cependant pas avoir une signification pronostique.

L'analyse de la ploïdie ADN révèle qu'entre 5% et 20% des tumeurs sont anaploïdes sans avoir de valeur pronostique.

Les mutations de p53 sont fréquentes et pourraient avoir une valeur pronostique. De même la présence de mutation de p53 ne semble pas avoir une valeur pronostique péjorative. [24]

## **i. les résultats carcinologiques :**

Typiquement, l'évolution de la maladie s'effectue sur plusieurs années. Les périodes de rémission, obtenues au décours d'un traitement, sont interrompues par des récives.

Les récives sont de mauvais pronostics, responsables d'un taux de mortalité élevé, 72 à 86 % selon les séries [23], d'une diminution de la survie globale.

### **1. La survie :**

La survie est fonction du stade [21-23].

La survie à 5 ans est :

Au stade I : 90 à 100%

Au stade II : 55 à 75%

Au stade III et IV : 22 à 50%

La survie à 10 ans :

Au stade I : 84 à 95%

Au stade II : 50 à 65%

Au stade III et IV : 17 à 33%

La médiane de survie des patientes ayant présenté une récive avoisine les 62mois.

## **2. Les récurrences tardives :**

L'intervalle libre moyen séparant le diagnostic initial et la récurrence est de 6 ans [21-36], mais il peut aller jusqu'à 23 ans [95].

La fréquence des récurrences dépend du stade, variant de 9% dans les stades I à 30% dans les stades avancés [23]. Elles surviennent préférentiellement selon un mode locorégional.

Les sites des récurrences sont le pelvis et l'abdomen [21-37]. Les récurrences pelviennes locales sont estimées à 30 à 45% des cas, avec 55 à 70% d'extension extra pelvienne.

An niveau abdominal, les récurrences sont essentiellement péritonéales mais on peut avoir des métastases à distance.

## **3. Les métastases :**

- Métastases pulmonaires [96]
- Métastases hépatiques : elles sont extrêmement rares.
- Métastases médiastinales : [97] ont été rapportées dans la littérature. La cytoponction avec étude immunohistochimique peut aider au diagnostic.

La détection des récurrences peut s'aider de l'élévation des marqueurs tumoraux : inhibine, œstradiol, et hormone anti-müllérienne.

## **4. Surveillance :**

Une surveillance post opératoire prolongée, attentive et régulière doit être de règle devant toutes les TG surtout après un traitement conservateur, ceci tient au risque de récurrence parfois très tardive qui fait la particularité de ce type de tumeur.

La surveillance repose sur :

- La clinique
- L'échographie pelvienne et abdominale
- Les marqueurs tumoraux (inhibine, l'hormone anti-müllérienne, et l'œstradiol)

Et en cas de signe d'appel clinique, échographique ou biologique, des investigations plus poussées s'imposent afin de détecter une récurrence.

Chez les femmes ayant bénéficié d'un traitement conservateur, si une contraception est souhaitée, il est recommandé d'utiliser des oestroprogestatifs normodosés afin d'éviter des kystes ovariens fonctionnels générateurs de faux positifs pour la surveillance.

Chez les femmes ayant bénéficié d'un traitement radical, un traitement hormonal substitutif peut être proposé, les œstrogènes seuls sont recommandés avec une surveillance mammaire habituelle.



## *Conclusion*



Le but de notre étude a été de tenter de dégager des signes cliniques, radiologiques, biologiques ou anatomopathologiques permettant d'orienter, en pré opératoire, chez une patiente porteuse d'une masse ovarienne vers une tumeur de la granulosa.

Les meilleurs facteurs d'orientation sont les signes cliniques d'hyperoestrogénie, particuliers à chaque étape de la vie (avant la puberté, en activité génitale et en ménopause).

A l'échographie, une hypertrophie endométriale associée à une tumeur ovarienne souvent solido-kystique peut être un signe d'orientation.

La recherche d'un cancer endométrial associé est une étape capitale, surtout si l'on prévoit un traitement conservateur.

L'œstradiol, l'inhibine et l'hormone anti-müllérienne constituent les marqueurs tumoraux utilisés pour la détection des récives tardives et pour déceler les résidus tumoraux en post-opératoire.

Sur le plan histologique se sont des tumeurs classiquement associés à un noyau avec une rainure longitudinale qui leur confère un aspect caractéristique en grain de café. Les cellules présentent également des cavités caractéristiques : les corps de Call-Exner.

Sur le plan immuno-histochimique, se sont des tumeurs qui expriment à de forte proportion la vimentine, l'inhibine, l'hormone anti-müllérienne et de façon beaucoup moins importante les kératines, elles sont négatives pour les marqueurs épithéliaux EMA, ACE.

Le traitement comporte classiquement une chirurgie radicale pour les formes peu évoluées, sauf en cas de désir de grossesse, alors que pour les formes avancées en associe un traitement adjuvant.

Ces tumeurs requièrent une surveillance au long cours vu la fréquence des récurrences tardives.



# *Résumé*



## **Résumé**

**Titre** : les tumeurs Granulosa adulte de l'ovaire à propos de 12 cas de l'institut nationale d'oncologie de Rabat.

**Auteur** : Abbou Hind

**Mots clés**: Tumeur de la granulosa –Ovaire–Hyperoestrogénie–Inhibine–Traitement.

Les tumeurs à cellules de la granulosa font partie des tumeurs des cordons sexuels. Elles représentent moins de 5% des cancers de l'ovaire. Leur pronostic est assez favorable en rapport avec leur diagnostic souvent fait à un stade précoce.

Les auteurs présentent une série rétrospective de 12 cas de tumeurs de la granulosa, étalée sur une période de 7 ans colligée à l'Institut National d'Oncologie de Rabat, et rapportent les résultats suivants :

L'âge moyen des patientes était de 53 ans, 67% étaient ménopausées et la majorité était des multipares. Les métrorragies et les douleurs pelviennes ont constituées les signes révélateurs les plus fréquents.

L'échographie abdominopelvienne a été réalisée chez toutes les femmes. Les marqueurs tumoraux, à avoir l'œstradiol, l'inhibine ont été réalisées chez 2 patientes par contre aucune patiente n'a bénéficié du dosage de l'hormone anti-müllérienne.

Selon classification de la FIGO, 6 patientes (50%) ont été classées stade I, 4 patientes (33,33%) stade II, 1 patiente (8,33%) stade III et 1 patiente (8,33%) stade IV.

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires avait trouvé des tumeurs de la granulosa adulte chez toutes les patientes.

La chirurgie constitue la plaque tournante de l'arsenal thérapeutique ; la majorité des patientes (10 cas) ont bénéficié d'un traitement radical. La chimiothérapie a été indiquée chez 6 cas. Aucune patiente n'a bénéficié de radiothérapie ni de l'hormonothérapie.

Les patientes ont été suivies avec un recul moyen de 20 mois (1-122 mois).

L'évolution a été marquée par 2 cas de récurrence, dont 1 a bénéficié d'une reprise chirurgicale (cytoréduction) et une patiente a subi une chimiothérapie palliative.

## **Abstract**

**Title:** Adult Granulosa tumors of the ovary about 12 cases of the National Institute of Oncology in Rabat.

**Author:** Abbou Hind

**Keywords:** Cancer of the ovary granulosa-hyperestrogenism-inhibin-treatment.

Tumors granulosa cells are part of the sex cord tumors. They represent less than 5% of ovarian cancers. Their prognosis is quite favorable in relation to their diagnosis often at an early stage.

The authors present a retrospective series of 12 cases of granulosa cell tumors, over a period of 7 years collated at the National Institute of Oncology in Rabat, and report the following results:

The average age of patients was 53 years, 67% were postmenopausal and the majority was multiparous. Vaginal bleeding and pelvic pain have constituted the most common telltale signs.

The abdominopelvic ultrasound was performed in all women. Tumor markers, having estradiol, inhibin were performed in 2 patients with against no patients received the dose of anti-Müllerian hormone.

According to the FIGO classification, 6 patients (50%) were classified as stage I, 4 patients (33.33%) stage II, 1 patient (8.33%) stage III and 1 patient (8.33%) stage IV.

The histological study of the surgical specimen was found in the adult granulosa tumors in all patients.

Surgery is the hub of the therapeutic arsenal, the majority of patients (10 cases) underwent a radical treatment. Chemotherapy was given in 6 cases. No patient received radiation therapy or hormone therapy.

Patients were followed with a mean of 20 months (1-122 months). The evolution was marked by two cases of recurrence, 1 of which underwent surgical recovery and one patient underwent palliative chemotherapy.

## ملخص

**العنوان:** أورام خلايا الكرانيلوزا الكبار . بصدد 12 حالة بالمعهد الوطني للتكنولوجيا بالرباط.

**من طرف:** عبو هند.

**الكلمات الأساسية:** أورام الكرانيلوزا-المبيض-فرط الإستروجينية-إنهيبين-علاج الورم .

تتنمي أورام خلايا الكرانيلوزا إلى فئة أورام الحبال الجنسية وتمثل أقل 5% من الأورام الخبيثة للمبيض. وتتميز هذه الأورام بإفرازات كثيرة لهرمون الاستروجين وتبرز أثناء فترة اليأس، وما بعده. يكون التنبؤ بالحالة الصحية جيد إذا ما تم التشخيص في مرحلة البداية.

هذه الاطروحة تدرس 12 حالة سابقة ممتدة خلال 7 سنوات بالمركز الوطني للتكنولوجيا بالرباط ، والنتائج هي التالية:

-السن المتوسط للمصابات هو 53 سنة، 67 % منهن في سن اليأس وأغلبهن متعددي الولادات.

-النزيف الرحمي والأوجاع الحوضية تمثل الإشارات المعلنة للمرض في أغلب الحالات، وفي 75 % من الحالات يتم التشخيص في مرحلة كتلة حوض بطنية.

-التشخيص بالصدى استعمل في كل الحالات، الأوسام الورمية، إستراديول، إنبيين، تم استعمالهما عند الحالتين، أما هرمون مضاد مولاريين لم تستعمل.

-تم تصنيف المريضات حسب تصنيف الهيئة العالمية لأطباء النساء والتوليد إلى 6 حالات (50%) في صنف I ، 4 حالات (33.3%) في صنف II ، حالة (8.33%) في صنف III ، حالة (8.33%) في صنف VI.

-الدراسة بالتشريح الدقيق لكل الأورام اكتشفت أورام الكرانيلوزا. في دراستنا تم اكتشاف خمس حالات لفرط التنسج الغدي الكيسي لبطانة الرحم.

-تمثل الجراحة أهم وسيلة للعلاج. في 10 حالات تم استئصال الرحم مع قطع الملحقات والثرب وقطع حشوي في حالات الضرورة. المعالجة الكيميائية أنجزت عند 6 مريضات ولم يتم اللجوء إلى المداواة بالأشعة.

توبعت المريضات مدة ما بعد شهر و 122 شهر. وتتميز تطور الحالات برجوع المرض عند مريضتين، إستدعى الأمر لجراحة ثانية، في حالة ومعالجة كيميائية مطفة في الحالة الأخرى.



# *Référence*



- [1] Gittleman A M, Price A P, Coren C, Akhtar, M, Donovan V, Katz D.S Radiology-Pathology Conference Juvenile granulosa cell tumor. Journal of Clinical Imaging. 2003,27:221-224.
- [2] Rouvière H,  
Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle.  
Masson. Paris, 14<sup>ème</sup> ed 1997, 598-602.
- [3] Kamina P,  
Anatomie gynécologique et obstétricale.  
Maloine. Paris, 4<sup>ème</sup> ed 1984, 217-256.
- [4] Netter FH.  
Atlas d'anatomie humaine.  
Maloine. 2<sup>ème</sup> ed 1997, 337-256.
- [5] Czyba J C, Montella A.  
Biologie de la reproduction Humaine  
Sauramps médical. 1993, 3-13.
- [6] Serov SF, Scully RE, Sobin LH.  
Types histologiques des tumeurs ovariennes. Classification  
Histologique internationale des tumeurs n°9. Organisation Mondiale de  
la santé. Genève 1973.
- [7] Robert J. Kurman.  
Blaustein's pathology of The Female Genital Tract. 5<sup>ème</sup> Edition 907 –  
920.

- [8] Robert E, Scully MD et al.  
Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament.  
Atlas of tumor pathology, fascicle 23, third series.
- [9] Casta M et al.  
Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms: a novel effective diagnostic tool.  
Human Pathology. 1997, 28: 1247-1254.
- [10] Ala-Fossi SL, Aine R, Punnon R, Maenpaa J.  
Is potential to produce inhibin related to prognosis in ovarian granulosa cell tumor?  
Eur.J.Gynaec.Oncol. XXI.2000; 21; 2: 187 – 189.
- [11] Rey R, et al.  
Anti mullerian hormon is a specific marker of Seroli-and granulosa-cell origin in gonadal tumors.  
Human Pathology 2000; Vol 31: No 10: 1202-1208.
- [12] Mc Cluggage W G.  
Recent advances in ummunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms.  
J Clin Pathol. 2000, 53: 327 – 334.

- [13] Yoshihiro Ohishi a, Tsunehisa Kaku b, Masafumi Oya c, Hiroaki Kobayashid, Norio Wake d, Masazumi Tsuneyoshi  
CD56 expression in ovarian granulosa cell tumors, and  
Its diagnostic utility and pitfalls.  
*Gynecologic Oncology* 107 (2007) 30–38.
- [14] McCluggage W G, Maxwell P.  
Immunohistochemical staining for calretinin is useful in the diagnosis  
Of ovarian sex cord – stromal tumours.  
*Histopathology* 2001, 38: 403 – 408.
- [15] Matias-Guiun X, Pau c, Prat J.  
Mullerian Inhibiting substance, alpha inhibin, and CD99 expression in  
sex cord-stromal tumors and endometrioid ovarian carcinomas  
resembling sex cord-stromal tumors.  
*Human Pathol.* 1998, 29, 840-845.
- [16] Dennis M, Frisman M.D, et al.  
Immunostain class list given 1 diagnostic class.  
An immunohistology query system 2002.
- [17] Lal A, Bourtsos EP, Nayar R, Defias DV.  
Cytologic features of granulosa cell tumors in fluids a fine needle  
aspiration specimens.  
*Acta Cytol.* 2004;48(3):315-20.

- [18] Pautier P.  
Tumeur de la granulosa adulte de l'ovaire.  
Th. Med, Paris 5, Cochin-Port Royal, 1990 :70.
- [19] Eddie D.A.S  
Hormonal activity with ovarian tumors.  
j.Obstet. Gynecol. Br. Common W. 1967; 74: 283-285.
- [20] N. Kalfa [a,b](#), P. Philibert [a](#), C. Patte [c](#), E. Thibaud [d](#), C. Pienkowski [e](#),  
A. Ecochard [a](#), B. Boizet-Bonhoure [f](#), M. Fellous [g](#), C. Sultan [a,h](#).  
Juvenile granulosa-cell tumor: Clinical and molecular expression  
Gynecologie Obstetrique & Fertilité 37 (2009) 33–44.
- [21] Tinsley Schumer S, Cannistra A.  
Granulosa Cell Tumor Of the ovary.  
Journal of Clinical Oncology. 2003, 21, 6, 11, 1180-1189.
- [22] Stuart, Dawson.  
Update of granulosa cell tumours of the ovary.  
Curr opin Obstet gynecol.2003,15,1,33-37.
- [23] Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V.  
Tumeurs à cellules de la granulosa.  
Bull cancer. 2000, 87: 10: 709-14.
- [24] Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB.  
Granulosa cell tumors of the ovary: A clinicopathological study of 118  
cases with long term follow up.  
Gynecol Oncol. 1979, 7:136-152.

- [25] Björkholm E, Silversward C.  
Prognostic factors in granulosa cell tumors.  
Gynecol oncol. 1981, 11, 261-274.
- [26] ohel G, Kaneti H, Scheker JG.  
Granulosa cell tumors in Israel : A study of 172 casaes.  
Gynecol Oncol. 1983, 15: 278-286.
- [27] Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, et al.  
Granulosa cell tumors of the ovary : Prognostic factors and outcome.  
Gynecol Oncol.1994, 52, 50-55.
- [28] Fox H, Agrawal K, Langley FA.  
A clinicopathological study of 92 cases of granulosa cell tumors of the  
ovarywith special reference to the factors influencing prognosis.  
Cancer. 1975,35:231-241.
- [29] Savage P, Constenla D, Fisher C, et al.  
Granulosa cell tumors of the ovary : Demographics, survival and the  
management of advanced disease.  
Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998, 10, 242-245.
- [30] Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, et al.  
Ovarian Stimulation and granulosa cell tumor.  
Lancet. 1993,341: 986-988.

- [31] The Cancer and Steroid Hormone Study Of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use.  
N Engl J L 1987, 316, 650:655.
- [32] Raiss M, Bougtab A, Hachi H, Benjelloun S.  
Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire.  
Onconews. 2004, 19: 19-23.
- [33] Vesco K, Carney ME.  
Granulosa cell tumor of the ovary: extensive late recurrence after initial occult microscopic disease.  
Obstetrics et Gynecology 2002, Vol 99, part2 : 888-891.
- [34] Lansac J, Lefloch O, Fetissof F, Lemarie E, Bougnoux P,  
Cancers de L'ovaire. Chapitre IV.  
Cancers Gynécologiques. 175-225.
- [35] I. Ray-Coquard, E. Pujade-Lauraine, P. Pautier, P. Méeus, P. Morice, I. Treilleux,  
P. Duvillard, J. Alexandre, M.-C. Vacher-Lavenu, F. Selle, J.-P. Guastalla, C. Lhommé  
Tumeurs rares de l'ovaire : stratégies thérapeutiques et organisation de la prise en charge  
2013 Elsevier Masson SAS.

- [36] Pautier P, et al.  
Adult granulosa cell tumor of the ovary : a retrospective study of 45 Cases. *Int J Gynecol cancer*. 1997; 7: 58-65.
- [37] Cronjé HS, et al.  
Review of the granulosa – Theca cell tumors from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry.  
*Am J Obstert Gynecol*. 1999; 180: 2 : 1 : 323-327.
- [38] Case records of the Massachusetts General Hospital : Weekly Clinicopathological exercises- Case 10-1995, a 56 year old women with abdominal pain, anemia and a pelvic mass.  
*N Engl J Med* 1995, 332; 876-881.
- [39] Lee WL, et al.  
Hemoperitoneum is an initial presentation of recurrent granulosa cell tumors of the ovary.
- [40] Acharki A, Sahraoui S, Bouras N, Tawfik N, Jouhadi H, et al.  
Les tumeurs de la granulosa : Etude de 9 cas et revue de la littérature  
*Rev Fr Gynécol Obstet*. 1998 ; 93 ; 6 447-451.
- [41] Willemsen W, Kruitwagen R.  
Ovarian stimulation and granulosa cell tumor.  
*Lancet*. 19; 341 : 986 – 988.
- [42] Sharony R, Aviram R, Fishman A et al.  
Granulosa cell tumors of the ovary ; do they have any unique. Ultrasonographic and color Doppler Flow features .  
*Int J Gynecol Cancer*. 2001; 11 ; 229 – 233.

- [43] I. Millet a,\*, G. Rathatb, H. Perrochiac, D. Hoaa,  
S. Mériageuda, F. Curros-Doyona, P. Taourela  
Aspect en imagerie des tumeurs de la granulosa de  
l’ovaire.  
Journal de radiologie (2011) **92**, 236—242.
- [44] Ardaens Y, Coquel P.  
Imagerie des kystes et des tumeurs de l’ovaire.  
EMC, Gynécologie, 680-A29, 2000, 13P.
- [45] Kurioka H et al.  
Département d’Obstétrique et de Gynécologie au Japon 1998.
- [46] Roinson JB, et al.  
Extraovarian granulosa cell tumor.  
Gynecol Oncol. 1999 ; 74 : 123 – 127.
- [47] Keitoku M, Konishi I, Nanbu K,n Yamamoto S, Mandai M, et al.  
Extraovarian sx cord stromal tumor : case report and review of the  
literature.  
Int Gynecol Pathol. 1997; 16(2) : 180-185.
- [48] Clemen PB, Scully RE.  
Uterine tumors resembling ovarian sex cord-stromal tumors.  
Aclinicopathologic analysis of 14 cases.  
Am J clin Pathol. 1976, 66: 512-525.

- [49] N. Kalfa a,b, P. Philibert a, C. Patte c, E. Thibaud d, C. Pienkowski e, A. Ecochard a, B. Boizet-Bonhoure f, M. Fellous g, C. Sultan a,h.  
Tumeurs juvéniles de la granulosa : expression clinique et moléculaire  
*Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 37 (2009) 33–44
- [50] Hachi H, Othmany A, Douayri A, Bouchikhi C, Tijami F, et al.  
Association d'une tumeur ovarienne de la granulosa juvenile à un syndrome de Mffucci.  
*Gynécol Obstét Fertil.* 2002 ; 30 : 692-5.
- [51] Stephen D, Frausto MS, John P, Geisler MD, et al.  
Late recurrence of juvenile granulosa cell tumor of the ovary.  
*Am J Obstet Gynecol.* 2001; 191: 366-7.
- [52] Honda T, Fukasawa H, et al.  
Androgenic adult granulosa cell tumor with prolongation of the activated partial thromboplastin time in a 29 year old woman.  
*BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2003  
110 : 433-435.
- [53] Lappôhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, et HW de Bruijn.  
Inhibin as a marker for granulosa cell tumors.  
*Eng J M* 1989, 321 :790-793.
- [54] Rey RA, Lhomme C, Marcillac I et al.  
Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary : comparative study with serum alpha inhibin and estradiol.  
*Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 958-965.

- [55] Pautier P, et al.  
Intérêt de l'inhibine comme marqueur tumoral dans les tumeurs de la granulosa. Mise au pont à propos de six cas supplémentaires traités à l'institut Gustave – Roussy.  
Bull Cancer. 1995 ; 82 : 557-560.
- [56] Abe Y et al.  
High concentrations of plasma immunoreactive inhibin during normal pregnancy in women.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990; 71: 1: 133-137.
- [57] Mc Lachlan RI, Robertson DM, Healy DL, et al.  
Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal Menstrual cycle.  
J Clin Endocrinol Metab. 65: 954-961.
- [58] Matzuk MM, Finegold MJ, Su JJ, Hsueh AJW, Bradley A.  
Inhibin is a tumor suppressor gene with gonadal specificity in mice.  
Nature.1992;29-465-468.
- [59] Healy DL, et al.  
Elevated serum inhibin concentration in postmenopausal women with ovarian tumors.  
The New England Journal Of Medicine 1993, Vol 329; N 21 : 1539-1542.

- [60] Salhi, et al.  
The anti Müllerian hormone type II receptor, insights into the binding domains recognized by a monoclonal antibody and the natural ligand.  
Biochem J. 2004; 1; 379(Pt3): 785-93.
- [61] Lane A H, et al.  
Diagnostic utility of müllerian inhibiting substance determination in.  
Patients with primary and recurrent granulosa cell tumors.  
Gynecol. Oncol. 1999; 73: 51-55.
- [62] Rey R, et al.  
Anti mullerian hormone is a specific marker of sertoli-and granulosa-cell origin in gonadal tumors.  
Human Pathology, 2000, Vol 31: No 10 ; 1202-1208.
- [63] Lee MM, Dobahoe PKn Hasegawa T et al.  
Mullerian inhibiting substance in humans normal levels from infancy to adulthood.  
J Clin End inol Metab 1996; 81:571-576.
- [64] Long WQ, et al.  
Detection of minimal levels of serum anti müllerian hormone during follow up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme- linked immunosorbent assay.  
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000, 85: 540-544.

- [65] Raiss M, Bougtab A, Hachi H, Benjelloun S.  
Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire.  
Onconews. 2004, 19 : 19-23.
- [66] Evans A, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF.  
Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors  
Obstet Gynecol. 1980, 55: 231-8.
- [67] Lack, EE, Perez Atayde ARn et al.  
Granulosa theca cell tumors in premenarchel girls : A clinical and  
pathologic study of ten cases.  
Cancer. 1981;48: 1846-54.
- [68] Zaloudek C, Norris HJ.  
Granulosa tumors of the ovary in children : a clinical and  
pathologic study of 32 cases.  
Am J Surg Thol 1982;6:503-12.
- [69] Emmanuelle Bompas, Gilles Freyer, Danielle Vitrey, Véronique Trillet-  
Lenoir.  
Tumeur à cellules de la granulosa : revue de la littérature  
Bulletin du Cancer. Volume 87, Numéro 10, 709-14, Octobre 2000,  
Synthèses.
- [70] Schwartz PE, Smith JP.  
Treatment of ovarian stomal tumors.  
Am J Obstet Gynecol. 1976:125:402-408.

- [71] Malkasian G Webb MJ, Jorgensen EO.  
Observations on chemotherapy of granulosa cell carcinomas and malignant ovarian teratomas.  
Obstet Gynecol. 1974; 44: 885-888.
- [72] Neville AJ, Gilchris KW, Davis TE.  
The chemotherapy of granulosa cell tumors of the ovary : Experience of the Wisconsin Clinical Cancer Center.  
Med Pediatr Oncol. 1984. 12: 397-400.
- [73] Barlow JJ, Piver MS, et al.  
Adriamycin and bleomycin, alone and in combination, in gynecologic cancers.  
Cancer. 1973; 32: 735-43.
- [74] Jaccobs AJ, Deppe G, Cohen CJ. Combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumor with cis platinum and doxorubicin.  
Gynecol Oncol 1982; 14 : 294-7.
- [75] Camlibel FT, Caputo TA.  
Chemotherapy of granulosa cell tumors.  
Am J Obstet Gynecol. 1983 : 145 : 763-5.
- [76] Kaye SB, Davies E.  
Cyclophosphamide, adriamycin, and cis-platinum for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker.  
Gynecol Oncol. 1986: 24: 261-4.

- [77] Gershenson DM, Copeland LJ et al.  
Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin,  
Doxorubicin et cyclophosphamide.  
Obstet Gynecol. 1987 : 70 : 765-9.
- [78] pectasidis D, Amevizakos N, Athanassiou AE.  
Cisplatin-Containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell  
tumours of the ovary.  
Ann Oncol. 1992;3:316-8.
- [79] Colombo N, Sessa C, Landoni F, et al.  
Cisplatin, Vinblastine and bléomycin combination chemotherapy in  
metastatic granulosa cell tumor of the ovary.  
Obstet Gynecool 1986; 67: 265-268.
- [80] Pecorelli S, Wagenaar H Cn et al.  
Cisplantin, Vinblastine and Bleomycin ; Combination Chemotherapy in  
Recurrent of Advanced Granulosa (-Theca) Cell Tumours of the  
Ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study.  
Eur J Cancer 1999; 35:9 1331:-1337.
- [81] Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S, and de palo G.  
Cisplatinum/ vinblastine/ bleomycin Combination chemotherapy in  
advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary.  
Gynecol Oncol. 1990; 36: 3 317-320.

- [82] Gershenson DM, Morris M, et al.  
Treatment Of Poor- Prognosis Sex Cord-Stromal Tumors of the Ovary  
With the Combination of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin.  
Obstetrics and Gynecology. 1996; 87: 4 527-531.
- [83] Howard Dn Homesly MD, et al.  
Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Combination Therapy of Ovarian  
Granulosa Cell Tumors and Other Stromal Malignancies : A  
Gynecologic Oncology Group Study.  
Gynecolc Oncol 1999; 72: 131-137.
- [84] Maxwell Gl, Soisson AP, Miles P.  
Failure of gonadotropin releasing hormone therapy in patients with  
Metastatic ovarian sex cord stromal tumors.  
Oncology. 1994;51 : 356-9.
- [85] Lee W, Mrcog, et al.  
Radiotherapy for the Treatment of Metastatic Granulosa Cell Tumor in  
the Mediastinum : A Case Report.  
Gynecol Oncol, 1999;73 : 455-460.
- [86] Judith K, Wolf MD et al.  
Radiation Treatment of advanced or Recurrent Granulosa Cell Tumor  
Of the Ovary.  
Gynecol Oncol. 1999: 73: 35-41.

- [87] Hardy RD, Bell JG, Nicely C J, Reid GC  
Hormonal Treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary ;  
Case report and review of the literature.  
Gynecol Oncol. 2005K 8656-869.
- [88] Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lents S S, Mannel R, Andersen W.  
Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study.  
Gynecol oncol.2004 ;92 :10-4.
- [89] Herzog TJ.  
What is the clinical value of adding tamoxifen in progestins in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer.  
Gynecol Oncol. 2004 ; 92 :1-3.
- [90] Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Leminen A.  
Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumour at a fertile age.  
Human Reproduction. 2000 ; 15 :3 :589-593.
- [91] Pankratz E, Boyes D A, White G W.  
Granulosa cell tumors ; a clinical review of 61 cases.  
Obstetrics and Gynecology. 1978 ; 52 : 6, December.

- [92] Miller B E, Barron B A, Wan J Y, Delmore J E, Silva EG, Gershenson DM.  
Prognostic Factors in Adult Granulosa Cell Tumor of the Ovary.  
Cancer. 1997 ; 79 : 10 : 1951-5.
- [93] Fox H.  
Pathologic Prognostic factors in early stage adult-type granulosa cell tumors of the ovary.  
Int J Gynecol Cancer. 2003 ; 13 : 1-4.
- [94] Fyjimoto T et al.  
Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary.  
Acta Obstet Gynecol Scand. 2001.80 : 1069 – 1074.
- [95] Hines JF, Khalifa MA et al.  
Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis : a case report and review of the litterature.  
Gynecol O,col. 1996 ; 60 : 3 : 484-8.
- [96] Sasano et al.  
Pulmonary multiple metastases of ovarian granulosa cell tumor 15 years after initial diagnosis.  
Japan J Thorac. Cardiovasc. Surg.2000; 48:655-658.
- [97] Camlibel FT, Caputo TA.  
Chemotherapy of granulosa cell tumors.  
Am J Obstet Gynecol. 1983 : 145 : 763-5.

## *Serment d'Hippocrate*

*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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

## أورام خلايا الكرانيلوزا الكبار

بصدد 12 حالة بالمعهد الوطني للتكنولوجيا بالرباط

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: هند عبو**

المزودة في: 15 فبراير 1986 بالبروج (سطات)

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أورام الكرانيلوزا - المبيض - فرط الإستروجينية - إنهيبيين - علاج الورم.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: ليلى جرندي

أستاذة في طب الأشعة

مشرف

السيد: حفيظ حاشي

أستاذ الجراحة العامة

أعضاء

السيد: زكي الحنشي

أستاذ في طب النساء

السيد: طيب كبداني

أستاذ مبرز في طب العلاج بالأشعة